

## Luteal Faz Defekti

Tufan BİLGİN\*  
Ahmet ESMER\*\*  
Eftal ERDOĞAN\*\*\*  
Hüseyin BAŞ\*\*\*\*

### ÖZET

*Luteal faz yetmezliği, luteal faz süresinin kısalması veya corpus luteumun hormonal salgısının azalması ile ortaya çıkan bir infertilite nedenidir. Tüm infertil popülasyonun % 5'inden sorumludur. Hiperprolaktinemi, hiperandrojenik durumlar, hipotroidizm, indüklenmiş sikluslar, doğum ve abortus sonrası, menarştan hemen sonra ve menopaza yakın sikluslar, rekürrent abortus, ağır egzersiz yapan sporcularda ve açıklanamayan infertilite olgularında luteal faz yetmezliği görülür.*

### SUMMARY

#### Luteal Phase Defect

*Luteal phase defect, expressed by the shortening of luteal phase or decreased hormonal secretion of corpus luteum is a cause of infer-*

---

\* Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı.

\*\* Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı.

\*\*\* Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı.

\*\*\*\* Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı.

tility. It makes the 5 % of all infertility cases. Luteal phase deficiency is seen in hyperprolactinemia, hyperandrogenic states, hypothyroidism, induced cycles, after abortion and delivery, immediately after menarche, just before menopause, recurrent abortions, heavy exercise and unexplained infertility cases.

## GİRİŞ

Luteal fazdaki yetersiz progesteron salınımına bağlı infertilite olabileceği yıllar önce ileri sürülmüştür. Jones 1949'daki çalışmaları ile luteal faz defektinin tanısında endometrial biyopsinin kullanılabileceğini göstermiştir. Progesteron, östrojen ile prolifer edilen endometriumu sekretuar hale sokar, böylelikle embryo endometriuma tutunarak implantasyon gerçekleşir. Progesteron endometrium stromasında desidual değişiklikler yaparak embriyoyu annenin immüno- lojik cevabından korur. Aynı değişiklikler, placentanın anneye invazyonunu sınırlar. Progesteron endometrial prostaglandin yapımını baskılayarak implantasyondan sonra gebeliğin devamını sağlar<sup>1</sup>.

Erken gebeliğin devamı korpus luteumdan uygun miktarlarda progesteron salınımına bağlıdır. Yedinci gebelik haftasına dek korpus luteumun çıkarılması abortus'a sebep olur. Bu luteektomize kadınlarda ekzojen progesteron verilmesi abortusu önler<sup>2</sup>.

Tüm infertil popülasyonda % 5 oranında luteal faz yetmezliği saptanır. Hiperprolaktinemi, hiperandrojenik durumlar hipotiroidizm, ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslar, doğum ve düşük sonrası ilk sikluslar, menarştan hemen sonra ve menopoza yakın sikluslarda, açıklanamayan infertil olgularda luteal faz yetmezliği görülür. Rekürrent abortuslarda % 20-50 luteal faz defekti rapor edilmiştir. Preovuluar fazdaki yeterli follikül maturasyonu, korpus luteumun uygun çalışması için şarttır. Erken folliküler fazda FSH kendi reseptörünü ve aromataz enzim sistemini aktive eder. Aromataz, teka hücrelerinde oluşan androstendionu estradiol'e çevirir. Bu estradiol granuloza hücrelerindeki FSH reseptörlerinin FSH'ya hassasiyetini artırır. FSH aynı zamanda granuloza hücrelerinde LH reseptörlerini aktive eder. İşte bu oluşan LH reseptörlerinin miktarı korpus luteum fonksiyonunun yeterliliğini belirler.

Ovulasyondan sonraki 7-8'inci günlerde progesteronun serum seviyesi maksimuma ulaşır. Konsepsiyon olduğunda, trofoblastlardan salınan korionik gonadotropin, korpus luteumu stimüle eder. Eğer yetersiz LH reseptörleri varsa, korpus luteum fonksiyonunu uygun şekilde devam ettiremez ve gebeliği destekleyemez. Moszkowski'ye göre iki tip luteal faz defekti vardır, kısa luteal faz ve yetersiz luteal faz. Kısa luteal faz, luteal fazın 8 günden az olmasıyla tanımlanır. Yetersiz luteal fazda süre 14 gündür, fakat progesteron salınımı yetersiz düzey-

dedir<sup>3</sup>. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarla, foliküler fazın ilk günlerinde yetersiz FSH stimülasyonu ile luteal faz defekti oluşturulmuştur. Ovulasyona yakın günlerdeki FSH eksikliği ise, dominant folikülün son gelişimini durdurmuş ve luteal faz yetmezliğine yol açmıştır.

