

Luteal Faz Yetmezliği Etiyolojisinde Gonadotropinler, Estradiol ve Prolaktinen Rolü

Oya GÖKMEN
Kader ERYAVUZ

Zıya UUKMUŞ
Melih AKBAY

ROLES OF GONADOTROPINS
ESTRADIOL and PROLACTIN
IN THE ETIOLOGY OF
LUTEAL PHASE DEFECTS

Dr. Zckai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Hastanesi. ANKARA

Geliş Tarihi: 28 Ağustos 1987

ÖZET

Endometrial biyopsi ile luteal faz yetmezliği (LFY) tespit edilen 17 hasta ile biyopsileri normal bulunan 17 olguluk kontrol grubunda midsiklusta folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinleyici hormon (LH), estradiol (E₂) ve prolaktin (PRL) seviyeleri ile midluteal dönemde LH, E₂, PRL ve progesteron (P) seviyeleri ölçüldü. LFY olan grupta midsiklusta FSH ve LH, midluteal dönemde P seviyeleri düşük bulundu. Her iki grupta E₂ ve PRL seviyeleri arasında önemli bir fark yoktu. Sonuçlarımız LFY etiyojisinde gonadotropinlerin önemli bir rol oynadıklarını göstermektedir. LFY'ni değerlendirirken E₂ ve PRL seviyesi tayininin her zaman yararlı alama- yacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: infertilite, luteal faz yetmezliği, hormonlar

Türk J Tıp Bilim Araştırmaları C.6, S.4, 1988, 269-272

LFY'nde ya korpus luteumdan salgılanan P eksiktir (1, 6), ya da P normal düzeylerde olduğu halde endometrium reseptör defekti nedeniyle buna cevap veremez (7). Sonuç olarak ovulasyon için uygun bir endometrium bulamaz. LFY'nin klinikte önemi primer veya sekonder infertilite nedeni olması ya da 1. trimester düşüklerine sebebiyet vermesidir (6).

P sekresyonunda azalmanın yanısıra etiyojide ovulasyondan önceki olayların rolü de önemlidir. Folikül devrede FSH'nin düşük oluşu folikül gelişimini etkilemekte ve anormal bir luteinizasyona neden olmaktadır çünkü normal luteal fonksiyon için granuloza hücrelerinde yeterli sayıda LH reseptörüne gerek vardır. Bu ise optimal düzeyde FSH etkisiyle gerçekleşmektedir (14).

SUMMARY

17 women with luteal phase defects (LPD) confirmed by endometrial biopsies and control group consisted of 17 women with normal endometria were studied for midcycle phase follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂) and prolactin (PRL) levels and midluteal phase LH, E₂, PRL and progesterone (P) levels. The results showed that the group with LPD had significantly lower FSH and LH levels in the midcycle phase. During the midluteal phase the LPD group showed significantly lower levels of progesterone, E₂, and PRL levels were similar in the both groups. Our results indicate that gonadotropins have an important role in the etiology of LPD. It is concluded that in the evaluation of LPD the determination of FSH, LH, and PRL is not useful in every case.

Key words: Infertility, luteal phase defect, hormone*

T J Research Med Sci V.6, N.4, 1988, 269-272

Diğer bir etiyojik faktör hiperprolaktinemidir (1). Ancak birçok araştırmada LFY olan hastaların normoprolaktinik olduğu gözlemlendiği için PRL'in etiyojideki rolü bugün tartışmalıdır (17).

Korpus luteumun asıl ürünü P olduğu halde az miktarda E₂ ve androjenler de üretilir (2). Bazı araştırmacılar LFY'nde midluteal dönemde P yanısıra E₂ seviyesinin de düşük olduğunu belirtmektedirler (2, 5).

Bu prospektif çalışmada midsiklusta ve midluteal dönemde alınan tek bir serum örneği ile etiyojide adı geçen gonadotropinlerin, E₂ ve PRL'in rolünü araştırmayı planladık.

