

AKTİF VE İNAKTİF TÜBERKÜLOZLU OLGULARDA 25(OH) VİTAMİN D SEVİYELERİ

25 (OH) VİTAMİN D LEVELS IN ACTIVE AND INACTIVE TUBERCULOSIS PATIENTS

Fatma Emre TAŞOLAR¹, Özlem Saniye İÇMELİ¹, Hatice TÜRKER¹,
Baran GÜNDOĞUŞ¹, Pınar GÜNEL KARADENİZ²

¹ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Anahtar sözcükler: Vitamin D, tüberküloz, akciğer

Key words: Vitamin D, tuberculosis, lung

Geliş tarihi: 15 / 09 / 2013

Kabul tarihi: 14 / 11 / 2013

ÖZET

Amaç: D vitamini, insan organizmasının birçok hayati fonksiyonlarında görev alır. Serum seviyesinin azaldığı durumlarda hastalıklar ortaya çıkabilir. Tüberküloz hastalığı ile güneş ışınları arasındaki ilişki yüzyıllardır fark edilmiş olmasına rağmen, bu ilişkinin bilimsel temellere dayandırılması amacı ile birçok çalışma yapılmıştır. Biz de, çalışmamızda, aktif tüberkülozlu, inaktif tüberkülozlu ve sağlıklılardan oluşan toplam 102 olgunun serum 25 (OH) vitamin D düzeylerini karşılaştırarak, literatürün ışığı altında tartışmak istedik.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya 102 olgu alınmıştır. Aktif tüberkülozlu grupta, yaşları 20-79 arasında değişen, 27'si erkek, 10'u kadın 37 olgu, inaktif tüberkülozlu grupta, yaşları 18-79 arasında değişen, 27'si erkek, 6'sı kadın 33 olgu ve sağlıklı kişilerden oluşan grupta, yaşları 20-48 arasında değişen, 16'sı erkek, 16'sı kadın 32 olgu alındı. Aktif tüberkülozlu, inaktif tüberkülozlu ve sağlıklılardan oluşan toplam 102 olgunun serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: 25(OH) vitamin D düzeyi, aktif tüberkülozlu grupta, sağlıklı bireylere göre, anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İnaktif tüberkülozlu grupta ise aktif tüberkülozlu gruba göre anlamlı olarak arttı, ancak halen sağlıklı kişilerdeki seviyelere ulaşmadığı gözlenmiştir.

SUMMARY

Aim: Vitamin D plays an important role for many vital functions of the human organism. Decreases in the serum levels of vitamin D may cause diseases. The relationship between sun rays and TB disease has been noticed for centuries and many studies have been carried in order to base this relationship on scientific grounds. In our study, we aimed to compare in the light of the literature the serum 25 (OH) vitamin D levels a total of 102 cases with active tuberculosis, inactive tuberculosis and a healthy control group.

Material and Methods: The study was carried with 102 cases. Breakdown was 27 males and 10 females with an age range of 20-79 in the active tuberculosis group, 27 males and 6 females with an age range of 18-79 in the inactive tuberculosis group and 16 males and 16 females with an age range of 20-48 in the healthy control group. Vitamin D levels of these 102 cases were compared.

Results: Vitamin D levels were significantly lower in active tuberculosis group than in healthy individuals. Within the inactive tuberculosis group, vitamin D levels were significantly higher than the group with active tuberculosis, but still did not reach levels as high as healthy individuals.

Sonuç: Sonuç olarak, şimdiye dek yapılan çalışmalar serum vitamin D düzeyi ile tüberküloz hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, bu ilişkinin, net bir şekilde ortaya konulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

GİRİŞ

D vitamini ihtiyacı güneş ışığı ve besinlerden karşılanmaktadır. Diğer birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de D vitamini gereksinimi çoğunlukla güneş ışınlarından sağlanmaktadır. Bölgenin coğrafi konumu, mevsimler, hava durumu, güneşe direkt olarak ya da cam arkasından maruz kalınması, derideki melanin yoğunluğu, kullanılan koruyucu kremler ve giyinme şekli güneşin etkisini, süresini ve gücünü etkilemektedir. Bu faktörler güneşin ultraviyole (290-315 nm) ışınlarının, derideki D vitamini sentezi açısından gücünü etkilemektedir. Doğal olarak güneşe ne kadar fazla maruz kalınırsa derideki D vitamini sentezi o kadar fazla olacaktır.