LH peak'i ve ovulasyondan sonra granuloza hücrelerinde luteinizasyon başlar. Tekadan başlayan vaskularizasyon merkeze doğru ilerler. Alila ve Hansel in sığır korpus luteumunda yaptıkları çalışmalarda iki tip hücre saptanmıştır. Monoklonal antikor kullanarak büyük hücrelerin granuloza hücrelerinden ve küçük hücrelerin teka hücrelerinden geliştiğini göstermişlerdir. Zamanla büyük hücreler dejenere olmakta ve küçük hücreler büyük hücre haline gelmektedir. Gebelik olursa tüm korpus luteum başlangıçtaki küçük hücrelerden meydana gelmektedir. Bir hücre LH'ya cevap verince ortalama 10 günlük yaşamı boyunca ona cevap vermeye devam etmekte ve sonra dejenere olmaktadır. Geri kalan 4 luteal gündeki progesteron salınımı teka kökenli hücrelere bağlı olmaktadır. Bu hücreler korionik gonadotropine de cevap verebilmektedir. 14 günlük luteal faza sahip olup, azalmış progesteron salgılanan durumlarda granuloza hücrelerinin LH'ya azalmış cevabı söz konusudur. Bu durumda tüm luteal fazdaki progesteron salınımı tekal luteal hücrelere bağlı olmaktadır<sup>4</sup>.

Endometriumun progesteronla yetersiz hazırlanması defektif nidasyona ve erken asemptomatik abortusa yol açmaktadır. Endometriumun yetersiz hazırlanması sonucu oluşan rekürrent abortuslar, premenstruel biyopsi ve bazal ısı grafiği ile saptanabilir. Luteal fazda bakılan serum progesteron seviyeleri, habituel abortus yapan kadın popülasyonunda normal gebe olmayan kadınlara nazaran daha düşüktür<sup>5</sup>.

Rajkumar ve arkadaşları folliküler sıvıda prolaktin saptamışlardır. Prolaktinin HDL reseptör sentezini artırarak progesteron sentezi için gerekli kolesterolün folliküle alınmasını temin eder. Uygun steroidogenezis için bir miktar prolaktin gerekliyse de hiperprolaktinemi de gonadotropin supresyonuna bağlı olarak anovulasyon veya luteal faz defekti görülür<sup>6</sup>.

Amenore ve galaktore si bulunan kadınlarda klomifen ile ovulasyon indüksiyonu yapıldığında kısa luteal faz görülmüştür. Hiperprolaktinemi hastalara LHRH stimülasyonu yapıldığında oluşan yeterli LH cevabı, azalmış bazal FSH ve LH'nın hipopitüiterizme bağlı olmadığını düşündürür. Bu çalışma ile hiperprolaktineminin hipotalamik seviyede LHRH salınımını mı, yoksa ovarian steroid salınımını mı azalttığı gösterilemez.

Seppala ve arkadaşları amenore-galaktore sendromunda semptomların şu sırayla ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Serum prolaktini yükseldikçe önce luteal faz kısılır, ardından galaktore ortaya çıkar, ovulasyon durur, amenore gözlenir<sup>7</sup>. Prolaktinin fizyolojik düzeylere düşürülmesiyle folliküler fazda FSH'nın ha-

fif arttığını ve FSH-LH peak'lerinin yeterli düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Aynı hastalarda luteal progesteron seviyelerinin normal sınırlara döndüğünü göstermişlerdir. Bu nedenle hiperprolaktinemiye bağlı luteal yetmezliklerde bromokriptin tedavisi en etkin yoldur.

Klomifenle indüklenen sikluslarda luteal faz yetmezliğine sıklıkla rastlanır. Anti-estrojen etkisi ile FSH'yı artırır, FSH miktarındaki artma klomifenin son dozundan sonra 3-4 gün daha devam eder. Eğer önceden nispeten fazla miktarlarda FSH mevcutsa ovulasyon ve yeterli faz olabilir. Buna karşın ilk FSH düzeyleri düşük ise standart Klomifen tedavisi ile ovulasyon oluşmakta ve buna karşın luteal faz defektif olabilmektedir. Klomifen sikluslarında % 20-50 oranında luteal yetmezliğe rastlanır. Isı grafiği ve endometrial biyopsi ile luteal yetmezlik saptanan Klomifen verilmiş hastalarda Klomifen dozu ve/veya süresi uzatılarak yeterli luteal faz elde edilebilmektedir<sup>8</sup>.

Ağır egzersiz yapan sporcularda luteal yetmezlik ve anovulasyon sıklıkla görülebilir. Akut egzersizle prolaktin ve beta endorfin seviyeleri artar. Bu hormonal değişiklikler hipotalamo-pitüiter-Ovarian aksı bozabilmektedir.

