

آیا ویتامین D اثر محافظت کننده بر پولیپ بینی انسان دارد:

مطالعه‌ی هیستولوژیکی و ایمونوهیستولوژیکی

خلاصه

زمینه: پولیپ بینی یک برآمدگی خوش خیم مخاط به داخل حفره‌ی بینی است که دارای منشاء چندفاکتوری می‌باشد. نشان داده شده است که ویتامین D دارای پتانسیل تحریک سیستم ایمنی است و می‌تواند به عنوان بازدارنده‌ی تکثیر سریع سلول عمل کند.

هدف مطالعه: تعیین خاصیت ایمنی زایی و اثر احتمالی ویتامین D در جلوگیری از تکثیر سریع پولیپ بینی انسان. مواد و روش: 30 نفر بیمار انتخاب شده و در سه گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول (نمونه‌های سالم). گروه دوم بمدت 4 هفته مقادیر پایینی از ویتامین D (1000IU) را به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه سوم مقادیر بالایی (4000IU) از ویتامین D را به صورت خوراکی در طول 4 هفته دریافت کردند. هر کدام از گروه‌های 2 و 3 خود به دو زیر گروه تقسیم شدند، زیرگروه B بیماران قبل از دریافت ویتامین D و زیرگروه A بیماران پس از دریافت ویتامین D. از همه‌ی افراد گروه بیوپسی (نمونه برداری از بافت زنده) برای تست‌های هیستولوژیکی و تعیین ایمونوهیستولوژیکی و تعیین بیان گیرنده‌های TOLL مانند انجام شد.

نتایج: بیماران قبل از دریافت ویتامین D (گروه‌های 3b, 2b) با علائم ظاهری مانند (درد چهره‌ای، سردرد، سیاه‌شدگی بینی، تخلیه‌ی بینی، ترشح پشت بینی و اخلاص در بویایی) و شواهد اندوسکوپیکی لوند و مککی مانند (پولیپ، ادم و تخلیه)، تخریب اپیتلیوم تنفسی، تجمع مقدار زیادی از فیبرهای کلاژن در لامینا پروپیا و بیان بالای TLR-9 حاضر شدند. گروه دریافت کننده‌ی دوز بالای ویتامین D اپیتلیوم تنفسی تقریباً سالمی داشته و

کاهش چشمگیری در علائم ظاهری و اندوسکوپیک نشان دادند. درصد تجمع کلاژن و بیان گیرنده‌ی TLR-9 نیز به میزان چشمگیری کاهش یافت ولی این کاهش در مقدار کلاژن و بیان TLR-9 در دوز پایین ویتامین D چشمگیر نبود.

نتیجه‌گیری: نقش ویتامین D در محافظت در برابر پولیپ بینی چشمگیر است بخصوص زمانیکه در دوزهای بالاتر استفاده می‌شود که باعث کاهش اندازه‌ی پولیپ بینی و بهبود علائم و نشانه‌های پولیپ می‌شود.

کلید واژه‌ها: پولیپ بینی، ویتامین D، بیان TLR-9، مقیاس آنالوگ بصری

مقدمه

رینوسینوزیت مزمن (CRS) یک بیماری مزمن است که با التهاب مخاط‌های سینوسی شناخته می‌شود. علائم CRS شامل آبریزش جلویی/عقبی بینی، گرفتگی بینی، کاهش حس بویایی و فشار در بینی است که اغلب دو مورد از این علائم علی‌رغم مراقبت‌های پزشکی تا 12 هفته تداوم دارند. عوامل ایجاد بیماری CRS هنوز به صورت کامل شناخته نشده است اما به نظر می‌رسد حساسیت، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و مشکلات ساختاری در ایجاد آن نقش داشته باشند. CRS اغلب بر اساس تست‌های هیستولوژیکی و فیزیکی به دو گروه تقسیم می‌شود: رینوسینوزیت مزمن همراه با پولیپ بینی و رینوسینوزیت مزمن بدون پولیپ بینی.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که رینوسینوزیت مزمن همراه با پولیپ بینی با سطوح افزایش یافته‌ی IL-5, IL-13, EOTAXIN و پروتیین کاتیونی ائوزینوفیلی (ECP) شناخته می‌شود.

پولیپ‌های بینی رایج‌ترین پولیپ‌های غیر نئوپلاستیکی در مخاط سینوس بینی هستند. علل ایجاد پولیپ‌های بینی هنوز نامعلوم است ولی تصور می‌شود که این بیماری تظاهرات واکنش‌های پیچیده‌ی التهابی باشد. رشد این پولیپ‌ها منجر به مسدود شدن صفحات سینوسی می‌شود که نیازمند مصرف آنتی بیوتیک برای درمان عفونت و استروئید درمانی برای کاهش بار پولیپ است. تجویز استروئید به صورت خوراکی یا مستقیم اولین مرحله‌ی درمان پولیپ‌های

بینی است. آنتی هیستامین‌ها، دکونژستانت‌ها، و کرومولین سدیم به مقدار کمی مفید هستند. ایمونوتراپی (ایمنی درمانی) می‌تواند در درمان رینیت‌های آلرژیک کارآمد باشد اما وقتی به تنهایی استفاده می‌شود اغلب قادر به حل پولیپ‌های موجود نیست. در موارد پیشرفته، ممکن است برای برداشتن پولیپ‌ها و حفظ هوادهی سینوس نیاز به عمل جراحی باشد.

ویتامین D و بسیاری از آنالوگ‌های آن به جز نقش کلاسیک خود در هوموستازی کلسیم و فسفر، به عنوان گروه بزرگی از عناصر ضد تکثیر سلول نیز شناخته میشوند. چنین ویژگی‌هایی نشان می‌دهد که ویتامین D می‌تواند برای درمان بیماری‌های التهابی مزمن استفاده شود.

