

DERLEME / REVIEW

Beta Glukanların Bağışıklık Üzerine Etkileri: Güncel Yaklaşımlar

Effects of Beta Glucans on Immune System: Current Approaches

Ferhat ŞİRİNİLDİZ¹, Ayşegül MAVİ BULUT²¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Geliş tarihi/Received: 18.08.2021

Kabul tarihi/Accepted: 12.12.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Ferhat ŞİRİNİLDİZ, Arş. Gör. Dr.
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dekanlık Binası, Aytepe Mevki, Aydın, Türkiye
E-posta: ferhat.sirinildiz@adu.edu.tr
ORCID: 0000-0001-8800-9787

Ayşegül MAVİ BULUT, Doktora Öğrencisi
ORCID: 0000-0001-8657-1856

Öz

Beta glukanlar, uzun yıllar boyunca bilimsel çalışmalara konu olmuş, sağlık alanında katma değere sahip yan ürünlerdir. Yapılan çalışmalar, beta glukanların antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral özelliklerine ışık tutmuştur. Çok sayıda ülke beta glukanları sağlıklı yaşam için besin takviyesi olarak onaylamıştır. Son yıllarda sürekli gündemde olan COVID-19'a karşı da beta glukanların koruyucu ve tedavi edici özelliklere sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Koruyucu ve tedavi edici özelliklerini hangi moleküler yollar üzerinden ortaya koydukları tam anlamıyla kesinleşmemiş olsa da beta glukanların bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu derlemenin amacı, beta glukanların bağışıklık sistemi üzerindeki ve özellikle de viral hastalıklara karşı olan etkinliklerini güncel literatür ışığında sunmaktır. Çalışma kapsamında özellikle güncel ve konunun önemini yansıtan, 60 adet İngilizce bilimsel kaynak taranarak derlenmiştir. Sonuç olarak, beta glukanların immün-modülasyon, edinsel bağışıklık, antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklerinin olduğu, sağlık üzerine olumlu etkiler gösterdikleri belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beta glukan, COVID-19, immünmodülasyon, inflamasyon.

Abstract

Beta glucans are by-products that have added-value in the field of health which have been the subject of scientific studies for many years. Studies have shed light on the antioxidant, anti-inflammatory and antiviral properties of beta glucans. Many countries have approved beta glucans as nutritional supplements for healthy living. There are studies showing that beta glucans have protective and therapeutic properties against COVID-19, which has been on the agenda in recent years. Although the molecular pathways through which they reveal their protective and therapeutic properties have not been fully determined, the studies on effects of beta glucan on immune system continue. The aim of this review is to present the activities of beta glucans on the immune system and especially against viral diseases in the light of current literature. Within the scope of the study, 60 current English scientific references which reflect the importance of the subject, were screened and reviewed. Consequently, it has been determined that beta glucans have properties of immunomodulation, adaptive immunity, and antioxidant, anti-inflammatory and positive effects on health.

Keywords: Beta glukan, COVID-19, immunomodulation, inflammation.

1. Giriş

Beta glukan, kanıtlanmış sağlık yararları olan, nispeten ekonomik bir yan üründür. Beta glukanlar 1,3; 1,4; 1,6 glikopirozil birimlerden oluşmuş karbonhidratlar olup insan vücudu tarafından üretilmemektedir. Esas olarak maya, mantar ve tahılların hücre duvarlarından izole edilirler ve içeriği büyük ölçüde çevresel koşullara bağlıdır (1). Tahıllar arasında arpa ve yulafın 100 g kuru ağırlığı başına beta glukan içeriği sırası ile en fazla 20 g ve 8 g olarak bildirilmiştir (2). Beta glukanların etkileri kaynaklandıkları yapıya göre değişebilmektedir. Kaynağa bağlı olarak, beta-glukanlar arasında çözünürlükleri, moleküler kütleleri, üçüncül yapıları, dallanma dereceleri, polimer yükü ve çözelti konformasyonları açısından açık farklılıklar vardır ve bunların hepsi de bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini değiştirmektedir. Ayrıca beta glukanların biyolojik ve fizikokimyasal özellikleri, ekstraksiyon kaynağına bağlı olarak büyük ölçüde farklılık göstermektedir (3). Örneğin, mantardan izole edilen beta

glukanın molekül ağırlığı diğerlerinden fazladır. Sahip oldukları yüksek molekül ağırlıkları sayesinde lökositleri kolayca aktive edebilmektedirler. Molekül ağırlığı düşük olan beta glukanlar ise sitokineyle uyarılarak immün sistemi desteklemektedir. In vitro çalışmalarda beta glukanların, makrofajların fonksiyonel aktivitesini ve mononükleer hücrelerin ve nötrofillerin antimikrobiyal aktivitesini arttırabildiği gösterilmiştir (4,5). In vitro çalışmaların yanı sıra, beta glukanların immün modüle edici etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen hayvan çalışmalarının çoğu çeşitli kaynaklardan elde edilen β -glukan ile tedavi edilen hayvanlardan izole edilmiş lökositler ile gerçekleştirilmiştir (4-7).

