

İnfertil ve Fertil Hastaların Vitamin D Değerlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Vitamin D Values in Infertile and Fertile Patients

 Funda Demirel

Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli, Türkiye.

ÖZ

Giriş: D vitamini steroid bir hormondur ve aktif form 1,25-dihidroksi vitamin D₃'tür. Biyolojik aktivitesini vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gösterir. Bu reseptör over, endometrium, testis, hipotalamus ve hipofiz gibi üreme organlarında da tanımlanmıştır. Bu da D vitamininin insan üreme sağlığındaki rolünü araştırmaya yönelik ilgiyi arttırmıştır. Oosit gelişmesinde, antimüllerian hormon (AMH) üretiminde, endometrium reseptivitesinde rolü vardır. Bu çalışmada Vitamin D' nin fertilitedeki yerini tespit etmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu araştırma Kocaeli ili Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Araştırma Hastanesine Ocak 2020-Haziran 2020 ayları arasında hastanenin infertilite polikliniğine başvuran 100 primer infertil hasta ve 100 fertil hastanın dataları retrospektif olarak taranmasıyla gerçekleştirilmiştir. Her iki grupta vitamin D seviyeleri karşılıklı olarak incelenmiştir. Çalışma için gerekli etik kurul izni alınmıştır.

Bulgular: Araştırmada primer infertilite nedeniyle polikliniğe başvuran 20-40 yaş arası hastaların kan vitamin D değerleri 1 veya daha fazla spontan gebe kalabilmiş yine 20-40 yaş arası fertil grupla kıyaslanmıştır. Çalışmaya katılan fertil ve infertil kadınların D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuç: D vitamini çeşitli organ sistemlerinin fizyolojisinde yer almasına rağmen, over fonksiyonu ve üreme fizyolojisindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut çalışmaların sonuçlarına göre D vitamini düzeyinin fertiliteye direkt etkisi yoktur. Özellikle infertil hasta grubunda D vitamininin overin fonksiyonu üzerindeki rolünü açıklamak için daha fazla prospektif çalışma yapmak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: vitamin D, üreme sağlığı, infertilite

ABSTRACT

Objective: Vitamin D is a steroid hormone and 1,25 dihydroxy vitamin D₃ is the active form. Vitamin D acts via its specific receptor VDR (vitamin D receptor). This receptor has also been identified in reproductive organs such as the ovary, endometrium, testis and pituitary. This has increased the interest in investigating the role of vitamin D in human reproductive health. Vitamin D plays important role in oogenesis, antimullerian hormone (AMH) production and endometrial receptivity. In this study, it was aimed to determine the role of vitamin D in fertility.

Method: Between January 2020- June 2020 months in Kocaeli Provincial Directorate of Health Sciences University Derince Education and Research Hospital, this research was carried out by retrospective screening of the data of 100 primary infertility and 100 fertile patients. Vitamin D levels in both groups were mutually examine. The necessary ethics committee permission has been obtained for the study.

Results: In the study, the blood vitamin D levels of 20-40 years old patients who applied to the outpatient clinic due to primary infertility were able to conceive 1 or more spontaneously and were compared with the fertile group between the ages 20-40. When vitamin D levels of fertile and infertile women participating in the study were compared, no significant difference was found between the two groups.

Conclusion: Although vitamin D is involved in the physiology of various organ systems, its role in ovarian function and reproductive physiology has not been fully elucidated yet. According to the results of current studies, vitamin D level does not have a direct effect on fertility. More prospective studies are needed to explain the role of vitamin D on ovarian function, especially in the infertile patient group.

Keywords: vitamin D, infertility, reproductive health

Gönderim Tarihi: 24.11.2022 **Kabul Tarihi:** 04.04.2023

Correspondence: Uzm. Dr. Funda Demirel, Kocaeli Şehir Hastanesi, Tavşantepe Mah. Akif Sok. No: 63 İzmit / Kocaeli **E-mail:** drfundademirel@yahoo.com.tr

Atıf/ Cite as: Demirel F. Comparison of Vitamin D Values in Infertile and Fertile Patients. Kocaeli Med J 2023; 12 (2): 216-220. doi: 10.5505/ktd.2023.82356

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

GİRİŞ

Yağda çözünen D vitamini steroid bir hormondur ve ultraviyole güneş ışığı yardımı ile deride provitamin D (7 dehidrokolesterol) den sentezlenir. %10-20 civarında yiyeceklerle (yağlı balıklar, yumurta sarısı ve süt) alınır. Biyolojik etki gösterebilmesi için 2 hidroksilasyon basamağı gereklidir. Hepatik 25 -hidroksilaz tarafından 25 -hidroksivitamin D (25 OH-D) 'ye dönüştürülür. Böbreğin proksimal tübül hücrelerinde ise 1alfa -hidroksilaz vasıtası ile aktif formuna (kalsitriol), 1,25-dihidroksivitamin D3'e (1,25 (OH)2D) dönüşür (1).