Menarştan sonraki 6-9 ayda sikluslar nadiren ovulatuardır. Ovulasyon olan sikluslarda da progesteron salınımı az olarak görülür. Gonadotropin stimulusuna bağlı olarak folliküler fazda oluşan bozukluklar luteal yetmezlikle kendini gösterebilir. Menopoza yakın yıllarda da irregüler follikül matürasyonu sonucu sikluslar kısalmakta ve luteal faz defektlerine rastlanmaktadır. Arada bazı sikluslar normalden uzun ve anovulatar olmaktadır. Genelde perimenopozda artmış FSH ve azalmış estradiol seviyeleri görülür. Bu değişikliklere bağlı olarak folliküler faz kısalır. Perimenopozdaki siklus kısaltmalarının sorumlusu hem kısa luteal faz, hem de kısa folliküler faz olabilir.

Terapötik abortuslardan sonraki ilk sikluslarda yapılan çalışmalarda luteal progesteron seviyesi normalden düşük bulunmuştur. Doğum sonrasında özellikle emziren kadınlarda adet gecikir. Ortaya çıkan ilk sikluslar da anovulatar veya luteal defektli sikluslardır. Burada sorumlu en azından emzirmeye bağlı geçici prolaktin yükselmeleri olabilir.

Luteal faz yetmezliği tanısı için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Radwanska ve arkadaşları midluteal serum progesteron seviyesine bakmışlar, non-hormonal infertil grupta  $14.5 \pm 4.4$  ngr/ml, açıklanamayan infertilitesi olan grupta  $11.9 \pm 5.3$  ngr/ml bulmuşlardır. Midluteal tek bir serum progesteron değerinin 10 ngr/ml altında olmasını defektif korpus luteum olarak nitelendirmişlerdir. Yine aynı grubun çalışmasında 10-15 ngr/ml arasında serum progesteronuna sahip açıklanamayan infertilite olgularında % 58 klomifenle gebelik oluşturmuşlardır<sup>9-10</sup>. Abraham ve arkadaşları ise luteal dönemde seri serum progesteron düzeylerine bakmışlardır. Menstruasyondan 4 ile 11 gün önce alınan üç serum ör-

neğinde total serum progesteron düzeyinin 15 ngr/ml altında olmasını defektif luteal faz olarak değerlendirmişlerdir<sup>11</sup>.

İlk defa Noyes ve arkadaşları endometrial biyopsi örneklerini günlendirmişlerdir. Beklenen adet günü ile arada iki günlük fark bulunmasını luteal faz defekti olarak yorumlamışlardır. Daha sonraki çalışmalarda bu bulgunun en az iki siklusta olması gerektiğini belirtmişlerdir<sup>12</sup>. Daly ve arkadaşları iki siklusta bu şekilde luteal yetmezlik saptanan olgularda sırasıyla, progesteron supozituarı, klomifen, klomifen ve progesteron supozituarı, hMG kullanmışlardır. Her tedavi siklusunda yeniden biyopsi almışlar ve başarılı sonuç elde edene dek tedaviyi geliştirmişlerdir. Bu şekilde % 81 oranında başarılı gebelik elde etmişler<sup>13</sup>.

Endometrial biyopsi ile luteal faz defekti tanısı koymak için ovulasyon gününün tam bilinmesi gerekir. Bu ya ısı grafiği ile ya da siklus ortasındaki LH peak'inin saptanması ile yapılır. Ovulasyon gününün tam bilinmediği olgularda bir sonraki adet gününün tam bilinmesi gerekir. Folliküler fazın değişken olabileceği ve luteal fazın sabit olması düşünüldüğünde bir sonraki adet gününü 28. gün olarak kabul edersek biyopsi gününün ovulasyondan sonraki kaçınıcı gün olduğunu bulabiliriz. Örneğin yeterli luteal faz olduğunu varsaydığımız bir siklusta biyopsiden 5 gün sonra hasta adet görürse, biyopsi günü 23. güne karşılık gelir. Biyopsinin histolojik inceleme raporu 21. gün veya daha önceki bir günü gösterirse luteal yetmezlikten şüphelenebiliriz. Treadway ve arkadaşları biyopside iki günlük gecikmeden daha önemli olarak glandüler stromal asenkronizmi ileri sürmüşlerdir<sup>14</sup>. Buxton ve Olson 1700 endometrial biyopsiyi gözden geçirmişler ve bunların 22'sinin biyopsi zamanında gebe olduğunu görmüşler. İki 8 ile 12 haftalarda spontan abortusa uğramışlar. Bu hastalardan biri aynı zamanda habituel abortusu olan biridir. Geri kalan yirmi hasta normal term gebeliğe ulaşmışlardır. Doğan bebeklerden sadece birinde umbilikal arterin tek olması dışında anomali saptanmamıştır<sup>15</sup>.

