

## D VİTAMİNİ ÇATIŞMAZLIĞININ İMMUN SİSTEMƏ TƏSİRİ VƏ UŞAQLARDA PNEVMONİYANIN İNKİŞAFINDA ROLU

Quliyev N.C., Xəlilova S.B.

*K.Fərəcova adına Elmi –Tədqiqat Pediatriya institutu*

**Pnevmoniya erkən yaşlı uşaqlarda ən çox rast gəlinən xəstəlmə və ölüm səbəblərindən biridir. Onun yaranmasında D vitamini çatışmazlığının risk faktoru olduğu bildirilir. D vitamini çatışmazlığı dünyada bütün yaş qruplarında rast gəlinən ümumi sağlıq problemidir. D vitamini mikrob əleyhinə peptidlərin (katelisin) sintezini artırır, İL-1beta, İL-6, TNF-alfa, COX-2 və nitrik oksid kimi iltihabəni sitokinlərin miqdarını azaldır, İL-10 kimi iltihabəleyhinə sitokinlərin istehsalını artıraraq immun sistemə təsir göstərir. Onun çatışmazlığı zamanı sitokin səviyyəsində olan dəyişikliklər və mikrob əleyhinə olan peptidlərin azalması pnevmoniyanın inkişafı üçün şərait yaradır.**

*Açar sözlər: D vitamini, interleykin 6, interleykin 10, pnevmoniya.*

Vitaminlər orqanizmdə metabolik proseslərin normal gedışı üçün lazım olan, orqanizmdə sintez olunmayan və ya kifayət qədər sintez olunmayaraq kənardan qəbul etmək məcburiyyətində qalınan orqanik birləşmələrdir. Uşaqların sağlamlığı üçün D vitamininin rolu əvəzsizdir. D vitamini çatışmazlığı dünyada bütün yaş qruplarında rast gəlinən ümumi sağlıq problemidir. Hətta günəşli ölkə əhalisində belə D vitamini çatışmazlığı müşahidə olunur [1].

2013-cü ildə aparılan tədqiqata görə Avstraliyada əhalinin 31%-də 30 ng/ml-dən aşağı, Almaniyada 69% əhalidə 20 ng/ml-dən aşağı, Türkiyədə 51% əhalidə 12 ng/ml-dən aşağı, Amerika Birləşmiş Ştatlarında 56% əhalidə 30 ng/ml-dən aşağı olduğu müəyyən olunmuşdur [2].

D vitamini orqanizmdə kalsium və fosfor mübadiləsində çox mühüm rol oynayaraq sümük sisteminin inkişafı və mineralaşmanın sağlam şəkildə davam etməsi üçün lazım olan yağda həll olan bir vitamindir. Eyni zamanda endogen olaraq sintez olunan hormon və pro-hormondur. Qan zərdabında D vitamininin ən stabil və çox rast gəlinən metaboliti 25-hidroksixolekalsiferolun (25(OH)D) olması və yarımparçalanma müddətinin 3 həftə olması diaqnostik meyar kimi istifadəsinə zəmin yaradır [3].

D vitamininin çatışmazlığı zamanı qida ilə qəbul edilən kalsiumun 30 %-i, fosforun isə 60 %-i bağırsaqlardan sorulur. D vitamini normal olduqda isə kalsiumun 60%-i, fosforun 80%-i bağırsaqlardan sorulur. Həmçinin böyrəklərdən kalsiumun reabsorbsiyası da artır. Dvita-

mininin çatışmazlığı zamanı paratireoid hormonun funksiyasının artması ilə əlaqədar olaraq kalsiumun sümükdən qana rezorbsiyası artır və uşaqlarda raxit, böyüklərdə osteomal-yasiya və osteoparoz əmələ gəlir [4].

D vitamininin əhəmiyyəti təkcə raxit xəstəliyinin qarşısının almaq deyil, həmçinin bir çox autoimmun xəstəliklərin (autoimmun ensefalomielit, dağınıq skleroz) və iltihabi bağırsağ xəstəliyinin profilaktikasında da mühüm rola malikdir [5].

