

Tüberküloz ve D Vitamini Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi: Güncel Yaklaşımlar

Evaluation of the Association Between Tuberculosis and Vitamin D: Current Approaches

Yücel Büyükdere, Aylin Ayaz

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yücel Büyükdere

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

T: +90 545 540 75 03 E-mail: Dyt.Yucel@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.04.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 12.09.2019

Orcid:

Yücel Büyükdere: <https://orcid.org/0000-0003-2366-8735>

Aylin Ayaz: <https://orcid.org/0000-0002-3543-7881>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2019, 9(4):565-573) DOI: 10.31832/smj.549164

Öz

D vitamini güneş ışınları aracılığıyla deride sentezlenen ve iskelet sistemi üzerinde olumlu etkileri bulunan steroid yapıda bir hormondur. D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki rolü, bağışıklık hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin belirlenmesi ve makrofajlar, monositler ile aktive edilmiş T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinde D vitamininin aktif formunun tanımlanmış olmasıyla saptanmıştır. D vitamini, katelisin ve defensin gibi antimikrobiyal peptidlerin salınımını artırarak, otofajiyi uyararak, Toll benzeri reseptörlerin sinyalizasyonunu değiştirerek, anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak ve dendritik hücrelerle T ve B lenfositlerin regülasyonunu sağlayarak doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini modüle etmektedir. Mycobacterium tuberculosis etkeninin sebep olduğu sistemik bir bakteriyel enfeksiyon olan tüberküloza karşı, D vitamini bu mekanizmalarla olumlu etki göstermektedir. Bu derlemede D vitamininin tüberküloz hastalığı üzerindeki etkilerinin son güncel literatür verilerine göre incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler Bağışıklık; D vitamini; enfeksiyon; tüberküloz.

Abstract

Vitamin D is a steroid hormone synthesized in the skin through sunlight and has positive effects on skeletal system. The role of vitamin D on the immune system have been demonstrated with the detection of vitamin D receptors in immune cells and the discovery that vitamin D can be converted into active form in immune cells such as macrophages, monocytes, activated T cells. Vitamin D modulates the innate and adapted immune system by increasing the release of antimicrobial peptides such as cathelicidine and defensin, stimulating autophagy, modifying Toll-like receptor signaling, increasing the release of anti-inflammatory cytokines and regulating dendritic cells, T and B lymphocytes. Against tuberculosis, a systemic bacterial infection caused by Mycobacterium tuberculosis, vitamin D has a positive effect through these mechanisms. In this review, the effects of vitamin D on tuberculosis are aimed to be analyzed according to the latest current literature.

Keywords Immunity; vitamin D; infection; tuberculosis.

GİRİŞ

D vitamini (DV), yaşam için elzem, yağda çözünen bir maddedir.¹ Bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilmektedir.² DV'nin başlıca 2 formu bulunmaktadır. Bitkilerde ergosterolden sentezlenen formu ergokalsiferol (Vitamin D2) iken; diğer formu olan kolekalsiferol (Vitamin D3) deride ~290-315 nanometre (nm) dalga boyunda ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruziyetle 7-dehidrokolesterolden (7-DHK) fotokimyasal ve termal olarak sentezlenmektedir.¹⁻³ Deride previtamin D3 olarak sentezlenen DV, daha sonra enzimatik olmayan yolla hızlıca D3'e dönüşmektedir.^{1,4} İnsanlarda DV, başlıca derinin epidermal tabakasında sentezlenmesinin yanı sıra morina balığı karaciğeri yağı, süt ve süt ürünleri gibi sınırlı sayıda besinle vücuda alınabilmektedir.^{1,3-5} Hiçbir besin günlük ihtiyacı karşılayacak kadar DV içermediğinden güneş ışığı D vitamininin temel kaynağıdır.² DV ilk kez raşitizm hastalığının tedavisinde tanımlanmıştır.^{3,5} Morina balığı karaciğeri yağı 1827'de anti-raşitik aktivite gösteren çok iyi bir kaynak olarak keşfedilmiş; ancak bu etkiyi sağlayan içeriğindeki aktif bileşen DV olduğu ise yıllar sonra keşfedilmiştir.^{3,5} DV; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezi üzerinde gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemektedir. Biyolojik aktif formu olan 1,25-dihidroksi kolekalsiferol [1,25(OH)2D3 – kalsitriol], nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan D vitamini reseptörü (VDR) aracılığı ile birçok geni regüle ederek hücre farklılaşmasında, apoptozunda ve immün regülasyonda görev almaktadır. Ayrıca otoimmün ve alerjik rahatsızlıklarla enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde rolü bulunmaktadır.² Bu derlemede, DV'nin önemli bir enfeksiyon olan tüberküloz (TB) hastalığı üzerindeki etkilerinin son güncel literatür verilerine göre incelenmesi amaçlanmıştır.

