

1315

T.C.  
Akdeniz Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Ana Bilim Dalı

f

L U T E A L F A Z D E F E K T İ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yavuz UÇAR  
Antalya - 1984

## Ö N S Ö Z

Jinekolojik endokrinolojinin son yıllardaki gelişmeleri, genital fonksiyonları etkileyen mekanizmaların giderek aydınlatılmasına yol açmıştır. Özellikle jinekolojik hastalarımıza azami yardım sağlayabilmemiz için bu konuda yeterince bilgiye sahip olmamız kaçınılmazdır.

Bu çalışmamızda, endometriumun histolojik incelenmesi neticesinde luteal faz yetmezliği saptanan olguların klinik değerlendirilmesi yapıp, tedavi neticelerinin üzerinde tartışılacak, sonuçlar değerlendirilecektir.

Bu çalışmanın düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Mine ÜNER'e teşekkürlerimi arz ederim.

Dr.Yavuz UÇAR  
Antalya - 1984

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
a.Korpus Luteum Fonksiyonu.....	13
b.Kısa ve Yetersiz Luteal Faz.....	16
c.Luteal Yetmezlikte Tanı Yöntemleri.....	20
d.Tedavi.....	23
3. MATERYAL VE METOD.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	37
6. ÖZET.....	50
7. SONUÇ.....	51
8. LİTERATÜR.....	52

## G İ R İ Ő V E A M A Ő

1920'lerden beri siklik endometrial değişiklikleri ile ovaryal değişiklikler arasında ilişki kurulmuş, 1937'lerde ise endometriumdaki yetersiz gelişmenin infertilite ile birlikte olabileceği öne sürölmüştür.

Son yıllarda ise büyük aşama gösteren jineko-endokrinolojik-patoloji de kendi başına bir branş olmuştur.

Hipotalamus-hipofizer-over aksı içerisinde karşımıza en fazla çıkan konulardan birisi de, yetersiz luteal etki ve bunun geniş bir spektrum oluşturan infertilite ile birlikte disfonksiyonel uterin kanamalarıdır.

Bu çalışmamızdaki amaç, kliniğimize başvuran infertil olgulardan içerisinde yetersiz luteal etki gösterenlerin destekleme tedavisi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

## GENEL BİLGİLER

Luteal faz defekti ve bunlarla ilgili sorunların rahat anlaşılabilmesi açısından, normal menstruasyon mekanizması ve temel ilkelerine kısaca değinelim.

Fizyolojik olarak "Menstruasyon,, bir organda periyodik oluşan yıkım olayıdır. Over steroid hormonları olan östrojen ve progesteron'un etkileri ile endometriumun fonksiyonel tabakası, döllenen ovumun yerleşmesi ve gelişmesini temin etmesi için hazırlanır. İmplantasyon oluşmaması halinde hazırlanmış olan endometriumdaki hormonal destek kalkar, fonksiyonel tabaka atılır ve yeni bir endometrium siklusu başlar(11,18,22,23).

Normal menstruasyonda dört anatomo-fizyolojik özellik ise;

A-Menstruasyon, hormonal desteğin yani progesteronun ortadan kalkması sonucu görülür.

B-Endometriumun 2/3 iç kısmı,yani tüm fonksiyonel tabakası atılır.

C-Spiral arteriollerdeki özel kan akımı nedeni ile yaygın bir iskemi olayı meydana gelir.

D-Organın anatomik durumu ve östrojenin siklus başında yeniden ortaya çıkması nedeniyle süresi ve miktarı bellidir.

Eski araştırmacılar menstruasyon oluşmasını östrojen etkisine bağlamaktaydılar.Ancak 1937'de Zuckerman progesteronun östrojen kesim kanamasını engellediğini saptadı. O günden bu yana endometrium anatomi, histoloji ve fizyolojisinde yapılmış olan çalışmalar normal uterus kanamasının oluşmasında,

en önemli hormonun progesteron olduğunu kesin olarak aydınlatmışlardır.

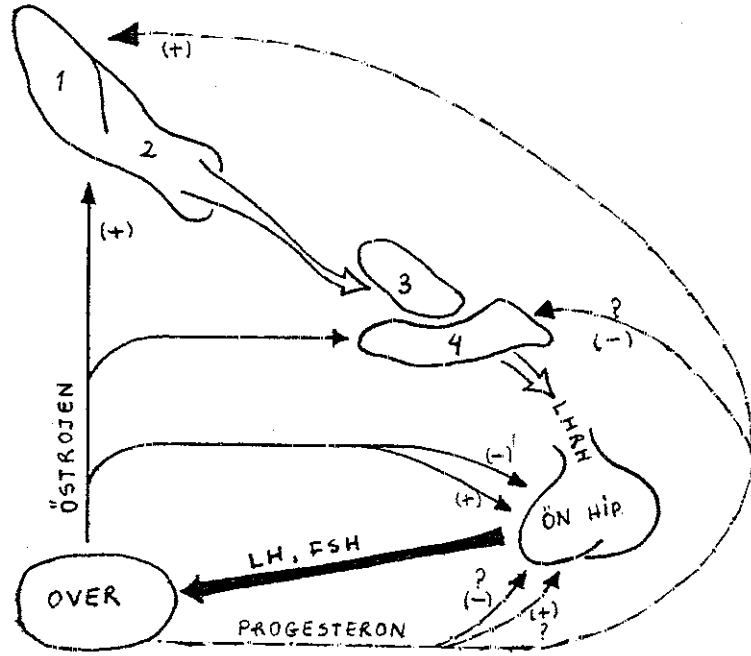
Progesteronun spiral arterioller üzerine etkisi ile öncelikle damarlardaki tonik kontraksiyon ortadan kalkar. Daha sonra sekresyon fazı süresince bu arteriollerdeki spiralleşme çoğalır ve arteriollerin boylarında uzama görülür. Siklusun ikinci yarısında görülen endometrium kalınlaşması ve stroma ödemi sonucu, arteriollerin boyları spiralleşme sonucu görülenden daha uzun olmaktadır. Böylece progesteron, östrojen etkisi ile gelişmemiş damarları olan ve kompakt stromadan oluşan endometriumu, döllenmiş ovumun yerleşmesini ve gelişmesini sağlayacak bir şekle dönüştürür. Endometrium kalınlaşmış ve biokimyasal maddelerden zengin duruma gelmiştir. İmplantasyonun oluşmaması halinde, fonksiyonel tabakanın luteal faz sonunda dökülmesi görülecektir.

