

## مطالعه سطح سرمی ویتامین D، کلسیم و پاراتیروئید هورمون در بیماران مبتلا به سل و مقایسه با گروه کنترل (مطالعه مورد شاهدهی)

ناصر قره‌باغی<sup>۱\*</sup>، علیرضا نیکونژاد<sup>۲</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۰۶/۲۹ تاریخ پذیرش ۱۳۹۵/۰۹/۰۳

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** مطالعات مختلف نشانگر این موضوع می‌باشد که ویتامین D تأثیر مستقیم بر روی عملکرد نرمال سیستم دفاعی ذاتی و اکتسابی داشته و نقش تنظیم‌کننده بر روی سیستم ایمنی دارد. سطوح سرمی این ویتامین در استعداد ابتلا و نتایج حاصل از درمان بسیاری از بیماری‌های عفونی تأثیر دارد. **مواد و روش کار:** در این مطالعه مشاهده‌ای مورد شاهدهی و مقطعی سطح سرمی ویتامین D، هورمون‌های PTH و Ca در ۴۴ بیمار مبتلا به اشکال بالینی مختلف سل با گروه کنترل مقایسه شد.

**یافته‌ها:** در این بررسی سطح سرمی ویتامین D در گروه بیماران TB (با متوسط  $15/99 \pm 15/07$ ) به‌صورت معنی‌داری کم‌تر از سطح ویتامین در گروه کنترل (با متوسط  $9/88 \pm 16/88$ ) بوده است ( $P \text{ value} = 0.05$ ). سطح کلسیم نیز در بیماران مبتلا به TB با متوسط  $(0/59 \pm 9/15)$  به‌صورت معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل (با متوسط  $0/26 \pm 9/53$ ) بوده است ( $P \text{ Value} < 0.001$ ). سطح هورمون PTH در گروه بیماران (با متوسط  $21/73 \pm 33/08$ ) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل با متوسط  $(38/2 \pm 19/1)$  نداشته است ( $P \text{ value} = 0.178$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** از این مطالعه چنین بر می‌آید که کمبود ویتامین D و کلسیم سرم می‌تواند به‌عنوان ریسک فاکتوری برای بروز بیماری TB در مواردی که توجیه دیگری برای بروز این بیماری وجود نداشته باشد عمل کند.

**کلیدواژه‌ها:** ویتامین D، کلسیم، PTH، سل

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره یازدهم، ص ۹۹۶-۱۰۰۲، بهمن ۱۳۹۵

**آدرس مکاتبه:** استان آذربایجان غربی، ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز آموزشی درمانی آیت الله طالقانی، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۶۰۸۰۵

Email: Naser.gharebaghi@yahoo.com

### مقدمه

فاکتورهای ژنتیکی و عوامل ناشناخته دیگر مرتبط می‌باشد (۱). نقش تغذیه مناسب پروتئین کالری و اثر سوءتغذیه در بروز این بیماری از مدت‌ها قبل شناخته شده است (۶). نقش ریزمغذی‌ها در استعداد ابتلا به این بیماری موردتوجه قرار گرفته است. شواهد آزمایشگاهی متعددی دال بر ارتباط سطح ویتامین D سرمی و خطر بیماری سل وجود دارد، نشان داده شده است که ویتامین D باعث افزایش فاگوسیتوزیس ماکروفاژها و افزایش تولید پپتید آنتی میکروبیال cathelicidin و تسریع killing داخل سلولی MTB می‌گردد (۶-۳). از سوی دیگر مسیر آنتی میکروبیال وابسته به INF $\gamma$  در ماکروفاژهای انسانی مرتبط با سطوح مناسب سرمی

صرف‌نظر از نقش کلاسیک ویتامین D در هومئوستاز کلسیم، این ویتامین بر روی سیستم دفاعی ذاتی و اکتسابی نقش مؤثری دارد. این اثر توسط رسپتورهای ویتامین D که بر روی بسیاری از سلول‌های ایمنی قرار دارند اعمال می‌شود. این ویتامین نقش تنظیم‌کننده سطح ایمنی داشته و سطوح سرمی این ریزمغذی در استعداد ابتلا و outcome حاصل از بسیاری از عفونت‌ها تأثیر دارد (۷،۸،۱۰).