Vitamin D eksikliği ilk olarak güneş ışığından yoksun ve vitamin D içeriği az olan besinlerle beslenen raşitizmli çocuklarda tespit edilmiştir. Bu hastalık dünyanın bazı bölgelerinde halen endemiktir (1). Tedavi yöntemi olarak kullanımı ise ilk olarak tüberkülozlu hastalarda güneş banyosu olarak uygulanması ile başlamıştır. 1903'de Dr. Niels Finsen Lupus vulgaris tedavisinde fototerapi uygulaması ile Nobel tip ödülünü almaya hak kazanmıştır.

Son yıllarda D vitamininin potansiyel yararlarına ilgi giderek artmaktadır. Bu durum, osteoporotik kırık çalışmaları, D vitamini ve kalsiyum meta-analizlerinden elde edilen sonuçların yorumlanması ile ortaya konulmuştur. Serum D vitamini düzeyleri kalsiyum, fosfor, fibroblast growth factor-23, parathormon vb. ile düzenlenir ve homeostatik dengede tutulur. Kalsiyum ve kemik homeostazına ek olarak vitamin D çok çeşitli hücre fonksiyonları da düzenler. Vitamin D reseptörleri neredeyse tüm nükleuslu hücrelerce ekspres edilmektedir. İnsan ve fare genomunun yaklaşık %3 lük kesimi, vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-

Conclusion: As a result, studies of serum vitamin D levels and tuberculosis disease have shown that there is a relationship between serum vitamin D levels and tuberculosis. However, in order to detect these relationships further research is necessary.

dihidroksi vitamin D'nin kontrolü altındadır. Dahası böbrek haricinde yaklaşık on ayrı dokuda, vitamin D'yi aktif formuna çeviren 1- α hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. Bu nedenle vitamin D'nin kalsiyum ve kemik homeostazı haricinde geniş bir aktiviteye sahip olduğu düşünülebilir (2,3,4).

Vitamin D ve analogları kazanılmış immün sistemin aktivasyonunu engellerken, makrofaj ve monosit gibi hücrelere sahip olan doğuştan immün sistemin aktivasyonunu stimüle ederler. Bakteriyal infeksiyonlarla karşılaştıktan sonra monosit ve makrofajlar 48 saat içinde vitamin D resptörü (VDR) ve 1- α hidroksilaz aktivitelerini artırarak kalsitriol yapımını arttırır. Kalsitriol, İnterferon γ (IFN γ) ve Tümör Nekrozis Faktör α (TNF α) ile birlikte nitrik oksit sentaz aktivitesini indükleyerek oksidatif stres gelişimi ile makrofajların M.tuberculosis basilini öldürmeye yönelik aktivitelerini arttırmaktadır.

Global bir halk sağlığı problemi olan tüberkülozun ortadan kaldırılması amacı ile yeni tedaviler geliştirilecekse, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. En önemli konulardan biri, tüberküloz basiline karşı oluşan immün yanıt ile tedavi sonucu arasındaki yakın ilişkidir. Tüberküloza karşı savaşmak için immünolojik yaklaşımların araştırılması gerekmektedir. Yüzyıllardır denenen tedavi yaklaşımları içinde değişmeden günümüze kadar geleni, hastaların güneş ışığına maruz bırakılmasıdır. Biz de çalışmamızda D vitamini eksikliği ile tüberküloz hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı ve bu alanda yapılan çalışmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma, Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran aktif tüberkü-

loz enfeksiyonlu ve tüberküloz tedavisi sonlandırılmış sekel tüberkülozlu olgular ile yapılmıştır. Çalışmaya akciğer tüberkülozu, lenf bezi tüberkülozu, cilt tüberkülozu ve seröz zar tüberkülozu olan aktif enfeksiyonlu 37 olgu (10 kadın/27 erkek), iyileşmiş tüberküloz sekelli 33 olgu (6 kadın/ 27 erkek) ve 32 sağlıklı kontrol olgusu (16 kadın/16 erkek) olmak üzere üç grup alınmıştır.

