

E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri

Effects of Vitamins E, A and C as Antioxidants on the Immune System

Çağla PINARLI¹ 

Derleme Makale Review Article

Geliş tarihi/Received:
27.04.2023

Son revizyon teslimi/Last
revision received:
23.05.2023

Kabul tarihi/Accepted:
08.06.2023

Yayın tarihi/Published:
20.06.2023

Atıf/Citation:

Çınarlı, Ç. (2023). E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri. *Journal of Kocaeli Health and Technology University*, 1(1), 39-47.

DOI:

Öz

Vitaminlerin sağlık üzerine pek çok olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu noktada A vitamini, C vitamini ve E vitamini antioksidan rolleriyle ön plana çıkmaktadır. Güçlü antioksidan etkiye sahip olan bu vitaminler hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemi üzerinde pek çok etkiye sahiptir. Bu derlemenin amacı A, C ve E vitaminlerinin antioksidan olarak immün sistem üzerine etki mekanizmalarının değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: A vitamini, Antioksidan, Bağışıklık sistemi, C vitamini, E vitamini

¹ İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Öğr. Gör., cagla.pnrl@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8733-8148

ABSTRACT

Vitamins have many positive effects on health. At this point, vitamin A, vitamin C and vitamin E come to the fore with their antioxidant roles. These vitamins, which have strong antioxidant effects, have many effects on both the innate and adaptive immune systems. The aim of this review is to evaluate the mechanisms of action of vitamins A, C and E as antioxidants on the immune system.

Keywords: Vitamin A, Antioxidant, Immune system, Vitamin C, Vitamin E

Giriş

Bağışıklık sisteminin hücreleri, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkisi olanlar olarak ayrılmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık, istilacı bir patojenlere karşı ilk tepkidir. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin hücreleri arasında fagositler (örneğin makrofajlar ve monositler), nötrofiller, dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve diğerleri bulunur. Doğuştan gelen yanıt hızlıdır, ancak özelleşmemiştir ve genellikle adaptif immün yanıtta daha az etkilidir. Adaptif bağışıklık tepkisi, bir patojeni spesifik olarak tanıma ve ona tekrar maruz kaldığında onu hatırlama yeteneğine sahiptir. T hücreleri, antijen tanıma ve bağışıklık tepkisinin koordinasyonunda kritik rol üstlenmiştir. Doğru bir şekilde çalışan bağışıklık sistemi, sağlığın sürdürülmesinde oldukça önemlidir (Childs vd., 2019). Antioksidanlar, serbest radikallere karşı hücre hasarını önleyen ve hem hayvanlarda hem insanlarda optimum sağlığın korunması için kritik olan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Tüm canlı sistemlerde, aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin zararlı etkilerinden kaçınmak ve bağışıklık hücrelerinin zarar görmesini önlemek için hücreler yeterli düzeyde antioksidan savunmaya ihtiyaç duymaktadır. Diyetle yaygın olarak bulunan E vitamini, C vitamini, β -karoten, selenyum gibi antioksidanlar, sağlık üzerine olumlu etkilere sahiptir (A. Puertollano vd., 2011). Bu bilgiler dahilinde bu çalışmanın amacı, A, C ve E vitaminlerinin immün sistem üzerine etkilerini ve bu vitaminlerin antioksidan rollerini güncel kanıtlarla derlemektir.

1. E Vitaminine Genel Bakış

E vitamininin (α -tokoferol) keşfi, üremede gerekli olan hayati bir bileşen olarak 1922' de gerçekleşmiştir. Bugün, α -, β -, γ - ve δ -tokoferol ve α -, β -, γ - ve δ tokotrienol olmak üzere doğal olarak oluşan sekiz E vitamini izoformu vardır. E Vitamini, kromanol halkasından hidrojen vererek serbest radikalleri doğrudan nötralize edebilen güçlü bir antioksidandır (Meganathan & Fu, 2016).