D vitamininin mikrob əleyhinə peptidlərin miqdarını artıraraq bakteriyalarınməhvəinə səbəb olduğu və bu yolla immuniteti tənzimlədiyi bildirilmişdir. Anadangəlmə və qazanılma immunitətdə D vitamininin rolu çox geniş bir mövzudur və hələ də çoxsaylı araşdırmalara ehtiyac vardır. Aparılan tədqiqatlar nəticəsində immun sistem,qan hüceyrələri və mərkəzi sinir sistemi kimi bir çox toxumalarda D vitamininin reseptorları olduğu müəyyən olunmuşdur. İmmunomodulyator, iltihabəleyhinə, anti-neoplastik xüsusiyyətləri vardır, hormon sekresiyasını tənzimləyir, hüceyrə proliferasiyası və differensiasiyasına təsiri olduğu bilinməkdədir.

D vitamini güclü bir immunomodulyator kimi tanınır və onun çatışmazlığı pnevmoniyalı uşaqlarda daha çox müşahidə olunur. Sitokin requlyasiyası infeksiyalaşma və xəstəlikdən sağalma proseslərində əhəmiyyətli rol oynadığına görə hazırkı araşdırma pnevmoniya xəstəliyi olan uşaqlarda D vitamininin vəziyyəti ilə sitokin profili arasındakı əlaqənin qiymətləndirilməsinə yönəlmişdir.

D vitamini İL-1beta, İL-6, TNF-alfa, COX-2 və nitrik oksid kimi iltihabönü sitokinlərin miqdarını azaldır, İL-10 kimi iltihab əleyhinə sitokinlərin istehsalını artıraraq təsir göstərir.

İnterleykin-6 qlükoproteid, iltihabönü sitokin olub, monosit, makrofaq, endotel hüceyrələri və fibroblastlar tərəfindən sintez olunaraq, immun cavabı stimule edir, kəskin fazanın mediatoru hesab olunur. Həmçinin T-limfositlərin aktivləşməsində iştirak edir. Onun təsiri nəticəsində kortikotropinin və kəskin faza zülallarının sekresiyası və antitellərin differensiasiyası sürətlənir. İnterleykin-1 iltihab əleyhinə sitokin olub, makrofaqlar tərəfindən sintez olunur, bazofillərin və B limfositlərin proliferasiyasını sürətləndirir, T-killerlərin differensiasiyasına kömək edir [6].

Orqanizm infeksiya ilə qarşılaşdıqda ilk olaraq immun sistem sürətli cavab verir və infeksiyanın kəskinləşməsinin qarşısını almaqda cavabdehlik daşıyır. Anadangəlmə immun sistem Toll-like reseptorlarının aktivləşməsini təmin edir, bu isə katelisinlər də daxil olmaqla bakteriyaları öldürən mikrob əleyhinə peptidlərin induksiyasına gətirib çıxarır. Katelisinlər protein ailəsidir, geniş mikrob əleyhinə təsirə malik, 37 amin turşudan ibarət olub propeptiddən proteoliz yolu ilə aktivləşir. Elmə məlum olan tək insan katelisini HCAP 18 ilk dəfə 1995-ci ildə aşkar olunub. İnsan katelisinin antimikrobial peptid geni tərəfindən (CAMP) kodlanır. İlk olaraq neytrofillərdə tapılsa da, sonralar CAMP həmçinin monositlərdə, dendrit hüceyrələrində, limfositlərdə, NK hüceyrələrində, dəri, tənəffüs, gastrointestinal sistemin epitelial hüceyrələrində də müəyyən olunmuşdur. CAMP həm Qram neqativ, həm də Qram pozitiv bakteriyalara qarşı geniş antibakterial təsirə malikdir. CAMP-ın mikrobəleyhinə təsiri CAMP-ın kationik səthi ilə bakterial membranın anionik səthinin qarşılıqlı təsiri nəticəsində baş verir. Bu zaman bakteriyanın lipid membranında CAMP toplanmasına bağlı gərginlik baş verir və nəticədə CAMP xarici membrandan daxili membranın səthinə köçür və bakterial membranın homeostazı pozulur. 1,25 (OH)2D3-ün təkə monositlərdə deyil, həm də ağciyər və bağırsaq epitel hüceyrələrində, keratinositlərdə CAMP-ın əsas tənzimləyicisi olduğu bildirilmişdir. Monositlərdə 1,25(OH)2D3 ilə kombinasiya halında

