



# Üreme Sağlığı ve D Vitamini

## Reproductive Health and Vitamin D

 Nafiye YILMAZ<sup>a</sup>,  Banu SEVEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ankara Şehir Hastanesi-Bilkent Kadın Hastalıkları ve Kliniği ABD, Ankara, TÜRKİYE

### ÖZET

D vitamini, kalsiyum ve fosfor homeostazını sürdürme ve kemik mineralizasyonunu destekleme işlevi ile iyi bilinmektedir. Vücuttaki çoğu doku ve hücrenin bir D vitamini reseptörüne sahip olduğu ve birçoğunun da 25 hidroksivitamin D'yi dolaşımdaki aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştüren 1 alfa hidroksilaz enzimine sahip olduğunun keşfi, bu vitaminin işlevi hakkında yeni bilgiler sağladı. Vitamin D reseptörü ve 1 $\alpha$ -hidroksilaz, over, uterus, plasenta, testis ve hipofiz gibi üreme dokularında da ekspresye edildiğinden, D vitamini ve üreme sağlığı sonuçları arasında bağlantı bulunmaktadır. D vitamininin PCOS ve endometriozisin metabolik ve hormonal parametreleri üzerinde yararlı etkileri olabileceğine ve IVF sonuçlarıyla ilişkili görüldüğüne dair son yıllarda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Erkeklerde D vitamini, semen kalitesi ve androjen durumu ile pozitif olarak ilişkilidir. D vitamini etkisini gösteren pek çok in vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri mevcut olmasına rağmen üreme sağlığında D vitaminin klinik etkisini gösterebilecek optimal düzeyi tanımlanmamıştır. Bu derlemede üreme sağlığı açısından D vitaminin rolünü tartışmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** 25-hidroksivitamin; üreme; infertilite; IVF

### ABSTRACT

Vitamin D has been well known for its function in maintaining calcium and phosphorus homeostasis and promoting bone mineralization. The discovery that most tissues and cells in the body have a vitamin D receptor, and many have 1  $\alpha$ -hydroxylase enzyme that converts 25 hydroxyvitamin D to its active circulating form 1,25-dihydroxyvitamin D, has provided new new insights into the function of this vitamin. Since the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase are also expressed in reproductive tissues such as ovary, uterus, placenta, testis and pituitary, there is a relationship between vitamin D and reproductive health outcomes. There are many studies conducted in recent years showing that vitamin D may have beneficial effects on the metabolic and hormonal parameters of PCOS and endometriosis and appears to be associated with IVF results. In men, vitamin D is positively associated with semen quality and androgen status. Although there are many in vitro studies and animal studies showing the effect of vitamin D, the optimal level that can define the clinical effect of vitamin D on reproductive health has not been defined. In this review, we aimed to discuss the role of vitamin D in reproductive health.

**Keywords:** 25-hydroxyvitamin D; reproduction; infertility; IVF

**Correspondence:** Nafiye YILMAZ

Ankara Şehir Hastanesi-Bilkent Kadın Hastalıkları ve Kliniği ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** nafiye.karakas@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

**Received:** 23 Dec 2020

**Accepted:** 30 Mar 2021

**Available online:** 02 Apr 2021

2587-0084 / Copyright © 2021 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

