

# Kadın Hastalıklarında Vitamin D Eksikliğinin Olası Rolünün İlgili Mekanizmalar ile Birlikte Değerlendirilmesi

## Assessment of the Possible Role of Vitamin D Deficiency with the Relevant Mechanisms in Gynecological Disorders

 Aydan ÇAĞLAYAN,<sup>a</sup>  
 Doruk Cevdi KATLAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Farmasötik Toksikoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Ankara

<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İstanbul Süleymaniye Kadın Doğum ve  
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Received: 09.03.2018

Received in revised form: 08.04.2018

Accepted: 20.04.2018

Available online: 04.06.2018

Correspondence:

Aydan ÇAĞLAYAN  
Hacettepe Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
aydanc@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** Giderek artan sayıda çalışma, vitamin D düzeylerindeki eksiklik/yetersizlik durumunun ve/veya vitamin D reseptörü (VDR) haberleşme yollarındaki polimorfizmlerin kadınlarda primer dismenore, polikistik over sendromu (PCOS), endometriozis, leiomyom (UM), erken yumurtalık yetmezliği (POF), subfertilite ve over kanserinin de dahil olduğu çok çeşitli jinekolojik/obstetrik/onkolojik rahatsızlığın patogeneğinde ya da etiolojisinde rol oynayabileceğine dikkat çekmektedir. Bununla birlikte vitamin D desteği uygulamasının özellikle PCOS, UM ve endometrioziste klinik/laboratuvar bulgularının iyileştirilmesi ya da çeşitli semptomlarının kontrol altına alınmasında ve over kanseri prognozunda olumlu katkılar sağlayabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca, vitamin D'nin otokrin ya da parakrin sinyal iletimi üzerinden sergilediği immün düzenleyici, anti-inflamatuar, anti-anjiyojenik ve anti-proliferatif özellikleri, ilgili rahatsızlıkların altında yatan olası mekanizmalar ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, bu derlemede, vitamin D eksikliğinin ya da yetersizliğinin kadın üreme sistemi rahatsızlıklarındaki olumsuz etkileri ilgili mekanizmalar ile birlikte kapsamlı şekilde değerlendirilmekte ve vitamin D desteği uygulamalarının olası faydaları sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D eksikliği; primer dismenore; polikistik over sendromu, endometriozis; leiomyom; erken yumurtalık yetmezliği; in vitro fertilizasyon; over kanseri

**ABSTRACT** A growing body of research points out that the low levels of vitamin D and/or polymorphisms at vitamin D receptor (VDR) signaling pathways might play a role in the pathogenesis or etiology of various gynecologic/obstetric/oncologic disorders including primary dysmenorrhea (PD), polycystic ovary syndrome (PCOS), endometriosis, leiomyoma (UM), premature ovarian failure (POF), subfertility and ovarian cancer. Moreover, it has been suggested that vitamin D supplementation might improve the clinical/laboratory findings and control the symptoms of diseases such as PCOS, UM or endometriosis, and might also provide a more favorable prognosis in ovarian cancer. Besides this, immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-proliferative features of vitamin D via autocrine/paracrine signalings have been associated with underlying mechanisms of all these diseases. Thus, in this review, the unfavorable effects of vitamin D deficiency/insufficiency in female reproductive system disorders are discussed comprehensively along with relevant mechanisms, and the possible benefits of vitamin D supplementation are also presented in detail.

**Keywords:** Vitamin D deficiency; primary dysmenorrhea; polycystic ovary syndrome; endometriosis; leiomyoma; premature ovarian failure; fertilization in vitro; ovarian cancer

Vitamin D, steroid hormon ailesine ait yağda çözünür bir vitamindir. Besinler dışındaki kaynaklardan sağlanabilmesi ve steroid prekürsöründen sentezlenebilmesi özelliğiyle bir pro-hormon olarak da kabul edilmektedir. Bireylerin vitamin D düzeyinin belirlenmesinde hem

ölçüm kolaylığı hem de dolaşımdaki uzun yarılanma ömrü nedeniyle 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] tercih edilen etkin bir biyogöstergedir. Kemikte, plasentada ve böbrek tübülüslerindeki 1 $\alpha$ -hidroksilazlar ile hidroksilasyona uğrayarak en güçlü vitamin D metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D]’yi oluşturur. Vitamin D’nin kendisi biyolojik aktiviteden yoksunken [1,25(OH)<sub>2</sub>D]’ye enzimatik dönüşümüyle çeşitli biyolojik aktivitelerden sorumlu hale gelir. [1,25(OH)<sub>2</sub>D], özgül, yüksek bağlama kapasitesine sahip ve çok sayıda dokuda mevcut olan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla aktivitesini gösterir. 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.<sup>1</sup>

1 $\alpha$ -hidroksilaz ve VDR’nin yumurtalık, endometriyum, desidua, plasenta gibi dişi üreme sistemi dokularındaki mevcudiyeti ve bu dokularda [1,25(OH)<sub>2</sub>D], [24,25(OH)<sub>2</sub>D] gibi vitamin D metabolitlerinin oluşması, vitamin D’nin kadın üreme sisteminde stereoidojenez, foliküler olgunlaşmaya, embriyo implantasyonuna, normal hamilelik sürecinin gerçekleşmesine katkı sağlaması, kalsiyum dengesi üzerinden fetal gelişimi desteklemesi, çeşitli plasental hormonların salgılanmasını düzenlemesi ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini sınırlandırması gibi çok çeşitli ve önemli biyolojik etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür.<sup>1,2</sup> Düşük vitamin D düzeyleri hamilelerde başlıca preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi hastalıklarla; hipokalsemik infantta, beyin, kalp, kas ve iskelet sistemini etkileyen rahatsızlıklarla; çocuklarda ise düzensiz kemik gelişimi, raşitizm, tip 1 diyabet, şizofreni ve astım ile ilişkilendirilmektedir.<sup>2</sup>

Bununla birlikte *in vitro* fertilizasyon (İVF) sonrası hamilelik oranlarında ve embriyo kalitesinde mevsimsel farklılıkların gözlenmesi, kuzey ülkelerinde yaşayan kadınlarda ovülasyon oranlarının uzun karanlık kış aylarında düşük bulunurken hamile kalma ve çoklu hamilelik oranlarının ise yaz aylarında yüksek bulunması gibi nedenlerle

melatonin, prolaktin, gonadotropin ve vitamin D gibi mevsimsel değişimlerden etkilenen hormonların işlevlerini, özellikle de vitamin D’nin kadın üreme sistemi hastalıklarındaki olası etkilerini araştıran çalışmalar ivme kazanmıştır.<sup>3</sup> Vitamin D eksikliğinin ağrılı adet görme (primer dismenore, PD), polikistik over sendromu (PCOS), endometriozis, leiomyom (miyoma uteri, fibroid, UM), erken yumurtalık yetmezliği (prematür over yetmezliği, POF), subfertilite ve over kanseri gibi kadın üreme sistemiyle ilişkili çok sayıda rahatsızlığın patogenezinde ve etiolojisinde rol oynayabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur.<sup>4,5</sup>

Dolayısıyla bu derlemede, literatürdeki mevcut insan ve hayvan çalışmaları ile *in vitro* çalışmaların sonuçları olabildiğince birarada değerlendirilerek vitamin D eksikliği ya da yetersizliğinin jinekolojik/obstetrik/onkolojik rahatsızlıklar üzerindeki olumsuz etkileri, konuya ilişkin ileri sürülen altta yatan olası mekanizmalar ve vitamin D desteği uygulamasının bu rahatsızlıklar üzerindeki olası faydaları ile birlikte kapsamlı şekilde sunulmuştur.

## VİTAMİN D VE PRİMER DİSMENORE

Vitamin D reseptörü (VDR)’nün uterusunda bulunması, ayrıca [1,25(OH)<sub>2</sub>D]’nin endometriyumda prostaglandinlerin sentezini engellemesi ile siklo-oksijenaz 2 (COX2)’nin baskılanması ve 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazın up-regülasyonu sonucu prostaglandin inaktivasyonunda artış sağlaması gibi etkileriyle PD’de ağrı kontrolünde olumlu etkileri olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>6,7</sup> Vitamin D düzeyleri <45 ng/ml altında olan PD’li kadınlarda gerçekleştirilen bir randomize kontrollü çalışmada tek yükleme dozu (300,000 IU) uygulanması sonucu 25(OH)D düzeyleriyle ağrı skorları arasında ters orantılı bir ilişki olduğu, üstelik çalışma başlangıcında en fazla ağrısı olan kadınların ağrı skoru en çok düşenler olduğu, bu süreçte kontrol gurubunda ağrı kesici ilaç kullanımı yüzdesinin %40 olduğu, hasta grubunda ise kullanıma ihtiyaç kalmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, vitamin D’nin hem ağrıyı azaltmada etkin olması hem de ağrı kesici ilaçlara gereksinimi azaltması sebebiyle PD’li kadınlarda ağrı kontrolünün sağlanması açı-

sından önemli olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>8</sup> Moini ve ark. (2016) tarafından yapılan bir diğer rando-mize kontrollü klinik çalışmada PD'li hastalara 8 hafta süreyle (50,000 IU/hafta) vitamin D desteği uygulanmış ve plasebo kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda vitamin D düzeyleri yüksek bulunmakla ( $p<0,001$ ) birlikte uygulama sonunda ve hatta uygulamadan bir ay sonra bile ağrı şiddetlerinin düştüğü ( $p<0,001$ ) rapor edilmiştir.<sup>9</sup> Ayrıca, ülkemizde yakın dönemde yapılan bir araştırmada 18-25 yaş arası PD'li kadınların kontrole kıyasla serum vitamin D düzeylerinin belirgin düşük ( $p=0,001$ ), ağrı şiddetinin değerlendirildiği görsel analog ölçeği (VAS) skorlarının ise yüksek ( $p=0,001$ ) bulunduğu, VAS skorları ile vitamin D düzeyleri arasında da zıt yönlü istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki ( $r=-0,713$ ,  $p=0,001$ ) bulunduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Mevcut veriler ışığında vitamin D'nin özellikle ağrı kontrolü başta olmak üzere çeşitli PD semptomları üzerinde önemli etkileri olabileceği düşünülmektedir.

## VİTAMİN D VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU

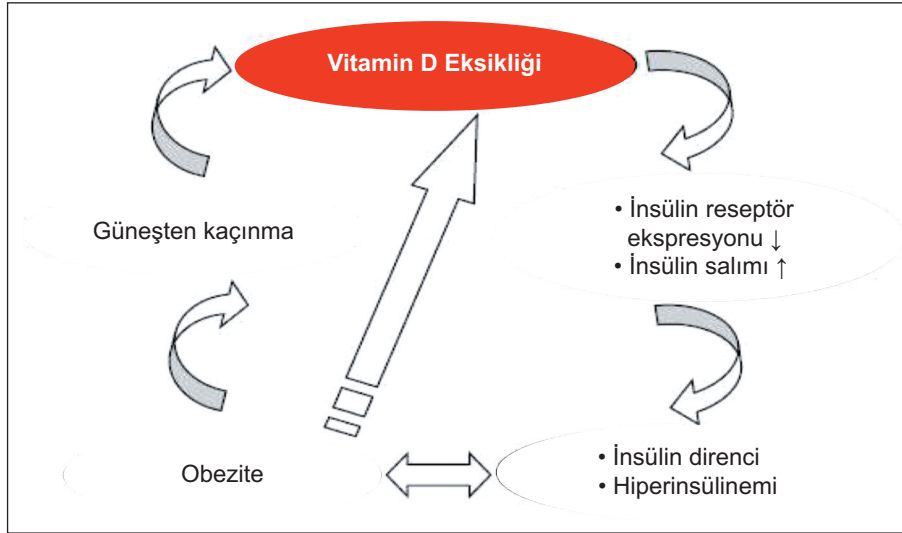
Polikistik over sendromu (PCOS) üreme çağındaki popülasyonun %18 (%15-20)'ini etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin aracılığıyla çok çeşitli gonadotropik ve metabolik değişikliklerin gözlemlendiği endokrin bir rahatsızlıktır. Polikistik over morfolojisi, oligo ve/veya anovülasyona yol açan ovülasyon disfonksiyon, menstrüel düzensizlik, ovülasyon infertilite, biyokimyasal (artmış yumurtalık/adrenal androjen salgılanması) ve klinik (hirsutizm, akne, alopesi) hiperandrojenizm bulguları ile karakterizedir.<sup>7,11-13</sup> PCOS'lu kadınlar tipik olarak çok sayıda oosit üretse bile bunların çoğunun kalitesi düşük olup doğurganlıkta azalmaya, zayıf implantasyona ve düşük yapma riskinde artışa neden olmaktadır.<sup>3</sup> Klinik belirtileri ve biyokimyasal değişimler arasında neden-etki ilişkisini tanımlamak çoğu kez zordur. Bununla birlikte PCOS, subklinik ateroskleroz prevalansında artış, obezite, insülin direnci (IR) ve buna bağlı gelişebilen tip 2 diyabet (T2DM), kompensatuvar hiperinsülinemi, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi çeşitli hastalık risk etmenleriyle de ilişkilendirilmektedir.<sup>13</sup>