احتمال فعال شدن در عفونت سل نهفته بعد از اکتساب این عفونت با فاکتورهای مختلف محیطی و عوامل مرتبط با میزبان و

<sup>۱</sup> متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری - استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری - استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

بالیینی مختلف بیماری سل به تعداد ۴۹ نفر وارد مطالعه شدند. عوامل مداخله‌گر دخیل که به‌عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد شامل سوء‌تغذیه، سندرم سوء جذب (۱ نفر)، مشکلات زمین‌های کلیوی (۴ نفر)، زمین‌گیر بودن، مشکلات غدد درون‌ریز و مصرف مکمل‌های ویتامین بود که مجموعاً باعث خروج ۵ نفر از مطالعه شد.

گروه کنترل به تعداد ۴۴ نفر از مراجعه‌کنندگان و داوطلبان سالم که مایل به اندازه‌گیری المان‌های فوق به‌صورت رایگان در مرکز آموزشی و درمانی طالقانی بوده‌اند بعد از ارائه توضیحات لازم و اخذ رضایت کتبی انتخاب و سعی در همسان‌سازی گروه کنترل از نظر جنسی و وضعیت اجتماعی، اقتصادی و محل زندگی شهری و روستایی گردید. امکان Matching گروه بیمار و کنترل از نظر فصل سال که نمونه‌های سرمی بیمار و گروه کنترل اخذ شود وجود نداشت. سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> (25 OH vitamin D<sub>3</sub>) با استفاده

از کیت آزمایشگاه Medizininche abordiagnostika AG Eurimmun به روش الیزا اندازه‌گیری شد. سطح سرمی PTH سرم با استفاده از کیت الیزایی IBL (intact PTH) اندازه‌گیری و ثبت شده است. سطح سرمی کلسیم با استفاده از کیت (arsenozo III) اندازه‌گیری شد. نمونه‌های سرم هم از بیماران و هم از گروه کنترل در وضعیت ناشتا اخذ و در دمای منهای ۲۰ درجه فریز و نگهداری و به‌صورت هم‌زمان و در یک روز سطح سرمی Vit D و Ca و PTH اندازه‌گیری و ثبت شده است.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۸۸ نفر شامل ۴۴ بیمار مبتلا به اشکال بالینی مختلف سل شامل ۲۹ مرد ۱۵ زن با حداقل سن ۱۹ و حداکثر سن ۷۲ سال با میانگین و دامنه ۳۲/۸۶+۱۱/۲ با ۴۴ فرد سالم شامل ۳۲ مرد و ۱۲ زن با حداقل سن ۲۱ سال و حداکثر ۴۰ سال با میانگین و دامنه ۳۱/۱۶+۵/۶۶ سال مقایسه شدند گروه بیماران و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری از نظر سن و جنس نداشته‌اند (Pvalue به ترتیب ۰/۳۴۴ و ۰/۴۸۸)

مطابق جدول ۱ میانگین کلسیم در گروه بیماران با (Min=8.0 و Max=11.8) و میانگین ۹/۱۵+۰/۵۹ با (P<0.001) به شکل معنی‌داری کمتر از گروه کنترل با (Min=8.9 و Max=10.0) و میانگین ۹/۵۳+۰/۲۶ بوده است.

ویتامین D می‌باشد. متابولیسم ویتامین D منجر به فعال شدن ماکروفاژها و محدود شدن رشد داخل سلولی ماکروباکتريوم‌ها می‌گردد (۴،۱).

