

Bağışıklık Fizyolojisi ve Geleneksel Uygulamalar

Muhammed Yusuf Özer¹

Mesut Çelik²

Özet

Bağışıklık sistemi, organizmanın içsel ve dışsal tehditlere karşı geliştirdiği karmaşık ve bütüncül bir savunma ağıdır. Bu sistem; doğuştan (innate) ve sonradan kazanılmış (adaptif) bileşenleriyle enfeksiyonlara, yabancı antijenlere ve hücrel anormalliklere karşı etkilidir. Günümüzde bağışıklık sistemi fizyolojisi yalnızca hastalıklarla değil, sağlığın korunmasıyla da ilişkilendirilmektedir. Bu kapsamda, bağışıklık fonksiyonlarını etkileyen faktörler arasında genetik yapı, beslenme, yaşam tarzı, mikrobiyota dengesi ve çevresel koşullar ön plana çıkmaktadır.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yaklaşımları (fitoterapi, akupunktur, probiyotikler, geleneksel gıdalar vb.), bağışıklık sisteminin desteklenmesinde alternatif veya destekleyici bir rol üstlenebilmektedir. Bu yaklaşımların bilimsel temelli kullanımı, immün yanıtın düzenlenmesi açısından önemli bir potansiyel sunar. Bu bölümde, bağışıklık sisteminin fizyolojisi, onu etkileyen unsurlar ve geleneksel uygulamaların immünolojik etkileri disiplinler arası bir yaklaşımla ele alınmıştır. Elde edilen bulgular, modern tıp ile geleneksel uygulamaların entegrasyonuna yönelik dikkatli ve kanıta dayalı bir değerlendirme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Giriş

Bağışıklık sistemi, organizmanın içsel ve dışsal tehditlere karşı savunma mekanizmasını oluşturan karmaşık ve bütüncül bir biyolojik yapıdır. Fizyolojik açıdan değerlendirildiğinde, bağışıklık sistemi yalnızca patojenleri tanıyıp yok eden bir savunma hattı olmanın ötesinde, homeostazın korunması,

1 Öğretim Görevlisi, Bingöl Üniversitesi, ORCID No: 0000-0003-2211-5653, e-mail: myozer@bingol.edu.tr

2 Öğretim Görevlisi, Bingöl Üniversitesi, ORCID No: 0000-0001-7212-8538, e-mail: mesutcelik@bingol.edu.tr

inflamasyonun düzenlenmesi ve hücresel yenilenmenin sağlanması gibi yaşamsal işlevleri de yerine getirmektedir (Abbas, 2022).

Modern immünoloji, moleküler düzeyde bağışıklık sisteminin işleyişini açıklama konusunda önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da, geleneksel tıp sistemleri yüzyıllardır bağışıklık kavramını kendi bütüncül çerçevelerinde tanımlamış ve destekleyici uygulamalar geliştirmiştir. Örneğin, Ayurveda tıbbında “ojas” kavramı bağışıklık direnci ile ilişkilendirilirken, Geleneksel Çin Tıbbı (TCM) “Wei Qi” kavramı ile dış etkenlere karşı koruyucu enerji sistemini tanımlar (Patwardhan vd., 2005; Dhiman vd., 2018). Bu geleneksel yaklaşımların bağışıklık fonksiyonuna yönelik etkileri, son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarla daha fazla ilgi görmeye başlamış ve bazı uygulamalar günümüzde tamamlayıcı sağlık stratejilerinde yerini almıştır (Zhou vd., 2020).

Fonksiyonel tıp ise bağışıklık sistemini sistemsal bir bağlamda ele almakta; bireyin genetik özellikleri, yaşam tarzı, beslenme biçimi ve çevresel etmenlerle olan etkileşimleri üzerinden bağışıklık düzenini incelemektedir (Kitano, 2002).

Bu bağlamda, hem klasik immünoloji bilgisi hem de geleneksel uygulamaların sistematik olarak değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Literatürde özellikle fitoterapi, probiyotik kullanımı, akupunktur, meditasyon gibi uygulamaların bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine dair dikkat çekici bulgular yer almaktadır (Langhorst vd., 2013). Ancak bu uygulamaların bilimsel temellere dayandırılması ve uygun metodolojik araçlarla değerlendirilmesi gerekliliği de göz ardı edilmemelidir.

Bu bölümde, bağışıklık fizyolojisinin temel bileşenleri, bağışıklık fonksiyonunu etkileyen faktörler ve geleneksel uygulamaların bu sistem üzerindeki potansiyel etkileri bilimsel bir çerçevede ele alınacaktır. Böylece sağlık bilimleri alanında çalışan araştırmacı ve uygulayıcılara, bağışıklık sistemine yönelik bütüncül bir bakış açısı kazandırılması amaçlanmaktadır.

Bağışıklık Sisteminin Fizyolojisi

Bağışıklık sistemi, insan vücudunun içsel bütünlüğünü koruyarak, canlılığın sürdürülebilmesi için vazgeçilmez bir rol üstlenir. Süreçlerinipatojen mikroorganizmaların, tümör hücrelerinin, toksik maddelerin ve yabancı antijenlerin tanınması, yok edilmesi ve hafızaya alınması süreçlerini yönetir (Ünal, 2021). Bağışıklık yanıtı; hem hızlı gelişen doğuştan (innate) bağışıklık hem de antijen spesifikliğı taşıyan adaptif (kazanılmış) bağışıklık mekanizmalarıyla sürdürülür .Bu iki sistemin iş birliğı, organizmanın yaşam

süresi boyunca çevresel tehditlere karşı etkin ve kontrollü bir savunma sağlar (Coşkun, 2018).

Doğal bağışıklık sistemi; sitokin ve kemokinleri salgılayarak ve doğal bağışıklık sisteminin hücreleri olan öldürücü hücreler, dentrik hücreler ve fagositler ile bulaşıcı mikroorganizmalara karşı inflamatuvar yanıt oluştururlar (Labrecque, 2015). Eğer doğal bağışıklık sistemi bu patojenleri yok edemezse devreye edinilmiş bağışıklık sistemi girer. Bu sistem çok hassas ve farklı patojenleri tanıyarak antijene özel bir yanıt oluşturur (Netea, 2019). Edinilmiş bağışıklık sisteminin anahtar hücreleri olan T ve B lenfositleri beraber hareket ederek enfekte ajanı ortadan kaldırmayı amaçlar (Karim, 2015).

