

Kadın Üreme Sisteminde Vitamin D'nin Önemi: Vitamin D Fizyolojisi ve İşlevleri

The Importance of Vitamin D in Female Reproductive System: The Physiology and Functions of Vitamin D

 Aydan ÇAĞLAYAN,^a
 Doruk Cevdi KATLAN^b

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Süleymaniye Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 16.11.2017

Received in revised form: 31.01.2018

Accepted: 31.01.2018

Available online: 16.11.2018

Correspondence:

Aydan ÇAĞLAYAN
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
aydancaglayan@hotmail.com

ÖZET Vitamin D; kadın üreme sisteminde steroidogenezden sorumlu olması, foliküler farklılaşma ve gelişimde rol oynayarak foliküler olgunlaşmaya, proinflatuar sitokinlerin üretimini baskılayıp implantasyona yardımcı sitokinleri uyarak immün sistemin düzenlenmesi aracılığıyla embriyonun implantasyonuna, fetoplental birimin oluşumunu/devamlılığını sağlayarak ve çeşitli plasental hormonların salgılanmasını/plasental kalsiyum transportunu düzenleyerek normal gebelik sürecinin gerçekleşmesine katkı sağlaması ve de kalsiyum dengesi üzerinden fetal gelişimi desteklemesi gibi çok çeşitli önemli biyolojik etkilere sahiptir. Vitamin D eksikliği ise gebelik ve emzirme dönemlerinden dolayı kadınlarda çok daha yaygın olarak gözlenen bir halk sağlığı sorunu olduğundan, son yıllarda özellikle kadın üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalar ivme kazanmıştır. Bununla birlikte gebelik, maternal vitamin D ve kalsiyum metabolizmasında çok çeşitli karmaşık fizyolojik değişikliklerin dâhil olduğu sistemik, metabolik, hormonal bir değişim sürecidir. Bu süreçte, annede vitamin D eksikliği de mevcut ise maternal-fetal vitamin D homeostazi bozulmakta ve bunun sonucunda hem anne hem de infantta önemli sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla gebeler, vitamin D eksikliği yönünden özellikle değerlendirilmesi gereken bir risk grubudur. Ayrıca, doğurganlık çağındaki kadınlarda yeterli vitamin D düzeylerinin sağlanması da maternal-fetal sağlık üzerinden toplum sağlığının geliştirilmesi ve sürdürülebilirliği açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kolekalsiferol; ergokalsiferol; vitamin D eksikliği; steroidogenez; trofoblastlar; hamilelik; laktasyon

ABSTRACT Vitamin D is responsible for steroidogenesis in female reproductive system. It also serves important biological functions in terms of contributing to follicular maturation due to its role in the follicular differentiation/development, and to embryonic implantation via modulating immune system by suppressing pro-inflammatory cytokines/stimulating helper cytokines. Moreover, it facilitates normal pregnancy through regulating placental calcium transport, ensuring formation/maintenance of fetoplental unit, and supporting fetal development via calcium homeostasis. In recent years the studies about the unfavorable effects of vitamin D deficiency on female reproductive system were accelerated as it's a major public health problem which is more common in women due to pregnancy and lactation. However, pregnancy is a period consists of systemic, metabolic, hormonal changes including several complex physiological alterations in maternal vitamin D and calcium metabolism. If vitamin D deficiency is also available during this period, maternal-fetal vitamin D homeostasis deteriorates and as a result of this important health problems may occur both in mother and their infants. Therefore, pregnant women constitutes of a particular risk group which should be under consideration in terms of vitamin D deficiency. In addition, supplying adequate vitamin D levels in women of reproductive age is also very important for the development and maintenance of public health through the maternal-fetal health.

Keywords: Cholecalciferol; ergocalciferol; vitamin D deficiency; steroidogenesis; trophoblasts; pregnancy; lactation

Vitamin D'nin hormonal olarak aktif şekli olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃ [1,25(OH)₂D, kalsitriol]'ün kas-iskelet sisteminde kalsiyum-fosfat homeostazının sağlanması ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi gibi başlıca etkileri dışında, immün ve kardiyovasküler sis-

tem üzerinde de çok önemli düzenleyici rollerinin aydınlatılması ve diyabet, kanser gibi kronik hastalıklarda olumlu etkilerinin gösterilmesi vitamin D ile yapılan çalışmalara ivme kazandırmıştır.¹⁻⁶ Gebelik, annede çok çeşitli sistemik ve metabolik değişikliklerin meydana geldiği bir süreç olup, vitamin D'nin bu süreçte çeşitli pleiotropik ve/veya otokrin-parakrin mekanizmalarla etkin rol oynadığı ve eksikliği/yetersizliği durumunda çok çeşitli maternal-fetal olumsuz sonuçlara neden olabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan araştırmalar, düşük maternal vitamin D düzeylerinin gebelikte; preeklampsi, gestasyonel diyabet, insülin direnci, gebelik kolestazı, bakteriyel vajinozis, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi istenmeyen bazı hastalık ve durumlarla da ilişkili olabileceğini göstermiştir.⁷⁻¹²

Dolayısıyla, bu çalışmada; i) Vitamin D'nin sentez, metabolizma ve etki mekanizmasının, ii) Vitamin D'nin yumurtalık rezervi/steroidogenezi, plasenta ve trofoblast hücreleri üzerindeki etkileri ile birlikte kadın üreme sistemindeki rolü ve öneminin, iii) Gebelikte vitamin D fizyolojisi ve işlevleri ayrıntılı şekilde sunulması amaçlanmıştır.

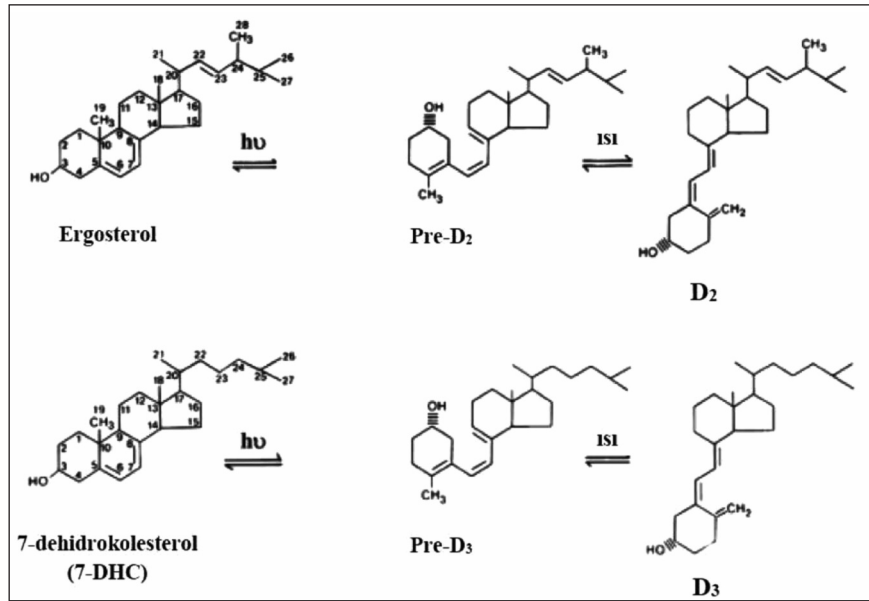
VİTAMİN D SENTEZİ

Vitamin D; steroid hormon ailesine ait, yağda çözünen bir vitamindir. Çeşitli türevleri mevcut bulunmakla birlikte, en önemlileri vitamin D₃ (kolekalsiferol) ve vitamin D₂ (ergokalsiferol)'dir. İnsanda vitamin D'nin %95'i cildin güneş ışığıyla etkileşimi aracılığıyla sentezlenmekte olup, çok az bir kısmı da besinler/besin destekleri yoluyla alınmaktadır.¹³ Vitamin D₃, vitamin D'nin doğal formu olup, ciltte 7-dehidrokolesterol (7-DHC)'den enzimatik olmayan iki basamaklı bir süreç ile sentezlenmektedir (Şekil 1). İlk olarak, UV ışınının (280-320 nm spektrumunda, UVB) etkisiyle pre-D₃ ara ürünü, takibense ısıya duyarlı katalitik olmayan bir işlemle izomerizasyon sonucu D₃ oluşmaktadır.^{1,13,14} Bu süreçte, hem mevsim ve enleme göre değişiklik gösteren UVB ışınları yoğunluğu hem de melanin yoğunluğu ile karakterize cilt pigmentasyon düzeyi, oluşan D₃ miktarını etkilemektedir. Kapalı mekânlarda fazla zaman geçirme, kültürel giyinme tarzındaki farklılıklar, güneş koruyucuların sık kullanımı gibi kısıtlı güneş ışığı maruziyete