Biyolojik aktivitesini vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gösterir, VDR nükleer bir reseptördür. VDR sadece kalsiyumu regüle eden bağırsak, kemikler ve paratiroid bezi gibi dokularda bulunmaz over, endometrium, miyometrium, fallop tüpü epitel hücreleri, plasenta, desidual hücreler, testis, hipotalamus ve hipofiz gibi reproduktif organlarda da vardır (2). Ana işlevi kalsiyum-fosfat ve kemik metabolizması üzerinedir. İnsanda ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferol (D3) olmak üzere iki türevi vardır. D vitamini seviyesinin yükseltilmesinde D3, D2'ye oranla daha etkilidir (3,4).

D vitamini normal değeri 30 ng/ml ve üzerindedir. 20 ng/ml altındaki değerlerde vitamin D eksikliğinden, 21-29 ng/ml arası değerlerde vitamin D yetmezliğinden bahsedilir (5). Bu tanım kemik sağlığı açısından öngörülmüştür. Üreme sağlığı açısından normal değer ne olduğu bilinmemektedir.

İnfertilite çağımızın önemli sağlık sorunlarından biridir. Amerika Birleşik Devletleri nüfus verileri 15-44 yaş arası infertilite insidansı 1982 yılında %9 oranından 1995 yılında %15 oranına yükseldiği ve 2010 yılından itibaren %12 oranında sabit kaldığını bildirmektedir (6).

Korumasız ilişkide bulunan çiftlerin % 85 'inin 12 ay içinde gebe kalması beklenmektedir. Korumasız düzenli ilişkiye rağmen 1 yıl içinde gebelik elde edilmemişse infertilite araştırması yapılması uygundur. Ancak kadın yaşının 35'in üzerinde olması ya da öykü ve fizik muayenede özelliği olan kadınlar için değerlendirme daha erken yapılmalıdır. Kadına ait infertilite nedenleri arasında; ovulatuvar bozukluklar, over rezerv yetmezliği, uterin faktörler, tubo-peritoneal faktörler ve servikal faktörler gibi birçok faktör sayılabilir. Bu faktörlerin yanı sıra D vitamini eksikliğinin fertilitate etkisi gözardı edilebilmektedir. Aslında D vitamini eksikliği hem erkeklerde hem de kadınlarda infertiliteye neden olabilmektedir. Çalışmalarda kadınlarda D vitamini eksikliğinin polikistik over sendromu, uterin miyom yanısıra over rezervinin azalması ile ilişkisi ortaya konmuştur (7,8,9).

Üreme çağındaki kadınlarda D vitamini eksikliği %31 oranında görülür (10). Vitamin D granuloza hücrelerinde progesteron üretimini, over hücrelerinde östrojen, progesteron ve insülin like growth faktör (IGF) binding protein 1 üretimini artırır (10). Oosit gelişmesinde, AMH (antimüllerian hormon) üretiminde, endometrium reseptivitesinde rolü vardır (11). Serum AMH ve 25 OH Vitamin D seviyeleri arasında korelasyon vardır (12).

Polikistik over sendromu (PKOS) kadında en sık görülen endokrinopatidir ve kadın infertilitesinin temel sebeplerinden biridir. Hastalarda sıklıkla anovulasyona bağlı infertilite sebebidir. Kadınların %6-10'unda görülür ve klinik ve biyokimyasal olarak oldukça heterojen

bir sendromdur (13). Çağımızın sorunları haline gelen obezite, insülin direnci gibi metabolik sendromlarda ve bu sendromun eşlik ettiği polikistik over hastalarında D vitamini seviyelerine bakıldığında bu vitamininin düşük olduğu görülmüştür (14). Vitamin D glukoz metabolizması dahil 300 geni regüle eder ve insülin ve glukoz metabolizmasını etkiler (15,16). Vitamin D eksikliği insülin rezistansını artırır, şişmanlığa sebep olur ve androjen seviyelerini artırır. Kontrollü ovaryen stimülasyonda Vitamin D kullanımı bazı metabolik, ağırlıklı olarak da reproduktif bozuklukları iyileştirir.

