

تعیین رابطه سطح ویتامین D3 با بیماری سل

سید محمد علوی^{۱*}، مرتضی ثناگوئی زاده^۲، علیرضا رجب زاده^۳

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۲. دستیار بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۳. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری

* نشانی برای مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری بیمارستان رازی، تلفن ۳۳۳۵۹۵۲،
alavi1329dr@yahoo.com
دریافت مقاله: شهریور هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: آذر هشتاد و پنج

چکیده

سابقه و هدف: سل یک بیماری عفونی و مهم جهانی است. حدود یک سوم جمعیت دنیا آلوده به باسیل سل هستند و تعدادی از این افراد به بیماری سل مبتلا می شوند. عوامل متعددی از قبیل سوء تغذیه، کاهش تابش آفتاب، نقص سیستم ایمنی، بیماریهای زمینه ای و کمبود ویتامین D3 باعث بیماری سل در افراد آلوده می شود. در صورت برخورد کافی با نور آفتاب هیچ منبع غذایی در مورد ویتامین D3 مورد نیاز نخواهد بود. با توجه به وضعیت اپیدمیولوژیک استان خوزستان از نظر انسیدانس بیماری سل با هدف بررسی نقش ویتامین D3 در بروز بیماری سل مطالعه حاضر انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه مورد شاهدهی ۴۵ بیمار با تشخیص قطعی سل بر اساس معیارهای تشخیصی انتخاب گردیدند. این بیماران با ۴۵ فرد سالم (بدون سابقه سل یا علائم بیماری) که از نظر سن، جنس و فصل مطالعه با بیماران فوق منطبق بودند از نظر سطح ویتامین D3 با یکدیگر در سیستم آماری SPSS11/1 به روش T-TEST مقایسه شدند.

یافته ها: میانگین سطح ویتامین D3 و انحراف معیار در بیماران و افراد شاهد به ترتیب $12/25 \pm$ و $19 \pm 24/61$ واحد بود. در این مطالعه بین بیماران و افراد شاهد از نظر میانگین سطح ویتامین D3 معنی داری وجود داشت ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: در این مطالعه بین کمبود ویتامین D3 و بیماری سل ارتباط وجود دارد. شاید بتوان ادعا کرد که با تجویز ویتامین D3 به افراد آلوده به عفونت سلی که از نظر این ویتامین کمبود دارند بتوان از بروز بیماری سل جلوگیری کرد.

واژگان کلیدی: ویتامین D3-بیماری سل-رابطه

مقدمه

ایران از نظر ابتلا به سل در بین کشورهای جهان رتبه ۱۷ را در سال ۱۹۹۸ میلادی احراز کرده است. با توجه به اهمیت سل سازمان جهانی بهداشت آن را یک اورژانس سلامت و بهداشت کلی قلمداد کرد (۴). سل ربوی اولیه معمولاً بدون علامت است و بطور اتفاقی در گرافی قفسه سینه مشخص می شود. بی اشتهائی، خستگی کاهش وزن، احساس لرز، تب در بعد از ظهر و عرق شبانه ممکن است ایجاد شود. علائم موضعی بیانگر پیشرفت بیماری است. سرفه خلط دار که ممکن است خونی باشد. درد قفسه سینه معمولاً ناشی از وسعت التهاب به پلور جداری است و سایر علائم بستگی به محل درگیری باسیل سل دارد (۵).

عوامل متعددی از قبیل سوء تغذیه، کاهش تابش آفتاب، نقص سیستم ایمنی، بیماریهای زمینه ای و کمبود ویتامین D3 باعث پیشرفت به طرف بیماری سل در افراد آلوده می شوند. ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است و در غذاهای معینی وجود دارد. در صورت برخورد کافی با نور آفتاب هیچ منبع غذایی در مورد ویتامین D مورد نیاز نخواهد بود. کمبود ویتامین D3 عموماً با میزان سرمی پائین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D نشان داده می شود.

