



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Endometriozis tanısı almış infertil hastalarda D vitamin düzeyinin değerlendirilmesi

Evaluation of vitamin D levels in infertile patients diagnosed with endometriosis

Berin Bayat¹, Bekir Kahveci¹, Ghanim Khatib¹, İbrahim Ferhat Ürünsak¹,
Yılmaz Atay¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;45(4):1672-1678

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the relationship between endometriosis and vitamin D level in infertility patients with endometriosis.

Materials and Methods: The study group consisted of infertile patients with endometriosis, while the control group consisted of infertile patients with causes other than endometriosis. Only patients diagnosed with histopathological endometriosis were considered in the study group. The sociodemographic, clinical features and laboratory values of the patients such as age, body mass index, duration of infertility, first menstrual age, smoking history, infertility factor, gestational history and anti-müllerian hormone levels were obtained from unit records.

Results: Totally 100 patients were included in the study. When vitamin D levels were compared in the study and control groups, respectively; 12.0 ± 8.6 ng / mL versus 14.7 ± 10.6 ng / mL, and AMH levels were compared, respectively; It was determined as 2.0 ± 1.8 ng / mL versus 2.6 ± 2.3 ng / mL. In the sub-analysis of the groups, only the difference in vitamin D levels of patients aged 15-25 (5.8 ± 2.4 ng / mL versus 15.0 ± 8.5 ng / mL) was significantly different.

Conclusion: Using vitamin D supplements in young women with endometriosis who have vitamin D deficiency could be beneficial.

Keywords: Vitamin D, infertility, endometriosis

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı endometriozisi olan infertil hastalarda, endometriozis ve D vitamin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubunu, endometriozisi olan infertil hastalar, kontrol grubunu ise endometriozis dışı infertilite nedeni olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışma grubuna sadece histopatolojik endometriozis tanısı bulunan hastalar dikkate alınmıştır. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi, ilk adet yaşı, sigara içme geçmişi, infertilite faktörü ve gebelik öyküsü ve anti-müllerian hormon düzeyleri gibi sosyodemografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar değerleri ünitemizin kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Çalışma ve kontrol gruplarında D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, sırasıyla; $12,0 \pm 8,6$ ng/mL karşılık $14,7 \pm 10,6$ ng/mL ve AMH düzeyleri karşılaştırıldığında, sırasıyla; $2,0 \pm 1,8$ ng/mL karşılık $2,6 \pm 2,3$ ng/mL olarak tespit edildi. Grupların alt grup analizlerinde, sadece yaş dilimine göre 15-25 yaş arası olan hastalarda D vitamini seviyeleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($5,8 \pm 2,4$ ng/mL karşılık $15,0 \pm 8,5$ ng/mL).

Sonuç: D vitamini eksikliği olan endometriozisli genç kadınlarda D vitamini takviyesi faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: D vitamini, infertilite, endometriozis.

GİRİŞ

İnfertilite tüm dünyada pek çok çifti ilgilendiren tıbbi, psikolojik, sosyal ve kültürel boyutları olan önemli bir sağlık sorunudur¹. Bu durum reproduktif çağda olan

bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin elde edilememesidir². Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre ülkemizde 15-49 yaş arasındaki kadınlarda infertilite görülme oranı %12,2 bulunmuştur³. İnfertilitenin birçok sebebi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bekir Kahveci, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey, Email: drbekirkahveci@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.08.2020 Kabul tarihi/Accepted: 19.10.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 30.12.2020

vardır, tanımlanan nedenlerden birisi de kadın faktörlerinden endometriozis (%25)⁴. Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriozis, endometrial dokunun gland ve stroma olarak uterus kavitesinin dışında yerleşme durumudur. Etiyolojisi poligenik ve multifaktöriyeldir. Retrograd menstürel kanamanın endometriyal odakların önemli bir kaynağı olduğu kabul görse de genetik yatkınlık, hormonal faktörler ve metabolik çevre, epitelyal-mezenkimal dönüşüm ve değişen bağışıklık ve inflamatuvar cevaplar dahil olmak üzere diğer faktörlerin varlığı hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Endometriozisin üreme çağındaki kadınların %10-15'ini etkilediği tahmin edilirken endometriozisli kadınların %30-50'sinde infertilite olduğu tahmin edilmektedir^{5,6}.

