

LUTEAL FAZ DEFEKTLERİ

Bülent GÜLEKLİ

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve
Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı

ÖZET

Kırk yıl önce literature ilk girdiğinden beri luteal faz yetmezliği (LFD) gerek tanısı, gerekse tedavisi bakımından çelişkiler içermektedir. Bu derlemenin amacı LFD fizyopatolojisi ve tanısını incelemek ve bu tanı ve tedaviden en fazla yarar sağlayacak bir grup kadını tanımlamaktır. Sonuç olarak LFD fizyopatolojisi ve etyolojisini bilmeyen bir kimse tedaviyi de yapamaz.

Anahtar sözcükler: luteal faz defekti/ hCG/ progesteron/ corpus luteum

Reprodüktif endokrinolojide normal fertilité için normal bir menstrüel fonksiyonun gerekliliği kabul edilmiştir. Normal menstrüel fonksiyon ise follikül gelişimi, ovulasyon ve corpus luteum (CL) fonksiyonunu gerektirir. Endometriumdaki progesteron (P) ile oluşturulan sekretuar maturasyon embryo implantasyonu ve erken fetal gelişim için gereklidir. Corpus luteum P dışında relaksin, inhibin, oksitosin ve prostoglandinleri sentezleyen bir yapıdır. Öte yandan corpus luteumu menstrüel siklusa gebeliğin erken evrelerine geçişteki bir köprü gibi görmek de mümkündür.

Üreme endokrinolojisinde luteal faz defektinden (LFD) daha karışık hiç bir hastalık yoktur. Bir klinik antite olarak ilk kez Georgenna Jones tarafından 1949'da tanımlanmıştır.

Corpus luteumda reguler bir defekt varsa yeterli endometrial maturasyon olamayacağı için ya infertilitéye ya da erken gebelik kayıplarına

SUMMARY

Since its introduction to literature over 40 years ago, the luteal phase deficiency (LPD) has been controversial for both diagnosis and treatment. The intent of this review is to examine the pathophysiology and diagnosis of LPD, and also to define those groups of women who are most likely to benefit from its diagnosis and treatment from a cost-benefit perspective. In conclusion, if one is unaware of the pathophysiology and etiology of LPD he can not treat it.

Key words: luteal phase defects/ hCG/ progesterone/ corpus luteum

neden olduğu konusunda şüphe yoktur. Tartışma bu durumun, infertil ve habitüel abortus yapan kadınlarda regüler ve persiste eden tarzda mı oluştuğu konusunda çıkmaktadır. Bu sorunun henüz tam cevabı verilememiştir çünkü LFD'nin yeterince hassas ve doğru tanısını koyduracak bir test bugün için mevcut değildir. Bu konudaki bir başka inanış ise bir ya da iki siklusda LFD varsa bunun tüm sikluslarda olacağı şeklindedir. Ancak burada fertil bir kadında birkaç LFD olan siklus olabileceği gibi LFD olan infertil kadında da normal (LFD olmayan) siklusların varlığı karışıklığa neden olmaktadır. Bu makale LFD hakkındaki tüm tartışmalar gözününe alınarak değerlendirilmiştir. Unutulmamalıdır ki; CL ve LFD konusundaki tüm sorulara henüz cevap bulunamamıştır.

Kompleks bir organ olan CL hakkında kesin olarak bilinenler:

*Normal bir CL fonksiyonu için normal bir

fölikülogenezis olmalıdır.

*Bir glikoprotein olan Luteinize edici Hormon (LH) progesteron sekresyonunu direkt, CL fonksiyonunu genel olarak belirler.

*LH ve hCG LH/hCG reseptörüne değişik bağlanma özellikleri ile bağlanırlar

*Spontan luteolizis prostoglandinler, muhtemelen androjenler veya progesteron tarafından oluşturulmaktadır.

LFD epidemiolojisi gözönüne alınacak olursa cevapsız bazı sorular vardır. Bunlardan biri; gebeliğin gerçekleştiği sikluslardaki luteal fazın hCG tarafından fonksiyonlarının etkilenmesi nedeniyle çalışmalara konu edilemiyor olmasıdır. O halde bir başka deyişle luteal faz yetmezliği olan sikluslarda kritik son olan gebelik, çalışmalara konu edilememektedir. Bir başka problem ise LFD'nin normal kadınlarda da olabilmesidir. Bir kadının hayatının belli aşamalarında (menarşdan hemen sonra, menapoz öncesi, egzersiz ve kilo değişiklikleri ile, gebelik sonrası gibi) LFD sık karşılaşılan bir durumdur. Bir durumun tanısını koymakta güçlük varsa o duruma ait prevalans çıkarmak imkansızca yakın derecede zordur. O nedenle bugün için hem infertil hemde genel popülasyondaki gerçek LFD insidans ve prevalansını belirlemek imkansızdır. LFD prevalansını belirlemek zor olmasına rağmen patofizyolojisini belirlemek daha kolaydır. Patofizyolojik açıdan bakınca LFD heterojen bir durumdur. Bu nedenle LFD yaratan nedenler olarak şu durumlar karşımızda durmaktadır: Anormal gonadotropin salgılanması, LH yetmezliği, hiperprolaktinemi, yetersiz fölikül gelişimi, endometrial steroid reseptör