*Fertilite-Infertilite ve Fallop Tüpleri Sempozyumu'nda tebliğ edilmiştir (Mayıs 1987, ANKARA)

Tablo—1

Biyopsi Sonucuna Göre Luteal Faz Yetmezliği Tanısı Alan 17 Hastanın Çeşitli Özellikleri

Parite	Hasta Sayısı	Yaş		Siklus Boyu (gü")		Infertüite Süresi (yıl)		Abortus Sayısı	
		Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.
Nulligravida	14	20-31	25.5	25-35	28.0	1-18	6.1		
Multigravida	3	25-32	27.6	28-35	31.0	2-11	7.3	2.3	1.7

Tablo - IINormal ve LFY Olan Gruplarda
Midsiklusta Periferal Plazma
FSH, LH, E₂ ve PRL Seviyeleri

	FSH (Iu/L)	LH (Iu/L)	F.j (pg/ml)	PRL (Iu/L)
Normal	9,53	31,44	209,32	548,15
LFY	5,65	16,25	91,7	435,47
P	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Tablo - IIINormal ve LFY Olan Gruplarda
Midluteal Dönemde Periferal Plazma
LH, P, E₂, PRL Seviyeleri

	LH (Iu/L)	P (ng/ml)	E ₂ (pg/ml)	PRL (Iu/L)
Normal	4,71	12,81	211,73	719,00
LFY	12,01	7,12	151,86	449,38
P	>0,05	(0,01	> 0,05)0,05

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları İnfertilite Kliniğinde endometrial biyopsi ile LFY tanısı konan 17 hasta ile biyopsileri normal olan 17 hastalık kontrol grubunun hormon değerleri karşılaştırıldı. Hastalar düzenli aralıklarla menses görmekteydi, galaktoreleri yoktu ve eşlerinden istenen semen analizlerinin hepsi normal sınırlarda idi. Tablo-I'de LFY olan hastaların bazı klinik özellikleri görülmektedir. Midsiklusta (siklusun 12-14. günleri) FSH, LH, E₂, PRL, midluteal dönemde LH, P, E₂, PRL ölçümleri yapıldı. Aynı siklusta geç luteal dönemde (siklusun 25-26. günleri) birer endometrial biyopsi alındı. Kan örnekleri ve biyopsiler sabah saat 8.00-12.00 arasında alındı. Menses günü siklusun 28. günü olarak kabul edildi. Mensesin beklenen günde oluşu ile biyopsi ve kan örneklerinin belirtilen günlerde alındığı anlaşıldı. Bu kriterlere uymayan sikluslar çalışmaya alınmadı.

Biyopsiler Noyes ve ark.'nın (11) kriterlerine göre değerlendirildi. Biyopsi günü retrospektif olarak hesaplanan beklenen siklus gününden 2 gün veya daha fazla geri ise LFY tanısı koyuldu. Biyopsi sonuçları LFY ni gösteren 17 hastanın 7'sinde 2. bir biyopsi ile tanı doğrulandı. Diğer hastaların bir kısmına menstrual düzensizlikleri nedeniyle biyopsi yapılamadı, bir kısmında ise biyopsi yapıldığı halde (beklenen günde menses olmadığı için) mensesden 2-3 gün önce alınmadığı anlaşılanlar değerlendirilmeye alınmadı.

Hormonlar hastanemiz laboratuvarında radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle hazır kitler kullanıla-

rak ölçüldü. FSH değerleri iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi ile analiz edildi. Diğer hormon sonuçlarını değerlendirirken verilerde grup içi varyansın yüksek oluşu nedeniyle Mann Whitney U testi kullanıldı (16).

BULGULAR

Tablo-II'de midsiklusta FSH ve LH seviyelerinin LFY olan grupta düşük olduğu görülmektedir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.05). İki grupta E₂ ve PRL seviyeleri arasındaki fark önemli değildi.