Uterin myomlar da infertilite sebebi olabilir. Vitamin D'nin uterin fibroidlerin gelişiminde regülatör rolü vardır. Hem in vitro hem de in vivo hayvan çalışmalarında D vitamininin miyom hücrelerinin proliferasyonunu azaltan etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar da D vitamininin miyom tedavisinde efektif ve güvenilir olduğunu göstermiştir (17).

Düşük over rezervi infertilitenin en önemli sebeplerindedir. Antimüllerian hormon (AMH) over rezervini gösteren en iyi laboratuvar testidir. Bilindiği gibi AMH oosit kayıp hızını düşürür. Serum AMH değeri ile Vitamin D değerleri arasında pozitif korelasyon vardır. D vitamini eksikliği ortadan kaldırıldığında overden östradiol (%9), östron (%21) ve progesteron (% 9) üretimi artar, aynı zamanda insülin- like growth faktör binding protein miktarı da artar (9).

Kadın infertilitesinin bir diğer nedeni de endometriozisdir (%25) (18). Klinik olarak progressif bir hastalık olan endometriozis, endometrial dokunun gland ve stroma olarak uterus kavitesinin dışında yerleşme durumudur. Bu hastalık hormon bağımlı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. D vitamini klasik olarak bilinen kemik ve kalsiyum metabolizması dışında pro-apoptotik, anti inflamatuvar ve immunomodulör görevleri de vardır. Endometriozisin de inflamasyon, bozulmuş apoptotik mekanizma onkogenik genlerin delesyonu gibi süreçlerden etkilendiği düşünüldüğünde D vitamininin hastalığı önlemede ve hastalığın ilerlemesini durdurmada katkıda bulunulabilir (19).

Açıklanamayan infertilite, infertilite tedavisi arayışındaki hastaların önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Ovulasyon değerlendirilmesi, tubal açıklığın kontrolü ve sperm parametrelerinin değerlendirilmesini takiben, bu gruptaki hastaların % 10-30 'unda herhangi bir neden saptanamaz ve açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilir. D vitamininin immunomodulör ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle infertilite üzerinde dolaylı olarak rol oynamaktadır. Özellikle, açıklanamayan infertil olgularda neden olabilecek birçok faktör olduğu göz önüne alındığında, vitamin D desteği tamamen bir çözüm olmasa bile insan üremesi üzerine yararlı etkileri olabilecek güvenli ve ucuz bir tedavi seçeneğidir (20).

Yine infertilitenin sebeplerinden olan erkek infertilitesinde de D vitamininin rolü olabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmalarda başlıca testis olmak üzere erkek üreme sisteminde vitamin D reseptörlerinin ve vitamin D sentez ve metabolizmasında rol oynayan enzimlerin ekspresyonunun gösterilmesi, vitamin D'nin hormon sentezi ve spermatogenez ile birlikte diğer testis fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve böylece erkek fertilitesi üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (21,22).

Bu çalışmada üreme sağlığında birçok etkileri olduğu çalışmalarla gösterilen D vitamininin fertilitedeki yerini tespit etmeyi amaçladık. Primer infertilite tanısı almış hastaların infertilite nedenlerine

bakılmaksızın vitamin D düzeylerini fertil hastalarla karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2020/Haziran 2020 ayları arasında polikliniğe başvuran 20 ile 40 yaş arası 100 primer infertil ve 100 fertil hastaların dataları retrospektif olarak taranmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Primer infertilite tanısı; korumasız 1 yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterlerine göre belirlenmiştir.

Ocak 2020'den Haziran 2020'e kadar infertilite polikliniğine başvuran 100 primer infertil hasta vaka grubu olarak 100'de fertil hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Primer infertil hasta grubundaki hastalar daha önce herhangi bir kısırlık tedavisi görmemiştir. Kontrol grubundaki hastalar ise spontan gebe kalıp 1 veya daha fazla doğum yapmış hastalar olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da bulunan hastaların vitamin D seviyeleri karşılıklı olarak incelenmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmanın yapılabilmesi için SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.09.2019 tarihinde 2019-62 protokol numarası ile izin alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hastaların yaşları ve vitamin D seviyeleri Tablo 1'de verilmiştir. Ocak 2020'den Haziran 2020'e kadar infertilite polikliniğine başvuran 100 primer infertil hasta vaka grubu olarak 100'de fertil hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki hasta grubunun da yaş aralığı 20-40 yaş arası olarak belirlenmiştir.