Shangold ve arkadaşları midluteal serum progesteronla birlikte premenstruel biyopsiyi değerlendirmişler. 42 siklustan 11'inde hem hormonal hem de histolojik luteal yetmezlik saptanırken, 12 siklusta sadece hormonal, 9 siklusta sadece histolojik luteal yetmezlik bulmuşlardır. 10 siklusta ise histolojik ve hormonal olarak korpus luteum fonksiyonunu yeterli bulmuşlardır<sup>16</sup>.

Çeşitli araştırmalarda günde iki defa 25 mgr. lık progesteron supozituarı veya günde bir defa 12.5 mgr. lık progesteron enjeksiyonu ile luteal faz defektli hastalarda % 50-70 gebelik sağlanmıştır. Wentz ve arkadaşlarının çalışmasında vajinal progesteron supozituar ile % 50, klomifenle % 33 gebelik elde etmişlerdir<sup>17</sup>.

Yakın zamanlarda Ying ve arkadaşları endometrial prolaktin salınımını çalışmışlar ve endometriyumun desidualizasyonunda biyokimyasal marker olarak

değerlendirmişlerdir. Histolojik olarak luteal faz defekti görülen olgularda endometrial prolaktin salınımının da az olduğunu görmüşlerdir. Luteal dönemde yalnızca progesteron uygulanması ile endometrial prolaktin salınımının artabileceğini göstermişlerdir<sup>18</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. JONES, G.E.S.: The luteal phase defect. *Fertil Steril* 27: 351: 1976.
2. CSAPO, A.T., PULKKINEN, M.O. and WEIST, W.G.: Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnancy patients. *Am J Obstet Gynecol* 115: 759: 1973.
3. MOSZKOWSKI, E., WOODRUFF, J.D. and JONES, G.S.: The inadequate luteal phase. *Am J Obstet Gynecol* 83: 363: 1962.
4. ALILA, H.W. and HANSEL, W.: Origin of different cell types of the bovine corpus luteum as characterized by specific monoclonal antibodies. *Biol Reprod* 31: 1015: 1984.
5. SCHWEDITSCH, M.O., DUBIN, N.H., JONES, G.S. and WENTZ, A.C.: Hormonal consideration in early normal pregnancy and blighted ovum sendrom. *Fertil Steril* 31: 252: 1979.
6. RAJKUMAR, K., COUTURE, R.L. and MURPHY, B.D.: Binding of high density lipoproteins to luteal membranes. The role of prolactin luteinizing hormone and circulating lipoprotein. *Biol Reprod* 34: 546: 1985.
7. SEPPALA, M., HIRVONEN, E. and RANTA, T.: Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. *Lancet* 1: 228: 1976.
8. JONES, G. S., MAFFEZZOLI, R. D. and STROTT, C.A.: Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene induced ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 108: 847: 1970.
9. RADWANSKA, W.R., FRANKEBERGER, J. and ALLEN, E.: Plasma progesterone and estradiol estimations in the diagnosis and treatment of luteal insufficiency in menstruating infertile women. *Acta Eur Fertil* 7: 39: 1976.
10. RADWANSKA, E., HAMMON, J. and SMITH, P.: Single mipluteal progesterone assay in the management of ovulatory infertility. *J Reprod Med* 26: 85: 1981.
11. ABRAHAM, G.E., MAROULIS, G.B. and MARSHALL, J.R.: Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurement of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 44: 522: 1974.

12. NOYES, R. W., HERTIG, A. and ROCK, J.: Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1: 3: 1950.
13. DALY, D., WALTER, G.A. and RIDDICK, D.H.: Endometrial biopsy during treatment of luteal phase defects is predictive of therapeutic outcome. *Fertil Steril* 40: 305: 1983.
14. TREADWAY, D., MISHELL, D.R. and MOVES, D.L.: Correlation of endometrial dating with luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 117: 1030: 1973.
15. BUXTON, C. and OLSON, L.: Endometrial biopsy in the cycle of conception. *Fertil Steril* 26: 1088: 1975.
16. SHANGOLD, M., BERKELEY, L. and GRAY, L.: Both midluteal progesterone levels and late luteal endometrial histology should be assessed in all infertile women. *Fertil Steril* 40: 627: 1983.
17. WENTZ, A.C., HERBERT, C.M. and MAXTON, W.S.: Outcome of progesterone treatment of luteal phase inadequacy. *Fertil Steril* 41: 856: 1984.
18. YING, Y.: Prolactin production by explants of normal, luteal phase defective and corrected luteal phase defective late secretory endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 151: 801: 1985.

Uzm. Dr. Tufan BİLGİN  
U.Ü. Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı  
BURSA