ORİJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH DOI: 10.24074/tjrms.2020-80462

Ovulasyon İndüksiyonu Yapılan Hastalarda D Vitamininin Endometrail Reseptivite Üzerine Etkileri

The Effects of Vitamin D on Endometrial Receptivity in Patients Undergoing Ovulation Induction

Serdar BALCI[a]

[a]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç; Gözlemsel çalışmalar, D vitamini (DV) eksikliğinin, fertilitenin azalması ve çeşitli olumsuz gebelik sonuçları için bir risk belirteci olduğunu göstermektedir. Planladığımız bu kesitsel çalışmadaki hedefimiz ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda endometrial reseptivitenin DV değerleri ile ilgisi olup olmadığını saptamaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Düzenli adet döngüleri olan, 26-38 yaş grubu aralığında olan ve spontan gebe kalamayıp Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 70 hasta çalısmaya dahil edildi. hCG enjeksiyon gününde her hastadan DV ölçümü için kan alındı, ardından transvajinal doppler ultrason ile endometrial kalınlık ölçüldü, bilateral uterin arter ve subendometrial akım formları kaydedildi. hCG gününde ölçülen DV değerleri endometrial reseptivite belirteçleri olan endometrial kalınlık, ortalama uterin arter PI ve subendometrial arter S/D oranı açısından karşılaştırıldı. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi-2013 temel alınarak yapıldı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'dan onay alındı. (KA 20/471, Aralık-2020). **Bulgular:** Uterin arter PI değeri ile DV arasında negatif yönde %39,5'lik istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardı. *(p: 0,001)* Bu durum DV değeri düştükçe PI'nin arttığını, yani uterin arter ve sonrasında gelen damar yapılarında direnç artışı olduğunu gösteriyor olabilir. Endometrial kalınlık ile DV arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Subendometrial damar S/D oranları ile DV değerleri arasında yapılan incelemede de herhangi bir negatif veya pozitif korelasyon bulunmadı. **Sonuç:** Endometrial reseptivitenin non-invasiv belirteçleri ile DV'ni inceleyen literatürde çok fazla çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda DV değeri arttıkça uterin arter PI düştüğü saptanmıştır. Bu durum implantasyon başarısında artışa yol açabilir. Çalışmamızda incelediğimiz diğer veriler açısından DV ile istatistiksel anlamlılık içeren bir bağ bulunamamıştır. İleride yapılacak olan yüksek vaka sayılarını içeren çalışmalarda bu non-invaziv belirteçler daha ayrıntılı incelenebilir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, ovulasyon indüksiyonu, endometrial reseptivite

ABSTRACT

Objective: Observational studies show that DV deficiency is a risk marker for reduced fertility and various adverse pregnancy outcomes. Our goal in this cross-sectional study that we planned is to determine whether endometrial receptivity is related to DV values in patients undergoing ovulation induction. **Materials and Methods:** Seventy patients with regular menstrual cycles, between the ages of 26-38, and who could not get pregnant spontaneously applied to Başkent University Gynecology and Obstetrics Clinic were included in the study. On the day of hCG injection, blood was taken from each patient for DV measurement, then endometrial thickness was measured with transvaginal Doppler ultrasound, and bilateral uterine artery and subendometrial vasculer flow forms were recorded. DV values measured on the day of hCG were compared in terms of endometrial thickness, mean uterine artery PI and subendometrial artery S / D ratio, which are markers of endometrial receptivity. **Results:** There was a statistically significant negative correlation of 39.5% between the uterine artery PI value and DV. (p: 0.001) This situation may indicate that PI increases as the DV value decreases, so that, there is an increase in resistance in the uterine artery and subsequent vascular structures. There was no statistically significant difference between endometrial thickness and DV. No negative or positive correlation was found between the subendometrial vessel S / D ratios and DV values. **Conclusion:** There are not many studies in the literature examining DV with non-invasive markers of endometrail receptivity. In our study, it was found that as the DV value increased, uterine artery PI decreased. This may lead to an increase in implantation success. In terms of other data we examined in our study, no statistically significant link was found with DV. These non-invasive markers can be examined in more detail in future studies involving high case numbers.