Klasik bir vitaminden çok bir hormon olarak görev yapan; yağda çözünen vitaminlerden olan D vitamini insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. D vitamini eksikliğini saptamanın en iyi yolu serumda en fazla ve en stabil halde bulunan yarı ömrü 3 hafta olan 25 (OH) D3 düzeylerine bakmaktır. Serum D vitamini düzeyinin <10 ng/mL olması şiddetli, 10-20 ng/ml olması orta ve 21-29,9 ng/ml olması hafif eksiklik veya yetersizlik olarak bilinir⁷. D vitamininin üreme sağlığı ve infertilite ile olan yakın ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur⁸.

Bazı çalışmalarda D vitamini eksikliğini olumsuz in vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları ve parametreleri ile yakın ilişkili olduğu gösterilmişse de D vitamini eksikliği ile IVF sonuçları arasında ilişki olmadığını saptayan çalışmalar da mevcuttur^{9,10}. Bu nedenle IVF tedavisi öncesi ve/veya sırasında D vitamini destek tedavisinin IVF sonuçlarına ilişkin kanıt düzeyi 1 ve öneri düzeyi A olan kanıt eksikliği nedeniyle görüş birliği sağlanamadığı için IVF hastalarında D vitamini desteği hekimin görüşüne bırakılmıştır^{11,12}. D vitamini eksikliği ve endometriozis arasında da güçlü bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{13,14}. Dolayısıyla D vitamini takviyesi endometriozisin semptomları ve lezyonların üzerindeki etkisi sebebiyle infertil hastalara önerilmesi mantıklı olabilir. Literatürde tam bir görüş birliği olmamasından dolayı bu konudaki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle mevcut çalışma bu alandaki belirsizliğe ışık tutması için tasarlanmıştır.

Bu çalışmada infertilite nedenleri arasında D vitamini eksikliğini endometriozis ile ilişkisini ortaya koyabilmenin yanında, serum D vitamini düzeyi ölçümünün infertilite araştırmasının bir parçası olması ve eksikliği saptanan hastalarda uygun dozlarda D vitamini replasmanı yapılmasının

gerekliliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (Tarih: 02.11.2018, sayı: 82, karar no: 6) alındıktan sonra 2016-2020 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bölümü'nde yapılmıştır. Kliniğimizde klinik araştırmalar için hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Örneklem

Önceden laparoskopik cerrahi ile endometriozis tanısı almış ve infertilite sebebiyle başvuran, en az bir yıllık evli olan, önceden tanı almış kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan, D vitamini düzeyini/metabolizmasını etkileyen diğer metabolik ve endokrin hastalıkları olmayan, kalıtsal bir hastalığı bulunmayan, düzenli olarak vitamin takviyesi almayan, histopatolojik olarak doğrulanmış endometriozisi olan hastalar çalışma grubu olarak belirlenirken, kontrol grubu ise, polikliniğe endometriozis dışı sebeplerle başvuran en az bir yıllık evli, kalıtsal hastalığı olmayan, düzenli vitamin takviyesi almayan, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan, D vitamini düzeyini/metabolizmasını etkileyen diğer metabolik ve endokrin hastalıkları olmayan, muayenede endometrioma ve endometriozisin diğer bulgularının olmadığı infertil hastalardan oluşmaktadır. Kliniğimizde infertil hastalara yapılan laparoskopik cerrahide endometriozis tanısı alması durumunda, Amerikan Üreme Tıbbi'nin yürürlükte bulunan endometriozis sınıflandırma sisteminden faydalanılarak evresi belirlenmektedir (American Society for Reproductive Medicine Revised Classification of Endometriosis)¹⁵.

Uygulama

Hastaların yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), infertilite süresi, ilk adet yaşı, gebelik öyküsü, sigara alışkanlığı, infertilite faktörü, serum D vitamini ve AMH düzeyleri kayıtlı verilerden elde edildi. Ayrıca kliniğimizin infertilite değerlendirilmesinde serum D vitamini düzey ölçümü ve AMH ölçümü rutin değerlendirme içindedir. Mor tüpe alınan kanda Thermo Scientific marka, Dionex Ultimate 3000RS mode, UHPLC cihaz, recipe marka 25 OH vitamin D2/D3 UPLC kiti ile HPLC (High Performance