## VİTAMİN D, POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE METABOLİK SENDROM-İNSÜLİN DİRENCİ-OBEZİTE İLİŞKİSİ

Vitamin D'nin insan genomunun %3'ünü düzenlediğine, özellikle de glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan önemli genleri etkilediğine<sup>14,15</sup> ve VDR gen polimorfizmlerinin PCOS'la ilişkilendirilen metabolik/endokrin bozukluklarda rol oynayabileceğine dair görüşler, PCOS'lu kadınlarda ortaya çıkan çeşitli metabolik rahatsızlıklarda vitamin D eksikliğinin olumsuz etkilerinin bulunabileceğini öneren çok sayıda araştırma tarafından desteklenmiştir.<sup>7,16,17-19</sup> PCOS'ta metabolik sendroma ilişkin parametrelerin kapsamlı şekilde değerlendirildiği ilk çalışma Wehr ve ark. (2009) tarafından 206 PCOS'lu hastada gerçekleştirilmiş ve hastaların %72,8'inin vitamin D düzeyinin yetersiz ( $<30$  ng/ml) bulunduğu, metabolik sendromlu PCOS'luların ise diğerlerine kıyasla daha düşük vitamin D düzeylerine (17,3 vs 25,8,  $p<0,05$ ) sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca, yapılan metabolik, endokrin, antropometrik ölçümler ve oral glukoz tolerans testleri sonucunda 25 (OH)D düzeyleriyle vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık/uyarılmış glukoz, glukoz cevap eğrisinin altındaki alan, açlık insülini, trigliserid, total kolesterol/HDL oranı arasında zıt yönlü korelasyonlar saptanırken; insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI) ve HDL ile arasında pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir.<sup>20-22</sup>

Genel olarak PCOS'ta vitamin D eksikliğinin obeziteyle birlikte insülin reseptör ekspresyonunu azaltarak ya da insülin üretimini/direncini artırarak glukoz transportunu bozup metabolizmasını değiştirdiği düşünülmektedir (Şekil 1).<sup>7,11</sup>

Vitamin D, IR ile ilişkili insülin salımının düzenlenmesi, insülin reseptör ekspresyonunun uyarılması, insülin duyarlılığının değişimi ve inflamatuvar sitokinlerin baskılanması gibi çeşitli doğrudan ve dolaylı etkileriyle glukoz metabolizmasında görev almaktadır.<sup>4,24</sup> İnsülin salımı üzerindeki doğrudan etkisini pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde eksprese olan VDR'nin aktivasyonu aracılığıyla göstermektedir. Bu hücrelerde CYP27B1 ekspresyonunun da olmasıyla [1,25(OH)<sub>2</sub>D] bölgesel olarak üretilmekte ve bu durum parakrin etkinin gözlenmesine olanak sağ-



ŞEKİL 1: PCOS'lu kadınlarda vitamin D eksikliğinin etkileri ve nedenleri.<sup>23</sup>

lamaktadır. Vitamin D'nin insülin duyarlılığı üzerinde doğrudan etkisi ise periferik insülin hedef hücrelerinde insülin reseptörlerinin ekspresyonunu uyarması aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ayrıca, hem insülin salımı hem de insülin duyarlılığı kalsiyum-bağımlı yollar olduğundan vitamin D bu yolları pankreas hücre membranlarında/insülin-duyarlı dokularda kalsiyum konsantrasyonunda/akışında meydana getirdiği değişimlerle dolaylı yoldan etkileyebilmektedir.<sup>7,24</sup> Vitamin D cevap elementlerinin (VDREs), insan insülin reseptör geninin (hIR) promotör bölgesinde bulunmasının ve bu genin transkripsiyonunun 1,25-(OH)<sub>2</sub>D ile aktive olmasının da vitamin D'nin insülin aracılıklı işlevler üzerindeki olası rolüne katkı sağladığı düşünülmektedir.<sup>25-27</sup> Ek olarak, çeşitli VDR gen polimorfizmleri de IR ve serum insülin düzeyleriyle ilişkilendirilmektedir.<sup>17,28</sup>

Literatürde çelişkili veriler mevcut olsa da vitamin D eksikliği, IR ve obezitenin birbirleriyle ilişkili olduğuna dair çalışmalar dikkat çekicidir. Genel olarak kesitsel çalışmalardan elde edilen veriler gerek insülin duyarlılığının doğrudan ölçümüyle onaylanması, gerekse de dolaşımdaki düşük 25(OH)D düzeyleriyle IR arasında bir korelasyon olduğunu bildirmektedir.<sup>29</sup> 25(OH)D düzeyleriyle açlık-uyarılmış glukoz ve açlık-uyarılmış insülin arasında zıt yönlü bir ilişki kurulurken;<sup>22</sup> düşük vitamin D düzeyleriyle IR'nin korele olduğu gözlen-

miştir.<sup>30</sup> 291 PCOS'lu hastayla yapılan bir çalışmada, 25(OH)D düzeyleriyle obezite arasında zıt yönlü bir ilişki saptanmış, ayrıca VKİ-bağımlı olarak bu eksikliğin IR ile de ilişkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>31</sup> Bununla birlikte ciddi düzeyde vitamin D eksikliği olan PCOS'lu kadınların VKİ'den ve belkalça oranından bağımsız olarak IR geliştirmeye daha yatkın oldukları bildirilmiştir.<sup>32</sup> Diğer taraftan Thomson ve ark. (2013), yaşam tarzı değişikliği programına ilişkin iki kohort çalışmanın retrospektif analizini yaptıklarında, fazla kilolu/obez ve vitamin D eksikliği (%98) ya da yetersizliği (%2) olan PCOS'lu kadınların 25(OH)D düzeylerindeki mevsimsel artışın bel-çevresi ve kolesterol düzeyleriyle ters orantılı olmasıyla, mevsimsel vitamin D artışlarının PCOS'lu kadınlarda obezite ve dislipidemi üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>13</sup> Yakın dönemde Joham ve ark. (2016) da fazla kilolu PCOS'lu kadınların vitamin D düzeylerinin fazla kilolu kontrol grubundakilere kıyasla (31.6 vs 46.1 nmol/l, p=0.01) düşük bulunduğunu; PCOS ile vücut yağ yüzdesi, vitamin D ile IR arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler olduğunu bildirmişlerdir.<sup>33</sup>

Bazı çalışmalarda vitamin D ve IR arasındaki ilişkinin sadece obez PCOS'lularda görülmesi, D vitamini eksikliğinin doğrudan PCOS gelişim riski yerine PCOS'un karakteristik özellikleri olan IR ve obeziteyle ilişkilendirilmesinin ve hatta obezitenin

bir nedeni olarak görülmesinin daha doğru olacağını düşündürmüştür.<sup>20,30,31,34</sup> Diğer taraftan PCOS'lu hastalarda obezitenin yaygın görülüp vitamin D eksikliği prevalansının yüksek bulunması vitamin D'nin yağda çözünür karakteri ve büyük miktarda adipoz dokuda dağılmasına ve dolayısıyla biyoyararlanımının düşük olmasına bağlanmaktadır. Ayrıca obez bireylerin güneş ışığına maruz kalabilecekleri doğa sporları gibi etkinliklere daha nadir katılarak ciltlerinde vitamin D sentezinin daha az yapılması da bir diğer etmen olarak gösterilmektedir.<sup>13</sup> Özetle PCOS'lu kadınlarda vitamin D eksikliğinin obezite gelişimiyle neden/sonuç ilişkisi tam netlik kazanmış değildir. PCOS'ta vitamin D ve IR'nin nedensel olarak mı birbiriyle ilişkili olduğu ya da hastalığın karakterizasyonunda yer alan birbirinden bağımsız iki ayrı etmen mi oldukları da henüz aydınlatılamamış bir tartışma konusudur.

Diğer taraftan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) yüksek reaktif özellik gösteren moleküllerden oluşan heterojen bir gruptur. Glukoz başta olmak üzere fruktoz, galaktoz gibi indirgen şekerlerin proteinlerdeki serbest aminoasitler, lipitler ve nükleik asitler ile enzimatik olmayan bir yolla spontan etkileşimi sonucu oluşurlar. AGEs'in AGE reseptör (RAGE) gibi hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasıyla reaktif oksijen bileşikleri (ROS) ve öncül inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyardığı gösterilmiştir.<sup>35</sup> Fizyolojik koşullarda AGEs oluşumu yavaş gerçekleşen bir süreç olsa da PCOS patofizyolojisine önemli katkısı olan IR'nin vücutta yumurtalıkların da dahil olduğu çoğu organda birikme eğilimi gösteren bu ürünlerin oluşum hızını artırabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Hücre düzeyinde PCOS'lu kadınların teka ve granüloza hücre katmanlarında AGE ve RAGE proteinlerinin aşırı ekspresye olduğu gösterilmiştir. PCOS'lu kadınların serum AGE düzeylerindeki artış ve bu moleküllerin yumurtalık teka ve granüloza katmanlarında birikimi AGEs'in yumurtalık yapı ve fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.<sup>4</sup> Yakın dönemde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan kadınlar PCOS olan ve olmayanların aynı gruba dahil edildiği iki ayrı gruba ayrılmış ve ilk gruba her hafta 50.000 IU vitamin D<sub>3</sub> oral yoldan 8 hafta süreyle

verilmiştir. PCOS'lu kadınlarda vitamin D desteğiyle serum anti-müllerian hormon (AMH) düzeylerinde belirgin azalma gözlenirken serum RAGE düzeylerinde artış kaydedilmiş; buna karşılık PCOS olmayan kadınlarda bu değişimler gözlenmemiştir.<sup>36</sup> Düşük AMH düzeylerinin PCOS'lu kadınlarda FSH'ya folikül duyarlılığını artırarak ovülasyon işlevinin gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Serum çözünür RAGE düzeylerinin de AGEs ile bağlanmak için RAGE molekülleriyle yarışmasının inflamatuvar yanıtların baskılanmasında yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Vitamin D eksikliğinin serum dehidroepiandrosteron (DHEA), testosteron, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), serbest androjen indeksi (FAI) gibi çeşitli hiperandrojenizm biyokimyasal göstergelerinin vücuttaki dengesini bozduğuna dair de çalışmalar mevcuttur. 100 PCOS'lu hastada yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeylerinin testosteron, DHEAs düzeyleri ve LH/FSH oranı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Vitamin D ile LH/FSH oranı arasındaki belirgin ilişkiye dayanarak vitamin D düzeyinin PCOS hastalarındaki hormon disregülasyonuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bir başka çalışmada ise vitamin D ile serbest/total testosteron ve FAI arasında ilişki gözlenirken SHBG ile anlamlı bir ilişki varlığı belirtilmiştir.<sup>22</sup> Pal ve ark. (2012)'nin yaptıkları tek kollu, açık çalışma ile fazla kilolu ve vitamin D eksikliği bulunan kadınlara 3 ay boyunca vitamin D (3533 IU/gün, sonradan 8533 IU/güne çıkarılmıştır) ve kalsiyumun (530 mg/gün) birlikte uygulanmasıyla metabolik ve hormonal parametrelerdeki değişimler araştırılmıştır. Kombine tedavi sonucu total testosteron (p=0.036) ve androstendion (p=0.090) düzeylerinin düştüğü, temel kan düzeyleri 120/80 mmHg ve 25(OH)D düzeyleri <20 ng/ml olan katılımcılarda kan basıncı değerlerinin gerilediği; buna karşılık glukoz ve insülin metabolizmasında herhangi bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>37</sup> Genel olarak fazla kilolu ve vitamin D eksikliği bulunan PCOS'lu kadınlarda vitamin D ile beraber kalsiyum uygulamasının androjen ve kan basıncı düzeylerinde iyileştirici etkiye sahip olabileceği ileri sürülmüştür.