α -Tokoferol, E vitamininin en baskın formu olarak kabul edilir. Karaciğerdeki α tokoferol transfer proteini esas olarak α -tokoferölü bağlamaktadır. Bu durum tokotrienollerin göz ardı edilmesine neden olmuştur. Tokotrienollerini inceleyen tüm E vitamini yayınları, %3'lük bir orana sahiptir. Bununla birlikte, tokotrienollerin, α -tokoferole göre üstün antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Peh vd., 2016).

E vitamininin besin kaynaklarına bakıldığında, çoğunlukla sebzelerde, bitkilerde ve bitkisel yağlarda bulunmaktadır. E vitamininin farklı izoformlarına göre besin kaynaklarına göre farklılık göstermektedir. Örneğin, α -tokoferol badem, avokado, fındık, yer fıstığı gibi besinlerde bulunurken, β -tokoferol kekik, haşhaş gibi besinlerde, γ -tokoferol ceviz, antep fıstığı, susam gibi besinlerde, δ -tokoferol ahudududa, tokotrienoller ise pirinç kepeği yağı, palm yağı gibi besinlerde bulunmaktadır (Frega vd., 1998; U.S. Department of Agriculture, t.y.).

1.2. Antioksidan Olarak E Vitamini

E vitamini, en güçlü antioksidanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Antioksidan özelliği, serbest radikalleri veya ROS nötralize etmek için hidrojen veren tokokromanollerin aromatik halkasından hidrosil grubuna atfedilmektedir (Peh vd., 2015). Serbest radikallerin hücre zarına saldırması, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklardan sorumlu olan peroksil radikallerine ve lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (Hemalatha & Rao, 2004). Olası mekanizmaya bakıldığında ilk olarak, tokotrienoller, hücre zarı çift tabakasında daha düzgün bir şekilde dağılmıştır (Palozza vd., 2006). İkinci olarak, tokotrienoller, doymamış izoprenoid yan zinciri nedeniyle fosfolipidler üzerinde daha güçlü bir düzensizlik etkisine sahiptir, bu da kromanol halkası üzerinde "ark" yapısına neden olur, böylece lipid radikalleri ile daha etkili bir etkileşim sağlar (Ahsan vd., 2014). Son olarak, tokotrienoller, kromanoksil radikallerinden tokoferollere göre daha yüksek bir geri dönüşüm verimliliğine sahiptir (Packer vd., 2001).

E vitamininin reaktif nitrojen türleri (RNS) üzerindeki antioksidan etkinliği son zamanlarda fazlaca dikkat çekmektedir. RNS, nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit (NO₂) ve peroksinitriti içerir. α-tokoferolün NO₂ ile reaksiyonu bir nitrozatlama maddesi verirken, γ-tokoferol nitrozan türler oluşturmadan NO₂'yi NO'ya çevirir (Cooney, 1995).

1.3. İmmün Sistem ve E Vitamini

E vitamini, bağışıklık fonksiyonunu düzenlediği bilinen en etkili mikrobesein öğelerinden biridir. Bu durum kısmen, hücre zarında çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna karşı koruyucu etkisinden kaynaklanır. Böylece yüksek metabolik aktivite ve patojenlere karşı normal savunma görülür ve oksidatif stres önlenir (Lewis vd., 2019). Hayvan ve insan çalışmaları, E vitamini eksikliğinin hem humoral (antikor üretimi) hem de hücre aracılı bağışıklık fonksiyonlarını bozduğunu göstermiştir (14).

Hayvanlarda E vitamini takviyesi; timik T hücre farklılaşması, lenfosit proliferasyonu, interlökin-2 (IL-2) üretimi, yardımcı T hücresi aktivitesi ile T hücre aracılı fonksiyonlarda iyileşme görülmüştür (Meydani vd., 1986; Y. Wang & Watson, 1994). Doğal öldürücü hücre aktivitesi ve makrofaj fagositik kapasitesi dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonları da E vitamini takviyesi ile artabilir. Özellikle ileri yaştaki bireylerde E vitamini takviyesi, bağışıklık ve inflamasyon tepkilerinin iyileşmesinde etkili görünmektedir (De La Fuente vd., 2008).