در مقایسه با سایر ویتامین‌هایی که برای سلامتی ضروری هستند ویتامین D دارای نقش منحصر بفردی است زیرا از منابع متنوعی قابل دسترسی است. ارگوکلسیفرول (ویتامین D₂) از تابش نور فرابنفش بر ارگوسترول به دست می‌آید که در برخی گیاهان یافت می‌شود ولی منشاء اصلی آن قارچ‌ها هستند. کله کلسیفرول (ویتامین D₃) از تابش نور UV بر 7-دهیدروکلسترول در پوست جانوران به صورت پرو ویتامین D₃ شکل می‌گیرد که با چند مرحله ایزومریزاسیون به ویتامین D₃ تبدیل می‌شود. بنابراین انسان‌ها نیازمند دریافت ویتامین D₂ و D₃ به عنوان بخشی از سبک زندگی خود هستند رژیم‌های غذایی سرشار از ویتامین D₃ (زردهی تخم مرغ، روغن ماهی)، غذاهای غنی شده (مانند مارگارین و دانه‌های خوراکی فرآوری شده که اغلب دارای ویتامین D₂ هستند) و مکمل‌های ویتامینی منابع تامین این ویتامین‌ها هستند. ویتامین D₂ و D₃ هر دو به عنوان پیش هورمون عمل می‌کنند. تبدیل ویتامین D₂ و D₃ به ترکیبات فعال (فارغ از نوع منشاء) نیازمند یک فرایند هیدروکسیلاسیون آنزیمی دومرحله‌ای است.

کمبود ویتامین D₂ و D₃ یک نگرانی بین المللی است که با بیماری‌هایی مانند راشیتیس، نرمی استخوان، ضعف عضلانی و بیماری‌های تنفسی و بیماری‌های خود ایمنی مانند دیابت نوع یک، ام.اس، آرتریت روماتوئید و بیماری کرون و همچنین سرطان پروستات، سینه و روده‌ی بزرگ مرتبط است. ویتامین D دارای پتانسیل تحریک ایمنی است و آنالوگ‌های آن در درمان پسوریازیس موثر هستند. فعال شدن گیرنده‌های TOLL-مانند منجر به شروع پاسخ‌های ایمنی سازگار شونده می‌شود. شناسایی لیگاند‌های TLR کد شده توسط پاتوژن یکسری مسیرهای پیام

رسانی داخل سلولی را فعال می‌کند که منجر به القای سریع سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی میشود. خصوصا TLR-9 می‌تواند در پاتوژن‌سیتی بیماری‌های خود ایمن مانند SLE نقش مهمی بازی کند. هدف این مطالعه ارزیابی اثر بازدارندگی احتمالی ویتامین D در تکثیر سلولی و نقش آن در تحریک ایمنی در پولیپ بینی انسان است.

بیماران و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر بر روی 30 بیمار (21 مرد و 9 زن) در دانشکده‌ی Oto-Rhino-Laryngology در بیمارستان-های دانشگاه Benha از سپتامبر 2012 تا می 2013 انجام شد. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی Benha تایید شد.

ویتامین D₃ (کله کلسیفرول) از واحد پزشکی شرکت داروسازی گرفته شد. ویتامین به صورت خوراکی و روزانه در دو دوز مصرف شد (دوز پایین 1000IU و دوز بالا 4000IU).

بیماران به سه گروه مساوی تقسیم شدند (7 نفر مرد و سه نفر زن).

گروه I. (شاهد): بیماران پذیرش شده در دیپارتمان ORL برای عمل اتوپلاستی با مخاط بینی عادی.

گروه II. (بیماران مبتلا به پولیپ بینی که دز پایینی از ویتامین D را دریافت کرده‌اند)

گروه III. (بیماران مبتلا به پولیپ بینی که دوز بالایی از ویتامین DF را دریافت کرده‌اند).

ارزیابی‌ها در ابتدای مطالعه برای همه‌ی بیماران انجام شد و 4 هفته پس از شروع مصرف ویتامین D بیماران گروه

II و III دوباره ارزیابی شدند.

ارزیابی کلی

برای هر کدام از بیماران ارزیابی کل علایم با استفاده از روش آنالوگ بصری در مقیاس 0-10 انجام شد که در آن صفر به معنای نبود علایم و 10 به معنای شدیدترین علایم موجود است. علایم بررسی شده عبارتند از گرفتگی بینی، تخلیه‌ی خلفی/جلویی بینی و درد صورت، سردرد و کاهش بویایی.

ارزیابی دقیق

1- ارزیابی عمومی

2- ارزیابی کامل ORL

3- آزمایش رینوسکوپیک خلفی

4- اندوسکوپی تشخیصی بینی

ارزیابی بر اساس روش اندوسکوپی لوند- مک کی انجام شد. یافته‌های اندوسکوپی ارزیابی شده عبارت بودند از: پولیپ، ادم و تخلیه.

در گروه اول، در ابتدای مطالعه نمونه‌های بافتی از مخاط بینی تمام بیماران در حین عمل جراحی اتوپلاستی برداشته شد. در گروه دوم و سوم، نمونه‌های بافتی در ابتدا از پولیپ بینی برداشته شد و بعد از 4 هفته مصرف ویتامین D مجدداً نمونه‌برداری بافتی در حین عمل جراحی اندوسکوپیک سینوس انجام شد.

