

# Vitamin D

## Yeni bir açıdan bakış

Süreyya SAVAŞAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA

Vitamin D'nin başlıca aktif şekli olan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin vücutta kalsiyum ve fosfor homeostazisindeki etkin rolü bilinmektedir (1, 17).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  bu işlevinin özellikle barsak, kemik ve böbrekler üzerinden gerçekleştirmektedir.

Vitamin D bitkisel gıdalarla ergokalsiferol, hayvansal gıdalarla kolekalsiferol şeklinde alınır. İnsan vücudunda ultraviyolenin tesiriyle 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferol sentezlenebilmektedir. Bu maddeler karaciğerde 25. karbonlarından hidroksillenir. Daha sonra böbrek tubülü hücrelerinde 1  $\alpha$  hidroksilasyona (Şekil-1) uğrayıp günümüzde en potent metaboliti olarak bilinen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye dönüşür (14, 17, 21).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$  enterositlerde kalsiyum bağlayıcı proteini artırır. Bu protein de kalsiyum absorpsiyonunda rol alır. Böylece serum kalsiyumu artar. Aynı zamanda  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  böbrek ve kemikte kalsiyum reabsorpsiyonuna pozitif yönde tesir eder. Hipokalsemik durumlarda parathormon salınımı stimüle olur. Parathormon da böbrekte 1  $\alpha$  hidroksilasyonu aktive ederek,  $25(\text{OH})\text{D}$ 'den  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sentezini artırır. Bu da belirtilen yollarla serum kalsiyumunu yükseltir (17).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$  serum fosfat seviyesini de yükseltici bir tesir gösterir. Barsaktan fosfat emilimini ve renal tubuler fosfat reabsorpsiyonunu artırır. Ancak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  genellikle, parathormonun yüksek olduğu durumlarda arttığı için renal tubuler fosfat reabsorpsiyonu bu hormonun tesiri dolayısıyla etkilenmemektedir (17).

Serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , fosfat ve kalsiyum seviyesi böbrek tubülü hücresinde 1  $\alpha$  hidroksilasyonunu etkiler. Fosfatın,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin artmış olduğu durumlarda  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  sentezi gerçekleşir. Bu maddenin de kemik mineralizasyonu üzerinde olumlu tesiri vardır (17) (Şekil-2).

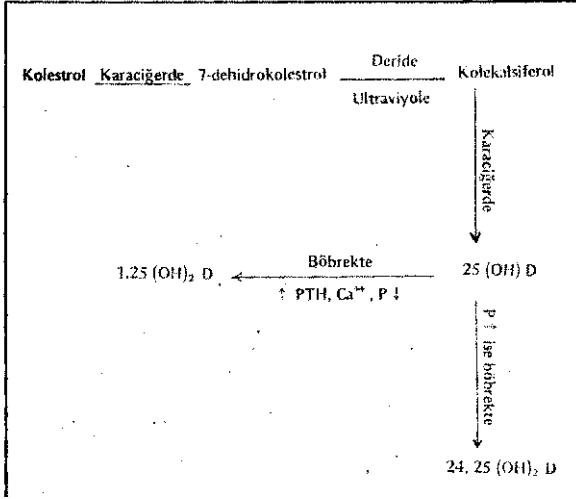
Vitamin D yeterli büyüme ve gelişme için gerekli bir maddedir. Eksikliğinde, gelişmekte olan çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalasi görülür. Kadınlarda, senil osteoporozda yaşlılıkla böbrek  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sentezinin azalmasının da katkısı olduğu ileri sürülmüştür (24).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin hücresele seviyede etkisi steroid hormonların izlediği yol gibidir (12). Aynı zamanda vücutta da sentezlenebilmesi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin hormonal bir mediatör olduğunu göstermektedir.