1.4. E Vitamininin İmmünoregülatör Etkilerinin Mekanizmaları

E vitamini, bağışıklık hücreleri üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir ve çoğu kanıt, T hücre işlevi üzerindeki etkilere odaklanan çalışmalardan elde edilmiştir. Diğer hücreler üzerindeki etkilere benzer şekilde, reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılmasının ve oksidatif stresin azaltılmasının, E vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinde önemli bir rol oynadığı genel olarak kabul edilmektedir. Membran bütünlüğü, inflamasyon, sinyal iletimi ve hücre bölünmesi oksidatif strese duyarlı süreçlerdir (Lewis vd., 2019).

Bağışıklık hücreleri, önemli düzenleyici genleri modüle etmek için, dış sinyallerin farklı sinyal iletim mekanizmaları yoluyla plazmaya ve çekirdeğe çevrildiği birincil alan olduğundan, bağışıklık hücreleri, hücre zarı kompozisyonuna ve yapısına büyük ölçüde bağımlıdır (X. Wang, 1999). Yaşlı farelerden alınan izole edilmiş dalak saf T hücreleri, genç farelerden alınan T hücrelerine kıyasla IL-

2'yi bölme ve üretme konusunda önemli ölçüde daha düşük bir yeteneğe sahip görülmüştür (Adolfsson vd., 2001).

E vitamini, proinflatuar sitokinler ve bir lipid aracı olan prostaglandin E2 (PGE2) gibi inflamatuvar aracılardan modülasyonu yoluyla T hücreleri üzerinde dolaylı düzenleyici etkilere sahiptir (Meydani vd., 2005). PGE2, baskılanmış T hücresi tepkisine yol açan siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırmak için adenilat siklazı aktive eder. PGE2; T hücre proliferasyonunun inhibisyonu, IL-2 reseptör ekspresyonu, IL-2 üretimi dahil olmak üzere hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemini etkiler (21,22).

2. A Vitaminine Genel Bakış

A vitamini, alisiklik bir halka içeren bir doymamış monohidrik alkol grubudur ve yağda çözünür. 1928' de Green ve Mellandy, A vitamininin organizmaların antiinflamatuvar yanıtını artırabileceğini bildirmiş ve "anti inflamasyon vitamini" olarak adlandırmıştır. Daha sonra, A vitamininin antiinflamatuvar kapasitesi 1980' lerde ve 1990'larda geniş çapta incelenmiştir. A vitamini, retinol, retinal ve retinoik asit (RA) formunda bulunur. RA, biyolojik olarak aktif formdur ve iki önemli türevde bulunur (Green & Mellanby, 1928; Kolb, 1981).

A vitamininin besin kaynaklarına bakıldığında, yeşil yapraklı sebzeler, havuç, bal kabağı, karaciğer, süt, yumurta, palm yağı örnek verilebilir (Gilbert, 2013).

2.1. Antioksidan Olarak A Vitamini

A vitamininin antioksidan aktivitesi farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bu radikaller hücrenin lipid fazında peroksidasyonu yaymadan ve hidroperoksitler üretmeden önce, peroksil radikalleri ile birleşerek zincir kırıcı antioksidan görevi görebilir. Peroksil radikallerini stabilize etmenin yanı sıra, A vitamininin radikal türler tarafından doğrudan oksitlendiği, 5,6-retinoid epoksit ürettiği ve böylece lipid radikalini stabilize ettiği bulunmuştur (Palace vd., 1999).