Progesteronun ortadan kalkması ile glandlardaki salgılama sona erer ve salgılanmış olan sıvı lümeneye dökülür. Ara maddenin bozulması sonucu bağ ve destek dokusu ortadan kalkar. Spiral arteriollerin yeniden tonik kontraksiyonlarını kazanmaları neticesi fonksiyonel tabakadaki kan akımı yavaşlamaktadır. Ara madde ve stroma ödeminin dahada gerilemesi sonucu tüm endometriumun büzülmesi ile arteriollerdeki kıvrımlar artar. Buna bağlı olarak tonik kontraksiyonların artması ve sık spazmodik daralmalar endometriumun 2/3 iç tabakalarında genel iskemi oluşturur. Ayrıca progesteronun ortadan kalkması sonucu myometrium kasılmalarının oluşması ile bazal arteriollere giden kan akımında azalma görülür. Fonksiyonel tabakada, venöz ve kapiller damar kümeleri gelişir, küçük kanama odakları birleşerek can-

lılığı azalmış doku adacıklarının ayrılmasına yol açar. Sonuca; otolize uğrayan hücrelerden gelişen nekrozun yaygın bir vazokonstriksiyona yol açması ile ulaşılır (22,23). Kanama, kümeler halinde bir araya gelen venül ve kapillerden, yırtılan yüzeysel venüllerden ve yırtılmış olan bazı arteriollerden oluşur. Stroma hücrelerinin otolizi sonucu serbestleşen antikoagülan maddeler, geçici olarak pıhtılaşmayı engeller. Böylece endometriumun 2/3 iç kısmı kanama olayı ile beraber atılmış olur (18,22,23).

Normal menstruasyonun oluşması için tüm hormonların kontrolü karmaşık bir endokrin sistem tarafından yürütülmekte ve disfonksiyonel kanamaların oluşmasında, çeşitli faktörler etkin olmaktadır. Hipofizinin siklik olarak gonadotropin salgılaması; nöroendokrin faktörler ve steroid hormonların feedback mekanizmalarının etkileri sonucu gerçekleşir (18). Releasing faktör ve gonadotropin alanları ile diğer hipotalamus merkezleri, beyin korteksi, rhiencephalon ve beyin sapı retiküler sistemi arasında önemli bağlantılar mevcuttur (15). Psikojenik ve refleks yol ile gelen his uyarılarının bu yollar aracılığı ile hipofiz gonadotropinlerini ve diğer hormonları etkilediği sanılmaktadır (19).

Ovaryal steroid hormonlarının inhibisyon(-) ve stimülasyon(+) yaptıkları muhtemel bölgeler şekil-1' de şematize edilmiştir (21,30).



Şekil: I

- 1-Preoptik alan
- 2-Anterior hipotalamik alan
- 3-Nucleus ventromedialis
- 4-Nucleus arcuatus



Menstruel siklus boyunca görülen FSH ve LH değişikliklerini Midgley ve arkadaşları bir eğri üzerinde izah etmişlerdir. Çıkardıkları sonuçlar;

A-LH ve FSH'ın çok nadir hallerde saptanmasının mümkün olması nedeni ile over fonksiyonlarının gonadotrop hormonlar aracılığı ile düzenlenmesinde, kantitatif değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir. Kalitatif ölçülere güvenilmemektedir.

B-LH/FSH oranınının değişik durumlarda sabit kalması nedeniyle fonksiyonel açıdan her iki gonadotrop hormon değerlerinden ziyade aradaki oranın daha büyük anlam taşıdığı görülmüştür.

C-LH ve FSH değerlerinde menstruasyonun başlangıcından bir gün evvel başlayarak bir gün sonrasına kadar süren önemli artış bu hormonların yeni folliküllerin uyarılması için gerekli olduğunu göstermektedir.

D-Siklusun folliküler fazında saptanan FSH değerlerinde iki katına yükselen artış oranı, over foliküllerinin gelişmesine bağlanabilir.

E-Siklus orta döneminde, bazal temperatür artışı ile beraber LH ve FSH artışları görülür. Bu yüksek değerler hemen sonra oluşacak ovulasyon ile ilgilidir(22).