D Vitamini Metabolizması

Deride sentez edilen veya besinlerle alınıp ince bağırsaklardan emilen D3, dolaşımda DV bağlayıcı proteine (DBP)

bağlanıp karaciğere taşınmaktadır. Karaciğerde DV'ye afinitesi yüksek olan 25-hidroksilaz enzimi (CYP2R1) ile hidroksillenmektedir. Oluşan 25-hidroksi DV [25(OH)D] daha sonra böbreklerde 1- α -hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 2. kez hidroksillenerek DV'nin aktif formu olan 1,25(OH)2D3'ü oluşturur.⁴ Bağışıklık hücrelerinde de 1- α -hidroksilaz enzimi bulunmaktadır.¹ Yarılanma-ömrü yaklaşık 2 hafta olan 25(OH)D insanlarda DV'nin dolaşımdaki temel formu olup plazma seviyeleri DV durumunu belirlemede rutin olarak kullanılmaktadır.^{1,4} Güncel literatürde serum DV seviyesinin ≥ 10 ng/ml ile < 20 ng/ml arasında olması eksiklik olarak tanımlanmaktadır.⁶ DV eksikliği küresel bir halk sağlığı problemidir.⁷ Güncel verilere göre DV eksikliği dünyada %92 oranla en fazla Kuzey Avrupada görülmektedir. Ülkemizin içinde bulunduğu Avrupada ise bu oran %57-64 arasında değişmektedir.^{1,8}

DV'nin aktif formu nükleer D vitamini reseptörüne bağlandıktan sonra oluşan kompleks, retinoik asit X reseptörüne (RXR) bağlanmakta ve bir heterodimerik kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks, insanlarda hedef genlerin promotör bölgelerinde yerleşik olan DV'ye yanıt oluşturan elemanlar (VDRE) olarak bilinen spesifik nükleotid sekanslarına bağlanır. Bağlandıktan sonra çeşitli transkripsiyon faktörleri bu komplekse bağlanmakta ve birçok genin aktivitesini up regüle veya down regüle etmektedir.^{4,8,9} Doğrudan veya dolaylı olarak 1,25(OH)2D3 tarafından regüle edilen VDRE'ye sahip 200 ile 2000 gen olduğu tahmin edilmektedir.⁸ VDR'ler; pankreatik β -hücreler, adipoz doku, tiroid bezi ile bağışıklık sistemi hücreleri dâhil olmak üzere farklı vücut yapılarında bulunmaktadır.^{2,4} DV'nin böbrek dışında sentez edildiği yönünde ilk bildirimler 1980'li yıllarda TB'li vakalara dayanmaktadır. Daha sonra makrofajların 25(OH)D'den aktif DV yapma yeteneklerinin olduğu bildirilmiştir.¹⁰ DV'nin iskelet sistemi dışındaki etkileri arasında bağışıklık sistemi ve enfeksiyon hastalıkları üzerindeki etkileri önemlidir.¹

D Vitamini ve İmmün Sistem

1,25(OH)2D3, bağışıklık sistemi homeostazisinin düzen-

lenmesinde rol oynamaktadır. Monositler, makrofajlar, dendritik hücrelerin (DC) yanı sıra T ve B lenfositlerin immünomodülasyonunu sağlayarak doğal ve adaptif (kazanılmış) bağışıklığa yanıt oluşturduğu bildirilmiştir.⁴ DV; enfeksiyona karşı lokal doku cevabında etkili olup 1,25(OH)2D3/VDR kompleksi antimikrobiyal peptidlerin (AMP) üretiminin modülasyonunda etkilidir.^{11,12} AMP'ler patojenlere karşı geniş spektrumda aktivite gösteren doğal bağışıklık elemanlarıdır.¹¹ DV'nin enfeksiyon hastalıklarına karşı anti-enfektif özellikleri olduğu gösterilmiştir. Patojenlere karşı konakçı bağışıklık yanıtı ve DV sinyalizasyonu arasında bir etkileşim olduğu belirtilmiştir.¹³ DV eksikliği ve enfeksiyona duyarlılık arasındaki ilişki uzun yıllardır öne sürülmektedir. Randomize kontrollü klinik 13 çalışmanın dâhil edildiği bir sistematik derlemede, DV suplementasyonunun TB, influenza ve viral üst solunum yolu enfeksiyonları gibi enfektif hastalıklarda kullanılması hakkında daha düzgün tasarlanmış çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır.¹⁴ DV eksikliğiyle ilişkili hastalıklar arasında enfeksiyonlar (özellikle solunum yolu), astım, hışırtılı akciğer hastalıkları ve TB önemli bir yer almaktadır.¹⁰

DV'nin immün sistem fonksiyonları üzerindeki etkileri, 1980'lerde bağışıklık hücrelerinde VDR'lerin bulunmasıyla anlaşılmaya başlanmıştır.^{15,16} DV, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında görev almakta, makrofajların kemotaktik ve fagositik kapasitesini artırmaktadır.⁴ VDR'ler, T ve B lenfositler, aktive edilmiş CD4+ ve CD8+ T hücreleri, nötrofil ve makrofajlar ile DC'ler gibi antijen sunan hücrelerde bulunmaktadır.^{3,4,17} Bu hücreler vücudun patojenlere karşı doğal ve adaptif immün yanıtında önemlidir.¹⁷ Aktive edilmiş makrofajlar ve DC'ler CYP27B1 içermekte ve böbreklerden farklı olarak buradaki enzim Ca homeostatik sinyaliyle değil; başlıca interferon gama (IFN- γ) ve Toll-benzeri reseptör (TLR) modeli tanıyıcı reseptör agonistleri gibi immün elemanlarla regüle edilmektedir.³ DC'ler ayrıca CYP2R1'i de eksprese etmektedir. Monositler/makrofajlarla CYP27B1 ekspresyonu IFN- γ , TLR4-ligand lipopeptidler, Mycobacterium tuberculosis (MTB)'in

