

Aktif Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Serum 25 (OH) Vitamin D Düzeyleri

25 (OH) Vitamin D Levels in Sera of Active Pulmonary Tuberculosis Patients

Fusun Alataş*
Sinan Erginel*

Özkan Alataş**
Muzaffer Metintaş*

Ömer Çolak**
Sema Uslu**

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir
*Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, **Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

D vitamini ve metabolitleri hem makrofajlarda mikobakterinin çoğalmasını engellemekte hem de immün yanıtın T helper hücre tip 1'den T helper hücre tip 2'ye kaymasını sağlamaktadır. Çalışmamızda aktif pulmoner tüberkülozlu olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri belirlenerek tüberkülozdaki rolü araştırıldı. Aktif akciğer tüberkülozlu (n=44) olgularda serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri (Ortalama±SD) 21.06±16.51 ng/ml, iyileşmiş tüberküloz sekelli (n=24) olgularda 81.95±67.87 ng/ml, sağlıklı kontrol olgularında (n=20) 67.0±53.25 ng/ml olarak saptandı. Aktif akciğer tüberkülozlu olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri iyileşmiş tüberküloz sekelli ve sağlıklı kontrol olgularından anlamlı derecede farklıydı (her iki karşılaştırma için p<0.001). Tedavi başlanmadan önce ve sonra serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri değerlendirilebilen 10 olguda tedavi sonrası düzeylerin yükseldiği saptandı (p<0.05).

Sonuç olarak, tüberkülozlu olgularda 25 (OH) vitamin D düzeylerinin düşük olması aktif hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörlerden birisi olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tüberküloz, 25 (OH) vitamin D, akciğer, immün yanıt, hücrel immünite

ABSTRACT

Vitamin D and its metabolites, inhibit the growth of mycobacteria in macrophages and shift the immune response from Th1 to Th2. In our study, the role of 25 (OH) vitamin D in the pathogenesis of tuberculosis was investigated by determining its serum levels in active pulmonary tuberculosis. The serum 25 (OH) vitamin D levels were 21.06±16.51 ng/ml (Mean±SD) in active pulmonary tuberculosis patients (n=44), 81.95±67.87 ng/ml in inactive pulmonary tuberculosis patients (n=24) and 67.0±53.25 ng/ml in healthy control subjects (n=20). 25 (OH) vitamin D levels were significantly different in active pulmonary tuberculosis patients when compared with inactive pulmonary tuberculosis and healthy control subjects (p<0.001, for both comparisons). Serum 25 (OH) vitamin D levels increased after treatment in 10 patients in which 25 (OH) vitamin D levels were determined before and after treatment (p<0.05).

In conclusion, the decreased 25 (OH) vitamin D concentrations in patients with active tuberculosis may facilitate the development of active infection.

Key Words: Tuberculosis, serum 25 (OH) vitamin D, lung, immune response, cellular immunity

GİRİŞ

Tüberküloz bilindiği gibi mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Dünya popülasyonunun 1/3'ü infektidir ve bu durum her yıl 8 milyon yeni vakaya yol açarken 3 milyon kişinin de hayatını kaybetmesiyle sonuçlanmaktadır (1). Hastalığın insidansı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların nedenleri arasında yaşam şekli ve ekonomik durumun yanısıra genetik ve ekolojik faktörler sayılabilir.

Yaklaşık olarak dünya nüfusunun üçte birini oluşturan iki milyar insanın tüberküloz basili ile infekte olduğu ancak bunların büyük bir bölümünde latent tüberküloz enfeksiyonu bulunduğu, aktif hastalığın çok az kişide ortaya çıktığı gözlenmektedir.