2.2. İmmün Sistem ve A Vitamini

RA, nükleer retinoik asit reseptörü (RAR) proteininin ligandıdır. RAR ailesinin üç ana üyesi vardır (α (izoformlar a1-2), β (izoformlar b1-4) ve γ) (27). Nükleer RAR, hücre tipine ve dokuya göre gen transkripsiyonunu düzenleyen, ligand aktive eden bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görmektedir (Repa vd., 1993). RA' nın RAR' a bağlanması, corepressor kompleksinin salınmasına ve koaktivatör proteinlerle birleşmesine, ardından hedef genlerin değiştirilmiş transkripsiyonuna ve nihayetinde hücre fonksiyonunda değişikliklere yol açar. RA ayrıca sitokrom P450 ailesi tarafından daha polar metabolitlere oksidasyona uğrar. Lipofilik molekül olan RA, sentezlendiği hücre içinde hareket edebilir (otokrin) veya yakındaki hücrelerde parakrin bir şekilde hareket edebilir (Taimi vd., 2004).

RA' nın daha önce hem proliferasyonu teşvik ettiği hem de timositlerin apoptozunu düzenlediği gösterilmiştir (Riabroy & Tanumihardjo, 2014). Farelerde A vitamini eksikliği hem T hücresi aracılı hem de antikora bağımlı immün yanıtlarda kusura yol açabilmektedir (Van Bennekum vd., 1991). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerinin farklılaşması, olgunlaşması ve işlevinin düzenlenmesinde A vitaminini önemli rol oynamaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, fagositoz ve sitotoksik aktivite yoluyla immüno-düzenleyici işlevler gerçekleştiren doğal öldürücü T hücrelerinin aktivasyonu yoluyla patojen istilasına anında yanıt başlatan makrofajlar ve nötrofillerden oluşur.

Kolonik CD169 + makrofajların düzgün gelişimi ve farklılaşması için A vitamininin gerekli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Hiemstra vd., 2014).

Trans RA; makrofajlarda monosit farklılaşmasını indükleyerek inflamatuvar reaksiyonları inhibe edebilir, makrofajlardan inflamatuvar faktörlerin salınımını inhibe edebilir, kemik iliğindeki M1 makrofajlarının M2 makrofajlarına dönüşmesini indükleyebilir (Vellozo vd., 2017). Trans RA, nötrofillerin çekirdeğindeki RA reseptörüne etki ederek mTOR (rapamisin memeli hedefi) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla nötrofil farklılaşmasını ve heterojenliği indükler. Bu yol, nötrofil hücre dışı tuzaklarını ve sitotoksisiteyi artırarak birden fazla tümör hücresinin etkili bir şekilde öldürülmesine izin verir. RA, IFN- γ (interferon gama) ekspresyon seviyesini düşürerek ve IL-5 sekresyonunu artırarak, doğal öldürücü T hücrelerinin erken farklılaşma aşamasında düzenleyici bir rol oynar (Shrestha vd., 2017). Dendritik hücreler, güçlü ve çok yönlü antijen sunan hücrelerdir ve doğal ve adaptif immün yanıtı düzenleyebilen bağışıklık sistemimizin özel nöbetçileridir. Trans RA, dendritik hücrelerin öncüllerinin farklılaşmasını düzenleyebilir (Worbs vd., 2017).

2.3. A Vitamininin T Hücreler Üzerine Etkisi

T hücreleri, kemik iliğinden üretilir. T hücreler, olgun T hücrelerine dönüşmek için timusa göç eder ve hedeflenen periferik lenfoid dokulara taşınır. Bağırsaklarda lamina propriada RA, CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin bağırsakta yerleşmesi için temel bir düzenleyicidir. Diğer bir ifadeyle RA, T hücresi göçünü indüklemektedir (Mora & Von Andrian, 2006). Düzenleyici T hücreleri (Treg), bağışıklık toleransını koruyan ve otoimmün yanıtı düzenleyen T hücrelerinin bir alt popülasyonudur (Zheng vd., 2007). Foxp3, Treg'lerin farklılaşması ve efektif fonksiyonu için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür. Trans RA, Foxp3 ekspresyonunu artırır, böylece saf T hücrelerinin Treglere farklılaşmasını indükler ve IL-17 ekspresyonunu inhibe eder. Trans RA' nın Treg'lerin farklılaşmasını indüklemenin yanı sıra, Trans RA'nın hem Treg'lerin stabilitesini hem işlevselliğini hem de immüno-düzenleyici fonksiyonlarını arttırdığını ve koruduğunu bildirilmiştir (Ma vd., 2013).