Liquid Chromatography) yöntemi ile D vitamini ölçümü, AMH ölçümü ise dış laboratuvarında ELISA yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. D vitamini serum düzeyinin <30 ng/mL olması eksiklik, <10 ng/mL olması şiddetli eksiklik, >30 ng/mL normal olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS (Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları test edildi ve gruplar arasında ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması ve normal dağılıma uymaması durumunda T testi, varsayımların sağlanmaması ve normal dağılıma uymaması durumunda ise, Mann Whitney U testi

kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 100 hastanın yaş ortalaması $32,7 \pm 5,6$ yıl idi. Çalışma grubunda ($n=50$) yaş ortalaması $32,6 \pm 5,6$ yıl iken, kontrol grubunda ($n=50$) yaş ortalaması $32,8 \pm 5,7$ yıl idi. Çalışma grubunda 15'i (%30) sigara kullanmakta iken, kontrol grubunda ise 4 (%8) hasta kullanmakta idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,005$). Hastaların sosyodemografik veriler Tablo 1' de özetlenmiştir.

Çalışmadaki toplam 47 hastanın D vitamini düzeyi <10 ng/mL; 36 hastanın D vitamini düzeyi 10-20 ng/mL; 14 hastanın D vitamini düzeyi 21-29,9 ng/mL ve 3 hastanın D vitamini düzeyi ≥ 30 ng/mL olarak bulunmuştur. Hataların D vitamini düzeyleri ile yaş grupları arasındaki dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Parametre	Toplam (n=100)	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	P değeri
Yaş (yıl)*	$32,7 \pm 5,6$	$32,6 \pm 5,6$	$32,8 \pm 5,7$	0,429
VKİ kg/boy (m ²)*	$25,3 \pm 4,1$	$25,2 \pm 4,2$	$25,4 \pm 4,0$	0,961
Gravida†	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4)	0,970
Parite‡	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,481
Düşük‡	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-4)	0,134
Menarj yaşı (yıl)*	$13,0 \pm 1,3$	$12,9 \pm 1,15$	$13,2 \pm 1,4$	0,304
İnfertilite süresi (yıl)*	$7,6 \pm 4,9$	$7,8 \pm 5,2$	$7,5 \pm 4,6$	0,769
Sigara‡				
Var	19 (19,0)	15 (30,0)	4 (8,0)	0,005§
Yok	81 (81,0)	35 (70,0)	46 (92,0)	
İnfertilite‡				
Primer	92 (92,0)	45 (90,0)	47 (94,0)	0,461
Sekonder	8 (8,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	

VKİ; vücut kitle indeksi; *Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.; †Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.; ‡Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir.; § $P \leq 0,05$, istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışma ve kontrol gruplarında D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, sırasıyla; $12,0 \pm 8,6$ ng/mL karşılık $14,7 \pm 10,6$ ng/mL ($p=0,171$), ve AMH düzeyleri karşılaştırıldığında, sırasıyla; $2,0 \pm 1,8$ ng/mL karşılık $2,6 \pm 2,3$ ng/mL ($p=0,214$) olarak bulundu. Yaş gruplarının dağılımına bakıldığında; 15-25 yaş aralığında çalışma grubunda ortalama serum D vitamini seviyesi $5,8 \pm 2,4$ ng/mL olarak ölçülürken, kontrol grubunda ortalama serum D vitamini seviyesi $15,0 \pm 8,5$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Her iki grubun

15-25 yaş aralığındaki D vitamini düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken diğer yaş gruplarında anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Mevsimsel olarak ortalama D vitamini düzeylerine bakıldığında ise hem yaz hem de kış mevsiminde kontrol grubunda ortalama D vitamini düzeyi çalışma grubundan daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,134$, $p=0,375$) (Tablo 3).

Tablo 2. Yaş grupları ile serum D vitamini düzeylerinin dağılımı

D Vitamini düzeyleri	Çalışma grubu (n=50)			Kontrol grubu (n=50)		
	15-25 yaş (n=6)	26-35 yaş (n=28)	36-45 yaş (n=32)	15-25 yaş (n=7)	26-35 yaş (n=26)	36-45 yaş (n=17)
Ciddi eksiklik (n=47, <10 ng/mL)	6 (23,0)	12 (46,2)	8 (30,8)	3 (14,3)	9 (42,9)	9 (42,9)
Eksiklik (n=36, 10-20 ng/mL)	0 (0,0)	14 (77,8)	4 (22,2)	2 (11,1)	11 (61,1)	5 (27,8)
Yetersiz (n=14, 21-29,9 ng/mL)	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Normal (n=3, ≥ 30 ng/mL)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)

*Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların serum D vitamin ve AMH düzeyleri.*

Parametre	Toplam (n=100)	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	P değeri
AMH (ng/mL)	2,3 ± 2,1	2,0 ± 1,8	2,6 ± 2,3	0,214
D vitamini düzeyi (ng/mL)	13,4 ± 9,7	12,0 ± 8,6	14,7 ± 10,6	0,171
-Yaz	13,0 ± 6,7	11,2 ± 6,2	14,0 ± 6,8	0,134
- Kış	13,6 ± 11,7	12,4 ± 9,6	15,7 ± 11,7	0,375
-15-25 yaş	-	5,8 ± 2,4	15,0 ± 8,5	0,035†
-26-35 yaş	-	12,2 ± 6,0	15,2 ± 11,5	0,222
-36-45 yaş	-	14,1 ± 12,6	13,8 ± 10,4	0,935

AMH: Anti-müllerian hormone; * Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.; †P ≤ 0,05, istatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Karşımıza sıklıkla infertilite ve kronik pelvik ağrı ile çıkan hastaların yaşam kalitesini ve fertilesini bozan uterin kavite dışında yerleşim gösteren endometrial doku olarak tanımlanan endometriozis, çoğunlukla reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen hormon bağımlı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tanı kriterleri standardize edilemediğinden toplumdaki gerçek prevalansı bilinmemektedir. Endometriozisin etiyojisi net olarak anlaşılammış olsa da değiştirilebilir risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastaların erken yaşta adet görmesi risk faktörü olarak bilinmektedir^{16,17}. Endometriozis ile VKİ arasında ters orantı gözlenmiştir^{18,19}. Sigara kullanımının vücuttaki östrojenik dengeyi bozabileceği bilinmektedir²⁰. Bizim çalışmamızda endometriozisi olan grupta sigara kullanımını anlamlı olarak daha fazla saptandı. Ancak çalışmamızda menarşın başlangıç yaşı ve VKİ açısından her iki grup arasında fark yoktu.

D vitamini birçok organ sisteminde önemli rolünün olduğu ve birçok hastalığın patogenezinde ilişkisi olduğu dolayısıyla tedavide de kullanılabileceği son

yıllarda yapılan araştırmalarda ortaya koyulmaya çalışılmıştır. D vitamini klasik olarak bilinen kemik ve kalsiyum metabolizması dışında pro-apoptotik, anti-inflamatuvar ve immünmodülatör görevleri de vardır. Endometriozisin de inflamasyon, bozulmuş apoptotik mekanizma onkogenik genlerin delesyonu gibi süreçlerden etkilendiği düşünüldüğünde D vitamini hastalığı önlemede ve hastalığın ilerlemesini durdurmada katkıda bulunabilir.

Dünya genelinde bir milyarı aşkın insanda D vitamini eksikliği ve yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini eksikliği ilk olarak 1960'larda Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır²². Pagliardini ve ark.¹³ infertilite tedavisi için başvuran 1072 kadının %77,4'ünde D vitamini düzeyini 30 ng/mL'nin altında bulmuştur. Biz de çalışmamıza katılan 100 hastanın 97'sinde D vitamini düzeyinin <30 ng/mL'nin altında olduğunu bulduk. Bölgemizin neredeyse yılın her ayında güneş alan bir bölge olduğunu düşünürsek toplumda D vitamini eksikliğini hala güncel bir problem olduğunu söyleyebiliriz.

İnfertil hastalarda karşımıza sıklıkla çıkan endometriozisin önemli bir problem olduğunu ve

patogenezinde D vitamininin rolünün olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmeye çalışılmıştır. Endometriozis patogenezinde vasküler endotelial growth faktör (VEGF) önemli bir role sahiptir. Endometriozisi olan hastaların endometrium, serum ve peritoneal sıvılarındaki VEGF seviyeleri endometriozisi olmayan hastalara göre daha yüksektir²³. Yıldırım ve ark.²⁴ D vitamini ile tedavi edilen endometriotik sıçanlarda endometriozisin patogenezinde rol oynayan VEGF'nin immünoaktivitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