Tüberküloz tanısı için kültürde üremenin olması veya patolojik olarak nekrozlu granülo-matöz iltihap görülmesi kriter olarak alındı.

Birinci grup olgular aktif tüberküloz enfeksiyonu ön tanısı ile tedavi amaçlı yatırılan, ancak henüz tedavisine başlanmamış olgulardan seçildi. Takiplerinde direk bakıda Aside rezistan bakteri (ARB) (+) olmasına karşın kültürde üremesi olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. 37 olgunun 2'sinde tanı lezyondan alınan biyopside tüberkülozla uyumlu granülo-matöz iltihap görülmesi ile konuldu. 1 olguda tanı, balgam veremeyen, biyopsi yapılmasına razı olmayan, 15 günlük nonspesifik tedaviye yanıt alınmayıp diğer olası tanıların da ekarte edilmesi sonucu klinik ve radyolojik tüberküloz plörezi olarak konuldu.

İkinci grup olgular için en az 6 ay tüberküloz tedavisi almış olması, tedavi sonrası balgam örneklerinde direkt bakıda ARB negatif olması ve kültürde üremenin olmaması, tedavisinin tamamlanmış olması ve tedavisi kesilmesini takiben 4 aydan daha kısa süre geçmiş olması kriteri arandı.

Üçüncü grup ise herhangi bir kronik hastalığı olmayan, herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanımını olmayan sağlıklı bireylerden seçildi.

Çalışmaya alınan bireylerin tümünde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olmasına ve D vitamini düzeyini etkileyecek kronik bir hastalık olmamasına (kronik böbrek yetmezliği, paratiroid veya hipofizer endokrin bozukluklar gibi) dikkat edilmiştir.

Aktif tüberküloz enfeksiyonu tanısı ile tedaviye alınan ve tedavi sonuna kadar izlenen 8 olgunun tedavi öncesi ve sonrası kan örnekleri ayrıca değerlendirildi.

Olguların tümünde kan örnekleri alındı, 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar 25 (OH) vitamin D'nin kantitatif ölçümü CMIA (kemilüminesan mikropartikül immüno-lojik tetkiki) yöntemine dayanan ticari kit ile yapıldı. (3L52 ARCHİTECT).

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 17,0 programı kullanılarak ANOVA ve eşleştirilmiş t testlerinden yararlanıldı.

BULGULAR

Aktif tüberküloz enfeksiyonu tanısı ile çalışmaya alınan 37 olgunun 10'u kadın, 27'si erkektir. Bu grubun yaş ortalaması 44 (20-79) yıl, iyileşmiş tüberküloz sekelli 33 olgunun 6'sı kadın, 27'si erkektir ve yaş ortalamaları 48 (18-79) yıl, sağlıklı 32 olgunun da 16'sı kadın, 16'sı erkektir ve yaş ortalamaları 34 (20-48) yıl olarak saptanmıştır (Tablo 1). Olgu grupları arası boy, kilo, sigara alışkanlığı verilerinin arasında istatistiksel fark saptanmamıştır, ancak yaş verisinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel fark vardır.

Çalışmamızda serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri aktif tüberkülozlu olgularda 21,5 (15,6-34,6) ng/ml, sekel tüberküloz olgularında 26,1 (14,1- 52,9) ng/ml, sağlıklı grupta 33,25 (19-47,8) ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 2). Aktif tüberkülozlu olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri sekel tüberküloz ve sağlıklı gruptan anlamlı derecede farklıydı (p < 0,05).