Beta glukanlar, fizyolojik özelliklerine göre genellikle suda çözünen ve çözünmeyen glukanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Genel olarak, çözünmeyen posa bağırsaktan geçiş süresini azaltmakta ve dışkı hacmini ve safra asitlerinin atılımını arttırmaktadır. Bununla birlikte, çözünür posa, glikoz emilimini yavaşlatmakta ve mide boşalmasını

geciktirerek toplam geçiş süresini artırmaktadır (5). Yapılan araştırmalar, beta gluklanın sağlığa olumlu etkilerini ortaya koymuştur (4,8,9). Yaklaşık 50 yıl önce diyet posanın olası etkileri ortaya atılmış ve bu etkilerin beta gluklanlar ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (1,8,9) Posanın kolesterol düşürücü etkisi genellikle beta gluklanlarla ilişkilendirilmiştir. Yulaf veya yulaf kepeğinin birçok toplumda yüksek tüketimi nedeniyle, dikkatlerin çoğu yulaf türevi gluklan ile kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Beta gluklanların hem hiperkolesterolemik hayvanlarda hem de insanlarda serum kolesterolünü düşürdüğü gösterilmiştir (7,8). Ancak etkisiz bulan bazı çalışmalar da vardır (8,9). Bağışıklık sistemi üzerindeki yararlı etkilerinin yanısıra toksik veya yan etkilerinin olmaması, çalışmaları beta gluklan üzerine odaklamıştır. Şu anda beta gluklanlar en güçlü bağışıklık yanıtını düzenleyicilerden biri olarak kabul edilmektedir ve son yıllarda yürütülen birçok çalışma beta gluklanların tümör gelişimini engellediğini, bakteriyel, viral, fungal, parazitik mücadeleye karşı savunmayı geliştirdiğini göstermiştir (5,10-12).

Bu çalışmada, beta gluklanların bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Gerçekleştirilen araştırma genelden özele doğru, öncelikle sağlık üzerine etkiler, ardından immünomodülasyon süreci, edimsel bağışıklık üzerine etkiler ve son kısımda COVID-19'a ayrı bir çerçeve çizilerek viral hastalıklar üzerine etkinliği şeklinde sıralanmıştır.

1.1. Beta Glukan ve Sağlık

Beta gluklanların kullanımına Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Finlandiya, İsveç, Çin, Japonya ve Kore dahil olmak üzere birçok ülkede güçlü immünolojik modülatörler olarak izin verilmektedir (9). Beta gluklanlar, hastalık önleyici bir ajan olarak, anti-kanser veya anti-inflamatuvar tedavinin bir parçası olarak da kullanılmaktadır. Çözünür posa türlerinden beta gluklanlar, insülin direncini önleyici, güçlü anti-kanser, anti-hipertansif ve anti-obezite etkileri ile en yaygın tüketilen immünomodülatörlerdir. Beta gluklanların bağışıklık sistemini uyardığına, hümmoral ve hümmesal bağışıklığı modüle ettiğine ve dolayısıyla bakteriyel, viral, mantar ve parazitler hastalıkları gibi bulaşıcı hastalıklarla savaşmada faydalı etkilere sahip olduğuna inanılmaktadır (10,11). Bunun yanında, beta gluklanlar, total kan kolesterolünü ve kan lipid profillerini düşürmenin yanı sıra vücut ağırlığını korumada kanıtlanmış özelliklere sahiptir (13). Kogan ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmada, beta-glukanların lipid peroksidasyonu üzerindeki güçlü inhibitör aktivitesinin yanı sıra, antioksidan, antijenotoksik ve antimutajenik aktiviteler olarak sinerjistik etkileri de gösterilmiştir. Beta gluklanlar, etkilerini serbest radikal süpürücü olarak, antioksidan sistemi destekleyerek gerçekleştirirler. Bununla birlikte, immün sistem üzerinde olumlu etkileri bilinen güçlü immünostimülatörlerdir. Beta gluklanların hümmre reseptörleri vücutta geniş yayılım göstermektedir. Beta gluklanların fagositler üzerindeki reseptörleri dektin-1, komplement reseptör 3, toll benzeri reseptör 2, laktosilseramid ve sınıf A süpürücü reseptörlerdir (6,14).

Beta gluklanın doz aralığı, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Genel Kullanımı Güvenli kategorisinde kabul edilen miktar günlük 40-3000 mg olarak belirtilmiş ve vücut ağırlığına göre 2-6 mg/kg olarak kabul edilmiştir (15).