D vitamini, yağda çözünen vitaminler grubunda incelenir ve insan vücudunda sentezlenen tek vitamindir. D vitamini etkisi gösteren on kadar farklı bileşik bilinmektedir. Bunlar arasında biyolojik ve kimyasal yönden en önemlileri kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini)'dir. D vitamininin %80-90'ı ultraviyole ışınlarıyla deri altında bulunan 7-dehidrokolesterolün kolekalsiferole (Vitamin D3) dönüşmesiyle sentezlenir. İkinci önemli formu olan ergokalsiferol (Vitamin D2) başlıca balık, süt ürünleri ve yumurta olmak üzere besinlerle alınan formudur.<sup>1</sup> Vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif olmadığı için, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır. Karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) çevrilir. Daha sonra böbreklere giderek 1  $\alpha$  hidroksilaz enzimi ile vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D(1,25(OH)2 D)'ye dönüşür. 1,25(OH)2 D'nin yarılanma ömrü çok kısa olduğu için aktif metabolit olmasına rağmen vitamin D'nin kan düzeyi tespitlerinde verimli olarak kullanılan bir parametre değildir. İnaktif form olan 25(OH)D serumda en fazla bulunan metabolittir ve yarılanma ömrü 3 haftadır. Bundan dolayı D vitamini düzeyini belirlemede en uygun gösterge olarak kullanılmaktadır. 25(OH)D'nin Endokrin Cemiyeti tarafından osteoporozu önlemede belirlenmiş cut off düzeyleri tanımlanmıştır Buna göre 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml üstü olması yeterli, 20-29 ng/ml arası olması yetersiz ve 20 ng/ml altı olması D vitamini eksikliği olarak kabul edilir. 10 ng/ml altı ise ciddi eksiklik olarak tanımlanmaktadır. Serum seviyeleri 150 ng/ml'den yüksek olduğunda D vitamini zehirlenmesi gözlenir.<sup>2</sup> Literatürde çok sayıda klinik ve laboratuvar çalışması olmasına rağmen üreme sağlığı açısından optimal D vit düzeyi net olarak tanımlanmamıştır.

D vitamininin biyolojik etkilerine, iskelet ve paratiroid bezlerinin yanı sıra üreme dokuları da dahil olmak üzere çeşitli dokulara dağılmış olan D vitamini reseptörü (VDR) aracılık eder. VDR ekspresyonunun düzenlenmesi, hedef hücrelerin kalsitriole yanıt verdiği ana mekanizmalardan biridir ve bu nedenle bu reseptörün polimorfizmleri olağan işleyişi değiştirebilir.<sup>3</sup> Aktif metabolit hale geldikten sonra hedef olan hücreye gittiğinde hücre yüzey reseptörü ile ya da hücre nükleusundaki reseptöre bağlanarak genomik veya non

genomik etkilerini gösterir. Genomik olmayan yolda membran ilişkili VDR'ye bağlanarak, bir dizi enzim ile sinyal transdüksiyon kaskadı başlamakta ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu aracılığıyla non genomik regülasyon ile Ca<sup>2+</sup> ve Cl<sup>-</sup> kanallarının açılması ile etki gözlenmektedir. Doğrudan gen regülasyonuna etki eden genomik yolda ise D vitamini, hücre nükleusunda bulunan VDR'ye bağlanmakta ve D vitamininin bağlandığı VDR, retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerik bir yapı oluşturmakta ve vitamin D yanıt elementlerine (vitamin D response elements; VDRE) bağlanarak etkileşimde bulunduğu genin ekspresyonunu aktive ya da inhibe etmektedir.<sup>4</sup>

D vitamini, klasik olarak kalsiyum ve fosfor homeostazını sağlama ve kemik mineralizasyonunu destekleme işlevi ile tanınmaktadır. Bununla birlikte, artan kanıtlar, D vitamininin iskelet dışı bir çok etkisini göstermektedir. Son yıllarda ortaya çıkan veriler sonucunda hücresel büyümenin düzenlenmesi, farklılaşma ve metabolik modülasyonlar dahil olmak üzere çeşitli diğer biyolojik süreçlerde aktif D vitamini (1, 25(OH)2D3) formunun kritik rolünün olduğu bildirilmektedir. Otoimmünite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler dahil olmak üzere bir dizi patolojik süreçte D vitamininin faydalı rolü tanımlanmıştır. VDR ve 1 $\alpha$ -hidroksilaz, over, uterus, plasenta, testis ve hipofiz gibi üreme dokularında da eksprese edildiğinden, D vitamini ve üreme sağlığı sonuçları arasında bağlantı bulunmaktadır.<sup>3</sup> Aslında D vitamini çocukluk çağından yaşlılığa kadar pek çok sistemi etkiliyor gibi görünmektedir (Tablo 1).