Aktif tüberküloz tanısı ile tedaviye alınan; hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri bakılan 8 olgunun; tedavi öncesi serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri (ortalama \pm SD) $22,38 \pm 2,6$ ng/ml iken, tedavi sonrası $34,82 \pm 9,6$ ng/ml olarak saptanmıştır.(p< 0,003).

Akciğer tüberkülozlu olgularda vitamin D seviyelerinin cinsiyet, sigara içimi, balgamda ARB pozitifliği,yaşam koşulları açısından özellikleri Tablo 3'de görülmektedir.

AKTİF VE İNAKTİF TÜBERKÜLOZLU OLGULAR

Tablo 1. Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş ortalamalarının dağılımı

| Gruplar | Kadın | Erkek | Yaş ortalaması |
|---------|-------|-------|----------------|
| Grup 1 | 10 | 27 | 44 |
| Grup 2 | 6 | 27 | 48 |
| Grup 3* | 16 | 16 | 34 |

*p=0.0034

Tablo 2. Olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri (median, min-max) ng/ml

| | Aktif tüberkülozlu olgular (n: 37)* | Sekel tüberkülozlu olgular (n: 33) | Sağlıklı kontrol grubu (n:32) |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Serum 25 (OH) vitamin D | 21,5 (15,6-34,6) | 26,1 (14,1-52,9) | 33,25 (19-47,8) |

*p < 0,05

Tablo 3. Akciğer tüberkülozlu olgularda vitamin D seviyelerinin cinsiyet, sigara içimi, balgamda ARB pozitifliği, yaşam koşulları açısından özellikleri

| Özellikler | 25 (OH) vitamin D (ng/ml) |
|------------------------|---------------------------|
| Kadın (n:10) | 20,2 ± 3 |
| Erkek (n:27) | 23,3 ± 4,6 |
| Sigara içen (n: 32) | 23,1 ± 4,5 |
| Sigara içmeyen (n: 5) | 19,2 ± 3,2 |
| ARB (+) (n: 20) | 23,5 ± 4,6 |
| ARB (-) (n: 17) | 21,3 ± 4,1 |
| Güneş gören (n: 21) | 24,3 ± 4,8 |
| Güneş görmeyen (n: 16) | 20,1 ± 2,3 |
| 40 yaş altı (n:12) | 22,06± 2,3 |
| 40 yaş üstü(n:25) | 22,72± 3,2 |

ARB: Aside rezistan bakteri

p > 0,05

Kadınlarda (n: 10) serum (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması 20,2 ± 3 ng/ml, erkeklerde (n:27) 23,3 ± 4,6 ng/ml olarak saptanmıştır. Göreceli olarak kadınlarda daha düşük olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,057)

Aktif sigara içicisi olan 32 olgunun serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri 23,1 ± 4,5 ng/ml iken sigara içmeyen 5 olgunun D vitamini düzeyleri 19,2 ± 3,2 ng/ml olarak saptanmıştır. Ancak bu farklılık gruplar arasındaki sayının dengesiz olması nedeni ile anlamlı kabul edilmemiştir.

ARB sonuçlarına göre karşılaştırıldıklarında, serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ARB (+) bulunan 20 olguda ortalama 23,5 ± 4,6 ng/ml, ARB (-) bulunan 17 olguda ortalama 21,3 ± 4,1 ng/ml olarak saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,13).

Olguların yaşam koşulları sorgulandığında güneşli ortamda yaşadığını ifade eden 21 olgunun serum 25 (OH) vitamin D seviyeleri ortalama 24,3 ± 4,8 ng/ml saptanmış, güneş görmeyen ortamda yaşadığını ifade eden 16 olgunun serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri

ortalama $20,1 \pm 2,3$ ng/ml olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,02).

TARTIŞMA

Kalsiyum ve kemik homeostazına ek olarak vitamin D çok çeşitli hücresele fonksiyonları düzenler. Vitamin D reseptörleri neredeyse tüm nükleuslu hücrelerce ekspres edilmektedir. Dahası böbrek haricinde yaklaşık 10 tane dokuda, vitamin D'yi aktif formuna çeviren 1 alfa hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. Bundan dolayı vitamin D'nin kalsiyum ve kemik homeostazı haricinde geniş bir aktiviteye sahip olduğu düşünülebilir (2,3,4).