نمونه‌های بافتی بلافاصله با بتادین ضدعفونی شده و با بافر سالین-فسفات شستشو شدند و سپس به قطعات کوچکتر بریده شده و در لوله‌های نمونه برداری حاوی 1 میلی لیتر بافر سالین-فسفات نگه داری شدند. بخشی از هر کدام از نمونه‌ها در بافر 10٪ فرمالین خنثی تثبیت شد و برای مطالعات هیستولوژیکی بعدی و رنگ آمیزی ماسون در پارفین قرار داده شد. برای مطالعه‌ی ایمنوهیستوشیمی (گیرنده‌ی TOLL- مانند) از روش استرپتوآویدین- بیوتین برای برش‌های پارفین زدایی شده استفاده شد تا با آنتی ژن واکنش دهد. برش‌ها بلوکه شده و با یک آنتی بادی

آنتی TLR-9 به مدت یک شبانه روز در دمای 4 درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. برش‌ها سپس با یک آنتی‌بادی بیوتینه شده‌ی ثانویه انکوبه شدند. رنگ آمیزی کنتراست بافت‌ها با هماتوکسیلین 10٪ انجام شد.

آنالیز آماری

آنالیزهای آماری به کمک برنامه‌ی اکسل 2010 انجام شد. داده‌های کلینیکی به صورت میانگین و توزیع استاندارد بیان شدند. ناحیه‌ی میانگین درصد تجمع رشته‌های کلاژن است و میزان بیان TLR-9 با استفاده از آنالیز 10 تصویر برای هرگروه با استفاده از برنامه IMAGE-PRO PLUS ورژن 6 کمی سازی شد. آزمون T برای تعیین اختلاف آماری انجام شد. $P-VALUE < 0.05$ از نظر آماری قابل قبول در نظر گرفته شد. برای رعایت اصول اخلاقی تمام بیماران توجیه شده و رضایت کتبی گرفته شد.

نتایج

نتایج بالینی

داده‌های عمومی

میانگین سنی بیماران 28.2 بود (18 تا 50 سال). از 30 بیمار 21 نفر مرد و 9 نفر زن بودند. میانگین، توزیع نرمال و P-VALUE علایم مختلف بیماران گروه‌های II و III در جدول 2 به صورت خلاصه آورده شده است. کاهش چشمگیری در علایم ظاهری در مقایسه‌ی گروه IIIa و IIIb مشاهده شد اما این کاهش در گروه II چشمگیر نبود.

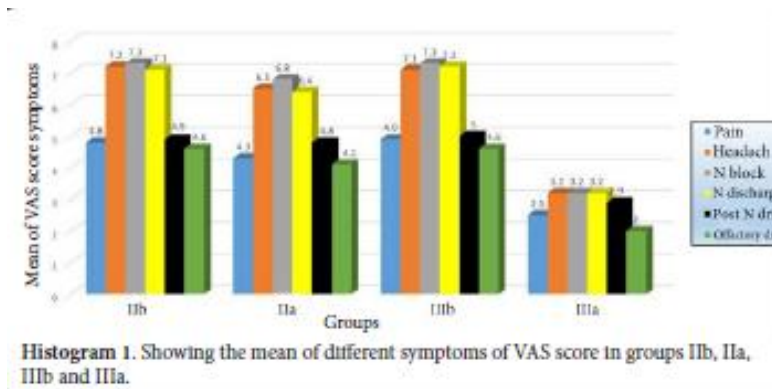
اندوسکوپیک

کاهش چشمگیری در علایم اندوسکوپیک در مقایسه‌ی گروه IIIa با IIIb مشاهده شد. گروه IIa نیز در مقایسه با گروه IIb کاهش چشمگیری در ادم نشان داد ولی کاهش معناداری در پولیپ و تخلیه‌ی بینی مشاهده نشد.

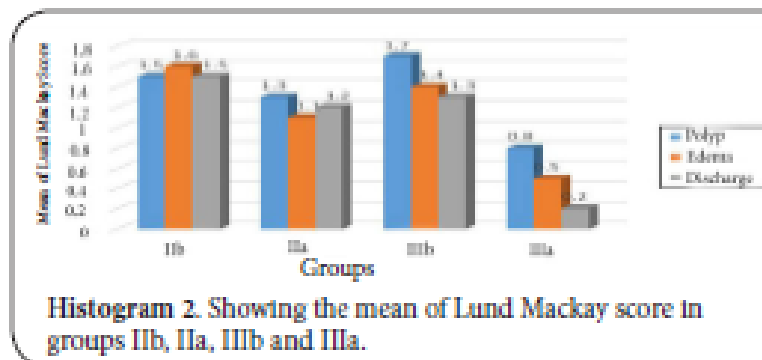
نتایج هیستولوژیکی

در گروه شاهد (گروه I) مخاط حفره بینی طبیعی بوده و اپیتلیوم تنفسی آنها بر روی لامینای پایه و لامینا پروپیا با رگ‌های خونی فراوان قرار داشت. افراد گروه IIb آسیب‌هایی را در اپیتلیوم تنفسی خود نشان دادند که بروی لامینای ضخیم با تعدادی اینفیلتراسیون سلولی (لیمفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های پلازما) و تعداد کم رگ‌های خونی قرار داشت.

افراد گروه IIb آسیب‌های جزئی در اپیتلیوم تنفسی بر روی لامینای ضخیم و لامینا پروپیا داشتند. افراد گروه IIIa مخاط بینی تقریباً نرمالی داشتند و اپیتلیوم تنفسی بر روی لامینای نازک و لامینا پروپیا با تعداد کمی اینفیلتراسیون سلولی و رگ‌های خونی قرار داشت.