19 kilodalton (kDa) lipoproteini ve viral enfeksiyonlar gibi TLR2/1 kompleksini tetikleyen ligandlar tarafından güçlü bir şekilde up-regüle edilmektedir.⁴ TLR1 ve TLR2 uyarımının yanı sıra TLR-4 ligand lipopolisakaritleri (LPS) aktivasyonu da CYP27B1 aracılı VDR ile sağlanan doğal bağışıklığın gözlemlendiği belirtilmiştir.¹⁸ Renal CYP27B1'in tersine makrofaj ve DC'lerde bu enzimin ekspresyonu 1,25(OH)2D3'ün kendi aktivitesi ile baskılanmamaktadır.⁴ 1,25(OH)2D3, doğal bağışıklık yanıtı olarak hücre farklılaşmasını etkilemektedir.¹ Doğal bağışıklık invaziv patojenlere karşılık veren ilk bağışıklık yanıtı iken; kazanılmış bağışıklıkta, makrofajlar ve DC'ler gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositler sitokin ve immünoglobülinler (Ig) üretirek işlev yapmaktadır.¹⁰ Doğal bağışıklıkta, doğrudan anti-fagositik aktivite gösteren nötrofiller, monositler ve epitel hücreleri üzerindeki TLR'ler gibi patojen tanıyıcı reseptörlere (PRR) bağlanan patojen ilişkili moleküler paternler ile patojenler tanımlanırlar.^{4,17} Böylece tehlikeli mikrobiyal istilacılara karşı ilk aşamada savunma sağlanmaktadır. DV, TLR2 ve TLR4 inhibisyonu ile patojenlerle savaşta bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır.^{4,13} LPS'ler ve bakteriyel lipoproteinler dâhil olmak üzere mikrobiyal ligandlar, memeli TLR'lerini aktive edip adaptif yanıtı düzenleyen genlerin transkripsiyonunu kolaylaştırılmaktadır.¹⁹ TLR'lerin patojen mikroorganizma tanıma özelliği bulunmakta ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakçıda doğal immüniteyi uyarılmaktadır. Böylece AMP'ler uyarılmakta ve bu da mikroorganizmaların ölümü ile sonuçlanmaktadır.¹⁰

AMP'ler, patojenlere karşı doğal bağışıklık yanıtlarının öncüleri olup, çoğunluğu doğrudan patojen membranların bütünlüğünü bozarak hareket etmektedir. Katelisinidin (CAMP, hCAP18 veya LL-37) ve β -defensin-2 (DEFB2) önemli AMP'lerdir.³ Katelisinidin AMP ekspresyonu epitel hücreler, makrofajlar/monositler ve nötrofillerde 1,25(OH)2D3 ile kuvvetli şekilde uyarılırken DEFB2 ekspresyonu ise daha hafif şekilde uyarılmaktadır. CAMP ve DEFB2; VDR hedef genleridir.⁵ AMP ekspresyonunda türler arası farklılıklar bulunmaktadır. Kemirgenlerde kateli-

sidin ve β -defensinleri kodlayan genler VDR aracılığıyla kontrol edilmemekte olup farelerde bu genler DV ile indüklenmemektedir.^{3,11,20} Fare makrofajlarında antimikrobiyal aktivitenin indüklenmesi, indüklenabilir nitrik oksit sentaz aktivitesine bağlıdır. Ancak insan hücrelerinde böyle bir durum söz konusu değildir.³

İnsanlarda tek bir gen, insan katyonik antimikrobiyal proteini 18 (hCAP18) adındaki öncü proteinini kodlamaktadır. Bu proteinin ayrılmasıyla da LL-37, C-terminal aminoasit parçası katyonik 37 proteini oluşmaktadır.^{5,9,11} LL-37, VDR içeren alanlara sahiptir. 1,25(OH)2D3, insanlarda nötrofillerde LL-37 düzeylerini artırmaktadır. DV ayrıca konakçı savunmasını, deride LL-37 sentezini ve dolaşımdaki fagositik hücrelerin sentezini uyarak artırılmaktadır.²⁰ İnsanlarda katelisin, promotör bölgelerinde çok sayıda aktif VDRE bulundurmaktadır.⁹ LL37'nin sahip olduğu katyonik yapı, mikroorganizmaların membran bütünlüğünün bozulmasına yol açtığı antimikrobiyal aktivitesinde önemlidir.⁵ Bakteri enfeksiyonunda otofajinin D vitaminiyle indüklenmesinde katelisin önemli role sahiptir. Otofaji antimikrobiyal savunmaya katkı sağlayan katabolik bir yoldur. VDR sinyal aktivasyonunun otofajiyi etkilediği belirtilmiştir. D3 ve otofaji, doğal bağışıklık ve enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. D3 sinyalizasyonunun katelisin aracılığıyla otofajiyi inhibe ederek bakterileri öldürebileceği ileri sürülmüştür.⁹ İnsan monosit ve epitel hücrelerinde 1,25(OH)2D3'ün CAMP ile DEFB2'nin sinerjistik olarak indüksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir.²¹ NF- κ B, enfeksiyon sırasında inflamatuvar proteinlerin transkripsiyonu ile ilişkili bir protein kompleksidir.²²