TABLO 1: Vitamin D eksikliğine neden olabilecek risk etmenleri.^{11,12,36}

Risk etmenleri
Çevresel etmenler
Coğrafi bölge: kuzey enlemi
Mevsim farklılıkları: kış ve bahar
Çevre kirliliği
Kısıtlı güneş ışığı maruziyeti: cilt kanseri riskinden dolayı güneşten kaçınma, kapalı mekânlarda fazla zaman geçirme, güneş koruyucuların sık kullanımı, kültürel giyinme tarzındaki farklılıklar vb. nedenlerle
Bireysel etmenler
Yaş: yaşlanma
Bariatrik cerrahi
Obezite
Sigara/alkol kullanımı
İlaç kullanımı: lipit inhibitörü ilaçlar, vb.
Etnik etmenler
Afro-Amerikalı olmak
Koyu renk cilt
Genetik etmenler
Gen mutasyonları
Gen polimorfizmleri
Genetik hastalıklar
Absorpsiyonu etkileyen etmenler
Vitamin D türleri
Vitamin D moleküler yapısı: esterifikasyon
Alınan öğünün vitamin D içeriği
Vitamin D'nin içinde bulunduğu matris
Gıdalarla alınan lipitler, trigliseroller, yağ asitleri, mikro besinler, lifler
Absorpsiyon bozukluğu sendromları: kistik fibroz, kolestatik karaciğer hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBS), kısa bağırsak sendromu

tine yol açan diğer çevresel etmenler de UVB'nin 7-DHC'ye erişimine engel olarak D₃ oluşumunu bloke edebilmektedir. Ayrıca; çok sayıda bireysel, etnik, genetik ve absorpsiyonu engelleyen etmen de vitamin D eksikliğine katkıda bulunmaktadır (Tablo 1).^{11,12,14-16} Vitamin D; süt ve süt ürünleri, yağlı balıklar (ton balığı, somon) gibi besin kaynakları yoluyla da alınabilmektedir. Balıktaki vitamin D formu D₃'tür, ancak desteklenmiş besinlerde eklenen vitamin D formu sıklıkla D₂'dir. D₂, UVB ışınlarının etkisi ile bitki ve mantarlarda bulunan ergosterolden elde edilmektedir (Şekil 1).^{13,14} UVB ışınları altında yetiştirilen mantarların, vejetaryen beslenenler ya da süt ürünlerini tüketmeyen bireylerde, vitamin D₂ ve dolayısıyla 25-hidroksi vi-

ŞEKİL 1: Vitamin D₂ ve vitamin D₃ sentezi.¹⁴

tamin D [25(OH)D] düzeylerini yükselttiği bildirilmiştir.¹⁷

Vitamin D₃ ve vitamin D₂ birbirlerinden moleküler olarak 21 no.lu pozisyonundaki yan zincirleri [vitamin D₂'de, C22-C23 arasında çift bağ ve C24'e bağlı bir metil grubu (-CH₃)] açısından farklıdırlar (Şekil 1).¹⁴ Bu farklılık, vitamin D₂'nin vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) afinitesinin daha düşük olmasına ve bu sebeple dolaşımdaki klerensinin daha hızlı olmasına neden olmakta, ayrıca bazı 25-hidroksilazlarca 25(OH)D'ye dönüşümünü sınırlandırmakta olup, 24-hidroksilaz (CYP24A1) ile gerçekleşen katabolizmasını da değiştirmektedir. Sonuç olarak, D₂ desteğinin günlük verilmediği müddetçe D₃ ile ulaşılan 25(OH)D düzeyleriyle karşılaştırılmayacak kadar düşük kan düzeyleri oluşturduğu gözlenmektedir. Ayrıca, düşük dozlarda D₂ ve D₃'ün farmakokinetik özellikleri eş değer bulunur iken, yüksek dozlardaki D₂'nin 25(OH)D düzeylerine katkısının çok daha az olduğu belirlenmiştir.¹² Diğer taraftan, [1,25(OH)₂D₂] ve [1,25(OH)₂D₃]'ün, vitamin D reseptörü (VDR)'ne afiniteleri de kıyaslanabilir ölçüde farklıdır.¹⁴

VİTAMİN D METABOLİZMASI

İnsanlarda, besinlerle alınan D₂ ve deride 7-dehidrokolesterolün fotolizi sonucu oluşan D₃, özgün bir

globülin olan VDBP'ye bağlanarak kan yoluyla karaciğere taşınmaktadır. D₃, karaciğer mikrozomal fraksiyonunda 25-hidroksilaz tarafından hidrolize olarak 25(OH)D'ye dönüşmektedir. 25(OH)D, D vitamininin kan dolaşımında bulunan ve depolanan başlıca şekli olup, fizyolojik konsantrasyonlarda bu vitaminin hedef dokularından hiçbiri üzerinde doğrudan etkisi yoktur. 25-hidroksilasyon basamağının düzenlenmesi 25(OH)D'nin karaciğerdeki düzeyine bağlıdır. 25(OH)D'nin önemli bir kısmı enterohepatik dolaşıma girmekte olup, bu döngüde meydana gelen bir aksama D vitamini noksanlığına sebebiyet verebilmektedir.^{1,14}