D vitamini ve infertilite arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilse de Firouzabadi ve ark.⁹ klinikte infertilite tedavisi gören 221 kadının ovarian folikül sıvısı ve serum D vitamini seviyesini çalışmışlardır. D vitamini yetersizliği, eksikliği ve yeterliliği açısından hastalar gruplandırılmıştır. Fertilizasyon ve implantasyon oranları açısından gruplar arasında farkın olmadığı görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada, yüksek serum D vitamini düzeylerinin, süt ve süt ürünleri alımının, magnezyum, fosfor desteği ile endometriozis arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki bulunmuştur²⁵. Ayrıca süt alımının, tümör nekroz faktörü α, interlökin-6 gibi oksidatif ve inflamatuvar stres markörlerini azalttığı fare modelleriyle desteklenmiştir²⁶. Başka bir vaka kontrol çalışmasında, Trabert ve ark.²⁷ cerrahi olarak kanıtlanmış endometriozis ile süt ürünleri ve kalsiyum tüketimi arasında ters ilişki olduğunu saptamıştır. Fakat, Parazzini ve ark.²⁸ süt veya peynir alımı ile endometriozis riski arasında bir ilişki bulamadılar.

Tokyo Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, serumdaki düşük D vitamini düzeyinin şiddetli endometriozis ile ilişkisi ve D vitamininin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve anti-invaziv özellikleri gösterilmiştir. D vitamini takviyesinin endometriozisin ilerlemesini durdurabileceği bu sebeple, hastalığı yönetmek için D vitamini desteğinin yeni bir terapötik strateji olarak kullanılabilirliği savunulmuştur¹⁴.

İmmün aracılı inflamatuvar süreçlerin endometriozun patogenezinde rol oynadığı bilgisine dayanarak, endometriozisin tedavisi için inflamasyonla ilişkili mediatörleri ve molekülleri hedef alan birçok çalışma yapılmıştır²⁹. Bu çalışmalarda D vitamininin, endometrial stromal hücrelerde interlökin-6 (IL-6) üretimini azalttığı gösterilmiştir. IL-6, endometrial hücrelerin periton boşluğuna yapışmasını uyarır ve seviyesi infertilite ile orantılıdır. Endometriotik

hastalarda artmış IL-6 seviyesi hastalığın büyümesine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir³⁰. D vitamini desteği sonrasında IL-6'nın azalmış üretimi, D vitamininin anti-inflamatuvar etkisini ifade eder.

Endometriomalarındaki serum CD44 konsantrasyonu diğer over kistlerindeki konsantrasyondan daha yüksektir³¹. D vitamininin, endometriozis tanılı hastaların endometriumunda matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunu baskılayarak hem myometrium hücrelerinin hem de CD44'ün bölünmesinde rol oynayan membran tip1-MMP'yi baskıladığı gösterilmiştir^{32,33}.

Vitamin D reseptörü (VDR) agonisti olan elokalsitolün anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar özelliklerinin deneysel olarak oluşturulmuş endometriozise olan etkisi değerlendirilmiştir. Endometriotik lezyonu olan deney farelerine günde bir doz oral olarak VDR agonisti elokalsitol (100 ug/kg) verilmiştir. Tedavi sonrasında elokalsitol verilen farelerde toplam lezyon ağırlığının %70 kadar azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, makrofaq aktivasyonunun ve inflamatuvar sitokin sekresyonunun inhibisyonu ile peritonda azalmış enflamasyon bulguları görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre elokalsitol endometriozisin gelişimini inhibe eder. Enflamasyonun, endometriyal hücre yapışmasının ve lezyonun organizasyonunun inhibisyonunda etkili olabilir³⁴. Ayrıca Abbas ve ark.³⁵ sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan endometrioziste D vitamini tedavisinin, endometriotik implantların hacminde önemli ölçüde azalmaya yardımcı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmanın retrospektif ve az sayıda hasta popülasyonunda yapılmış olması zayıf yanını oluşturmaktadır. Literatüre katkı yapabilecek tartışmalı bir konuyu ele alması ve güneşli bir coğrafyada yaşamamıza rağmen D vitamini eksikliğinin görülüyor olmasının dikkat çekmesi ise güçlü yanını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, gözlemsel ve girişimsel çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle, henüz net bir sebep-sonuç ilişkisi kurulmamış olsa da D vitamininin kadın üreme sistemindeki rolünün yanında endometriozisin fizyopatolojisinde de rol aldığı ve IVF sonuçları ile ilişkisinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda alt grup analizlerinde, sadece 15-25 yaş arası olan hastalarda D vitamini seviyeleri arasındaki fark anlamlı bulunması nedeniyle D vitamini eksikliği olan endometriozisli ve özellikle sigara kullanan genç kadınlarda D vitamini takviyesi,