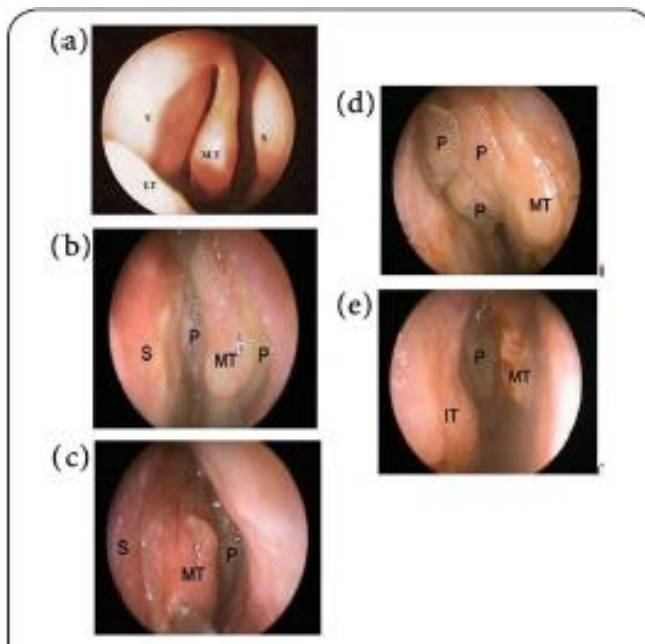


هیستوگرام 1: میانگین اختلاف علائم بصری (vas) در گروه‌های IIb, IIa, IIIb و IIIa.

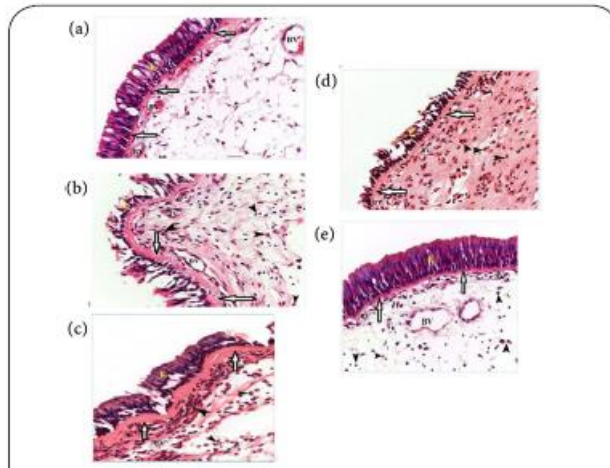


هیستوگرام 2: میانگین اختلاف شواهد اندوسکوپیک بر اساس روش امتیاز دهی مک‌کی در گروه‌های IIb, IIa, IIIb و IIIa.

و IIIa



شکل 1. (a) تصویر اندوسکوپیک از حفره‌ی راست بینی افراد گروه یک که در آن دیواره‌ی میانی (S)، شاخک میانی (MT)، فرایند قلابی شدن (u) و شاخک تحتانی (it) نشان داده شده است. (b) تصویر اندوسکوپیک از حفره‌ی چپ بینی در افراد دریافت کننده‌ی دوز پایین ویتامین D (IIb) که در آن پولیپ‌های بزرگ (P)، دیواره‌ی میانی (S) و شاخک میانی (MT) دیده می‌شود. (c) تصویر اندوسکوپیک از حفره‌ی چپ بینی همان افراد بعد از دریافت دوز پایین ویتامین D (IIa)، که در آن پولیپ‌های کوچک (P)، دیواره‌ی میانی (ms) و شاخک میانی (MT) دیده می‌شود. (d) تصویر اندوسکوپیک از حفره‌ی چپ بینی افراد دریافت کننده‌ی دوز بالای ویتامین d قبل از دریافت ویتامین (IIIb)، که در آن پولیپ‌های چندگانه (P)، پرشدگی حفره‌ی بینی و شاخک میانی (MT) دیده می‌شود. (e) شکل اندوسکوپیک از حفره‌ی چپ بینی افراد دریافت کننده‌ی دوز بالای ویتامین D بعد از دریافت ویتامین، که در آن پولیپ‌های کوچک (P)، فضای بین شاخک میانی (MT) و شاخک تحتانی (IT) دیده می‌شود.



شکل 2. (a) یک میکروگراف از برش مخاط بینی افراد گروه یک که در آن مخاط حفره بینی طبیعی بوده و اپیتلیوم تنفسی (E) بر روی لامینای بازال و لامینا پروپیای بافت همبند با چندین رگ خونی (BV) دیده میشود. (b) میکروگرافی از برشی از پولیپ بینی افراد گروه IIb که در آن آسیب اپیتلیوم تنفسی (E) بر روی لامینای پایه ضمیم و لامینا پروپیای حاوی مقداری اینفلتراسیون سلولی و تعداد کمی رگ خونی (BV) دیده میشود. (c) تصویر میکروگرافی از برشی از پولیپ بینی افراد IIa است که در آن آسیب اپیتلیوم تنفسی (E) بر روی لامینای پایه ضمیم و لامینا پروپیای حاوی مقداری اینفلتراسیون سلولی و تعداد کمی رگ خونی (BV) دیده میشود. (d) میکروگرافی از برش پولیپ حفره بینی در افراد گروه IIIb را نشان میدهد که در آن آسیب اپیتلیوم تنفسی (E) بر روی لامینای پایه ضمیم و لامینا پروپیای حاوی مقداری اینفلتراسیون سلولی و تعداد کمی رگ خونی (BV) دیده میشود. (e) میکروگرافی از برش پولیپ بینی افراد گروه IIIa را نشان میدهد که در آن مخاط حفره بینی تقریباً طبیعی بوده و اپیتلیوم تنفسی (E) بر روی بازال لامینای نازک قرار دارد.