Keywords: Vitamin D, ovulation induction, endometrial receptivity

Correspondence: Serdar BALCI
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: serdarbal@hotmail.com

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

Received: 07 Dec 2020 ***Received in revised form:*** 07 Apr 2021 ***Accepted:*** 18 Apr 2021 ***Available online:*** 16 Aug 2021

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

Birçok toplumda D vitamini (DV) eksikliği yaygındır ve önerilen günlük D vitamini ihtiyacı ile genel popülasyondaki diyet ile D vitamini alımı arasında büyük bir boşluk vardır. DV öncelikle kas-iskelet sistemi sağlığı için önemli olmakla birlikte fertilite, gebelik sonuçları ve emzirme için de önemli olabileceğini düşündüren birçok veri bulunmaktadır. Ayrıca gebelikte "Aktif D vitamini hormonu" kalsitriol üretiminin artması gibi DV metabolizmasındaki önemli değişiklikler, bu ortamda DV'nin önemli rolünü destekler. Gözlemsel çalışmalar, DV eksikliğinin, fertilitenin azalması ve çeşitli olumsuz gebelik sonuçları için bir risk belirteci olduğunu ve anne sütündeki DV içeriğinin düşük olması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte DV takviyesi, beslenme DV yönergelerinde önerildiği gibi yeterli bir DV statüsü elde etmek için sıklıkla gereklidir. DV düzeyi sadece oral alınan takviyelere ve beslenme düzenine bağlı değildir. Güneş ışığına maruz kalma, cilt pigmentasyon derecesi, enlem, yaşam tarzı, vücut kitle indeksi (BMI) gibi değişkenler de DV seviyelerini etkileyebilir. Bir kadının konsepsiyon sırasında ve gebeliğin başında DV eksikliği varsa, fetüsünün gebelik sırasında da eksik olacağı yaygın bir bilgidir.[1,2]

DV, biyolojik aktivitesini temel olarak nükleer reseptör süper ailesine üye olan DV reseptörü üzerinden göstermektedir. Bu reseptörlerin over, endometrium ve myometriumda eksprese edildiği daha önce gösterildi. DV reseptörü, DNA üzerindeki kendi özel bölgesi aracılığı ile hedef genlerinin transkripsiyonunu sağlar. Bu mekanizma ile kalsiyum fosfat homeostasisi dışında hücre proliferasyonu, diferan siyasyonu ve immun cevapta etkili olur. DV'nin reprodüktif dokular ve dolayısıyla fertilite üzerindeki biyolojik aktivitesi de daha önce bazı hayvan çalışmalarında incelendi. DV reseptörleri ve buna bağlı yolakları zarar görmüş dişi farelerde over volümlerinde küçülme ve uterin hipoplazi saptandı. Ayrıca DV'nin desidual hücrelerin normal diferansiyasyonunda önemli olduğu da bilinmektedir.[3-5]

Planladığımız bu kesitsel çalışmadaki hedefimiz ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda endometrial reseptivitenin DV değerleri ile ilgisi olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzenli adet döngüleri olan, 26-38 yaş grubu aralığında olan ve spontan gebe kalamayıp Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 70 hasta çalısmaya dahil edildi. Ovulasyon indüksiyonu planlanan hasta grubunun demografik verileri kaydedildi. (Tablo 1) Temel FSH, LH ve östrojen değerleri adetin 3. gününde ölçüldü. Adet döngüsünün 4. gününde her hastaya 50 mg klomifen sitrat, günde 2 defa, 5 gün süre ile başlandı. Bu hastalar 2 veya 3 gün aralıklar ile ovarian folikül gelişim takibine alındı. Takip sırasında folikül gelişimi gerçekleşmeyen 8 hasta çalışmadan ayrıldı. Kalan 62 hastada baskın ovarian folikül veya foliküller transvajinal ölçüm ile 16 mm üstüne çıktığında hCG enjeksiyonu planlandı. hCG enjeksiyon gününde her hastadan DV ölçümü için kan alındı, ardından transvajinal doppler ultrason ile endometrial kalınlık ölçüldü, bilateral uterin arter ve subendometrial akım formları kaydedildi. Uterin arterler longitudinal planda serviksin her iki tarafında uterusa girdikleri en yakın yerden ölçüldü. Ardından sagittal planda tüm uterus ve endometrium gözlendi. Bu planda endometrium en kalın oldugu yerden ölçüldü, sonrasında renkli doppler akım modunda subendometrium gözlendi ve bu düzeyde en belirgin spiral arterden akım trasesi ölçüldü ve kaydedildi. Pulsatilite indeksi (PI) değerleri hesaplandı ve bilateral uterin arterler için aritmetik ortalama alındı. Subendometrial arter ölçümlerinde sistol/diastol (S/D) oranı hesaplandı. Tüm ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

hCG gününde ölçülen DV değerleri endometrial reseptivite belirteçleri olan endometrial kalınlık,

TABLO 1: Demografik veriler.