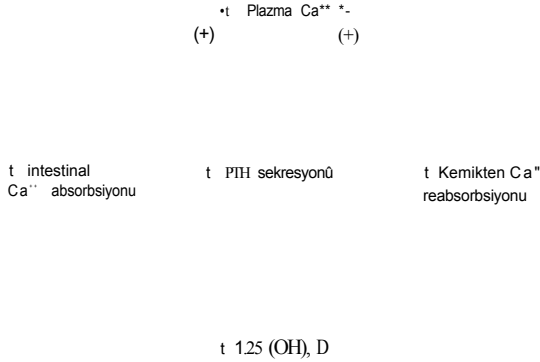
Son zamanlarda  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (kalsitriol) ile lenfomedüller sistem arasında çeşitli ilişkilere ait deliller elde edilmiştir (9, 16). Yapılan çalışmalarda kalsitriolün mineral ve iskelet metabolizmasında olan etkileri yanısıra hematolefopoiezde ve kan hücrelerinin bazı fonksiyonlarında rolleri olabileceği ileri sürülmüştür. İn vitro ve in vivo çalışmalarının birbirlerini tamamlamasıyla kalsitriolün çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlardaki etki mekanizmaları daha açık bir şekilde gelmektedir.

Kemik dokusunun meydana gelişinde yapım ve yıkım işlemi bir denge içindedir. Osteoblastlar kemik dokusu matriksini sentezlerken osteoklastlar da kemik rezorpsiyonunda rol alırlar. Bu işlemlere paralel olarak mineralizasyon ve demineralizasyon da gerçekleşir. Vitamin D'nin bu sistemle ilişkisini gösteren en iyi örnek vitamin D eksikliğine bağlı olarak gelişen raşitizmdeki iskelet sistemi bulgularıdır. Vitamin D'nin osteoblastlar üzerinden matriks sentezine ve makrofajlar, osteoklastlar üzerinden de kemik rezorpsiyonuna katkısına işaret edilmiştir. Osteoblastlarda kalsitriol reseptörlerinin varlığı ve bu hücrelerin faaliyetlerinin kalsitriol tarafından etkilendiği bildirilmiştir (16).

Kemik rezorpsiyonunda osteoklastların yanısıra mononükleer fagositik sisteme (MNFS) ait hücrelerin de rol alabileceği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir.



Şekil-1. D vitamininin sentezi ve çeşitli organlarda aktif metabolitlerinin meydana gelmesi. (Prof. Dr. Şinasi Üzsoyulu'nun izniyle Pediatri'de Yenilikler'den alınmıştır, s. 174 ve 175. Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı, Yayın No. 1, 1983).



Şekil-2. Kan kalsiyum homeostazının Parathormon, 1,25(OH)2D etkisi ile ayarlanması.

İn vitro olarak makrofajların kemik dokusunu rezorbe edebildiği ve hücrel nükleasyonun artmasıyla rezorbsiyonun da arttığı belirlenmiştir (20). Diğer yandan infantil malign osteopetrozis vakalarında kemik iliği transplantasyonunun başarılı olup kemik rezorbsiyonun düzelmeye göstermesi, kemik iliği alıcılarındaki osteoklastların donör menşeli olduğunun gösterilmesi hematopoietik sistemle osteoklastlar arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır (23). Bu bilgi monosit-makrofaj sisteme ait hücrelerin yukarıda bahsedilen kemik rezorbsiyonuna olan etkileri ile birleştirilince osteoklastların monosit-makrofaj menşeli olduğunu düşündürmektedir. İn vitro çalışmalarda da kemik iliği prekürsör hücrelerinden osteoklastların geliştiğini gösterilmiştir (8).

Vitamin D'nin bu sisteme etkisi çok yönlü ol-

maktadır. Osteoklastlar vitamin D için reseptör taşımamaktadır (9). Buna karşın monositlerde kalsitriol reseptörleri tesbit edilmiştir. Monositlerin kemik rezorbsiyonunda direkt etkisi yanısıra lenfositlerden 'osteoklast aktive edici faktör' (OAF) salınımını regüle etmeleri ve prostaglandinler aracılığıyla osteoklastik kemik rezorbsiyonunu aktive ettiklerine ait veriler vardır (9, 11). Vitamin D in vitro olarak monositik farklılaşmayı ve kemik rezorbsiyonunu da indüklemektedir (2). Aynı zamanda fare alveoler makrofajlarının füzyonu kalsitriol ile olumlu yönde etkilenmiştir (16).