1.2. Beta Glukanlar ve İmmünomodülasyon

Beta gluklanların immün modüle edici etkileri üzerine çok fazla çalışmaya ulaşılmıştır (16-19). Beta gluklanların immünolojik etkileri arasında fagositoz, interlökin (IL)-2 üretimi, antikor üretimi, süperoksit üretimi, interferon gama (IFN-gama) üretimi yer almaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda, beta gluklanların immün sistem üzerindeki etkileri nedeniyle COVID-19 için hayati bir etken olabileceği belirtilmiş, beta gluklan aracılığıyla makrofajların aktive olduğu, doğal öldürücü – Natural Killer (NK) ve baskılayıcı T hümmre yanıtını uyardığı bildirilmiştir (17,18). İkewaki ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmada AFO-202 beta gluklanın, IL-8 ve sFas üretimini indüklediğini ancak IL-1B, IL-6, IL-12 (p70+40), IFN-gama, Tümör Nekroz Faktörü (TNF)-alfa üretimini uyardığını ve IL-6 seviyelerini düşürdüğünü belirtmişlerdir. AFO-202-1,3-1,6-glukan protein kinaz C, protein tirozin kinaz, protein kinaz A inhibitörü H-89 gibi birkaç fosfoenzimi içeren hümmre içi sinyal iletim yollarıyla bağışıklık yanıtını güçlendirmektedir. Beta gluklan lenfosit reaksiyonu incelendiğinde, düzenleyici T hümmrelerini aktive etmekte ve baskılayıcı sitokin üretimini tetikleyebilmektedir (19). Bu da COVID-19'da görülen sitokin fırtınasını baskılamaya yardımcı olabilir. Bazı çalışmalar, beta gluklanın virüslere karşı gerçek savunma hattı oluşturan NK hümmreler ve makrofajlar gibi sitotoksik hümmrelerin düzeyini artırarak bağışıklığı artırdığını da bildirmiştir (7, 20).

Sitokin fırtınası sendromunda yaygın olarak yükselen sitokin, IL-6'dır (21, 22). AFO-202 beta gluklanın IL-6 seviyesini düşürmesi ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesine destek olması, COVID-19 ile ilişkili hiperinflamasyonu ve sitokin fırtınasını engelleme konusunda değerli olduğu düşünülmektedir (23). IL-8'in artışı ile ise virüsle enfekte hümmreleri yok etmek üzere nötrofillerin aktivasyonu, göçü ve kemotaksisi gerçekleşmektedir. Tip-1 IFN üretimindeki artış ile virüs bulaşmış hümmrelerin öldürülmesi sağlanmaktadır. IL-7 üretiminin artışı homeostaz için önemli olan olgun T hümmrelerinin gelişimini sağlamaktadır (19). Rao ve arkadaşları (24) yaptıkları çalışmada, AFO-202 beta gluklanın COVID-19'da immün güçlendirme faktörlerini up-regüle edip, pro-inflamatuvar faktörleri down-regüle ettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca kanser, böbrek transplantasyonu gibi immün sistemin baskılandığı hastalar için NK ve makrofaj artırıcı aktiviteleri ile antiviral bağışıklık tepkisinde COVID-19 ile savaşmaya yardımcı olacağını bildirmişlerdir. Beta gluklanlar bağırsak mikrobiyotasına da etki ederek immün modülasyonu sağlayıp inflamatuvar bağışıklık profilini hafifletmeye yardımcı olabilir (25). Bu durumun COVID-19 ile mücadelede kronik inflamasyonla ilişkili morbiditeyi azaltmada önemli olduğu düşünülmektedir.

Tzianabos ve arkadaşları (26), deneysel intraabdominal sepsiste iki immünomodülatör polisakkarit, beta gluklan ve polisakkarit A'nın apse oluşumu ve mortalite üzerindeki etkilerini araştırmış ve koruyucu etkilerini bildirmişlerdir. Bedirli ve arkadaşlarının (27) ise konu ile ilgili yaptıkları çalışmada, beta gluklan ile tedavinin, septik peritonitli sıçanlarda pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve sistemik inflamasyonu belirgin şekilde azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca beta gluklanın, sepsise yanıt olarak end organ (uç organ) histolojik hasarı yoluyla ölçülen akut akciğer hasarının ölümcüllüğünü ve oluşumunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Beta gluklanın pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonu üzerindeki etki

mekanizmasının, hücreler arası adhezyon molekülü –Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1'in down regülasyonu ve nötrofil birikim yollarına müdahalesiyle gerçekleştiği görülmektedir. Beta glukanın sepsise bağlı inflamatuvar akciğer hasarının tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (27).

Bedirli ve arkadaşlarının (27) yaptıkları çalışma, çekal ligasyon ve delinmenin neden olduğu sepsis sırasında artan ICAM-1 ekspresyonu hakkında kanıtlar sağlamıştır. Tüm lökositler, adezyon ve göç için "2-integrin/ICAM-1 etkileşimini kullanmaktadırlar (28). Bu nedenle, akciğerde ortaya çıkan polimorfonükleer lökosit birikimi, artan ICAM-1 ekspresyonuna güçlü bir şekilde bağlıdır. Klinik olarak anlamlı, spesifik olmayan bir beta glukan ile tedavinin, septik peritonitli sıçanlarda pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve sistemik inflamasyonu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (27).