Sayı: 62	Sayı, Ortalama Değer veya Oran	Özellikler
Yaş	31,435	Alt-üst sınır: 26-38
Ağırlık	67,516	Alt-üst sınır: 51-94
Sigara	8 (% 12,90)	1-20 adet/gün
Eşlik Eden Hastalık	10 (% 16,12)	Hipo-Hipertiroidi, Kardiak aritmi, Kalp kapak hst.
İlaç Kullanımı	7 (% 11,29)	Levotiroksin, Metoprolol

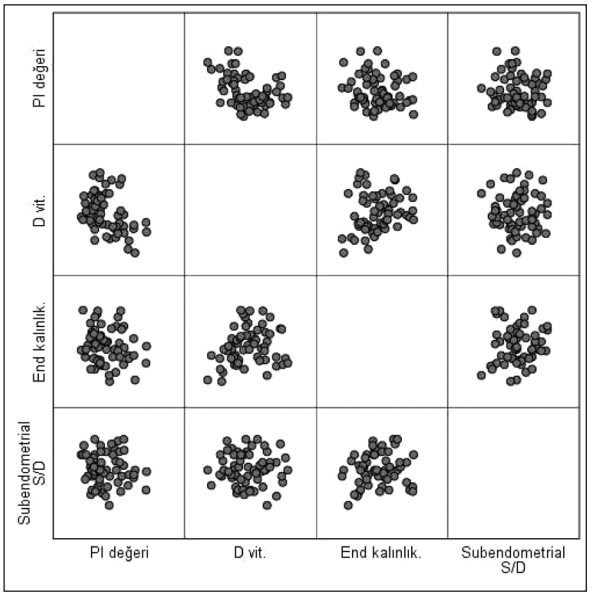
ortalama uterin arter PI ve subendometrial arter S/D oranı açısından karşılaştırıldı. Normallik varsayımı "Shapiro-Wilk" testi ile kontrol edildi. Korelasyon analizi için sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. Testlerin anlamlılık düzeyi için p<0,05 ve p<0,01 değerleri kabul edildi.

BULGULAR

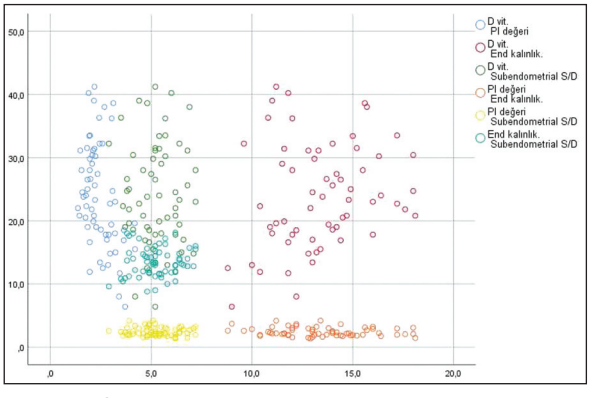
Çalışmamızdaki değişkenler arasındaki korelasyonu gösteren grafikler çizildi (Şekil 1, Şekil 2). Uterin arter PI değeri ile DV arasında negatif yönde %39,5'lik istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardı *(p:0,001)*. Bu durum DV değeri düştükçe PI'nin arttığını, yani uterin arter ve sonrasında gelen damar yapılarında direnç artışı olduğunu gösteriyor olabilir. Endometrial kalınlık ile DV arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Subendometrial damar S/D oranları ile DV değerleri arasında yapılan incelemede de herhangi bir negatif veya pozitif korelasyon bulunmadı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Normal menstrüel döngüde endometrium proliferasyon, diferansiyasyon ve dejenerasyon süreçlerinden geçer. Bütün bu döngü temel olarak steroid hormonlar olan östrojen ve progesteron tarafından düzenlenir. DV de bir steroid hormondur ve menstrual döngü sırasında endometrial değişikliklere direk etki eden bir rol oynuyor olabilir. Endometriumun en önemli işlevlerinden biri de gebeliğin yerleşmesine yardımcı olmasıdır. Endometrial stromal hücrelerin besin öğelerinden zengin, özel bir immun yapıdaki hücrelere dönüşmesi desüdializasyon olarak tanımlanır. Bu desidualizasyonda ve implantasyonda etkili olan HOXA10 ve osteopontin



ŞEKİL 1: Değişkenler arasındaki korelasyonu gösteren grafik.