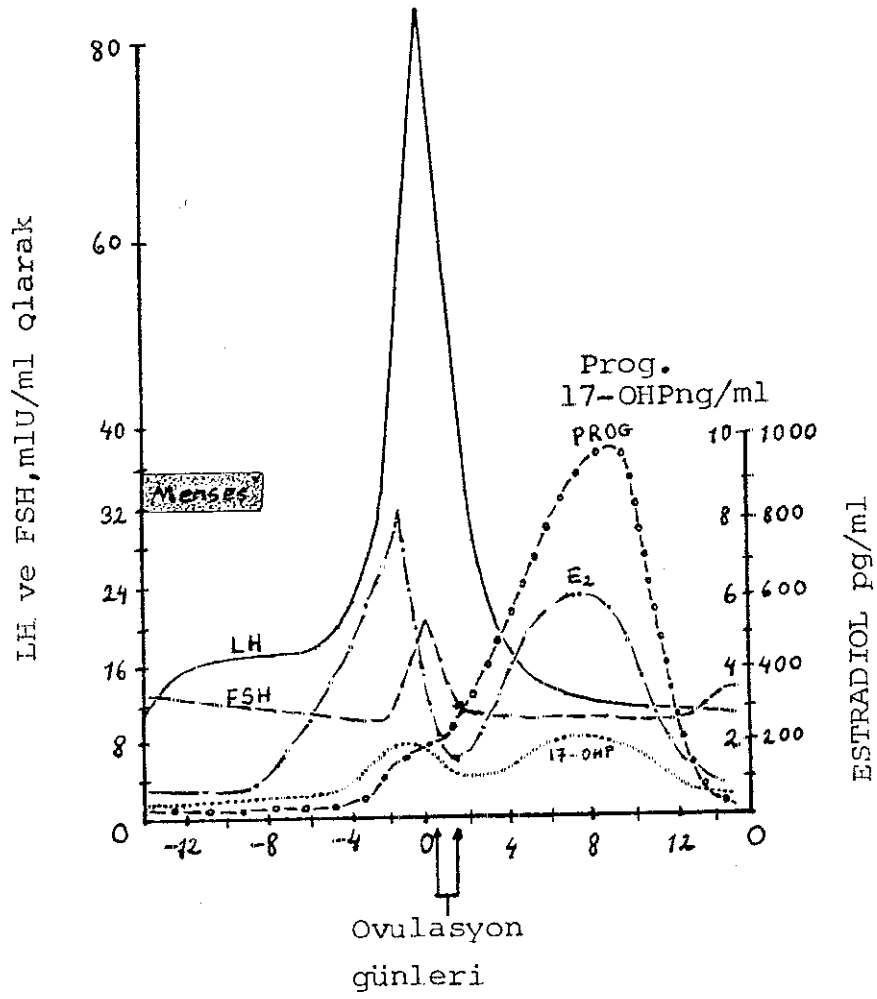
Abraham ve arkadaşları normal siklus süresince FSH, LH, 17-Hidroksiprogesteron (17-OHP), Progesteron (P) ve 17-beta-Östradiol ( $E_2$ ) değerlerinde görülen değişiklikleri incelemiş ve tüm sonuçları LH eğrisinin maksimum değere ulaştığı zamana göre ifade etmişlerdir. Speroff ve Vande Wiele, aynı maddeleri incelemişler, ancak bunlar sadece buldukları değerler arasında ilişki kurmakla kalmamışlar, aynı zamanda, a-Follikül gelişmesi, b-Follikül olgunlaş-

ması ve atrezisi, c-Ovulasyon zamanı, d-Korpus luteum gelişmesi ve gerilemesi gibi biyolojik olaylarda saptanan tropik ve seks hormon fizyolojisine de değinmişlerdir. Follikül gelişmesi luteal fazın sonunda başlar ve ovulasyon öncesi LH zirvesinden yedi-sekiz gün önce plazma östrojen düzeyinde önemli artış görülmesine kadar sürer. FSH folliküler fazın ilk yarısında ikinciye oranla her zaman daha yüksek düzeydedir. FSH granüloza hücrelerinin mitotik çoğalmalarını ve hücrelerin çevresindeki stromanın theca internaya dönüşmesini sağlar. Folliküller, LH etkisinin ilave olmasına ve theca internanın luteinleşmesine dek tam olgunluğa ulaşıp östrojen salgılamaya başlamazlar. Folliküler fazın erken döneminde görülebilen kısmi FSH yetmezlikleri sadece follikül gelişmesine değil aynı zamanda korpus luteumun olumsuz etkilemesine yol açar (1,2,3,19,21,22,24).

Normal siklus boyunca follikül gelişmesinin olduğu 1-8. günler arasında plasma gonat hormon düzeylerinde az değişme beklenir. Follikül olgunlaşması sırasında ise östrojenlerde önce yavaş sonra hızlı bir artış görülür. Bu yükselme ovulasyon öncesi maksimum değere ulaşır. Östrojenlerdeki bu artış ile beraber FSH'da bir azalma görülür. Buna karşın LH'da yavaş ve sürekli bir azalma oluşur. Ovulasyon öncesi progesteronun ön steroidi olan 17-OHP'de artış görülür ve hemen sonra progesteron ortaya çıkar. Progesteronun oluşması ile  $E_2$ 'nin LH zirvesi öncesi azalması aynı zamana rastlar. Proliferasyon fazının son yarısında görülen follikül olgunlaşması süresi sonunda LH'da bir müddet sonra süratli bir yükselme oluşur (LH zirvesi).