Bağışıklık sistemi yalnızca dışsal tehditlere karşı savunma sağlamakla kalmaz, aynı zamanda doku homeostazının sürdürülmesi, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi, hasarlı hücrelerin yok edilmesi gibi hayati fonksiyonları da üstlenir (Atak Yücel & Yaman, 2022).

Doğuştan bağışıklık (innate)

Bağışıklık sistemi, organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için çevreden gelen patojenlere ve zararlı uyarılara karşı dinamik ve çok yönlü bir koruma sağlar. Bu sistemin ilk ve en hızlı çalışan bileşeni doğuştan bağışıklık (innate immunity) olarak adlandırılmaktadır. Doğuştan bağışıklık sistemi, patojenle ilk karşılaşmada hızlıca devreye giren, antijen özgüllüğü göstermeyen ve genetik olarak programlanmış savunma mekanizmalarını içermektedir (Abbas, Lichtman & Pillai, 2022). Doğuştan bağışıklık, yalnızca enfeksiyöz ajanlara karşı değil, aynı zamanda hücresel hasar, tümörleşme ve doku bütünlüğünü bozan her türlü tehdide karşı da görev yapmaktadır (Medzhitov, 2007).

Bu bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını fiziksel ve kimyasal bariyerler oluşturur. Deri, gastrointestinal, solunum ve genitoüriner sistem mukozaları, patojenlerin vücuda girişini önleyen fiziksel bariyerlerdir. Mukus, silier hareket, düşük pH, sindirim enzimleri, ter ve tükürükte bulunan lizozim ve defensinler gibi antimikrobiyal maddeler, bu bariyerlerin kimyasal savunma unsurlarıdır. Bu ilk engellerin aşılması halinde ise doğuştan bağışıklığın hücresel ve çözünür bileşenleri devreye girer (Janeway vd., 2020; Köksal, 2019).

Doğuştan bağışıklığın hücresel bileşenleri; fagositik hücreler (makrofajlar, monositler, nötrofiller), antijen sunan dendritik hücreler ve sitotoksik etkili doğal öldürücü (Natural Killer; NK) hücreler yer almaktadır (Şimşek, 2021). Nötrofiller ve makrofajlar patojenleri fagosit ederek yok ederken, NK

hücreleri virüsle enfekte hücreler ve tümör hücrelerini doğrudan sitotoksik mekanizmalarla ortadan kaldırır (Akın, 2020). Dendritik hücreler ise hem fagositik aktivite gösterir hem de adaptif bağışıklığın aktivasyonunda önemli bir rol oynar.

- **Fagositik Hücreler:** Patojenleri fagosite ederek yok ederler. Nötrofiller, enfeksiyon bölgesine ilk ulaşan fagositlerdir. Monositler dolaşımda bulunurken, dokularda makrofajlara farklılaşırlar ve uzun süreli savunmada rol oynarlar (Janeway vd., 2020).
- **Doğal Öldürücü (NK) Hücreler:** Virüs enfeksiyonları ve tümör hücreleri gibi anormal hücreleri tanıyarak lizis yoluyla yok ederler (Abbas, Lichtman & Pillai, 2022).
- **Dendritik Hücreler:** Antijenleri yakalayarak adaptif bağışıklık sistemine sunan köprü hücrelerdir (Steinman, 2007).

Doğal bağışıklığın en önemli komponentlerinden biri de vücuda yabancı olanın tanınmasıdır. Bu tanıma bazı reseptörler aracılığıyla Doğuştan bağışıklık sistemi, mikroorganizmaları tanımak için antijen reseptörlerine değil, patojenlere özgü moleküler yapıların tanınmasını sağlayan patern tanıma reseptörlerine (Pattern Recognition Receptors - PRR) sahiptir. Bu reseptörler, mikroorganizmaların yapısal bileşenlerini tanıyan, kalıtsal olarak kodlanmış proteinlerdir (Takeuchi & Akira, 2010). Başlıca PRR'ler arasında şunlar yer alır:

- **Toll-benzeri reseptörler (TLR):** Bakteriyel lipopolisakkarit, viral RNA gibi farklı PAMP'leri tanır. En iyi bilinen tanıma reseptörleri olan Toll benzeri reseptörler (TLR), makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit gibi bağışıklık sistemi hücreleri yanı sıra fibroblast ve epitel hücrelerinde de bulunurlar. Membranöz yerleşmiş, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan motif tanıma reseptörleridir. TLR'ler sadece hücre yüzeyinde değil; endozom, lizozom gibi hücre içi organellerde de bulunurlar. Memelilerde ondan fazla tip TLR tanımlanmıştır.
- **NOD-benzeri reseptörler (NLR):** Hücre içi bakteri ürünlerini tanır.
- **RIG-I-benzeri reseptörler (RLR):** Viral RNA'yı tanır.
- **C-tipi lektin reseptörleri (CLR):** Fungal bileşenleri tanır (Amarante-Mendes, 2018).

PRR'ler, patojenle ilişkili moleküler desenleri (PAMPs) ve zarar ile ilişkili moleküler desenleri (DAMPs) tanıyarak sitokin ve kemokin salınımını

başlatır. Bu sinyal molekülleri inflamatuvar yanıtı düzenleyerek enfeksiyon bölgesine immün hücrelerin göçünü sağlar (Dinarelli, 2011).

Doğuştan bağışıklığın önemli çözümleri bileşenlerinden biri de kompleman sistemidir. Kompleman sistemi, yaklaşık 30 farklı proteinden oluşur ve klasik, lektin ve alternatif yollar üzerinden aktive edilir. Kompleman aktivasyonu, patojenlerin yüzeylerini işaretleyerek (opsonizasyon), hücre duvarlarını delerek (membran atak kompleksi) ve inflamatuvar yanıtı güçlendirerek patojen eliminasyonunu kolaylaştırır (Ricklin vd., 2010).

Kompleman sistemi, akut faz proteinleri ve sitokinler doğuştan bağışıklığın humoral bileşenleridir.