مطالعات مختلفی در رابطه با تأثیر ریزمغذی‌های مختلف در استعداد ابتلا به برخی از بیماری‌ها انجام شده است با توجه به اینکه خطر بروز و reactivation بیماری سل در برخی از بیماران با ریسک فاکتورهای شناخته شده فعلی قابل توجه نمی‌باشد (۱۱،۷،۲) محقق تصمیم به ارزیابی سطح سرمی ویتامین D و سطح سرمی PTH در بیماران مبتلا به اشکال بالینی مختلف سل و مقایسه این مقادیر با جمعیت کنترل نمود شاید اثبات ارتباط کمبود این ویتامین در بروز بیماری سل نقش کوچکی در شناخت بیشتر علت بروز این بیماری در برخی از موارد داشته باشد و شاید درمان با مکمل‌های ویتامین D بتواند در پیشگیری از reactivation و حتی درمان موارد شدید بیماری کمک‌کننده باشد (۱۱،۹،۲،۳).

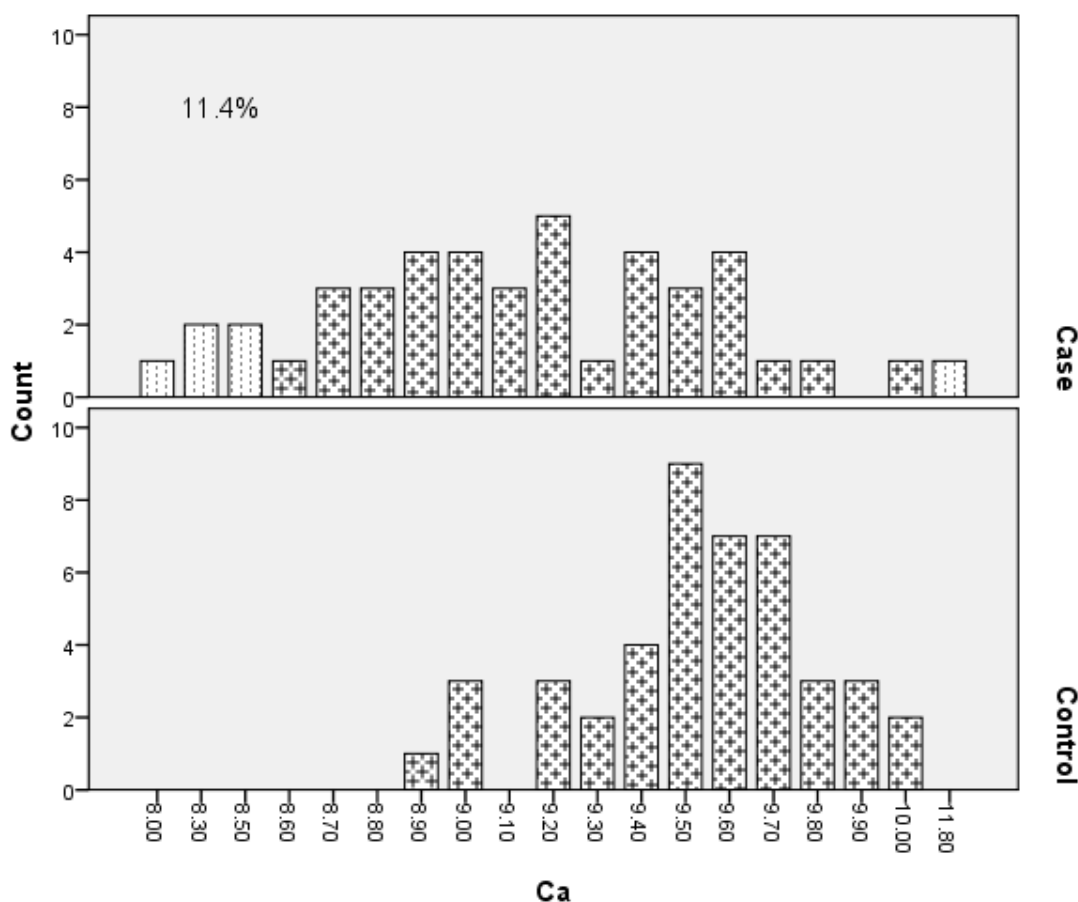
در صورت اثبات ارتباط کمبود ویتامین D با بروز بیماری سل می‌توان از نقش پیشگیری‌کننده مکمل‌های ویتامین D در بروز بیماری سل و حتی استفاده از آن در درمان فرم‌های شدید و مقاوم این بیماری استفاده کرد.

