

BÖLÜM 11

KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI PRATIĞİNDE D VİTAMİNİ

Mümtaz Taner TORUN¹

GİRİŞ

D vitamini, yağda eriyen vitaminler arasında yer alan ve uygun biyolojik ortamlarda vücut tarafından sentezlenebilen hem hormon hem de hormon öncülleri olan bir çeşit steroldür. İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin olma özelliğini taşır ve ciltten endojen olarak üretilir. Ayrıca besinlerle bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvansal gıdalarda bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) olarak alınabilir. Güneşteki 290-320 nano metre dalga boyuna sahip ultraviyole (UV) B radyasyonu kutanöz dehidrokolesterolü previtamin D3'e dönüştürür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanmasıdır. Bu etkilerini D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D'nin yüksek afiniteli D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanması ile bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gerçekleştirir (1). Genom içinde geniş gen aralıklarının transkripsiyonunu değiştirebilen 2700'den fazla VDR ile büyük bir pleiotropiktir. İnsan katelidini olan hCAP-18 (LL-37), fa-

gositik- vakuollerde mikrobiyal öldürmeyi artırır, nötrofiller ve monositler için kimyasal-çekici (chemoattractant) olarak hareket eder ve D vitamini bağımlı bir mekanizmaya sahiptir (2). Kandaki D vitamini prohormon olan 25 (OH) D metabolitinin ölçümüyle belirlenir. 25(OH)D düzeyinin 30 ng/mL den yüksek olması "yeterlilik", 21 ile 29 ng/mL arasında olması "yetersizlik" ve 20 ng/mL den düşük olması "eksiklik" olarak kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda D vitamininin T-helper 2 (Th2) hücrelerini uyararak anti-inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF- β) artırdığı, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN- γ ve TNF- α) üretimini azalttığı gösterilmiştir (3). D vitamini, çeşitli hücre tiplerinde hücreyel çoğalma, farklılaşma, apoptoz ve anjiyogenez gibi temel düzenleyici mekanizmalarda yer alır. Solunum epiteli doğal bağışıklık sağlayan D vitamini tarafından düzenlenen genlerin ekspresyonunu artırmak için aktif olmayan D vitamini aktif 1, 25 (OH) D3'e dönüştürebilir (4). Bu nedenle D vitamini anahtar bir immünomodülatör olup eksikliğinde orta kulak enfeksiyonu, retraksiyon cebi ve kolesteatoma insidansı art-

¹ Doç. Dr. Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD., mtorun@bandirma.edu.tr

hastalarda anlamlı olarak daha düşük D vitamini seviyeleri belirlemişler, bu nedenle DBE' li hastalarda gerekli tıbbi ve cerrahi işlemlere ek olarak D vitamini düzeylerinin kontrol edilmesi ve eksiklik durumunda replasman yapılmasının ileriki yaşlarda tekrarlayabilecek DBE insidansını azaltacağını bildirmişlerdir.

D vitamini eksikliği olan hastaların, D vitamini normal olan grupla kıyaslandığı bir çalışmada vokal trakt rahatsızlık puanları benzer olarak bulunmuş ancak bazı vokal trakt hastalık semptomlarının sıklığı ve şiddeti daha yüksek olarak saptanmıştır (70). Bunun nedeni laringofaringeal kompleks ile kas iskelet sistemi arasındaki yapı benzerliğine dayandırılabilir. Hindistan' da kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer olarak laringofaringeal reflü ile D vitamini arasında bir ilişki saptanamadığı bildirilmiştir (71). Ayrıca D vitamininin ses üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada da D vitamininin ses sağlığı ile ilişkisi saptanamamıştır (72).

Epistaksis çocukluk çağlarında daha sık olmakla birlikte erişkin yaşlarda da görülen travmatik nedenler, koagulopatiler, herediter hemorajik telanjektazi (HHT) gibi kalıtsal hastalıkların neden olabileceği bir durumdur. Sıklıkla nazal mukozanın anteriorundaki Kisselbach pleksusu bölgesinde görülür. D vitamini inflamasyon ve enfeksiyonda koruyucu ve tedavi edici rol oynayarak idiyopatik epistaksisli çocuklara fayda sağlayacağı, primer epistaksisli çocuklarda koruyucu ve destekleyici tedavi için optimal D vitamini düzeylerinin sağlanması önemli olabileceği bildirilmektedir (73). Farklı bir çalışmada ise HHT' de D vitamininin epistaksis sıklığı ve süresi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (74).