VDR'nin, hücresel proliferasyon ve farklılaşma ile ilişkili genlerin ekspresyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir. Preklinik çalışmalar, vitamin D'nin hücre döngüsü, apoptoz, farklılaşma, inflamasyon, anjiyogenez, invazyon ve metastazın baskılanması dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla antitümör etkilerine sahip olduğunu göstermektedir. Bunlara ek olarak, T helper-2 lenfositler tarafından interlökin-4 sentezini artırarak, immün sisteminin güçlenmesinde ve adaptif immün yanıtlarının inhibisyonunda önemli immünomodülatör etkilere sahiptir. Aslında, VDR farklı tipte bağışıklık hücreleri, örneğin, dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B lenfositlerinde eksprese edilmekte ve hem hücresel hem de humoral immünite üzerine etki etmektedir.<sup>5</sup>

**TABLO 1:** D vitamini eksikliğinin her yaş grubundaki etkileri

Çocukluk	Üreme çağı- Gebelik	Yetişkin	İleri yaş
Şizofreni	Gestasyonel diyabet	Hipertansiyon	Kognitif bozukluk
Astım	Preeklampsi	Kardiyovasküler hastalıklar	Proksimal miyopati
Tip 1 diyabet	Preterm doğum	Tip 2 diyabet	Osteoporoz
Rikets	Laktasyon	Obesite	Osteomalazi
	Sezaryan oranı	Kanser	Kırık
	Bakteriyel vajinozis	Multiple sikleroz	
	Fetal		
	Düşük doğum ağırlığı		
	Kemik gelişimi		
	Fertilite		
	IVF başarısı		
	PCOS		
	Endometriozis		
	Erkek infertilitesi		

Oksidan antioksidan dengenin sağlanmasında da optimal D vitamini düzeyinin önemli olduğu gösterilmiştir. VDR'ye bağlanmasıyla başlayan sürecin, VDR'nin antioksidan enzimleri kodlayan gen bölgelerinde bulunan VDRE'lere bağlanarak antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırmasıyla ve oksidatif stresin indirgenmesiyle sonuçlandığı düşünülmektedir.<sup>6</sup> Fetal başlangıçlı kronik pek çok hastalığın temelinde epigenetik mekanizmalar suçlanmaktadır ve bu aşamada D vitamini, özellikle DNA demetilazının ekspresyonunu artırarak epigenetik mekanizmalara etki ettiği çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>7</sup>

Vitamin D'nin deri yoluyla emilimi kış boyunca güneş ışınlarının açısının değişmesi ve güneş ışığına maruziyetin azalması nedeniyle azalır. Koyu tenli insanlarda yüksek oranda bulunan melanin UVB ışınlarının emilimini bloke edeceği için D vitamini eksikliği görülebilir. Chron ve çölyak gibi hastalıklarda gastrointestinal emilim bozulduğu için, obesitede yağ dokusunda depolanması arttığı için yine D vitamini eksikliği için risk vardır. Genetik olarak da reseptör ve D vitamini bağlayıcı proteinler açısından gen ekspresyon farklılıkları görülebiliyor. Koyu tenli insanlarda D vitamini emiliminin azalmış olmasına rağmen osteoporozun geç görülmesi genetik faktörlerin de ne kadar etkili olduğunu göstermektedir. Kanda D vitamini ölçümü farklı birkaç metodla yapılabilmekte ve bu durumda yine çalışmalarda heterojinite yaratabilmektedir. RIA ve ELISA

yöntemlerinden high purified lipid kromatografi (HPLC) ve lipid koromatografi tandem spektroskopisi (LC-TS) gibi çeşitli yöntemlere kadar pek çok yöntem bulunmaktadır. Lipid kromatografi yöntemi altın standart yöntemdir ancak uygulanması zahmetli olduğu için çalışmaların çoğunda immünoassay yöntemleri kullanılmaktadır.

Üreme sistemindeki D vitamini rolü hem kadın hem erkek üreme sistemi üzerinde yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Reprodüktif dönemde olan kadınlarda yapılan çalışmalarda %20-90 oranında D vitamini eksikliği tespit edilmiştir.<sup>3</sup> Üreme sistemi D vitamini ilişkisini erkek ve kadın üreme sağlığı olarak iki bölümde ele almak gerekir.