Son zamanlarda COVID-19 enfeksiyonu olan bazı hastalarda trombo-embolik komplikasyonlar bildirilmektedir (29). Olası mekanizmalarda IL-6 seviyelerinin artışına bağlı vasküler endotelial büyüme faktörünün salgılanması ve e-kaderin ekspresyonunun azalması yer almaktadır (30,31). Bu açıdan değerlendirildiğinde beta glukan takviyesinin olası trombo-embolik belirtileri azaltıp azaltamayacağı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.3. Beta Glukan ve Edinsel Bağışıklık

Son zamanlarda yapılan araştırmalar ile doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin metabolik, mitokondriyal ve epigenetik yeniden programlamaya maruz kaldıktan sonra 'edinsel bağışıklık' edinilebileceği gösterilmiştir (32-34). Edinsel bağışıklık, bağışıklık tepkilerinin bir başlangıç uyarısıyla oluşan bellek fenotipidir (32). Beta glukanlar bir indükleyici olarak çeşitli viral enfeksiyonlara karşı eğitilmiş bağışıklık yoluyla koruma sağlayabilmektedir. Beta glukana maruz kalmanın ardından doğuştan gelen bağışıklık hücreleri yeniden epigenetik programlamaya tabi tutulur (33). Gen ekspresyonunun olumlu düzenlenmesinden sorumlu epigenetik değişiklikler arasında, histon metilasyonu ve asetilasyondaki alterasyonlar yer almaktadır. Bu edinsel bağışıklık hücreleri heterolog ikincil uyarılarla teması sonucunda daha sağlam bir bağışıklık tepkisi üretmek üzere programlanmaktadır (34).

Bazı araştırmalar, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlara karşı direncin artışında beta glukan ile tedavinin etkili olduğunu göstermiştir (35, 36). Beta glukan, makrofajlar, nötrofiller ve doğal öldürücü hücreler üzerindeki glukan spesifik reseptörlerin doğrudan aktivasyonu yoluyla veya dolaylı olarak ince bağırsağın peyer plaklarında bulunan pinositik M hücrelerinin aktivasyonunu takiben hem doğal hem de spesifik bağışıklık sistemi bileşenlerinin aktivitelerini artırabilir (37). Beta glukanın genel olarak çeşitli viral bakteriyel protozoonlara ve mantar hastalıklarına karşı direnci artırdığı ve anti-tümör aktivitesini desteklediği gösterilmiştir. Yulaftan elde edilen beta glukan üzerinde daha az çalışma yapılmış olmasına rağmen, viral, bakteriyel ve protozoal enfeksiyonların ardından enfeksiyona duyarlılıkta bir azalma bildirilmiştir (38).

Bir fincan pişmiş yulaf ezmesi yaklaşık 2 mg beta glukana sahiptir ancak terapötik oral beta glukan dozları 500 mg'a kadar çıkabilmektedir (39). Beta glukanın oral olarak

almı sonrasında, immünojenetiye aracılık etmesi M hücrelerinin reseptör aracılı etkileşimi sonrasında makrofaj ve dendritik hücrelerle interaksyonu ile gerçekleştiği ve M hücrelerinin peyer plaklarının luminal immunogenlerine transloke olduğu düşünülmektedir (37). Başka bir olası mekanizma ise beta glukanın intestinal lümen ve apikal epitel hücreleri boyunca peyer plaklarındaki dendritik hücrelerle doğrudan etkileşimidir (40). Beta glukanlar, gastrointestinal makrofajlarla etkileşimi sonrasında kan dolaşımı ve lenfatik sistem ile kemik iliği, dalak ve lenf düğümlerine ulaşmaktadır (41). Bağışıklık sistemini beta glukanlar gibi immünomodülatör bileşenlerle hazırlamak COVID-19'da da karşımıza sıklıkla çıkan sitokin fırtınasını önlemede etkili olabilmektedir. S. cerevisiae'nin hücre duvarında iki tip beta glukan bulunmaktadır; 1,3 glukan (hücre duvarı polisakaritlerinin %50-55'ini oluşturur) ile 1,6 glukan (hücre duvarı polisakaritlerinin %10-15'i) (42). S. cerevisiae'den üretilen beta glukanlar doğuştan gelen immün yanıtı başlatabilir ve fagositoz, sitokin üretimini içeren etkin bir immün yanıtı tetikleyebilir (43). Beta glukan ile insan monositlerinin eğitimi bakteri, virüs, parazit ve mantarları ortadan kaldırmak üzere bağışıklık yanıtının kapasitesini artırmıştır (44). Çözünebilir beta glukanların peyer plaklarında bulunan dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından tanındığı ve dektin-1 reseptörü ile dendritik hücrelerin olgulaşmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (45). Horst ve arkadaşları (46) yaptıkları çalışma ile, 1,3-glukan ile günlük diyet takviyesinin tavuklarda Newcastle hastalığı virüsüne karşı aşılama yanıtını iyileştirdiğini göstermişlerdir.