سل بیماری عفونی و مهم جهانی است. انسان تنها مخزن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است و حدود یک سوم جمعیت دنیا را آلوده کرده که تعدادی از این افراد به سمت بیماری سل پیش می روند. دو عامل مهم برای انتشار سریع آن، شلوغی محل زندگی و جمعیت با مقاومت ذاتی اندک، می باشد. با توجه به سن، جنس، نژاد و موقعیت جغرافیایی شیوع آن فرق می کند. سل با ۹۰ میلیون مورد جدید و ۳۰ میلیون مرگ در دهه آخر قرن بیستم مشکل سلامت عمومی محسوب شد. عفونت بدون استثناء توسط آئروسول از ترشحات تنفسی آلوده منتقل می گردد. هر مورد سل توام با کایوته می تواند ۲۰ نفر را آلوده سازد (۱). سل باعث ۸ میلیون مورد جدید و ۲ میلیون مرگ در سال می شود (۲) و دومین علت مرگ در جهان بعد از HIV در نتیجه یک عامل عفونی منفرد است (۳).

شیوع سل در ایران در مناطق مختلف کشور فرق می کند. بیشترین میزان شیوع در استان سیستان و بلوچستان، به دلیل هم مرز بودن با افغانستان و پاکستان، و کمترین آن مربوط به چهار محال و بختیاری و زنجان است ولی میزان شیوع در کل کشور ۱۷/۹ مورد در هر یک صد هزار نفر است.

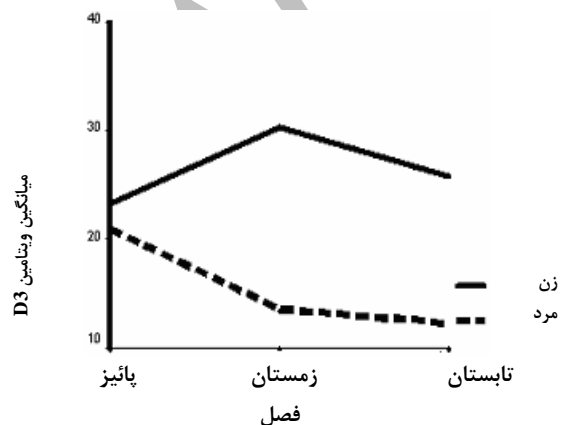
با بیمار از نظر سن و جنس به عنوان شاهد انتخاب شد. نمونه های شاهد در همان ماهی که بیماران مراجعه کرده بودند گرفته شد. همانند بیماران از گروه شاهد نیز ۲ میلی لیتر خون لخته گرفته می شد و به آزمایشگاه ارسال شد. برای اینکه نمونه ها مدت زمان طولانی ذخیره نشوند، برای بالا بردن دقت عملیات آزمایشگاهی ۱۶ نمونه به طریقه تصادفی از کل نمونه ها (کنترل و بیمار) انتخاب گردید و مجدداً مورد آزمایش به روش فوق قرار گرفت که خوشبختانه تفاوت معنی داری در نتایج وجود نداشت و صحت نتایج بدست آمده مورد تایید قرار گرفت. حجم نمونه از فرمول معنی دار بودن اختلاف دو متغیر محاسبه شد (با اطمینان ۹۵ درصد و قدرت از مومن ۹۰ درصد). پس از تکمیل و آماده شدن نتایج کلیه اطلاعات در گروه بیماران و گروه شاهد در برنامه آماری SPSS/11/1 فایل گردیده و تجزیه و تحلیل داده‌ها یا استفاده از آزمون تی مقایسه شد.

یافته ها

در گروه مورد و شاهد ۳۶ نفر مرد (۸۰٪) و ۹ نفر زن (۲۰٪) با میانگین سنی ۳۹ و انحراف معیار ۱۶/۵۸ سال قرار گرفتند. میانگین سطح سرمی ویتامین D3 در گروه مورد ۸/۹۸ ± ۱۲/۲۵ و گروه شاهد ۱۹/۲۲ ± ۲۴/۶۸ نانوگرم در میلی لیتر بود ($P < ۰/۰۵$). میانگین سطح سرمی ویتامین D3 در مردان گروه مورد و شاهد به ترتیب ۸/۲ ± ۱۱/۳ و ۲۰/۲ ± ۲۶/۸ و در زنان دو گروه به ترتیب ۱۱/۱ ± ۱۵/۸ و ۱۲/۴ ± ۱۶/۳ نانوگرم در میلی لیتر بود. اختلاف مقادیر در مردان دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$).