Son araştırmalar Nucleus Arcuatus'tan salgılanan releasing hormonların (Gn-RH) 60'-120' dakikalık aralıklarla portal sirkülasyona karıştığını göstermiştir. Yanlız luteal fazda pulsasyon frekansları 4-8 saate kadar uzar. Ön lob hücrelerinin uyarılabilmesi için (Gn-RH)'nın pulsatil bir ritim içinde ön loba gelmesi gerekmektedir. Aralıksız hormon üretimi uygulanırsa ön lobta hormon üretimi durmaktadır (1,3).

Normal menstruasyon siklusunda serumdaki FSH, LH, E<sub>2</sub>, 17-Hidroksiprogesteron (17-OHP) ve Progesteron (PROG) miktarları şematize edilmiştir (19). (şekil-II).



Şekil: II

Folikül luteinizasyonu, ovumun atılması ile gelişen bir olaydır. Çünkü sadece ovumu atılan follikülde luteinizasyon olayı görülmektedir, diğer folliküllerde bir değişim olmamaktadır. Siklusun luteal fazında plasma 17-OHP, progesteron, E<sub>2</sub>, öst-ron düzeylerinde artma görülür. Korpus luteum tam olgunluğa ovulasyonu takiben 8-9 gün içinde ulaşır, daha sonra gebelik olmazsa geriler. Korpus luteum steroidogenezi ve süresi, FSH salgılanması ve yükselmiş olan LH düzeyi ile ilgili değildir. Gonadotrop hormonlara bağımlı olmadan fonksiyonlarını geliştirir. Ancak bazal LH değerleri korpus luteum yaşamı için gereklidir. Her ne kadar korpus luteum otonom olarak fonksiyon görmekte ise de salgıladığı progesteron, LH ve HCG gibi tropik hormonlara duyarlılık sonucu normal yada anormal yönde gelişebilmektedir. Bu özellik premenstrüel kanama veya hiper-menoreye neden olan kısa luteal faz veya korpus luteum yetmezliği gibi lezyonlar içinde geçerli olmaktadır. Siklusun erken döneminde folliküler fazı olumsuz yönde etkileyen anormal FSH salgılanması yanında, azalan LH ve HCG veya bunların hiç bulunmayışı korpus luteumun yaşam süresini etkileyecektir. Böylece bu tür değişken hormonal etkiler ile düzensiz veya anormal menstrüel sikluslar ortaya çıkacaktır (Disfonksiyonel kanamalar).

Temeldeki olay, östrojen ve progesteron salgı düzeninin değişmesi veya endometriumun bu hormonlara olan duyarlılığının sapsmasıdır diyebiliriz (16).

Östrojen ve progesteronun normal menstrüel siklus düzeni dışına çıkmaları, gonadal, hipofizer veya santral sinir sistemindeki fonksiyonel bozukluklardan kaynaklanabilir.

Bu nedenle endometriumun östrojen ve progesteron ilişkilerine göz atalım:

A-Östrojen belirli süre uygulandıktan sonra, kesilmelerini izleyen bir hafta içinde proliferere olmuş endometrium yıkılarak atılır ve bir uterin kanama görülür. Buna "Östrojen çekilme kanaması,, (Oestrogen withdrawal bleeding) denir.

B-Östrojenler uzun süre ve belirli dozda uygulanırsa, hormona devam edilmesine rağmen bir "Kaçak kanama,, (Breakthrough bleeding) oluşur. Çünkü belirli dozda östrojen endometriumda bu doza uyan proliferasyonu sağlar. Hormon uygulaması devam ederken proliferere olmuş endometriumun yüzeysel tabakalarında harabiyet, bazal kısımda ise proliferasyon ortaya çıkar.

C-Östrojenin gittikçe artan dozlarda uygulanması halinde ise kaçak kanaması olmaz. Fakat gittikçe artan endometrial proliferasyon olur. Östrojenin kesilmesiyle çok şiddetli bir kanama görülecektir. Ayrıca proliferatif veya hiperplazik endometriumun arteriel kanla beslenmesi daha uzun devam ettiği için kanama süresinde uzama olacaktır.

D-Belirli süre östrojen etkisinde kalan endometriumda proliferasyon sağlandıktan sonra tek başına progesteron veya östrojen-progesteron verilerek endometrium sekresyon fazına sokulabilir. Progesteron yalnız veya kombine verilsin, uygulandığı süre içinde kaçak kanaması olmaz. Progesteron kesilmesini izleyen hafta içinde (3-5. gün) progesteron çekilme kanaması oluşur. Sekresyon fazına geçmiş endometriumun yıkımı tam ve hızlı olduğu için çekilme kanaması genellikle normal ölçülerdedir.

E-Önceden östrojen ile gelişmemiş endometriuma progesteron etkisizdir.

F-Progesteron etkisinde sekresyon fazına geçen endometrium ne kadar az prolifer olmuşsa menstruasyon o kadar az olur. Tersine iyice prolifer olmuş endometrium progesteron ile sekresyon fazına sokulursa progesteron çekilme kanaması normal veya normalden fazla olur.

G-Progesteron çekilme kanaması östrojenlerle önlenemez. Progesteronu kesip sadece östrojen uygulamak menstruasyonu engellemez, fakat östrojen menstruasyon sırasında endometriumun pars basalisinde mitozu başlatarak yeni bir pars fonksiyonals oluşturur.