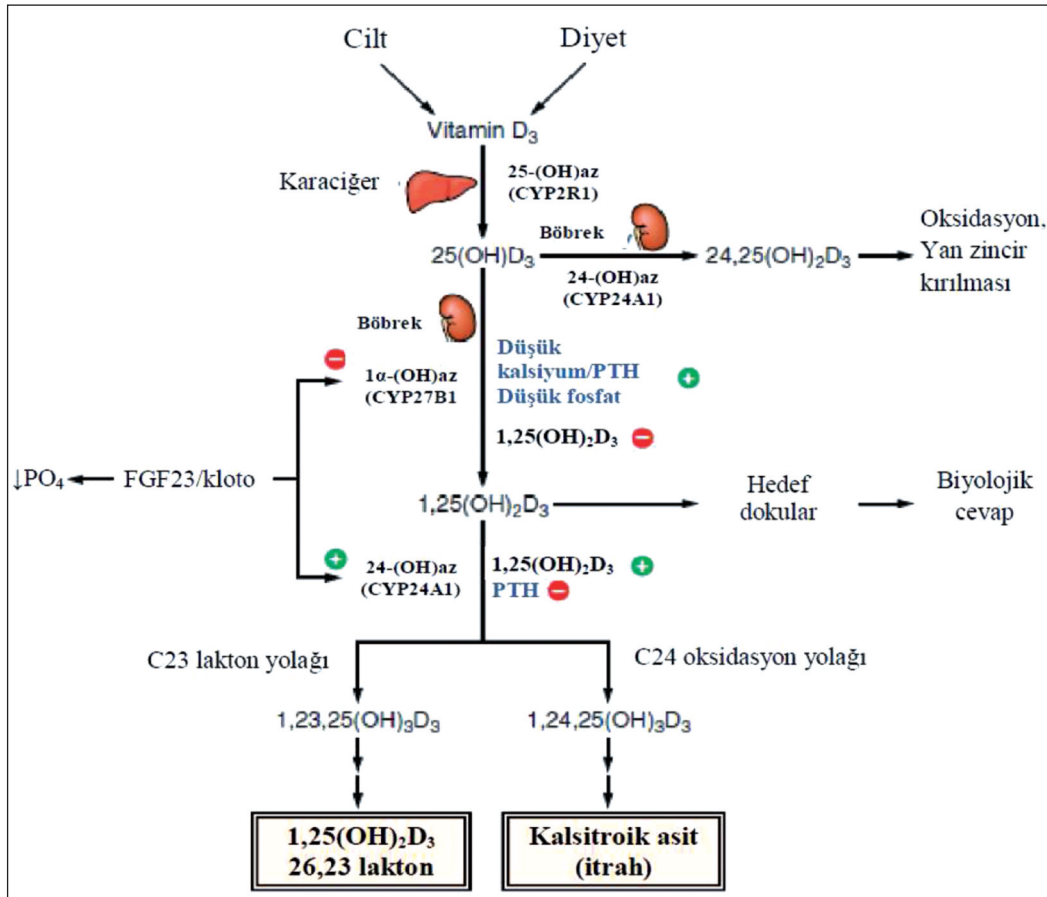
Bireylerin vitamin D düzeyinin belirlenmesinde hem ölçüm kolaylığı hem de dolaşımdaki uzun yarılanma ömrü (t_{1/2}: ~2-3 hafta) nedeni ile 25(OH)D tercih edilen etkin bir biyogöstergeçir.¹⁸ Kemikte, plasentada ve böbrek tübülüslerindeki 1α-hidroksilazlar ile hidroksilasyona uğrayarak en güçlü vitamin D metaboliti olan [1,25(OH)₂D] 'yi oluşturmaktadır. [1,25(OH)₂D] düzeyleri; parathormon (PTH), serum fosfat, kalsiyum ve kendisi tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Bununla birlikte 25(OH)D; böbrek tübülüslerinde, kıkırdakta, ince bağırsakta ve plasentada var olan mitokondriyal 24-hidroksilaz aracılıklı da hidroksile olabilmektedir. Serum

[1,25(OH)₂D] ve [24,25(OH)₂D] düzeyleri, serum kalsiyum düzeyleri normal olan bireylerde genellikle yaklaşık olarak birbirine eşittir. Böbreklerde, [1,25(OH)₂D], 24-hidroksilazca inaktif suda çözünür form olan kalsitroik aside metabolize olmakta ve bu bileşik safraya ıtrah edilmektedir (Şekil 2).^{1,13,14,16}

VİTAMİN D METABOLİZMASINDA GÖREVLİ PROTEİNLERE AYRINTILI BAKIŞ

Vitamin D metabolizmasında, sitokrom [cytochrome (CYP)] P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimlerinin aracılık ettiği üç önemli basamak (25-hidroksilasyon, 1 α -hidroksilasyon ve 24-hidroksilasyon) mevcuttur. Bu basamaklarda görev alan enzimler, endoplazmik retikülümde (CYP2R1 vb.) ve mitokondride (CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1, vd.) yer almaktadır (Şekil 2).^{1,14}

Karaciğer, vitamin D'den 25(OH)D üretiminin yapıldığı başlıca organdır. Hepatik 25-hidroksilaza ilişkin olarak yapılan ilk araştırmalarda, mitokondriyal ve mikrozomal fraksiyonlarda aktivite gözlenmiş, takiben 25-hidroksilaz aktivitesine sahip pek çok CYP enzimi varlığı gösterilmiştir. CYP27A1, tek mitokondriyal 25-hidroksilazdır. Bu enzim sadece karaciğerde değil tüm vücutta yaygın dağılım göstermektedir, ancak vitamin D₂'yi 25-hidroksilleyememektedir. Hayvan çalışmaları incelendiğinde, farede bu genin yokluğunda kan 25(OH)D düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir. Buna karşılık, fare karaciğer mikrozomlarında tanımlanmış CYP2R1'in hem D₂ hem de D₃'ü 25-hidroksilleyebildiği gözlenmiştir. Bu genin yokluğunda ise 25(OH)D düzeylerinin %50'den fazla oranda azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, karaciğer ve bağırsakta bulunan ilaç metabolize edici



ŞEKİL 2: Vitamin D metabolik yolağı.¹

enzimlerden CYP3A4'ün de 25-hidroksilaz aktivitesinden sorumlu olduğu ve $1\alpha(\text{OH})\text{D}$ ile $25(\text{OH})\text{D}$ 'yi substrat olarak kullandığı bildirilmiştir.¹⁴

Dolaşımdaki $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'nin başlıca kaynağı böbreklerdir. 25-hidroksilasyondan farklı olarak, 1α -hidroksilaz aktivitesinden sorumlu sadece bir enzim (CYP27B1) mevcuttur. Bu enzim, vitamin D metabolizmasında rol oynayan CYP27A1 ve CYP24A1 mitokondriyal enzimleriyle yüksek düzeyde homoloji göstermektedir. Her ne kadar böbrekler dolaşımdaki $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'nin esas kaynağı olsa da CYP27B1'in böbrek dışında çok sayıda dokuda da (cilt, akciğer, meme, ince bağırsak ve prostat epitel hücreleri; pankreatik adacıklar, paratiroid, tiroid, testis, yumurtalık ve plasenta endokrin bezleri; maternal desidua, fetal trofoblastlar, makrofajlar, T ve B-lenfositler, dendritik hücreler gibi immün sistem hücreleri; osteoblastlar ve kondrositler ile bu hücrelerden köken alan çeşitli tümörler) eksprese olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, böbreklerde ve böbrek dışında CYP27B1 regülasyonlarının birbirinden farklı olduğu bildirilmektedir. Plasental CYP27B1 mRNA ekspresyonu gebeliğin erken dönemlerinde başlamakta ve ilk üç aylık dönemde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'nin plasentadaki işlevi henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da enfeksiyonlara karşı plasental yanıtın kontrolünün sağlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Elde edilen veriler, erken fetoplazental dönemde doğal/kazanılmış immün yanıtların oluşmasında CYP27B1'in otokrin/parakrin düzenleyici önemine işaret etmiştir.^{1,14}

Ayrıca, 25-hidroksilazlardan farklı olarak böbrek 1α -hidroksilazı esas olarak üç hormonun [PTH, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ sıkı kontrolü altındadır. PTH; CYP27B1'i uyarır iken, FGF23 ve $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ engellemektedir. Her ne kadar, kalsiyum ve fosfat düzeylerinin böbrek CYP27B1'in üzerinde doğrudan etkileri mevcut olsa da artmış kalsiyum düzeyleri başlıca PTH baskılanması üzerinden, artmış fosfat düzeyleri ise başlıca FGF23 uyarısı ile CYP27B1'i baskılayabilmektedir. $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$, CYP27B1 aktivitesini PTH'yi engelleyerek ve FGF23 üretimini

artırarak sınırlandırmakta, CYP24A1 katalitik enzimini uyararak ise $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ düzeylerini düşürmektedir.^{1,14,19}