Primer infertil grup en az 1 yıl korumasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan kadınlardan oluşmuştur. Bu hastaların tamamı daha önce herhangi bir kısırlık tedavisi görmemiştir. Hastaların herhangi bir ek hastalığı yoktur, herhangi bir ilaç kullanımları da bulunmamaktadır.

Kontrol grubu hastalar, polikliniğe başvuran spontan gebe kalabilmiş 1 veya daha fazla doğum yapmış hasta grubudur. Bu kadınların hiçbirini de gebe kalabilmek için herhangi bir tedavi görmemiştir. Yine bu hastalar da 20-40 yaş aralığından seçilmiştir. Bu hastaların herhangi bir ek hastalığı ve düzenli bir ilaç kullanımları mevcut değildir.

Fertil grupta yaş ortalaması 30,87, infertil grupta 27,91 olarak infertil gruptaki kadınların fertil gruptan yaş olarak daha küçük olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Çalışmaya katılan fertil ve infertil bayanların D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,423$). Fertil gruptaki hastaların vitamin D değeri 13,2 ng/ml, infertil grupta ise 12,4 ng/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Fertil ve İnfertil Bayanların Yaş ve D Vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Yaş	p	D Vitamini düzeyi	p
Fertil	30.87±3.95	0.000*	13.22±8.96	0.423*
İnfertil	27.91±2.86		12.42±6.82	
Mann-Whitney U test				

TARTIŞMA

Bu çalışmada primer infertil kadınlarla fertil kadınların serum vitamin D seviyelerini karşılaştırması amaçlanmıştır. İnfertil ve fertil kadınlar arasında vitamin D seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir. Sonuçlar her iki grup arasında da anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir.

Şu anda halen hem insanlarda hem de hayvanlarda D vitamini eksikliği ile yumurtalık fizyolojisi arasında bir ilişki olabileceğini gösteren bir dizi in vitro ve in vivo çalışma bulunmaktadır (1). Vitamin D reseptörü over dokusunda granuloza hücrelerinde tanımlanmıştır. Merhi ve arkadaşları fare overinde muhtemelen anti- müllerian hormon aracılığıyla ovuluar disfonksiyonda önemli rol oynadığını belirlemişlerdir (23).

Pal ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada yeterli D vitamini olan polikistik over hastalarında D vitamini düşük olanlara oranla daha düzenli ovulasyonları olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada canlı doğum oranları da daha yüksek olarak bulunmuştur (24).

Jensen ve arkadaşlarının 2020'de yayınlanan Danimarka'da 16 binden fazla vakayı inceledikleri araştırmalarında; margarinlere D vitamini eklenmesinin mecbur olduğu dönemlerde (1980-1985) infertil kadınlarda canlı doğum oranlarının, vitamin eklenmeyen döneme (1986-1991) oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (% 14 vs. %8,7) (25).

D vitamini düzeyi ile anti-müllerian hormon arasındaki ilişkiyi inceleyen Abdul-Rasheed ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada infertil grupta D vitamini düzeyinin fertil olan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, aynı çalışmada D vitamini düzeyi arttıkça, anti-müllerian hormon düzeyinin arttığını bulmuşlardır (26).

63 kadınla yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise primer ovarian yetmezliği olan kadınlarda D vitamini eksikliği, sağlıklı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (27).

D vitamini düzeyleri implantasyonu kolaylaştırmada rol oynayabilir. Kalsitriol tedavisinin, T hücrelerinin fonksiyonunu ve endometriumdan salgılanan sitokin miktarını azalttığı düşünülmektedir (28).

Yine infertilite nedeniyle yardımcı üreme teknikleri (ART) tedavisi gören hastalarla yapılan çalışmalar da mevcuttur. Birleşik Krallık'ta ART tedavisi gören 500 hastayı içeren bir prospektif kohort çalışmasında Endocrine Society Guidance' e göre vitamin D replasmanı yapılan (>75 ng/ml), vitamin yetersizliği olan (50-75 ng/ml) ve vitamin D eksikliği (<50 ng/ml) hastalar gruplara ayrılmıştır. Canlı doğum oranları vitamin D eksikliği, yetersizliği ve replasmanında sırasıyla %23,2 (57/246), %27 (38/141), %37.7 (29/77) olarak bulunmuştur. Prognostik faktörler eşitlendiğinde ise sırasıyla %24,3, %27.1, %34.4 olarak hesaplanmıştır (29). Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan ve ART planlanan kadınlarda, D vitamini tedavisinin önemli olabileceği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak D vitamini ile üreme işlevi arasında bir ilişki var gibi görülmektedir. Ancak mevcut literatür, bunun anlamlı ve önemli olduğu konusunda ikna edici düzeyde değildir. Özellikle infertil kadın popülasyonunda D vitamininin over fizyolojisi ve over disfonksiyonu üzerindeki rolünün aydınlatılmasında daha fazla prospektif çalışma yapmak gerekmektedir.