Özetle, vitamin D'nin PCOS gelişimini, gen transkripsiyonu ve insülin metabolizması ile ferti-

litenin düzenlenmesini bozan hormonal değişiklikler aracılığıyla etkilediği düşünülmektedir.<sup>13</sup> Obezite, vitamin D'nin adipoz dokuda birikmesi ve hirsutizm nedeniyle güneşlenmekten kaçınma gibi durumların etkisiyle PCOS'lu kadınların %67-85'sinde vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) görülmektedir.<sup>7,11,13</sup> Literatürde vitamin D eksikliğinin, obezite, IR, menstrüel disfonksiyon, kardiyovasküler olumsuzluklar, infertilite gibi PCOS ile ilişkili durumlara katkısı olabileceğini ileri süren çok sayıda çalışma mevcuttur.<sup>4,6,7,11,20-22,30,36,38-41</sup> Ancak PCOS'lu kadınların vitamin D düzeylerinin değişmediği, düşük ya da yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur.<sup>16,21,28,42,43</sup> Literatürde her ne kadar düzey farklılıkları tespit edilmiş olsa da PCOS'lu olan ve olmayan kadınlarda vitamin D eksikliği prevalansının birbirine denk olduğu düşünülmektedir.<sup>13</sup>

Bununla birlikte, araştırmalarda küçük hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmesi, karışıklığa neden olan etmenlerin düzenlenmemesi, serum 25(OH)D düzeylerinin tayininde farklı yöntemlerin kullanılması, çalışma sürelerinin farklı olması, deneysel müdahale içeren çalışmalarda farklı vitamin D destekleri/dozlarının seçilmesi ve genel popülasyonda optimal vitamin D düzeyinin tam olarak bilinmemesi gibi nedenlerle vitamin D ve PCOS'la karakterize metabolik rahatsızlıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren iyi tasarlanmış, placebo kontrollü, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### VİTAMİN D, POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM İLİŞKİSİ

PCOS'lu kadınlarda vitamin D eksikliğiyle yüksek total kolesterol, sistolik-diyastolik kan basıncı, C-reaktif protein ve trigliserit düzeyleri ve düşük HDL kolesterol düzeyi ilişkilendirilirken, farklı dozlarda/sürelerde vitamin D desteğiyle bu parametrelerde iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>24,38,44</sup> Vitamin D eksikliği bulunan 50 PCOS'lu kadının dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada vitamin D desteğinin (50,000 IU/20 günde bir, 60 gün) kardiyovasküler risk etmenleri üzerine etkisi araştırıldığında, total kolesterol, trigliserid, VLDL düzeylerinin anlamlı ölçüde

düştüğü, ancak HDL LDL, apolipoprotein ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerindeyse belirgin bir değişim gözlenmediği rapor edilmiştir.<sup>44</sup> Yakın dönemde ise Mishra ve ark. (2016) tarafından 44 PCOS'lu kadında yapılan bir çalışmada bu hastaların vitamin D düzeylerinin sağlıklı kontrole kıyasla düşük bulunduğu ve beraberinde hiperinsülinemi, artmış IR ve belirgin dislipidemi gibi kardiyovasküler risk etmenlerine sahip oldukları rapor edilmiştir.<sup>39</sup>

#### VİTAMİN D, POLİKİSTİK OVER SENDROMU, MENSTRÜEL DÜZENSİZLİKLER VE İNFERTİLİTE İLİŞKİSİ

Vitamin D eksikliğinin serum kalsiyumu ve vitamin D ile düzenlenen paratiroid hormonu (PTH) üretimini artırdığı ve artan PTH'nın PCOS ve anovülatör infertilite, yüksek testosteron düzeyleriyle ilişkili bulunduğu bilinmektedir.<sup>31</sup> Dolayısıyla vitamin D eksikliği ve beraberinde diyetsel kalsiyum alımı azlığının PCOS ile ilişki menstrüel düzensizliklerde etkin olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>13</sup> Bununla birlikte gerekli PTH düzeylerinin sağlanmasında ve sürdürülmesinde vitamin D düzeylerinin kalsiyuma kıyasla daha etkin olduğu ileri sürülmektedir.<sup>45</sup> Ancak, düşük kalsiyum düzeylerinin yüksek serum testosteron düzeyleriyle ilişkilendirilmesi, düşük kalsiyum alımının PCOS'taki hormonal bozukluklara da olumsuz katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.<sup>16</sup>

Diğer taraftan VDR'ler, yumurtalıklarda östrojen üretiminde önemli rol oynamaktadır. Vitamin D östrojen biyosentezini hem aromataz gen ekspresyonunu doğrudan düzenleyerek, hem de hücre dışı kalsiyum homeostazını sağlayarak dolaylı yoldan kontrol etmektedir.<sup>1</sup> İnsan yumurtalık dokusunda östrojen ve progesteron üretiminin 1,25(OH)<sub>2</sub>D ile uyarılması ve testosteron üretiminde herhangi bir etkinin olmaması vitamin D'nin aromataz aktivitesindeki artışla ilişkili olması açıklanmaktadır. Aromataz gen ekspresyonunun PCOS foliküllerinde kontrole kıyasla düşük bulunması, luteinize edici hormon (LH) düzeylerinin yüksek bulunması ve bu hiperluteinize mikroçevrenin etkisiyle pre-ovülatör foliküllerce foliküler progesteron ve östradiol üretiminin düşmesinin fertilité üzerine olumsuz etkilerinin olabi-

leceği ileri sürülmektedir.<sup>13</sup> Bu konuda yapılan hayvan çalışmaları da vitamin D ya da VDR eksikliği sonucu yumurtalıklarda aromataz aktivitesinin düştüğünü ve folikülojenezin bozulduğuna işaret etmektedir.<sup>1</sup> Ayrıca PCOS'ta obezite ve IR gibi metabolik rahatsızlıkların da fertilité üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir.<sup>6</sup>

Asadi ve ark. (2013) ilk kez randomize kontrollü bir çalışmayla 110 PCOS'lu infertil kadında rahim içi aşılama (İÜİ) başarı oranları diğer bir ifadeyle fertilité üzerine vitamin D'nin etkilerini araştırmışlardır. Endometriyal kalınlığın vitamin D grubunda farklı bulunduğunu, hamilelik sonucu dominant foliküllerin sayısı, İÜİ döngü süreleri ve İÜİ için kullanılan insan menopozal gonadotropin (HMG) dozunda bir farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir. PCOS'lu kadınlarda vitamin D'nin İÜİ döngüsü boyunca endometriyal proliferasyonu indüklediği sonucuna varmışlardır.<sup>40</sup>

Vitamin D'nin yumurtalık granüloza hücrelerinde AMH üretim paternini ve folikül FSH duyarlılığını değiştirdiği, dolayısıyla yumurtalık folikül gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Irani ve ark. (2014) yaptıkları çalışmalarla mevsimsel değişkenlik göstermekle birlikte sağlıklı bireylerde 25 (OH)D düzeylerinin AMH düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini, vitamin D desteğiyle PCOS'u tetiklediği düşünülen AGEs'i bağladığı düşünülen serum pro-inflamatuar sRAGE'de artış gözlediklerini ve bu hastalarda artış gösteren serum AMH düzeylerinin de düştüğünü bildirmişlerdir.<sup>36,41</sup> Özetle, vitamin D desteğiyle AMH düzeylerinin düşmesi ve dolaşımdaki sRAGE oranlarının artmasıyla PCOS hastalarında anti-inflamatuar sürecin başlayarak folikülojenezin düzene girdiği düşünülmektedir.

Wehr ve ark. (2011) takip eden dönemde, PCOS'lu kadınlara vitamin D (20,000 IU vitamin D/hafta, 24 hafta) uygulanmasıyla endokrin ve metabolik parametrelerdeki değişimi araştıran bir pilot çalışma yapmışlardır. Çalışmayı tamamlayan ve daha önce menstrüel rahatsızlıkları mevcut olup seyrek adet gören/göremeyen 46 kadından 12 hafta sonra 14'ünün (%30,4) menstrüel sıklığında, 24 hafta sonra ise adet görmelerinde olumlu gelişme-

ler kaydedildiği bildirilmiştir. Ayrıca vitamin D desteğiyle 24 hafta sonunda açlık ve uyarılmış glukoz, C-peptid, trigliserid ve östrojen düzeylerinin düştüğü, total kolesterol ve LDL düzeylerin ise yükseldiği rapor edilmiştir. Araştırmacılar, PCOS'ta vitamin D desteğinin glukoz metabolizması ve menstrüel sıklık üzerine yararlı etkileri olabileceği görüşüne varmışlardır.<sup>38</sup> Li ve ark. (2011) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PCOS'lu kadınlarda vitamin D düzeylerinin PCOS olmayanlarınkine kıyasla düşük olduğunu (11 ng/ml vs 17 ng/ml), Mahmoudi ve ark. (2010) ise tam tersine kontrole (19.4 ng/ml) kıyasla yüksek serum düzeyleri (29.3 ng/ml) ölçtüğünü bildirmişlerdir.<sup>21,43</sup> Vitamin D desteğinin PCOS'ta normal menstrüel döngüleri sağlaması bakımından üreme fonksiyonlarını geliştirici etkisi olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>24</sup> Bununla birlikte, bu hastalığı taşıyan ve hirsutizm görülen kadınların vitamin D düzeyleri de VKİ'si eş değer kadınlarınkine kıyasla düşük bulunmuş ve bu durum vitamin D'nin androjenler ya da SHBG ile ilişkilendirilmesini desteklemiştir.<sup>22,24,46</sup>

Ott ve ark. (2012) PCOS'lu 91 anovülatör infertil ve klomifen sitrat stimülasyonu uygulanan kadınla gerçekleştirdikleri prospektif kohort çalışmada, çok değişkenli sınaama tekniğiyle (VKİ ve 25(OH)D eksikliği, kestirim etmenleri), folikül gelişimi ve hamileliği değerlendirmişler, çok değişkenli regresyon analiziyle 25(OH)D düzeyi <10 ng/ml olanların folikül gelişim şansının %67 ve hamile kalma olasılığının %76 azaldığını rapor etmişlerdir.<sup>47</sup> Bununla birlikte, Pal ve ark. (2016) çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmanın analizi sonucunda, ovülasyon indüksiyonu yapılan PCOS'lu kadınlarda yeterli 25(OH)D düzeylerinin doğurganlık başarısını artırdığını, hamile kalmayı isteyenlerin düzeyinin  $\geq 45$  ng/ml (112.5 nmol/l) üzerinde olmasıyla optimal sonuçlar elde edilebileceğini, üreme eşik değerinin altındaki düzeylerin ovülatör disfonksiyona neden olabileceğini, üzerindeki düzeylerin ise endometriyal reseptiviteyi yani embriyonun kabul edilebilirliğini destekleyeceğini ileri sürmüşlerdir. Dolayısıyla, ileriki dönem çalışmalarda üreme için mutlaka optimal bir eşik düzeyin belirlenmesi gerekliliğine dikkat çekmişlerdir.<sup>48</sup>

## VİTAMİN D, POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE VİTAMİN D GEN POLİMORFİZMLERİ/GENETİK RAHATSIZLIKLAR