## ERKEK REPRODÜKTİF SİSTEMİ VE D VİTAMİNİ

Sperm hücresinde VDR özellikle motilitenin sağlandığı boyun bölgesinde daha yoğun bulunmaktadır ve sperm motilitesinde D vitamini önemli rol oynar. Ayrıca akrozom reaksiyonunun da gerçekleşmesinde önemli katkıları vardır. Sperm başı oositle füzyon oluşturduğunda, fosfatidilinositol 4,5 bifosfatı hidrolize ederek inositol 1,4,5-trisfosfat (InsP3) salgılanmasına neden olan fosfolipaz C enjekte eder ve daha sonra InsP3 reseptörleri üzerinden, gelişim sürecini başlatan olayları aktive etmekten sorumlu olan bir kalsiyum salınımı üreten kalsiyum osilasyonları oluşur. Oluşan kalsiyum osilasyonları ile beraber polis-

perminin inhibisyonu, kromozom seperasyonu, polar cisimcik atılımı ve hücre proliferasyonu gerçekleşir. Ca osilasyonlarının oluşmasında D vitaminin önemli rolü vardır.<sup>7</sup>

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği ile androjen seviyesi düşüklüğü arasında korelasyon görülmüş ve D vitamini eksikliğinde takviyesi yapıldığında testosteron seviyesinde düzelme olduğu gösterilmiştir. Mevsimsel değişim olduğunda testosteron seviyesinde dalgalanma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.<sup>8</sup> Semen parametrelerinden ise *in vivo* olarak sperm motilitesini artırdığı ve akrozom rekasiyonunu indüklediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>9</sup> Jensen ve ark.nın yaptığı çalışmada vit D düzeyi 10 ng/ml altı olan ciddi eksiklik grubu ile 30 ngr/ml üstü olan normal düzeyli olan hasta grubu karşılaştırılmış ve eksiklik olan grupta testis hacimlerinin ultrasonografik olarak daha az olduğu, sperm motilitesinin daha düşük olduğu, serum hormon binding globulin (sHBG) seviyelerinin daha az olduğu, bunun yansımaları olarak da serbest androjen indeksinin daha yüksek olduğu, testosteron östrojen oranının daha az olduğu şeklinde sonuç bulunmuştur.<sup>10</sup> Cito ve ark.nın yaptığı derlemede hayvan çalışmalarında semen parametreleri açısından bakıldığında sperm motilitesi ve sayısı üzerine olan ilişki daha güçlü iken morfolojideki etki çok ön planda bulunmamıştır. Aynı derlemede insan çalışmaları sonuçlarına bakıldığında yine semen parametrelerinden motilite ve sayı üzerine etkisi varken, sperm morfolojisi ve gebelik oranları üzerinde daha az istatistiksel anlamlı sonuçlar bulunmaktadır.<sup>11</sup> Kendi kliniğimizde yapılan çalışmada total progresif motil sperm sayısının 5 milyon altı ve üstü olan ve *in vitro* fertilizasyon (IVF) tedavisi alacak olan hastaların D vitamini düzeyi karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, yıkama sonrası sperm sayısı düşüklüğü ile D vitamini eksikliği arasında orta derecede anlamlılık gösteren korelasyon bulunmuştur.<sup>12</sup>

## KADIN REPRODÜKTİF SİSTEMİ VE D VİTAMİNİ

Kadın reproduktif sistem dokularında VDR ekspresyonu ve D vitamini metabolizmasında rol alan enzimler, D vitamininin fizyolojik üreme sürecine dahil olduğunu düşündürmektedir. VDR granuloza hücre-

lerinde, desidua ve plasentada, endometrium ve fallop epiteli hücrelerinde ve hipofiz bezinde eksprese edilir. Plazenta, endometrium ve overde ayrıca 1 $\alpha$ -hidroksilaz eksprese edilmektedir ve bu durum bu dokuların 1,25 (OH) 2D3'ü lokal olarak sentezleyebildiğini göstermektedir. Plasentada 1,25(OH)2D3, plasental laktojen ekspresyonunu uyarır ve trofoblast ile endometrial desidua arasında kalsiyum taşınmasını düzenler. Sonuç olarak da miyometrial kasılmasını önleyerek feto-plasental ünitenin korunmasına yardımcı olur. Ayrıca trofoblastlarda progesteron ve estradiol üretimini düzenler. Endometrial stromal hücrelerde 1,25 (OH) 2D3, başarılı implantasyon için önemli olan HOXA10 gen ekspresyonunu düzenler. Granuloza hücrelerinde VDR'nin ekspresyonu, D vitamininin, steroidogeneze yer alan anahtar enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek seks hormon steroidogenezinde bir rolü olduğunu göstermektedir. Over hücrelerinde yapılan bir *in vitro* çalışma, 1,25 (OH) 2D3'ün progesteron sentezini %13, östradiol sentezini %9 ve östron sentezini %21 oranında uyardığını göstermiştir. Anti müllerian hormon (AMH) ve follikül stimule edici hormon (FSH) gen ekspresyonuna olan etkisi ile de follikülün maturasyonunun sağlanmasında önemli bir faktördür.<sup>13</sup>