- **Kompleman sistemi:** Farklı aktivasyon yolları (klasik, alternatif ve lektin yolları) aracılığıyla patojenleri opsonize eder, inflamasyonu başlatır ve hücre lizisini sağlar (Ricklin vd., 2010).
- **Sitokinler ve kemokinler:** İmmün hücreler arasında iletişimi sağlayan küçük proteinlerdir. İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interferonlar ve kemokinler enfeksiyon bölgesinde hücrelerin koordinasyonunu sağlar (Coşkun, 2018; Abbas vd., 2022).

Doğuştan bağışıklık hızlı olmasına karşın özgüllüğü ve immünolojik hafızası sınırlıdır. Aynı patojenle tekrar karşılaşıldığında doğuştan bağışıklık sisteminin yanıtı değişmez; buna karşın adaptif bağışıklık sistemi, önceki deneyimlere dayanarak daha hızlı ve etkili bir yanıt oluşturabilir (Murphy & Weaver, 2017). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar, bazı doğuştan bağışıklık hücrelerinin “eğitilmiş bağışıklık” (trained immunity) kavramı çerçevesinde çevresel uyaranlara bağlı olarak epigenetik ve metabolik değişiklikler gösterebileceğini ve bu sayede sonraki karşılaşmalarda daha güçlü yanıt verebileceğini ortaya koymuştur (Netea vd., 2016).

Edinsel (adaptif) bağışıklık

Bağışıklık sisteminin ikinci savunma hattını oluşturan kazanılmış (adaptif) bağışıklık, doğuştan bağışıklık sisteminin sınırlı antijen tanıma kapasitesini aşarak yüksek özgüllük ve immünolojik hafıza özellikleri ile enfeksiyonlara karşı uzun vadeli koruma sağlar (Murphy & Weaver, 2017). Doğuştan bağışıklığın hızlı, genel ve antijen-spesifik olmayan yanıtına karşılık adaptif bağışıklık sistemi, belirli antijenleri yüksek hassasiyetle tanıyarak spesifik yanıt oluşturur ve tekrar karşılaşıldığında daha hızlı ve etkili bir yanıt sergiler (Abbas, Lichtman & Pillai, 2022).

Kazanılmış bağışıklık iki ana hücresel bileşene dayanır: T lenfositleri ve B lenfositleri. B lenfositleri, özgül antijenlere bağlanan immünoglobulin (Ig)

molekülleri aracılığıyla antijenleri tanır ve plazma hücrelerine farklılaşarak antikor üretir. Antikorlar, patojenleri nötralize eder, opsonizasyon yoluyla fagositik hücreler tarafından tanınmalarını kolaylaştırır ve kompleman sistemini aktive eder (Janeway vd., 2020; Akbulut, 2018). T lenfositleri ise hücresel bağışıklığın temelini oluşturur. Yardımcı T hücreleri (CD4+), sitokinler salgılayarak B hücrelerinin ve diğer immün hücrelerin aktivasyonunu düzenlerken; sitotoksik T hücreleri (CD8+), enfekte olmuş hücreleri doğrudan öldürür (Şimşek, 2021).

Kazanılmış bağışıklığın özgüllüğü, lenfositlerin yüzeyinde bulunan çok çeşitli antijen reseptörlerinden kaynaklanır. Bu reseptörler, somatik rekombinasyon, genetik çeşitlilik ve klonal seleksiyon süreçleriyle gelişir (Murphy & Weaver, 2017). B hücreleri için bu reseptör immünooglobulin molekülü iken, T hücreleri için T hücre reseptörüdür (TCR) (Akın, 2020).

Kazanılmış bağışıklığın karakteristik özelliklerinden biri de immünolojik hafızadır. İlk karşılaşmadan sonra uzun ömürlü bellek B ve T hücreleri oluşur. Aynı antijenle ikinci karşılaşmada bu bellek hücreleri hızla aktive olarak daha hızlı, daha güçlü ve uzun süreli bir yanıt oluşturur (Janeway vd., 2020). Bu özellik aşılama stratejilerinin temelini oluşturur (Plotkin, 2014).

Kazanılmış bağışıklığın etkin işleyişi, doğuştan bağışıklık sisteminin antijen sunumu ve kostimülasyon sinyallerine dayanır. Dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından antijenlerin major histokompatibilite kompleksleri (MHC) üzerinde sunulması ve yardımcı sinyallerin verilmesi, T ve B hücrelerinin aktivasyonu için gereklidir (Takeuchi & Akira, 2010; Abbas et vd., 2022).

Kazanılmış bağışıklık sistemi, aynı zamanda otoimmünite ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi bağışıklık sisteminin patolojik durumlarının da merkezinde yer alır. Özellikle tolerans mekanizmalarının başarısızlığı, kendi dokularına karşı gelişen otoimmün hastalıkların temelini oluşturur (Marrack & Kappler, 2012).

Benzer şekilde, kazanılmış bağışıklık sistemi de doğuştan bağışıklık sisteminin efektör mekanizmalarını modüle eder. Antikorlar, patojenleri opsonize ederek fagositik hücreler tarafından tanınmasını kolaylaştırır; kompleman sistemini aktive ederek patojen eliminasyonunu hızlandırır (Akın, 2020). Ayrıca kazanılmış bağışıklığın immünolojik hafıza özelliği sayesinde aynı patojenle tekrar karşılaşıldığında doğuştan bağışıklık sisteminin de daha hızlı ve güçlü aktive olması sağlanır (Plotkin, 2014).

Doğuştan ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin bu karşılıklı etkileşimi, enfeksiyonlara karşı etkili bir savunma sağlarken aynı zamanda

immünopatolojik durumların önlenmesinde de kritik rol oynar. Her iki sistem arasındaki dengenin bozulması; otoimmün hastalıklar, kronik inflamasyon, immün yetmezlikler veya aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi patolojik süreçlerin gelişimine neden olabilir (Marrack & Kappler, 2012).

Sonuç olarak, doğuştan ve kazanılmış bağışıklık sistemleri arasında sürekli bir etkileşim ve karşılıklı düzenleme söz konusudur. Bu bütünlüklü çalışma sayesinde organizma, geniş yelpazedeki patojenlere karşı hem hızlı hem de özgül bir yanıt geliştirme kapasitesine sahiptir. Modern immünolojide bu etkileşimlerin ayrıntılı olarak anlaşılması, yeni tedavi ve aşılama stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Abbas vd., 2022).

