

بررسی اثر مکمل ویتامین D خوراکی در درمان سل ریوی با اسمیر خلط مثبت*

دکتر بهروز عطایی^۱، دکتر عباسعلی جوادی^۲، دکتر فرزین خوروش^۳،
دکتر رضا فدایی^۴، دکتر زینب ذاکرزاده^۴، زری نخودیان^۵، نازیلا کسائیانی^۵

خلاصه

مقدمه: سل یک بیماری عفونی و مهم جهانی است. حدود یک سوم جمعیت دنیا آلوده به باسیل سل می‌باشند. با وجود کنترل سل در جوامع توسعه‌یافته این بیماری همواره یکی از معضلات جوامع در حال توسعه مانند ایران است. گزارش‌هایی مبنی بر ارتباط کمبود ویتامین D با بیماری سل موجود بوده و بر این اساس، فرضیه اثر مکمل ویتامین D در درمان این بیماری شکل گرفته است که در صورت تأیید، کمک شایان توجهی به بیماران مبتلا به سل و کاهش بار اقتصادی-اجتماعی و بهداشتی آن خواهد بود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر مکمل ویتامین D خوراکی در درمان سل ریوی با اسمیر خلط مثبت بود.

روش‌ها: این مطالعه به شکل کارآزمایی بالینی انجام شد. ۹۰ بیمار بالای ۲۱ سال، مبتلا به سل ریوی مراجعه کننده به پنج مرکز بهداشت واقع در استان اصفهان که پیشتر تحت درمان علیه بیماری سل قرار نگرفته بودند، وارد مطالعه شدند. سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان با داروهای استاندارد ضد سل قرار گرفتند و گروه دیگر علاوه بر آن داروها، مکمل ویتامین D نیز دریافت کردند. پرسش‌نامه‌ای که شامل نام بیمار، سن، جنس، تاریخ ورود به مطالعه و نتیجه‌ی اسمیر خلط در هفته‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم بود، در اختیار پزشکان مراکز بهداشت قرار گرفت و اطلاعات در آن ثبت شد.

یافته‌ها: در مقایسه‌ای که در هفته‌های ۲، ۴، ۶ و ۸ از نظر منفی شدن اسمیر خلط، از بیماران در دو گروه مورد و شاهد به دست آمد، مشخص شد که دریافت مکمل D در گروه مورد، اثری در منفی شدن اسمیر خلط بیماران نداشت.

نتیجه‌گیری: اگرچه نقش ویتامین D در بهبود سل ریوی، در سطح سلولی و ملکولی ثابت شده است اما نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین D اثر مثبتی در منفی شدن اسمیر خلط بیماران مبتلا به سل ریوی ندارد.

واژگان کلیدی: سل، خلط مثبت، خلط منفی، ویتامین D.

مقدمه

جدید و سی میلیون مرگ در دهه‌ی آخر قرن بیستم مشکل سلامت عمومی محسوب شد. هر مورد سل حفره‌دار می‌تواند بیست نفر را آلوده کند. این بیماری باعث مرگ ۱/۶ میلیون نفر در سال ۲۰۰۵ شده است. ایران از نظر ابتلا به سل در بین کشورهای جهان رتبه‌ی ۱۷ را در سال ۱۹۹۸ میلادی احراز کرده بود (۲). از آن جایی که می‌دانیم مشخصات بالینی و هیستولوژی بیماری‌های مایکوباکتریومی بیشتر از آن

سل (TB)، یکی از کهن‌ترین بیماری‌های شناخته شده ناشی از باکتری در انسان است. عامل آن، مایکوباکتریوم توبرکلوز می‌باشد و چنانچه تحت درمان قرار بگیرد، اکثریت قریب به اتفاق عفونت‌های ناشی از سوش‌های حساس به دارو بهبود می‌یابند. اگر درمان انجام نشود، بیش از نیمی از موارد در طی پنج سال فوت خواهند کرد (۱). سل با نود میلیون مورد

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

^۱ دانشیار، گروه عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ مرکز بهداشت استان اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دستیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ کارشناس پژوهشی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

خلط به سمت بهبودی تغییر یافت (۸). قبل از کشف داروهای ضد سل، در درمان TB، از ویتامین D استفاده می‌شد. در بعضی مناطق بیماران سلی را در معرض نور خورشید قرار می‌دادند یا رژیم غذایی حاوی روغن ماهی استفاده می‌کردند که حاوی ویتامین D می‌باشد (۹). با توجه به اهمیت موضوع و محدودیت مطالعات در این زمینه، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل ویتامین D خوراکی در درمان سل ریوی خلط مثبت طراحی گردید تا از نتایج آن جهت رسیدن به درمان مؤثرتر برای این بیماران استفاده کنیم.

روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی، ۹۰ بیمار مبتلا به سل ریوی خلط مثبت تازه تشخیص داده شده بالای ۲۱ سال، مراجعه کننده به ۵ مرکز بهداشت واقع در استان اصفهان، که پیشتر هیچگونه درمان ضد سل دریافت نکرده بودند، از دی‌ماه ۱۳۸۷ تا اسفندماه ۱۳۸۸، به طریق غیراحتمالی آسان وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی با تطبیق سن و جنس به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. سپس به صورت دوسویه کور به گروه مورد، داروهای رایج ضد سل به اضافه مکمل ویتامین D [D_3 ۲۵ و $(OH)_2$ ۱ کوله‌کلسی‌فرول] به میزان روزانه ۵۰۰۰۰ واحد ساخت داروخانه داروپخش و به گروه شاهد داروهای ضد سل به تنهایی برای مدت ۸ هفته داده شد، به طوری که میزان مصرف دارو در طول این ۸ هفته ثابت بماند. معیارهای ورود به مطالعه شامل گروه سنی بالای ۲۱ سال و موارد جدید بیماری سل که تاکنون درمانی نگرفته‌اند، بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت از دریافت دارو قبل از شروع مطالعه، گروه سنی زیر

که حاصل قدرت مهاجمی باکتری‌های بیماری‌زا باشد، نتیجه‌ی پاسخ‌های ایمنی میزبان است و از طرفی سل مقاوم به درمان به طور قابل‌توجهی در سراسر دنیا افزایش یافته است، نیاز به دیگر انواع درمان سل احساس می‌شود که از امیدوارکننده‌ترین آن‌ها ایمنی درمانی است (۳). یکی از ترکیباتی که آثار ایمنی‌زایی آن در تحقیقات احساس شده است، ویتامین D می‌باشد؛ به طوری که نقص ویتامین D فرد را مستعد ابتلا به سل می‌کند و وجود ویتامین D فرد را در برابر سل محافظت می‌نماید (۴). سطح خونی طبیعی ویتامین D در حدود ۳۰ ng/ml است و نقص ویتامین D شامل سطح خونی زیر ۲۰ ng/ml می‌شود. بعضی از تحقیقات نشان داده است که سطح پایین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۹ در ارتباط با فعال شدن سل می‌باشد (۵). در مطالعه‌ای که در امریکا انجام شد، ۱۳ مطالعه که اثر ویتامین D را در درمان TB بررسی کردند، مورد ارزیابی قرار گرفت که فقط نتایج بعضی از آن‌ها نقش مفید ویتامین D را در درمان سل ریوی اثبات کرده بود (۶). در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در هندوستان، ۱۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D، به یک گروه از بیماران مبتلا به سل ریوی داده شد. اما تغییری در TB Score و تغییری در اسمیر خلط آن‌ها دیده نشد و مرگ و میر در هر دو گروه ۱۵ درصد در یک سال بود که حدس زده شد، شاید دوز ویتامین D کافی نبوده است (۷). در مطالعه‌ی دیگری در انگلستان، به یک گروه از افراد با سل ریوی ۱۰۰۰۰ واحد ویتامین D داده شد که بهبود قابل توجه از نظر وضعیت تغذیه‌ای، تغییر خلط و بهبود رادیولوژیک رخ داد. در گروهی که ویتامین D گرفتند، ۱۰۰ درصد و در گروهی که ویتامین D نگرفتند، ۷۸/۷ درصد آزمایش

در دو گروه مقایسه شد. آنالیز آماری در نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت.

یافته‌ها

از نظر جنس، فراوانی نسبی بیماران دریافت‌کننده مکمل ویتامین D شامل ۵۳/۳ درصد مرد (۲۴ نفر) و ۴۶/۷ درصد زن (۲۱ نفر) و فراوانی نسبی بیماران گروه شاهد شامل ۴۴/۴ درصد مرد (۲۰ نفر) و ۵۵/۶ درصد زن (۲۵ نفر) بود ($P = ۰/۵۲۷$).

از نظر سن، بر اساس t -test، بیماران دریافت‌کننده مکمل ویتامین D در محدوده سنی ۲۱-۸۷ با میانگین ۴۷ سال و بیماران شاهد در محدوده سنی ۲۱-۸۴ با میانگین ۴۹ سال بودند ($P = ۰/۵۲$).