D vitamini fekundubilité ilişkisine bakılan bir çalışmada 20 ng/ml altı D vitamini değerlerinde fekundubilitéde %45 azalma olduğu ve her 10ng/ml artışla fekundubilitéde %10 artış sağlandığı bulunmuştur.<sup>14</sup> Danimarka'da margarinlere D vitamini takviyesi yapıldığı dönemde infertil hastalarda canlı doğum oranlarında artış olup olmadığı araştırılmış ve takviye yapılan dönemde takviyenin kesildiği döneme göre bariz olarak canlı doğum oranlarında artış saptanmıştır. Bu durumun mevsimsel fark gösterip göstermediğine bakıldığında ise karanlık dönem denilen ekim ve mart ayları arasında takviye yapılan dönemde canlı doğum oranlarının daha yüksek olduğu görülmüş ve takviyenin mevsimden bağımsız olarak anlamlı katkısı olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>15</sup> D vitamini 20 ng/ml altı ve 20 ng/ml üstünde olan infertil kadınların IVF sonuçlarını karşılaştıran beş çalışmanın dahil edildiği metaanalizde eksiklik olan grupta klinik gebelik oranları arasında fark yokken (RR 0.88,% 95 CI 0.69-1.11),daha düşük canlı doğum oranı ile ilişkili bulunmuştur.(RR 0.76,% 95

CI 0,61-0,93).<sup>16</sup> D vitamininin oosit ve endometrium üzerindeki etkilerini incelemek amacı ile oosit donör ve alıcı olan hastalar 2 gruba ayrılmış. Her 2 grupta da hastalar 20ng/ml altı ve üstü olarak ikişer gruba daha ayrılmış. Donör grubunda 20 ng/ml altı olan hastalarda matür oosit sayısı daha düşük bulunsada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yine alıcı grupta implantasyon oranları açısından bakıldığında D vitamini eksikliği olan grupta daha düşük bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.<sup>17</sup> Chu ve ark. ise yaptıkları metanalizde, D vitamini eksikliğinin IVF sikluslarında canlı doğum oranlarını olumsuz etkilediğini savunmaktadır.<sup>18</sup> Iliata ve ark. ise hastaları 3 ayrı gruba ayırarak yeni bir metanaliz yapmışlar ve D vitamini 30 ng/ml altı ve üstü olan grup, D vitamini 20 ngr/ml altı ve üstü olan grup ve üçüncü olarak da D vitamini 20 ng/ml altı ve 30 ng/ml üstü olan grupları karşılaştırmışlardır. D vitamini yeterli olan grupta daha yüksek biyokimyasal gebelik (OR=1.43 [1.06-1.95]), devam eden gebelik (OR=1.29 [1.02-1.64]) ve canlı doğum (OR=1.74 [1.31 2.31]) oranları bulunmuşken, implantasyon ve abortus oranları benzer bulunmuş. Gruplar arasında elde edilen oosit sayıları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>19</sup> Bir başka çalışmada ise siklus başına blastokist oranı açısından D vitamini etkisi araştırılmış, yine 20 ng/ml altı ve üstündeki hastalar gruplandırılmış ve düzey 20 ng/ml üstünde olan hastalarda blastokist oranının daha iyi olduğu bulunmuştur. (OR=1.32, 95% [1.10-1.58], P=0.002) Ancak klinik gebelik (40.7% versus 30.8%, P=0.086) ve canlı doğum oranları (32.9% versus 25.8%, P=0.195) açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır.<sup>20</sup>