Sitokinler ve inflamatuvar yanıt

Sitokin üretimi, antijen tanıyan hücrelerin çevresel uyarılara yanıtı sonucu başlar. Örneğin, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından tanınan mikrobiyal moleküler desenler, Toll-benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla algılanarak nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini başlatır (Takeuchi & Akira, 2010). Bu moleküller hem doğuştan bağışıklık yanıtını güçlendirir hem de adaptif bağışıklığın şekillenmesini sağlar.

İnflamatuvar sürecin ilerleyen evrelerinde, antiinflamatuvar sitokinler (örneğin IL-10 ve TGF- β) salınarak dengenin sağlanmasına katkıda bulunur. Bu dengeleyici mekanizmalar, aşırı inflamasyonun önlenmesi ve doku bütünlüğünün korunması açısından önemlidir (Gündüz & Karaca, 2019).

Sitokinlerin biyolojik etkileri oldukça çeşitlidir. Bazıları hücre proliferasyonunu desteklerken, bazıları apoptoz, hücre göçü ya da farklılaşmayı tetikler. Bu nedenle sitokinlerin etkileri bağlamdan bağımsız düşünülemez ve her bir bağışıklık hücresi üzerindeki etkisi farklılık gösterebilir (Delves vd., 2020).

Sitokinler ve inflamatuvar yanıt, bağışıklık sisteminin temel savunma mekanizmaları arasında yer almakta ve patojenlerle mücadelede olduğu kadar bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde de merkezi rol oynamaktadır. Bu sistemin bozulması ise otoimmün hastalıklar, alerjik durumlar veya kronik inflamasyon gibi çeşitli patolojik tablolara yol açabilir.

Bağışıklık fonksiyonunu etkileyen faktörler

Bağışıklık sistemi, organizmanın enfeksiyöz ajanlara, yabancı maddelere ve malign hücrelere karşı korunmasında kritik rol oynayan, oldukça organize ve dinamik bir yapıdır. Bu sistemin işlevselliği, yalnızca genetik temellere değil;

aynı zamanda bireyin yaşam tarzına, çevresel maruziyetlerine, psikolojik durumuna ve fizyolojik süreçlerine de bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde işlevini sürdürebilmesi için çok sayıda içsel ve dışsal faktörün bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir (Çelik & Arslan, 2020; Calder vd., 2020).

Beslenme durumu, bağışıklık yanıtının etkinliği üzerinde en önemli belirleyicilerden biridir. Makro ve mikrobesein öğelerinin yeterli düzeyde alımı, bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarının sürdürülmesinde hayati rol oynar. Özellikle A, C, D ve E vitaminleri; çinko, selenyum, demir gibi elementler; omega-3 yağ asitleri ve protein, immün yanıtın çeşitli aşamalarında görev almaktadır. Yetersiz ve dengesiz beslenme, fagositoz, antikor üretimi, T hücresi proliferasyonu gibi temel bağışıklık işlevlerinde bozulmalara neden olabilir (Calder, 2021). Örneğin D vitamini eksikliği, hem doğuştan hem de adaptif bağışıklıkta regülasyon bozukluklarına ve enfeksiyon riskinin artmasına yol açmaktadır (Aranow, 2011).

Psikolojik stres, bağışıklık sistemini baskılayan başlıca faktörlerden biridir. Özellikle kronik stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal yolağının aktivasyonu sonucunda glukokortikoidlerin salınımını artırarak bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını baskılamaktadır. Bu durum, sitotoksik T hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinde azalmaya ve proinflatuar sitokin düzeylerinde değişime yol açar (Segerstrom & Miller, 2004). Bunun yanında akut stresin kısa süreli bağışıklık aktivasyonunu artırabileceği, ancak uzun süreli stresin bağışıklık yetersizliğine neden olabileceği gösterilmiştir (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005).

Uyku düzeni, immün sistem üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. Yetersiz ya da kesintili uyku, lenfosit proliferasyonunun azalmasına, inflammatuar yanıtın artmasına ve aşı yanıtlarının zayıflamasına neden olabilir. Uyku sırasında büyüme hormonu salınımı ve melatonin düzeylerinin artması, immün regülasyonda önemli bir rol oynar (Besedovsky vd., 2012).

Fiziksel aktivite, bağışıklık sistemi üzerinde hem pozitif hem negatif etkiler oluşturabilir. Düzenli ve orta yoğunlukta yapılan egzersiz, dolaşımdaki immün hücre sayısını artırarak bağışıklık fonksiyonunu desteklerken; aşırı ve yoğun egzersiz, geçici olarak bağışıklık baskılanmasına ve enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına yol açabilir (Nieman & Wentz, 2019). Bu nedenle fiziksel aktivitenin türü, süresi ve şiddeti bağışıklık sağlığı açısından önemlidir.

Çevresel faktörler arasında hava kirliliği, ağır metal maruziyeti, radyasyon, pestisitler ve endüstriyel kimyasallar gibi toksinler bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebilir. Örneğin sigara dumanı, mukozal bağışıklığı

zayıflatarak solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır; ayrıca inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarak kronik inflamasyona neden olabilir (Mehta & Guidot, 2017). Alkol tüketiminin ise makrofaj aktivitesini ve fagositik kapasiteyi düşürdüğü, NK hücre fonksiyonlarını baskıladığı bilinmektedir (Szabo & Saha, 2015).

Yaşlanma süreci de bağışıklık fonksiyonlarını etkileyen önemli bir fizyolojik faktördür. Yaşla birlikte T hücre repertoarında daralma, B hücresi üretiminde azalma ve inflamatuvar yanıtın artması gibi değişiklikler meydana gelir. Bu süreç, “immünoşenesans” olarak adlandırılır ve enfeksiyonlara karşı korunmada yetersizlikle birlikte otoimmünite riskinde de artışa neden olabilir (Fulop vd., 2018).

Genetik yapı, epigenetik mekanizmalar, hormonal durum, metabolik hastalıklar (örneğin diyabet, obezite) ve bağırsak mikrobiyotası da bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Mikrobiyota, bağışıklık sistemi ile karşılıklı etkileşim içinde olup, bağışıklık hücrelerinin eğitilmesi ve mukozal immünitinin gelişimi açısından kritiktir (Belkaid & Hand, 2014).