2.4. A Vitamininin B Hücreler Üzerine Etkisi

B hücreleri tarafından antikor üretilmektedir. Antikorlar, belirli bir immünooglobulin sınıfını temsil eder (Pantazi vd., 2015). RA'nın B hücrelerine doğrudan RA reseptörü yoluyla etki ettiği ve böylece IgA sentezini ve sekresyonunu etkilediği görülmüştür. Treg'ler B hücre yanıtının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğundan, RA'nın B hücreleri de etkilemesi oldukça muhtemel olarak düşünülmektedir (Ghodratizadeh vd., 2014).

İmmün hücrelerin spesifik IgE antikorları aracılığıyla antijen uyarımı, çoğu otoimmün koşulda yer alan hızlı, spesifik bir aşırı duyarlılık yanıtına neden olmaktadır. Kanıtlar, RA' nın IgE baskılayıcı aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Trans RA' nın IgE üzerindeki inhibitör etkisi esas olarak IgE' nin RA reseptörü aracılığıyla sentezini ve salgılanmasını aşağı regüle etmesine dayanmaktadır. Düzenleyici B hücreleri, immünomodülatör işlevlere sahip bir B hücre alt grubu sınıfıdır. Yapılan araştırmalarda RA' nın Breg aktivitesine modüle ettiği ve kolit, artrit ve lupus üzerinde iyileştirici etkilere sahip olabileceği görülmüştür (Heine vd., 2018).

3. C Vitaminine Genel Bakış

Askorbik asit olarak da adlandırılan C vitamini, skorbütü önlemedeki rolüyle tanımlanmış bir karbonhidrat molekülüdür. Vitamini, elektron verme yeteneğine sahip güçlü bir antioksidandır. Aynı

zamanda gen düzenleyici enzim ailesi için bir kofaktördür. C vitamini hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sisteminin çeşitli hücrel işlevlerini destekleyerek bağışıklık savunmasına katkıda bulunur. C vitamini epitel bariyer fonksiyonu destekleme ve oksidatif strese karşı koruma gibi özelliklere de sahiptir (Carr & Maggini, 2017).

C vitamininin besin kaynaklarına bakıldığında; turunçgiller, yeşil biber, kırmızı biber, çilek, domates, brokoli, brüksel lahanası, şalgam ve diğer yapraklı sebzelerde bulunur. Hayvansal kaynaklarda C vitamini içeriği düşüktür ve genellikle <30-40 mg/100 g'dır. Bu nedenle bitkisel kaynaklar, 5.000 mg/100 g'a kadar çıkan yüksek C vitamini içeriği ile önem kazanmaktadır (Chambial vd., 2013).

3.1. Antioksidan Olarak C Vitamini

Oksidanlar, üç genel biyomolekül sınıfı ile reaksiyona girebilir. Bunları kabaca hücrenin dış zarından hücrenin iç kısmına kadar buldukları sraya göre sınıflandırıldığında: lipid, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) olarak bilinmektedir. Askorbik asit, 6 karbonlu molekülün ikinci ve üçüncü karbonları arasındaki çift bağdan iki elektron verir. C vitaminine antioksidan etkisini bu özellik sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu reaksiyonun doğası gereği, C vitamininin kendisi bu süreçte oksitlenir. Bir elektron kaybindan sonra oluşan tür, bir serbest radikal, semidehidroaskorbik asit veya askorbil radikalidir. Diğer serbest radikallerle (eşleşmemiş elektrona sahip bir tür) karşılaştırıldığında, askorbil radikali 10^{-5} saniyelik yarılanma ömrü ile nispeten karardır ve oldukça reaktif değildir. Bu özellik, askorbatın neden tercih edilen bir antioksidan olabileceğini açıklamaktadır. Basit bir ifadeyle, reaktif ve muhtemelen zararlı bir serbest radikal askorbat ile etkileşime girebilir. Reaktif serbest radikal azalır ve onun yerine oluşan askorbil radikali daha az reaktif olur. Daha az reaktif bir bileşimin oluşumu ile reaktif bir serbest radikalın indirgenmesi bazen serbest radikal süpürme veya söndürme olarak adlandırılır. Askorbat bu nedenle kimyasal özelliklerinden dolayı iyi bir serbest radikal süpürücüdür (Bielski vd., 1975; Buettner & Moseley, 1993).