Konjenital osteopetrozisli bir hastada yüksek doz kalsitriol tedavisi ile kemik matris ve mineral "turn over"ının arttığı, osteoklastların aktif hale geldiği, makrofajların bozuk olan in vitro kemik rezorbsiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (13).

Özetle Vitamin D'nin monositlerin kemik rezorbsiyonu kapasitesine sahip mono veya multinükleer farklılaşmasını temin ederek, monositlerin çeşitli hücrel ve humoral mediatörler aracılığıyla osteoklastları aktive etmesine pozitif yönde tesir ederek kemik rezorbsiyonunda etkili olduğu söylenebilir.

1,25(OH)2D'nin kemik iliği ana hücre farklılaşması üzerinde de etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bunu düşündüren ilk çalışmalarda, bazı çocuklarda vitamin D eksikliğine bağlı olarak gelişen raşitizmde anemi, myelofibrozis ve myeloid metaplazi tesbit edilmiş ve vitamin D tedavisiyle klinik ve laboratuvar bulgularında düzelmeye gözlenmiştir (25). Aynı zamanda raşitik çocukların düşük fagositoz kapasiteli ve motilite kabiliyetine sahip nötrofillerle enfeksiyonlara da yatkın olduğu bilinmektedir. İn vitro olarak kültür ortamına 1,25(OH)2D eklendiğinde makrofajların aktif hale geldiği bildirilmiştir. Vitamin D eksikliği olan farelerde fagosit cevabı in vitro vitamin D inkübasyonu ile düzelmiştir (9).

Yin son zamanlarda yahılan bir çalışmada kalsitriolün HL-60 insan promyelositik lösemi hücrelerinin in vitro olarak monosit-makrofaj seriyeye irreverzibil bir şekilde farklılaşmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 1,25(OH)2D tatbiki ile tümör hücrelerinde onkogenik süreçte rolü olduğu düşünülen "myc" onkogeninin mRNA'sının sitoplazmada azaldığı tesbit edilmiştir. Kalsitriol bu etkisini muhtemelen, daha önceden de gösterildiği gibi HL-60 hücrelerinin sitozolik reseptörlerine bağlanarak, sonra da bu kompleks içinde etkileyeceği hedefi olan çekirdeğe taşınarak gerçekleştirilmektedir (22). Bu çalışmalara ek olarak normal insan kemik iliği hücrelerinde ve kronik myeloid lösemili hastaların kemik iliği hücrelerinde 1,25(OH)2D reseptörlerinin varlığı bildirilmiştir (19).

Kemik iliği destek dokusunun idamesi için düzenli bir yapım yıkım regülasyonu gerekmektedir. Myelofibrozis bu dengenin bozulduğu birçok klinik durumda ortaya çıkabilmektedir. Agnojenik myeloid metaplazi eritroid, granülositik ve megakaryositik hücrelerin klonal proliferasyonu ile gelişmektedir. Bu hastalıkta kemik iliğinde ileri derecede fibrozis vardır. Bu vakalarda myelofibrozisin sebebinin malign megakaryoblastlardan salgılanan bir maddenin fibroblastların proliferasyon ve kollajen sentezini artırması olduğu düşünülmektedir (19). Bu maddenin günümüzde "sis" onkogeni aktivasyonu ile sentezi arasında ilişki kurulan "PDGF" (platelet derived growth factorH (10) olması ihtimali büyüktür (19). Daha sık olarak çocukluk çağında görülen ve fatal seyreden bazı akut myelofibrozis vakalarında temel hadisenin akut megakaryoblastik lösemi olduğunun gösterilmesi, megakaryoblastlarla myelofibrozis arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir (6, 7). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün ise in vitro olarak BFU-E (burst forming unit-erythroid), CFU-GM (colony forming unit-granulomonocytic) ve CFU-GEMM (colony forming unit-granulocytic, erythroid, monocytic, megakaryocyte) proliferasyonunu etkilemediği dozlarda CFU-MK (colony forming unit megakaryocyte) kolonilerinin teşekkülünü engellemesi, megakaryositleri inhibe edici, dolayısıyla kemik iliği fibrozisini giderici bir işlevinin olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün kemik kollajen sentezinin inhibisyonuna da sebep olabileceğinin gösterilmesi kemik iliğinde de fibroblastların kollajen sentezini inhibe edebileceği fikrini akla getirmektedir (19).