Son yıllarda tüberküloz patogenezinde rol oynayan hücreler ve fonksiyonları üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır. İnsan organizması M. tuberculosis basiline karşı hücrel immunitenin gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları ile yanıt verir. Aktif D₃ vitamini olan 1,25 (OH)₂ kolekalsiferolün lenfosit ve monositlerin proliferasyon, diferansiasyon ve immun fonksiyonlarını düzenlediği bildirilmiştir. Makrofajlar tüberküloz basiline karşı ilk savunma hattını oluşturur. Tüberküloz basili hücre içi bir patojendir ve aktive olmamış makrofajlar tarafından öldürülemez. O halde enfeksiyon ile mücadelede makrofajların aktivasyonu önem kazanmaktadır. D vitamininin makrofaj aktivasyonunda önemli rol oynayan bir mediatör olduğu bilinmektedir (2,3). Makrofajlar IFN- ile aktive olmalarını takiben 1 hidroksilazı eksprese ettiklerinde bu enzimin dolaşımdaki 25 (OH) kolekalsiferolü aktif metabolit olan 1,25 (OH)₂ kolekalsiferole çevirdiği ve bu maddenin kalsiyum metabolizmasının regülasyonunda yer almasının yanısıra, önemli bir immun modülatör fonksiyonu yaptığı bilinmektedir. 1,25 (OH)₂ kolekalsiferol hem monosit ve makrofajları aktive ederek M. tuberculosis'in çoğalmasını inhibe etmekte hem de immun yanıtın T helper hücre tip I (Th₁)'den T helper

hücre tip 2 (Th₂)'ye kaymasını sağlamaktadır (2).

25 (OH) vitamin D normal kişilerde dolaşımdaki vitamin D'nin büyük bir kısmını oluşturduğundan, vitamin D düzeylerinin en uygun göstergesi olduğu kabul edilmektedir (4). Biz de çalışmamızda, aktif akciğer tüberkülozlu olgulardaki tedavi öncesi serum 25 (OH) vitamin D düzeylerini belirleyerek vitamin D'nin tüberküloz hastalığındaki rolünü saptamayı amaçladık. Ayrıca sınırlı olguda tedavi sonrası değerler de tespit edilerek tedavi sonrası değişikliklerin ortaya konması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma aktif akciğer tüberkülozlu 44 olgu (13 kadın / 31 erkek), iyileşmiş tüberküloz sekelli 24 olgu (11 kadın / 13 erkek) ve 20 sağlıklı kontrol olgusunda (13 kadın / 7 erkek) yapıldı.

Aktif akciğer tüberküloz tanısı için kültürde üremenin olması kriter olarak alındı. Kırdört olgunun 37'sinde tüberküloz kültüründe üreme saptandı. Kültürde üreme olmayan ancak intrabronşiyal lezyon saptanan 3 olguda tanı bronş biyopsisinde tüberküloza uyan granülomatöz iltihap görülmesi ile kondu. Dört olguda ise tanı üst lop apiko-posterioru tutan infiltrasyon saptanması, 15 günlük nonspesifik tedaviye yanıt alınamaması ve bu arada diğer olası tanıların da ekarte edilmesiyle klinik ve radyolojik olarak kondu.

Tedavi ile iyileşmiş tüberküloz sekelli olgu tanımı için alınan balgam örneklerinde direkt bakıda ARB'nin negatif ve kültürde üremenin olmaması ve radyolojik olarak en az 6 ay boyunca stabil olma kriter olarak alındı.

Olguların tümünden kan örnekleri alındı ve 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar -80°C'de saklandı. 25 (OH) vitamin D'nin kantitatif ölçümü RIA yöntemine dayanan ticari kit ile yapıldı (Diasorin, Minnesota, USA).

Aktif akciğer tüberkülozu tanısıyla tedaviye alınan ve tedavi sonuna kadar izlenen 10

olgunun tedavi öncesi ve sonrası dönemlerindeki kan örneklerinin verileri ayrıca değerlendirildi.

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 10.0 programı kullanılarak ANOVA ve eşleştirilmiş t testi kullanıldı.