H-Çekilme kanamalarının oluşması için gonadal steroidlerin kesilmesi şart değildir. Dozun belirgin şekilde azalması da aynı sonucu doğurur.

I-Östrojen etkisi ile oluşan kaçak kanaması uzun süre devam etmişse ancak daha yüksek dozda östrojen ile kanama durdurulabilir (14).

Bu bilgilere ilaveten korpus luteum fonksiyonunu kısaca gözden geçirdiğimizde şunları görmekteyiz.

## K O R P U S L U T E U M F O N K S İ Y O N U

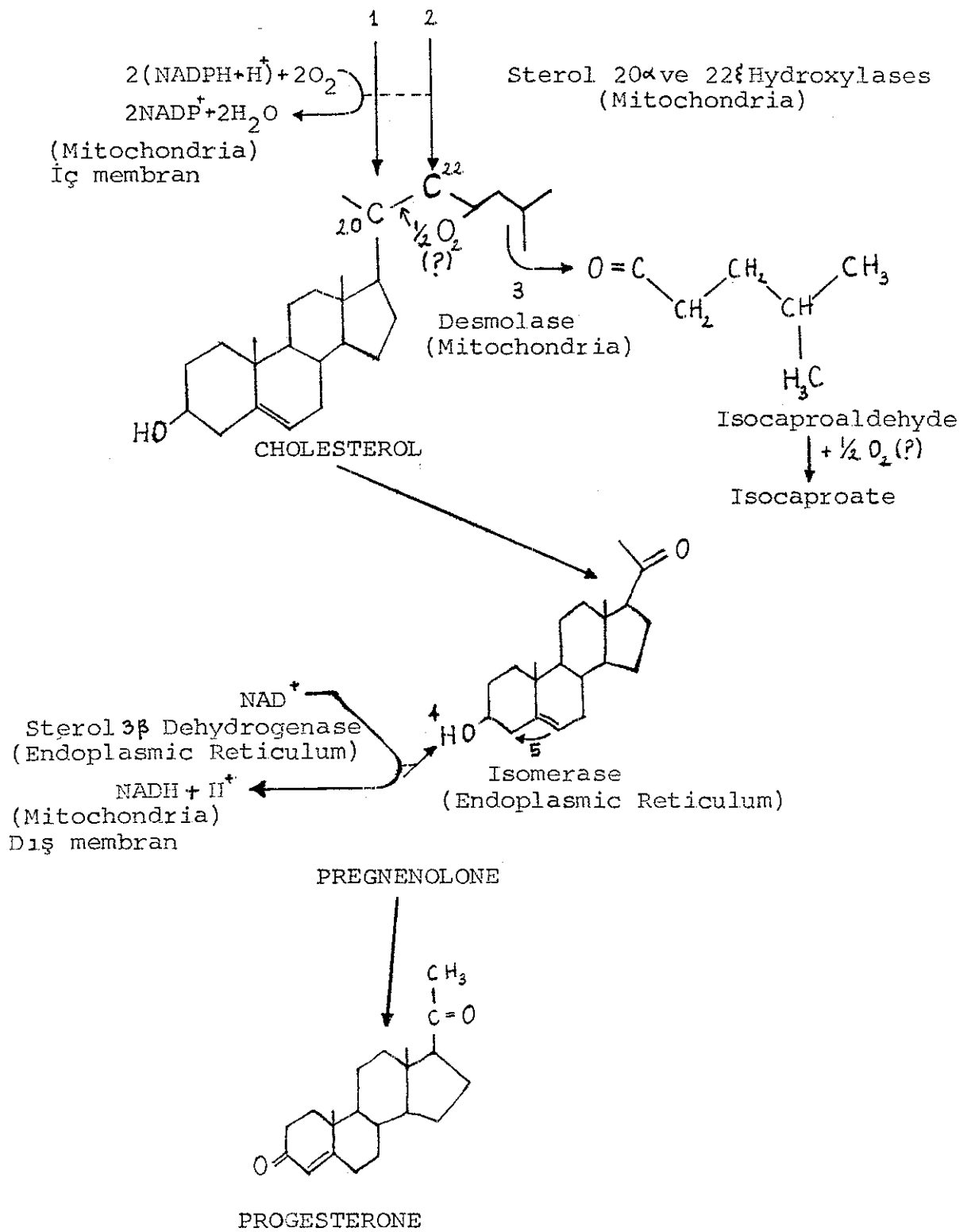
İnsanda normal korpus luteum fonksiyonu steroid yapım süresi ve miktarına dayanılarak tanımlanabilir. Göz önüne alınacak ilk steroidojenik fonksiyon progesteron sentezidir. Normal menstruel siklus sırasında insan korpus luteumunda progesteron üretimi ilk olarak Venning ve Brown tarafından 1938 yılında idrarda sodyum pregnanediol glukronid tayini ile gösterilmiştir. Son yıllarda geliştirilen radioimmünoassay (RIA) yöntemler, kan progesteron değerlerinin ölçülmesini ve böylece normal steroid sentezinin tanımlanmasını sağlamıştır (Şekil-III).

Steroidojenik fonksiyonlardan bir diğeri de östrojen sentezidir. Frank ve Goldberger, 1926'da bioassay yöntemlerle normal siklusun luteal fazı sırasında serumda ikinci bir östrojen artışı saptamıştır.