COVID-19'lu hastalar, yaygın intravasküler koagülasyon gelişme riski altındadır ve bu hastalarda hem yüksek D-dimer, koagülasyon kaskadı ve trombositlerin aşırı aktivasyonu söz konusudur hem de trombositopeni gelişmektedir (47). Bunun yanı sıra, endotel disfonksiyonu, von Willebrand faktör yükselmesi ve Toll benzeri reseptör aktivasyonu gibi birçok patolojik mekanizma gelişmektedir. Şiddetli COVID-19'da koagülasyon; trombosit aktivasyonu, IL-6 gibi pro-inflamuar sitokinlerin artışı ile ilişkili olabilir. IL-6 trombin oluşumunu başlatan mononükleer hücrelerde doku faktörü ekspresyonunu indüklemektedir. Beta glukanlar, düşük moleküler ağırlıklı heparine benzer bir aktivite ile trombin üretimini azaltmaktadır. Plazmadaki beta glukan konsantrasyonunun aşamalı artışı pıhtılaşmayı azaltmaktadır (48). Ayrıca, glukan fraksiyonları trombosit agregasyonu ve P-selektin gibi reseptörlerin ekspresyonu ile integrin al1bB3(beta3)'ün aktivasyonunu azaltmıştır (48).

1.4. Beta Glukanlar, Viral Hastalıklar ve COVID-19

Hayatımıza 2019 yılında giren COVID 19 salgını ile beraber, viral hastalıklar başta olmak üzere, insanlarda hastalıkları tedavi etmek için beta glukan kullanımı konusunda ilgi artmıştır. McCarty ve DiNicolantonio (49) beta glukanın influenza ve koronavirüs gibi ribonükleik asit virüslerine karşı tip-1 IFN yanıtını artıran doğal bir nutrasötik potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir. Murphy ve arkadaşlarının (50) yaptıkları çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, Shiitake mantarı Lentinus edodes'ten saflaştırılmış beta glukanlar (lentinan), arteriyel kan ve bronkoalveolar lavajdaki (BAL) bakteri yükünü azaltmakta, akciğerde beyaz kan hücre sayısını azaltarak inflamasyonu hafifletmektedir. Ayrıca, beta glukanın sepsis kaynaklı akciğer hasarını tedavi etme potansiyeline sahip olduğunu, parsiyel oksijen basıncını iyileştirdiği ve COVID-19 hastalarının yaşadığı akut solunum sıkıntısı sendromu gibi

akciğer kaynaklı semptomlarda yararlı etkileri olabileceği gösterilmiştir. Beta glukanın uygun zincir uzunluklarında ayarlanmış formlarının COVID-19 vakalarında yaşanan sitokin fırtınasını engelleyebilme potansiyeline sahip olduğu ifade edilmiştir. İleride yapılacak ayrıntılı çalışmalarla beta glukanın saflaştırılmış uygun kombinasyon kokteylleri COVID-19 ile mücadelede önemli bir yere sahip olabilir (50). Beta glukanın antiviral etkileri birçok çalışma ile gösterilmiştir (20, 38, 51). COVID-19 ile ilgili olan kısımda beta glukanın üst ve alt solunum yollarını etkileyen, viral bir pnömiye yol açabilen virüsleri azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, domuz gribi enfeksiyonu (SIV) öncesi beta glukan uygulanan domuzların mikroskobik akciğer lezyon şiddetinin azaldığı tespit edilmiş ve akciğerde 5., 7. ve 10. günlerde saptanabilir SIV nükleik asidinin azaldığı gösterilmiştir. Beta glukan uygulanmış domuzlardan alınan BAL sıvısında IFN-gama ve nitrik oksit seviyelerinde ise anlamlı artış rapor edilmiştir (38).

Murphy ve arkadaşları (52) yaptıkları çalışmada, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) duyarlılığını morbidite, semptom şiddeti ve mortaliteye dayanarak değerlendirmişler ve kısa süreli egzersiz stresinin ardından ÜSYE duyarlılığının azalmasını kısmen beta glukanın makrofajlar üzerindeki etkisi ile ilişkilendirmişlerdir. Bir başka çalışmada, 2 haftalık oral beta glukan uygulanan farelerde influenza enfeksiyonunda mortalitenin azaldığı ve nötrofillerin fagositik kapasitesinin arttığı tespit edilmiştir (53). Ayrıca, periferik kanda IL-1beta, TNF-alfa ve IFN-gama üretiminin arttığı, influenzaya karşı antikor yanıtının güçlendiği gösterilmiştir (20). Bu çalışmalarla uyumlu olarak alveolar makrofajların sayısının artışı, fagositik kapasite ve lizozomal enzimatik aktivitelerin etkinliğine bağlı olarak alt ve üst solunum yolu viral enfeksiyonlarına karşı koruma mekanizmalarının arttığı belirlenmiştir (54).