Geleneksel yaklaşımların bağışıklığa etkisi

Geleneksel tıp uygulamaları, farklı kültür ve coğrafyalarda yüzyıllar boyunca gelişerek günümüze ulaşmış, bireyin beden-zihin-ruh bütünlüğünü esas alan sağlık yaklaşımlarıdır. Bu yaklaşımlar arasında fitoterapi, akupunktur, Ayurveda, geleneksel Çin tıbbı (GÇT), hacamat ve aromaterapi gibi yöntemler yer almaktadır. Geleneksel yöntemlerin en temel özelliklerinden biri, organizmanın doğal dengesini desteklemeyi ve bağışıklık sisteminin kendi kendini iyileştirme kapasitesini artırmayı hedeflemesidir (Yılmaz & Erci, 2021). Bu yönüyle, modern immünoloji alanında tanımlanan bağışıklık sisteminin düzenleyici ve koruyucu işlevleriyle önemli ölçüde örtüşmektedir.

Bağışıklık sistemi, sadece enfeksiyonlara karşı bir savunma hattı olmanın ötesinde; homeostazın korunmasında, inflamasyonun düzenlenmesinde ve hücrel onarım mekanizmalarının aktifleşmesinde de temel bir rol oynar (Delves vd., 2017). Geleneksel uygulamalar, bu karmaşık sistemin dengeli işleyişini desteklemek amacıyla hem fizyolojik hem de enerjetik düzeyde müdahalelerde bulunur. Örneğin, Ayurveda’da kullanılan bazı bitkisel preparatlar bağışıklık yanıtını düzenleyici (immünomodülatör) etkilere sahipken, GÇT’de yer alan çok bileşenli bitki formlerinin antiviral ve antiinflamatuvar özellikleri bilimsel olarak da araştırılmaktadır (Zhou vd., 2016).

Ayrıca, akupunktur gibi uygulamaların bazı immün hücre tiplerinin (örneğin NK hücreleri ve T lenfositleri) aktivitesini artırabildiği,

bazı fitoterapötiklerin ise sitokin üretimi üzerinde düzenleyici etkiler oluşturabildiği belirlenmiştir (Kav & Ögüt, 2020). Bu uygulamaların bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin yalnızca biyokimyasal değil, aynı zamanda nöroimmünolojik düzeyde de değerlendirilmesi gerekmektedir. Zira stresin bağışıklık fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılmasında geleneksel yöntemlerin olumlu katkılar sunduğu klinik çalışmalarda bildirilmektedir (Chen vd., 2018).

Her ne kadar bu yöntemlerin bazıları geleneksel halk bilgisine dayansa da, son yıllarda bilimsel literatürde yer alan çok sayıda çalışma, bu uygulamaların potansiyel immünolojik etkilerini incelemekte ve çeşitli bağışıklık sistemi hastalıklarında tamamlayıcı tedavi olarak kullanım potansiyellerini değerlendirmektedir (Sönmez, 2022).

Fitoterapi ve bağışıklık

Fitoterapi, bitkisel kaynaklı ürünlerin koruyucu, destekleyici ya da tedavi edici amaçlarla kullanıldığı geleneksel bir uygulama alanıdır. Bu yöntem, tarih boyunca birçok toplumda hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmış, günümüzde ise modern bilimsel yöntemlerle desteklenen tamamlayıcı bir sağlık yaklaşımı haline gelmiştir (Demirci & Günay, 2020).

Bağışıklık sistemi, doğal (doğuştan) ve kazanılmış (adaptif) olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Fitoterapide kullanılan birçok bitki, her iki bağışıklık yanıtını da etkileyerek organizmanın enfeksiyon etkenlerine karşı direncini artırabilir (Williamson vd., 2013). Bu bitkisel ajanlar, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral ve immünostimülan etkileriyle bağışıklık sistemini doğrudan ya da dolaylı yollarla destekleyebilirler. Örneğin, Echinacea purpurea bitkisinin doğal öldürücü hücre (NK hücresi) aktivitesini artırarak viral enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir (Sharifi-Rad vd., 2018).

Benzer şekilde, Astragalus membranaceus gibi bitkilerin T hücre aktivitesini düzenleyici ve interferon üretimini artırıcı etkileri olduğu, hem hayvan çalışmaları hem de insan verileriyle gösterilmiştir (Zhang vd., 2009). Zencefil (Zingiber officinale) ve zerdeçal (Curcuma longa) gibi yaygın kullanılan baharatların ise inflamatuvar sitokin üretimini azaltarak bağışıklık sistemi yanıtının dengelenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Gautam vd., 2020). Bu bitkiler, bağışıklık sisteminde aşırı veya yetersiz yanıtların dengelenmesini sağlayarak, özellikle kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda potansiyel faydalar sunabilir.

Fitoterapötik ajanların immün yanıt üzerindeki etkileri sadece aktif bileşenleri ile sınırlı değildir. Fitokimyasalların sinerjistik etkileşimleri,

organizma üzerindeki bütüncül etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu nedenle, geleneksel reçetelerde sıklıkla birden fazla bitkinin birlikte kullanılması dikkat çekicidir. Ancak bu sinerjistik yapının bilimsel olarak analiz edilmesi karmaşık ve kapsamlı araştırmalar gerektirir (Heinrich vd., 2020).

Fitoterapide kullanılan bitkisel ürünlerin standardizasyonu, güvenliği, dozajı ve farmakokinetik özellikleri henüz birçok ülkede tam anlamıyla standardize edilmemiştir. Bu durum, bağışıklık sistemi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde dikkatli olunmasını gerekli kılmaktadır. Ayrıca, bazı fitoterapötiklerin bağışıklık sistemini aşırı uyarabileceği ve otoimmün hastalıkları tetikleyebileceği de unutulmamalıdır (Yılmaz & Erci, 2021). Bu nedenle, fitoterapötik müdahaleler bireyin sağlık durumu, yaş, kronik hastalık öyküsü ve kullandığı ilaçlar dikkate alınarak planlanmalıdır.

Akupunktur ve bağışıklık

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbının en temel bileşenlerinden biri olup vücutta belirli noktalara iğne batırılması yoluyla fizyolojik dengenin sağlanmasını hedefleyen bir uygulamadır. GÇT'ye göre insan sağlığı, "Qi" olarak adlandırılan yaşam enerjisinin vücut boyunca düzenli akışıyla korunur. Bu enerji akışında meydana gelen bozulmalar çeşitli hastalıkların temelini oluşturur (Kaptanoğlu, 2020). Modern bilim ise akupunkturun, sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşimleri düzenleyerek immün modülasyonu sağladığını ortaya koymuştur (Liu vd., 2015).