3.2. İmmün Sistem ve C Vitamini

Bağışıklık sistemi üzerinde C vitamininin etkisi farklı başlıklar altında değerlendirilebilir. İlk olarak C vitamininin epitel bariyeri üzerine etkilerine bakıldığında; Kollajen sentezini ve stabilizasyonunu artırıp, ROS kaynaklı hasara karşı koruyabilir. Keratinosit farklılaşmasını ve lipid sentezini artırıp, fibroblast proliferasyonunu ve migrasyonunu artırıp yara iyileşmesini hızlandırabilir. C vitamini fagositler (nötrofiller, makrofajlar) üzerinde antioksidan/elektron donörü görevi görür. Motiliteyi/kemotaksiyi geliştirir. Apoptozu kolaylaştırır ve nekrozu/NETosisi (bir hücre ölüm programı) azaltır. C vitamini B- ve T-lenfositlerde farklılaşmayı ve çoğalmayı artırır. Aynı zamanda C vitamini inflamatuvar araçlarla sitokin üretimini modüle edip, histamin seviyelerini azaltabilir (Carr & Maggini, 2017).

Sonuç

Sağlığın sürdürülmesi ve iyileştirilmesinde antioksidan etkisi olan ve bağışıklık sistemini olumlu yönde etkileyen A, C ve E vitaminlerinin potansiyel olumlu etkileri olabileceği, yapılan araştırmalar sonucunda görülmüştür. Altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Maria, P. A., Puertollano, E., Alvarez de Cienfuegos, G., & A. De Pablo, M. (2011). Dietary Antioxidants: Immunity and Host Defense. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(14), 1752-1766. <https://doi.org/10.2174/156802611796235107>
- Adolfsson, O., Huber, B. T., & Meydani, S. N. (2001). Vitamin E-Enhanced IL-2 Production in Old Mice: Naive But Not Memory T Cells Show Increased Cell Division Cycling and IL-2-Producing Capacity. *The Journal of Immunology*, 167(7), 3809-3817. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.3809>
- Ahsan, H., Ahad, A., Iqbal, J., & Siddiqui, W. A. (2014). Pharmacological potential of tocotrienols: A review. *Nutrition & Metabolism*, 11(1), 52. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-52>
- Bielski, B. H. J., Richter, H. W., & Chan, P. C. (1975). SOME PROPERTIES OF THE ASCORBATE FREE RADICAL. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 258(1 Second Confer), 231-237. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29283.x>
- Buettner, G. R., & Moseley, P. L. (1993). EPR Spin Trapping of Free Radicals Produced by Bleomycin and Ascorbate. *Free Radical Research Communications*, 19(sup1), s89-s93. <https://doi.org/10.3109/10715769309056s89>
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Chambial, S., Dwivedi, S., Shukla, K. K., John, P. J., & Sharma, P. (2013). Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(4), 314-328. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0375-3>
- Childs, Calder, & Miles. (2019). Diet and Immune Function. *Nutrients*, 11(8), 1933. <https://doi.org/10.3390/nu11081933>
- Cooney, R. (1995). Products of γ -tocopherol reaction with NO₂ and their formation in rat insulinoma (RINm5F) cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 19(3), 259-269. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)00019-T](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00019-T)
- De La Fuente, M., Hernanz, A., Guayerbas, N., Manuel Victor, V., & Arnalich, F. (2008). Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radical Research*, 42(3), 272-280. <https://doi.org/10.1080/10715760801898838>
- Frega, N., Mozzon, M., & Bocci, F. (1998). Identification and estimation of tocotrienols in the annatto lipid fraction by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75(12), 1723-1727. <https://doi.org/10.1007/s11746-998-0323-1>
- Ghodratizadeh, S., Kanbak, G., Beyramzadeh, M., Dikmen, Z. G., Memarzadeh, S., & Habibian, R. (2014). Effect of carotenoid β -cryptoxanthin on cellular and humoral immune response in rabbit. *Veterinary Research Communications*, 38(1), 59-62. <https://doi.org/10.1007/s11259-013-9584-8>
- Gilbert, C. (2013). What is vitamin A and why do we need it? *Community Eye Health*, 26(84), 65.
- Green, H. N., & Mellanby, E. (1928). VITAMIN A AS AN ANTI-INFECTIVE AGENT. *BMJ*, 2(3537), 691-696. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3537.691>
- Heine, G., Hollstein, T., Treptow, S., Radbruch, A., & Worm, M. (2018). 9-cis retinoic acid modulates the type I allergic immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), 650-658.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.046>