Böbreklerde, $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin CYP27B1 ile $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'ye dönüşümünün yanı sıra, CYP24A1 aracılıklı $[24,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'ye dönüşümü de gerçekleşmektedir. Ayrıca bu enzim, $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'yi de substrat olarak kullanıp hidroksille-yebilmektedir (Şekil 2).¹ CYP24A1, vitamin D metabolizmasına katılan tek 24-hidroksilazdır. Bu enzim, tür değişken olarak 24-hidroksilaz ve 23-hidroksilaz aktivitelere sahiptir. İnsanlardaki enzim, her iki hidroksilasyonu da gerçekleştirebilir iken, sıçanlardaki enzim başlıca 24-hidroksilaz aktivitesinden sorumludur. Eksprese edildiği tüm hücrelerde $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ tarafından güçlü bir şekilde uyarılmakta, düşük kalsiyum ve PTH düzeyleriyle baskılanmakta ve sıklıkla o hücrede $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ yanıtının bir göstergesi olarak rol oynamaktadır. CYP24A1'in aşırı metilasyonla baskılanmasının plasentada $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ düzeylerinin artmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.¹ Bu enzimin başlıca rolü, dokulardaki $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ düzeylerini kontrol etmek olsa da çok çeşitli kanser hücrelerinin ekspresyonunda artış olduğu bildirilmektedir. Tümör hücrelerinde, endojen $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'nin anti-proliferatif ve/veya pro-diferansiye edici etkilerinden faydalanmak amacıyla düzeyinin yükseltilebilmesi için, CYP-24A1 inhibitörleri geliştirilmesine dair çalışmalar yapılmaktadır.^{1,14}

3-epimeraz (3-epi) aktivitesi ise ilk olarak $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'nin 3-epi formunun meydana geldiği keratinositlerde, takiben kolon kanseri hücrelerinde, paratiroid hücrelerinde, osteoblastlarda, hepatosit kökenli hücrelerde (HepG2) de tanımlanmıştır, ancak böbreklerde saptanmamıştır. 3-epi, tüm doğal D vitaminlerinin A halkasına ait C3 pozisyonundaki hidroksi grubunu izomerleştirmektedir. Bu durum, CYP27B1 veya CYP24A1'in görevlerini sınırlandırmamaktadır. Ancak, $25(\text{OH})\text{D}$ -C3 epimerinin $25(\text{OH})\text{D}$ 'ye kıyasla VDBP'ye bağlanmasını ve $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ -C3 epimerinin $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ 'ye kıyasla VDR'ye afinitesini azaltmaktadır. Kısaca 3-epi, transkripsiyonel aktivitede ve çoğu biyolojik etkilerde azalma meydana getir-

mektedir. Yakın dönemde, en başta keratinositlerde olmak üzere, vitamin D aktivasyonu için alternatif bir yolak olarak vitamin D'nin CYP11A1 tarafından 20-hidroksilasyonu da tanımlanmıştır. 20(OH)D ürünü ya da [20,23(OH)₂D] metabolitinin [1,25(OH)₂D] ile çeşitli benzer aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir.¹⁴

Vitamin D metabolizmasında rol oynayan bir diğer protein VDR'dir ve kendisi ~58 kDa büyüklüğünde olup, polimorfik bir serum glikoproteinidir. Vitamin D sterollerini, G-aktin, yağ asitleri ve kemotaktik ajanlar gibi çok çeşitli molekülleri bağlayabilmektedir. Karaciğerde üretilmekte olup, başlıca serumda bulunmaktadır. Hücre membranıyla ilişkili lenfositler, monositler ile nötrofillerde sentezlendiği ve çok sayıda dokuda eksprese edildiği bilinmektedir. Makrofaj aktivasyonu ile ilişkilendirilmekte olup; monosit ve nötrofil kemotaksisini artırarak, aktin süpürücü protein olarak, immün sistemde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. VDBP, makrofaj aktive edici faktör (MAF) öncülüdür. B ve T-hücrelerinin β-galaktozidaz ve siyalidaz aktiviteleriyle kısmen deglikozillenerek aktif formu olan VDBP-MAF'a dönüşmektedir. Oluşan bu molekül, makrofaj işlevlerinin güçlü bir aktive edicisidir ve immün yanıtta rol almaktadır. Bununla birlikte, bazı malignansilerde VDBP'nin VDBP-MAF'a dönüşümünün α-N-asetil galaktozaminidaz etkisiyle azalabildiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda, farklı VDBP genotipleri arasında VDBP-MAF işlevlerinin değişebileceği gösterilmiştir. VDBP'nin üç esas alleli GC1-F, GC1-S, GC2 olup, GC1-F formu Asyalılarda artmış kronik obstrüktif akciğer hastalığıyla ilişkilendirilir iken; beyazlarda GC2 alleliyle bu riskin azaldığı, ancak bronşektazi riskinde artış görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, GC1 alleli ile kodlanan VDBP'nin VDBP-MAF'a daha çabuk dönüştüğü, ancak GC2 ile kodlanan proteinde bu etkinin daha yavaş görüldüğü rapor edilmiştir.²⁰ Ayrıca, GC2 allelini aşırı eksprese eden endometriozlu kadınlarda oluşan VDBP-MAF molekülünün, makrofajlarca fagosite edilmekten koruyarak endometriyum dokusunun rahim dışı implantasyonunu ve hayatta kalmasını sağlayabileceği bildirilmiştir.²¹

VİTAMİN D ETKİ MEKANİZMASI

Vitamin D, kalsiyum homeostazında intestinal kalsiyum absorpsiyonu ve renal kalsiyum reabsorpsiyonu, kemik mineralizasyonunda kondrosit ve osteoblast farklılaşması, immün işlevler, hücre proliferasyonu/farklılaşması ve çeşitli hastalıkların ortaya çıkması/gelişiminde klasik ve klasik olmayan yolaklar üzerinden göstermiş olduğu etkileriyle önemli bir moleküldür. Besinler dışındaki kaynaklardan da sağlanabilmesi, dolayısıyla tam bir vitamin olmayıp steroid prekürsöründen sentezlenebilmesi özelliğiyle bir pro-hormon olarak da kabul edilmektedir.^{22,23}

[1,25(OH)₂D]'nin etki mekanizması, steroid hormonlarının etki mekanizmasıyla benzerlik göstermektedir; vitamin hücre içine girmekte, sitoplazmik reseptöre bağlanmakta ve oluşan kompleks çekirdeğe taşınarak, biyolojik etkilerini, çekirdek hormon reseptörlerinden VDR aracılığıyla gerçekleştirmektedir. [1,25(OH)₂D]'nin VDR'ye bağlanmasıyla VDR konformasyonel değişikliğe uğrayıp retinoid X reseptörü ile heterodimer bir kompleks oluşturmaktadır. VDR/RXR kompleksi, hedef vitamin D duyarlı genlerin promoter/enhancer bölgelerindeki spesifik bir DNA sekansı olan vitamin D yanıt elementleri (VDRE)'ne bağlanarak, gen transkripsiyon hızını artırmakta ya da azaltmaktadır. Trimerik kompleks olan VDR/RXR/VDRE, çekirdek [1,25(OH)₂D] haberleşme yolğında moleküler anahtar rol oynamaktadır. Gen transkripsiyonundaki değişimlerle, birkaç saat ile bir gün arasında genomik yolak üzerinden yanıt alınmaktadır. Ayrıca [1,25(OH)₂D], ikincil haberleşme yolakları üzerinden bir ya da birden fazla hücre yüzey reseptörüne bağlanarak bazı genomik olmayan etkilere de aracılık etmektedir. Genomik olmayan yolak üzerinden ise hücre yüzey reseptörleri ve haberci moleküller aracılığıyla birkaç saniye ile birkaç dakika arasında yanıt alınmaktadır.^{12,24,25}