Bizim kendi kliniğimizde yapılan çalışmada ovulasyon indüksiyonu (OI) ve intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan infertil kadınlarla, fertil olan kadınların serum vitamin D seviyeleri karşılaştırıldı ve gebe kalmada etkisine bakıldı. Çalışma kış mevsiminde yapıldı ve her 2 grupta da D vitamini seviyeleri çok düşük bulundu. 25 (OH) D3 seviyelerinde infertil ve fertil grup [7,3 (3-25,5) ng/mL'ye karşı 6,8 (3,4-37,1) ng/mL, P=0,512] arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. IUI yapılan grupta gebe kalan ve kalmayanlar karşılaştırıldığında yine D vitaminin anlamlı etkisi olmadığı görüldü.<sup>21</sup> Yine bizim kendi

çalışmamızda over rezervi D vitamini ilişkisini incelemek amacıyla idiopatik premature over yetmezliği olan hastalarda D vitamini düzeyine bakıldı ve fertil olan grup ile karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.<sup>22</sup>

Polikistik over sendromu (PCOS) insülin rezistansı, tip 2 diabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve inflamasyon için risk taşımaktadırlar ve tüm bu gruptaki hastalıklar D vitamini eksikliğinde de görülmektedir. D vitamini ve PCOS'nu ilişkilendiren pek çok çalışma vardır. VDR polimorfizmleri ile PCOS gelişimi ve insülin direnci arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> D vitamini eksikliği, normal popülasyondaki reproduktif çağıdaki kadınlara göre PCOS'lu kadınlarda daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir.<sup>24</sup> Vitamin D'nin PCOS üzerine olan olumlu etkilerini insülin mtabolizması üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Vitamin D'nin intrasellüler ve extrasellüler kalsiyum metabolizmasında regülatör rolü ve pankreastaki beta hücrelerinden direkt insülin sekresyonunu uyarıcı etkisi bulunmaktadır. İnsülin direnci kronik inflamatuvar bir süreçtir ve D vitamini antiinflamatuvar etki ile rol almaktadır.<sup>25</sup> D vitamini takviyesi yapıldığında, insülin salgılanması, lipid profili, menstruel siklus ve foliküler gelişim üzerinde olumlu etkiler, glikoz ve C-peptid seviyelerinde ise azalma gösterilmiştir.<sup>26</sup> PCOS hastaları ile yapılan çalışmalarda en büyük kafa karıştırıcılardan biri obezitenin varlığıdır. Bazı çalışmalarda, D vitamini ve insülin direnci arasındaki ilişki sadece obez hastalarda görülmüştür. 25 (OH) D3'ün daha düşük serum seviyeleri, obez PCOS hastalarında (12.79±3.76 ng/mL), obez olmayanlara (29.27±8.10 ng/mL) göre daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, D vitamini düşüklüğü obezite ile ilişkili olup, PCOS varlığı ile ilişkili olmayabilir sonucuna da varan çalışmalar vardır.<sup>27</sup>

Endometriozis hastalarında 1 $\alpha$ -hidroksilazı kodlayan genin, ektopik endometriumda artmış ekspresyonu gösterilmiştir.<sup>28</sup> Endometriozisi olan kadınların endometrial dokularında daha fazla VDR eksprese ettikleri ve kontrol grubuna göre daha yüksek serum 25 (OH) D3 seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir.<sup>29</sup>

Preekilampsi (PE) ve gestasyonel diabet gelişimi ve D vitamini ilişkisi üzerine pek çok çalışma mevcuttur. PE'deki mevsimsel değişimler, kışın daha



yüksek insidans ile ve yazın daha düşük insidans ile görülmesi, D vitamini ve güneş ışığının PE gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>30</sup> PE'li kadınların dolaşımdaki 25 (OH) D3 seviyelerinin normotansif hamile kadınlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>31</sup> Haugen ve ark. tarafından yeni bir çalışmada, Norveç'teki 23.423 nullipar kadından oluşan bir kohortta, günde 400-600 IU D vitamini takviyesi alan kadınlarda, takviye almayan kadınlara kıyasla PE riskinde %27 azalma görülmüştür.<sup>32</sup> PE'ye neden olan patofizyolojik süreçlerde D vitamini veya eksikliğin nasıl yer alabileceği belirsizliğini korumaktadır, ancak PE ile bağlantısı geleneksel kalsiyum düzenleyici rolü dışındaki fonksiyonları yoluyla olabilir. Deneysel modellerde gösterildiği gibi maternal ve plasental immünolojik ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir.<sup>33</sup>