رنگ آمیزی Masson trichrome

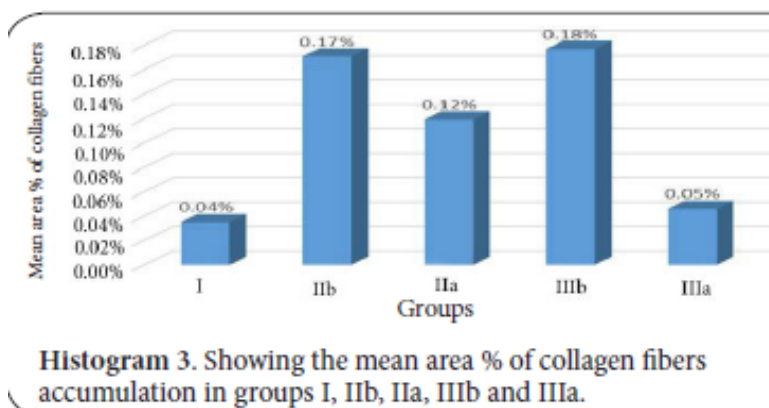
در گروه شاهد (کنترل) مقدار بسیار کمی از رشته‌های کلاژن در لامینا پروپریا و مخاط بینی مشاهده شد. در گروه IIb (گروه دریافت کننده دوز پایین ویتامین D قبل از دریافت ویتامین) مقادیر قابل توجهی از رشته‌های کلاژن در لامینا پروپریا و بازال لامینا مشاهده شد. در گروه IIa (گروه دوم بعد از دریافت ویتامین D) مشخص شد که تجمع

رشته‌های کلاژن در بازال لامینا و لامینا پروپریا کاهش یافت. گروه IIIb (قبل از دریافت دوز بالای ویتامین D) مانند گروه IIb تجمع رشته‌های کلاژن را نشان دادند. بعد از دریافت دوز بالای ویتامین D (IIIa) مقدار بسیار جزئی از رشته‌های کلاژن در لامینا پروپریا مشاهده شد.

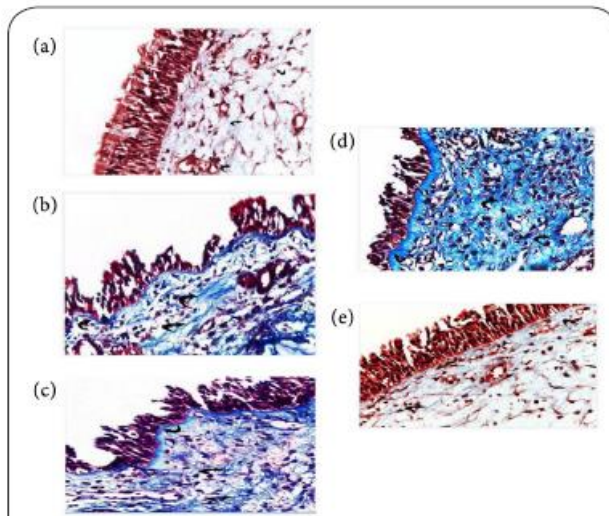
میزان کاهش در تجمع رشته‌های کلاژن در گروه IIIa نسبت به گروه IIIb بسیار چشمگیر بود اما این نسبت در گروه IIa نسبت به گروه IIb قابل توجه نبود.

ایمنوهیستوشیمی

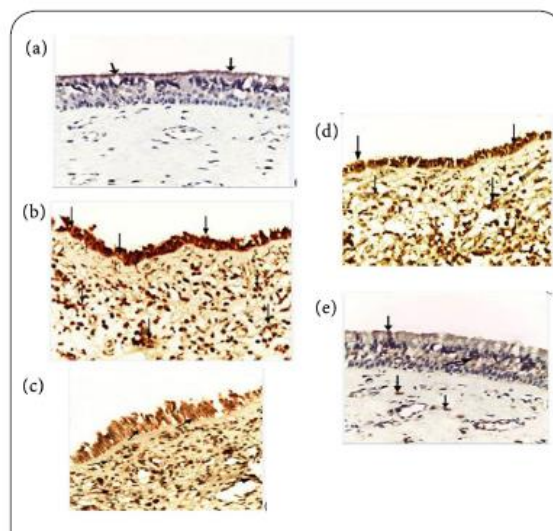
رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی مثبت TLR-9 باعث رنگ‌آمیزی قهوه‌ای سیتوپلاسم و هسته شد. در گروه شاهد بیان سیتوپلاسمیک TLR-9 در سطح رأسی اپیتلیال متوسط بود. در گروه IIb بیان TLR-9 در اپیتلیال و لامینا پروپریا بسیار بالا بود. در گروه IIa بیان TLR-9 در اپیتلیال و لامینا پروپریا متوسط بود. در گروه IIIb بیان TLR-9 مانند گروه IIb بود. در گروه IIIa بیان TLR-9 بسیار ضعیف بود. کاهش بیان TLR-9 در گروه IIIa نسبت به گروه IIIb چشمگیر بود اما این نسبت کاهش در گروه IIa نسبت به IIb چندان قابل توجه نبود.



هیستوگرام 3. درصد میانگین تجمع رشته‌های کلاژن در گروه‌های I, IIa, IIb, IIIa و IIIb



شکل 3. میکروگراف برش مخاط بینی در افراد گروه یک که در آن حداقل میزان رشته‌های کلاژن در لامینا پروپیا مشاهده می‌شود. (b) میکروگراف پولیب بینی در افراد گروه IIb که در آن تجمع بالای کلاژن در لامینای بازال و لامینا پروپیا دیده می‌شود. (c) میکروگراف برش پولیب بینی در افراد گروه IIa که در آن تجمع کلاژن در بازال لامینا و لامینا پروپیا دیده می‌شود. (d) میکروگراف برش پولیب بینی گروه IIIb که در آن تجمع بالای کلاژن در لامینای بازال و لامینا پروپیا دیده می‌شود. (e) میکروگراف برش پولیب بینی در افراد گروه IIIa که حداقل تجمع کلاژن در لامینا پروپیا را نشان می‌دهد.