توزیع افراد گروه مورد و شاهد بر اساس فصل و سطح سرمی ویتامین D3 آنان در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است. در گروه بیماران سطح ویتامین D_۳ در ۱۹ نفر (۴۲/۲۲٪) زیر ۹ ng/ml و در ۳۹ نفر (۸۶/۶۶٪) زیر ۲۰ ng/ml ، در گروه شاهد در ۲ نفر (۴/۴٪) زیر ۹ ng/ml و در ۲۶ نفر (۵۷/۷۷٪) زیر ۲۰ ng/ml بود. در این بررسی بین سطح ویتامین D_۳ و فصل ارتباطی نشان دیده نشد. ولی ارتباط آماری معنی داری بین بروز سل و سطح ویتامین D_۳ در فصل تابستان ($P < ۰/۰۰۷$) و پاییز ($P < ۰/۰۰۲$) دیده شد. این ارتباط برای فصل زمستان مشاهده نشد.

نمودار ۱. توزیع افراد بدون سل بر اساس سطح سرمی ویتامین D3 ، جنس و فصل بررسی آنان



علل کمبود ویتامین D عبارتند از کمبود تغذیه ای، سوءجذب، محرومیت از نور آفتاب، داروها، تجویز طولانی مدت داروهای مانند فنوباریتال ، کاربامازپین ، ریفامپین، ایزونیاژید(که سبب افزایش کلیرانس متابولیسم هیدروکسی ویتامین D می شوند)، سندروم نفروتیک و اختلال فعال شدن ویتامین D (نارسائی کلیه، هیپوپاراتیروئیدی، سیروز کبدی)(۶).

ویتامین D علاوه بر عملکرد های متعددی که در بدن دارد در تقویت سیستم ایمنی بدن نیز دخالت دارد. متابولیسم ویتامین D منجر به فعال شدن ماکروفاژ و محدود کردن رشد داخل سلولی مایکو باکتریوم توبرکلوزیس می شود(۷).

در بعضی از نقاط دنیا مثل انگلستان که در زمستان نور آفتاب کم است ویتامین D کمتر ساخته می شود و به دنبال آن حداکثر شیوع سل در فصل بهار و تابستان اتفاق می افتد(۸). سطح پائین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۹ نانوگرم در میلی لیتر در ارتباط با فعال شدن سل است. کاهش ویتامین D ممکن است بدون علامت باشد و اگر علامت بدهد بیانگر کاهش شدید است(۹). با توجه به وضعیت اپیدمیولوژیک استان خوزستان از نظر انسیدانس بیماری سل و وضعیت تغذیه ای و فقر اقتصادی و فرهنگی و شرایط آب و هوایی و فراوانی دسترسی مردم به نور خورشید این مطالعه با هدف تعیین نقش ویتامین D در بروز بیماری سل انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه موردی - شاهدی در بخش عفونی بیمارستان رازی و بیماران سرپایی تحت پوشش مرکز بهداشت استان خوزستان در طی سالهای ۱۳۸۳ و ۱۳۸۴ صورت گرفت. و طی آن بیماران مشکوک به سل ریوی یا خارج ریوی (سرفه بیش از ۳ هفته، کاهش وزن، عرق شبانه، دفع خلط با یا بدون خون و سابقه تماس با فرد مبتلا به سل فعال) که براساس معیارهای تشخیصی (۳-۵) از نظر سل (وجود اسید فست باسیل در بررسی مستقیم خلط، PCR، هیستوپاتولوژی، کشت مثبت از نظر مایکوباکتریوم توبرکلورسی) تشخیص قطعی داده شده بودند وارد مطالعه شدند. بیماران مشکوک به سل ریوی یا خارج ریوی که براساس معیارهای تشخیصی سل در آنها مسجل نشده ولی تحت درمان تجربی سل خلط منفی قرار گرفته بودند از مطالعه خارج شدند.