yetmezliği. Tüm bu patolojilerde ortak olan CL'dan yetersiz P salgılanmasıdır. Pek çok LFD durumunda CL'da P, E₂ ve inhibin gibi multihormonal bir yetmezlik söz konusudur. LFD patofizyolojisini araştırmayı amaçlayan çalışmalar GnRH salınımının hipotalamik kontrolünü ve luteal hücrelerdeki LH reseptörlerini de konu almalıdır.

LFD ile egzersiz ve menstruel fonksiyon arasındaki ilişki konusunda literatürde çok fazla yayın vardır. Son 15 yılda önce bayan atletlerde görülen amenore, daha sonrada regüler adet düzeni olan bayan atletlerdeki yüksek LPD prevalansı ortaya konmuştur. Atletler gibi deneklerde longitudinal çalışmaların yapılabilmesi için LFD tanısı koyduracak non-invaziv yöntemler gereklidir. Böyle bir yöntem olmamakla birlikte bazal vücut ısı grafikleri bu amaç için kullanılabilir. Egzersiz ve LFD ile ilgili çalışmalar; kilo kaybı, stress, genç yaş, yanlış beslenme ve akut / yoğun spor yapmayı diğer risk faktörler olarak ortaya çıkarmıştır. Adet görmekte olan LFD'li atletlerde osteoporoz da gösterilmiştir (1). Öte yandan egzersiz gibi aşırı kilo kaybının da menstruel düzensizlik ve amenoreye neden olduğu bilinmektedir. Örneğin tüm menstruel siklusu boyunca 1000 kalorilik bir diyetle beslenen kadınlarda da LFD gözlenmiştir (2). Kilo kaybetmeyi başaramasalar dahi diet yapan kadınlarda LFD prevalansı daha sıktır.

Diet ve egzersiz yapan kadınlardan elde edilen bilgilerin bize gösterdiği, belli bir strese maruz kalan kadında ilk beliren menstruel anormallik LPD'dir. Bir başka ifade ile amenoreye neden

olacak strese daha düşük derecelerde ya da daha kısa sürelerle maruz kalınacak olursa LFD meydana gelmektedir.

LFD tanısı koyabilmek için çeşitli yöntemler mevcut olmasına rağmen hiçbirisi diğerinden üstün değildir. O halde literatürde daha iyi bir yöntem tanımlanana kadar yapılacak olan eldeki metotlarla tanıyı koymaya çalışmak olmalıdır. Bu amaçla geliştirilecek olan tekniğin P'nun pulsatil salınımını gözönünde tutacak olması gerekmektedir. Bu konuda sabah ilk idrarda pregnandiol ölçümü 24 saatlik progesteron seviyeleri ile korelasyon göstermesi bakımından iyi bir test olarak kabul edilebilir.

Günlük klinik pratikte ise endometrium biopsisi LFD tanısı için en uygun yöntemdir. Endometrium bir P bioassay'idir. Endometriumdaki dokunun histolojik yorumu konusunda bir konsensusun olmaması problem yaratmaktadır. Histolojik yorum esnasında uyumsuzluk olmaması için infertilite ile uğraşan klinisyen de endometrial biopsileri okumayı öğrenmelidir. LFD tedavisinde çeşitli tedavi modalitelerinden birisi tahmin edilen etyolojik nedene göre seçilebilir. Tedavinin etkinliğini ölçmek için tanının konulduğu test her tedavi siklusu için tekrar edilmelidir.

KADINDA CORPUS LUTEUM

Bugün artık CL fonksiyon ve regülasyonunun çok kompleks bir yapı olduğu ortaya çıkmıştır. İlk olarak corpus luteumun steroidlere ek olarak pek çok hormon sentezleyip salgıladığı bilinmektedir. Endokrin peptidler (örn. inhibin ve relaksin) için mRNA kodlama çiftlerinin

(coding sequences) tespit edilmesinden sonra luteal dokunun önceden tahmin edilenden çok daha fazla sekretuar kapasitesi olduğu ortaya konmuştur. İkinci olarak deneysel verilere göre lokal ovarian dokuların luteal fonksiyonu otokrin ve parakrin bir şekilde etkili olmaktadır.