Kollajen sentezi üzerine olan bu negatif tesirleri yanı sıra vitamin D'nin kollajen yıkımına da pozitif yönde katkısı olduğu düşünülmektedir. Zira makrofajların kollajenaz ihtiva ettiği ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile aktive olabildikleri bilinmektedir. Aynı zamanda bazı hastalarda kemik iliği transplantasyonundan sonra kemik iliğinde artmış kollajenin azaldığı gözlenmiştir. Bu gözlem kollajeni yıkabilen donör menşeli makrofajların etkisi şeklinde yorumlanabilir (19).

Bütün bu etkiler göz önüne alındığında kalsitriolün kemik iliği fibrozisini negatif yönde etkilediği ileri sürülebilir. Bununla birlikte klinikte vitamin D

metabolizmasının etkilendiği bazı durumlarda -örneğin primer ve sekonder hiperparatiroidizm- ortaya çıkan myelofibrozisin kesin sebebinin vitamin D metabolizmasındaki değişiklik olduğunu söylemek güçtür.

İstirahat halinde bulunan T ve B lenfositlerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reseptörlerinin bulunmayıp in vitro olarak aktive edilmiş T ve B lenfositlerde bulunuşu immün fenomende de bu hormonun rolünü göstermiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada mitotik olarak aktif olan timoblastlarda kalsitriol reseptörlerinin tespit edilmesine karşılık mitotik aktivite göstermeyen timositlerde tespit edilememiştir. Yine T ve B hücre menşeli malignansilerde kültüre edilmiş malign hücrelerin kalsitriol reseptörlerini taşıdığı gösterilmiştir. Kalsitriolün interlekin-2(IL-2) üzerinde güçlü bir supresyon etkisinin olması immün regülasyonda etkisi olabileceğini düşündürmektedir (9). Kalsitriol reseptörlerinin varlığı, immünojik süreçlerdeki hücrel kalsiyum ihtiyacının temine yönelik olabilir (9,15).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla bazı klinik tablolarla kalsitriol arasında çeşitli ilişkiler açığa çıkarılmıştır. Normal olarak böbrek dışında, plasenta ve kemik dokusunda da 1 a hidroksilaz aktivitesi tespit edilmiştir. Anefrik bir sarkoidoz hastasında hiper kalsemi ve yüksek vitamin D seviyesinin tespiti 1 a hidrosilasyon için böbrek dışı bir kaynağı düşündürmüştü (3), hiperkalsemi olan sarkoidoz hastalarının da yüksek 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyelerinin kaynağı olarak granulomatöz doku ileri sürülmüştür (5). Nitekim bir çalışmada da sarkoid lenf nodu homojenatının 25(OH) D'den 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini temin ettiği gösterilmiştir (18). Yine hiperkalsemi ve paratiroid supresyonu ile giden bazı lenfoma vakalarında ektopik olarak lenfoid doku tarafından üretilen kalsitriol hiperkalseminin sebebi olarak ileri sürülmüştür (4).

Bu sonuçlar, yapılacak yeni araştırmaların vitamin D'nin çeşitli hücrel fonksiyonlar ve patofizyolojik durumlardaki etkisinin daha iyi bir şekilde anlaşılmasına sebep olacağını ortaya koymaktadır.