### مواد و روش کار

این مطالعه در مرکز آموزشی و درمانی طالقانی ارومیه از شهرهای شمالی ایران واقع در منطقه کوهستانی و در طی ۲ سال متوالی از سال ۱۳۹۰ لغایت آبان ۱۳۹۲ انجام گرفت. تعداد ۴۹ بیمار مبتلا به اشکال مختلف بیماری سل وارد مطالعه شدند که بعد از خروج ۵ بیمار به علت دارا بودن معیارهای خروج از مطالعه، آنالیز اطلاعات بر روی ۴۴ بیمار انجام گرفت. بعد از اخذ موافقت کمیته اخلاق در پژوهش مطالعه به شکل Cross sectional و observation و به شکل مورد شاهدهی تنظیم شد. تعداد ۴۴ بیمار مبتلا به اشکال بالینی مختلف سل تأییدشده توسط آزمایشات کشت خلط، اسمیر خلط، آزمایشات نسجی و پاسخ مناسب درمانی به درمان آنتی TB در موارد مظنون و با نظر متخصص عفونی تحت عنوان گروه بیماران تلقی و انتخاب شدند از این ۴۴ بیمار ۲۲ نفر سل ریوی، ۶ نفر سل پرده جنب، ۳ بیمار اسپوندیلیت سلی، ۴ بیمار مبتلا به مننژیت سلی، ۴ بیمار سل غدد لنفاوی، ۳ بیمار سل ارزنی و ۲ بیمار مبتلا به پریتونیت سلی بودند. بیماران مبتلا به اشکال

**جدول (۱):** شخصیت بالینی در بیماران مبتلا به سل و کنترل

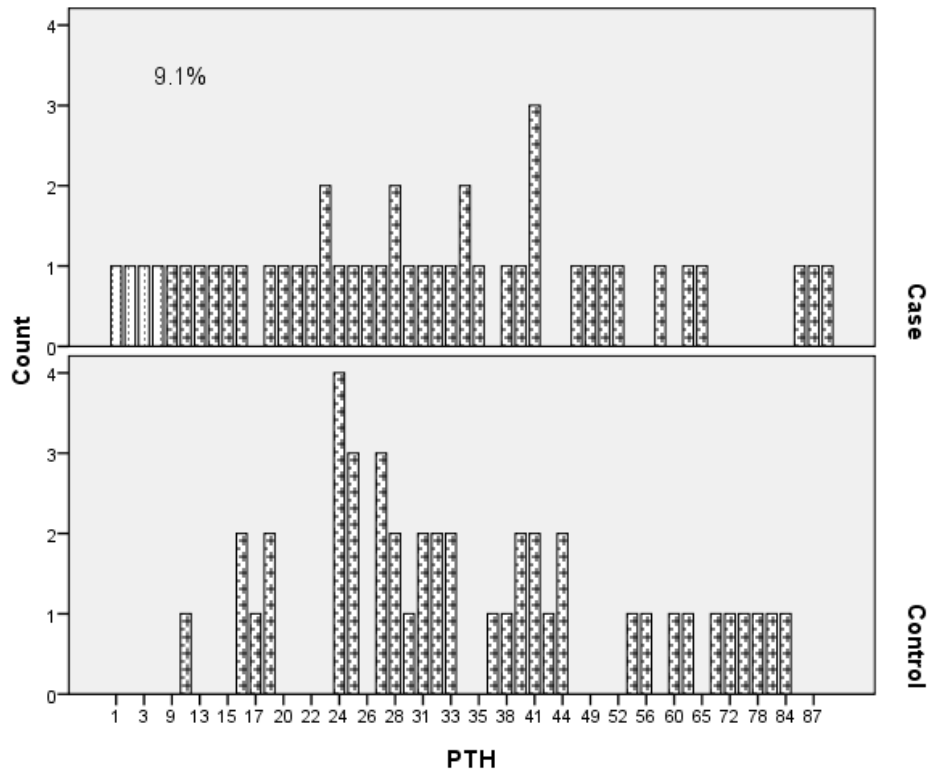
	گروه مداخله (n=44)				گروه کنترل (n=44)				P-value
	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	
Ca	۹/۱۵	۰/۵۹	۸/۰	۱۱/۸	۹/۵۳	۰/۲۶	۸/۹	۱۰/۰	<۰/۰۰۱
PTH	۳۳/۰۸	۲۱/۷۳	۱/۲۳	۹۲/۵۰	۳۸/۲۱	۱۹/۱۰	۱۲/۲۰	۸۳/۷۰	۰/۲۴۳
Vit D	۱۵/۰۷	۱۵/۹۹	۲/۴۵	۹۳/۳۰	۱۶/۸۶	۹/۸۸	۵/۸۱	۴۹/۵۰	۰/۰۳۰