Araştırmada ulaşılan sonuçlar xxx Eğitim Araştırma Hastanesinde Ocak 2020-Haziran 2020 ayları arasında polikliniğe başvuran 100 primer infertil ve 100 fertil hastalarla sınırlıdır. Araştırma sonuçlarından genellemeye gidilebilmesi için daha fazla hasta sonuçlarının incelendiği çalışmalar yapılabilir.

Etik Kurul Onayı: Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.09.2019 tarih ve 2019-62 sayılı yazılı izni alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Makale tek yazarlıdır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Hasta onamı: Tüm katılımcılardan verilerin kullanılmasına dair aydınlatılmış onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology an its implication in reproduction:a systematic review. *Fertil Steril.* 2014;102 (2):460-8.
- Grechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A, Wielgos M. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013; 34:756-62.
- Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D (3) is more potent than vitamin D (2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:E447-52.
- Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 854-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911-30.
- Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report* 2014;67: 1-18.
- Aziz R, Woods KS, Reyra R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2745-9.
- Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: E1374-8.
- Merhi ZO, Seifer DB, Weeden J, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimullerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil Steril.* 2012; 98: 228-34.
- Mitchell DM, Henaio MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SA. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in healthy adults. *Endocr Pract.* 2012; 18 (6): 914-23.
- Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16:13-9.
- Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, van Rij AM, Morgan K, McLennan IS. The Level of Serum anti-mullerian Hormone Correlates With Vitamin D Status in Men and Women but Not in Boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (7): 2450-5.
- Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones.* 2017; 16 (1): 5-21.
- Vanni VS, Vigano P, Somigliana E, et al. Vitamin D and Assisted Reproduction Technologies: Current Concepts Reproductive Biology and Endocrinology. 2014; 12:47-57.
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65 (9):1005-15.
- Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin and insulin sensitivity. *Nutrition.* 2008; 24 (3): 279-85.
- Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase -2and -9 in human uterine fibroid cells. *Hum Reproduction* 2013; 28: 2407-16.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. *Commmittee Opinion No:589.* *Fertil Steril.* 2014; 101:633-4.
- Bayat B, Kahveci B, Khatib G, Urunsak Atay Y. Evaluation of vitamin D levels in infertile patients diagnosed with endometriosis. *Cukurova Medikal Journal.* 2020; 45 (4): 1672-1678.
- Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013; 67 (3): 225-35.
- Keane KN, Cruzat VF, Calton EK, et al. Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. *Reproduction.* 2017; 153: 29-42.
- Cito G, Coccia A, Micelli E, et al. Vitamin D and male fertility: An updated review. *Word J Mens Health.* 2019; May 17. Doi:10.5534/wjmh.190026.
- Davis J, Merhi Z, Berh TS, Neal-Perry G. Developmental vitamin D3 deficiency differentially affects ovarian gene expression patterns inadult female mice. *Fertil and Sterility.* 2012; 98 (suppl 3); S:32.
- Pal L, Zhang H, Williams J, 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; 101:3027-35.

25. Jensen A, Nielsen ML, Guleria S, Kjaer SK, Heitmann BL, Kesmodel US. Chances of live birth after exposure to vitamin D-fortified margarine in women with fertility problems: Results from a Danish population-based cohort study. *Fertil Steril.* 2020; 113 (2): 383-90.
26. Abdul-Rasheed OF, Ali NM, Abdulrasul EA. Serum vitamin D and anti-mullerian hormone levels in Iraqi infertile women at Baghdad city. *International Journal of Basics and Applied Sciences.* 2015; 4 (4): 375-80.
27. Kebapçılar AG, Kulaksızoğlu M, Kebapçılar L, ve ark. Is there a link between premature ovarian failure and serum concentrations of vitamin D, zinc, and copper? *Menopause.* 2013 Jan; 20 (1): 94-9. Doi: 10.1097/gme.0b013e31826015ca. PMID: 22968257.
28. Rudick BJ, 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.
29. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction.* 2018; 33 (1): 65-80.