Bairt, korpus luteum tarafından üretilen öst-radiolün %90'nının preovulatar follikül veya korpus luteumun devamını sağlayan aktif over tarafından üretildiğini bildirmiştir.

Böylece luteal fonksiyonun tanımlanmasında progesterona ek olarak östrojeninde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu iki steroidojenik fonksiyonun korpus luteumdaki farklı hücre tiplerinin aktivitelerini yansıttığına ait deliller vardır. Luteal faz sırasında östrojen ve progesteronun bağımsız olarak değişebileceği gösterilmiştir. Yetersiz progesteron sentezi ile karakterize luteal fazlarda östrojenik fonksiyon genellikle normal, hatta aşırıdır. Bunun tersine durumlar nadirde olsa görülebilir.





Şekil:III

Histokimyasal olarak östrojen sentezinden, follikül theca hücrelerinin ve korpus luteumun luteinize theca hücrelerinin sorumlu olduğunu gösteren deliller mevcuttur.

Progesteron sentezinin luteinize granüloza hücreleri tarafından, östradiol sentezinin ise theca hücreleri tarafından yapıldığı gösterilmiştir.

Korpus luteum fonksiyonunun tanımlanmasında östrojen sentezinden çok progesteron seviyesinin tayini değer taşımaktadır.

Klinikte korpus luteumun steroid sentez fonksiyonu endometrial biopsi yolu ile daha pratik olarak tanımlanabilir ve siklus süresince endometriumun histolojik yapısı dikkate alınarak korpus luteum fonksiyonu hakkında kesin bilgi edinilebilir (1,15, 29,30).

Luteal fonksiyonun süresi LH piki ile ovulasyonun oluşmasından, progesteron üretiminin kesilmesiyle ve luteal fonksiyonunun sona erdiği devre arasını kapsar. Luteal faz süresinin günlük serum progesteron seviyelerinin saptanması ile klinikte uygulanması kolay bir yöntem değildir. Diğer kullanılan yardımcı bir yöntem bazal vücut ısısının (BBT) tayinidir. Ancak BBT ölçümleri sadece eğitim düzeyi yüksek hastalarda luteal süre tanımlanmasında kullanılabilir (1,15,29,30).

Normal luteal fonksiyonun olabilmesi için siklusun erken döneminde folliküler gelişmeyi ve normal sayıda granüloza hücresi oluşturacak yeterli FSH stimülasyonunun bulunması, LH sıçramasının ovulasyonu oluşturmaya ve luteinizasyonu başlatmaya yeterli bir düzeyde olması, luteal fonksiyonu devam ettirecek yeterli rezidüel LH etkisinin bulunması ve bazı memeli hayvanlarda  $PGF_{2\alpha}$  tarafından oluşturu-

rulduğu saptanan luteal fonksiyonu sona erdiren luteotik bir faktörün mevcudiyeti gereklidir (15,30).

#### K I S A V E Y E T E R S İ Z L U T E A L F A Z :

1949 yılında Jones, siklusun ikinci yarısında anormal ovarial fonksiyon ile karakterize olan luteal yetmezlik sendromu tanımlamıştır. Bu sendrom yetersiz progesteron üretimi ile karakterizedir. Yetmezlik ya miktar bakımından normal ancak kısa süreli veya süre bakımından normal, miktar olarak normalin altında progesteron sentezi biçiminde, bazende süre bakımından yetersiz olan progesteron sekresyonu şeklinde kendini gösterir. Burada yetersiz progesteron üretimine ek olarak, östradiol ve 17-hidroksiprogesteronun da normalde mid-luteal fazda görülen artışı genellikle mevcut değildir. Progesteron sekresyonunun süresi kısalsaydı premenstrüel fazın ve buna bağılı menstrüel siklusun süresi kısalacaktır. Sonuçta polimenore görülebilecektir.

Progesteron üretimi yetersiz ise, hipermenore ve menoraji ile karakterize olan disfonksiyonel kanama oluşabilir ki bu durum endometriumun yetersiz hormonal desteklenmesini yansıtır. Bununla birlikte, olguların çoğunda menstrüel siklus büyük ölçüde normal olduğu halde hasta primer infertiliteden yakınabilir. Bu olgularda BBT'nin dikkatli değerlendirilmesi gizli düşüklerin yüksek insidansını ortaya koyar. Bu tip hastaların BBT'lerinin dikkatli olarak incelenmesi bazı karakteristik patolojileri ortaya koyabilir. BBT'nin 11.günde daha erken yüksek bulunması halinde luteal faz kısa olarak kabul edilir.