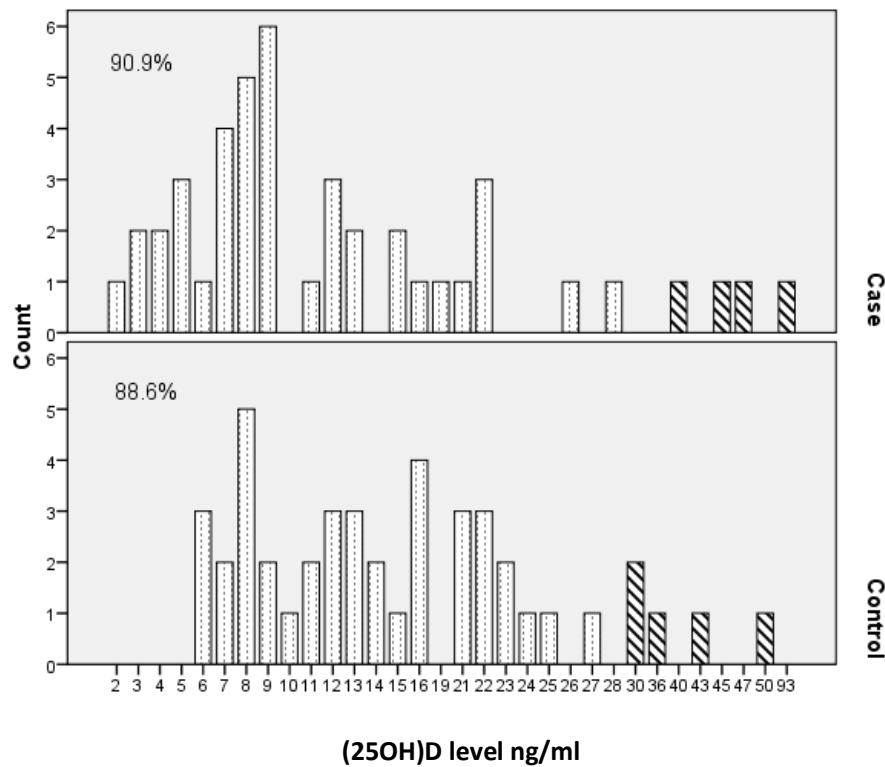
**شکل (۱):** سطح کلسیم در گروه مورد و شاهد (محدوده نرمال بین 8.6-10.3 mg / dl)

سطح PTH در گروه بیماران با (Max=92.50, Min=1.23) و میانگین تفاوت معنی‌داری با سطح این هورمون در گروه کنترل با Max=10.0, Min=8.9 و متوسط ۳۸/۲۱+۱۹/۱۰ نداشته است P=0.243

سطح سرمی ویتامین D در گروه بیماران با (Max=93.30, Min=2.45) و میانگین ۱۵/۹۹+۱۵/۰۷ به صورت معنی‌داری با Pvalue=0.030 کمتر از سطح سرمی ویتامین D در گروه کنترل با (Max=49.50, Min=5.81) و میانگین ۱۶/۸۶+۹/۸۸ بوده است.