Bu hormonun klasik etki mekanizmaları, böbrek, karaciğer ve bağırsaklarda, kalsiyum-fosfat absorpsiyonu ile kemik sentez ve metabolizmasını düzenlemesi üzerinden gerçekleşmektedir. Vitamin D'nin kendisi, biyolojik aktiviteden yoksun

iken, [1,25(OH)₂D]³'ye enzimatik dönüşümüyle çeşitli biyolojik aktivitelerden sorumlu hâle gelmektedir. [1,25(OH)₂D], özgül, yüksek bağlama kapasitesine sahip ve pek çok dokuda mevcut olan VDR aracılığıyla aktivitesini göstermektedir. *CYP27B1* ve *CYP24A1* genleriyle kodlanmış enzimler ise genomik ve genomik olmayan yanıtları gerçekleştiren [1,25 (OH)₂D] düzeylerinin bölgesel düzenleyicileridir. Vitamin D'nin klasik olmayan etkilerini gösterdiği başlıca hedef organ/sistemler ise doğal ve kazanılmış immün sistem, pankreatik beta hücreleri, kalp, kardiyovasküler sistem ve beyindir. Vitamin D, çeşitli hormonların salgılanması, immün yanıtın düzenlenmesi, hücre proliferasyonu ve farklılaşmanın kontrolü üzerinde etkilerini göstermektedir.²²

Tüm bunlara ek olarak, insan vücudunda tiroid bezi tarafından üretilen kalsitonin hormonunun normokalsemik koşullar altında böbrek *CYP27B1* üzerinde uyarıcı etkisi olduğu belirlenmiştir. Emzirme döneminde, kalsiyum ihtiyacı arttığından, kalsitonin ile *CYP27B1*'in uyarılması sonucu plazma 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri ve buna bağlı olarak bağırsak kalsiyum absorpsiyonu artış göstermektedir. Kalsitonin gibi prolaktinin de *CYP27B1*'i uyardığı belirlenmiştir. Dolayısıyla, bu dönemde yenidoğanın artmış kalsiyum ihtiyacının giderilmesi amacıyla, her iki hormonun da vitamin D kontrolündeki kalsiyum homeostazının düzenleyicileri olarak rol oynadıkları ileri sürülmüştür.¹

VİTAMİN D VE KADIN ÜREME SİSTEMİ

VİTAMİN D'NİN YUMURTALIK REZERVİ ÜZERİNE ETKİSİ

Literatürde mevcut veriler, vitamin D'nin yumurtalık rezervi göstergeleriyle ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Ancak, vitamin D'nin yumurtalık rezervi göstergelerinden özellikle anti-müllerian hormonu (AMH) nasıl etkilediğine dair kapsamlı bir bilgi mevcut değildir. AMH ya da diğer adıyla müllerian inhibe edici madde, gonadal-spesifik bir glikoproteindir ve transforme edici büyüme faktörü ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmekte olup, en önemli görevi fetal cinsiyet farklılaşmasıdır. Müller kanalı; dişi fetüste rahim, rahim ağzı, tüp ve üst vajinanın meydana gelmesine yardımcı olan bir ka-

naldır. Döllenmeyi takiben, erkek fetüs oluşursa testis dokusunda bulunan sertoli hücrelerinden AMH salgılanarak bu kanalın gelişmesine engel olunmaktadır. Kadınlarda, gelişmekte olan özellikle de primer ve preantral foliküllerin granüloza hücrelerinden AMH salgılanmakta ve menopoz dönemine kadar salgılanması devam etmektedir, ancak doğum sırasında bu hormon salgılanmamaktadır. AMH, yumurtalık rezervini göstermesi bakımından en iyi tanımlayıcı gösterge olsa da vitamin D eksikliği gibi çeşitli çevresel etmenlerin ekspresyonunu ve serum düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir.²⁶

3-5 mm ile 6-8 mm arası büyüklükteki foliküllerin granüloza hücrelerinde, vitamin D maruziyeti sonucu doz-bağımlı olarak AMH mRNA düzeylerinin düştüğü, buna karşılık folikül uyarıcı hormon [follicle stimulating hormone (FSH)] mRNA ekspresyonu ve hücre proliferasyonunda artış olduğu rapor edilmiştir.²⁷ Bir diğer çalışmada, insan granüloza hücrelerinin [1,25(OH)₂D]³'ye maruziyetinin AMH haberleşme yolağında birbirini izleyen çeşitli değişikliklere yol açtığı ve ayrıca folikül sıvıdaki 25(OH)D düzeyiyle AMH reseptör-II (AMHR-II) mRNA gen ekspresyonu arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir.²⁸ AMH'nin AMHR-II'ye bağlanması, folikül olgunlaşmayı iki ayrı mekanizma üzerinden baskılamaktadır: i) Gelişen folikül havuzuna primordiyal folikül takviyesinin baskılanması ii) Foliküllerin FSH'ye duyarlılığının azalmasıdır. [1,25- (OH)₂D]³; sadece AMHR-II gen ekspresyonunun down-regülasyonunda değil, Smad 1/5/8 fosforilasyon ve çekirdek yerleşimindeki azalma ile de ilişkilendirilmiştir. Vitamin D'nin yumurtalık granüloza hücrelerinde AMH üretim kalıplarını ve FSH duyarlılığını değiştirmesinden dolayı; foliküllerin nihai olgunlaşmasına da katkıda bulunabileceği, böylelikle folikül farklılaşma ve gelişimde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.²⁶

Normal menstrüel döngüye sahip, 388 premenopozal kadının dâhil olduğu bir kesitsel çalışmada, serum vitamin D düzeyleriyle AMH düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, ≥40 yaş ve üstü ileri üreme yaşındaki kadınlarda, vitamin D eksikliğinin düşük yumurtalık rezervi ile

ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.²⁸ Bir diğer araştırmacı grubu ise erişkinlerde AMH üretimi üzerinde vitamin D'nin olumlu etkileri olabileceğini bildirerek; AMH düzeyleri klinikte değerlendirilirken vitamin D eksikliğinin dikkate alınması gerektiğini, ayrıca vitamin D kullanımıyla hem vitamin D hem de AMH düzeylerinde saptanan mevsimsel değişikliklerin önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir.²⁹ Jukic ve ark. ise yaş aralığı 30-42 yıl olan, 1.430 premenopozal kadınla gerçekleştirdikleri bir çalışmada, serum vitamin D düzeyleriyle bir diğer yumurtalık rezervi göstergesi olan FSH düzeyleri arasında negatif bir ilişki varlığını rapor etmişler ve düşük vitamin D düzeylerinin yumurtalık rezervini olumsuz yönde etkileyebileceğini ve erken menopoza yatkınlığı artırabileceğini ileri sürmüşlerdir.³⁰

VİTAMİN D'NİN YUMURTALIK STEROİDOGENEZİ ÜZERİNE ETKİSİ

Cinsiyet hormonları, besin kaynaklarından/asetil KoA'dan sentezlenen ortak prekürsör kolesterolde üretilmekte olup, çeşitli enzimlerin kontrolü altındadır. Yakın dönem çalışmalar, bu enzimlerden bazılarının (17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz, aromataz vb.) ekspresyonu ve aktivitesinde vitamin D'nin etkin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, vitamin D ve seks steroidleri arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır.^{23,26} 1 α -hidroksilaz ve VDR'nin yumurtalık, endometriyum, desidua, plasenta ve hipofiz bezindeki varlığı, ayrıca bu dokularda [1,25(OH)₂D] ve [24,25(OH)₂D] gibi vitamin D metabolitlerinin bulunması ve vitamin D'nin yumurtalık granüloza hücreleri üzerindeki etkisine dayanarak, bu vitaminin steroidogenezden sorumlu olabileceği görüşü ileri sürülmüştür.³¹ Androjenler ve östrojenler, 17 β -hidroksi konfigürasyonunda biyolojik olarak aktif olup, 17-okso türevleri androjen ve östrojen reseptörlerine bağlanamamaktadır. İnaktif formlar, 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz (17 β -HSD) ailesine üye izozimler tarafından aktif forma dönüştürülmektedir. Bu izozimler, hedef dokulardaki steroid hormonların hücre içi düzeylerini düzenlemektedirler.²⁶ İnsan prostat dokusundan elde edilen hücre dizisinde yapılan bir çalışmada, [1,25(OH)₂D]'nin 17 β -HSD izozimleri üze-

rine etkisi araştırılmış ve Tip 2,4, ve 5,17 β -HSD mRNA düzeylerinin vitamin D maruziyetini takiben up-regüle olduğu, keratinositlerde yapılan bir çalışmada ise Tip 1 ve 2 17 β -HSD ekspresyonunun benzer şekilde arttığı rapor edilmiştir.^{32,33} Diğer taraftan; osteoblastlarda, östrojen ve dehidroepiandrosteron (DHEA)'nun in vitro olarak 1 α -hidroksilaz ekspresyonunu uyardığı da gösterilmiştir.³⁴