D vitamini polimorfizmleri insülin salınımı ve glukoz toleransının sürdürülmesi gibi metabolik mekanizmalarla da ilişkilendirilmiştir.<sup>34</sup> 1,25 (OH) 2D3 takviyesinden sonra glikoz ve insülin seviyelerinde düşüş gözlenen çalışmalar mevcuttur.<sup>35</sup>

D vitamini, çoğu fetal gelişimde rol oynayan 3.000'den fazla geni indükler. İlginç bir şekilde, daha sonraki yaşamlarında, gebelik sırasında düşük D vitamini serum seviyeleri olan annelerin çocuklarında astım, şizofreni, multipl skleroz, tip 1 diabetes mellitus ve insülin direnci gibi kronik hastalıklara daha sık rastlanmaktadır ve bu da olası bir mekanizma olarak intrauterin programlamayı düşündürür. İntrauterin ortamın bu uzun vadeli etkisinin altında yatan mekanizmalar henüz bilinmemektedir, ancak endokrin sistemde yapı ve işlevde kalıcı değişikliklere yol açan epigenetik mekanizmalar olduğu varsayılmaktadır.<sup>3</sup>

Bütün bu yapılan çalışmalarda D vit cut off düzeyleri osteoporoz için tanımlanmış D vit düzeyleri baz alınarak yapılmıştır. İnfertilite çalışmalarında kontrol grubu seçilen fertil grubun dahi kan D vit düzeyi genellikle literatürde tanımlanan kriterlere göre yetmezlik sınırları içinde tespit edilmektedir.

D vit eksikliği ya da yetmezliği durumunda takviyesinin D3 formunda ve genellikle depo form şeklinde yapılması kılavuz önerilerinde yer almaktadır. D vitamini düzeyinin monitörizasyonu sadece enzim

defekti olan metabolik problemlili hastalarda önerilmektedir.

## SONUÇ

Üreme sağlığında D vitamini etkisini gösteren in vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri mevcuttur. Ancak klinik çalışmaların metodolojisinde hasta grupları, etnik köken, mevsim, yaşam alanları homojen değildir. Çalışmalardaki kullanılan test yöntemleri ve analiz edilen D vit metabolitleri de farklıdır ve D vitamini bakılan ortam (serum veya follikül sıvısı) farklılık göstermektedir. D vitamini düzeyi bakılan kit, D vitamini düzeyi bakılma zamanı ve tedavi arasında geçen süre açısından da çalışmalar homojen değildir. Çalışmalarda donör veya otolog gamet kullanımı açısından da heterojenite mevcuttur. Ayrıca IVF sonuç kriterleri açısından farklı parametreleri alan (oosit, embriyo kalitesi, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı) çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle üreme sağlığında D vitamini klinik etkisini tanımlayabilecek optimal D vitamini düzeyi tanımlanması ve klinik olarak D vitamini taramasının rutin yapılması ya da D vitamini takviyelerinin rutin kullanılması önerileri yapılabilmesi için daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 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:** Nafiye Karakaş Yılmaz; **Tasarım:** Nafiye Karakaş Yılmaz; **Denetleme/Danışmanlık:** Nafiye Karakaş Yılmaz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Nafiye Karakaş Yılmaz; **Analiz ve/veya Yorum:** Nafiye Karakaş Yılmaz; **Kaynak Taraması:** Nafiye Karakaş Yılmaz, Banu Yüksel; **Makalenin Yazımı:** Nafiye Karakaş Yılmaz, Banu Yüksel; **Eleştirel İnceleme:** Nafiye Karakaş Yılmaz.