مقایسه‌ی اثر درمانی دو رژیم مختلف با استفاده از آزمون χ^2 انجام شد. قابل ذکر است تعداد افرادی که مکمل ویتامین D دریافت کردند و نتیجه‌ی اسمیر خلطشان در هفته‌های دوم، چهارم و هشتم منفی شد، نسبت به افرادی که ویتامین D نگرفتند و اسمیر خلطشان در این زمان‌ها منفی شد، بیشتر بود. اما در هفته‌ی ششم، تعداد افراد با منفی شدن اسمیر خلط در هر دو گروه مورد و شاهد برابر بود؛ البته، در هیچ برهه‌ی زمانی تفاوت دو گروه از نظر نتیجه‌ی اسمیر خلط معنی‌دار نبود (جدول ۱).

۲۱ سال، سل مقاوم به درمان (Multi-drug-resistant یا MDR)، نقص ایمنی، بیماران هپاتیت B و C، سل خارج ریوی، بیمار نیازمند به مداخله‌ی جراحی، بیمار تحت درمان با داروهای سائوتوکسیک، زنان حامله و شیرده، بیماران تشنجی، بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی، کلیوی، کبدی، خونی و بیمار با سابقه‌ی مصرف الکل و مواد مخدر و عدم توانایی بیمار در ادامه‌ی درمان سل بود.

جهت انجام این مطالعه، ۹۰ پرسش‌نامه تهیه و در اختیار مراکز بهداشت قرار داده شد تا توسط پزشکان این مراکز تکمیل شود. در این پرسش‌نامه‌ها نام بیمار، سن، جنس، تاریخ ورود به مطالعه و نتیجه‌ی آزمایش خلط پس از هفته‌ی ۲، ۴، ۶ و ۸ مشخص شد.

گروه مورد ۴۵ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز بهداشت نواب صفوی و گروه شاهد ۲۱ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز بهداشت ملاهادی سبزواری، ۸ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز بهداشت شهرستان برخوار و میمه، ۸ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز بهداشت خمینی‌شهر و ۸ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز بهداشت فلاورجان بودند. آزمایش خلط، به طریق رنگ‌آمیزی زیل نلسون و مشاهده‌ی لام‌ها زیر میکروسکوپ توسط کارشناس آزمایشگاه پس از هفته‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم مصرف دارو در دو گروه مورد و شاهد انجام و فراوانی نسبی منفی شدن خلط توسط آزمون‌های آماری χ^2 و t

جدول ۱: مقایسه‌ی فراوانی (نسبی) جواب اسمیر خلط در دو گروه مورد و شاهد در مدت زمان مطالعه

P value	ندارد		دارد		مصرف مکمل ویتامین D
	منفی	مثبت	منفی	مثبت	
۰/۴۹	۱۳(۲۹)	۳۲(۷۱)	۱۶(۳۵/۶)	۲۹(۶۴/۴)	دوم
۰/۵۲	۱۸(۴۰)	۲۷(۶۰)	۲۱(۴۶/۷)	۲۴(۵۳/۳)	چهارم
> ۰/۹۹	۲۵(۵۵/۶)	۲۰(۴۴/۴)	۲۵(۵۵/۶)	۲۰(۴۴/۴)	ششم
۰/۵۲	۲۵(۵۵/۶)	۲۰(۴۴/۴)	۲۸(۶۲/۲)	۱۷(۳۷/۸)	هشتم

بحث

نداشت. در تأیید این نتایج، مطالعه‌ی Wejse و همکاران در هندوستان نشان داد که مصرف روزانه ۱۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D، تغییری در TB scare و اسمیر خلط بیماران ایجاد نکرده است (۷). اما Nursyma و همکارانش در انگلستان نشان دادند که بهبود وضعیت تغذیه‌ای با تغییر اسمیر خلط و بهبود رادیولوژیک در افراد دریافت‌کننده‌ی مکمل ویتامین D همراه بوده است (۸). همچنین مطالعه‌ی دیگری که توسط Shapria و همکاران انجام شد نیز نتایج مشابهی به دست داد. در این مطالعه نیز اثر ویتامین D (۱۰۰۰۰۰ واحد) در درمان جدی نبود (۱۲).