Midluteal dönemde P seviyesi LFY olan grupta oldukça düşüktü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.01). LH, E₂ ve PRL seviyeleri arasında ise önemli bir fark gözlenmedi (Tablo-III).

TARTIŞMA

LFY tanısı esas olarak endometrial biyopsi ve/veya plazma P seviyeleri ölçümü ile yapılmaktadır (12, 14). Doğru tanı için biyopsi beklenen menses gününden 2-3 gün önce alınmalıdır. Daha erken alınan biyopsilerin hatalı olarak retarde olabilecekleri gözlenmiştir (3,18). Biyopsinin belirtilen günlerde alınıp alınmadığı ancak kadın menses gördüğünde anlaşılacaktır. Buna göre beklenen günde menses olmamış ise bir sonraki siklusta biyopsinin tekrarı gerekecektir. Ayrıca hasta biyopsiden sonra olabilen kanamayı menses ile karıştırabilir. Bu durumda da biyopsinin

yorumu değişebilir (3). Anlaşılacağı üzere LFY tanısını klinisyen hastanın mensesinin ilk gününden hesaplayarak kendisi koyar. Patolog ancak biyopsinin kaçınıcı luteal gün ile uyumlu olduğunu belirtir.

Serum P tayini biyopsiyeye göre uygulanması daha kolay bir yöntemdir ama her zaman biyopsi ile korelasyon göstermez (12). Üstelik bugün bile normal luteal fonksiyonu gösteren serum P değerinin ne olduğu konusu tartışmalıdır (14). Bu nedenlerle LFY tanısında yardımcı olabilecek diğer faktörlerin araştırılması gerektiği açıktır.

Strott ve ark. (15) kısa luteal fazda foliküler dönemde günlük gonadotropin seviyelerini ölçerek FSH eğrisinin normal olduğu halde ortalama FSH değerlerinin düşük olduğunu tespit ettiler. FSH/LH oranı da normalden düşüktü. Diğer bir çalışmada LFY olan hastalarda foliküler dönemde FSH seviyelerinin düşük olduğu gösterildi ancak bu çalışmanın istatistiksel açıdan önemi belirtilmemiştir (13). Cook ve ark. (2) erken foliküler (siklusun 2-3. günleri) ve midfoliküler (siklusun 8-9. günleri) dönemde aldıkları tek bir serum örneği ile LFY olan hastalarda FSH ve FSH/LH oranının normalden düşük olduğunu buldular. Bu çalışmaların hepsinin ortak özelliği FSH seviyeleri düşük iken LH seviyelerinin normal ve LFY olan kadınlarda benzer olduğunun gözlenmesidir.

Çalışmamızda farklı olarak midsiklusta (siklusun 12-14. günleri) aldığımız tek bir serum örneği ile LFY

olan hastalarda FSH yanısıra LH seviyelerinin de normal gruba göre önemli ölçüde düşük olduğunu bulduk. LH seviyelerini düşük bulmamızın nedeni plazma örneklerinin midsiklusta, LH'nın pik yaptığı dönemde alınması olabilir. Siklusun daha erken dönemlerinde muhtemelen her iki grupta da LH seviyeleri düşük olacağı için aradaki fark belirgin olmayacaktır.

Gonadotropin tayini LFY tanısında olduğu kadar tedavinin planlanmasında da bize yardımcı olacaktır. Bilindiği üzere LFY'nin tedavisinde ilk olarak P tercih edilmektedir (1, 9, 19). Ancak kesin bir etiyolojik faktör tesbit edildiğinde spesifik tedavi ile (örneğin gonadotropin seviyeleri düşük bulunduğu metrodin, HMG, HCG, klomifen tedavisi) basan şansının daha yüksek olması beklenebilir.