Korpus Luteumun Endokrin Regülasyonu

Pituiter bir glikoprotein olan FSH follükülogenesisi regule eder. Ancak bu fonksiyon indirektir. FSH'nın büyümekte olan follüküle hem büyüme hem de granuloza hücresinin farklılaşması yönünde etkisi vardır. Granuloza hücreleri luteal hücrelerin prekürsörleri olduğu için FSH'a bağımlı granuloza hücre maturasyonundaki anormallikler luteal disfonksiyona neden olur (3). Maymunlarda yapılan çalışmalar benzer sonuçları ortaya koymuştur. Follüküler fazda FSH antisera ya da FSH'ı suprese eden maddeler uygulandığında progesteron sekresyonu düşmüş ya da luteal faz kısalmıştır (4).

Follükülogenesisteki FSH'nın predominant rolü olmasına rağmen LH'daki küçük değişimlerin bile luteal gelişimde önemli etkisi olmaktadır. Sonuç olarak follüküler fazdaki gonadotropinlerde (bir veya her ikisindeki) uygun olmayan salınımlar luteal fonksiyonda defektlere neden olur. Bu hipotezi test etmek için Soules ve ark bir klinik çalışma yapmışlardır (5). Follüküler fazda anormal hızlarda GnRH (2.5ng/kg/30dk) verilmek suretiyle hipofizer gonadotropinlerin salınımı bozulmuş, bunun sonucunda da yetersiz luteal progesteron yapımına neden olmuşlardır. Eksojen koryonik gonodotropinler (hCG) progesteron seviyelerini yükselttiği için, luteal fazdaki (follüküler fazdaki uygunsuz GnRH ya

da gonodotropinlerle indüklenmiş) subnormal biyoaktif LH düşük progesteron yapımının temelini oluşturur. hCG tedavisi ile progesteron sekresyonu sağlanmasına rağmen, luteal dokudaki fonksiyonel özelliklerde meydana gelen değişiklikler eksojen gonodotropinlerin verilmesiyle tespit edilebilir.

FSH: KORPUS LUTEUM ÜZERİNDE DİREKT BİR ETKİSİ VAR MI ?

in vitro çalışmalar geliştirmekte olan korpora luteanın FSH reseptörlerine sahip olduğunu ve erken ve mid-luteal fazda FSH'ya cevap olarak estrojen imal ettiklerini göstermiştir (6). LH'ya karşıt olarak FSH'nın büyük hücrelerle inkübasyonunda invitro progesteron sekresyonu sağlanamamaktadır. Erken ve mid-luteal fazda purifiye FSH'nın iv enjeksiyonu estradiolü yükseltirken progesterona etki etmez.

LH'NİN KORPUS LUTEUMDAKİ ETKİ MEKANİZMASI

Luteal fonksiyon üzerinde pekçok biyokimyasal maddenin rolü olmasına rağmen en önemli rol pitüiter bir glikoprotein olan LH'dadır. Diğer pitüiter glikoproteinler FSH, tirotropin ve plasental CG'dir. Hem LH hemde CG korpus luteum fonksiyonunu test etmekte kullanılır çünkü β sub unitleri birbirlerine benzerlik gösterirken aynı reseptöre (LH/CG) bağlanırlar. LH/CG reseptör konsantrasyonu luteal yaşın bir fonksiyonu olarak değişir; erkenden mid-luteal faza kadar LH/CG reseptörleri artarken geç-luteal fazda azalır (7). Reseptör konsantrasyonundaki değişiklikler direkt olarak gonodotropinlerle stimüle edilen adenilat siklaz aktivitesi

ve luteal dokuda yapılan progesteron ile koreledir. Bu korelasyon reseptör içeriği ve intrasellüler cevap arasında niteliksel ve fonksiyonel bir bağ varlığını gösterir. Teorik olarak LH/CG reseptör sayısı ve afinitedeki değişiklikler ya da hormon bağlayıcı sinyalin intrasellüler olaylara çevrilme yeteneği luteolisisde gözlenen progesteron yapımındaki azalmayı açıklar.

1960'ların başında Vandewiele ve arkadaşları hipofizektomi yapılmış ve ovulasyon indüksiyonu uygulanan kadınlarda korpus luteumun ömrünün devamlı LH'ya maruz kalmalarına bağlı olduğunu tesbit etmişlerdir (8). Diğer gözlemler LH'nın tropik etkisinin LH veya CG antisera uygulaması ile, yada GnRH antagonistleri verildiğinde prematür luteal regresyonun izlenmesidir. Hutchinson ve Zeleznik maymunda hipotalamusta bilateral arkuat bölgeyi tahrip ettikleri zaman GnRH ve dolayısıyla gonodotropinlerin yapılamadığını ancak pulsatil GnRH uygulamasıyla tekrar siklik ovaryan fonksiyonun başladığını göstermişlerdir (9). Bu çalışmada GnRH ile oluşturulan gonadotropin desteğinin çekilmesinin bu maymunlarda progesteron seviyelerinde belirgin düşme ve prematur mensese neden olduğu gösterilmiştir. Tekrar GnRH uygulandığında ise pitüiter LH salınımını takiben serum P seviyeleri düzelmiş, bu da luteal steroidogenezisin gonadotropin bağımlı olduğunu ortaya koymuştur. İlginç olan korpus luteumun 3 günlük gonadotropin yokluğuna rağmen P yapımına tekrar başlayabilmesidir. Bu bulguların ışığında luteal steroidogenez ve normal luteal