Beta glukanın antiviral özellikleri ile ilgili insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar, hayvan çalışmalarına benzer şekilde, üst solunum yolu enfeksiyonlarının fiziksel semptomlarını azaltabildiğini doğrulamaktadır (55). Babayigit ve arkadaşlarının araştırmasında (56), sıçanlarda deneysel sepsis modelinde beta glukan tedavisinin akciğer hasarını hem morfolojik hem de fonksiyonel kriterlere göre azalttığı belirtilmiştir. Klinik veriler bu çalışmanın sonuçlarını doğrularsa, beta glukan tarafından IL-6 ve makrofaj aktivasyonundaki artışın ve eş zamanlı olarak nötrofil infiltrasyonu ve nötrofil kaynaklı toksisitedeki azalmanın, sepsise bağlı akciğer hasarının önlenmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Huang ve arkadaşlarının (57) yaptıkları çalışmada, beta glukanın sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir ki bu hem COVID-19 hastalığında hem de yoğun bakım ünitelerinde yatış durumunu etkileyen önemli bir faktördür. Jesenak ve arkadaşları (58), Pleurotus ostreatus mantarından elde edilmiş beta glukanın çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu ve grip benzeri hastalık sıklığını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Doksan gün boyunca beta glukan takviyesi alan 50-70 yaş aralığındaki yetişkinlerde ÜSYE semptomlarının azaldığı ve beta glukanın koruyucu etkileri gösterilmiştir (59). Gerçekleştirilen çift kör, randomize, plasebo kontrollü iki çalışmada, oral uygulanan maya kaynaklı beta glukanın soğuk algınlığı epizotlarının sayısını %25 oranında azalttığı ve daha hafif ilerlemesini sağladığı gösterilmiştir (3, 60).

COVID-19; grip, soğuk algınlığı ve ÜSYE'den farklı

seyredebilen viral bir hastalık olmasına rağmen, beta glukanın anti-viral tepkilere fayda sağlayan bağışıklık tepkisindeki etkinliği bir yol gösterici olabilir. Glukanların bağışıklık etkilerinin doğrudan immüno-uyarıcı mı yoksa edinsel bağışıklığın sonucu ile mi oluştuğu ayrıntılı çalışmalarla ele alınırsa uygulamanın profilaktik ya da terapötik olarak kullanılması daha etkili sonuçlar sağlayacaktır. Edinsel bağışıklık aracılı mekanizma ile profilaktik beta glukan uygulaması daha anlamlı iken, doğrudan uyarıcı etki terapötik olarak daha etkili olacaktır.

2. Sonuç ve Öneriler

Günümüze kadar gerçekleştirilmiş olan çok sayıda çalışma beta glukanların farklı patolojiler üzerinde tedavi edici ve koruyucu etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Farklı alanlarda etki göstermiş olan beta glukanların korona virüsünün akciğerlerde ortaya çıkardığı klinik tablonun iyileşmesinde etkisi olacağı da düşünülmektedir. Beta glukanların immünomodulasyon, edinsel bağışıklık, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri bu görüşü desteklemektedir. Korona virüs başta olmak üzere, deneysel modellemeleri mümkün olmayan, insandaki etkileri net olarak ortaya konamamış hastalıklar için beta glukan kullanımı önem arz edebilir. Bu yüzden beta glukanların bilinen olumsuz bir etkisi olmadığı göz önünde tutularak koruyucu amaçla kullanılması tavsiye edilebilir nitelikte görülmektedir.

3. Alana Katkı

Beta glukanların besin takviyesi olarak sıklıkla karşımıza çıkması, son yıllarda sürekli olarak gündemimizde olan COVID-19 salgını da ele alınarak değerlendirilerek, Türkçe bilimsel literatüre derleme bir bilimsel kaynak kazandırılması hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda ortaya konan bilimsel çalışma, sağlık alanında çalışan profesyonellere sağlayacağı güncel yabancı literatürü takip etme avantajı kadar, beta glukan ve sağlık ilişkisi konusunda araştırma yapmak isteyen herkes için ulaşılabilir bir eser olacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: FŞ, AMB; **Tasarım:** FŞ, AMB; **Denetleme:** FŞ; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** FŞ; **Literatür Taraması:** FŞ, AMB; **Makale Yazımı:** FŞ, AMB; **Eleştirel İnceleme:** FŞ, AMB.

Kaynaklar

- Holtekjølen AK, Uhlen AK, Brathen E, Sahlström S, Knutsen SH. Contents of starch and non-starch polysaccharides in barley varieties of different origin. *Food Chem.* 2006; 94: 348–358.
- Bacic A, Fincher GB, Stone BA. *Chemistry, Biochemistry, and Biology of (1-3)- beta-Glucans and Related Polysaccharides*, 1st ed.; Academic Press: Amsterdam, The Netherlands, 2009.
- Auinger A, Riede L, Bothe G, Busch R, Gruenwald J. Yeast (1,3)-(1,6) beta glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 1913–1918.
- Volman, JJ, Ramakers D, Plat J. Dietary Modulation of Immune Function by BetaGlucans. *Physiol Behav.* 2008; 94:276-284.