faydalı olabilir. Bu konuda daha fazla hasta grubunu kapsayan randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: BB, BK, YA; Veri toplama: BB; Veri analizi ve yorumlama: BB, BK, GK; Yazı taslağı: BB, BK, İFÜ; İçerinin eleştirilme: GK; Son onay ve sorumluluk: BB, BK, İFÜ, GK, YA; Teknik ve malzeme desteği: BB; Süpervizyon: YA, BK; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Çalışmanın protokolü Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan tarafından onaylanmıştır. (Tarih: 02.11.2018, sayı: 82, karar no: 6).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : BB, BK, YA; Data acquisition: BB; Data analysis and interpretation: BB, BK, GK; Drafting manuscript: BB, BK, İFÜ; Critical revision of manuscript: GK; Final approval and accountability: BB, BK, İFÜ, GK, YA; Technical or material support: BB; Supervision: YA, BK; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: The protocol of the study was approved by the Çukurova University Clinical Research Ethics Committee. (Date: 02.11.2018, number: 82, decision no: 6).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Albayrak E, Günay O. State and trait anxiety levels of childless women in Kayseri, Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12:385-90.
- Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a meeting on medical, ethical and social aspects of assisted reproduction held at WHO headquarters In; 2002 17-21 September 2001; Geneva, Switzerland. 2002.
- Enstitüsü HÜNE, Sağlık SBAC, Müdürlüğü APG. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 2008;149-69.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* 2014;101:633-4.
- Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39:535-49.
- Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016;31:1475-82.
- Penckofer S, Kouba J, Byrn M, Estwing Ferrans C. Vitamin D and depression: where is all the sunshine?. *Issues Ment Health Nurs.* 2010;31:385-93.
- 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;2015:1-11.
- 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;289:201-6.
- Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, Scott KL, Ruiz AR, Forman EJ et al. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:315.e1-6.
- Pacis MM, Fortin CN, Zarek SM, Mumford SL, Segars JH. Vitamin D and assisted reproduction: Should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:323-5.
- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: A systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:765-78.
- Pagliardini L, Vigano'P, Molgora M, Persico P, Salonia A, Vailati SH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in infertile women referring for assisted reproduction. *Nutrients.* 2015;7:9972-84.
- Mariko M, Kaori K, Gentaro I, Fusako S, Tomoko M, Ayumi T et al. Miyuki Harada Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2371-9.
- American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Am Soc Reprod Med.* 1997;67:817-21.
- Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* 2012;98:702-12.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:235-58.
- Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:451.e1-11.
- Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses'Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod.* 2013;28:1783-92.
- Zhong Y, Carmella SG, Upadhyaya P, Hochalter JB, Rauch D, Oliver A et al. Immediate consequences of cigarette smoking: rapid formation of polycyclic aromatic hydrocarbon diol epoxides. *Chem Res Toxicol.* 2011;24:246-52.
- Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol.* 1995;85:983-92.
- Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78:154-5.

23. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction*. 2006;132:501-9.
24. 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;126:104-10.
25. Holly RH, Jorge EC, Susan M, Walter CW, Stacey A. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin d intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013;177:420-30.
26. Zemel MB, Sun X. Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *J Nutr*. 2008;138:1047-52.
27. Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br J Nutr*. 2010;105:459-67.
28. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19:1755-9.
29. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66:101-4.
30. Tariverdian N, Theoharides TC, Siedentopf F, Gutierrez G, Jeschke U, Rabinovich GA et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Semin Immunopathol*. 2007;29:193-210.
31. Igarashi M, Ikuma K, Yamada Y, Abe Y, Igarashi S, Minegishi High T. CD44 content in ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril*. 2003;80:1065-6.
32. Miyashita M, Koga K, Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D3 on endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2371-9.
33. Halder SK, Osteen KG. Al-Hendy Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and-9 in human uterine fibroid cells. *Hum. Reprod*. 2013;28:2407-16.
34. 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; 27:2010-9.
35. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol*. 2013;715:72-5.