faz uzunluğu için devamlı LH'nın varlığı gerekmektedir. Ancak LH seviyelerindeki düşme luteolizis için primer sinyal değildir. LH'ya ek olarak diğer faktörlerde korpus luteumun hücresel yapısında etkilidir.

LH steroidogenesis yanında diğer luteal maddelerin yapımında da rol alır (Korpus luteumdan yapılan inhibin gibi). Luteal fazda hCG uygulaması serum immünoreaktif inhibin seviyelerin arttırır iken FSH tedavisi sonrasında böyle bir etki görülmemiştir (10).

Korpus Luteumun Parakrin ve Otokrin Regülasyonu

Gonadotropinlerin klasik hormonal etkilerine ek olarak; steroidler, prostoglandinler, inhibin, relaksin, oksitosin, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi pekçok luteal maddenin ovaryan regülatör olduğu tahmin edilmektedir.

ÖSTROJENİN KORPUS LUTEUMDAKİ LOKAL ETKİLERİ

Luteolizisi başlatan faktörler bilinmemektedir. Ancak yeni invivo çalışmalar göstermiştir ki östrojen uygulaması sadece serum LH seviyelerini belirgin şekilde düşürürse luteolizis gerçekleşmektedir (11). Dahası anti östrojenler yada aromataz inhibitörlerinin enjeksiyonu luteal östrojen yapımını belirgin olarak (%90) düşürseler bile korpus luteumun ömrüne etki etmemektedir (12).

PROSTAGLANDİNLER: POTANSİYEL İNHİBİTÖR ve STİMÜLATÖR FAKTÖRLER
İnhibitör Prostaglandinler: Klasik olarak PG F_{2α}'nın parakrin ve otokrin olarak luteolitik bir

ajan olduğu kabul edilmektedir. Luteal PG F_{2α} sentezi erken luteal fazda en üst seviyede iken midluteal fazda hafifçe düşer ve geç luteal fazda tekrar yükselir. PG F_{2α} invitro olarak inkübe edildiğinde gonadotropinler tarafından uyarılan progesteron yapımı mid ve geç luteal fazda inhibe olur. Invivo olarak maymunda direkt intra luteal PG F_{2α} uygulaması ile prematur luteolizis ve azalmış progesteron sekresyonu gösterilmiştir (13). Eğer sistemik yada kontrateral (nonluteal) overe bu ajan verilecek olursa böyle bir etki gözlenmez. Teorik olarak eğer PG F_{2α} luteolizisi başlatıyor ise prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin mensesi geciktirmesi gerekir ancak Manaugh ve Novy maymunda erken ve mid luteal fazda sistemik indometazin uygulamasıyla luteal faz süresinde değişme tesbit edememişlerdir (14). Ancak intra luteal prostaglandin sentez inhibitörleri verildiğinde maymunda progesteron seviyelerinde düşmeyle birlikte prematür mens izlenmiştir.

Stimülatör Prostaglandinler: Pek çok araşidonik asit derivesi steroidogeneze stimülatuar etki eder. PGE₂ veya PGI₂ insan luteal dokusunda progesteron sekresyonunu arttırlar. Benzer şekilde PGD₂, 6βPGI₂, PGE₂ cAMP yapımı ve progesteron sekresyonunu stimüle eder ve bu stimülasyon hCG tedavisiyle daha da arttırılmaz. Maymunda PGE₂, PGD₂ ve PGI₂ ile birlikte PGF_{2α} intraluteal olarak verilecek olursa eksojen PGF_{2α} tarafından oluşturulan prematur luteolizisi önlediği gösterilmiştir (15). PGE₂ ve PGI₂ erken luteal fazda en yüksek seviyelerde tesbit edildiği için

bu ajanların gelişmekte olan korpus luteumu desteklediğine inanılmaktadır. Sonuç olarak PG'lerin stimülatuar ve inhibitör etkileri ve bunların korpus luteum ömrü üzerinde değişen luteal sensitivite ile ilgilidir.

BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Büyüme faktörlerinin folliküler dokudaki lokal yapılarının keşfi bu ajanların follikülogenezisteki intraovaryan regülatörler olduklarını ortaya koymuştur. Insulin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ovaryan fonksiyonun belirgin regülatörleridir. IGF-1 granülosa hücrelerinde FSH tarafından stimüle edilen cAMP, steroidogenezis ve LH reseptör indüksiyonunda rol alır. Tavşan teka hücrelerinde yapılan çalışmalarda IGF-1'in hCG tarafından stimüle edilen androjen yapımını artırdığını ortaya koymuştur. IGF'lerin korpus luteum üzerindeki etkilerin araştırılan çok fazla sayıda araştırma yoktur. Bir çalışmaya göre IGF-1 luteal hücrelerde P ve oksitosin salınımını stimüle eder (16). Erickson ve arkadaşları IGF-1'in insan luteinize granüloza hücrelerinde FSH ve CG'nin yaptığı gibi östrojen yapımını stimüle ettiğini göstermişlerdir (17). IGF-1 östrojen sentezinde gonadotropinlerle sinerjistik etki ettiği için luteal steroidogenezisi regüle etmekte pekçok endokrin ve parakrin faktörün bir arada etkili olduğuna inanılmaktadır.

Luteal Hücre Subpopulasyonları

Büyük luteal hücreler (>22µm çapta), peptidler (relaksin ve oksitosin) ve küçük luteal hücrelerin (8-22µm çapta) 20 kat üzerinde P imal ederler (18). Buna karşıt olarak gonadotropinler küçük hücrelerde P salınımını stimüle ederler büyük

hücreler PG F_{2α} nin hedefi gibi görünmektedir. Kadında Percoll gradient santrifüjü ile elde edilen büyük hücreler küçük hücrelere göre 2 kat daha fazla P imal eder ve aromataz aktivitesine sahiptirler. Küçük hücreler hCG'ye artan P ve androjen üretimiyle cevap verirken büyük hücrelerde bu olmaz. Buna karşıt olarak sadece büyük hücreler FSH'ya östrojen sekresyonuyla cevap verirler.

NORMAL VE İNFERTİL KADINDA LFD PREVALANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ

LFD önemli bir araştırma konusu olmasına rağmen, klinik bir antite olarak üzerindeki tartışmalar devam etmektedir. Halen ne bu durumun prevalansı ne de infertilitedeki önemi konusunda genel bir kanı oluşmuş değildir. Luteal faz yetmezliği (LPI) muhtemelen normal kadında da sıktır. LFD'nin infertil kadın popülasyonunda fertillere göre daha sık olduğunu iddia eden çalışmaların olgu sayısındaki azlık kesin yargılar çıkarmayı güçleştirmektedir (19). Dahası herkes tarafından kabul edilmiş bir tanı yöntemi de yoktur. Sonuç olarak araştırmacılar tanı yöntemine bağlı olarak geniş bir prevalans dağılımı vermektedirler.

Tanısal Yöntemler

LFD ilk kez 1949 yılında tanımlanmıştır. Çok sık kullanılan bir yöntem kısa luteal faz süresinin saptanmasıdır. Bu amaçla bazal vücut ısısı, ani LH salınımı (LH surge'ü) veya ultrasonik olarak ovulasyonun gözlenmesi yada endometrial eko yapısının değerlendirilmesi gibi yöntemler kullanılabilir (20). Endometrial dokunun histolojik olarak normal ve patolojik

olarak ayrılması da bir başka yöntemdir. Son olarak luteal fazdaki hormonlar primer olarak serum P'u luteal fonksiyonun bir indikatörü olarak kullanılabilir.

LPI Prevalansı

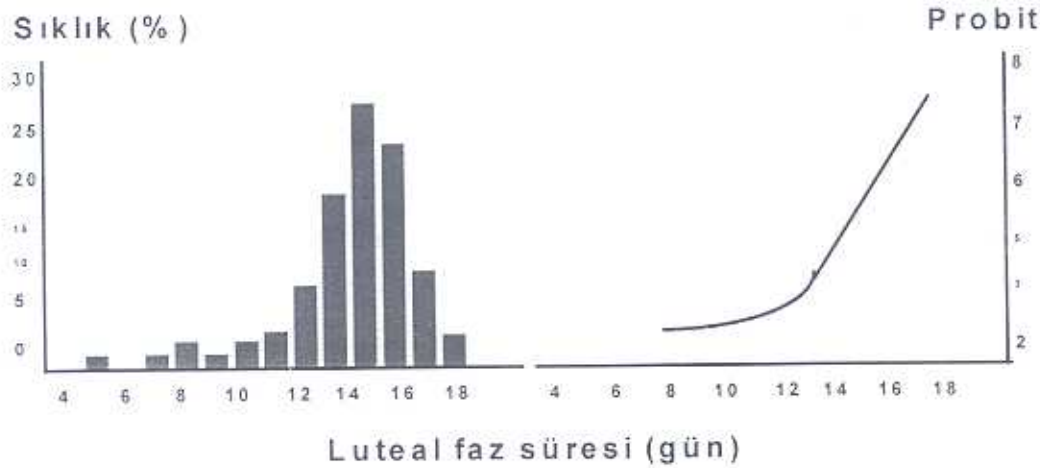
Yukarıda tanımlandığı gibi bir anormalliğin prevalansı normal tanımına ve tanıda kullanılan metoda bağlıdır.