Vitamin D ve analogları kazanılmış immün sistemin aktivasyonunu engellerken, makrofaj ve monosit gibi hücrelere sahip olan doğuştan immün sistemin aktivasyonunu stimüle ederler. Bakteriyel infeksiyonlarla karşılaştıktan sonra monosit ve makrofajlar 48 saat içinde VDR ve 1- α hidroksilaz aktivitelerini artırarak kalsitriol yapımını artırır. Kalsitriol, IFN γ ve TNF α ile birlikte nitrik oksit sentaz aktivitesini indükleyerek oksidatif stres gelişimi ile makrofajların M.tuberculosis basilini öldürmeye yönelik aktivitelerini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda vitamin D tedavisi alan hastalarda balgamda tüberküloz basilinin daha hızlı kaybolduğu gösterilmiştir (5,6).

Tüberküloz enfeksiyonu hücresele immün yanıt (T lenfositler, makrofajlar ve bunlardan salınan sitokinler) ile kontrol edilebilen hücre içi enfeksiyonların tipik bir örneğidir.(5,7) Zengin bir antikor yanıtının oluşmasına rağmen humoral immünitenin konakçı savunmasına anlamlı katkısı yoktur.

Tüberkülozda hücre aracılıklı immün yanıt (Cell Mediated Immunity, CMI) için makrofajları aktive eden esas hücreler TH1 lenfositleridir. TH2 lenfositler daha çok B lenfositlerinin antikor üretimine yardımcı olmaktadır. Gecikmiş aşırı duyarlılıktan (Delayed Type Hypersensitivity, DTH) sorumlu hücrelerin TH1 ve TH2 ayrımları yapılamamıştır. Fakat sitotoksik antijene özgü CD4+ ve CD8+ T

hücreleri ile antijene özgü olmayan doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerin DTH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. TH1 lenfositlerden salınan IFN- γ makrofajlardaki 1-alfa hidroksilaz enzimini uyararak aktif D3 vitaminin yapımını artırır. D3 vitamini basillerin makrofaj içi çoğalmasını önlemede yardımcıdır ve bu hücrelerden TNF- α gibi sitokinlerin salınımını artırır (8,9,10).

Davies ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada serum 25(OH) vitamin D düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaya 40 hasta ve 40 da hastaların ailelerinden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta grupta vitamin D değerlerinin ortalaması 16 nmol/L ve kontrol grubunun vitamin D değerlerinin ortalaması da 27,25 nmol/L olarak bulunmuştur (11). Bu durum çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Aktif tüberkülozlu olguların serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin iyileşmiş tüberküloz sekelli olgulara ve sağlıklı kontrol olgularına göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. D vitamini sentezleme düzeyi yaşla beraber azalır, bizim çalışmamızda aktif tüberkülozlu grupta 40 yaş altı ile 40 yaş üstü arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yapılan bir çalışmada, İngiltere'ye göç eden Gujarati kökenli Asyalılarda 25(OH) vitamin D düzeylerini değerlendirilmiş ve 10 nmol/L altındaki değerleri yetmezlik olarak kabul etmişlerdir. Bu çalışmada tüberküloz hastaları ve hastalarla temas edenlerde ölçüm yapılmış ve hastaların %67'sinde sonuçlar bu değerlerin altında bulunmuştur (12).

Hindistan yerlilerinde yapılan bir çalışmada da pulmoner ve ekstrapulmoner tüberkülozlu olan 35 hasta ile tamamen sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun serum vitamin D düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada da hasta grupta vitamin D düzeyleri 26,75 nmol/L, sağlıklı grupta ise 48,5 nmol/l olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızda sağlıklı grupta literatürde olduğu gibi vitamin D seviyeleri aktif ve inaktif tüberkülozlu olgulara göre yüksek bulunmuştur.