شکل 4. (a) میکروگرافی از برش مخاط بینی در افراد شاهد (گروه I) که نشان دهنده‌ی بیان متوسط TLR-9 در سیتوپلاسم و سطح اپیتلیالی است. (b) میکروگرافی از برش پولیب بینی افراد گروه IIb که در آن میزان بیان بالای

TLR-9 در اپیتلیال و لامینا پروپیا دیده می‌شود. (C) میکروگرافی از برش پولیپ بینی افراد گروه IIa که در آن بیان متوسطی از TLR-9 در اپیتلیال و لامینا پروپیا دیده می‌شود. (d) میکروگرافی از برش پولیپ بینی در افراد گروه IIIb که در آن بیان بالای TLR-9 در سطح اپیتلیال و لامینا پروپیا دیده می‌شود. (e) میکروگرافی از برش پولیپ بینی افراد گروه IIIa که در آن بیان کمی از TLR-9 مشاهده می‌شود.

بحث

پولیپ بینی یک بیماری التهابی مزمن در مخاط سینوسی است که بیشتر با آسم مرتبط است. اینفلتراسیون انواعی از سلول‌های التهابی، آسیب به اپیتلیال و بیان سایتوکاین‌ها شبیه پروفایل پاتولوژیکی آسم است. از این منظر، پولیپ بینی را می‌توان به عنوان پارادایم التهاب مزمن مجاری تنفسی در نظر گرفت. پولیپ بینی یکی از بیماری‌های رایج حفره‌ی بینی با بازگشت بالاست.

بیماران مبتلا به پولیپ بینی قبل از دریافت ویتامین D دارای علائم بالینی مانند درد صورت، سردرد، مسدود شدن بینی و تخلیه‌ی بینی و همچنین شواهد اندوسکوپیکی آنها نشان دهنده‌ی وجود پولیپ، ادم، تخلیه بود که می‌تواند باعث مسدود شدن بینی، آبریزش بینی، از دست دادن بویایی، درد صورت شود. همچنین مبتلایان به پولیپ بینی قبل از دریافت ویتامین D آسیب‌هایی را در اپیتلیوم تنفسی بر روی بازال لامینای ضخیم همراه با اینفلتراسیون تعدادی از سلول‌های التهابی و مقادیر مازاد کلاژن در لامینا پروپیا و بیان بالای TLR-9 را نشان دادند.

مدیریت پولیپ بینی موضوع بحث‌های گوناگونی در طول چند دهه‌ی گذشته بوده است. عمل جراحی و درمان دارویی و یا هر دو با هم به عنوان گزینه‌های پیشنهادی مطرح شده‌اند. در بیمار مبتلا به پولیپ عادی درمان دارویی باید یک ماه قبل از عمل جراحی آغاز شود زیرا برخی از مطالعات نشان داده است که این بیماران اگر به درمان دارویی جواب بدهند نیاز به به درمان‌های بیشتری ندارند.

علی‌رغم درمان دارویی به‌روز، در بسیاری از موارد نتایج رضایت‌بخش نیست و نیاز به عمل جراحی وجود دارد. در حال حاضر مصرف خوراکی و تزریقی استروئید به مدت زیاد اولین روش درمان پولیت بینی است. به دلیل اثرات

جانبی شناخته شده‌ی استروئید این گزینه‌ی درمانی رد شده است. همه‌ی این فاکتورها گویای نیاز به یافتن ترکیبات مناسب برای درمان پولیپ بینی هستند. نقش هورمونی فعال ویتامین D دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی است. کشف نقش سیستمیک ویتامین D زمینه‌ی جدیدی را درباره‌ی نقش این ویتامین در القای فرایند-های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مانند توقف و درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند سرطان، دیابت و MS باز کرد.

ویتامین D در این مطالعه در دوز درمانی استفاده شد: 1000iu و 4000 iu. افراد گروه IIIa که دوز بالای ویتامین D را دریافت کرده بودند مخاط بینی طبیعی داشته و اپیتلیوم بروی لامینا و لامینا پروپریای نازک قرار داشته و مقدار اینفلتراسیون سلولی آن پایین و رگ‌های خونی بالا بود. این افراد همچنین کاهش چشمگیری در علائم بالینی و شواهد اندوسکوپیک از خود نشان دادند میانگین تجمع زیر مخاطی کلژن و بیان TLR-9 0% بود. اما این کاهش در علائم در گروه IIa که دوز پایین ویتامین D را دریافت کرده بودند خیلی چشمگیر نبود.

نتایج بدست آمده با یافته‌های (39) مبنی بر اینکه اثرات ضد سرطانی ویتامین D وابسته به زمان و دوز است. آلن و همکارانش گزارش کردند که دوز بالای ویتامین D (5000-10000 واحد در روز) دارای اثرات تحریک سیستم ایمنی و اثرات ضد التهابی است و این کار را از طریق افزایش تولید اینترلوکین-10 توسط سلول‌های خونی تک هسته‌ای و کاهش فراوانی سلول‌های T کمکی 17 (TH17) انجام می‌دهند.

Aphan و همکارانش و Rostkowska-Nadolska و همکارانش گزارش کردند که ویتامین D در فرایندهای ضروری سلولی مانند تکثیر، تمایز، آپتوزیس، آنژیوژنز و مسیر پیام رسانی پیش از رشد انواعی از سلولها دخالت دارد این مشاهدات نشان دهنده‌ی پتانسیل دارویی ویتامین D در درمان بیماری‌های التهابی مزمن از جمله پولیپ بینی است. Frączek و همکارانش ثابت کردند که اثرات ضد سرطانی مشتقات ویتامین D میتواند به عنوان یک روش مکمل برای درمان رینوسینوزیت استفاده شود که نه تنها فیبروبلاست را مورد هدف قرار می‌دهد بلکه طیف وسیعی از سلول‌های التهابی مانند ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌های T را نیز شامل میشود. McCarty و همکارانش گزارش کردند که سطح ویتامین D تزریق شده به کودکان آفریقایی-آمریکایی مبتلا به رینوسینوزیت مزمن منجر به توقف تکثیر پولیپ بینی شد.