Kazanılmış bağışıklıkta DV; B ve T hücrelerinin proliferasyonunu etkilemekte ve Ig üretimini modüle etmektedir.¹⁷ Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrılmaktadır. Bunlar T yardımcı-1 (Th1) ve T yardımcı-2 (Th2) hücreleridir. Th1 hücreleri; proinflamatuvar sitokinler olan IFN- γ , interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) üret-

mekte ve kuvvetli hücrel immün cevaptan sorumludur. Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-10 üretmekte ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını göstermektedir.¹⁰ Aktif DV'nin, DC hücre belirteci olan büyük doku uygunluk kompleksi sınıf II ile komplekslenmiş antijenin ve ortak uyarıcı moleküllerin (CD40, CD83 ve CD86) yüzey ekspresyonunu ve Th1 profilindeki hücreleri inhibe ederek, T hücre polarizasyonunu Th1 ile Th17'den Th2 aracılı fenotipe dönüştürerek adaptif immünette rol oynadığı bildirilmiştir.^{1,4,13,22} CD4+ T hücreleri, regülatuar (Treg) ve baskılayıcı T hücrelerine dönüşebilir. Aktif DV; CD4/CD25 ile Treg'leri pozitif yönde etkilemektedir. DV eksikliği durumunda ise Treg sayısı ve aktivitesi bozulup daha güçlü bir Th1 cevabı oluşur ve immün yanıt bozulup enfeksiyonlara eğilim artar. Aktif DV, dolayısıyla Th2 ve Treg hücrelerinin üretimini artırması yoluyla da kazanılmış bağışıklığa katkı sağlamaktadır.¹⁰

DV; B-hücrelerinin üretimini, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını ve B hücreleri tarafından IgG ve IgM üretimini inhibe ederek de kazanılmış bağışıklığa katkı sağlamaktadır.^{4,23} DV, IL-6 ve IL-23'ü inhibe ederek Th17 aracılı immün yanıtı da azaltmaktadır.²² Th1, Th2, Treg ve Th17; CD4+ T hücrelerinin alt gruplarından olup Th17 ve Treg; Th1 ve Th2'den farklı alt gruplardır. Treg kendisine özgü spesifik transkripsiyon faktörü olan Foxp3'ü içermektedir.²³ 1,25(OH)2D3, DC'lerin modülasyonu yoluyla ve doğrudan T hücrelerini hedefleyerek Treg hücre gelişimini desteklemektedir.⁴ Ayrıca, IL-10 üretimini kolaylaştırarak Treg hücrelerinin üretimini teşvik etmektedir.^{4,22} DV, düzenlenmiş mannoz reseptör ekspresyonunu artırdığı için DC bağlanması ve yabancı antijenlerin yakalanmasında önemli bir rol oynayabilir.⁴

D Vitamini ve Tüberküloz

TB; MTB'nin neden olduğu çoklu, sistemik bir bakteriyel enfeksiyondur.¹ MTB, konakçı immünesini bozarak latent bir durumda tutulmakta ya da oluşan enfeksiyon,

en yaygın olarak akciğerde ortaya çıkan aktif TB'ye neden olarak ilerlemektedir.¹¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018'de yayımlanan son TB raporuna göre, TB'nin dünyada en çok 10 ölüm nedeninden biri olduğu bildirilmiştir. Küresel olarak (2017 yılı) 10 milyon insanda TB hastalığı geliştiği tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun %23'ü olan yaklaşık 1,7 milyar insanın ise latent TB enfeksiyonuna sahip olduğu tahmin edilmekte olup bu nedenle yaşamları boyunca aktif TB hastalığına yakalanma riski bulunmaktadır. TB'den ölen insan sayısının 2000 yılına kıyasla 2017 yılında %23'ten %16'ya düştüğü belirlenmiştir.²⁴

DV eksikliği; TB enfeksiyonu için bir risk faktörüdür.^{1,11} DV yetersizliğiyle enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişki, 19. yüzyılda güneş ışığı radyasyonunun TB'li bireyler için yararlı olduğunun anlaşılmasına dayanmaktadır.³ Yüksek yoğunluklu UV ışınlarına maruziyetin, TB'nin deride gözlenen formu olan lupus vulgaris hastalarını tedavi edici olarak kullanıldığının gösterilmesiyle Nobel ödülü kazanılmıştır.¹³ TB vakalarında balık karaciğeri tükettirilerek tedavi uygulanması ise 19. yüzyıla dayanmakta olup o dönemlerde pulmoner hasarın tedavisinde herhangi bir tedavi edici ajandan daha etkili olduğu görüşü Williams tarafından ileri sürülmüştür. Ancak balık karaciğेरinin içerisindeki hangi etmenin buna neden olduğu hakkında bir fikir sunulmamıştır.²⁵ DV'nin morina balığı karaciğeri yağından izolasyonu ile birlikte TB tedavisi ve önlenmesinde kullanımı, 1950'lerde kimyasal ajanlarla anti-enfektif tedavisi bulunana kadar devam etmiştir.^{14,26} Bir meta-analizinde (38 çalışma), TB'li vakalarda DV düzeyinin anlamlı düzeyde düşük olduğu ve DV eksikliğinin TB riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. DV eksikliğinin TB için sonuçtan daha çok bir risk faktörü olduğu ve DV takviyesinin TB önleme ve tedavisine faydalı olup/olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gösterilmiştir.²⁷