از بیماران قبل از شروع درمان یک نمونه سرم به اندازه ۲ میلی لیتر لخته خون جهت سنجش سطح ویتامین D_۳ گرفته و به آزمایشگاه ارسال گردید. سنجش سطح ویتامین توسط آزمایشگاه تشخیص طبی با روش رادیو ایمنونواسی انجام گردید و از کیت تجارتي ریدیم ساخت ایتالیا استفاده شد و نتایج آزمایشات برحسب نانوگرم در میلی لیتر محاسبه گردید. براساس بروشور دستورالعمل کیت ویتامین D_۳ معادل کمتر از ۴ نانوگرم در میلی لیتر کمبود ویتامین و میانگین آن در افراد بزرگ سال سالم معادل ۳۶ نانوگرم در میلی لیتر در نظر گرفته شد. بعد از نمونه گیری نمونه های سرمی در دمای منفی ۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری و ذخیره گردید و سپس آزمایشات لازم روی آنها انجام شد. پس از مشخص شدن مسلول بودن بیمار، فردی از میان پرسنل بیمارستانی همراهان بیمار مشابه

در این مطالعه درجنس مذکر بین کمبود ویتامین D_3 و بروز بیماری ارتباط وجود داشت. ولی در جنس مونث چنین ارتباطی دیده نشد. علت این امر کاملا روشن نیست ولی به نظر میرسد دلایل هورمونی و فیزیولوژیک در این امر دخالت داشته باشد. برای روشن شدن این موضوع مطالعات دقیقی نیاز است.

در این بررسی بین سطح ویتامین D_3 و فصل ارتباطی نشان دیده نشد. ولی ارتباط آماری معنی داری بین بروز سل و سطح ویتامین D_3 در فصل تابستان و پاییز وجود داشت. در این بررسی مراجعه بیش از ۶۲٪ بیماران مبتلا به سل در ایام گرم سال در اهواز (اردیبهشت تا ابان ماه) بیانگر این موضوع است که بین کاهش ویتامین D_3 و گرمای زیاد محیط و بروز بیماری سل ارتباط وجود دارد. این یافته ها با اکثر مطالعات ذکر شده نظیر Rokat و همکاران در Wilkison و Wales و همکاران مطابقت دارد. این امر توجیه کننده این موضوع است که چرا در فصل تابستان و در ماه های گرم سال شیوع سل بیشتر است (۱۴-۱۲).

پیشنهادات

با توجه به مطالعات انجام شده جهت روشننگری بیشتر توصیه می گردد:
- جهت استحکام ارتباط بین سطح ویتامین D_3 و سل لازم است اندازه گیری سطح ویتامین D_3 در جمعیت های بزرگتری از بیماران سلی و در موقعیت های جغرافیایی دیگری مثل مناطقی با آب و هوای معتدل و یا سرد سیر و مقایسه آنها با این مطالعه جهت ارتباط فصلی سل انجام گیرد.
- بررسی گروه کنترل بیشتری، برای میانگین مطمئن در افراد سالم در منطقه از لحاظ جنس و نژاد و آب و هوا و تغذیه.
- بررسی و مطالعه آینده نگر از نظر تاثیر رژیم های درمانی ویتامین D_3 در کاهش بروز بیماری سل.
باتوجه به اینکه در شهر اهواز آفتاب به مقدار کافی وجود دارد باید به دنبال مسائلی غیر از نور خورشید برای کمبود ویتامین D_3 گشت .

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم میدانند از شورای محترم پژوهشی دانشکده پزشکی بخاطر ارشادات و تصویب طرح تحقیقاتی تشکر نمایند. هم چنین مراتب تشکر و سپاس خود را از ریاست و کارکنان مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور به خاطر همه گونه همکاریهای علمی و حمایت های مالی اعلام میدارند.

نمودار ۲. توزیع مبتلایان به سل بر اساس سطح سرمی ویتامین D_3 ، جنس و فصل بررسی آنان.