## KAYNAKLAR

- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: A systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 765-78. [Crossref] [PubMed]
- Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *N Engl J Med* 2007;357:266-81 [Crossref] [PubMed]
- Grundmann M, Versen-Höylich FV. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:146. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hausler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;25(4):543-59. [Crossref] [PubMed]
- Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and novel actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87-95. [Crossref] [PubMed]
- Masjedi F, Keshggar S, Agah F, Karbalaeei N. Association between sex steroids and oxidative status with vitamin D levels in follicular fluid of non-obese PCOS and healthy women. *J Reprod Infertil*. 2019;20(3):132-42.
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;314: 135-51. [Crossref] [PubMed]
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clinical Endocrinology*. 2010 73 243-8. [Crossref] [PubMed]
- Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Human Reproduction*. 2011;26: 1307-17. [Crossref] [PubMed]
- Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Andersson AM, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK, et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1875-85. [Crossref] [PubMed]
- Cito G, Cocco A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, et al. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2020;38(2):164-77. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Özdemir E, Tokmak A, Erkinç S, Yakut Hİ, Erkaya S, Yılmaz N. Association Between Vitamin D Levels and Semen Parameters in Infertile Males. *J Clin Anal Med*. 2015;6(Suppl 6):765-9.
- Muscogiuri G, Altieri B, Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):273-83. [Crossref] [PubMed]
- Jukic AM, Baird DD, Weinberg CR, Wilcox AJ, McConaughy DR, Steiner AZ. Pre-conception 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and fecundability. *Human Reproduction*. 2019;34(11):2163-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jensen A, Nielsen ML, Guleria S, Kjaer SK, Heitmann BL, Kesmodel US. Chances of live birth after exposure to vitamin D-fortified margarine in women with fertility problems: results from a Danish population-based cohort study. *Fertil Steril*. 2020;113(2):383-91. [Crossref] [PubMed]
- Shi Lv S, Wang JY, Wang XQ, Wang Y, Xu Y. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(6):1339-45. [Crossref] [PubMed]
- Banker M, Sorathia D, Shah S. Vitamin D Deficiency Does Not Influence Reproductive Outcomes of IVF-ICSI: A Study of Oocyte Donors and Recipients. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(2): 79-85. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chu J, Gallos J, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(1):65-80. [Crossref] [PubMed]
- Iliuta F, Pijoan JI, Lainz L, Exposito A, Matorras R. Women's vitamin D levels and IVF results: a systematic review of the literature and meta-analysis, considering three categories of vitamin status (replete, insufficient and deficient). *Hum Fertil (Camb)*. 2020;1-19. [Crossref] [PubMed]
- Walz NL, Hinchliffe PM, Soares MJ, Dhaliwal SS, Newsholme P, Yovich JL, et al. Serum Vitamin D status is associated with increased blastocyst development rate in women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):1101-11. [Crossref] [PubMed]
- Yılmaz N, Ersoy E, Tokmak A, Sargin A, Ozgu-Erdinc AS, Erkaya S, et al. Do Serum Vitamin D Levels Have Any Effect on Intrauterine Insemination Success? *Int J Fertil Steril*. 2018;12(2): 164-8.
- Ersoy E, Ersoy AO, Yildirim G, Buyukkagnici U, Tokmak A, Yılmaz N. Vitamin D Levels in Patients with Premature Ovarian Failure. *Ginekol Pol*. 2016;87(1):32-6. [Crossref] [PubMed]
- Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B: Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):741-9. [Crossref] [PubMed]
- He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7(6):4555-77. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(10):577-83. [Crossref] [PubMed]
- Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(10):757-63.
- Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(4):559-63. [Crossref] [PubMed]
- Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol* 2006;36(3):415-24. [Crossref] [PubMed]
- Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Vigano P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2273-8. [Crossref] [PubMed]
- TePoel MR, Saftlas AF, Wallis AB. Association of seasonality with hypertension in pregnancy: a systematic review. *J Reprod Immunol*. 2011;89(2):140-52. [Crossref] [PubMed]
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009;20(5): 720-6. [Crossref] [PubMed]
- Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011;186(10):5968-74. [Crossref] [PubMed]
- Ramos-Lopez E, Kahles H, Weber S, Kucic A, Penna-Martinez M, Badenhop K, et al. Gestational diabetes mellitus and vitamin D deficiency: genetic contribution of CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(8):683-5. [Crossref] [PubMed]
- Rudnicki PM, Molsted-Pedersen L. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1997;40(1):40-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]