با توجه به مطالعات انجام شده، در مجموع می‌توان گفت که نقش ویتامین D در بهبود سل ریوی در سطح سلولی و مولکولی ثابت شده است؛ اما به نظر می‌رسد منطقه‌ی جغرافیایی از نظر وجود یا عدم وجود آفتاب، دوز دارویی ویتامین D، سطح سرمی ویتامین D، سطح ایمنی و وضعیت تغذیه‌ای افراد مبتلا، وجود بیماری‌های همراه و عوامل متعدد دیگر در میزان اثر بخشی ویتامین D در بهبود سل ریوی نقش مؤثری داشته باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین D اثر معنی‌داری در منفی شدن تست اسمیر خلط بیماران مبتلا به سل ریوی ندارد. سالیانه سل باعث ۸ میلیون مورد جدید و ۲ میلیون مرگ می‌شود که بیش از ۸۰ درصد آن‌ها در کشورهای کمتر توسعه‌یافته اتفاق می‌افتد (۲). Douglas و همکاران در انگلستان نشان دادند که ویتامین D₃ نقش چشم‌گیری در دفاع ایمنولوژیک در جلوگیری از سل دارد (۱۰). ویتامین D با فعال کردن ماکروفاژ باعث محدود کردن رشد داخل سلولی مایکوباکتریوم توپرکلوزیز می‌شود؛ از طرف دیگر، کمبود ویتامین D₃ باعث فعال شدن سل می‌گردد (۱۱).

در این مطالعه اگرچه تعداد افرادی که مکمل ویتامین D دریافت کردند و نتیجه‌ی اسمیر خلطشان در هفته‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم منفی شد، نسبت به افرادی که بدون دریافت مکمل ویتامین D اسمیر خلطشان در این زمان‌ها منفی شد، بیشتر بود؛ اما اثر درمانی دو رژیم از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. به عبارت دیگر، مکمل ویتامین D در گروه مورد، نقش چشم‌گیری در منفی شدن اسمیر خلط

References

1. Ravigliane Mc, O'Brien RJ. Tuberculosis. In: Kasper DL, Braunwal E, Haser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005. p. 953-62.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282(7): 677-86.
3. Grange JM. The rapid diagnosis of paucibacillary tuberculosis. Tubercle 1989. 70(1): 1-4.
4. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Flo-to RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. J Immunol 2007; 178(11): 7190-8.
5. Chan TY. Seasonal variations in vitamin D statuses and the incidence of tuberculosis in different countries. Respiration 1999; 66(2): 196.
6. Briffa J. Vitamin D helps to combat tuberculosis, flu and other infections. [cited 2009 June 22]. Available from: URL:
7. <http://www.drbriffa.com/2009/06/22/vitamin-d-helps-to-combat-tuberculosis-flu-and-other-infections/>
8. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(9): 843-50.

9. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006; 38(1): 3-5.
10. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 793-8.
11. Douglas AS, Ali S, Bakhshi SS. Does vitamin D deficiency account for ethnic differences in tuberculosis seasonality in the UK? *Ethn Health* 1998; 3(4): 247-53.
12. Wilkinson RJ, Liewelyn 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; 355(9204): 618-21.

Effect of Vitamin D Supplementation on the Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Positive Sputum Smear*

Behrooz Ataei MD¹, Abbasali Javadi MD², Farzin KHorvash MD²,
Reza Fadaei MD³, Zeinab Zakerzadeh MD⁴, Zari Nokhodian⁵, Nazila Kasaeian⁵

Abstract

Background: Tuberculosis (TB) is an infective and important disease in the world. TB is controlled in developed countries but it is one of the important problems in developing countries like Iran. Various researches have linked lack of vitamin D to be the main cause of TB in many individuals. Therefore, theory of the effect of vitamin D supplements in treatment of TB has been made that if confirmed, it helps to treatment of TB and decrease in costs. This clinical trial and accidental double-blind study was performed to clear the controversies on this issue.

Methods: A clinical trial study was performed on 90 cases with TB (up than 21 age) referred to 5 centers of health in Isfahan with no history of treatment for the disease. They were selected by method of simple-non probable; then they divided into two groups, one under routine standard drugs and the other, under vitamin D supplement and routine standard drugs. The data consisted of name, age, sex, date, and results of gathered sputum smears in a questionnaire. Consequently, sputum smears were obtained at the end of the weeks 2nd, 4th, 6th and 8th.

Finding: There was no significant difference between the two groups in amount of getting negative sputum smear in the weeks 2nd, 4th, 6th and 8th.

Conclusion: The role of vitamin D is confirmed in cure of pulmonary TB in cellular and molecular level. However, more studies are necessary to confirm effects of vitamin D supplement in treatment of TB.

Keywords: Tuberculosis, Negative, Positive, Sputum, Vitamin D.

* This paper derived from a Medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Infection Diseases, School of Medicine and Infection Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Infection Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Isfahan Province Health Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Resident, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Research Assistant, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Farzin Khorvash MD, Email: Khorvash @med.mui.ac.ir