Ayrıca, östrojen sentetaz olarak da bilinen aromataz, androjen prekürsörlerinden östrojen biyosentezini katalizlemekte olup; yumurtalık, meme, karaciğer, beyin ve adipoz dokularda eksprese edilmektedir. Vitamin D, aromataz eksprese eden genlerde doku bağımlı olarak değişikliklere neden olabilmektedir. Vitamin D'nin, meme kanseri hücrelerinde aromataz gen ekspresyonunu artırdığı, buna karşılık osteosarkom hücre dizilerinde azalttığı bildirilmiştir.²⁶ VDR'nin de DHEA ve testosteron gibi hidroksi-steroidlerin sülfokonjugasyonuna aracılık eden DHEA-sülfotransferaz enziminin transkripsiyonunu uyardığı rapor edilmiştir.²³

VİTAMİN D'NİN PLASENTA VE TROFOBLAST HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Yakın dönem çalışmalarda, plasentada VDR ve VDR haberleşme yollarının önemli rolleri olduğu ileri sürülmüştür.²³ VDR, immün sistemde (T ve B-hücreleri, makrofajlar, monositler); endokrin sistemde (pankreas, hipofiz, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal korteks) ve üreme sisteminde (yumurtalık, uterus/endometriyum, fallopian epitelyum hücreleri, plasenta, desidua) dağılım göstermektedir. Yumurtalıklarda ise granüloza hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmasında bulunmaktadır.^{23,26,35} Ayrıca, gebelik döneminde ekspresyonunun arttığı bildirilmektedir.²³ VDR-nakavt dışı farelerde, üreme için esansiyel olan östrojen, FSH ve luteinize edici hormon sentezlerinde değişiklikler olduğu rapor edilmiştir.¹² Ayrıca yapılan araştırmalar, VDR'nin dışı üreme dokularında bulunmasıyla yumurtalık foliküllerinde [1,25(OH)-₂D]'nin fizyolojik işlevlerinden sorumlu olabileceğini; vitamin D'nin ise dışı üreme sistemi işlevlerine katılabileceğini düşündürmektedir.^{26,35}

İnsan plasental trofoblastları, vitamin D sinyalizasyonu için VDR'nin yanında retinoid X reseptör (RXR), CYP27B1 ve CYP24A1'in dâhil olduğu gerekli tüm bileşenleri eksprese etmektedir. İnsan primer sinsiyo trofoblast ve desidua hücre kültürü çalışmaları, plasenta ve desiduanın [1,25(OH)₂D] ve [24,25(OH)₂D]'yi sentezlediğini göstermiştir.²² Trofoblastlar, [1,25(OH)₂D] ürettikleri gibi bu hormona yanıt da vermektedirler. [1,25(OH)₂D], gebelik dönemine eşlik eden hormonların sentezini düzenlemekte ve trofoblast antiinlamatuvar ve antimikrobiyal yanıtlarını etkilemektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde [1,25(OH)₂D], implantasyon için önemli desidüalizasyonu uyarmaktadır.²³ Bununla birlikte artmış [1,25(OH)₂D] düzeylerinin, insan sitotrofoblast ve sinsiyo trofoblastlarında CYP27B1 transkripsiyonunu düşürürken, CYP24A1 transkripsiyonunu artırdığı bildirilmiştir.²² CYP27B1'in gebeliğin erken dönemlerinde immün işlevlerin düzenlenmesine aracılık ettiği düşünülmektedir.²³

Ayrıca, VDR antagonistlerinin [1,25(OH)₂D] ile uyarılmış CYP24A1 düzeylerindeki artışı engellemesinden dolayı bu etkinin ligand-bağlı VDR aracılıklı gerçekleştiği ileri sürülmüştür. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, fetal gelişim için önemli bir düzenleyicidir ve plasenta hücre kültüründe 25(OH)D'nin hidroksilasyonunu doz-bağımlı olarak uyarmaktadır. İnsan 3A trofoblast hücre hatlarında makrofajlardakinin tersine, CYP27A1 ekspresyonunun TLR2 bağlayıcı ligand aracılığı ile artış göstermediği saptanmıştır.²²

[1,25(OH)₂D]'nin insan primer desidua ve sitotrofoblast hücre kültürlerinde, sitokinlerin [granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör "colony-stimulating factor (GM-CSF)", tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin 6 (IL-6)] ekspresyonunu engellediği, katelisidin antimikrobiyal peptit (CAMP) ekspresyonunu ise artırdığı bildirilmiştir. İnsan 3A trofoblast hücre hattının *Escherichia Coli*'ye maruziyetinin ardından vitamin D uygulaması, enfeksiyon oranında ve artmış olası CAMP düzeylerine bağlı olarak hücre ölümünde azalma ile sonuçlanmıştır. Dolayısıyla, gebelikte vitamin D kullanımının enfeksiyonları azaltabileceği ileri sürülmektedir.²² Tüm bunlara ek ola-

rak, [1,25(OH)₂D]'nin insan plasental laktojen (hPL)'in düzenlenmesi, insan koryonik gonadotropin [human chorionic gonadotropin (hCG)] ekspresyonu/salgılanması ve plasentadaki kalsiyum transportunda görev aldığı düşünülmektedir. İmmün baskılayıcı etkileriyle de fetoplasental birimin oluşumuna ve belirli bir süre devamlılığının sağlanmasına katkı sağlayabileceği ise ileri sürülen diğer önemli görüşlerden biridir.²³

GEBELİKTE VİTAMİN D FİZYOLOJİSİ VE İŞLEVLERİ

Gebelikte, maternal vitamin D konsantrasyonlarında ve kalsiyum metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. 25(OH)D düzeylerinin artışına dair net bir bilgi mevcut değil iken, maternal serum [1,25(OH)₂D] ve VDBP düzeylerinin gebeliğin 10-12. haftalarından itibaren iki katına çıktığı, üçüncü trimesterinde ise serbest [1,25(OH)₂D]'in maksimum düzeyde bulunduğu, doğum sonrası ise 3 ay daha düzeylerin yüksek kaldığı bildirilmektedir.^{12,35,36} Gebeliğin iki ve üçüncü trimesterindeki yüksek hücrel vitamin D maruziyetinin gebelikte önemli rolleri olduğu düşünülmektedir.³⁶

Fetüs üçüncü trimesterde, ortalama olarak her gün ağırlıkça 30 g artmakta olup, bu ağırlığın yaklaşık %99'u kas-iskelet sistemi gelişimiyle sağlanmaktadır. Dolayısıyla, üçüncü trimester boyunca her gün 150 mg/kg'dan fazla kalsiyum aktif olarak anneden fetüse plasenta yoluyla geçmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde, intestinal kalsiyum absorpsiyonunun etkinlik/oranının ikiye katlanmasının, fetal kalsiyum ihtiyacını karşılamaya yönelik olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, kemik rezorpsiyonu göstergelerinin gebelik döneminde arttığı bildirilmektedir. Bu görüş, ilk trimester düşüğü olan kadınlardan alınan kemik biyopsilerinde kemik rezorpsiyonunun arttığına dair histomorfometrik kanıtlarla desteklenmiştir. Özetle, önemli miktarlarda olmasa bile maternal iskelet rezorpsiyonunun fetüs dolaşımına kalsiyum açısından katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.^{22,36} Ancak; düşük kalsiyum alımı, vitamin D eksikliği ya da her ikisinin bir arada görülmesi durumunda oluşan maternal kalsiyum eksikliği sonucu, depolanan kalsiyum ve fosfatın salınması amacıyla maternal kemik

rezorpsiyonunun daha da artması ile uzun vadede maternal kemik mineral depoları boşalmakta ve hipokalsemi, osteomalazi, miyopati ve buna bağlı olarak çeşitli doğumsal zorluklar ortaya çıkabilmektedir.¹⁶