Literatürde vitamin D ile ilişkili gen varyantlarının PCOS riski ve fenotipiyle ilişkisinin araştırıldığı çok çeşitli çalışmalar mevcuttur.<sup>6,12,49</sup> Bu konuda ilk yapılan araştırmalarda VDR gen polimorfizmlerinin insülin duyarlılığı ve PTH düzeyleri ile belirgin ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>50,51</sup> Mahmoudi ve ark. (2009), VDR gen Fok-I, Bsm-I, Apa-I ve Taq-I polimorfizmlerinin PCOS ile ilişkisini ve bu polimorfizmlerin PCOS'ta görülen IR'ye katkısını araştırmışlardır. VDR Apa-I polimorfizminin PCOS ile ve Fok-I polimorfizminin ise serum insülin düzeyleri ve IR ile ilişkili olup PCOS patolojisine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>17</sup> Ayrıca, Wehr ve ark. (2011), Cdx2 polimorfizmini düşük açlık insülini (p=0,039), düşük insülin direnci (HOMA-IR) (p=0,041) ve yüksek kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksiyle (p=0,012); Apa-I'ye ise düşük testosteron düzeyleriyle (p=0,028) ilişkilendirmişlerdir.<sup>28</sup> VDR genindeki VDR Taq-I T/C (rs731236) ve Apa-I A/C (rs7975232) gen polimorfizmlerinin, 150 PCOS'lu kadında araştırıldığı bir başka çalışmada ise hasta grubunun serum 25(OH)D düzeylerinin sağlıklı kontrole kıyasla belirgin düşük olduğu, ayrıca Taq-I CC genotip ve C alelinin artmış PCOS riski ile ilişkili olduğu; buna karşılık Apa-I polimorfizminin bu riskle ilişkili olmadığı bildirilmiş ve obezite-VDR Taq-I genotip etkileşimleri olduğu vurgulanmıştır.<sup>18</sup> Yakın dönemde yapılan bir başka çalışmada ise 260 PCOS'lu kadın, hastalığın şiddetine göre şiddetli/orta düzeyde klinik semptomlar gösterenler olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve kontrol grubuyla beraber bu gruplarda VDR geni (rs757343) A/G tek nükleotid polimorfizmi (SNP) araştırılmıştır. Çalışma sonucu bu SNP, PCOS riskiyle ilişkili bulunmasa da PCOS fenotipinin şiddetiyle (özellikle A aleli, %74 oranında şiddetli PCOS fenotipinin gelişmesiyle) ilişkili bulunmuştur.<sup>19</sup> Ayrıca 504 PCOS'lu kadında genetik erişkin tip hipolaktazya (ATH) ile metabolik ve endokrin parametreler arası ilişki incelendiğinde ATH'nin PCOS'a yakınlık ve kötü metabolik profille ilişkilendirildiği, bel-kalça oranı, HbA1c ve Ferriman-Gallwey hirsutizm skorları ve 25(OH)D düzeylerini olumsuz etkileyebileceği rapor

edilmiştir. Ayrıca, yüksek kalsiyum alımı olan PCOS'lu kadınlarda düşük kalsiyum düzeyleri olanlara kıyasla testosteron ve androstendion düzeylerinde düşüş ve HDL düzeylerinde artış belirlenmiştir.<sup>16</sup> Al-Daghri ve ark. (2014) tarafından 570 kişi (285 metabolik sendromlu, 285 kontrol) ile yapılan kesitsel çalışmada ise obezite, düşük HDL ve T2DM gibi metabolik sendrom bileşenleri VDR gen polimorfizmleriyle ilişkilendirilmiş; Fok-I genotipinin T2DM riskine karşı koruyucu ve iyileştirici etkilerinin olduğu, Bsm-I'in ise her ne kadar düşük HDL düzeyleriyle ilişkilendirilse de diyabet riskini artırdığı, Apa-I genotipine sahip olanlarda ise nadiren vitamin D eksikliği görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>52</sup> Dasgupta ve ark. (2015) tarafından 250 PCOS hastası kadında gerçekleştirilen bir çalışmada sadece Cdx2 polimorfizmi hasta gruplarıyla kontrol arasında farklı bulunmuş, dolayısıyla bu SNP'in PCOS fenotipine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca Cdx2 genotipi testosteron düzeyleriyle; Fok-I ise infertilite varlığıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>53</sup>

Sonuç olarak PCOS'ta VDR genine ait çok çeşitli polimorfizmler (Taq-I, Bsm-I, Fok-I, Apa-I, Cdx-2) ve ilişkili olabileceği durumlar gösterilmiş olsa da elde edilen veriler arası tam bir tutarlılık ve netlik bulunmamaktadır. Bu duruma küçük hasta gruplarının seçilmesi, farklı laboratuvarlarca farklı genotipleme tekniklerinin kullanılması ve PCOS'lu kadınlarda fenotipik ifadeyi etkileyebilen çeşitli genetik/çevresel etkilerin neden olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>12</sup> Ayrıca VDR gen varyantlarının LH, SHBG ve testosteron düzeylerine etkisiyle PCOS patogenezinde yer aldığı ileri sürülmekte olup vitamin D sentezi, hidroksilasyonu ve transportuna katılan diğer genlerin de birlikte ve kapsamlı şekilde PCOS ile ilişkisinin araştırılması gerekmektedir.<sup>50,54</sup>

## POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA VİTAMİN D DESTEĞİNİN OLASI YARARLARI

Klinik çalışmalar vitamin D veya analoglarının insülin salgılanması, lipit profili (dislipidemi), menstrüel döngü sıklığı, foliküler gelişim, fertilitenin sağlanması, IR indeksi, açlık/uyarılmış glukoz, androjen ve C-peptid düzeyleri, dislipidemi (triglise-



ritler ve HDL) üzerinde, PCOS'un çeşitli klinik/ laboratuvar bulguları/semptomlarının giderilmesinde ya da iyileştirilmesinde olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir.<sup>38,55-59</sup> Xue ve ark. (2017) tarafından yapılan bir meta-analizde vitamin D desteğinin PCOS'lu hastaların metabolizma ve hormonal parametreleri üzerine etkisini araştıran 16 klinik çalışma değerlendirilmiştir. PCOS ve plasebo gruplarının serum 25(OH)D düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı ( $p=0,06$ ), ancak destek sonrası PCOS'lu hastaların vitamin D düzeyinin anlamlı ölçüde yükseldiği ( $p<0,00001$ ), serum PTH ( $p=0,003$ ) ve trigliserit ( $p=0,006$ ) düzeylerinin ise azaldığı, serum HOMA-IR, QUICKI, LDL, DHEAs, serbest ve total testosteron düzeylerindeyse herhangi bir değişiklik gözlenmediği rapor edilmiştir. Ayrıca yapılan alt grup analizlerinde PCOS'luların serum trigliserit düzeylerinin düşük doz vitamin D (<50,000 IU) ile azalırken ( $p=0,03$ ), yüksek dozlarda ( $\geq 50,000$  IU) bu etkinin gözlenmediği ( $p=0,17$ ) vurgulanmıştır.<sup>60</sup> Örneğin Rashidi ve ark. (2009) yaptıkları bir pilot çalışmada, PCOS'lu kadınlarda vitamin D-kalsiyum desteğinin metforminle birlikte üç ay süreyle uygulanmasını takiben üç aylık izlem sonucu dominant folikül ( $\geq 14$  mm) sayısında istatistiksel açıdan anlamlı artış ( $p=0,03$ ) gözlendiğini, dolayısıyla bu hastalarda anovülasyon ve oligomenorenin tedavisinde yararlı etkilerinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>55</sup> Bu araştırmanın sonuçlarını destekler nitelikte yapılan randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada 8 hafta süreyle 50.000 IU oral vitamin D desteğinin PCOS'lu hastaların serum trigliserit düzeylerini düşürdüğü ( $138\pm 22$  mg/dl vs.  $117\pm 20$  mg/dl,  $p=0,03$ ) bildirilmiştir.<sup>60</sup> Asemi ve ark. (2015) ise 6 ay süreyle 4,000 IU/gün vitamin D desteğiyle PCOS'luların PTH düzeylerinde belirgin bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Artan vitamin D düzeylerinin negatif geri-besleme mekanizmasıyla serum PTH düzeylerini düşürdüğü; vitamin D'nin ise serum trigliserit ve PTH üzerindeki etkilerinin PTH üzerindeki baskılayıcı rolüyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. PTH düzeyindeki artışın plazma post-heparin lipolitik aktivitesini düşürdüğü bilinmekte ancak trigliseritlerin periferik olarak uzaklaştırılabileceği de diğer bir görüş olarak ileri

sürülmektedir. Vitamin D, lipoprotein lipaz gen ekspresyonunu artırarak lipoprotein partiküllerinin uzaklaştırılmasını sağlamakta; ayrıca ters kolesterol transportunda makrofaj fonksiyonunu düzenlemekte, kolesterolü makrofajlardan alarak HDL partiküllerinin artmasına ve serum trigliserit düzeylerinin düşmesine neden olabilmektedir.<sup>61</sup> Diğer taraftan Garg ve ark. (2015)'nin yaptıkları prospektif çift körlü randomize kontrollü bir çalışmada metformin verilen PCOS'lu hastalarda 6 ay süreyle 4,000 IU/gün vitamin D desteğinin insülin kinetikleri (insülin duyarlılığı-IS/direnci-IR) ve bazı kardiyovasküler risk etmenleri üzerinde herhangi bir değişiklik yaratmadığı bildirilmiştir.<sup>62</sup>

Sanders ve ark. (2013)'nin literatürde mevcut vitamin D uygulaması çalışmalarının olası istenmeyen sonuçlarını değerlendirdikleri araştırmada yüksek bolus dozlardaki (oral/i.m.; 300,000-600,000) vitamin D desteklerinin toleransta azalma, hiperkalsemi, kırık riskinde artış, biyokimyal göstergelerde değişiklikler gibi durumlarla ilişkilendirilmesi, vitamin D düzeylerinin normale çekilmesi ya da bir hastalığın semptomlarının iyileştirilmesi amacıyla vitamin D kullanılması düşünüldüğünde uygun doz/süre seçiminde bireyin yaş/cinsiyet/mevcut diğer hastalıkları gibi durumlarına da dikkat edilerek yarar/zarar oranının irdelenmesi ve bu konuda risk değerlendirmesinin çok iyi yapılması gerekliliğine dikkatleri çekmektedir.<sup>63</sup>

Tüm bu verilere rağmen araştırma projelerinde çalışma gruplarının küçük olması, izlem çalışmalarında izlem sürelerinin kısa tutulması, PCOS'un fenotipik çeşitlilik göstermesiyle gruplardaki heterojenlik, obezite gibi diğer istenmeyen durumların varlığı ya da farklı vitamin D ölçüm yöntemlerinin seçimi vitamin D desteklerinin PCOS'taki rolüne dair kesin ve güvenilir bir değerlendirme yapabilmeyi zorlaştırmaktadır.<sup>12,24</sup> Bu alanda iyi tanımlanmış hasta gruplarıyla gerçekleştirilen yüksek kalite randomize kontrollü çalışmalara ve devam etmekte olan *NCT00907153: PCOS'lu kadınların vitamin D ile tedavisi*, *NCT00743574: PCOS'lu kadınlarda vitamin D ve kalsiyumun sağlığa faydaları* gibi kapsamlı klinik girişimsel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>24</sup>

## VİTAMİN D VE ENDOMETRİOZİS

Endometriozis, immünolojik mekanizmaların bozulduğu, östrojen-bağımlı inflamatuvar kronik bir hastalık olup endometriyal dokunun (bez ve stroma) rahim boşluğu dışında ektopik yerleşimi, şiddetli pelvik ağrı, dismenore, disparüni, düzensiz uterin kanama ve infertilite ile karakterizedir. Kadınların yaklaşık olarak %6-10'unu, infertil kadınların ise %40'ını etkilemektedir. Endometriozisli kadınlardaki ektopik endometriyum ile ötopik endometriyumun histolojik yapısı aynı olsa da aralarında pek çok biyokimyasal ve fonksiyonel farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Hastalığın patofizyolojisinde hücrel endometriyal düzeyde inflamatuvar sitokinlerin üretimi, büyüme ve adezyon molekülleri, proteolitik enzimler ve inhibitörler gibi etmenlerin etkileşimi yer almaktadır. Malign karakterli kabul edilmese de hücrel proliferasyon, migrasyon, invazyon ve neo-anjiyojenizde değişiklikler görülmektedir. Hastalığın etiyojisi tam olarak henüz bilinmese de immünolojik, hormonal, genetik ve çevresel birçok etmenin etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir.<sup>3,4,7,64</sup>

Plasebo kontrollü destek çalışmaları ile henüz netlik kazanmış olmasa da gözlemsel veriler vitamin D düzenleyici ağının endometriozis patogenezine katılabileceğini düşündürmektedir.<sup>3</sup> Endometriyum, VDR ve  $1\alpha$ -hidroksilaz gibi vitamin D metabolize edici enzimlerin bulunduğu ve eksprese edildiği bir yer olmasıyla vitamin D'nin hedef bölgelerinden biridir. Hem bu sebeple hem de immün düzenleyici, anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar özelliklerinin olmasıyla vitamin D'nin endometriozis patogenezinde önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.<sup>3,6,7</sup> Ancak otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen endometriozis ile immün düzenleyici vitamin D arasındaki ilişki karmaşıktır. Endometrioziste daha sıklıkla yetersizlik/eksiklik yerine yüksek/normal vitamin D düzeyleri tespit edilmiştir. Ayrıca endometrioziste diğer otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi mevsimsel şiddetlenmeler gözlenmemiş ya da vitamin D düzeylerinde mevsimsel değişiklikler ölçülmemiştir. Dolayısıyla vitamin D'nin immün düzenleyici etkilerinin en-

dometriyotik odak ya da lezyonlar düzeyinde lokal, otokrin ve/veya parakrin olduğu, dolayısıyla yapılan çalışmalarda sadece serum vitamin D düzeylerinin ölçülmesiyle bir değerlendirme yapmak yerine hedefli *in vitro* çalışmaların hastalığın vitamin D ile ilişkisini aydınlatmada daha etkin ve doğru olacağı ileri sürülmektedir. Ek olarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin, nüklear faktör  $\beta$  haberleşme yolunu inhibe ederek ve mitojenle aktive olan protein kinaz fosfataz 5 aktivitesini artırarak p38 aktivasyonu aracılıklı sitokin üretimini bloke edip anti-inflamatuvar etkilerini göstermesinin de endometrioziste ağrı kontrolünde etkin olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle düşük vitamin D düzeyine sahip endometriozisli hastalarda vitamin D desteğiyle steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç kullanımının sınırlandırabileceği ileri sürülmektedir.<sup>7</sup>