Bağışıklık sistemi, organizmanın zararlı mikroorganizmalara, toksinlere veya hücre içi hasarlara karşı savunma geliştirmesini sağlayan karmaşık bir sistemdir. Akupunktur uygulamaları, bu sistemin özellikle hücresel ve humoral bileşenleri üzerinde doğrudan veya dolaylı etkiler gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, akupunktur uygulamasının doğal öldürücü hücre aktivitesini artırabildiği, T lenfosit proliferasyonunu desteklediği ve makrofaj fagositozunu teşvik ettiği rapor edilmiştir (Kim vd, 2013). Bu durum, özellikle viral enfeksiyonlar ve bağışıklık baskılanmasına neden olan hastalıklarda akupunkturun destekleyici rolünü gündeme getirmektedir.

Ek olarak, akupunktur uygulamaları inflamatuvar süreçleri düzenleyerek bağışıklık sisteminde homeostatik dengeye katkı sağlayabilir. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi moleküllerin düzeylerinin düşürülmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Yoo vd., 2014). Bu etkiler, özellikle kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve alerjik reaksiyonlarda terapötik fayda sağlayabilir.

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri (örneğin fMRI) ile yapılan çalışmalarda ise akupunkturun, beyinde hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksı ve otonom sinir sistemi üzerinden bağışıklık regülasyonuna katkı sağladığı bildirilmiştir. Bu durum, immün sistemin nöroimmünolojik yollarla düzenlenebildiğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (Zhou & Longhurst, 2012).

Türkiye’de de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları arasında yer alan akupunktur, kanıta dayalı uygulamalarla bütünleştirilerek bağışıklık sisteminin desteklenmesinde kullanılabilmektedir. Ancak her hastaya uygulanmadan önce bireysel immün durumun değerlendirilmesi, hastalık öyküsünün incelenmesi ve bilimsel rehberlik çerçevesinde uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Probiyotikler ve bağışıklık

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır. Bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sistemi arasında güçlü bir etkileşim bulunduğu günümüzde iyi belgelenmiştir. Bu nedenle probiyotiklerin bağışıklık sistemini düzenleyici rolleri hem koruyucu hem de terapötik potansiyel açısından dikkat çekmektedir (Turgay, 2020).

İnsan bağırsağında yer alan milyarlarca mikroorganizma, bağışıklık sisteminin eğitilmesinde ve bağışıklık yanıtının modülasyonunda önemli rol oynar. Probiyotikler bu doğal dengeye katkı sağlayarak hem doğuştan hem de sonradan kazanılmış bağışıklık yanıtını düzenleyebilir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri üzerine yapılan çalışmalar, bu bakterilerin makrofaj aktivitesini artırabildiğini, sitokin dengesini düzenlediğini ve immünoglobulin A (IgA) üretimini desteklediğini göstermiştir (Azad vd., 2018).

Probiyotiklerin immün yanıt üzerindeki etkileri hem hücresel hem de humoral düzeyde gerçekleşmektedir. Dendritik hücrelerin uyarılması, düzenleyici T hücrelerinin aktivasyonuna katkı sağlamakta ve bu durum özellikle otoimmün hastalıklarda immün tolerans açısından önem kazanmaktadır (Bron vd, 2012). Ayrıca, probiyotikler patojenlerle rekabet ederek epitel bariyer bütünlüğünü korumakta ve inflamatuvar yanıtları azaltabilmektedir (Garcia vd., 2010). Bu etkiler hem gastrointestinal sistem hem de sistemik bağışıklık fonksiyonları üzerinde olumlu yansımalar oluşturur.

Günümüzde probiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarında, alerjik reaksiyonlarda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve antibiyotik ilişkili

ishal gibi durumlarda tamamlayıcı tedavi aracı olarak kullanılabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, probiyotiklerin etkisi mikroorganizma türüne, dozuna, uygulama süresine ve bireyin mikrobiyota yapısına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Yılmaz & Çetinkaya, 2021).

Geleneksel gıdalar ve bağışıklık

Geleneksel beslenme biçimleri, sadece kültürel bir öge değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin desteklenmesinde işlevsel bir rol üstlenen biyolojik bir araç olarak değerlendirilmektedir. Fermente ürünler, baharatlar, bitkisel karışımlar ve geleneksel pişirme teknikleri, immünolojik sağlığın korunmasında tarih boyunca kullanılagelmıştır. Bu tür gıdalar, doğal antioksidanlar, prebiyotik lifler, immünomodülatör bileşenler ve mikrobiyota dostu bileşikler içererek bağışıklık sistemi fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyebilmektedir (Roberfroid, 2007; Güler, 2021).

Özellikle fermente süt ürünleri (örneğin yoğurt, kefir) ve sirke hem probiyotik hem de prebiyotik özellikler taşıyan geleneksel gıdalardır. Bu ürünler, bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek immün sistemin mukozal bariyerini desteklemekte; aynı zamanda kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak inflamatuvar yanıtların modülasyonuna katkıda bulunmaktadır (Marco vd., 2017). Bununla birlikte, Anadolu mutfağında yaygın olarak kullanılan sarımsak, zencefil, zerdeçal gibi doğal ürünler de antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileriyle öne çıkmakta, doğuştan bağışıklık yanıtlarını aktive edebilmektedir (Rahman, 2007; Koç & Özdemir, 2020).

Ayrıca, geleneksel çorbalar (örneğin kelle paça, işkembe), kemik iliği ve kolajen açısından zengindir. Bu bileşenlerin bağ dokusu sağlığı ve inflamasyon kontrolü üzerindeki etkileri son yıllarda daha yakından incelenmektedir (Rogers vd, 2021). Geleneksel bitki çayları (ıhlamur, adaçayı, ekinezya gibi) ise, fitokimyasallar ve flavonoidler açısından zengindir; bu moleküller özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarında bağışıklığı destekleyen tamamlayıcı ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Nunes vd, 2020).