SONUÇ

D vitamininin immun sistem üzerindeki etkileri son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Birçok hastalıkların temelindeki bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde D vitamininin önemli katkılarına olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca apoptozun uyarılması ve anjiyogenez inhibisyonu gibi süreçler

üzerindeki etkisi sayesinde BBK' lerin yanı sıra vücuttaki diğer bazı kanser türlerinin tedavisi sırasında D vitamininden faydalanılmaktadır. Sinir sistemi üzerindeki akson koruma, rejenerasyon özellikleri ve nöromodülatör etkisi ile özellikle periferik sinir hastalıkları için ana tedaviye ek olarak D vitamini kullanımları artık gündemdedir. D vitamininin serum seviyesinin 30 ng/mL' nin üzerinde olması birçok hastalıkta yeterli seviyeyi ifade etse de bu seviyenin özellikle bazı D vitamini direnci olan otoimmün hastalıklarda ve COVID-19 tedavisinde çok daha yüksek olması gerektiği ifade edilmektedir. Kış aylarında ve güneş görme oranı daha az olan ülkelerde D vitamini seviyelerinin takibi ve eksikliğin tamamlanması; kulak burun ve boğaz hastalıkları yanında D vitamini ilişkili çeşitli hastalıkların önlenmesi, tekrarlaması ve hastalıkların daha hafif atlatılması açısından önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*; 2005;289(1): 8-28.
2. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*; 2005;19(9): 1067-1077.
3. Gülerüz B, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda D vitamini düzeyi, IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α düzeyleri ve D vitamini reseptör gen polimorfizminin araştırılması. *Yüksek lisans tezi*, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.
4. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol*; 2008;181(10): 7090-7099.
5. Taneja MK, Taneja V. Role of vitamin D in prevention of deafness. *Indian J Otolaryngol* 2012;18(2):55-57.
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*; 2008;87(4): 1080-1086.
7. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*; 2009;158(1): 20-5.
8. Brookes GB. Vitamin D deficiency and deafness: 1984 update. *Am J Otol*; 1985;6(1): 102-107.
9. Meier JD, Enepekides DJ, Poirier B, et al. Treatment with 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (vitamin D3) to inhibit carcinogenesis in the hamster buccal pouch model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 2007;133(11): 1149-1152.
10. Huang Z, Liu Y, Huang Z, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alleviates salivary adenoid cystic carcinoma progression by suppressing GPX1 expression through the NF- κ B pat-