5. Şener G, Toklu HZ, Çetinel Ş. Beta-Glucan Protects Against Chronic Nicotine- Induced Oxidative Damage in Kidney and Bladder. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2007; 23:25-32.
6. Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T, Gonzalez AJ, Goldman MP, Lockhart BE, et al. Oral Delivery and Gastrointestinal Absorption of Soluble Glucans Stimulate Increased Resistance to Infectious Challenge. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 314: 1079–1086.
7. Tang XY, Gao JS, Yuan F, Zhang WX, Shao,YJ, Sakurai F, et al. Effects of Sophy b-glucan on growth performance, carcass traits, meat composition, and immunological responses of Peking ducks. *Poult Sci.* 2011; 90:737– 45.
8. Vetvicka V, Vetvickova J. Physiological effects of different types of beta glucan. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007; 151: 225–231.
9. Kim SY, Song HJ, Lee YY, Cho K-H, Roh YK. Biomedical issues of dietary fiber beta-Glucan. *J. Korean Med. Sci.* 2006; 21: 781–789.
10. Chen, J. Recent advances in the studies of beta-glucans for cancer therapy. *Anti-Cancer Agents Med Chem.* 2013; 13: 679–680.
11. Ina K, Kataoka T, Ando T. The use of lentinan for treating gastric cancer. *Anti-Cancer Agents Med Chem.* 2013; 13: 681–688.
12. Kogan G, Pajtinka M, Babincova M, Miadokova E, Rauko P, Slamenova D, et al. Yeast cell wall polysaccharides as antioxidants and antimutagens: Can they fight cancer? *Neoplasma.* 2008; 55: 387–393.
13. Liatis S, Tzapogas P, Chala E, Dimosthenopoulos C, Kyriakopoulos K, Kapantais E, et al. The consumption of bread enriched with beta-glucan reduces LDL-cholesterol and improves insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2009; 35: 115–120.
14. Novak M, Vetvicka V. β -glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J Immunotoxicol.* 2008; 5:47–57.
15. Hunter KW, JR Dupre's, Redelman D. Microparticulate beta-glucan upregulates the expression of B7.1, B7.2, B7-H1, but not B7-DC on cultured murine peritoneal macrophages. *Immunol Lett.* 2004; 93(1): 71-8.
16. Stier H, Ebbeskotte V, Gruenwald J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. *Nutr J.* 2014; 13:38.
17. Brown GD, Gordon S. Fungal beta-glucans and mammalian immunity. *Immunity.* 2003; 19:311–315.
18. Cramer DE, Allendorf DJ, Baran JT, Hansen R, Marroquin J, Li B, et al. Betaglucon enhances complement-mediated hematopoietic recovery after bone marrow injury. *Blood.* 2006; 107:835–840.
19. Ikewaki N, Fujii N, Onaka T, Ikewaki S, Inoko H. Immunological actions of Sophy beta-glucan (beta-1,3-1,6 glucan), currently available commercially as a health food supplement. *Microbiol Immunol.* 2007; 51:861–73.
20. Vetvicka V, Vetvickova J. Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice. *Ann Transl Med.* 2015; 3:22.
21. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID- 19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020; 19:102567.
22. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:277.
23. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8:e21.
24. Rao KS, Suryaprakash V, Senthilkumar R, Preethy S, Katoh S, Ikewaki N, et al. Role of Immune Dysregulation in Increased Mortality Among a Specific Subset of COVID-19 Patients and Immune-Enhancement Strategies for Combatting Through Nutritional Supplements. *Front Immunol.* 2020; 11:1548.
25. Raa J. Immune modulation by non-digestible and nonabsorbable beta-1,3/1,6-glucan. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26:27824.
26. Tzianabos AO, Gibson FC, Cisneros RL, Kasper DL. Protection against experimental intraabdominal sepsis by two polysaccharide immunomodulators. *J Infect Dis.* 1998; 178:200-206.
27. Bedirli A, Kerem M, Pasaoglu H, Akyurek N, Tezcaner T, Elbeg S, et al. Beta-glucan attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute lung injury in an experimental model of sepsis. *Shock.* 2007; 27(4): 397-401.
28. Choudhury S, Wilson MR, Goddard ME, O'Dea KP, Takata M: Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 287:902-910.
29. Fara MG, Stein LK, Skliut M, Morgello S, Fifi JT, Dhmoon MS. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(8):2031-2033.
30. Steinack C, Hage R, Benden C, Schuurmans MM. SARS-CoV-2 and norovirus co-infection after lung transplantation. *Transplantation.* 2020; 1:16–23.
31. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8:959– 70.
32. Van der Meer JW, Joosten LA, Riksen N, Netea MG. Trained immunity: a smart way to enhance innate immune defence. *Mol Immunol.* 2015; 68:40–44.
33. Keating ST, Groh L, van der Heijden C, Rodriguez H, Dos Santos JC, Fanucchi S, et al. The set7 lysine methyltransferase regulates plasticity in oxidative phosphorylation necessary for trained immunity induced by b-glucan. *Cell Rep.* 2020; 31:107548.
34. Quintin J, Saeed S, Martens JHA, Giamarellos-Bourboulis EJ, IffrimDC, Logie C, et al. *Candida albicans* infection affords protection against reinfection via functional reprogramming of monocytes. *Cell Host Microbe.* 2012; 12:223–232.
35. Yun CH, Estrada A, Van Kessel A, Park BC, Laarveld B. Betaglucon, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003; 35:67–75.
36. Dos Santos JC, Barroso de Figueiredo AM, Teodoro Silva MV, Cirovic B, de Bree LCJ, Damen M, et al. b-Glucan-induced trained immunity protects against leishmania braziliensis infection: a crucial role for IL-32. *Cell Rep.* 2019; 28:2659–72.e6.
37. Brayden DJ, Jepson MA, Baird AW. Keynote review: intestinal Peyer's patch M cells and oral vaccine targeting. *Drug Discov Today.* 2005; 10:1145– 1157.
38. Jung K, Ha Y, Ha SK, Han DU, Kim DW, MoonWK, et al. Antiviral effect of *saccharomyces cerevisiae* beta-glucan to swine influenza virus by increased production of interferon-gamma and nitric oxide. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004; 51:72–76.
39. Chan GC, ChanWK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol.* 2009; 2:25.
40. Batbayar S, Lee DH, Kim HW. Immunomodulation of fungal betaglucon in host defense signaling by dectin-1. *Biomol Ther.* 2012; 20:433–445.
41. Li B, Cai Y, Qi C, Hansen R, Ding C, Mitchell TC, et al. Orally administered particulate beta-glucan modulates tumor-capturing dendritic cells and improves antitumor T-cell responses in cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16:5153–5164.
42. Amanianda V, Clavaud C, Simenel C, Fontaine T, Delepierre M, Latge JP. Cell wall beta-(1,6)-glucan of *Saccharomyces cerevisiae*: structural characterization and in situ synthesis. *J Biol Chem.* 2009; 284:20:13401– 13412.