Son birkaç yıla kadar araştırmacılar endometrioziste vitamin D'nin immün düzenleyici etkisi üzerine dikkatleri çekmiştir. Genel olarak anormal yüksek vitamin D düzeylerinin yumurtalık reflüksü üzerinden peritoneal kaviteye geçen endometriyum hücrelerinin eliminasyonunu bozduğu kabul edilmektedir.<sup>4</sup> Ayrıca endometriozis patogenezinde immün cevabın denetlenmesinde vitamin D'nin düzenleyici ve katkı sağlayıcı rolünün aktif form  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin harici üretim yeri olan endometriyumda VDR ve  $1\alpha$ -hidroksilaz ekspresyonuyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu iki molekülün de ekspresyonu endometriozisli kadınların endometriyumlarında özellikle de proliferatif fazda kontrole kıyasla yüksek bulunmuştur.<sup>3,34,65,66</sup> Ayrıca benzer hasta grubunda yumurtalık dokusu VDR mRNA ekspresyonunun up-regüle olduğu bildirilmiştir. VDR genetik varyasyonlarının vitamin D düzenleyici ağı ile endometriozis patogenezini arasındaki olası ilişkiye katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte VDR polimorfizmlerinin endometriozisli infertilite ya da idiyopatik infertilite patogenezinde önemli bir role sahip olmadığı bildirilmiştir.<sup>34,66,67</sup> Daha sonraki yıllarda VDR disregülasyonunun VDR'nin kontrol ettiği katelisin, beta-defansin gibi antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonlarında dengesizliğe neden olarak doğal ba-

ğişiklik sisteminin cevabını zayıflatması, VDR'nin endometriozis patogeneğinde yer almasıyla ilişkilendirilmiştir. DNA metilasyonu ve transkripsiyonel baskılama endometrioisli kadınlardaki VDR disregülasyonuna ve steroid hormon cevabı epigenomuna katılan ve en fazla etkilenen yollar olarak ileri sürülmüştür.<sup>68</sup> Bununla birlikte, Vilarino ve ark. (2011)'nin yaptıkları bir çalışmada VDR gen polimorfizmleri (Apa-I, Taq-I, Fo-I ve Bms-I) araştırılmış ve gruplar arasında nispeten benzer VDR polimorfizm genotip sıklığı olduğu rapor edilmiştir.<sup>67</sup>

87 endometriozisli kadın ile yapılan bir çalışmada, serum 25(OH)D düzeyleri (24,9±14,8 ng/ml) kontrole (20,4±11,8 ng/ml) kıyasla yüksek olduğu bulunmuş (p=0,05), düzey hastalığın ileri evreleriyle ilişkilendirilmiştir.<sup>65</sup> Bir diğer çalışmada ise benzer şekilde endometriozisli hastalarda serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri yüksek bulunsada anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.<sup>69</sup> Bu araştırmalarda çalışma gruplarının küçük olması, elde edilen sonuçların farklı çıkmasına bir neden olarak gösterilmiştir. Diğer taraftan yüksek kalsidiol düzeylerinin endometriozis riskini artırabileceği, ancak mevcut kistlerde neovaskülerizasyonun güçlü bir inhibitörü olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>11</sup> Bununla birlikte, Harris ve ark. (2013)'nin yaptıkları geniş çaplı prospektif bir kohort çalışmada, yüksek vitamin D alımı/yüksek öngörülebilir düzeyleri ve süt ürünlerinin tüketimi ile düşük endometriozis riski ilişkilendirilmiştir.<sup>70</sup>

Proteomik teknolojileriyle ise endometriozisli kadınların çeşitli vücut sıvılarında farklı düzeylerde eksprese edilen proteinlerin varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kontrole kıyasla serumda artmış, peritoneal sıvıda ise azalmış vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ekspresyonu; serumdaki artışın ileri endometrioziste, daha da fazla olduğu/hastalığın şiddetiyle ilişkilendirildiği, akut faz proteinleri ve komplementer proteinler gibi çeşitli proteinlerin de yoğunluğunda farklılıklar gözlenildiği bildirilmiştir.<sup>71,72</sup> Faserl ve ark. (2011), GC\*2 aleli taşıyanlarda serumdaki artışın 3 kat daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu durumu vitamin D'nin endometriozisle ilişkili immün hücrelerin/sitokinlerin sadece lokal aktivitesine etki gös-

termesiyle ve GC\*2 alelini aşırı eksprese eden kadınlarda kodlanan VDBP'den oluşan VDBP-MAF molekülünün, endometriyal hücrelere karşı savunmada etkin olan makrofaj fagositik aktivitesini indüklemesindeki yetersizlikle ve dolayısıyla ektopik endometriyal dokuların peritoneal kavitede/ diğer bölgelerde hayatta kalma ya da implantasyon şansını artırmasıyla açıklamışlardır.<sup>1,3,64,72</sup> Ayrıca Cho ve ark. (2012) idrar VDBP konsantrasyonlarının ölçümünün CA125 kadar etkin ve güçlü bir biyogösterge olmasada endometriozisli kadınlarda kontrole kıyasla yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir.<sup>73</sup> Hwang ve ark. (2013) ise kütle spektrometrisiyle kombine iki boyutlu jel elektroforezi kullanarak endometriozis progresyonuyla ilişkili olabilecek endometriyal proteinleri ortaya çıkarmak üzere ektopik ve normal endometriyal dokular üzerinde çalışmışlardır. Ektopik dokuda 16 farklı proteinin yüksek düzeyde eksprese edildiğini, bunlar içerisinde üç tanesinin [vitamin d bağlayıcı protein:VDBP, flavin redüktaz:FR ve peroksiredoksin-1 (PRDX1)] kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı yüksek (p<0,05) bulunduğunu, VDBP ve FR'nin hastalığın Amerikan Fertilite Derneği'ne göre yapılan evreleme esas alındığında evre arttıkça ekspresyonunun da arttığını bildirmişlerdir. Dolayısıyla VDBP'nin endometriozis progresyonunda etkin olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>64</sup>

Hayvan çalışmaları ise vitamin D uygulamasının endometriyotik odaklar üzerinde olumlu etkileri olabileceğine işaret etmiştir.<sup>74-76</sup> İlk olarak Mariani ve ark. (2012), valide edilmiş endometriozis fare modeliyle yaptıkları bir çalışmada VDR agonisti elokalsitolün lezyonların gelişmesini engellediği, implantasyon ve transfer olan endometriyal dokuların organizasyonu üzerinde koruyucu etkilerinin bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>74</sup> Abbas ve ark. (2013) ise vitamin D uygulamasının endometriozis kist alanında %49 azalma ve stromada fibrozis ve apoptoz gözlenmesine yol açtığını bu sebeple de hastalığın tedavisinde etkin olabileceğini rapor etmişlerdir.<sup>75</sup> Yıldırım ve ark. (2014) da sıçanlarda 1α,25(OH)<sub>2</sub>D'nin neovaskülerizasyonu inhibe ederek ve matriks metalloproteinazların düzenlenmesinde değişikliğe neden olarak endomet-

riyotik odakları geriletebildiğini göstermiş ve vitamin D-endometriozis ilişkisine yeni bir bakış açısı sağlamışlardır.<sup>76</sup>

Özetle, metabolik ve biyokimyasal bir denge-sizlik durumuyla karakterize endometrioziste vitamin D düzeylerinin ve etkilerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Ancak, kısıtlı sayıdaki ve çeliş-kili veriler sebebiyle endometrioziste serum 25(OH)D'nin tarayıcı bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve vitamin D desteğinin hastalığın seyrinde ya da semptomlarının hafifletilmesinde etkin olup olamayacağını araştıran daha ileri, özellikle de büyük çaplı, plasebo-kontrollü çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

## VİTAMİN D VE MİYOMA UTERİ

Miyoma uteri, miyometriyum düz kas hücrelerinden köken alan monoklonal karakterde iyi huylu tümörler olup üreme çağındaki kadınların %20-40'ının etkileyen ve sıklıkla >35 yaş üstü kadınlarda görülen bir hastalıktır. Klinik semptomları çok çeşitli olup anormal uterin kanama, pelvik basınç/kitle/ağrı, idrara çıkma sıklığında artış/idrar tutamama, kabızlık, infertilite, spontan düşük ve nadiren de olsa metastaz ve malignite olarak sayılabilir.<sup>5,77,78</sup> Bazı hormonal, çevresel, diyetsel ve kalıtsal etmenlerin oluşumunu ve gelişimini tetiklediği bilinmektedir.<sup>79</sup> Hastalığın patogenezi ve eti-yolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da iki temel mekanizma ileri sürülmektedir: i) normal miyositlerin somatik genetik/epigenetik değişimler ile anormal hücrelere dönüşmesi, ii) büyüme faktörleri ve özellikle östrojen, progesteron gibi üreme sistemine ilişkin hormonlar ile büyüyen gelişen belirgin tümör oluşumu Dolayısıyla miyomektomi/histerektomiye kimi zaman alternatif olarak kullanılan tedavi yaklaşımlarının çoğu seks steroidlerinin üretim ve etkilerinin baskılanmasına dayanmaktadır.<sup>5,77,79,80</sup>

Ancak UM için bir diğer önemli risk etmeni de ırksal farklılıklar olarak kabul edilmektedir. Siyahi kadınlarda beyaz kadınlara kıyasla UM gelişimi, erken yaşta/çok sayıda tümör oluşumu, daha şiddetli semptomlar ve tedavide genellikle histerektomi yapılması, daha sıklıkla görülmektedir.<sup>5</sup>

Bir diğer ırksal farklılık gösteren durum olan vitamin D eksikliği de hastalığın gelişiminde bir risk etmeni olarak görülmüş ve UM'de gözlenen ırksal farklılıklara katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.<sup>5,6,11,81</sup>

Afrika kökenli Amerikalılarda Avrupa kökenli olanlara kıyasla vitamin D düzeylerinin daha düşük, UM gelişim risklerininse 2-3 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>78,79,82,83</sup> Etnisite ve vitamin D ilişkisini araştıran Ginde ve ark. (2009) Afro Amerikalıların beyaz Amerikalılara kıyasla ortalama 25(OH)D düzeylerinin daha düşük olduğunu (40 nmol/l vs 65 nmol/l) tespit etmişlerdir.<sup>84</sup> Baird ve ark. (2013) da, Amerikan Ulusal Çevre Sağlığı Bilimleri Enstitüsü (NIEHS) Uterin Fibroid Çalışması kapsamında (1996-1999) yer alan 35-49 yaş arası ultrasonla UM teşhisi almış hastalar içerisinde 620 siyah ve 416 beyaz kadın üzerinde yaptıkları araştırmada, siyahların %90'ında, beyazların ise %50'sinde yetersiz vitamin D düzeyleri (<20 ng/ml) tespit etmişlerdir. Bununla birlikte hem siyah hem de beyazlarda yeterli vitamin D düzeyine sahip olanların yetersizliği olanlara kıyasla UM tahmini rölatif risk oranının ~%35 daha düşük olduğunu ve günde ≥1 saat güneşe maruziyetin bu riski düşürdüğünü bildirmişlerdir.<sup>85</sup> Paffoni ve ark. (2013) ile Sabry ve ark. (2013)'nin yaptıkları kesitsel çalışmalarda da UM'li kadınların vitamin D düzeyleri kontrol grubunda ölçülen düzeylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulunmuştur.<sup>86,87</sup> Diğer taraftan Mitro ve ark. (2015)'nin 2001-2006 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması-NHANES çalışmasına dahil olmuş kadınlar arasından 20-54 yaş arası farklı ırklardan ilgili kriterleri sağlayan 3590 kadın üzerinde yaptıkları kesitsel çalışmada, UM ile serum 25(OH)D düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Daha önceki yıllarda yapılan benzer çalışmalarda genellikle ultrasonla tarama işlemini takiben; bu çalışmada ise hasta beyanları esas alınarak UM hasta gruplarının belirlenmesinin yapılan değerlendirmeleri etkileyebileceği ileri sürülmüştür.<sup>81</sup>