شکل (۲): سطح PTH در گروه مورد و شاهد (محدوده نرمال از ۹-۹۴ pg / mL)



شکل (۳): ویتامین D (25OH) D در گروه مورد و شاهد (محدوده نرمال از ۳۰-۵۰ ng / ml)

نتایج حاصل از مطالعه حاضر، دال بر سطوح پایین‌تر ویتامین D در گروه بیماران مطابق با نتایج حاصل از متا آنالیز انجام شده توسط Noaham KE و همکاران ۱ و همچنین مطالعه Sita-lumsden و همکاران ۲ بوده است. در بررسی مقالات مطالعه دیگری در خصوص سطح پاراتورمون PTH در بیماران مبتلا به سل صورت نگرفته و پایین بودن سطح سرمی کلسیم در گروه بیماران مبتلا به سل در مقایسه با گروه کنترل، مطابق با مطالعه‌ی انجام شده در آفریقا توسط Range-Andersen و همکاران ۸ و همچنین مطالعه‌ی Wintergerst-ES و همکاران ۷ بوده است. هرچند جهت ارزیابی سطح کلسیم سرم نیاز به اندازه‌گیری هم‌زمان سطح آلبومین سرم نیز می‌باشد که در مطالعه ما انجام نشده است.

برای ارزیابی احتمال اثرات پیشگیری‌کننده مکمل‌های ویتامین D در جلوگیری از بروز بیماری سل و یا نقش کمکی این ویتامین در درمان بیماران مبتلا به سل نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد. میزان شیوع کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به TB از جمعیت کنترل در بیماران ایرانی مطالعه شده بیشتر می‌باشد بر اساس مطالعه حاضر ضرورت انجام مطالعات بیشتر در خصوص اینکه تجویز ویتامینی D آیا می‌تواند در پیشگیری از بروز بیماری TB و یا حتی در درمان بیماران مبتلا به TB نقشی داشته باشد ضروری است.

در آنالیز داده‌ها با توجه به توزیع غیر نرمال متغیرها برای ارزیابی نرمال بودن متغیرها از تست Kolmogorow smirnow استفاده شد و برای مقایسه تفاوت ما بین مقادیر میانگین دو گروه از متد آماری 2-sample t test یا روش Mann-whitney u test استفاده شد.

### بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه فعلی سطح سرمی کلسیم و ویتامین D در بیماران مبتلا به TB پایین‌تر از گروه کنترل می‌باشد در مورد سطح کلسیم سرم با توجه به عدم اندازه‌گیری سطح سرمی Alb در بیماران و عدم اطلاع از سطح کلسیم یونیزه نمی‌توان قضاوت قطعی انجام داد ولی تفاوت معنی‌دار و سطوح پایین‌تر ویتامین D در بیماران مبتلا به TB نسبت به گروه کنترل تأییدی بر احتمال دخالت این ریزمغذی در تنظیم سیستم دفاعی بدن و نقش این ویتامین در پاسخ التهابی و مقاومت اکتسابی و ذاتی در مقابل ابتلا به بیماری‌های عفونی از جمله TB می‌باشد.

عدم امکان انتخاب تمام بیماران و گروه کنترل در یک فصل خاص از سال به جهت حذف احتمال دخالت تأثیر تابش نور آفتاب بر سطح سرمی ویتامین D، باعث محدودیت و بروز مشکلاتی در تفسیر نتایج می‌تواند باشد.