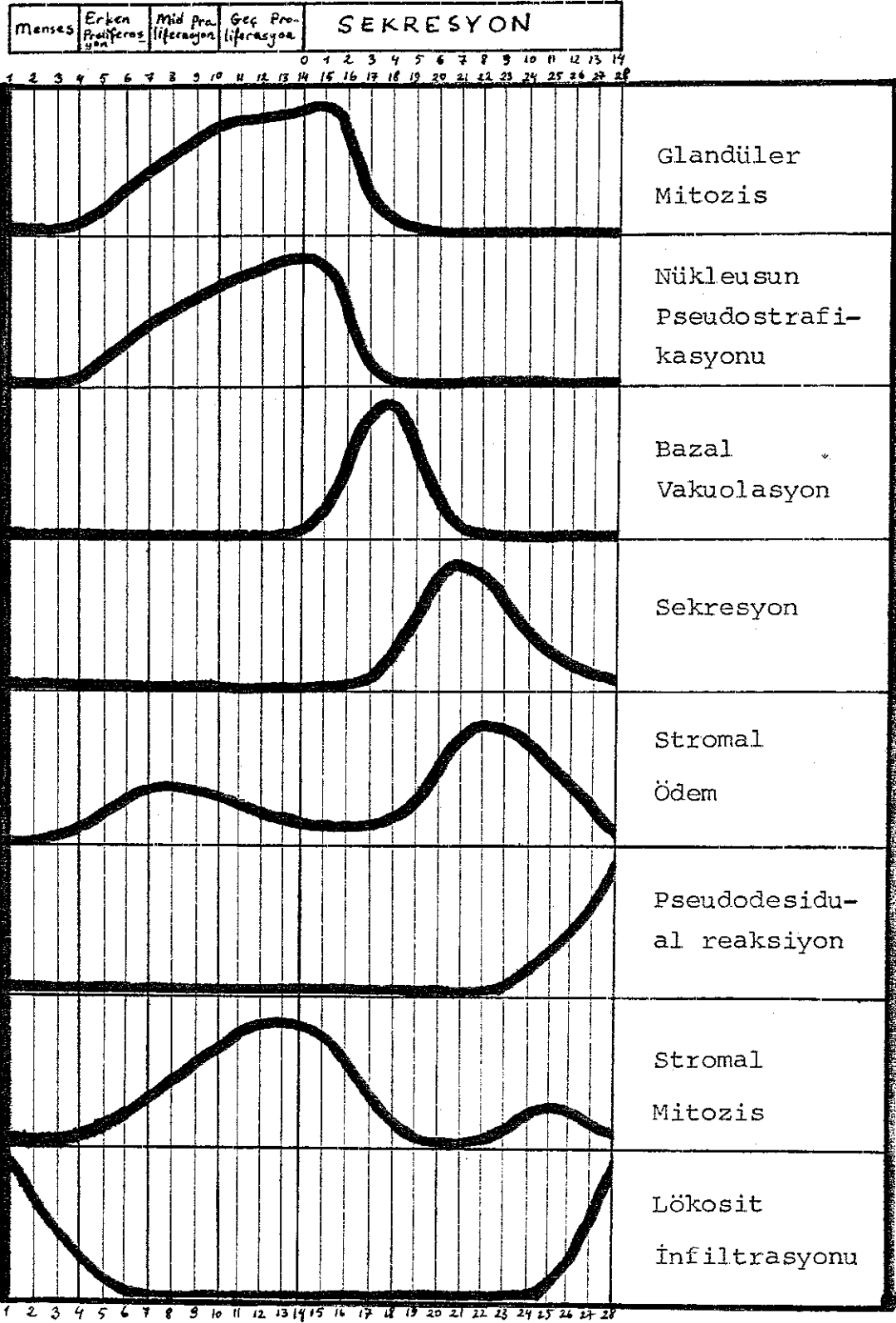
Luteal fazın normal olduğu durumlarda BBT yavaş bir düşüş ile birlikte yavaş bir yükselmede gösterebilir. BBT'de bu tip anormallikler dikkati çek-

tiğinde bir luteal faz defekti akla gelmelidir. Ancak normal BBT'nin anormal luteal faz ile birlikte, anormal BBT'nin normal luteal faz ile birlikte olabileceğinde göz önünde bulundurulmalıdır (30). Luteal faz defektleri ya luteal faz süresindeki seri plazma progesteron düzeyleri ile veya daha pratik olarak beklenen menstruasyon periyodundan birkaç gün önce yapılan endometrial biopsi ile tanımlanır. (8,12,15,21).

Jones (19) tüm luteal fazın fonksiyon süresince stimülasyonu göstermesi açısından 28 günlük ideal bir siklusun 26. gününde biopsi almayı önerir. Bazı araştırmacılar (22) fertilize olmuş ovum tarafından, implantasyonda oluşturulan endometriumu yansıması bakımından endometrial biopsiyi siklusun 21. gününde almayı yeğ tutarlar. Endometriumun histolojik olarak tanımlanması Noyes'in kurallarına uygun yapılır (21). Bak şekil-1V.

Pek çok olguda yetersiz luteal faza yetersiz bir folliküler faz da eşlik eder. Preovulatuar fazda follikülün yetersiz stimülasyonu theca ve granüloza hücrelerinde immatüriteye ve sonuçta bu hücrelerden yetersiz steroid sekresyonuna neden olur. Bu durum östradiol ve progesteron sentezini etkiler (21).

Öte yandan kusurlu luteal faz, siklus ortası LH sekresyonlarındaki değişikliklerin bir sonucu olabilir. LH sıçraması, düşük düzeyde ve kısa süreli veya düşük düzeyde hafif oranda artış ile karakterize olabilir. Bu durum ya preovulatuar hafif östradiol artışına veya pozitif feedback etki ile değişmiş hipotalamo-hipofizer duyarlılığa bağlı olabilir. Siklus ortasında kusurlu LH sıçraması hücrelerin yetersiz luteinizasyonuna ve sonuçta olgularda azalmış korpus luteum steroidogenezisine neden olur (21).



Şekil:IV

Endometriumun gününün saptanmasındaki histolojik kriterler.