Geleneksel diyetlerin bağışıklık sistemine olan katkısı, sadece tekil gıdaların etkisiyle sınırlı değildir. Gıdaların birlikte pişirilme, saklanma ve tüketilme biçimleri, mikrobiyal denge, enflamasyon seviyesi ve bağışıklık hücrelerinin yanıt kalitesi üzerinde bütüncül etkiler yaratabilmektedir. Örneğin, Akdeniz diyeti ve geleneksel Türk mutfağı, düşük işlenmiş gıda içeriği, yüksek lif ve polifenol zenginliği ile immün sistemi olumlu yönde etkileyen yapılar sunar (Pérez-Cano & Castell, 2016).

Sonuç

Bağışıklık sistemi, vücudun iç ve dış çevresinden kaynaklanan tehditlere karşı geliştirdiği çok katmanlı bir savunma mekanizmasıdır. Bu sistemin etkinliği, hem doğuştan gelen hızlı yanıt mekanizmaları hem de kazanılmış bağışıklığın özgül ve uzun süreli etkileri ile sağlanır. Günümüzde bağışıklık sisteminin sadece patojenlere karşı değil, aynı zamanda inflamasyonun düzenlenmesi, doku onarımı ve mikrobiyal denge gibi pek çok fizyolojik süreçte rol oynadığı bilinmektedir. Bu durum, immün sistemin çok yönlü ve hassas bir denge içinde çalıştığını ortaya koymaktadır.

Bu bölümde ele alınan bilimsel veriler, bağışıklık sisteminin işleyişinin yalnızca genetik ya da mikrobiyal faktörlere değil; aynı zamanda beslenme durumu, yaşam tarzı, psikolojik stres düzeyi ve çevresel etkenler gibi çok sayıda faktöre bağlı olduğunu göstermektedir. Özellikle mikro ve makro besin öğeleri ile antioksidanların bağışıklık hücrelerinin farklılaşması, sinyalleşmesi ve efektör fonksiyonları üzerinde doğrudan etkili olduğu pek çok çalışmayla ortaya konmuştur. Bu bağlamda, bağışıklık sağlığının korunması ve güçlendirilmesinde yeterli ve dengeli beslenmenin önemi tartışmasıdır.

Öte yandan, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları, özellikle fitoterapi, akupunktur, probiyotik kullanımı ve geleneksel gıdalar gibi yaklaşımlar bağışıklık fonksiyonlarının desteklenmesi amacıyla hem halk arasında hem de bilimsel çevrelerde artan bir ilgiyle takip edilmektedir. Bu uygulamaların çoğu, anti-inflamatuar, antioksidan veya immünomodülatör etkiler göstererek bağışıklık sistemine dolaylı ya da doğrudan katkı sağlayabilmektedir. Ancak bu tür yaklaşımların bilimsel geçerliliğinin dikkatle değerlendirilmesi, farmakolojik etkilerinin tanımlanması ve klinik kanıtlarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, bağışıklık sistemi bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalı, modern tıbbi bilgilerle birlikte geleneksel uygulamaların entegrasyonu dikkatli ve kanıta dayalı bir biçimde gerçekleştirilmelidir. Bağışıklık fonksiyonlarını etkileyen biyolojik, çevresel ve kültürel faktörlerin daha iyi anlaşılması hem hastalıkların önlenmesi hem de tedavi süreçlerinin etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak disiplinler arası araştırmalar, geleneksel yaklaşımların immün sistem üzerindeki etkilerini daha kapsamlı biçimde ortaya koyacak ve sağlık bilimlerinde yeni bakış açıları geliştirilmesine katkı sunacaktır.

Kaynakça

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System* (6th ed.). Elsevier.
- Akbulut, H. (2018). Bağışıklık sisteminin temel özellikleri. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Alerji-Özel Konular*, 11(3), 156-162.
- Akın, B. (2020). Doğuştan bağışıklık ve doğal öldürücü hücreler. *İmmünoloji Dergisi*, 5(1), 15-22.
- Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol*. 2018;9:2379.
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 881-886.
- Atak Yücel, A., & Yaman, M. (2022). İmmünolojiye Giriş. In Ö. Kısa (Ed.), *Sağlık Bilimlerinde Mikrobiyoloji – Temel Bilgiler* (s. 99-112).
- Azad, M. A. K., Sarker, M., Li, T., & Yin, J. (2018). Probiotic species in the modulation of gut microbiota: An overview. *BioMed Research International*, 2018, 1-8.
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.
- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pfugers Archiv - European Journal of Physiology*, 463(1), 121-137.
- Bron, P. A., Kleerebezem, M., Brummer, R. J., Cani, P. D., Mercenier, A., MacDonald, T. T., ... & Wells, J. M. (2012). Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *British Journal of Nutrition*, 107(1), 93-107.
- Calder, P. C. (2021). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 4(1), 74-92.
- Chen, M., Cheng, Y. W., & Wen, M. C. (2018). The immunomodulatory effects of acupuncture in inflammatory diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 1234.
- Coşkun, N. (2018). *Bağışıklık Sistemi ve Klinik Önemi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- Çelik, H., & Arslan, H. (2020). Bağışıklık sistemi üzerine beslenmenin etkisi. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 15(1), 45-58.
- Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., & Roitt, I. M. (2017). *Roitt's essential immunology* (13th ed.). Wiley-Blackwell.
- Demirci, N., & Günay, O. (2020). Fitoterapötik ürünlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 3(2), 77-85.
- Dhiman, K. S., & Misra, N. (2018). Immunity and Ayurveda: A Review. *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)*, 39(1), 5-11.