بحث

سل باعث ۸ میلیون مورد جدید و ۲ میلیون مرگ در سال می شود که بیش از ۸۰٪ آنها در کشورهای توسعه نیافته و یا کمتر توسعه یافته که اکثرا از بدی تغذیه رنج میبرند اتفاق می افتد (۲). شیوع سل در افرادی که سطح ویتامین D_3 پائین دارند مثل افراد مسن، اورمیک و مهاجران بیشتر اتفاق می افتد (۱۰). Douglas و همکارانش در بیرمنگام انگلستان نشان دادند که ویتامین D_3 نقش با اهمیتی در دفاع ایمنولوژیک در جلوگیری از سل دارد (۱۱). ویتامین D_3 منجر به فعال شدن ماکروفاژ و محدود کردن رشد داخل سلولی مایکو باکتریوم توبرکلوزیس می شود و کمبود ویتامین D_3 باعث فعال شدن سل می شود (۱۵-۱۲). لذا وجود ویتامین D_3 باعث مقاومت به ابتلای بیماری سل میشود و بر عکس کمبود این ویتامین حساسیت به سل را باعث میشود (۱۶ و ۱۷). در مطالعه حاضر اختلاف میانگین سطح ویتامین D_3 بین گروه بیماران و گروه شاهد معنی دار و با مطالعه Sita -lumsden و همکارانش و مطالعه Sasidaharan و همکارانش مطابقت دارد (۸ و ۹). این مطالعات تائید دیگری بر احتمال وجود ارتباط بین کمبود ویتامین D_3 و بروز بیماری سل می باشد. در این مطالعه سطح ویتامین D_3 در ۳۹ نفر (۸۶/۶۶٪) زیر 20 ng/ml بود که با نتایج مطالعه ای که در انگلستان توسط Sita -lumsden انجام شد مشابهت دارد (۶۷٪ بیماران سطح زیر 20 ng/ml داشتند) (۸). همچنین در این مطالعه سطح ویتامین D_3 در ۱۹ نفر (۴۲/۲۲٪) زیر 9 ng/ml بود که با مطالعه atersw و همکارانش مطابقت دارد (۱۵). از این مطالعه چنین به نظر می آید که میانگین ویتامین D_3 در افراد مبتلا به بیماری سل تقریبا در تمام مطالعات یکی است و کاهش نشان می دهد ولی در افراد سالم از نظر نژاد، تغذیه و فصل مطالعه و... فرق می کند.

REFERENCES

- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases fifth edition. 2000, volume 4: (2576-2608)
- Dye C, Scheele S, Doline P, et al. consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. Who Global surveillance and monitoring project: JAMA. 1999;282:677-686

3. World Health organization Report on the Tuberculosis Epidemic, 1997. Geneva : World Health organization.
4. Velayati A.A , MD , Mohraz .M , MD .Text book of infectious diseases . first edition 2002 , volume 2:(967-997)
5. Mandell GL, Bennet JE , Dolin R. Principles and practice of infectious diseases sixth edition .2005 , volume 4:(2853-2866)
6. Andreoli – Carpenter , etc. Cecil essentials of medicine. fifth edition . 2001. chapter 13.
7. American Academy of sciences. Dietary Reference intakes: calcium phosphorus, magnesium, vitamin D , and Fluorid. National Academy press .1997
8. Sita – Lumsden, A, Swaminathan, R.1998 Sun related vitamin D deficiency and reactivation of tuberculosis . www.thoraxjnl.com
9. Sasidharan PK, Rajeer E , Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency : J Assoc physicians India.2002 Apr; 50:554-80
10. Chan ,T.Y.K.vitamin D deficiency and susceptibility to Tuberculosis. Calcified tissue international .June 2000. volume 66(6): 476-80
11. Douglas AS, Ali s,Bakhshiss.Does vitamin D deficiency account for ethnic differences in tuberculosis seasonality in the UK.Ethn health .1998 Nov;3(4):247-53
12. Wilkinson RJ, Llewelyn M , influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case – control study .Lancet. 2000 Feb 19; 355(9204):618-21
13. chan T.Y.K. seasonal variations in vitamin D status and the incidence of tuberculosis in different countries.Respiration (international journal of thoracic medicine). 1999. vol 66 (2): 196-196
14. Chandra G ,Selvaraj P. effect of vitamin D₃ on phagocytic potential of macrophages with live mycobacterium tuberculosis and lymphoproliferative response in pulmonary tuberculosis .J clin Immunol.2004 May; 24(3):249-57
15. Waters WR, Palmer MV. Mycobacterium bovis infection of vitamin D – deficient NOS2-/- mice . microb pathog. 2004.Jan;36(1):7-11
16. Water WR , Nonnecke BJ. Mycobacterium bovis bacilli Calmette- Guerin vaccination of cattle : activation of bovine CD4⁺ and gamma delta TCR⁺ cells and modulation by 1,25 dihydroxy vitamin D₃ . tuberculosis (Edinb).2003;83(5):287-97
17. Liuw , Zhang CY. A case – control study on the vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis.Zhonghua Liu xing Bing Xuezhazhi.2003 May ;24 (5):389-92