LUTEAL FAZ SÜRESİ

Luteal faz süresini standardize edebilmek için LH surge'nün tesbit edilmesi gerekir. LH piki baz alınarak luteal fazın tanımlanmasında iki normal dağılım gösteren populasyon ortaya çıkmaktadır. Bunlar: "normal" (büyük çoğunluk) ve "kısa luteal faz" (azınlık) 'dır. (Şekil 1) Bu tip çalışmalarda iki kısıtlama söz konusudur. Birincisi reproduktif potansiyelleri bilinmeyen fertil ve infertil kadınların birlikte kullanılması zorunluluğudur. Enteresan olan iki grup arasında

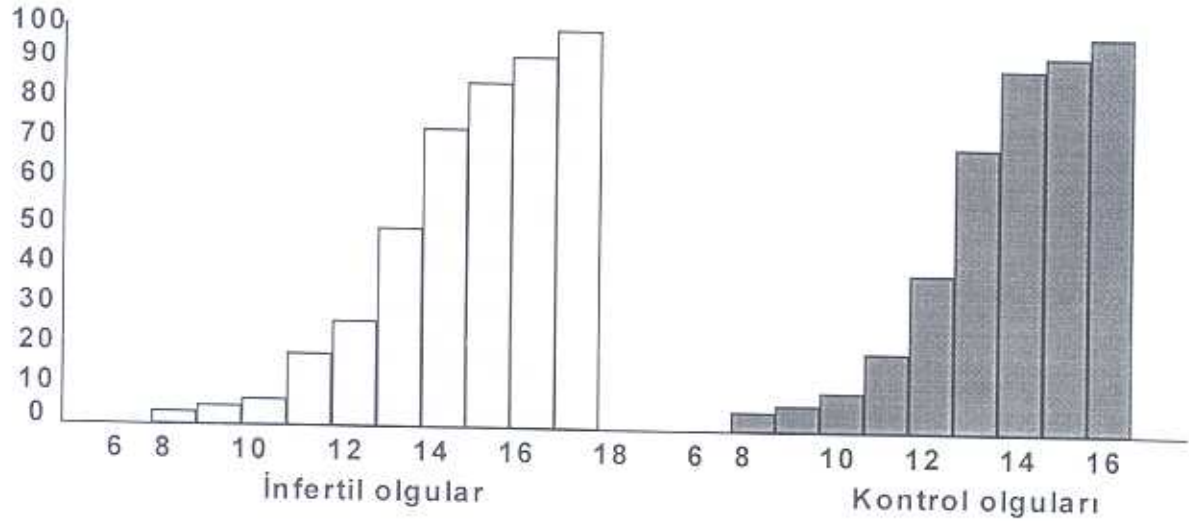
luteal faz uzunluğu bakımından belirgin bir fark ortaya çıkmamaktadır. İkincisi bu bozukluğun epidemiyolojisini tesbite kadınlar tüm reproduktif yaş grubunu temsil etmektedirler.

İnfertil popülasyonda kısa luteal faz daha mı sık izlenmektedir? Lenton ve arkadaşları bu soruya olumsuz cevap vermektedirler (21). Smith ve arkadaşlarının benzer sonuçları infertil ve kontrol grubunda gösterilmiştir (Şekil 2), (22). Bu çalışmaların sonucuna göre kabaca ovulatuvar siklusların %5'inde anormal kısa luteal faz vardır. Ancak bu kısa luteal faz ile infertilite arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Yine de implantasyon fizyolojisi gözönüne alınacak olursa 8 günden daha kısa süren luteal fazın fertilitede disfonksiyona neden olacağı aşikardır, ama 8 ile 11 gün arasındaki sikluslarda üretkenliğin nasıl etkilendiği bilinmemektedir.