TLR2/1 in aktivləşməsi CAMP-ın ekspressiyasını stimulyasiya edir, o isə bilavasitə monosit vasitəçiliyinin artması ilə Mycobacterium tuberculosis məhvə gətirib çıxarır. Keratinositlərdə 1,25(OH)2D3 TLR2/1 və CAMP-ın ekspressiyasını artırır və nəticədə qızılı stafilkoklara qarşı antimikrob aktivliyin artmasına səbəb olur.

Ağciyər epitel hüceyrələrində 1,25 (OH) 2 D3 tərəfindən CAMP-ın induksiyası (həmçinin artmış antibakterial aktivliklə əlaqəlidir) TLR siqnalından asılı deyil. Son tədqiqatlar göstərir ki, C/EBP-alfa ağciyərin epitelial hüceyrələrində CAMP-ın transkripsiyasını gücləndirir [7].

D vitamini iltihabi sitokinlərin produksiyasını təmin edən Thelper 1 hüceyrələrini supressiya edir. D vitaminin İL-2 və interferon qammaya birbaşa təsiri sübut olunmuşdur. Th1 sitokinlərinə göstərdiyi təsirdən fərqli olaraq 1,25 (OH) 2D3 Th2 hüceyrələrinə bağlı sitokinləri gücləndirir. Eyni zamanda iltihabı zəiflədən Treg hüceyrələrini də induksiya edir. Autoimmün xəstəliklərin patogenezdə rol oynayan İL-17 D vitamini tərəfindən inhibə olunur [8]. D vitamini iltihab əleyhinə rol oynayan İL-10-nun miqdarını artırır. İltihabönü sitokin olan İL-12- ni supressiya edir.

Beləliklə, D vitamini həm anadangəlmə, həm də qazanılma immun reaksiyalara güclü təsir göstərir. Baxmayaraq ki, immunoloji pozğunluqlarla əlaqəsi tam olaraq öyrənilməmişdir, Th1 sitokinlərin üstünlüyü ilə gedən iltihabi xəstəliklər zamanı D vitamininin faydalı təsirləri laborator olaraq sübut olunmuşdur. İltihabisitokinlər infeksiyaya qarşı qoruyucu bir rola sahib ola biləcəyindən immun sistemin D vitamini ilə modulyasiyasının fizioloji nəticələri qarışıqdır və hər dəfə faydalı olmaya bilər. Bu haqda daha çox tədqiqatlara ehtiyac vardır [9].

Pnevmoniya viruslar, bakteriyalar, toksik maddələr, allergenlərin və digər agentlərin təsirindən yaranan, xüsusilə 5 yaşından kiçik uşaqlarda ölümə səbəb olan ağciyərlərin iltihabi xəstəliyidir. Normal halda mikroorqanizmlər müdafiə mexanizmləri, alveol və bronxiolların anatomik quruluşuna bağlı olaraq alveollara daxil ola bilmir. Mikroorqanizmlər bronxiol və alveollara daxil olduqda iltihab baş verir və iltihabi cavabı başlatmaq və davam etdirmək üçün lazım olan sitokin və mediatorları hazırlayan bir çox hüceyrə aktivləşir.

Ağciyər homeostazının saxlanması üçün iltihabi cavab ilə iltihab əleyhinə proseslər arasında balans olmalıdır [10].