D vitamininin TB'ye karşı koruma mekanizmaları tam olarak anlaşılmiş değildir.²⁸ İlk olarak 1980'lerde 1,25(OH)2D3'ün MTB ile enfekte edilmiş insan monosit

ve makrofaj hücrelerinde in vitro olarak antimikrobiyal aktiviteyi uyardığı ve TB etkeninden koruma sağladığı gösterilmiştir.^{29,30} Antijene spesifik CD4+ T hücrelerinin aracılık ettiği adaptif immün yanıtın, MTB'ye karşı başlıca immünolojik savunma mekanizması olduğuna inanılmaktadır. Th17 ve Treg arasında doğru dengeyi korumanın aktif TB immünoopatogenezi için kritik olabildiği ve yapılan bir çalışmada aktif TB'li hastalarda Treg/Th17 dengesinin değiştiği, periferik tek çekirdekli kan hücrelerinde (PBMC) hem Th17 hem de Treg yüzdelерinde anlamlı derecede artış olduğu gösterilmiştir.²³ D3'ün MTB'ye karşı antagonist aktivitesinde otofaji ve AMP'ler aracılı etkisi önemlidir.⁹ MTB lipopeptidleri ile enfekte edilen ve 1,25(OH)2D3 ile müdahale edilen insan monositlerinin ve makrofajlarının memelilerde bulunan TLR homologları olan TLR2 ve TLR1 ligandları (TLR 2/1L) aracılı aktivasyonunun CYP27B1, VDR ve VDR-hedefli diğer genlerin up-regülasyonu ile sonuçlandığı ve CAMP indüksiyonu ile MTB'nin ölümüne neden olduğu gösterilmiştir.³¹

Fare makrofajlarında TLR2'nin bakteriyel lipoproteinler gibi mikrobiyal ligandlarla aktivasyonunun, nitrik okside bağımlı bir mekanizma ile hücre içi MTB'yi öldürdüğü belirtilirken; insan monosit ve alveolar makrofajlarında bu yolun nitrik oksitten bağımsız olduğu; antimikrobiyal aktivitenin ve konakçı savunmasının TLR2 sinyalizasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Yapılan bir çalışmada hem IL-4'ün hem de IL-15'in makrofaj farklılaşmasına neden olduğu; ancak sadece IL-15'in tek başına CYP27B1'i indükleyebildiği ve 25(OH)D'yi 1,25(OH)2D3'e dönüştürerek MTB'ye karşı VDR aktivasyonunu ve katelisin indüksiyonunu sağlayabildiği gösterilmiştir.³² Ayrıca yeni bir mekanizma olarak 1,25(OH)2D3'ün makrofajlarda miRNA ve miR-155'i down-regüle eden sitokin sinyalizasyonu-1 baskılayıcıyı uyararak TLR sinyalizasyonunu düzenleyebildiği bildirilmiştir.³³ MTB'nin; otofajide olduğu gibi TLR2 sinyalizasyonu aracılığıyla DC'lerde katelisin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.³⁴ 1,25(OH)2D3'ün MTB ile enfekte olmuş makrofajlarda TLR2, TLR4, dectin-1 ve mannoz reseptörü gibi PRR'leri down regüle ede-

rek de etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca MTB ile uyandırılan matriks metalloproteinazlarının ekspresyonlarını da down regüle ederek bağışıklık hücrelerinde TB'ye karşı koruma sağladığı bildirilmiştir.¹¹

Ekzojen olarak verilen 1,25(OH)2D3'ün fosfotidil inositol 3-kinaz (PI-3K) aracılığıyla VDR membran reseptörüne ligand bağlanması yaparak fagolizozomal füzyonu artırdığı; bunun dışında nitrik oksit sentaz (NOS2A) üretimini uyararak doğal bağışıklıkta konakçı bağışıklık yanıtını modüle edici özellik gösterdiği belirtilmiştir.²⁸ PI-3K çok işlevli bir sinyal molekülü olup, insan makrofaj hücre hatları ve periferik kan monositlerinde D3 vitamini ile indüklenen hücre farklılaşması için gereklidir. VDR-PI-3K kompleksi D3 ile aktive edilen yeni bir sinyalizasyon yolağıdır.³⁵ MTB ile enfekte edilmiş insan PBMC kültürlerinde 1,25(OH)2D3'ün doza bağımlı olarak mikobakteri üremesini başlıca VDR aracılı azalttığı; ayrıca katelisinidin hCAP18 gen ekspresyonunu güçlü şekilde up-regüle ederek antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir. hCAP18 geninin yanı sıra 1,25(OH)2D3'ün NOS2A genini de kısmen up-regüle ederek reaktif nitrojen ara ürünleri oluşumunu kısmen azaltarak da antimikrobiyal etkiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir.²⁸ Bunun dışında monositlerde MTB'nin TLR1-TLR2 heterodimerlerine bağlanmasıyla IL-1'i aktive edip NF-κB'yi indüklediği gösterilmiştir. MTB'nin fagositozunun da bir hücre içi PRR olan NOD2'yi aktive ederek NF-κB aktivitesini artırdığı belirlenmiştir. Sonuçta NF-κB'nin katelisinidin ile β-defensin 4A ekspresyonunu ve otofajiyi uyararak antibakteriyel aktiviteyi sağladığı ortaya konmuştur.¹ Yapılan bir çalışmada, düşük serum DV düzeylerine sahip aktif TB hastalarının, mikobakteriyel antijenlerin biriktiği pulmoner lezyonlarda LL-37 ekspresyonunu anlamlı ölçüde azalttığı ilk kez gösterilmiştir.³⁶ Ayrıca granülomatöz TB lezyonlarında, FoxP3+ Treg hücrelerinin ve IL-21 up regülasyonu ile ilişkili IgG salgılayan CD20+ B hücrelerinin artışı gözlenmiştir.³⁶ DV'nin bu yolakları inhibe ederek immün yanıtı artırdığı bilinmektedir.^{3,13} Tablo 1'e bakıldığında; DV suplementasyonunun TB ve DV düzeyleri üzerinde genel