نتیجه گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که زمانی که ویتامین D در دوز بالا استفاده شود در کاهش اندازه‌ی پولیپ بینی، بهبود علائم و نشانه‌های پولیپ و حفظ وضعیت طبیعی مخاط موثرتر است. این یافته‌ها امکان کشف روش‌های موثرتر در درمان پولیپ بینی به خصوص در افرادی که از عمل جراحی امتناع می‌ورزند را آشکار می‌کند. به دلیل اطلاعات کم در این باره به مطالعات بیشتر برای تکمیل کارآیی دوزهای مختلف ویتامین D در درمان پولیپ بینی نیازمند هستیم.

References

1. Wood AJ and Douglas RG. Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Postgrad Med J*. 2010; **86**:359-64. | [Article](#) | [PubMed](#)
2. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Harris KE, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Schleimer RP and Kato A. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; **129**:119-27 e1-9. | [Article](#) | [PubMed](#) | [Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
3. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S and Schleimer RP. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; **130**:410-20 e5. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
4. Zaravinos A, Bizakis J and Spandidos DA. Prevalence of human papilloma virus and human herpes virus types 1-7 in human nasal polyposis. *J Med Virol*. 2009; **81**:1613-9. | [Article](#) | [PubMed](#)
5. Lebwohl M, Menter A, Weiss J, Clark SD, Flores J, Powers J, Balin AK, Kempers S, Gilnert RJ, Fleming T, Liu Y, Graeber M and Pariser DM. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol*. 2007; **6**:428-35. | [Article](#) | [PubMed](#)
6. McClay JE. Nasal Polyps Treatment & Management. *Medscape*. 2012. | [Article](#)
7. Rostkowska-Nadolska B, Fraczek M, Gawron W and Latocha M. Influence of vitamin D(3) analogues in combination with budesonid R on proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Biochim Pol*. 2009; **56**:235-42. | [Pdf](#) | [PubMed](#)
8. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hypponen E, Berry J, Vieth R and Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012; **95**:1357-64. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
9. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008; **88**:582S-586S. | [Article](#) | [PubMed](#)
10. Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, Cai MH, Winter MR, Klein EK, Ameri A, Reitz R, Salameh W, Chen TC and Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr*. 2010; **91**:1621-6. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
11. Durakovic C, Ray S and Holick MF. Topical paricalcitol (19-nor-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D2) is a novel, safe and effective treatment for plaque psoriasis: a pilot study. *Br J Dermatol*. 2004; **151**:190-5. | [Article](#) | [PubMed](#)
12. Trinchieri G and Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol*. 2007; **7**:179-90. | [Article](#) | [PubMed](#)
13. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM and Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med*. 2007; **13**:552-9. | [Article](#) | [PubMed](#)
14. Papadimitraki ED, Choulaki C, Koutala E, Bertias G, Tsatsanis C, Gergianaki I, Raptopoulou A, Kritikos HD, Mamalaki C, Sidiropoulos P and Boumpas DT. Expansion of toll-like receptor 9-expressing B cells in active systemic lupus erythematosus: implications for the induction and maintenance of the autoimmune process. *Arthritis Rheum*. 2006; **54**:3601-11. | [Article](#) | [PubMed](#)
15. Zaravinos A, Soufla G, Bizakis J and Spandidos DA. Expression analysis of VEGFA, FGF2, TGFbeta1, EGF and IGF1 in human nasal polyposis. *Oncol Rep*. 2008; **19**:385-91. | [Article](#) | [PubMed](#)
16. Bernstein JM, Brooks SP, Lehman HK, Pope L, Sands A, Shultz LD and Bankert RB. Human nasal polyp microenvironments maintained in a viable and functional state as xenografts in NOD-scid IL2rgamma(null) mice. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009; **118**:866-75. | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
17. Nores JM, Avan P and Bonfils P. Medical management of nasal polyposis: a study in a series of 152 consecutive patients. *Rhinology*. 2003; **41**:97-102. | [PubMed](#)
18. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO and Stjerne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; **107**:224-8. | [Article](#) | [PubMed](#)
19. Fraczek M, Rostkowska-Nadolska B, Sliupkas-Dyrda E, Kuśmierz D and Pniak J et al. The Influence of Vitamin D Derivatives on the Expression of Apoptotic Genes in Nasal Polyp Fibroblasts. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2010; **19**:679-684. | [Pdf](#)
20. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M and Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1alpha,25(OH)2vitamin D(3):