Sıçanlarda plasental [25(OH)D] ve [24,25(OH)₂D] geçişi mevcut iken, [1,25(OH)₂D] geçişinin olmadığı gösterilmiştir.^{22,37} İnsanda ise gebelik döneminde böbreklerde [1,25(OH)₂D] sentezinin arttığı, desidua ve plasentanın da CYP27B1 aracılığıyla büyük oranda [1,25(OH)₂D] ürettiği bilinmektedir. Dolayısıyla, 1 α -hidroksilaz substratı olan dolaşımdaki 25(OH)D düzeylerinin maternal desidua hücrelerinde [1,25(OH)₂D] lokal sentezine etkisi olduğu düşünülmektedir.²² Bununla birlikte, doğum sırasında kordon kanı 25(OH)D konsantrasyonunun maternal konsantrasyonunun yaklaşık %75'i olduğu ve dolayısıyla vitamin D eksikliğinin anneden yenidoğana geçen bir durum olduğu ileri sürülmektedir.^{16,37}

Ayrıca, gebelikte plasental CYP24A1'in spesifik metilasyonu ile gen transkripsiyonunun baskılanması sonucu da [1,25(OH)₂D] düzeyleri artacağından, üretim miktarı itirahı aştığı zaman [1,25(OH)₂D] düzeyleri belirgin derecede yükselmektedir. Üçüncü trimesterdeki kadınların serum düzeyleri, gebe olmayan ya da gebelik sonrası dönemdeki kadınlarınkine kıyasla iki kat yüksek bulunmuştur.²² Kalsiyum, fosfor ve magnezyum ise plasentada aktif transport aracılığıyla fetüse geçmekte olup; bu minerallerin fetüsteki serum düzeyleri yüksek, [1,25(OH)₂D] ve PTH konsantrasyonları ise düşüktür. Doğumda, neonatal kalsiyum konsantrasyonları normalleşip, PTH salımı ve renal [1,25(OH)₂D] sentezi tetiklenmektedir. Yenidoğan, kemik mineralizasyonu ve büyüme için artık tamamen intestinal absorpsiyona bağımlı hâle gelmektedir.¹⁶

Gebelikte, vitamin D bileşiklerinin sentezi, metabolizması ve işlevleri genel olarak karmaşıktır. İnsan endometriyal desiduası, [1,25(OH)₂D] ve [24,25(OH)₂D] sentezlerken, plasenta tarafından sentezlenen [24,25(OH)₂D] kemiklerde birikme özelliğine sahip olup, fetal iskeletin kemikleşmesine katkıda bulunmaktadır. [1,25(OH)₂D] ve CYP-

27B1, çeşitli otokrin ve parakrin immün düzenleyici ağlarda önemli rollere sahiptir. İmmün sistemi düzenleyen vitamin D işlevleri, doğal immünitinin iyileştirilmesine destek olup, gebelik döneminde maternal sistemin enfeksiyonlara karşı savunmasına ve reddin önlenmesini sağlayan fetal toleransın gelişimine aracılık etmektedir. Toll benzeri reseptör [Toll-like receptor (TLR)]'ler, birçok patojene karşı doğal immün yanıtın oluşmasını sağlayan transmembran proteinlerdir. Normal koşullarda, immün hücrelerin yüzeylerinde TLR aktivasyonu, VDR ve CYP27B1 ekspresyonlarını tetiklemekte ve [1,25(OH)₂D] bölgesel konsantrasyonlarını artırmaktadır. Dendritik hücreler ise doğal ve adaptif immün yanıt arası bağlantıdan sorumlu esas immün hücreler olup, T-hücre proliferasyonu için hayati önem taşımaktadır. Vitamin D; tolerojenik dendritik hücre oluşumuna neden olan, maternal-fetal arayüzde etkileşime uğrayan dendritik hücre farklılaşmasını ve olgunlaşmasını baskılama özelliğine sahiptir. Bu hücrelerde değişen sitokin üretimi, T yardımcı 1 (Th1)'den T yardımcı 2 (Th2) farklılaşmasına neden olmaktadır. Th2 yanıtı ise fetal toleransla ve kendi antijenlerine tolerans gelişimi, ileri immün aktivasyonun baskılanması gibi etkilerle immün sistem düzenlenmesinde görev alan düzenleyici T-hücreleriyle ilişkilendirilmektedir. Vitamin D ile ilişkilendirilen bir diğer molekül grubu ise katelisinlerdir. Bu moleküller, patojenlere karşı savunmada görev alan antimikrobiyal peptitler olup, vitamin D ile upregüle olmaktadır. VDR, insan CAMP yanıt elementlerine bağlanabilmekte ve doğal immün hücreler ile makrofajların yok etme yeteneğini artırarak doğal immün sistemin yanıtını güçlendirmektedir.^{12,22}

Ayrıca, T-hücrelerindeki VDR'nin gebelikte etkin bir hormon olan progesteronun yardımıyla uyarıldığı gösterilmiş ve buna dayanarak immün sistemin düzenlenmesinde progesteron ve vitamin D'nin birbirleriyle iş birliği içerisinde çalıştıkları ileri sürülmüştür.³⁸ Birinci trimester sonundaki koryoallantoik plasentadaki villüslerinse gebeliğin sürdürülmesini ve plasental fizyolojinin düzenlenmesini kontrol eden çeşitli hormonları salgıladığı gösterilmiştir. İnsan sinsityotrofoblastlarında VDR,

CYP27B1, CYP24A1 ve [1,25-(OH)₂D] otokrin bir mekanizmayla; hCG, hPL, estradiol ve progesteron ekspresyonlarının düzenlenmesinde bir arada görev almaktadırlar.²²

Özetle, vitamin D ile uyarılan tüm bu değişiklikler; patojenlerin uzaklaştırılmasında, doğal immün sistem işlevlerinin optimizasyonunu sağlayarak mikrobiyal hasara karşı maternal korunmaya ve fetal tolerans için sağlıklı çevrenin oluşumuna yardımcı olmaktadır. [1,25(OH)₂D]'nin Th1 sitokinlerin salımını engelleyip implantasyonda baskın olan Th2 sitokinlerinin salımını artırması yönünde immün sistem düzenlenmesine katkısı, implante olmuş embriyonun ayrılmasına engel olabilmektedir. Ayrıca, [1,25(OH)₂D], endometriyal hücrelerin desidual hücrelere dönüşümüne yardımcı olup, VDR/östrojen aracılıklı upregülasyonu gerçekleşen ve gebeliğin erken dönemlerinde embriyo implantasyonu/miyeloid farklılaşmada önemli işleve sahip olan HOXA10'un ekspresyonunu da artırmaktadır.^{12,22}