*Bu yazıyı gözden geçirerek gerekli önerilerde bulunan Prof. Dr. Şinasi Özsoylu'ya teşekkür ederim.*

## KAYNAKLAR

1. Avioli LV, JG Haddad: The vitamin D family revisited. N. Engl.J.Med., 311:47-9, 1984.
2. Bar-Shavit Z, SL Teitelbaum, PH Reitsma, et al: Induction monocytic differentiation and bone resorption by 1,25-dihydroxy-vitamin D3. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 80:5907-11, 1983.
3. Barbour GL, JW Coburn, E Statopolsky, AW Norman, RL Horst: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis, evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. N. Engl. J. Med., 305 : 440-43, 1981.

4. Breslau NA, JL McGuire, JE Zerwekh, EP Frenkel, CYC Pak: Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma. *Ann. Intern. Med.*, 100:1-7, 1984.
5. Broadus AE, KL Insogna, R Lang, AF Ellison, BE Dreyer: Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, 311:73-80, 1984.
6. Brovall C, H Mitchell, R Saral, GW Santos, CI Civin: Acute myelofibrosis in a child. *J. Pediatr.* 103:91-3, 1983.
7. Chan WC, RK Brynes, TH Kim, A Verras, C Schick, RJ Green, AH Ragab: Acute megakaryoblastic leukemia in early childhood. *Blood*, 62 :92-8, 1983.
8. Coccia PF: Cells that resorb bone. *N. Engl. J. Med.*, 310:456-8, 1984.
9. Editorial: Vitamin D and the lymphomedullary system. *Lancet*, i :1 105-6, 1984.
10. Heldin CH, B Westermark: Growth factors: Mechanism of action and relation to oncogenes. *Cell* 37 :9-20, 1984.
11. Horowitz M, A Vignery, RK Gershon, R Baron: Thymus-derived lymphocytes and their interactions with macrophages are required for the production of osteoclast activating factor in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 81:2181-5, 1984.
12. Huges IA: Steroid hormone receptors. *Arch. Dis. Child.*, 59 :498-500, 1984.
13. Key L and others: Treatment of congenital osteopetrosis with high dose calcitriol. *N. Engl. J. Med.*, 310:409-15, 1984.
14. Kumar R: Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Physiol. Rev.*, 64:478-504, 1984.
15. Lichtman AH, GB Segel, MA Lichtman: The role of calcium in lymphocyte proliferation. (An interpretive review). *Blood*, 61:413-22, 1983.
16. Manolagas SC, LJ Deftos: The vitamin D endocrine system and the hematolymphopoietic tissue. *Ann. Intern. Med.*, 100:144-6, 1984.
17. Martin DW, PA Mayes, VW Rodwell: *Harper's Review of Biochemistry*. Lange Medical Publications, pp. 116-119, 1981.
18. Mason RS, T Frankel, YL Chan, D Lissner, S Posen: Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. *Ann. Intern. Med.*, 100:59-61, 1984.
19. McCarthy DM, J Hibbin, JM Goldman: A role for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in control of bone-marrow collagen deposition? *Lancet*, i : 78-80, 1984.
20. Mundy GR: Monocyte-Macrophage system and bone resorption. *Lab. Invest.*, 49:119-20, 1983.
21. özsoylu Ş: *Pediatric'de Yenilikler*. Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı, Yayın No. 1, s. 153-75, 1983.
22. Reitsma PH, PG Rothberg, SM Astrin, J Trial, Z Bar-Shavit, A Hall, SL Teitelbaum, AJ Kahn: Regulation of myc gene expression in HL-60 leukaemia cells by a vitamin D metabolite. *Nature (London)*, 306:492-4, 1983.
23. Sief CA, RJ Levinsky, DW Rogers, K Muller, JM Chesel, J Pritchard, A Casey, CM Hall: Allogeneic bone marrow transplantation in infantile malignant osteopetrosis. *Lancet*, i : 437-41, 1983.
24. Tsai K-s, H III Heath, R Kumar, L Riggs: Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J. Clin. Invest.*, 73:1668-72, 1984.
25. Yetgin S, Ş özsoylu: Myeloid metaplasia in vitamin D deficiency rickets. *Scand. J. Haem.*, 28:180-5, 1982.