Vitamin D'nin UM'li kadınlarda lezyonlar üzerinde hacimsel ya da sayıca bir fark yaratıp yaratmadığına dair yapılan araştırmalarda ise düşük

vitamin D düzeyleriyle artmış miyom şiddeti arasında güçlü bir doz-cevap korelasyonu sağlanmış, daha büyük miyom hacimlerine sahip olanların düşük vitamin D düzeylerine sahip olduğu, özellikle siyah ırktan olanlarda ( $r=-0,42$ ,  $p=0,0001$ ) beyazlara kıyasla ( $r=-0,86$ ,  $p=0,58$ ) korelasyonun daha belirgin bulunduğu bildirilmiştir.<sup>87,88</sup>

*In vitro* çalışmalar ise  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin hücre düzeyinde miyom hücrelerinde büyüme ve gelişimi baskıladığını göstermiştir. Finlandiyalı bir araştırmacı grubu, vitamin D'nin miyometrial ve leiomyom hücrelerinde büyümeyi konsantrasyon-bağımlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>89</sup> Meharri Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kadın Sağlığı Araştırmaları Birimi (Nashville, USA) laboratuvarlarında ise hem UM Eker sıçan modeli hem de insan miyom hücreleri kültürleri kullanılarak yapılan çalışmalarda vitamin D'nin hücre büyümesi ve proliferasyonuna ilişkin genleri (PCNA, siklin D2, c-Myc, CDK1, CDK2, CDK4), antiapoptotik genleri (BCL-2, BCL-xl), östrojen reseptörünü ( $\text{ER}\alpha$ ) ve progesteron reseptörlerini (PR-A ve PR-B) baskıladığı, büyümeyi engellediği, antifibrotik etki gösterdiği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir.<sup>90-92</sup> Ayrıca insan miyom hücrelerinde kateşol-O-metiltransferaz (COMT) ekspresyon ve aktivitesinin baskılandığı da rapor edilmiştir.<sup>5</sup> Grubun diğer araştırmalarında ise düşük serum vitamin D düzeyleriyle semptomatik UM riski arası ilişki değerlendirilmiş, UM'li Afro Amerikalı ve beyaz kadınların serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve  $25(\text{OH})\text{D}$  düzeyleri ölçüldüğünde etnisiteden bağımsız olarak her iki grupta da sağlıklı bireylere kıyasla belirgin düşük değerler elde edilmiştir.<sup>93</sup> HuLM hücreleriyle yapılan hücre kültürü çalışmalarında vitamin D'nin doz- ve zaman-bağımlı olarak östrojen reseptör ( $\text{Er}\alpha$ ) proteinini azalttığı, güçlü antagonistik etkisiye sahip olduğu ve UM tedavisinde cerrahi dışı yararlı bir tedavi yaklaşımı olabileceği vurgulanmıştır.<sup>94</sup> Vitamin D'nin yapısal aktin fiberleri üzerinde bozucu etkisiyle de UM'deki doku fibrözü üzerinde güçlü etkileri olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>95</sup> Halder ve ekibi (2013), insan UM hücrelerinde  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin matriks metalloproteinaz 2 ve 9'un aktivitesi/ekspresyonunu inhibe edebildiğini, ayrıca hücre dışı matriks-

ilişkin proteinler (ECM)'in atipik ekspresyonunu azaltabildiğini göstermişler ve fibroidlerin komşu normal miyometriyuma kıyasla daha düşük düzeyde VDR eksprese ettiğine işaret etmişlerdir.<sup>96,97</sup> Yin ve ark. (2013) ise çeşitli çekirdek reseptörlerinin (NRs) UM'de disregüle olduğunu, NR4A alt ailesine ait NGFIB (NR4A1), NURR1 (NR4A2) ve NOR1 (NR4A3)'ün ekspresyonlarının ise büyük ölçüde baskılandığını göstermişlerdir. Dolayısıyla NR4A down-regülasyonunun leiomyom hücre proliferasyonunda fonksiyonel rolü olduğunu ve NR4A'ların UM gibi fibroproliferatif hastalıkların güçlü bir düzenleyicisi olabileceği düşüncesiyle tedavide olası terapötik hedef olabileceklerini ileri sürmüşlerdir.<sup>98</sup>

Yakın dönemde UM teşhisi almış 2232 premenopozal kadında vitamin D gen polimorfizmlerinin araştırıldığı bir nested olgu-kontrol çalışmasında ise UM ve iki adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ilişkilendirilmiştir: (rs12800438) geni, daha yüksek serum  $25(\text{OH})\text{D}$  düzeyleriyle ilişkilendirilirken, (rs6058017) geni daha açık cilt pigmentasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, vitamin D eksikliğinin UM etiyojisine katkıda bulunduğu hipotezi desteklenmiş, ayrıca cilt renginin de UM ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>99</sup>

Özetle, insan, hayvan ve hücre kültürü çalışmaları kapsamlı şekilde değerlendirildiğinde vitamin D eksikliğinin UM patogenezinde/etiyojisinde önemli rollerinin olabileceği görülmekte ve vitamin D desteğinin etkin, güvenilir, non-invazif bir yöntem olmasıyla UM tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

## VİTAMİN D VE ERKEN YUMURTALIK YETMEZLİĞİ

40 yaşından önce yumurtalıkların fonksiyonunu kaybetmesi ve menopozal dönemin başlaması POF olarak tanımlanmakta olup, bu durumun vitamin D düzeyleriyle ilişkili olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Yaş etmeni dışında AMH bu sendromun biyokimyasal göstergesi olarak görülmektedir. Çocukluk dönemindeki fizyolojik dalgalanmalar sonrasında AMH, 8 yaşında stabil olup 25 yaş civarı

rından başlayıp menopoz dönemine kadar düşüş göstermektedir. Yumurtalık granüloza hücrelerince AMH üretimi vitamin D desteğiyle tetiklenmektedir.<sup>11</sup>

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada obez olmayan, sağlıklı, paröz kadınlarda serum vitamin D, steroid hormonları, yumurtalık rezervi göstergeleri araştırılmış, vitamin D düzeyinin total testosteron düzeyi ( $p<0.001$ ) ve serbest androjen indeksiyle ( $p<0.001$ ) pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, vitamin D'nin androjen aktivitesinin düzenlenmesi üzerinden fertilitiyi artırdığını ileri sürmüşlerdir.<sup>100</sup> Bununla birlikte AMH düzeyleri ve folikül olgunlaşması üzerine vitamin D'nin doğrudan etkisini onaylayan *in vitro* bir çalışma da yapılmıştır.<sup>101</sup> Çok merkezli, kesitsel bir araştırmada ise düzenli menstrüel döngüleri olan 388 premenopozal kadın değerlendirilmiş ve 40 yaş üstü ( $n=141$ ) kadınlarda AMH ve vitamin D düzeyleri arasında pozitif bağımsız bir ilişki olduğu rapor edilmiş, ileri üreme çağındaki kadınlardaki düşük yumurtalık rezerviyle vitamin D eksikliği ilişkilendirilerek ve vitamin D'nin AMH üzerine doğrudan etkisi olduğu ileri sürülerek özellikle ileri yaşlarda yüksek düzeyde vitamin D ile yumurtalık rezervinin düşmeden daha uzun süre sağlanabileceği ileri sürülmüştür.<sup>102</sup>

## VİTAMİN D VE IN VİTRO FERTİLİZASYON

Literatürde, vitamin D eksikliğinin yumurtalık fonksiyonlarını, doğurganlığı ve tüp bebek çalışmalarının sonuçlarını etkilediğine dair hem hayvan hem de insan çalışmaları mevcuttur.<sup>4,6,11,50,103-109</sup> Hayvan çalışmaları değerlendirildiğinde, [25(OH)D] eksikliği olan dişi sıçanlarda anormal çiftleşme davranışlarının görüldüğü, doğum sayısının azaldığı, doğurganlığın düştüğü, bozulmuş neonatal gelişim ile yavru büyüklüğünde %30 azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>103</sup> Ayrıca vitamin D eksikliği olan normokalsemik dişi sıçanlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D desteğiyle üreme kapasitesinin artarak fertilitenin sağlandığı, ancak bu durumun kalsiyum düzeylerinden bağımsız olduğu ifade edilmiştir.<sup>109</sup> Daha sonraları ise VDR-eksik farelerde, hipergonadotropik hipogonadizm ile yumurtalıkta, testiste ve epididimiste azalmış aromataz aktivitesi, uterin hipoplazisi, bozulmuş folikülojenez, azalmış

sperm sayısı/motilitesi, anormal testis histolojileri gözlenmiştir.<sup>104</sup> Dişi farelerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz ablasyonu ile anormal yumurtalık folikül gelişimi, uterin hipoplazisi ve VDR-nakavt farelerde olduğu gibi infertilite bildirilmiştir. Aynı zamanda östrojen ve progesteron düzeylerinin düşerken gonadotropin düzeylerinin yükseldiği, folikülojenezde ve korpus luteum oluşumunda hasarlar görüldüğü belirtilmiştir.<sup>105,106</sup> Bir diğer çalışmada ise 1,25(OH)<sub>2</sub>D eksikliği olan farelerde görülen fertilitenin vitamin D'nin doğrudan eksikliğiyle ilişkili olmayıp hücre dışı kalsiyum ve fosfat aracılı dolaylı bir etkiyle ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Böylece vitamin D'nin etkisinin aromataz gen ekspresyonu üzerindeki doğrudan etkisiyle değil de kalsiyum homeostazının sağlanması yoluyla gerçekleştiği düşünülmüştür. Nitekim vitamin D'nin üreme sistemine ilişkin dokulardaki kalsiyum düzeylerini düzenleyerek fertilitite üzerinde gösterdiği bu dolaylı etkisi yüksek düzey kalsiyum uygulanmasıyla VDR-eksik mutant farelerin doğurganlıklarının sağlandığı bir çalışma ile de desteklenmiştir.<sup>107,108</sup>

İnsan çalışmalarıysa hayvan çalışmalarına kıyasla daha kısıtlı olsa da son on yılda serum ve foliküler sıvı vitamin D düzeyleri ile İVF sonuçları özellikle de klinik hamilelik oranları arasındaki ilişkiyi inceleyen ümit verici çalışmalar yapılmıştır.<sup>4</sup> Ozkan ve ark. (2010), İVF tedavisini takiben klinik hamilelik görülen kadınların hamilelik görülmeyen kadınlara kıyasla serum ve foliküler 25(OH)D düzeylerinin daha yüksek olduğunu, serum ile foliküler vitamin D düzeylerinin korele olduğunu ( $p=0.001$ ), ayrıca foliküler sıvıdaki her ng/ml 25(OH)D düzeyi artışının hamile kalma şansını %6 yükselttiğini rapor etmişlerdir. Ek olarak, İVF prosedürü başlangıcında 25(OH)D düzeyi yüksek olan kadınların ( $267,8\pm 66,4$  nmol/l) düşük düzeye ( $104,3\pm 21,0$  nmol/l) sahip olanlara kıyasla implantasyon başarı oranınının 4 kat yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>110</sup> İVF görmüş 173 kadında 25(OH)D düzeylerinin araştırıldığı bir kohort çalışmada ise serum düzeyi  $\geq 30$  ng/ml olanların İVF'yi takiben hamile kalma şanslarınının daha yüksek bulunduğu, ancak gonadotropin dozu, endometriyal kalınlık gibi İVF döngüsü parametreleri üzerinde vitamin D eksikliğinin herhangi bir etkisi

olmadığı bildirilmiştir.<sup>111</sup> Diğer taraftan Anifandis ve ark. (2010) da foliküler sıvı vitamin D ve glukoz düzeylerinin İVF sonuçları açısından prognostik değeri olup olmadığını araştırmışlar, foliküler sıvıdaki yüksek 25(OH)D düzeylerinin embriyo kalitesi ve İVF sonuçları üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini rapor etmişlerdir Bu çalışmada, klinik hamileliği gerçekleştiren kadınların foliküler sıvı 25(OH)D düzeyleri hamilelik görülmeyenlerinkine kıyasla düşük bulunmuş, vitamin D düzeyi >30 ng/ml olan kadınların yetersizlik (20,1-30 ng/ml) ya da eksiklik (<20 ng/ml) görülen kadınlara kıyasla ortalama embriyo kalite skorlarının ve klinik hamilelik oranının (%14,5, %32,7 ve %32,3, sırasıyla) düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, en yüksek vitamin D düzeyine sahip hastaların foliküler sıvılarında diğer gruplara kıyasla glukoz düzeyi en düşük (p=0,003) bulunmuştur.<sup>112</sup>