- Dinareello, C. A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117(14), 3720-3732.
- Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Le Page, A., Frost, E. H., Cohen, A. A., & Pawelec, G. (2018). Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin. *Frontiers in Immunology*, 8, 1960.
- Gareau, M. G., Sherman, P. M., & Walker, W. A. (2010). Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 7(9), 503-514.
- Gautam, R., Jachak, S. M., Saklani, A., & Sinha, S. (2020). Immunomodulatory and anti-inflammatory role of curcumin and gingerol: Evidence from preclinical studies. *Phytotherapy Research*, 34(8), 1838-1853.
- Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: Implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243-251.
- Güler, G. (2021). Geleneksel Fermente Gıdaların İnsan Sağlığına Etkileri. *Gıda ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 25-35.
- Gündüz, E., & Karaca, G. (2019). Sitokinler ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri. *Türk İmmünoloji Dergisi*, 4(1), 22-30.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2020). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy* (3rd ed.). Elsevier.
- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2020). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* (9th ed.). Garland Science.
- Kaptanoğlu, A. Y. (2020). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları: Akupunktur. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 40(3), 212-219.
- Karim M. Yatim, Fadi G. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1274-1281.
- Kav, S., & Ögüt, N. (2020). Akupunkturun bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 3(1), 25-31.
- Kim, H. W., Lim, H. M., & Lee, M. S. (2013). Acupuncture for immune modulation: A review of recent clinical and experimental studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-8.
- Kitano, H. (2002). Systems biology: A brief overview. *Science*, 295(5560), 1662-1664.
- Koç, A., & Özdemir, M. (2020). Bağışıklık Sistemini Destekleyen Geleneksel Bitkisel Ürünler. *Anadolu Eczacılık Dergisi*, 4(2), 65-78.
- Köksal, C. (2019). Bağışıklık sisteminin temel özellikleri. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Alerji-Özel Konular*, 12(2), 1-8.
- Labrecque N, Cermakian N. Circadian clocks in the immune system. *Journal of Biological Rhythms* 2015; 4, 277-290.

- Langhorst, J., Musial, F., Klose, P., Mikolaj, J., & Dobos, G. J. (2013). Complementary and Alternative Therapies in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(11), 889–903.
- Liu, S., Wang, Z., Su, Y., Qi, L., Yang, W., Fu, M., ... & Lao, L. (2015). A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal–adrenal axis. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1572–1583.
- Marco, M. L., Heeney, D., Binda, S., Cifelli, C. J., Cotter, P. D., Foligné, B., ... & Hutkins, R. (2017). Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Current Opinion in Biotechnology*, 44, 94–102.
- Marrack, P., & Kappler, J. (2012). The T cell receptor. *Science*, 296(5573), 1861–1864.
- Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449(7164), 819–826.
- Mehta, H., & Guidot, D. M. (2017). Cigarette smoke, alcohol, and the immune system. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 312(4), L503–L514.
- Murphy, K., & Weaver, C. (2017). *Janeway's Immunobiology* (9th ed.). New York: Garland Science.
- Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens. *Cell Host Microbe* 2019; 25(1):13–26
- Netea, M. G., et al. (2016). Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 352(6284), aaf1098.
- Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of Sport and Health Science*, 8(3), 201–217.
- Nunes, S., Freitas, V., Almeida, L., & Rocha, J. (2020). Flavonoids as immunomodulators. *Nutrients*, 12(3), 661.
- Özdemir, M., & Dilek, İ. (2021). Sitokinler ve klinik önemi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(2), 65–72.
- Patwardhan, B., Warude, D., Pushpangadan, P., & Bhatt, N. (2005). Ayurveda and Traditional Chinese Medicine: A Comparative Overview. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2(4), 465–473.
- Pérez-Cano, F. J., & Castell, M. (2016). Immune enhancement by dietary polyphenols in animals. *British Journal of Nutrition*, 116(S1), S87–S103.
- Plotkin, S. A. (2014). Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology*, 17(7), 1055–1065.
- Rahman, K. (2007). Effects of garlic on immunity and immune cells. *Nutrition*, 23(7–8), 701–711.

- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010). Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology*, 11(9), 785-797.
- Roberfroid, M. B. (2007). Prebiotics: the concept revisited. *The Journal of Nutrition*, 137(3 Suppl 2), 830S-837S.
- Rogers, T. S., et al. (2021). Collagen supplementation and its role in skeletal muscle and connective tissue health. *Nutrients*, 13(11), 3965.
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601-630.
- Sharifi-Rad, J., Sureda, A., Tenore, G. C., Daglia, M., Sharifi-Rad, M., Valussi, M., ... & Iriti, M. (2018). Echinacea plants as antioxidant and immunomodulatory agents: From traditional medicine to biotechnological applications. *Phytotherapy Research*, 32(9), 1653-1663.
- Sönmez, İ. (2022). Geleneksel tıpta başışıklık sistemini destekleyici bitkisel yaklaşımlar. *Fitoterapi ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 7(2), 89-96.
- Steinman, R. M. (2007). Dendritic cells: understanding immunogenicity. *European Journal of Immunology*, 37(S1), S53-S60.
- Szabo, G., & Saha, B. (2015). Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Research: Current Reviews*, 37(2), 159-170.
- Şimşek, M. (2021). Kazanılmış başışıklığın hücresel ve moleküler mekanizmaları. *Güncel Tıp Dergisi*, 11(3), 185-192.
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805-820.
- Turgay, A. (2020). Probiyotikler ve başışıklık sistemi. *Mikrobiyota ve Sağlık Dergisi*, 4(2), 55-61.
- Ünal, S. (2021). *İmmün Sistem Ve Fizyolojik İşleyişi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- Williamson, E. M., Driver, S., & Baxter, K. (2013). *Stockley's herbal medicines interactions*. Pharmaceutical Press.
- Yılmaz, A., & Çetinkaya, S. (2021). Probiyotiklerin başışıklık sistemi üzerindeki etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(1), 45-53.
- Yılmaz, E., & Erci, B. (2021). Başışıklık sistemine yönelik tamamlayıcı ve geleneksel yaklaşımlar: Kanıta dayalı bir derleme. *Türkiye Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(4), 303-311.
- Yoo, S. S., Teh, E. K., Blinder, R. A., & Jolesz, F. A. (2014). Modulation of immune parameters with acupuncture. *NeuroImage*, 84, 618-626.
- Zhang, W., Wang, G., Li, P., Wang, Y., & Wei, Y. (2009). Astragalus membranaceus: A review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers. *American Journal of Chinese Medicine*, 37(04), 569-590.

- Zhou, W., & Longhurst, J. C. (2012). Neuroendocrine mechanisms of acupuncture in the treatment of hypertension. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, Article ID 878673.
- Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Mehra, R., Kallianpur, A., & Culver, D. A. (2020). A Review of the Relationship Between Traditional Chinese Medicine and Immune Regulation. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 582.
- Zhou, Y., Zhang, Y., Lian, X., et al. (2016). Traditional Chinese medicine in treating influenza: From basic science to clinical applications. *Journal of Ethnopharmacology*, 191, 321–336.