Evans ve ark., gebeliğin ilk ve üçüncü trimesterinde toplanan desiduaların hücre kültürlerinde 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) aktivitesini ve ekspresyonunu araştırmışlar, ilk trimesterde üçüncü trimestere kıyasla hem vitamin D sentezinin (41 \pm 11,8 fmol/saat/mg vs 8 \pm 4,4 fmol/saat/mg, p<0,05) hem de desiduadan elde edilen stromal hücrelerce zengin (CD10⁺VE) ve stromal hücrelerden yoksun (CD10⁻VE) alt hücre gruplarında CYP27B1 gen ekspresyonunun (p<0,001) daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, vitamin D'nin immün düzenleyici rolü, ilk trimester desiduasından izole edilen uterin doğal öldürücü hücrelerin (uNK CD56⁺VE) uyarılmasının gözlenmesiyle de onaylanmıştır. Yirmi sekiz saatlik vitamin D₂ veya D₃ ile inkübasyon sonucu hücrelerin daha düşük GM-CSF, IL-6, TNF- α ve daha yüksek CAMP ürettiklerini göstermişlerdir.³⁹ Araştırmacılar bu çalışmayla, implantasyon sürecinde annenin ve embriyonun immün sistemleri arasındaki reaksiyonların ilk trimester desiduasında vitamin D'nin aktif formundaki artışla parakrin olarak düzenlendiğini ileri sürmüşlerdir. Ota ve ark. ise tekrarlayan gebelik kaybı olan (gebeliğin 20. haftasından önce \geq 3 spontan düşük) kadınların %47,4'ünün düşük 25(OH)D

düzeylerine (<30 ng/mL) sahip olduklarını belirlemişlerdir; bu kadınların dolaşımalarında, \geq 30 ng/mL düzeye sahip kadınlarınkine kıyasla üreme üzerinde olumsuz etkilerle ilişkilendirilen yüksek anti-fosfolipit antikorlarının bulunduğunu saptamışlardır. Ayrıca, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların kontrole kıyasla yüksek NK hücre sitotoksitesine sahip olduğu ve in vitro olarak [1,25(OH)₂D]'nin NK hücre işlevini değiştirip sitotoksik etkisini azaltabileceği bildirilmiştir.^{40,41} Hou ve ark.nın, yaptığı kesitsel çalışmada, serum vitamin D düzeyi ve CYP27B1'in spontan düşükler ile ilişkisi araştırılmıştır. Normal gebelik döneminde olan kadınların, gebeliğinin 7-9. haftasında gebelik kaybı yaşayan kadınlara kıyasla 25(OH)D (49,32 μ g/L vs. 34,49 μ g/L) ve CYP27B1 (82,00 pg/mL vs. 37,87 pg/mL) düzeylerinin; geçmişinde başarılı gebelik dönemleri geçiren gebe olmayan kadınların ise geçmişinde gebelik kaybı öyküsü olan kadınlara kıyasla 25(OH)D (39,56 μ g/L vs. 12,30 μ g/L) ve CYP27B1 (39,04 pg/mL vs. 12,35 pg/mL) düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (p<0,01). Ayrıca, daha önceden gebelik kaybı yaşayıp şu an gebe olmayan kadınların %96,7'si ile gebeliğinin 7-9. haftasında gebelik kaybı yaşayan kadınların %43,3'ünde 25(OH)D düzeylerinin <30 μ g/L olduğu gözlenmiş ve düşük vitamin D düzeyleriyle gebelik kaybı arasında güçlü bir ilişki (Odds oranı:1,71, %95 güven aralığı: 1,2-2,4, p<0,001) olduğu; regresyon analizleriyle ise gebelik kaybının 25(OH)D ve CYP27B1 ile ters korelasyon gösterdiği (p<0,01) vurgulanmıştır.⁴²

SONUÇ

Vitamin D'nin implantasyona yardımcı olduğu, normal gebelik sürecinin gerçekleşmesini sağladığı, kalsiyum dengesi üzerinden fetal gelişimi desteklediği, çeşitli plasental hormonların salgılanmasını kontrol ettiği ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini sınırlandırdığı ileri sürülmekte ve sahip olduğu bu klasik olmayan etkileriyle kadın üreme sisteminde oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu sebeple, özellikle gebe ve emziren kadınlarda vitamin D düzeyleri; bireysel, etnik, genetik ve çevresel tüm etmenler de dikkate alınarak ayrıntılı şekilde değerlendirilmeli ve taki-

ben annede herhangi bir eksiklik/yetersizlik durumu mevcut ise maternal-fetal sağlığın korunması ve devamlılığının sağlanması açısından klinisyenler tarafından en uygun tedavi rejimi seçilerek önerilmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aydan Çağlayan, Doruk Cevdi Katlan; **Tasarım:** Aydan Çağlayan; **Denetleme/Danışmanlık:** Aydan Çağlayan, Doruk Cevdi Katlan; **Kaynak Taraması:** Aydan Çağlayan; **Ma-kalenin Yazımı:** Aydan Çağlayan; **Eleştirel İnceleme:** Aydan Çağlayan, Doruk Cevdi Katlan.

KAYNAKLAR

- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96(1):365-408.
- Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45-58.
- Baëke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(4):482-96.
- Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(4):375-82.
- Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J* 2012;441(1):61-76.
- Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* 2011;27(4):399-404.
- Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;24:1-15.
- Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J* 2015;19(1):94-101.
- Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur J Nutr* 2013;52(3):859-67.
- Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(2):57-64.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(5):429.e1-9.
- Sowell KD, Keen CL, Uriu-Adams JY. Vitamin D and reproduction: from gametes to childhood. *Healthcare (Basel)* 2015;3(4):1097-120.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21(3):319-29.
- Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55(9):1193-205.
- Högler W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(3):385-98.
- Ozzard A, Hear G, Morrison G, Hoskin M. Vitamin D deficiency treated by consuming UVB-irradiated mushrooms. *Br J Gen Pract* 2008;58(554):644-5.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):842-56.
- Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):531-41.
- Hwang JH, Wang T, Lee KS, Joo JK, Lee HG. Vitamin D binding protein plays an important role in the progression of endometriosis. *Int J Mol Med* 2013;32(6):1394-400.
- Faserl K, Golderer G, Kremser L, Lindner H, Sarg B, Wildt L, et al. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):E233-41.
- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010;31(12):1027-34.
- Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67(3):225-35.
- 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.
- Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril* 2015;104(3):698-706.
- Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta* 2016;455:33-8.
- Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol Reprod* 2012;86(3):91-7.
- Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):E1137-45.
- Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, van Rij AM, Morgan K, McLennan IS. The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2450-5.
- Jukic AM, Steiner AZ, Baird DD. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and ovarian reserve in premenopausal women. *Menopause* 2015;22(3):312-6.

31. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health--a trojan horse or the golden fleece? *Nutrients* 2015;7(6):4139-53.
32. Wang JH, Tuohimaa P. Regulation of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, type 4 and type 5 by calcitriol, LXR agonist and 5 α -dihydrotestosterone in human prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;107(1-2):100-5.
33. Hughes SV, Robinson E, Bland R, Lewis HM, Stewart PM, Hewison M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates estrogen metabolism in cultured keratinocytes. *Endocrinology* 1997;138(9):3711-8.
34. Somjen D, Katzburg S, Stern N, Kohen F, Sharon O, Limor R, et al. 25 hydroxy-vitamin D(3)-1alpha hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;107(3-5):238-44.
35. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:340-8.
36. Triunfo S, Lanzone A. Potential impact of maternal vitamin D status on obstetric well-being. *J Endocrinol Invest* 2016;39(1):37-44.
37. Kovacs GS. Maternal vitamin D deficiency: fetal and neonatal implications. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013 Feb 13. Doi: 10.1016/j.siny.2013.01.005. [Epub ahead of print].
38. Kim CH. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. *DNA Cell Biol* 2015;34(6):379-82.
39. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Bio Reprod* 2006;75(6):816-22.
40. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014;29(2):208-19.
41. Ota K, Dambaeva S, Kim MW, Han AR, Fukui A, Gilman-Sachs A, et al. 1,25-dihydroxy-vitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. *Eur J Immunol* 2015;45(11):3188-99.
42. Hou W, Yan XT, Bai CM, Zhang XW, Hui LY, Yu XW. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(9):1004-8.