Tüberküloz tedavisi sırasında D vitamini düzeylerinde değişimler olduğu bir başka çalış-

mada gösterilmiştir. Tedavi öncesi düşük saptadıkları vitamin D düzeylerinin tedavi seyrinde arttığını ve sonunda normal düzeylere ulaştığını göstermişlerdir (14). Biz çalışmamızda tedavi süresince düzenli ölçümlerle D vitamini seviyelerini takip edemedik ancak bu değişimi tedavi öncesi D vitamini seviyelerinin düşük olduğunu varsayarak, tedavisini yeni tamamlamış olan olgularda ölçerek göstermeye çalıştık. Ve tedavi öncesi hasta olgular ile tedavisini tamamlamış olan olgular arasında D vitamini düzeyleri bakımından anlamlı fark olduğunu gördük.

Tedavi öncesi ve sonrasında vitamin D seviyesini ölçebildiğimiz 8 olgunun da D vitamini düzeylerinin literatürle uyumlu olarak tedavi sonrasında anlamlı ölçüde arttığını tespit ettik.

Yapılan bir çalışmada, hastaların güneş bakımından zengin coğrafyada olan Asya ülkelerinden, güneş ışınlarının az olduğu İngiltere'ye göç etmelerinden sonra vitamin D düzeylerindeki düşüşe bağlı olarak latent tüberküloz enfeksiyonunun aktif hale gelmiş olabileceğini ileri sürülmüştür (15). Tüberküloz ilaçları geliştirilmeden önceki dönemlerde bu hastalığın tedavisi için güneş ışınlarından faydalanılıyor olması bu savı desteklemektedir. Ancak dünya genelinde tüberküloz hastalığının coğrafi olarak, gelişmekte olan ve az gelişmiş Asya ve Afrika ülkelerinde dağılım gösterdiği düşünülse hastalığın ortaya çıkmasındaki tek nedenin güneş ışığı olmadığı ortadadır. D vitamini düzeylerinin düşük saptanmasında güneş ışınlarından az faydalanılıyor olmasının yanı sıra kişilerin diyet özellikleri, vejetaryen beslenme, malnütrisyon, sigara içimi gibi faktörler de rol oynayabilir.

Sigaranın, vitamin D'nin gastrointestinal sistemden absorpsiyonuna engel olabileceği ve bu sebeple serum D vitamini düzeylerini düşürebileceği mümkündür. Bizim çalışmamızda sigara içenler ile içmeyenler karşılaştırıldığında D vitamini düzeylerinin sigara içmeyenlerde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak gruplar arasındaki sayının dengesiz olması nedeni ile bu sonuç anlamlı kabul edilmemiştir.

Son yıllarda genetik faktörlerin de D vitamini ve tüberküloz arasındaki ilişkiyi etkiliyor olabileceği düşünülmektedir. Özellikle vitamin D reseptör (VDR) genindeki polimorfizmin bu durumdan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (15,16). Yapılan bir çalışmada tüm olgularda konversiyon süresine D vitamini tedavisinin belirgin etkisi saptanmasa da, bazı D reseptör polimorfizmine sahip bireylerde konversiyon süresinin hızlandığı görülmüştür (17).

Tüberküloz tedavisinde mortalite ile ilişkili inflamatuvar yanıtın çözünürlüğünü hızlandırmak için D vitamini tedavisi önerilen çalışmalar vardır (18). D vitamini aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi Vit D3 kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Son dönemde 1 hidroksilaz enziminin ve VDR'nin diğer doku sistemlerinde özellikle immün sistem hücrelerinde saptanması biyolojik etkilerinin daha da kapsamlı olduğunu göstermektedir. Çeşitli otoimmün-inflamatuvar hastalıkların D Vitaminin eksikliği ile birlikte saptanması D Vitaminin klinik önemine işaret etmektedir. İnate immün sistemde anti bakterisidal yönde etkileri gözlenirken, adaptif immünitede anti inflamatuvar, supresif ve Th2 yönünde bir etki gözlenmektedir (6). Epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek yetmezliği ile D vitamini düzeyi düşüklüğü ile ilişki bulunmuştur. D vitamini eksikliği paratiroid hormonu salınımını ve insülin direncini artırır sonuç olarak diyabet, hipertansiyon, inflamasyon ve kardiyovasküler risk artışına neden olur (19,20,21). Tüm bu çalışmalarda D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin inflamasyon ve kardiyovasküler ve diğer hastalıklar üzerine yararlı etkileri olup olmadığı kontrollü klinik çalışmalar ile araştırılmalı yorumu yapılmıştır.