Makrofaq hüceyrələri ağciyər kapilyarlarından ağciyəyə keçir və tənəffüs yollarında, alveollarda və alveol ətrafında yerləşən interstisial toxumada yerləşir. Makrofaqlar kəskin və xroniki iltihabi reaksiyanın tənzimlənməsində rol oynayır və ağciyərlərdə çoxalmağına baxmayaraq sayları infeksiya ilə mübarizə etmək üçün kifayət qədər yüksək deyildir. Makrofaqlar faqositar aktivliyə malikdir və sitokinlərin, hemokininlərin və digər iltihabi mediatorların mənbəyidir. Digər hüceyrələr də, neytrofil, limfosit, epitelial hüceyrələr və tosqun hüceyrələr də sitokin produksiya etməklə iltihabi cavabı modulyasiya edərək iltihabda iştirak edir [11].

2 tip iltihabonu və iltihab əleyhinə sitokinlərin imbalansı sepsis və digər infeksiyon, iltihabi xəstəliklərin proqnozuna təsir edir. İltihabonu sitokinlər, TNF-alfa (tumor nekrosis faktor), interleykin1 beta, interleykin 6, interleykin 8, interferon qamma immun sistemi aktivləşdirir, kəskin iltihabi cavabda iştirak edir. İltihab əleyhinə sitokinlər isə məsələn interleykin 10, TGF-alfa və interleykin 1 reseptor antaqonisti isə hüceyrələrin və digər sitokinlərin aktivliyinin tənzimlənməsində mühüm rol oynayır. Alveolyar makrofaqlar ağciyərlərdə iltihabi zəiflətmək üçün iltihabəleyhinə sitokinlər ifraz edir. Məsələn, TGF-alfa əksər hüceyrələrdə vardır və yara sağalması və fibrozlaşmada iştirak edir. İltihabonu sitokinlər T-helper (Th0) hüceyrələrin Th1-ə keçməsinə stimulyasiya edir, bu isə İNF-qamma, TNF-alfa, İL-1, İL-12 və qranulosit / makrofaq kolonistimulyasiyaedici faktorun (GM-CSF) sekresiyasının hesabına iltihabi kaskadı daha da gücləndirir. İL-10 öz növbəsində Th hüceyrələri, NK hüceyrələri və monositlər tərəfindən iltihabonu sitokinlərin istehsalını inhibə edir və beləliklə iltihabı azaldır. Sitokinlərin və onları istehsal edən hüceyrələrin nizamsızlığı ağır pnevmoniya üçün şərait yaradır.

Makrofaqlar təklikdə infeksiya zamanı bakteriyaları məhv etməyə bilir və polimorf nüvəli leykositlər (PMN) axınını tələb edir. TNF-alfa, İL-6, İL-8, İL-1 beta kimi sitokinlər alveolyar makrofaqlar tərəfindən ifraz olunur və PMN-lər üçün xemotaksik agent rolunu

oynayaraq ağciyərlərdə meydana gələn faqositik aktivliyi artırır. Bu sitokinlərin həddindən artıq ifrazı destruktiv ola bilir və ağciyər toxumasının normal strukturunu pozaraq xəstələnmə və ölümün artmasına səbəb olur [12].

Həyat üçün təhlükəli olan bakterial ağciyər xəstəliklərinin TNF-alfa, İL-1  $\beta$ , İL-6 daxil olmaq üzrə neytrofillər vasitəsilə baş verən artıq iltihabi siqnallardan qaynaqlandığı göstərilmişdir. Aparılan tədqiqatlarda müəyyən olunmuşdur ki, pnevmoniya zamanı xəstələrin qanında kəskin fazada İL-6, İL-8, İL-1RA, İL-10 kimi sitokinlərin miqdarı artır, xəstə sağaldıqda isə miqdarı azalır. Bakterial pnevmoniyada sitokin reaksiyası əksərən təsirlənmiş ağciyərdə baş verir, eyni zamanda onların sistemik konsentrasiyaları artır. Sitokinlərin qanda yüksək konsentrasiyasının pnevmoniyanın şiddətini proqnozlaşdırdığı göstərilmişdir. Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, D vitamininin səviyyəsinin 100nmol/l-dən yuxarı olması iltihabəleyhinə təsir göstərir. Optimal immun funksiya üçün bu vacibdir və qanda miqdarı azaldıqda isə onun immun sistemə olan müsbət təsiri də zəifləyir [13].