15. Deepthi NV, Menon UK and Menon IR. **Correlations and comparison between repeat computed tomography scores, endoscopy score and symptomatic improvement before and after endoscopic sinus surgery: A pilot study.** *Clin. Rhinol. An. Int. J.* 2013 **6**:32-40. | [Article](#)
16. Bancroft JD and Layton C. **The Hematoxylin and eosin. In: Theory & Practice of histological techniques.** Eds. Suvarna SK, Layton C. and Bancroft, JD. 7th ed. Ch. 10 and 11. 2013:PP. 179-220.Churchill Livingstone of El Sevier, Philadelphia. | [Book](#)
17. Jackson P. and Blythe D. **Immunohistochemical techniques. In: Theory & Practice of histological techniques.** Eds. Suvarna SK, Layton C. and Bancroft, JD. 2013. 7th ed. Ch. 18:386-431.Churchill Livingstone of El Sevier, Philadelphia.
18. Tanaka J, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Kusagawa S, Nojiri K, Beppu T, Yoneda K, Yamamoto N, Uchida K, Kojima T and Takei Y. **Functional cell surface expression of toll-like receptor 9 promotes cell proliferation and survival in human hepatocellular carcinomas.** *Int J Oncol.* 2010; **37**:805-14. | [Article](#) | [PubMed](#)
19. Fernandez-Bertolin L, Mullo J, Fuentes-Prado M, Alobid I, Roca-Ferrer J, Picado C and Pujols L. **Deficient glucocorticoid induction of anti-inflammatory genes in nasal polyp fibroblasts of asthmatic patients with and without aspirin intolerance.** *J Allergy Clin Immunol.* 2013; **132**:1243-1246 e12. | [Article](#) | [PubMed](#)
20. Li CW, Cheung W, Lin ZB, Li TY, Lim JT and Wang DY. **Oral steroids enhance epithelial repair in nasal polyposis via upregulation of the AP-1 gene network.** *Thorax.* 2009; **64**:306-12. | [Article](#) | [PubMed](#)
21. Franzke N, Koehler S, Middel P, Fuoco C, Ceconi F and Quondamatteo F et al. **Localization of Active Caspase-3 and Caspase-8 in Nasal Polyps and Nasal Hyperplasia in Consideration of Mast Cell Function: A Semiquantitative Analysis.** *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2012; **1**: 63-70. | [Article](#)
22. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P and Bachert C. **Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma.** *J Allergy Clin Immunol.* 2013; **131**:110-6 e1. | [Article](#) | [PubMed](#)
23. Newton JR and Ah-See KW. **A review of nasal polyposis.** *Ther Clin Risk Manag.* 2008; **4**:507-12. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
24. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S and Schleimer RP. **Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.** *J Allergy Clin Immunol.* 2013; **132**:584-592 e4. | [Article](#) | [PubMed](#)
25. Seethala RR and Pant H. **Pathology in nasal polyps. In: Nasal Polyposis: Pathogenesis, Medical and Surgical Treatment.** Eds. Önerci TM and Ferguson BJ. 2010. Chapter 3:17-27. Springer Heidelberg, London and New York.
26. **immunological effects of high-dose vitamin D in healthy volunteers.** *Mult Scler.* 2012; **18**:1797-800. | [Article](#) | [PubMed](#)
27. **Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P and Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis.** *Am J Clin Nutr.* 2007; **86**:645-51. | [Article](#) | [PubMed](#)
28. **McCarty DE, Chesson AL, Jr., Jain SK and Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine.** *Sleep Med Rev.* 2013. | [Article](#) | [PubMed](#)
29. **Rostkowska-Nadolska B, Sliupkas-Dyrda E, Potyka J, Kusmierz D, Fraczek M, Krecicki T, Kubik P, Zatonski M and Latocha M. Vitamin D derivatives: calcitriol and tacalcitol inhibits interleukin-6 and interleukin-8 expression in human nasal polyp fibroblast cultures.** *Adv Med Sci.* 2010; **55**:86-92. | [Article](#) | [PubMed](#)
30. **genomic and non-genomic mechanisms.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; **25**:543-59. | [Article](#) | [PubMed](#)
31. **Wrzosek M, Lukaszewicz J, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piatkiewicz P, Radziwon-Zaleska M, Wojnar M and Nowicka G. Vitamin D and the central nervous system.** *Pharmacol Rep.* 2013; **65**:271-8. | [Pdf](#) | [PubMed](#)
32. **Caillet P, Souberbielle JC, Jaglal SB, Reymondier A, Van Ganse E, Chapurlat R and Schott AM. Vitamin D supplementation in a healthy, middle-aged population: actual practices based on data from a French comprehensive regional health-care database.** *Eur J Clin Nutr.* 2013; **67**:1133-7. | [Article](#) | [PubMed](#)
33. **Pierrot-Deselligny C, Rivaud-Pechoux S, Clerson P, de Paz R and Souberbielle JC. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation.** *Ther Adv Neurol Disord.* 2012; **5**:187-98. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
34. **Glendenning P, Chew GT, Seymour HM, Gillett MJ, Goldswain PR, Inderjeeth CA, Vasikaran SD, Taranto M, Musk AA and Fraser WD. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitamin D-insufficient hip fracture patients after supplementation with ergocalciferol and cholecalciferol.** *Bone.* 2009; **45**:870-5. | [Article](#) | [PubMed](#)
35. **Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A and Tannenbaum AD. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; **93**:677-81. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
36. **Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Bjorkhem-Bergman L, Ekstrom L, Lindh JD and Andersson J. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study.** *BMJ Open.* 2012; **2**:6 e001663. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
37. **Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Keane TE, Hollis BW, Horst RL, Ambrose LH, Kindy MS and Gattioni-Celli S. Vitamin D3 supplementation at 4000 international units per day for one year results in a decrease of positive cores at repeat biopsy in subjects with low-risk prostate cancer under active surveillance.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97**:2315-24. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
38. **Apuhan T, Buğdaycı G, Alcelik A and Aktas G. Serum Levels of Vitamin D Among Patients with Nasal Polyps in Bolu, Turkey.** *J. Aller. Ther.* 2011; **55**:001. | [Article](#)
39. **Aivo J, Lindsrom BM and Soilu-Hanninen M. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Vitamin D3 in MS: Subgroup Analysis of Patients with Baseline Disease Activity Despite Interferon Treatment.** *Mult Scler Int.* 2012; **2012**:802796. | [Article](#) | [PubMed Abstract](#) | [PubMed Full Text](#)
40. **Allen AC, Kelly S, Basdeo SA, Kinsella K, Mulready KJ, Mills KH, Tubridy N, Walsh C, Brady JJ, Hutchinson M and Fletcher JM. A pilot study of the**