Firouzabadi ve ark. (2014) ise İVF programında hamilelik oranını tahminde foliküler sıvı vitamin D düzeylerinin ölçüm değerini prospektif gözlemsel bir çalışmayla araştırmışlardır. 221 infertil hastanın %22,6'sının serum vitamin D konsantrasyonlarının <25 nmol/l, %70,1'inin 25-72,3 nmol/l ve %7,2'sinin ise >75 nmol/l olduğunu, foliküler sıvı düzeylerinin de serum düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini (p<0,0000), ancak vitamin D düzeyleri ile fertilizasyon yüzdeleri (%43,17, %53,37, %58,77, sırasıyla, p=0,054) ve implantasyon yüzdeleri (%17,33, %15,25, %18,75, sırasıyla, p=0,579) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir. Ek olarak, hamilelik oranı ile serum ve foliküler sıvı vitamin D düzeyleri (p=0,094, p=0,170, sırasıyla) arasında bir ilişki kurulamamış, bu durum yeterli vitamin D düzeylerine sahip kadınların ancak %7,2 gibi düşük bir oranda olmasıyla açıklanmıştır.<sup>113</sup> Estes ve ark. (2010) ise İVF'de başarı sağlayanların foliküler sıvılarında DBP ekspresyonunun düşük olduğunu göstermişlerdir.<sup>114</sup>

Grzechocinska ve ark. (2013)'nın etnisite temelli yaptıkları araştırmada da beyaz ırka ait foliküler sıvı vitamin D düzeylerinin (76,1±32,3 nmol/l) Afrika kökenli kadınlarınkine (47,1±21,2 nmol/l) kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>33</sup> Rudick ve ark. (2012) ise 188 İVF-tedavisi

gören infertil kadınla yaptıkları retrospektif kohort bir çalışmada, beyaz ırk ve Asya kökenli kadınların vitamin D düzeyleri arasında belirgin fark (p=0,001) olduğunu, vitamin D ve İVF başarısı arasındaki ilişkinin hastanın etnik kökeni ile de ilişkili olabileceğini; artan serum vitamin D düzeyiyle hamileliğin 7.-8. haftalarında ultrasonla fetal kalp atışı alınmasıyla teşhis edilen klinik hamilelik şansının beyaz ırkta yüksek olduğunu, Asya kökenlilerde ise bu ilişkinin zıt yönlü bulunduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, ayarlanmış çok değişkenli (yaş, transfer edilen embriyo sayısı ve kalitesi) sınıma tekniğiyle klinik hamilelik odds oranlarının (OR) yeterli vitamin D düzeyine sahip (>30 ng/ml) beyaz kadınlarda, eksik (<20 ng/ml) olanlara kıyasla 4 kat daha yüksek bulunduğu, canlı doğum oranlarının da daha fazla (%47 vs %14) olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, vitamin D düzeyleri ile yumurtalık stimülasyon parametreleri ya da embriyo kalitesi göstergeleriyle arasında bir ilişki gözlemediklerini belirtip vitamin D etkisinin endometriyum aracılıklı sağlandığını ileri sürmüşlerdir.<sup>115</sup> Bu çalışmayı takiben, vitamin D eksikliğinden en fazla etkilenen hedefin endometriyum mu yoksa yumurta kalitesi mi olduğu araştırılmıştır. Donör-alıcı çiftlerle yapılan araştırmalarda embriyo transferinden önce donörlerin serumunda vitamin D düzeyleri belirlenmiş ve vitamin D eksik (<20 ng/ml) alıcıların, vitamin D yüksek (>30 ng/ml) alıcılara kıyasla ayarlanmış (embriyo kalitesi, alıcı VKİ, etnisite) klinik hamilelik ve canlı doğum oranlarının daha düşük olduğu (%37 vs %78, p=0,004; %31 vs %59, p=0,04; sırasıyla) gözlenmiştir. Sonuç olarak, vitamin D'nin etkilerini folikül ya da oositten ziyade endometriyum aracılıklı gösterdiği hipotezi bir kez daha güçlü bir şekilde desteklenmiştir. Klinik hamilelik ve canlı doğum oranlarının vitamin D yetersizliği (20-30 ng/ml) olanlar (%37 ve %30, sırasıyla) ile eksikliği olanlar arasında yaklaşık aynı bulunmasıyla İVF görmeyi düşünen kadınlarda 25(OH)D düzeylerinin >30 ng/ml tutulması önerilmiştir.<sup>116,117</sup>

Retrospektif çalışmaların prekonsepsiyonel dönemde uygulanan Akdeniz diyetinin doğurganlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmesini takiben prospektif, randomize kontrollü bir klinik

çalışma (PREPARE) başlatılmış, deniz omega-3 yağ asitleriyle vitamin D'nin embriyo gelişiminde ve embriyo canlılığını/implantasyonunu tahmin etmede kullanılan morfokinetik göstergelerin iyileştirilmesinde etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla İVF ile indüklenen konsepsiyon öncesi 6 hafta boyunca hem erkek hem kadınlara özel bir diyet [zeytinyağlı yiyecekler, D vitamini (10 µg) destekli günlük içecek, deniz omega-3 yağ asitleri; EPA (1 g), DHA(1 g)] uygulanmış, kontrol grubuna ise ayçiçek yağından zengin bir diyet [ayçiçekyağlı yiyecekler, D vitamini, EPA ve DHA takviyesiz içecek] verilmiştir. Bu çalışmada her ne kadar vitamin D düzeyleri günlük önerilen alım miktarlarının altında olsa da erken dönemde embriyo gelişimi, implantasyon ve hamilelik oranlarına ilişkin ümit verici sonuçlar elde edilmesi hedeflenmiştir.<sup>118</sup>

Tüm bu çalışmalar sonucunda, vitamin D'nin fertilité üzerindeki etkisi değerlendirilirken etnisite, mevsimsel değişiklikler, beslenme alışkanlıkları gibi pek çok etmenin de dikkate alınarak daha kapsamlı ve ileri çalışmalara özellikle de randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bununla birlikte foliküler sıvı 25(OH)D düzeyleri için belirli bir eşik değerin bulunmaması da farklı değerlendirmelerin yapılmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, infertilite tedavisinde çiftlerden her birine özellikle de obez, IR ve düşük AMH düzeylerine sahip olan kadınlara ve oligo- ve astenoospermisi olan erkeklere eksiklik durumunda vitamin D desteği almaları, hispanik olmayan beyaz kadınlara ise tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla vitamin D düzeylerini en az 30 ng/ml düzeyde tutmaları önerilmektedir.<sup>6,11</sup>

## VİTAMİN D VE OVER KANSERİ

Vitamin D ve kanser ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma, düşük vitamin D düzeylerinin kanserin gelişme riskini/mortalitesini tetiklediği; yüksek düzeylerinse tümör anjiyojenezi ve hiperproliferasyonu baskılayarak ya da apoptozu uyararak kanser riskini/insidansını düşürdüğü yönünde veriler elde edilmesiyle sonuçlanmıştır.<sup>5,63</sup> Kanserde tümör agresifliğinin vitamin D üretiminin en yük-

sek olduğu yaz aylarında daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Vitamin D haberleşme yollarında görev alan proteinleri kodlayan genlerin polimorfizmlerinin de kanser gelişimiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>119</sup>

Over kanseri ise histopatolojisi, klinik özellikleri, genellikle ileri evrelerde teşhis edilebilmesi sonucu ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle tehlikeli bir jinekolojik kanser türüdür. Avrupa Birliği (EU-28) ülkelerinde kadın kanser ölümleri sıralamasında beşinci sırada, ülkemizde ise yedinci sırada, ancak jinekolojik kanserler içerisinde ikinci sıradadır. Yapılan araştırmalar, kanserle ilişkilendirilen oksidatif hasara neden olabilecek biyolojik molekülerin düzeylerinin oldukça yükselmesi ve vücudun savunma sistemlerinin bozulmasının yanı sıra vitamin D endokrin sisteminin de over karsinogenezine katılabileceğini düşündürmektedir.<sup>7,120</sup> VDR, normal yumurtalık epiteline ek olarak insan yumurtalık tümörlerinde ve insan yumurtalık kanser hücre hatlarında da gösterilmiştir. Yumurtalık kanseri hücre hattı (OVCAR-3)'te  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin VDR aracılıklı dihidrotestosteron ile indüklenmiş proliferasyonu azalttığı bildirilmiştir.<sup>121</sup> Over kanseri hücrelerinde  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin tümör baskılayıcı etkiye sahip, büyümeyi durdurucu ve DNA hasar artırıcı protein 45 (GADD45)'in p53-bağımsız olarak indüksiyonu üzerinden G2/M hücre döngüsünün durdurulmasına neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>122</sup> VDR, östrojen biyosentezine doğrudan etkileri ve aromataz gen ekspresyonunun düzenlenmesi üzerinden yumurtalık fonksiyonlarının düzgün ve tam gerçekleşmesi için gereklidir.<sup>12,123</sup> Ayrıca over kanseri patogenezinde, androjenlerle androjenik reseptörlerin aşırı uyarımının malign tümör oluşumuna katıldığı, VDR'nin ise androjen reseptör ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir.<sup>121,124</sup> Bu bilgiler haricinde normal yumurtalık dokusuna kıyasla over tümörlerinde VDR'nin up-regüle olduğu da rapor edilmiştir. Ayrıca varyant alel frekanslarındaki farklılıklar ile VDR polimorfizmleri-yumurtalık kanseri riski ilişkisinin etnik gruplar arasında benzerlik göstermemesi gibi nedenler, over kanseri insidansının beyaz ırkta en yüksek, Asya'lı kadınlarda ise en düşük bulunmasına bir açıklama olarak ileri sürülmüştür.<sup>123,125-128</sup> Ayrıca inflamasyonun over



kanseri risk etmeni olarak ileri sürülen mekanizmalardan biri olması ve endometriozisin enflamasyona yatkınlığı artırması, endometriozisin over kanserinin özellikle de berrak hücreli ve endometrioid histolojik alt tiplerinin gelişim riskiyle ilişkilendirilmesine neden olmuştur.<sup>129</sup> Dolayısıyla vitamin D-endometriozis ilişkisini aydınlatacak çalışmaların, beraberinde bu vitaminin over kanseriyle de ilişkisine dair önemli bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir.

Literatürde over kanserli kadınların 25(OH)D düzeylerinin hastaların sağ kalımıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>130,131</sup> Epitelyal over kanserli (EOC) hastaların 25(OH)D düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla (12,5±7,75 ng/mL vs 22,4±6,5 ng/mL) belirgin düşük olduğu, ayrıca düzeyleri <10 ng/ml altında olan hastaların (n=31), ≥10 ng/ml olanlara (n=41) kıyasla 5-yıllık sağ kalım oranlarının da daha düşük bulunduğu bildirilmiştir.<sup>130</sup> Benzer şekilde Mohapatra ve ark. (2013) da EOC'li kadınların serum vitamin D düzeylerini belirgin derecede düşük bulmuşlardır (p<0.03).<sup>125</sup> Webb ve ark. (2015)'nin 2002-2005 yılları arasında Avustralya Over Kanseri Çalışması'na dahil olmuş 670 invaziv over kanseri teşhisi almış ve 336 tedavi görmüş hastayla yaptıkları bir araştırmada ise teşhis esnasında ölçülen dolaşımdaki 25(OH)D düzeylerinin yaş, hastalığın evresi, vd. gibi prognostik etmenlerden bağımsız olarak sağ kalım oranlarının iyi bir ön göstergesi olabileceği rapor edilmiştir.<sup>131</sup> Dolayısıyla yeni invaziv over kanseri teşhisi almış kadınlarda serum 25(OH)D düzeylerinin ölçülmesinin hastalığın prognozunu göstermesi bakımından önemli olduğu, ayrıca vitamin D desteğinin hastalığın erken evrelerinde istenmeyen olumsuz sonuçlar üzerine yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.

**Sonuç olarak,** kadınlarda vitamin D eksikliği, raşitizm, osteoporoz ve osteomalazi gibi klasik hastalıkların yanı sıra düşük doğurganlık, maternal-fetal, infant ve çocuk sağlığı üzerinde istenmeyen olumsuz etkiler ve çok çeşitli jinekolojik/obstetrik/onkolojik rahatsızlık ile de ilişkilendirilmektedir. Literatürde mevcut çalışmalar incelendiğinde vitamin D'nin sahip olduğu immün düzenleyici,

anti-inflamatuar, anti-anjiyojenik ve anti-proliferatif nitelikte klasik olmayan özellikleriyle kadın üreme sisteminde oldukça önemli olduğu görülmektedir. Dolayısıyla kadın hastalıklarının oluşum ya da gelişiminin önlenmesi, prognozun iyileştirilmesi ve/veya bu hastalıklara bağlı görülen semptomların hafifletilmesi/giderilmesi bakımından kadınlarda vitamin D düzeyleri sadece hamilelik/emzirme dönemlerinde değil tüm yaş dönemlerinde bireysel, etnik, genetik ve çevresel tüm etmenler de dikkate alınarak ayrıntılı şekilde değerlendirilmeli ve eğer eksiklik/yetersizlik durumu mevcutsa klinisyenler tarafından uygun bir tedavi rejimi seçilerek vitamin D düzeylerinin mutlaka optimal seviyede tutulması sağlanmalıdır. Bununla birlikte, ilerleyen dönemlerde vitamin D metabolizması ile çeşitli hormonal/metabolik yollar arası ilişkileri değerlendiren kapsamlı klinik çalışmaların artmasıyla kadın hastalıkları patogeneğinde ve/veya etiolojisinde etkin olduğu ileri sürülen vitamin D eksikliği ya da yetersizliğinin altta yatan olası mekanizmaların aydınlatılarak daha da önem kazanacağı ve vitamin D desteğinin etkin, güvenilir ve non-invaziv bir yöntem olmasıyla ilgili hastalıkların tedavisinde yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.