Tüm bu söylenenlerden farklı olarak cevap bulunması gereken bir diğer soru da, D vitamini düzeyleri düştüğü için mi insanlar tüberküloz hastalığına yakalanıyor yoksa tüberküloz hastalığında immünitenin aktif olarak kullandığı bir mediyatör olan D vitamini enfeksiyonla mücadele sürecinde mi eksiliyor?

SONUÇ

Şimdiye dek yapılan çalışmalar serum D vitamini düzeyleri ile tüberküloz hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak bu ilişkinin net bir şekilde ortaya konulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle hastalığın patogenezindeki rolü olduğu bilinen D vitamini düzeylerinin VDR gen polimorfizmi ve tüberküloza karşı doğal dirençte rol alan makrofaj proteinleri arasındaki ilişkinin ortaya konması için yapılacak çalışmalar yararlı olabilir. Dışarıdan verilecek D vitamininin tüberkü-

loz tedavisine eklenmesinin hastalığın seyrini etkileyip etkilemeyeceği bu çalışmalar ile netlik kazanabilir.

FİNANSAL DESTEK

Çalışmada kullanılan vitamin D kiti için Türk Toraks Derneği İstanbul Şubesinden finansal destek alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008;66(10) : 153-64.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
3. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6): 726-76.
4. Bouillon R. Vitamin D. From photosentezis, metabolism and action, to clinical applications. In: *Endocrinology*, De Groot, LJ, Jameson, JL (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2009. p: 91-8.
5. Moller L, Gatherer A, Dara M. Barriers to implementation of effective tuberculosis control in prisons. *Public Health* 2009; 123(6): 419-21.
6. Tezcan Fİ. Vitamin D ve immun sistem. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):66-8
7. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed): *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1. Baskı, 2002.p. 538-591.
8. Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. Mandell GL, Bennett JF, Dolin R (eds): *In Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philedelphia, 5th edition, 2000. p. 2576-2607.
9. Çalışkan T. Tüberküloz immunpatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Pulm-Med-Special Topics* 2011; 4(2):7-14
10. Kıyan M. Mikobakteriler. Ustaçelebi Ş (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1. Baskı, 1999.p. 419-455.
11. Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985;40(3):187-90.
12. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asian in west London: a case control study. *Lancet* 2000;355(9204): 618-21.
13. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India* 2002; 50(4):554-58.
14. Alataş F, Alataş Ö, Çolak Ö, Erginel S, Metintaş M, Uslu S. [25(OH) vitamin D levels in sera of active pulmonary tuberculosis patients]. *Türk Klinik Biokimya Derg* 2004;2(3):91-95.
15. Roth DE, Soto G, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2004;190(5): 920-7.
16. Davies PDO, Grange JM. Factor affecting susceptibility and resistance to tuberculosis. *Thorax* 2001;56(10) : 23-29.
17. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP. 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.
18. Coussens AK, Wilkonson RJ, Hanifa Y, Nikolayevsky V, Elkington PT, Islam K et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;18;109(38):15449-54.

AKTİF VE İNAKTİF TÜBERKÜLOZLU OLGULAR

19. Ku YC, Liu ME, Ku CS, Liu TY, Lin SL. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease .World J Cardiol. 2013 September 26; 5(9): 337-346.
20. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. J Diabetes Res. 2013; 2013: 243934.
21. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. Pediatr Nephrol. 2013 Apr;28(4): 605-10.

Yazışma Adresi:

Özlem Saniye İçmeli
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları,
İstanbul, Türkiye
icmeli@superonline.com