43. Jawhara S. How fungal glycans modulate platelet activation via toll-like receptors contributing to the escape of *Candida albicans* from the immune response. *Antibiotics*. 2020; 97:385.
44. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016; 352(6284):aaf1098.
45. Masuda Y, Inoue H, Ohta H, Miyake A, Konishi M, Nanba H. Oral administration of soluble beta-glucans extracted from *Grifola frondosa* induces systemic antitumor immune response and decreases immunosuppression in tumor-bearing mice. *Int J Cancer*. 2013; 1331:108–119.
46. Horst G, Levine R, Chick R, Hofacre C. Effects of beta-1,3-glucan (Aleta™) on vaccination response in broiler chickens. *Poult Sci*. 2019; 984:1643–1647.
47. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 185:1094–1099.
48. Vancraeynest H, Charlet R, Guerardel Y, Choteau L, Bauters A, Tardivel M, et al. Short fungal fractions of beta-1,3 glucans affect platelet activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 3113:H725–34.
49. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(3): 383-385.
50. Murphy EJ, Masterson C, Rezoagli E, O'Toole D, Major I, Stack GD, et al. β -Glucan extracts from the same edible shiitake mushroom *Lentinus edodes* produce differential in-vitro immunomodulatory and pulmonary cytoprotective effects—Implications for coronavirus disease (COVID-19) immunotherapies. *Sci Total Environ*. 2020; 732: 139330.
51. Talbott SM, Talbott JA. Baker's yeast beta-glucan supplement reduces upper respiratory symptoms and improves mood state in stressed women. *J Am Coll Nutr*. 2012; 31(4): 295-300.
52. Murphy EA, Davis JM, Brown AS, Carmichael MD, Carson JA, Van Rooijen N, et al. Benefits of oat β -glucan on respiratory infection following exercise stress: role of lung macrophages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294(5): R1593-R1599.
53. Ishikawa H, Fukui T, Ino S, Sasaki H, Awano N, Kohda C, et al. Influenza virus infection causes neutrophil dysfunction through reduced G-CSF production and an increased risk of secondary bacteria infection in the lung. *Virology*. 2016; 499:23–29.
54. Sakurai T, Hashimoto K, Suzuki I, Ohno N, Oikawa S, Masuda A, et al. Enhancement of murine alveolar macrophage functions by orally administered beta-glucan. *Int J Immunopharmacol*. 1992; 14:821-30.
55. Dharsono T, Rudnicka K, Wilhelm M, Schoen C. Effects of yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan on severity of upper respiratory tract infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy subjects. *J Am Coll Nutr*. 2019; 38:40–50.
56. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of β -glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med*. 2005; 31(6): 865-870.
57. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497–506.
58. Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol*. 2013; 15:395–399.
59. Fuller R, Moore MV, Lewith G, Stuart BL, Ormiston RV, Fisk HL, et al. Yeast-derived beta-1,3/1,6 glucan, upper respiratory tract infection and innate immunity in older adults. *Nutrition*. 2017; 39(4):30–35.
60. Graubaum HJ, Busch R, Stier H, Gruenwald J. A double-blind, randomized, placebo-controlled nutritional study using an insoluble yeast beta-glucan to improve the immune defense system. *Food Nutr Sci*. 2012; 3:738–746.