Dünyada D vitamini ilə pnevmoniyanın risk və ağırlığı arasında əlaqəni göstərən bəzi araşdırmalar vardır. Yalnız bir araşdırmada göstərilmişdir ki, əgər anada D vitamini yüksək səviyyədədirsə, pnevmoniyanın yaranma riski azdır. İran, Küveyt, Misir, Efiopiya, İordaniya kimi ölkələrdə aparılan tədqiqatlar göstərib ki, raxit keçirən uşaqların digərləri ilə müqayisədə daha yüksək pnevmoniya ilə xəstələnmə riski vardır. Kontrol qrupda olan sağlam uşaqlar, hansı ki, onların qanında D vitamini orta səviyyədə olmuşdur, onların pnevmoniya riski daha az olmuşdur. Bu barədə çox az araşdırma vardır. 2004-cü ildə Hindistanda aparılan araşdırmaya görə qanında yüksək səviyyədə D vitamini olan uşaqların daha az pnevmoniya ilə xəstələnmə riski vardır. Tədqiqatlarda D vitamininin qanda səviyyəsi ilə pnevmoniyanın nəticəsi arasında korrelyasiya qiymətləndirilməmişdir. Aparılan araşdırmalar eyni nəticəni verməmişdir, çünki D vitamininin səviyyəsi regiondan asılı olaraq dəyişə bilər və ona görə D vitamini və pnevmoniya haqqında daha geniş araşdırmalara ehtiyac vardır [14].

Aparılan ədəbiyyat araşdırmaları nəticəsində məlum oldu ki, D vitamini orqanizmdə mikrob əleyhinə peptidlərin miqdarını (kate-

lisidin) artırır, İL-betta, İL-6, TNF-alfa, COX-2 və nitrik oksid kimi iltihabönü sitokinlərin miqdarını azaldır, İL-10 kimi iltihabəleyhinə sitokinlərin istehsalını artıraraq immun sistemə təsir göstərir. Onun çatışmazlığı zamanı sitokin səviyyəsində olan dəyişikliklər və mikrob əleyhinə peptidlərin azalması pnevmoniyanın

inkişafı üçün şərait yaradır. Çünki, ağciyər homeostazının saxlanması üçün iltihabi cavab ilə iltihab əleyhinə proseslər arasında balans olmalıdır. D vitamini çatışmazlığı zamanı həm Th1, həm Th2 hüceyrələrinə göstərdiyi təsir və onların produksiya etdiyi sitokinlərdə olan nizamsızlıq ağır pnevmoniya üçün şərait yaradır.