ŞEKİL 2: Değişkenler arasındaki korelasyonu gösteren grafik.

gibi iyi bilinen moleküllerin de DV ile bağlantısı da daha önce gösterildi.[6,7] Ancak endometrial biyopsi ile saptanabilen ve ölçülebilen bu moleküller implantasyon başarısında çok önemli olan endometrial reseptivi-

TABLO2: D vitamini ve Endometrial Reseptivite Belirteçlerinin Korelasyonu İncelemesi.

n=62		D vit.	PI değeri	End kalınlık.
PI değeri	r	**-0,395 ¥ ****		
	p	**0,001**		
End kalınlık.	r	0,214 *ψ*	-0,155 ¥	
	p	0,095	0,230	
Subendometrial S/D	r	-0,012 *ψ*	-0,065 ¥	0,129 *ψ*
	p	0,926	0,617	0,316

ψ Pearson Korelasyon Katsayısı; ¥ Spearman Korelasyon Katsayısı; *p<0,05; **p<0,01.

tenin invaziv belirteçlerindendir. Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi altına alınan bir hastada intrauterin inseminasyon veya embriyo transferi aşamasında rutin uygulamada endometriumun invaziv incelenmesi düşünülemez. Doppler ultrason ile endometriumun, subendometrial damar yatağının ve uterin arterlerin incelenmesi ise endometrial reseptivitenin değerlendirilmesinde non-invazif yöntemlerdendir ve klinikte her hastanın rutin uygulamasına rahatlıkla eklenebilir.

Yardımcı üreme tekniklerinden invitro fertilizasyon yönteminde, hCG uygulama, oosit toplama veya embriyo transfer gününde bakılan uterin arter PI değerinin 3,5 ve üzerinde saptanmasının implantasyon başarısını düşürdüğü daha önce gösterildi. Invitro fertilizasyon tedavisi gören hastalarda subendometrial damarlanmanın ve endometrial kalınlığın önemi vurgulayan çalışmalar da mevcuttur.[8-10] Ancak endometrial reseptivitenin non-invasiv belirteçleri ile DV'ni inceleyen literatürde çok fazla çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda DV değeri artıkça uterin arter PI düştüğü saptanmıştır. Bu durum implantasyon başarısında artışa yol açabilir. Çalışmamızda incelediğimiz diğer veriler açısından DV ile istatistiksel anlamlılık içeren bir bağ bulunamamıştır.

Literatürde DV'nin genel olarak invitro fertilizasyona etkisini inceleyen birçok çalışma vardır. DV'nin kandaki ve follikül sıvısındaki düzeylerini inceleyen, gebelikte elde etme oranlarını karşılaştıran, over rezervi belirteçlerine (Anti-müllerian hormon ve antral follikül sayısı gibi) ve ovaryan yaşlanmaya DV'nin etkisini araştıran çeşitli çalışmalar olmakla birlikte yeterli kanıt düzeyine henüz ulaşabilen yoktur.[11-14] Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda DV'nin endometriyum üzerindeki rolü daha az dikkate alınmıştır. Mevcut çalışmaların sonuçları DV'nin fizyolojik endometriyumdaki etkileri hakkındaki bilgilerin yetersizliğini ve moleküler mekanizmaların hala tam olarak tanımlanmadığını göstermektedir. İleride yapılacak olan yüksek vaka sayılarını içeren çalışmalarda bu non-invaziv belirteçler daha ayrıntılı incelenebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA20/471) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

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

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. A global perspective for health. Dermato-Endocrinology. 2013;5:51-108. [Crossref]
2. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. Frontiers in Physiology. 2019;2739. [Crossref]
3. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, et al. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. Int J Mol Sci. 2018;19:2320. [Crossref]
4. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. Nat Genet. 1997;16:391-6. [Crossref]
5. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, et al. Direct regulation of HOXA10 by 1,25(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. Endocrinol. 2005;19:2222-33. [Crossref]
6. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. J Mol Endocrinol. 2006;36:415-24. [Crossref]
7. Johnson GA, Burghardt RC, Bazer FW, Spencer TE. Osteopontin: Roles in implantation and placentation. Biol Reprod. 2003;69: 1458-71. [Crossref]
8. Dickey RP. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. Hum Reprod Update. 1997;3:467-503. [Crossref]
9. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured during early luteal phase by three dimensional power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders. Hum Reprod. 2004;19:924-31. [Crossref]
10. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Ho PC. Comparison of endometrial and subendometrial blood flows during patients with and without hydrosalpinx shown on scanning during in vitro fertilization treatment. Fertil Steril 2006;85:333-8. [Crossref]
11. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Rasamy AC. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2018;33(1):65-80. [Crossref]
12. Hosseinirad H, Novin MG, Hosseini S, et al. Effect of 1,25(OH)2-vitamin D3 on expression and phosphorylation of progesterone receptor in cultured endometrial stromal cells of patients with repeated implantation failure. Acta Histochem. 2020;122(2):151489. [Crossref]
13. Franasiak JM, Lara EE, Pellicer A. Vitamin D in human reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2017;29(4):189-94. [Crossref]
14. Drakopoulos P, van de Vijver A, Schutyser V, et al. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. Hum Reprod. 2017;32(1):208-14. [Crossref]