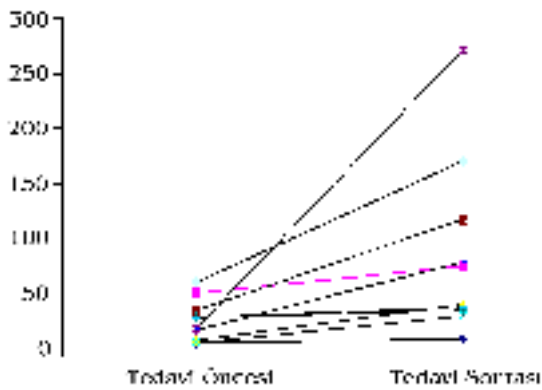
BULGULAR

Aktif akciğer tüberkülozlu 44 olgunun yaş ortalaması 43.22 yıl, iyileşmiş tüberküloz sekelli 24 olgunun yaş ortalaması 45.12 yıl, sağlıklı olguların yaş ortalaması ise 36.6 yıl olarak bulundu.

Aktif akciğer tüberkülozlu olgularda serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Aktif akciğer tüberkülozlu olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri iyileşmiş tüberküloz sekelli olgular ve sağlıklı kontrol olgularından anlamlı derecede farklıydı ($p<0.001$).

Tedavileri takip edilen 10 olgunun tedavi öncesi serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri (ortalama \pm SD) 25.70 \pm 19.0 ng/ml iken, tedavi sonrası 86.52 \pm 80.91 ng/ml' idi ($p<0.05$).



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası 10 olgunun serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri (ng/ml) ($p<0.05$).

Tablo 1. Olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri (ortalama \pm SD) (ng/ml).

	Aktif akciğer tüberkülozu n=44	İyileşmiş tüberküloz sekelliler n=24	Sağlıklı kontrol n=20
Serum 25 (OH) vitamin D	21.06 \pm 16.51*	81.95 \pm 67.87	67.0 \pm 53.25

* $p<0.001$ iyileşmiş tüberküloz sekelli olgular ve sağlıklı kontrol grubuna göre

Şekil 1'de bu olguların başlangıç ve tedavi sonrası 25 (OH) vitamin D düzeyleri gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tüberküloz patogenezinde koruyucu immünte Th₁ hücrelerince salgılanan sitokinler, makrofaj aktivasyonu ve granülom oluşumu ile sağlanırken, Th₂ yanıtı ise doku harabiyetine neden olan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarına neden olmaktadır.

Yapılan invitro çalışmalar, D vitamini ve metabolitlerinin granülomatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini ve alveolar makrofajların aktivasyonu ile mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini arttırdığını göstermiştir (2,5-8).

Wilkinson ve ark. (9), İngiltere'ye göç eden Gujarati kökenli Asyalılarda 25 (OH) vitamin D düzeylerini değerlendirmişler ve serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin 10 nmol/L altındaki değerlerini D vitamini yetmezliği olarak kabul etmişlerdir. Bu çalışmada tüberküloz hastaları ve hastalarla temas edenlerde ölçüm yapılmış ve tüberküloz hastalarının %67'sinde bu sınır değerinin altında leğeler saptanmıştır. Tüberkülozlu hastalarla temas edenlerin ise %26'sında bu değerlerin altında vitamin D değerleri gözlenmiştir. Sonuç olarak özellikle 7 nmol/L'nin altındaki değerlerin tüberküloz için yüksek risk göstergesi olduğu saptanmıştır. Davies ve ark. (10)'nın yaptığı bir başka çalışmada la tedavi başlanmamış tüberküloz olgularında serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ağırlıklı kontrol olgularına göre düşük bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız bu sonuçlarla uyumludur. Sonuçlarımız aktif tüberkülozlu olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin iyileşmiş tüberküloz sekelli olgulara

göre 4 kat, sağlıklı kontrol olgularına göre ise 3 kat kadar daha düşük olduğunu göstermektedir.

Tedavi uygulamaları sırasında da D vitamini düzeylerinde değişimler olduğu bilinmektedir. Davies ve ark. (11) tedavi öncesi düşük saptadıkları vitamin D düzeylerinin tedavi sırasında normal değerlerin %35-66'sı arasında seyrettiğini ve tedavi tamamlandıktan sonra vitamin D düzeylerinin normal düzeylere eriştiğini saptamışlardır. Biz çalışmamızda tedavi sırasında düzenli ölçüm yapmadığımız için tedavinin getirdiği değişiklikleri saptayamadık. Ancak tedavi kesildikten sonra 10 olguda yapılan kontrolde daha önce düşük saptanan serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin belirgin olarak arttığı saptandı.