olarak olumlu etkileri olduğu görülse de; uygulanan DV suplementasyonlarının dozu ve uygulama sürelerinde bir konsensus bulunmamaktadır.³⁷⁻⁴⁶

Sonuç ve Öneriler

D vitamini, MTB etkenine karşı immünomodülatör olarak görev yapan bir besin ögesidir. Doğal ve bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli mekanizmalar üzerinden gösterdiği olumlu etkilerle ciddi bir sistemik bakteriyel rahatsızlık olan TB'ye karşı koruma sağladığı, TB semptomlarını hafiflettiği farklı çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda kullanılan DV suplementasyonu düzeyi, süreleri ve çalışma tasarımları arasında bir fikir birliği bulunmamaktadır. DV'nin bağışıklığı destekleyici etkileri birçok açıdan ele alınsa da henüz ortaya konmamış ve açık olmayan daha fazla mekanizma olabileceği belirtilmiştir. Bundan dolayı TB etkenine karşın DV'nin etkilerini inceleyen daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar ilişkisi/Conflict of interest

Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Tablo 1. Tüberküloz üzerinde D vitamini suplementasyonunu değerlendiren, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmalar

| Araştırmacı/Kaynak No ³⁷⁻⁴⁶ | Yıl | Örneklem Grubu ve Özellikleri | DV Dozu ve Türü | Müdahale Süresi | Sonuçlar |
|--|------|---|---|-----------------|--|
| Wejse ve ark. ³⁷ | 2009 | D ₃ suplementi verilen, n=187 Plasebo, n=178 (TB'li Yetişkin 365 birey) | 100000 IU D ₃ , oral (Başlangıçta, 5 ve 8 ay sonra) | 12 ay | Ortalama TB skorunda (p=0,09) ve balgam kültürü konversiyonunda azalma, ancak gruplar arasında anlamlı fark yok (p değeri belirtilmemiştir). Bir yıl sonunda mortalitede gruplar arasında farklılık bulunmamıştır (p=0,45). |
| Martineau ve ark. ³⁸ | 2011 | D ₃ suplementi verilen, n=62 Plasebo, n=64 (Balgam simir testi pozitif pulmoner TB'li 146 yetişkin birey) | 2,5 mg/oral Başlangıçta, 14, 28 ve 42 gün sonra toplam 4 doz | 56 gün | Serum 25(OH)D ₃ düzeyinde anlamlı derecede artış (p<0,0001). Taq1 VDR polimorfizmine sahip bireylerin sadece ti genotipinde balgam kültürü konversiyonunda anlamlı derecede hızlanma bulunmuştur (p=0,02) |
| Coussens ve ark. ³⁹ | 2012 | D ₃ suplementi verilen, n=44 Plasebo, n=51 (Simir testi pozitif TB'li 95 birey) | 2,5 mg D3/2 haftada 1 doz (Toplam 4 doz) | 8 hafta | DV suplementasyonu ile balgam simir konversiyonunda hızlanma (p=0,04), Tedavi ile indüklenen lenfosit sayısını artışı (p=0,04), Tedavinin monosit sayısını (p=0,0003), inflammatuar belirteçler (IL-6 için p=0,002 ve tümör nekroz faktör için p=0,004) ve dolaşımdaki kemokinler (p=0,02), LL-37 AMP (p=8,28x10-05) ve MMP-9 (p=5,71x10-05) konsantrasyonları üzerindeki baskılayıcı etkisinde artışı, Antijenle uyandırılmış Th1 sitokin yanıtlarının tedavile indüklenmiş baskılanmasında artış belirtilmiştir (p değeri belirtilmemiştir). |
| Ganmaa ve ark. ⁴⁰ | 2012 | D ₃ suplementi verilen, n=61 Plasebo, n=59 (12-15 yaş arası okul çağındaki 120 çocuk) | 800 IU D3/gün, oral | 6 ay | Serum 25(OH)D vitamini düzeyinde 12,7 ng/ml anlamlı derecede artış (p<0,0001), TDT konversiyon oranında %59 düzeyinde anlamlı olmayan azalma bulunmuştur (p=0,06). |
| Ralph ve ark. ⁴¹ | 2013 | L-arginin + D ₃ , n=50 L-arginin + plasebo D ₃ , n=49 Plasebo L-arginin + D ₃ , n=51 Plasebo L-arginin + Plasebo D ₃ , n=50 (Yeni tanı almış, simir testi pozitif TB hastası 200 birey) | 50000 IU D ₃ Başlangıçta ve 28. gün, oral | 8 hafta | 4-haftalık balgam kültürü konversiyonunda (p=0,42) gruplar arasında anlamlı farklılık yok. Ağrılık değişimi (p=0,8), solunum fonksiyon testi (p=0,38), öksürük düzeyi (p=0,42), balgam (p=0,51) ve kanlı öksürük durumlarından (p=1,00) elde edilen klinik sonuç skorunda gruplarda anlamlı farklılık bulunmamıştır. |
| Salahuddin ve ark. ⁴² | 2013 | D ₃ suplementi verilen, n=132 Plasebo, n=127 (1 hafta içinde tanı almış, simir testi pozitif TB'li 16 yaş ve üzeri bireyler) | 600000 IU D ₃ /Intramusküler (Başlangıçta ve 1 ay sonra, toplam 2 doz) | 12 hafta | Radyolojik bulgulara düzelmeye (p=0,004), Başlangıçta eksik düzeyde 25(OH)D ₃ serum seviyelerine sahip bireylerde MTB ile indüklenen IFN- γ salınımında (konak bağışıklık aktivitesinde) anlamlı derecede artış bulunmuştur (p=0,021). |
| Daley ve ark. ⁴³ | 2015 | D ₃ suplementi verilen, n=121 Plasebo, n=126 (Balgam simir testi pozitif, HIV negatif, pulmoner TB'li 247 birey) | 2,5 mg (100000 IU) D ₃ /oral 0, 2, 4 ve 6. haftalarda toplam 4 doz | 8 hafta | Balgam kültürü konversiyonu zamanında azalma saptanmamıştır (p=0,952) |
| Mily ve ark. ⁴⁴ | 2015 | Plasebo PBA + plasebo D ₃ , n=72 PBA + plasebo D ₃ , n=72 Plasebo PBA + D ₃ , n=72 PBA + D ₃ , n=72 (Yeni tanı almış, simir testi pozitif TB hastası 18 yaş ve üzeri 288 birey) | 5000 IU D ₃ /gün, oral 2 ay süresince | 24 hafta | Plazma 25(OH)D ₃ düzeyinde anlamlı derecede artış (p<0,000), 4. (p=0,032) ve 8. haftada (p=0,062) balgam simir konversiyonu negatif olma oranında artış, 12. hafta sonunda bağışıklık hücreleri LL-37 konsantrasyonunda anlamlı derecede artış (p=0,034, p=0,022 ve p<0,003), TB skorunda anlamlı derecede azalma (p=0,009), Ex vivo olarak makrofajlarda hücre içi MTB ölümünde artış (p=0,01) belirtilmiştir. |