- Hemalatha, S., & Rao, M. V. V. (2004). Sesame lignans enhance antioxidant activity of vitamin E in lipid peroxidation systems. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 262(1/2), 195-202. <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000038235.01389.a9>
- Hiemstra, I. H., Beijer, M. R., Veninga, H., Vrijland, K., Borg, E. G. F., Olivier, B. J., Mebius, R. E., Kraal, G., & Den Haan, J. M. M. (2014). The identification and developmental requirements of colonic CD169 + macrophages. *Immunology*, 142(2), 269-278. <https://doi.org/10.1111/imm.12251>
- Kolb, E. (1981). [Recent findings on the importance of vitamin A and its metabolism in man and laboratory animals]. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 36(23), 897-902.
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4), 487-494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>
- Ma, J., Liu, Y., Li, Y., Gu, J., Liu, J., Tang, J., Wang, J., Ryffel, B., Shen, Y., Brand, D., Liu, Z., & Zheng, S. G. (2013). Differential role of all -trans retinoic acid in promoting the development of CD4+ and CD8+ regulatory T cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 95(2), 275-283. <https://doi.org/10.1189/jlb.0513297>
- Meganathan, P., & Fu, J.-Y. (2016). Biological Properties of Tocotrienols: Evidence in Human Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms17111682>
- Meydani, S. N., Han, S. N., & Wu, D. (2005). Vitamin E and immune response in the aged: Molecular mechanisms and clinical implications. *Immunological Reviews*, 205(1), 269-284. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00274.x>
- Meydani, S. N., Meydani, M., Verdon, C. P., Shapiro, A. A., Blumberg, J. B., & Hayes, K. C. (1986). Vitamin E supplementation suppresses prostaglandin E21 synthesis and enhances the immune response of aged mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, 34(2), 191-201. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(86\)90034-5](https://doi.org/10.1016/0047-6374(86)90034-5)
- Mora, J. R., & Von Andrian, U. H. (2006). T-cell homing specificity and plasticity: New concepts and future challenges. *Trends in Immunology*, 27(5), 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.03.007>
- Packer, L., Weber, S. U., & Rimbach, G. (2001). Molecular Aspects of α -Tocotrienol Antioxidant Action and Cell Signalling. *The Journal of Nutrition*, 131(2), 369S-373S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.369S>
- Palace, V. P., Khaper, N., Qin, Q., & Singal, P. K. (1999). Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(5-6), 746-761. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00266-4)
- Palozza, P., Verdecchia, S., Avanzi, L., Vertuani, S., Serini, S., Iannone, A., & Manfredini, S. (2006). Comparative antioxidant activity of tocotrienols and the novel chromanyl-polyisoprenyl molecule FeAox-6 in isolated membranes and intact cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 287(1-2), 21-32. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9020-7>
- Pantazi, E., Marks, E., Stolarczyk, E., Lycke, N., Noelle, R. J., & Elgueta, R. (2015). Cutting Edge: Retinoic Acid Signaling in B Cells Is Essential for Oral Immunization and Microflora Composition. *The Journal of Immunology*, 195(4), 1368-1371. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500989>
- Peh, H. Y., Ho, W. E., Cheng, C., Chan, T. K., Seow, A. C. G., Lim, A. Y. H., Fong, C. W., Seng, K. Y., Ong, C. N., & Wong, W. S. F. (2015). Vitamin E Isoform γ -Tocotrienol Downregulates House Dust Mite-Induced Asthma. *The Journal of Immunology*, 195(2), 437-444. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500362>
- Peh, H. Y., Tan, W. S. D., Liao, W., & Wong, W. S. F. (2016). Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacology & Therapeutics*, 162, 152-169. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.003>