Bazı raporlarda (2, 5) LFY'de midluteal dönemde serum K₁ seviyelerinin düşük olduğu belirtilirken çalışmamızda Shangold ve ark.'nın (12) gözlemlerindeki gibi biz de bir fark bulamadık. Midsiklustaki E₂ seviyeleri de LFY olan hastalar ile kontrol grubunda farklı değildi (p > 0.05).

LFY etiolojisinde adı geçen faktörlerden bir diğeri hiperprolaktinemidir. İlk olarak Wenner'in (1) bahsettiği bu konuyu destekleyen (4, 8, 10) ve desteklemeyen (2, 8, 17) yayınlar bulunmaktadır. Bizim sonuçlarımıza göre de hiperprolaktinemi bir etyolojik faktör olmaktan uzaktır, ya da hiperprolaktinemi ve düşük gonadotropin seviyeleri birbirinden farklı mekanizmalarla LFY'ne neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Andrews WC: Luteal phase defects. *Fertil.Steril.* 32:501, 1979.
2. Cook CL, CV Rao, MA Yussman: Plasma gonadotropin and sex steroid hormone levels during early, midfollicular and midluteal phases of women with luteal phase defects. *Fertil.Steril.* 40:45, 1983.
3. Gumming DC, LH Honore, JZ Scott, KP Williams: The late luteal phase in infertile women: Comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. *Fertil.Steril.* 43:715, 1985.
4. Del Pozo E, H Wyss, G Tolis, J Alcaniz, A Campana, F Naftolin: Prolactin and deficient luteal function. *Obstet.Gynecol.* 53:282, 1979.
5. Goldstein D, H Zuckerman, S Harpaz, J Barkai, A Geva, S Gordon, E Shaley, M Schwartz: Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. *Fertil.Steril.* 37:348, 1982.
6. Jones GS: The luteal phase defect. *Fertil.Steril.* 27:351, 1976.
7. Keller DW, WG Wiest, FB Askin, LW Johnson, RC Strickier: Pseudo-corpora luteum insufficiency: A local defect of progesterone action on endometrial stroma. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 48:127, 1979.
8. Lee MS, Z Ben-Rafael, F Meloni, L Mastroianni, GL Flickinger: Effects of prolaction on steroidogenesis by human luteinized granulosa cells. *Fertil.Steril.* 46:32, 1986.
9. Maxson WS, AC Wentz: Luteal phase defects in current therapy of infertility 1984-1985. Philadelphia, CV Mosby Company, pp. 57-59, 1985.
10. McNatty KP, RS Sawers, AS McNeilly: A possible role for prolaction in control of steroid secretion of the human graafian follicle. *Nature* 250:653, 1974.
11. Noyes RW, AT Hertig, J Rock: Dating the endometrial biopsy. *Fertil.Steril.* 1:3, 1950.
12. Shangold M, A Berkeley, J Gray: Both midluteal serum progesterone levels and late luteal phase endometrial histology should be assessed in all infertile women. *Fertil.Steril.* 40:627, 1983.
13. Sherman BM, SG Korenman: Measurement of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: The short luteal phase. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 38:89, 1974.
14. Speroff L, RM Glass, NG Kase: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Third edition, Baltimore, Williams and Wilkins, 1983.

15. Strott CA, CM Cargille, GT Ross, MB Lipsett: The short luteal phase, *J.Clin.EndocrinolMetab.* 30:246, 1970.
16. Sümbülođlu K: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Çađ Matbaası, Ankara, 1978.
17. Vanrell JA, J Balasch: Prolactin in the evaluation of luteal phase in infertility. *Fertil.Steril.* 39:30, 1983.
18. Wentz AC: Endometrial biopsy in the evaluation of infertility. *Fertil.Steril.* 33:121, 1980.
19. Wentz AC, CM Herbert, WS Maxson, CH Garner: Outcome of progesterone treatment of luteal phase inadequacy. *Fertil.Steril.* 41:856, 1984.