### References:

1. Nnoaham KE, Clarke A. low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and Meta analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
2. Sita- Lumsden A, Laphthom G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sun light. *Thorax* 2007; 62: 1003-7
3. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9761):242-50.
4. YUK JM, Shin DM, Lee HM, Yang Cs, Jin HS, Kim KK, et al. vitamin D3 induces autophagy in human Monocytes Macrophages via cathelicidin. *Cell host Microbe* 2009; 6: 231-43.
5. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, venton TR Ashcroft AT, Skolimowska KH, et al. 1 alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 inhibits Matrix Metalloproteases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology* 2009; 127(4): 539-48.
6. Wejse C, olesem R, Rabna P, Kaestel P, Gustatson P, Aaby P, et al. serum 25 hydroxyvitamin D in a west African Population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376-83.
7. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51(4): 301-23.
8. Range N, Andersen AB, Magnussen P, Mugomela A, Friis H. The effect of Micronutrient supplementation on treatment out come in patient with pulmonaly tuberculosis: a randomized

- controlled trial in MwQnza, Tanzania. Trop Med  
int Health 2005; 10(9): 826-32.
9. Ralph AP, Kelly PM, Anstey NW . L-arginine and  
vitamine D: Novel adjunction immunotherapies in  
tuberculosis. Trends Microbiol 2008; 16: 336-44
10. Fabri M, Sterges S, Shin DM, YUK JM, Liu PT.  
vitamin D is required for INF-  $\gamma$  - Mediated  
Antimicrobial Activity of Human Macrophages.  
Sci Transl Med 2011; 3: 104 ra 102
11. Ralph AP, Lucas RM, Norral M. vitamin D and  
solar ultraviolet radiation in the risk and treatment  
of tuberculosis. Lancet Infect Disease 2013; 13: 77-  
88.

## STUDY OF SERUM LEVELS OF VITAMIN D, CALCIUM AND PARATHYROID HORMONE IN PATIENT WITH TUBERCULOSIS AND COMPARISON WITH CONTROL GROUP (A CASE CONTROL STUDY)

Naser Gharebaghi<sup>1\*</sup>, Alireza Nikoonejad<sup>2</sup>

Received: 20 Sep, 2016; Accepted: 24 Nov, 2016

### Abstract

**Background & Aims:** Numerous studies showed that vitamin D has direct effect on the innate and acquired immune system. Serum levels of vitamin D play an important role in the incidence of infectious disease and also the outcome of its treatment.

**Materials & Methods:** In this observational and cross-sectional study, the serum levels of vitamin D, calcium, and, PTH in 44 patients with different forms of tuberculosis were compared with the control group.

**Results:** In this study serum level of vitamin D in patients (mean  $15.07 \pm 15.99$ ) was significantly lower than the control group (mean:  $16.88 \pm 9.88$ ) ( $p = 0.05$ ). Serum level of calcium in patients group ( $9.15 \pm 0.59$ ) was significantly ( $P < 0.001$ ) lower than the control group ( $9.53 \pm 0.26$ ). Serum level of PTH in patient group ( $33.08 \pm 21.73$ ) did not have significant difference with the control group ( $38.2 \pm 19.1$ ) ( $p = 0.178$ ).

**Conclusion:** According to this study low serum level of vitamin D and calcium may be a risk factor for reactivation of TB in some patients.

**Keywords:** Vitamin D, Calcium, PTH, Tuberculosis.

**Address:** Infectious Disease and Tropical Medicine Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Taleghani Hospital, Urmia, Iran

**Tel:** +9844 31937332

**Email:** naser.gharebaghi@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2017; 27(11): 1002 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Assistant Professor, Infectious Disease and Tropical Medicine Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Taleghani Hospital, Urmia, Iran (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Assistant Professor, Infectious Disease and Tropical Medicine Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Taleghani Hospital, Urmia, Iran