- Repa, J. J., Hanson, K. K., & Clagett-Dame, M. (1993). All-trans-retinol is a ligand for the retinoic acid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(15), 7293-7297. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.15.7293>
- Riabroy, N., & Tanumihardjo, S. A. (2014). Oral Doses of α -Retinyl Ester Track Chylomicron Uptake and Distribution of Vitamin A in a Male Piglet Model for Newborn Infants. *The Journal of Nutrition*, 144(8), 1188-1195. <https://doi.org/10.3945/jn.114.191668>
- Shrestha, S., Kim, S.-Y., Yun, Y.-J., Kim, J.-K., Lee, J. M., Shin, M., Song, D.-K., & Hong, C.-W. (2017). Retinoic acid induces hypersegmentation and enhances cytotoxicity of neutrophils against cancer cells. *Immunology Letters*, 182, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.01.001>
- Taimi, M., Helvig, C., Wisniewski, J., Ramshaw, H., White, J., Amad, M., Korczak, B., & Petkovich, M. (2004). A Novel Human Cytochrome P450, CYP26C1, Involved in Metabolism of 9-cis and All-trans Isomers of Retinoic Acid. *Journal of Biological Chemistry*, 279(1), 77-85. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308337200>
- U.S. Department of Agriculture. (t.y.). FoodData Central. Geliş tarihi 15 Temmuz 2023, gönderen <https://fdc.nal.usda.gov/>
- Van Bennekum, A. M., Kong, L. R. W. Y., Gijbels, M. J. J., Tielen, F. J., Roholl, P. J. M., Brouwer, A., & Hendriks, H. F. J. (1991). Mitogen Response of B Cells, but not T Cells, is Impaired in Adult Vitamin A-Deficient Rats. *The Journal of Nutrition*, 121(12), 1960-1968. <https://doi.org/10.1093/jn/121.12.1960>
- Vellozo, N. S., Pereira-Marques, S. T., Cabral-Piccin, M. P., Filardy, A. A., Ribeiro-Gomes, F. L., Rigoni, T. S., DosReis, G. A., & Lopes, M. F. (2017). All-Trans Retinoic Acid Promotes an M1- to M2-Phenotype Shift and Inhibits Macrophage-Mediated Immunity to *Leishmania major*. *Frontiers in Immunology*, 8, 1560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01560>
- Wang, X. (1999). Vitamin E and its function in membranes. *Progress in Lipid Research*, 38(4), 309-336. [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(99\)00008-9](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(99)00008-9)
- Wang, Y., & Watson, R. R. (1994). Vitamin E supplementation at various levels alters cytokine production by thymocytes during retrovirus infection causing murine AIDS. *Thymus*, 22(3), 153-165.
- Worbs, T., Hammerschmidt, S. I., & Förster, R. (2017). Dendritic cell migration in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 30-48. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.116>
- Zheng, S. G., Wang, J., Wang, P., Gray, J. D., & Horwitz, D. A. (2007). IL-2 Is Essential for TGF- β to Convert Naive CD4+CD25- Cells to CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells and for Expansion of These Cells. *The Journal of Immunology*, 178(4), 2018-2027. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2018>