- hway. *Int J Oncol*; 2016;48(3): 1271-1279.
11. Shintani T, Rosli SNZ, Takatsu F, et al. Eldecalcitol (ED-71), an analog of 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 as a potential anti-cancer agent for oral squamous cell carcinomas. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 2016;164: 79-84.
 12. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 2008;4(2): 80-90.
 13. Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol* 2005;124(5): 1080-1082.
 14. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*; 2002;112 Suppl 6A:4-12.
 15. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*; 2003;361(9351): 51-59.
 16. Li HB, Tai XH, Sang YH, et al. Association between vitamin D and development of otitis media: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*; 2016;95(40): e4739.
 17. Taneja MK, Taneja V. Vitamin D deficiency in E.N.T. Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65(1): 57-60.
 18. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*; 2009;169(4): 384-390.
 19. Akcan FA, Dündar Y, Akcan HB, et al. Evaluation of nasal mucociliary clearance time in patients with Vitamin-D deficiency. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(4):1075-1080.
 20. Yıldız İ, Ünüvar E, Zeybek Ü, et al. Çocuklarda Yineleyen Tonsillofarengitte D Vitamininin Rolü. *Çocuk Dergisi* 2012;12(3): 132-138.
 21. Stagi S, Bertini F, Rigante D, et al. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervicaladenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 2014;78(6): 964-968.
 22. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, et al. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(3): 362-364.
 23. Toujani S, Kaabachi W, Mjid M, et al. Vitamin D deficiency and interleukin-17 relationship in severe obstructive sleep- apnea-hypopnea syndrome. *Ann Thorac Med*; 2017;12(2): 107-113.
 24. Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*; 2007;127(5): 521-526.
 25. Li B, Wang M, Zhou L, et al. Association between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*; 2021;87(2): 178-187.
 26. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*; 2012;50(1): 1-12.
 27. Ozkara S, Keles E, İlhan N, et al. The relationship between Th1/Th2 balance and 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2012;269(12): 2519-2524.
 28. Shahangian A, Schlosser RJ. Role of Vitamin D in Pathogenesis of Chronic Sinusitis with Nasal Polyposis. *Adv Otorhinolaryngol* 2016;79: 86-90.
 29. Mulligan JK, Bleier BS, O'Connell B, et al. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol*; 2011;164(03): 312-320.
 30. Kagoya R, Kondo K, Kishimoto-Urata M, et al. A murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis using the topical application of a vitamin D3 analog. *Allergy*; 2021;76(5): 1432-1442.
 31. Tian HQ, Cheng L. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy* 2017;7(2): 65-73.
 32. Awan NU, Sohail SK, Naumeri F, et al. Association of Serum Vitamin D and Immunoglobulin E Levels With Severity of Allergic Rhinitis. *Cureus*; 2021;13(1): e12911.
 33. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*; 2020;12(11): 3361.
 34. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, et al. COVID-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2020;21(1): 1031.
 35. Taneja MK, Taneja V. Role of ENT surgeons in the national program for prevention and control of deafness. *Indian J Otolaryngol*; 2012;3(18): 119-121.
 36. Zou J, Minasyan A, Keisala T, et al. Progressive hearing loss in mice with a mutated vitamin D receptor gene. *Audiol Neurootol*; 2008;13(4): 219-230.
 37. De Chicchis AR, Park S, Marseli H, et al. Vitamin D and calcium deficiency initiated in pregnancy and maintained after weaning accelerate auditory dysfunction in the offspring in BALB/cJ Mice. *Nutrition Research*; 2006;26(9): 486-491.
 38. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, et al. Vitamin D as a neuroactive substance: Review. *Scientific World Journal*; 2006;26(6): 125-139.
 39. Brookes GB. Vitamin D deficiency--a new cause of cochlear deafness. *J Laryngol Otol*; 1983;97(5): 405-420.
 40. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. *Int J Audiol*; 2011;50(5): 313-320.
 41. Torun MT, Kanmaz L, Yalçın Y, et al. Do body mass index and demographic data affect subjective tinnitus? *Int J Clin Exp Med*; 2016;9(5): 8610-8614.
 42. Ghazavi H, Kargoshaie AA, Jamshidi-Koohsari M. Investigation of vitamin D levels in patients with Sudden Sensory-Neural Hearing Loss and its effect on treatment. *Am J Otolaryngol*; 2020;41(2): 102327.
 43. Ikeda K, Kobayashi T, Itoh Z, et al. Evaluation of vitamin D metabolism in patients with bilateral sensorineural hearing loss. *Am J Otol*; 1989;10(1):11-13.
 44. Cammargo CA, Rifas-Shiman SL, Liuonjua AA, et al. Prospective study of maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of wheezing illnesses in children at age 2 years. *J Allergy Clin Immunol*; 2006;117: 721-722.
 45. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood

- wheezing. *Am J Clin Nutr*; 2007;85: 853-859.
46. Ross MD. Calcium ion uptake and exchange in otoconia. *Adv Otorhinolaryngol*; 1979;25: 26-33.
 47. Büki B, Jünger H, Zhang Y, et al. The Price of Immune Responses and the Role of Vitamin D in the Inner Ear. *Otol Neurotol*; 2019;40(6): 701-709.
 48. Yamanaka T, Shirota S, Sawai Y, et al. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*; 2013;123(11): 2813-2816.
 49. Talaat HS, Abuhadied G, Talaat AS, et al. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2015;272: 2249-2253.
 50. Chen J, Zhang S, Cui K, et al. Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol*; 2021;268(11): 4117-4127.
 51. Bakhshae M, Moradi S, Mohebi M, et al. Association between serum vitamin D level and Meniere's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 2022;166(1): 146-150.
 52. Büki B, Jünger H, Lundberg YW. Vitamin D supplementation may improve symptoms in Meniere's disease. *Med Hypotheses*; 2018;116: 44-46.
 53. Yıldırım YS, Apuhan T, Düzenli S, et al. Otosclerosis and vitamin D receptor gene polymorphism. *Am J Otolaryngol*; 2013;34(5): 454-457.
 54. Gedlicka C, Hager G, Weissenböck M, et al. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ induces elevated expression of the cell cycle inhibitor p18 in a squamous cell carcinoma cell line of the head and neck. *J Oral Pathol Med*; 2006;35(8): 472-478.
 55. Yang S, Tsai C, Pan Y, et al. MART-10, a newly synthesized vitamin D analog, represses metastatic potential of head and neck squamous carcinoma cells. *Drug Des Devel Ther*; 2016;10: 1995-2002.
 56. Grimm M, Shokri B, Alexander D, et al. Is 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor expression a potential Achilles' heel of CD44+ oral squamous cell carcinoma cells? *Target Oncol*; 2013;8(3): 189-201.
 57. Anand A, Singh S, Sonkar AA, et al. Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Contemp Oncol (Pozn)*; 2017;21(2): 145-151.
 58. Heidari Z, Nikbakht M, Mashhadi MA, et al. Vitamin D deficiency associated with differentiated thyroid carcinoma: A case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*; 2017;18(12): 3419-3422.
 59. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; 2012;41(3): 160-163.
 60. Stepien T, Krupinski R, Sopinski J, et al. Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D₃ concentration in peripheral blood serum of patients with thyroid cancer. *Arch Med Res*; 2010;41(3): 190-194.
 61. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*; 2011;15(7): 1957-1997.
 62. Fu TY, Hou YY, Chu ST, et al. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase as prognostic markers in patients with buccal mucosal squamous cell carcinomas. *Head Neck*; 2011;33(11): 1606-1615.
 63. Wang L, Chen X, Cheng ZX, et al. Association of vitamin D receptor and its genetic polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*; 2017;31(23): 1803-1806.
 64. Huang X, Cao Z, Zhang Z, et al. No association between Vitamin D receptor gene polymorphisms and nasopharyngeal carcinoma in a Chinese Han population. *Biosci Trends*; 2011;5(3): 99-103.
 65. Groves NJ, Burne THJ. The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain. *Neural Regen Res*; 2017;12(3): 393-394.
 66. Montava M, Garcia S, Mancini J, et al. Vitamin D₃ potentiates myelination and recovery after facial nerve injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2015;272(10): 2815-2823.
 67. Şencan Z, Bayar Muluk N, Şahan MH. Smell regions in patients with vitamin D deficiency: An MRI evaluation. *J Neurol Surg B Skull Base*; 2021;82(5): 593-600.
 68. Shin YH, Ha EK, Kim JH, et al. Serum vitamin D level is associated with smell dysfunction independently of aeroallergen sensitization, nasal obstruction, and the presence of allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*; 2021; 32(1): 116-123.
 69. Gozeler MS, Sakat MS, Kilic K, et al. Are vitamin D levels associated with risk of deep neck infection? *Ear Nose Throat J*; 2021;100(3):161-163.
 70. Hamdan AL, Fakhri G, Haddad G, et al. Effect of vitamin D deficiency on the laryngo-pharyngeal tract. *Am J Otolaryngol*; 2017;38(3): 333-336.
 71. Saini S, Pandey R, Singh N, et al. Prevalence and correlation of laryngopharyngeal reflux in females with vitamin D deficiency in a multi-specialty polyclinic in New Delhi, India. *J Arch Mil Med*; 2020; 8(2): e109716.
 72. Hamdan AL, Ziade G, Saredidine D, et al. Effect of vitamin D deficiency on voice. *Am J Speech Lang Pathol*; 2017;26(3): 865-872.
 73. Almis H, Bucak IH, Caliskan MN, et al. Evaluation of vitamin D levels in children with primary epistaxis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 2016;89: 97-101.
 74. Weber LM, McDonald J, Whitehead K. Vitamin D levels are associated with epistaxis severity and bleeding duration in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Biomark Med*; 2018;12(4): 365-371.