| | | | | | |
|--------------------------------|------|--|---|----------|--|
| Tukvadze ve ark. ⁴⁵ | 2015 | D ₃ suplemamı verilen, n=100 Plasebo, n=99 (Yeni tamı almış pulmoner TB'li 199 yetişkin birey) | 50000 IU (1,25 mg) x 3/hafıza, oral (8 hafta) 50000 IU/hafıza, oral (8 hafta) | 16 hafta | DV eksikliğinde plazma 25(OH)D konsantrasyonu 50 nmol/L'nin altındakı anlamlı derecede düzelme (p değeri belirtilmemiştir), Balgam MTB klirensi oranında ise düzelme yoktur (p değeri belirtilmemiştir), 8 hafta sonunda balgam kültürü konversiyon oranı gruplar arasında benzerdir (p=0,99). |
| Ganmaa ve ark. ⁴⁶ | 2017 | D ₃ suplemamı verilen, n=190 Plasebo, n=200 (18 yaş üzeri yeni tamı almış, %68'i DV eksik, pulmoner TB'si olan 390 birey) | 140000 IU (3,5 mg), oral (2 haftada 1, toplam 4 doz, her dozda 4 tablet) | 8 hafta | Serum 25(OH)D vitamini düzeyinde anlamlı derecede artış (p<0,001), D3 suplemantasyonu genel olarak çalışma popülasyonunda balgam kültür konversiyon süresi üzerinde etkisiz bulunmuştur (p=0,48). |

AMP: Antimikrobiyal peptid; DV: D vitamini, D3: Kolekalsiferol, HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü; IFN- α : Interferon alfa; IL-4: Interlökin-4; IU: Internasyonal ünite, LL-37: Katelisinidin antimikrobiyal peptid fraksiyonu, mg: Miligram; MMP-9: Matris metaloproteinaz-9; MTB: Mycobacterium tuberculosis, ng/ml: Nanogram/mililitre; PBA: 4-fenilbütirat, TB: Tüberküloz, TDT: Tüberküloz deri testi, Th1: T yardımcı hücre 1; 25(OH)D: 25-hidroksi D vitamini, VDR: D vitamini reseptörü.