Lenton EA, Br J Obst Gynecol, 1984

Şekil 1: 327 normal ovulatuvar menstrüel siklusta (a) normal olasılık (probit), (b) luteal faz uzunluğu sıklığı dağılımı



Smith SK, Br J Obst Gynec, 1984

Şekil 2: 95 infertil ve 92 kontrol olgusunda klimalatif luteal faz uzunluk sıklığı

PROGESTERON VE METABOLİTLERİ

1-Pregnandiol: 48 saatlik idrarda midluteal ölçümü ilk kullanılan testtir. Normal olarak düzenli adet gören fertilitelerini ispatlamamış 15 kadının değerleri alınmıştır. Anormal ise normalin en alt değerinden daha aşağıdaki değerler veya 48 saatlik örnekte <4 mg olarak kabul edilmiştir.

2-Tek yada pekçok midluteal serum P ölçümleri bir başka tanı yöntemidir. Yayımlanmış çalışmalar genellikle normali gebe kalmamış sikluslarındaki midluteal P'nun %95 güvenilirlik sınırları arasındaki değerler olarak almışlardır. Ancak P'un mid ve geç luteal fazdaki pulsatil salgısının tesbit edilmiş olmasından sonra tek yada pek çok serum P ölçümüyle doğru LPI tanısı koymakta sorunlar çıkmıştır (23).

3-Tüm luteal faz boyunca günlük P ölçümleri

pekçok araştırmacı tarafından LPI tanısında belkide en fazla kabul edilen kriter olarak kullanılmaktadır. Normal tanımı için fertilitelerini ispatlamamış normal adet gören kadınlar kullanılmaktadır. En sık kullanılan integre edilmiş P seviyeleri ortalamasının ± 2 standart hata seviyesinde olanlardır (24). Burada ortalamanın standart deviasyonu yerine ortalamanın standart hatasını kullanmak doğru değildir çünkü 2 standart hata grup ortalamasının %95 konfidans limitlerini verir bireysel değerleri vermez. Bir başka çalışmada normal benzer referans popülasyonun gerçek %95 konfidans sınırını almıştır ve burada 5 gün ve daha uzun süreyle plazma P'u 5 ng/ml'yi geçmiyorsa "anormal" kabul edilmiştir (25). Bu çalışmalarda insidans genel popülasyonu vermemektedir.

4. Tükrükde günlük P ölçümleri: Bu yöntemde de henüz bazı kısıtlamalar bulunmakla birlikte özellikle luteal dönemin ilk yarısındaki P seviyeleri ile endometrial biopsiler arasında paralellik olduğu yönündedir (26).

Sonuç olarak LPI prevalansını luteal P sekresyonu ile değerlendirmede çok geniş veri henüz yoktur. Aynı şekilde "anormal" olarak düşük P salınımında fertiliteye etkisi açık değildir.

ENDOMETRİAL BİOPSI

LPI tanısı için en sık başvuru yöntemidir. Histolojik günleme Noyes kriterlerine göre yapılır. Burada günleme biopsi spesmenindeki en gelişmiş bölge ile bir sonraki adet başlangıcına uyan kronolojik tarih arasında uyum sağlanması esasına dayanır. Ancak bu yöntemde gözlemi yapan patologun aynı spesmeni başka bir tarihte tekrar değerlendirmesinde ve aynı spesmene bakan değişik patologlar arasında uyumun olmaması problem teşkil etmektedir (27). Öte yandan biopsi ile LPI tanısı konması ile infertilite ilişkisinde her zaman gösterilememektedir. Davis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada normal ve anormal biopsi sonucu olan infertil kadınların gebelik

oranları arasında bir fark yoktur (Tablo 1)(28).

Tablo 1: Ovülatuar fertil bir popülasyonda tek ve ardaşık endometrial biopsilerde gün ile uyumsuzluk insidansı

	Endometrial olgunlaşmada >2 gün gecikme	Endometrial olgunlaşmada >1 gün gecikme
Tek uyumsuz biopsi	11 / 35 (31.4 %)	18 / 35 (51.4 %)
Ardaşık uyumsuz biopsiler	2 / 30 (6.7 %)	8 / 30 (26.7 %)

Davis OK, Fertil Steril, 1989

SONUÇ

Sonuç olarak LFD CL'un anormal P yapımıdır. Ovulasyon olduğu için bu bir ovulatuvar defekt değildir. Daha açıkçası tekrarlayan bu postovulatuvar defekt ya CL'dan P yapımındaki anormallik ya da bu P'nun end organ olan endometriyumda etkisiz kalması sonucu infertilite ve/veya habitüel abortus olarak karşımıza çıkar. Primer veya sekonder infertilite yada habitüel abortus yapma ihtimali konusunda literatürdeki değişik rakamlar, çalışılan popülasyonların farklılığından kaynaklanmaktadır. Yukarıda sıralanan nedenlerden ötürü LFD tedavisi ayrı bir makale olarak düşünülerek burada tedaviye girilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. N Engl J Med 1990; 323: 1221-1225.
2. Pirke KM, Schwiieger U, Lemmel W, Krieg JC, Berger M. The influence of dieting on the menstrual cycle of healthy young women. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:1174-1177.
3. Ross GT, Cargille CM, Lipsett MB, et al. Pituitary and gonadotropin hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. Recent Prog Horm Res 1970; 26:1-20.
4. Stouffer RL, Hodgen GD. Induction of luteal phase defects in rhesus monkeys by follicular fluid administration at the onset of menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1980;51: 669-673.