#### **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; **Makalenin Yazımı:** Aydan Çağlayan; **Eleştirel İnceleme:** Aydan Çağlayan, Doruk Cevdi Katlan.

## KAYNAKLAR

1. Caglayan A, Katlan DC. [The importance of vitamin D in female reproductive system: the physiology and functions of vitamin D]. *Türkiye Klinikleri J Health Sci* 2017. Doi: 10.5336/healthsci.2017-58900.
2. Caglayan A, Katlan DC. [Deleterious outcomes of vitamin D deficiency and toxicity on maternal-fetal, infant and child health]. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci* 2017. Doi: 10.5336/pharmsci.2017-59251.
3. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67(3):225-35.
4. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta* 2016;455:33-8.
5. 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.
6. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(3): 145-50.
7. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res Int* 2015;2015:986281.
8. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dismenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2012;172(4):366-7.
9. Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, Hosseini R, Radfar M, Bandarian F, et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):502-5.
10. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57(1):58-63.
11. 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.
12. Lin MW, Wu MH. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res* 2015;142(3):238-40.
13. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(3): 343-50.
14. Darwish H, DeLuca HF. Vitamin D-regulated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1993;3(2):89-116.
15. Potera C. Diet and nutrition: vitamin D regulates MS gene. *Environ Health Perspect* 2009;117(5): A196.
16. Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(6): 834-43.
17. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertil Steril* 2009;92(4):1381-3.
18. El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, Rashad NM, Abdelaziz AM. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Mol Biol Rep* 2013;40(11):6063-73.
19. Zadeh-Vakili A, Ramezani Tehrani F, Daneshpour MS, Zarkesh M, Saadat N, Azizi F. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene* 2013;515(1):193-6.
20. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kulusari 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.
21. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60(10):1475-81.
22. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575-82.
23. Grzechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A, Wielgos M. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34(8):756-62.
24. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014;171(3):R101-10.
25. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47(4):383-91.
26. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20(3):227-32.
27. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84(2-3):223-30.
28. 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 in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):741-9.
29. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010:351385.
30. 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.
31. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005;51(9):1691-7.
32. Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2013;99(6):1779-85.
33. Joham AE, Teede HJ, Cassar S, Stepto NK, Strauss BJ, Harrison CL, et al. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: relationship to obesity and insulin resistance. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(1):110-8.
34. Viganò 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.
35. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(5):E685-94.
36. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):E886-90.
37. Pal L, Berry A, Coraluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J, et al. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(12):965-8.
38. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011;34(10):757-63.
39. Mishra S, Das AK, Das S. Hypovitaminosis D and associated cardiometabolic risk in women with PCOS. *J Clin Diagn Res* 2016;10(5): BC01-4.
40. Asadi M, Matin N, Frootan M, Mohamadpour J, Qorbani M, Tanha FD. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(4):865-70.
41. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril* 2014;102(2): 460-8.e3.
42. Mazloomi S, Sharifi F, Hajhosseini R, Kalantari S, Mazloomzadeh S. Association between hypoadiponectinemia and low serum concentrations of calcium and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol* 2012;2012: 949427.
43. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ez-abadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;93(4):1208-14.

44. Rahimi-Ardabili H, Pourghassem Gargari B, Farzadi L. Effects of vitamin D on cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome women with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest* 2013;36(1):28-32.
45. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999;64(6):430-5.
46. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, Hermann AP. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(6):683-91.
47. Ott J, Watter L, Kurz C, Seemann R, Huber JC, Mayerhofer K, et al. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012;166(5):897-902.
48. Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3027-35.
49. Grundmann M, von Versen-Höyneck F. Vitamin D roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9(1):146-58.
50. Chiu KC, Chuang LM, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet* 2001;2:2.
51. Vigo Gago E, Cadarso-Suárez C, Perez-Fernandez R, Romero Burgos R, Devesa Mugica J, Segura Iglesias C. Association between vitamin D receptor fokI. Polymorphism and serum parathyroid hormone level in patients with chronic renal failure. *J Endocrinol Invest* 2005;28(2):117-21.
52. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene* 2014;542(2): 129-33.
53. Dasgupta S, Dutta J, Annamaneeni S, Kudugunti N, Battini MR. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome among Indian women. *Indian J Med Res* 2015;142(3):276-85.
54. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2011;28(3):225-32.
55. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48(2):142-7.
56. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92(3):1053-8.
57. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(4):234-8.
58. Raja Kumari KS, Hadalagi NM. Role of sunshine vitamin "D" sufficiency in male and female infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2015;4(2):305-11.
59. Xue Y, Xu P, Xue K, Duan X, Cao J, Luan T, et al. Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(2):487-96.
60. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, et al. Vitamin D supplementation decreases TGF- $\beta$ 1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4307-14.
61. Asemi Z, Foroozanfar F, Hashemi T, Bahmani F, Jamilian M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr* 2015;34(4):586-92.
62. Garg G, Kachhawa G, Ramot R, Khadgawat R, Tandon N, Sreenivas V, et al. Effect of vitamin D supplementation on insulin kinetics and cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Endocr Connect* 2015;4(2):108-16.
63. Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? *Calcif Tissue Int* 2013;92(2):191-206.
64. 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.
65. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22(8): 2273-8.
66. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfner MM, Diedrich K, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci* 2007;14(5):486-97.
67. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Hum Immunol* 2011;72(4):359-63.
68. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:252-9.
69. Hartwell D, Rødbro P, Jensen SB, Thomsen K, Christiansen C. Vitamin D metabolites--relation to age, menopause and endometriosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(2): 115-21.
70. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013;177(5):420-30.
71. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP, Nowacki W, Goluda M, Gabrys M, et al. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008;62:103-9.
72. 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.
73. Cho S, Choi YS, Yim SY, Yang HI, Jeon YE, Lee KE, et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27(2):515-22.
74. Mariani M, Viganò P, Gentilini D, Camisa B, Caporizzo E, Di Lucia P, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod* 2012;27(7):2010-9.
75. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol* 2013;715(1-3):72-5.
76. Yildirim B, Guler T, Akbulut M, Oztekin O, Sariiz G. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med* 2014;126(1): 104-10.
77. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(1): 2-24.
78. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;6:95-114.
79. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87(4): 725-36.
80. Styer AK, Rueda BR. The epidemiology and genetics of uterine leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;34:3-12.
81. Mitro SD, Zota AR. Vitamin D and uterine leiomyoma among a sample of US women: findings from NHANES, 2001-2006. *Reprod Toxicol* 2015;57:81-6.
82. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):187-92.
83. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101.
84. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169(6):626-32.
85. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013;24(3):447-53.
86. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardelliocchio L, Pagliardini L, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):E1374-8.

87. Sabry M, Halder SK, Allah AS, Roshdy E, Rarajatnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013;5:93-100.
88. Abdelraheem MS, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with total fibroid tumor burden in women with symptomatic uterine fibroid. *Fertil Steril* 2010;94(4):S74.
89. Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 2009;91(5):1919-25.
90. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. Vitamin D treatment induces dramatic shrinkage of uterine leiomyomas growth in the eker rat model. *Fertil Steril* 2010;94(4):S75-76.
91. Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril* 2011;95(1):247-53.
92. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-beta3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):E754-62.
93. Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:943645.
94. Halder SK, Goodwin S, Al-Hendy A. Vitamin D exhibits antiestrogenic effects in human uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril* 2010; 94(4):S219-20.
95. Halder SK, Sharan C, Goodwin S, Al-Hendy A. 1,25 dihydroxyvitamin D3 disorganizes actin fibers in human immortalized uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril* 2009;92(3):S127-8.
96. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells. *Hum Reprod* 2013;28(9):2407-16.
97. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin d3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biol Reprod* 2013;89(6): 150.
98. Yin H, Lo JH, Kim JY, Marsh EE, Kim JJ, Ghosh AK, et al. Expression profiling of nuclear receptors identifies key roles of NR4A subfamily in uterine fibroids. *Mol Endocrinol* 2013;27(5):726-40.
99. Wise LA, Ruiz-Narváez EA, Haddad SA, Rosenberg L, Palmer JR. Polymorphisms in vitamin D-related genes and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2014;102(2):503-10.e1.
100. Chang EM, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin d levels in healthy nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):2526-32.
101. Malloy PJ, Peng L, Wang J, Feldman D. Interaction of the vitamin D receptor with a vitamin D response element in the Mullerian-inhibiting substance (MIS) promoter: regulation of MIS expression by calcitriol in prostate cancer cells. *Endocrinology* 2009; 150(4):1580-7.
102. Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, Adeyemi O, Holman S, Anastos K, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: women's intergeneracy HIV study. *Fertil Steril* 2012;98(1): 228-34.
103. Halloran BP, DeLuca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr* 1980;110(8):1573-80.
104. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000;141(4): 1317-24.
105. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(13):7498-503.
106. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997; 16(4):391-6.
107. Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH)2D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299(6):E928-35.
108. Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *J Nutr* 2001;131(6):1787-91.
109. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol* 1989;256(4 Pt 1):E483-7.
110. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeittian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94(4): 1314-9.
111. Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *CMAJ Open* 2013;1(2):E77-82.
112. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:91.
113. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(1):201-6.
114. Estes SJ, Ye B, Qiu W, Cramer D, Hornstein MD, Missmer SA. A proteomic analysis of IVF follicular fluid in women <or=32 years old. *Fertil Steril* 2009;92(5):1569-78.
115. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2012;27(11):3321-7.
116. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril* 2014;101(2):447-52.
117. Fabris A, Pacheco A, Cruz M, Puente JM, Fatemi H, Garcia-Velasco JA. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil Steril* 2014;102(6):1608-12.
118. Kermack AJ, Calder PC, Houghton FD, Godfrey KM, Macklon NS. A randomised controlled trial of a preconceptional dietary intervention in women undergoing IVF treatment (PREPARE trial). *BMC Womens Health* 2014;14:130.
119. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:58.
120. Çağlayan A, Katlan DC, Selçuk Tuncer Z, Yüce K, Sayal HB, Coşkun Salman M, et al. Impaired antioxidant enzyme functions with increased lipid peroxidation in epithelial ovarian cancer. *IUBMB Life* 2017;69(10):802-13.
121. Ahonen MH, Zhuang YH, Aine R, Ylikomi T, Tuohimaa P. Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands. *Int J Cancer* 2000;86(1):40-6.
122. Jiang F, Li P, Fornace AJ Jr, Nicosia SV, Bai W. G2/M arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in ovarian cancer cells mediated through the induction of GADD45 via an exonic enhancer. *J Biol Chem* 2003;278(48):48030-40.
123. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(12):2566-71.
124. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1774-86.
125. Mohapatra S, Saxena A, Gandhi G, Koner BC, Ray PC. Vitamin D and VDR gene polymorphism (FokI) in epithelial ovarian cancer in Indian population. *J Ovarian Res* 2013;6(1):37.
126. Grant DJ, Hoyo C, Akushevich L, Iversen ES, Whitaker R, Marks J, et al. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and risk of ovarian cancer in Caucasian and African American women. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):173-8.
127. Tworoger SS, Gates MA, Lee IM, Buring JE, Titus-Ernstoff L, Cramer D, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor and risk of ovarian cancer in four studies. *Cancer Res* 2009;69(5):1885-91.
128. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23(38):6329-40.
129. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10(1-2):67-81.
130. Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Sadlecki P, Gotowska M, Walentowicz P, Krintus M, et al. 25(OH)D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. *Clin Biochem* 2012;45(18):1568-72.
131. Webb PM, de Fazio A, Protani MM, Ibiebele TI, Nagle CM, Brand AH, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in women with ovarian cancer. *Am J Clin Nutr* 2015;102(1):109-14.