Kaynaklar

1. Gois P, Ferreira D, Olenski S, Seguro A. Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? *Nutrients* 2017;9(7):651.
2. Tellioglu A, Başaran S. Güncel Bilgiler Işığında Vitamin D. *ARŞİV* 2013;22(2):259-71.
3. White JH. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infect Immun* 2008;76(9):3837-43.
4. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(4):482-96.
5. White JH. Vitamin D as an Inducer of Cathelicidin Antimicrobial Peptide Expression: Past, Present and Future. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):234-8.
6. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018;11(1):25-9.
7. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-35.
8. Hossain-nehad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-55.
9. Wu S, Sun J. Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Macroautophagy in Inflammation and Infection. *Discov Med* 2011;11(59):325.
10. Özkan B, Dönerey H. D vitamini iskelet sistemi dışı etkileri. *Cocuk Sag Hast Derg* 2011;54(2):99-119.
11. Brighenti S, Bergman P, Martineau AR. Vitamin D and tuberculosis: where next? *J Intern Med* 2018;284(2):145-62.
12. Kempker JA, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. *Crit Care* 2012;16(4):316.
13. Korf H, Decallonne B, Mathieu C. Vitamin D for infections. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(6):431-6.
14. Yamshchikov A, Desai N, Blumberg H, Ziegler T, Tangpricha V. Vitamin D for Treatment and Prevention of Infectious Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Endocr Pract* 2009;15(5):438-49.
15. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(6):1308-10.
16. Provedin DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3.
17. Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermatoendocrinol* 2014;4(2):101-8.
18. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. *J Immunol* 2009;182(7):4289-95.
19. Thoma-Uszynski S, Stenger S, Takeuchi O, Ochoa MT, Engele M, Sieling PA, et al. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors. *Science* 2001;291(5508):1544-7.
20. Zasloff M. Fighting Infections With Vitamin D. *Nat Med* 2006;12(4):388.
21. Wang T-T, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin β 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease. *J Biol Chem* 2010;285(4):2227-31.
22. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and Influenza. *Adv Nutr* 2012;3(4):517-25.
23. Luo J, Zhang M, Yan B, Zhang K, Chen M, Deng S. Imbalance of Th17 and Treg in peripheral blood mononuclear cells of active tuberculosis patients. *Braz J Infect Dis* 2017;21(2):155-61.
24. Organization WH. WHO Global Tuberculosis Report 2018 Executive Summary. 2018.
25. Williams CJB. On the Use and Administration of Cod-Liver Oil in Pulmonary Consumption. *Lond J Med* 1849;1(1 (Jan., 1849)):1-18.
26. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):793-8.
27. Huang SJ, Wang X, Liu ZD, Cao WL, Han Y, Ma AG, et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016;Volume11:91-102.
28. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN- γ - and TNF-Independent Vitamin D-Inducible Human Suppression of Mycobacteria: The Role of Cathelicidin LL-37. *J Immunol* 2007;178(11):7190-8.
29. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, Oriordan J, et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986;57(1):159.
30. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1, 25 (OH) 2-vitamin D3 of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun* 1987;55(12):2945-50.
31. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3.
32. Krutzik SR, Hewison M, Liu PT, Robles JA, Stenger S, Adams JS, et al. IL-15 Links TLR2/1-Induced Macrophage Differentiation to the Vitamin D-Dependent Antimicrobial Pathway. *J Immunol* 2008;181(10):7115-20.
33. Chen Y, Liu W, Sun T, Huang Y, Wang Y, Deb DK, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D Promotes Negative Feedback Regulation of TLR Signaling by Targeting MicroRNA-155-SOCS1 in Macrophages. *J Immunol* 2013;190(7):3687-95.
34. Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM, Lopez DV, Levring TB, Woetmann A, et al. Vitamin D Counteracts *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Cathelicidin Downregulation in Dendritic Cells and Allows Th1 Differentiation and IFN γ Secretion. *Front Immunol* 2017;8.
35. Sly LM, Lopez M, Nauseef WM, Reiner NE. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3-induced Monocyte Antimicrobial Activity Is Regulated by Phosphatidylinositol 3-Kinase and Mediated by the NADPH-dependent Phagocyte Oxidase. *J Biol Chem* 2001;276(38):35482-93.
36. Rahman S, Rehn A, Rahman J, Andersson J, Svensson M, Brighenti S. Pulmonary tuberculosis patients with a vitamin D deficiency demonstrate low local expression of the antimicrobial peptide LL-37 but enhanced FoxP3+ regulatory T cells and IgG-secreting cells. *Clin Immunol* 2015;156(2):85-97.
37. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, et al. Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(9):843-50.
38. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9761):242-50.
39. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109(38):15449-54.
40. Ganmaa D, Giovannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D, et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):391-6.
41. Ralph AP, Waramori G, Ponororing GJ, Kenangalem E, Wiguna A, Tjitra E, et al. L-arginine and Vitamin D Adjunctive Therapies in Pulmonary Tuberculosis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS One* 2013;8(8):e70032.
42. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis'. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):22.
43. Daley P, Jagannathan V, John KR, Sarojini J, Latha A, Vieth R, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):528-34.
44. Mily A, Rekha RS, Kamal SMM, Arifuzzaman ASM, Rahim Z, Khan L, et al. Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2015;10(9):e0138340.
45. Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, Hebbar G, Easley K, Shenvi N, et al. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102(5):1059-69.
46. Ganmaa D, Munkhzul B, Fawzi W, Spiegelman D, Willett W, Bayasgalan P, et al. High-Dose Vitamin D3 during Tuberculosis Treatment in Mongolia. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(5):628-37.