5. Sooles MR, Clifton DK, Bremner DJ, Steiner RA. Corpus luteum insufficiency induced by a rapid gonadotropin - releasing hormone - induced gonadotropin secretion pattern in the follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:457-461.
6. Mc Neilly AS, Kerin J, Swanson IA, Bramley TA, Baird DT. Changes in the binding of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin to human corpora lutea during the menstrual cycle and pregnancy. *J Endocrinol* 1980;87:315-319.
7. Cameron JL, Stouffer RL. Gonadotropin receptors of the primate corpus luteum. II. Changes in available luteinizing hormone and chorionic gonadotropin-binding sites in macaque luteal membranes during the nonfertile menstrual cycle. *Endocrinology* 1982;110:2068-2072.
8. VandeWiele RL, Bogomil J, Dyrenfurth I. Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res* 1971;26:63-67.
9. Hutchinson JS, Zeleznik AJ. The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle. *Endocrinology* 1984;115:1780-1786.
10. McLachlan RI, Cohen NL, Vale WW. The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin and progesterone secretion by the human corpus luteum. *Endocrinol Metab* 1989;68:1078-1082.
11. Schoonmaker JN, Bergman KS, Steiner RA. Estradiol-induced luteal regression in the rhesus monkey: evidence for an extraovarian site of action. *Endocrinology* 1982;110:1708-1713.
12. Westfahl PK, Killing OR. Effects of clomiphene on the luteal function in the nonpregnant cynomolgus macaque. *Biol Reprod* 1983;29:963-967.
13. Auletta FJ, Kamps DL, Pories S, Bisset J, Gibson M. An intracorporal luteal site for the luteolytic action of prostaglandin. *Prostaglandins F_{2α} in the rhesus monkey. Prostaglandins* 1984;27:285-293.
14. Manaugh LC, Novy MJ. Effects of indomethacin on corpus luteum function and pregnancy in rhesus monkey. *Fertil Steril* 1976;27:588-593.
15. Molskness TA, VandeVoort CA, Stouffer RL. Stimulatory and inhibitory effects of prostaglandins on the gonadotropin sensitive adenylate cyclase in the monkey corpus luteum. *Prostaglandins* 1987;34:279-285.
16. McArdle CA, Holtorf A-P. Oxytocin and progesterone release from bovine corpus luteum cells in culture: effects of insulin-like growth factor I, insulin and prostaglandins. *Endocrinology* 1989;124:1278-1285.
17. Erickson GF, Garzo VG, Magoffin DA. Insulin-like growth factor-1 regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:716-720.
18. Ohara A, Mori T, Taii S, Ban C, Narimoto K. Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature human corpora lutea of menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1192-1197.
19. Batista MC, Cartledge TP, Zellmer AW, Merino MJ, Neiman LK, Loriaux DL, Merriam GR. A prospective controlled study of luteal and endometrial abnormalities in an infertile population. *Fertil Steril* 1996; 65: 495-502.
20. Hassa H, Yildirim A, Şener T, Tavmergen E, Gülekli B, İnan M. The place of ultrasonographical endometrial echo evaluation in the detection of luteal phase deficiency. (abstract no.P-200) 13th Annual Meeting European Society of Human Reproduction and Embryology, Edinburgh, İngiltere, Haziran 22-25, 1997, sayfa 213-214.

21. Lenton EA, Landgren B-M, Rohr HP, Diezfalusy E. Endometrial morphology and peripheral hormone levels in women with regular menstrual cycle. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:685-689.
22. Smith SK, Lenton EA, Landgren B-M, Cooke ID. The short luteal phase and infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:1120-1124.
23. McNeely MJ, Soules MR. The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *Fertil Steril* 1988;50:1-4.
24. Sherman BM, Korenman SG. Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: the inadequate luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:145-149.
25. Landgren B-M, Uden AL, Diezfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. *Acta Endocrinol* 1980; 94:89-92.
26. Li T-C, Lenton EA, Dockery P, Rogers AW, Cook ID. The relationship between daily salivary progesterone profile and endometrial development in the luteal phase of fertile and infertile women. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:445-449.
27. Scott RT, Snyder RR, Strickland DM. The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril* 1988;50:888-893.
28. Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ, Cholst IN, Freeman KS. The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsies. *Fertil Steril* 1989;51: 582-585.