Wilkinson ve ark. (9) çalışmalarında hastaların az gelişmiş ülkelerden İngiltere'ye göçünden sonra D vitamin düzeylerinin 10 kat azalmasını, bu kişilerin kendi ülkelerinde latent tüberkülozu olabileceğini ve göçü takiben vitamin düzeylerindeki büyük düşüşten sonra hastalığın aktif hale gelmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu durumun önemli nedenlerinden birisi olarak İngiltere'de güneş ışığının az olması öne sürülmüştür. D vitamininin tüberküloza karşı koruyucu immünitenin merkezinde yer alan makrofaj aktivasyonunun önemli bir mediatörü olduğu düşünüldüğünde anti-tüberkülo ilaçların geliştirilmesinden önceki dönemlerde tedavide niçin güneş ışığı ve balık yağından yararlanıldığı anlaşılmaktadır (12). Bilindiği gibi balık yağı D vitamininin en önemli kaynaklarından biridir. D vitamini düzeylerinin düşük olması özellikle latent tüberkülozlu olgularda aktif hastalık gelişimine yatkınlık yaratabilir. Ancak ülkemizde güneş ışığından yeterli oranda yararlandığımız düşünüldüğünde tek nedenin güneş ışığı olmadığı ortadadır. Son yıllarda D vitamini ve tüberküloza yatkınlık arasındaki ilişki genetik faktörlere de dayandırılmakta ve vitamin D reseptör (VDR) genindeki polimorfizmin bu durumdan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (12-15).

Sonuç olarak, bulgularımız serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin düşüklüğü ile tüberküloza yatkınlık arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bu nedenle tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkemizde, hastalığın patogenezindeki rolü bilinen D vitamin düzeyleri ile birlikte, tüberküloza karşı doğa direnç ile ilişkili makrofaj proteinleri ve özellikle vitamin D reseptör gen polimorfizmi üzerinde yapılacak çalışmalar, D vitamininin tüberkülozdaki immünomodülatör rolünün aydınlatılmasında ve aktif infeksiyon gelişiminin engellenmesinde yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Raviglione M, Snider D, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Mortality and morbidity of a worldwide epidemic. JAMA 1995; 273: 220-6.
2. Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 768-70.
3. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. Calcif Tissue Int 2000; 66: 476-8.
4. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence. Br J Nutr 2003; 89: 552-72.
5. Cadranel JL, Garabedian M, Milleron B, et al. Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis: correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. Eur Respir J 1994; 7: 1103-10.
6. Rook GAW, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D₃, gamma-interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. Immunology 1986; 57: 159-63.
7. Rook GAW. Macrophage regulation of vitamin D₃ metabolites. Nature 1987; 326: 21-2.
8. Adams JS, Modlin RL, Diz MM, Barnes PF. Potentiation of the macrophage 25-hydroxyvitamin D-1 hydroxylation reaction by human tuberculous pleural effusion fluid. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 457-60.
9. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, 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: 618-21.
10. Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. Thorax 1985; 40: 187-90.
11. Davies PD, Brown RC, Church HA, Woodhead JS. The effect of anti-tuberculosis chemotherapy on vitamin D and calcium metabolism. Tubercle 1987; 68: 261-6.

12. Davies PDO, Grange JM. Factor affecting susceptibility and resistance to tuberculosis. *Thorax* 2001; 56 (Suppl II): ii23-ii29.
13. Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of vitamin D receptor genotypes with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in female patients and resistance in female contacts. *Indian J Med Res* 2000; 111: 172-9.
14. Uitterlinden AG, Fang Y, vanMeurs JB, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in relation to vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 187-93.
15. Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2004; 190: 920-7.

Yazışma adresi:

Dr. Füsün Alataş
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir
Tel. : (0 222) 239 29 79 / 3050
Faks: (0 222) 239 47 14