### ƏDƏBİYYAT :

1. Demet Yavuz, Türkan Mete, Rahman Yavuz, Alpaslan Altunoğlu. D vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D vitamini İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı. Ankara Med J,2014,14(4)162-171.
2. Cristina Palacios and Lilliana Gonzalez. “İs Vitamin D Deficiency a major global public health problem?” Journal Steroid Biochemistry Molecular Biology 2014 Oct 144PA, 138-145.
3. Linda L.Demer, Jeffrey J. Hsu and Yin Hunt .“Steroid hormone vitamin D Implications for Cardiovascular Disease. ”Journal Circulation Research 2018;122:1576-1585.
4. Başak Oğuz, Sayid Shafi Zuhur, Yüksel Altuntaş. The Diagnostic Values of Serum Parathyroid Hormone, Calcium and Phosphorus Levels for the Prediction of Vitamin D deficiency. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji dergisi -2014,9(2),45-52.
5. Barbara Prietl, Gerlies Treiber, Thomas R. Pieber and Karin Amrein “Vitamin D and Immune Function.” Journal Nutrients, ISSN -2072-6643.
6. Сташкевич Д.С. Актуальные вопросы иммунологии система ситокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения. 2016,15-21.
7. Chaek Chung, Prashanta Silval, Insoo Kim, Robert L. Modlin, Eun-Kyeong Jo. “Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection” Immune Network 2020 April, 2092-6685.
8. Mehtap Kıdır “D vitaminin immun sistem, deri ve kanser ile ilişkisi.” S.D.Ü Tıp fakultesi dergisi. 2013;20(4)/158-161.
9. Ran Wei and Sylvia Christakos. “Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. ” *Nutrients* 2015,7,8251-8260; doi:10.3390/nu7105392.
10. Muhammed Waseem “Pediatric Pneumonia” Medscape-emedicine, June 5, 2020
11. Jeffrey B. Rubins “Alveolar macrophages wielding the Double-Edged Sword of Inflammation”, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Volume 167, Issue 2, January 15, 2003, ISSN: 1073-449X/eISSN:1535-4970
12. Jose Bordon, Julio A. Ramirez “Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia” International Journal of Infectious Diseases, Volume 27, Issue 2, February 2013, Pages e76-e83, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.006>
13. H. Endeman, S.C.A. Meijvis, G.T. Rijkers, H. van Velzen-Blad, C.H.M. van Moorsel, J.C. Grutters, D.H. Biesma. “Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia” European Respiratory Journal 2011 37:1431-1438, DOI:10.1183/09031936.00074410
14. Kana Ram Jat, Jasbinder Kaur, Vishal Guglani. Journal of Pulmonary Medicine & Respiratory Research. “Vitamin D and Pneumonia in Children; A Case Control Study” DOI:10.24966/PMR-0177/100004.

## РЕЗЮМЕ

### Влияние дефицита витамина Д на иммунную систему и его роль в развитии пневмонии у детей

Гулиев Н.Д., Халилова С.Б.

*Научно-исследовательский институт педиатрии имени К.Я.Фараджевой*

**Ключевые слова:** витамин Д, интерлейкин 6, интерлейкин 10, пневмония.

Пневмония-одна из наиболее частых причин заболеваемости и смертности детей раннего возраста. Сообщается, что дефицит витамина Д является фактором риска его возникновения. Дефицита витамина Д распространенная проблема со здоровьем для всех возрастных групп во всем мире. Витамин Д увеличивает синтез антимикробных пептидов (кателицидин), снижает количество предвоспалительных цитокинов, таких как интерлейкинбetta, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, ингибиторы ЦОГ-2 и оксид азота, влияет на иммунную систему, увеличивая выработку противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 10. Изменение уровня цитокинов и снижение антимикробных пептидов при его дефиците способствуют развитию пневмонии.

## SUMMARY

### The effect of vitamin D deficiency on the immune system and its role in the development of pneumonia in children

Guliev N.J., Khalilova S.B.

*Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova*

**Keywords:** vitamin D, interleukin 6, interleukin 10, pneumonia.

Pneumonia is one of the most common causes of morbidity and mortality in young children. Vitamin D deficiency has been reported to be risk factor its occurrence. Vitamin D deficiency is a common health problem in all age groups around the world. Vitamin D increases the synthesis of antimicrobial peptides (cathelicidin), reduces the amount of pre-inflammatory cytokines such as interleukins betta, interleukin-6, TNF-alfa, COX-2 inhibitors and nitric oxide, affects the immune system by increasing the production of anti-inflammatory cytokines such as interleukin10. Changes in cytokine level and a decrease in antimicrobial peptides during its deficiency contribute to the development of pneumonia.

**Xəlilova Səbinə Binnət qızı**

*Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu*

*E-mail: dr.sabrina@mail.ru*

*Redaksiyaya daxil olub: 06.04.2021*

*Çapa qəbul olunub: 20.04.2021*

*Rəyçi: t.ü.f.d. Əfəndiyeva M.Z.*