LH sıçramasından sonraki sürekli tonik LH sekresyonu normal korpus luteum fonksiyonu için gereklidir. Tonik LH sekresyonunun amplitüd ve frekansında meydana gelen değişiklikler korpus luteumun erken ölümlü ile sonuçlanacaktır (14,18,25,33). Progesteron sekresyonu düşük veya normal olabilir. Luteal süre çoğunlukla kısalmıştır.

Günümüzde luteal yetmezlik görülen olgularda artmış prolaktin (PRL) düzeyleri saptanmıştır(25). Hipofiz ön lobundaki spesifik asidofil hücreler tarafından imal ve sekrete edilen PRL'in 1970'lerde ayrı bir hormon olarak gösterilmesi ve bu hormon için hassas ve doğru RIA yöntemlerin geliştirilmesi galaktoreli veya galaktoresiz hiperprolaktinemik durumların değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Son yıllarda PRL'in insan üremesinde belirgin bir yeri olduğu anlaşılmış ve bazı araştırmacılar tarafından östrojenin etkisi ile PRL'in puberteden başlayarak menepoza kadar kadınlarda yüksek değerlerde bulunduğu ve de menstrüel siklusun luteal fazında folliküler faza göre PRL seviyeleri daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (4,5,20).

Ayrıca korpus luteum yetmezliği, klinikte karşımıza premenstrüel tension(su retansiyonu, baş ağrısı, ödem, sinirlilik v.b.) ile ilk trimestrede tekrarlayan abortuslar ve ender olarakta primer infertilite (olguların %3,5 kadarı) ile de çıkabilir(19). Bazı araştırmacılar %42'ye kadar varan neticeler elde etmişlerdir (5).

## LUTEAL YETMEZLİKTE TANI YÖNTEMLERİ :

### 1-Serum progesteron düzeyi:

Günlük serum progesteron düzeylerinin ölçülmesi kusurlu luteal fazı ortaya koymak için kesin bir yöntemdir. Progesteron üretimi ortalama değerinin altında 2 standart deviasyona yakın azalmışsa veya folliküler faz base-line'dan başlayan ilk artışı izleyen progesteron üretiminin süresi 12 günden az ise defektif luteal faz tanısı konabilir (19). Ancak günlük kan örneklerinin alınması sırasında bu işlemin hastaya sıkıntı vermesi ve bu teknik için gerekli tahlillerin çok pahalı olması gibi dezavantajları da mevcuttur (15).

### 2-Endometrial biopsi:

Uygulaması kolay ve kesin bir tanı yöntemidir. Amaç küretaj ve biopsi ile elde edilen endometriuman histolojik olarak gününü saptamaktır. Histolojik tanımlama Noyes ve arkadaşları tarafından bildirilen kriterlere dayanılarak yapılır (21). Endometrial biopsi fundusun tepesinden alınmalıdır. Ayrıca endometriumun tüm kalınlığını kapsamalıdır. Uterus alt segmentindeki endometrium hormonal stimulusa cevap vermez. Bu bakımdan histolojik değerlendirme için intakt yüzeyel epitel önemlidir. 28 günlük ideal bir siklusun 26. gününde, örneğin menstrüasyonun başlangıcından iki gün önce alınmış olan biopsi luteal fonksiyonun yaklaşık olarak tüm süresine ait stimülasyonu gösterir. Bazı araştırmacılar implantasyon anındaki endometriumun gerçek görünümünü ortaya koyması bakımından siklusun 21. gününü biopsi için önermişlerdir. Ancak progesteron pikinin 7 günlük stimülasyonunu gösteren 21. gündeki endometrial bi-

opsilerde kesin tanıya varmak zordur (15,30).

### 3-Üriner pregnandiol:

1938'lerden bu yana yetersiz progesteron düzeylerinin saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. Siklusun 19-25. günleri arasında günlük 24 saatlik idrarda pregnanediol düzeyleri ölçülerek tanı konabilir. Pregnanediol düzeyleri 2mgr. altında ise luteal fazın anormal olduğu söylenebilir (15,19,30).

### 4-Bazal vücut ısısı (BBT):

BBT korpus luteumun fonksiyonunun kantitatif değerlendirilmesi için açıklayıcı diagnostik bir araştırma değildir(21). Ancak eğitim düzeyi yüksek olan kişilerde yardımcı bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. BBT grafiğinin normal bulunduğu luteal faz defektlerinin olabileceği düşünülmelidir. Bu bakımdan tek başına bir değer taşımaz, diğer yöntemlerle birlikte değerlendirilebilir.

### 5-Vaginal sitoloji ve servikal mukus:

Vaginal sitolojide intermedier hücrelerin yüzdesi progesteron etkisi ile artar. Ovulasyondan sonra oluşan mid-zone progesteron üretiminin karakteristik bulgusudur. Ancak bu görünüm progesteron miktarı hakkında fikir vermekten uzaktır. Vaginal sitolojiye total hormonal denge yansımaktadır. Androjen üretimine ait klinik delillerin varlığında östrojen ve progesteronun değerlendirilmesini yapmak mümkün değildir. Ayrıca inflamatuvar değişiklikler, ilaçlar(örneğin; digital), hormonlar vaginal sitolojiyi etkiler(3). Sonuçta vaginal sitoloji progesteron üretimi ve düzeylerini bize kesin olarak yansıtmamaktadır. Aynı durum progesteron sentezinin servikal mukus değerlendirilmesine dayanarak saptanmasında geçerlidir (3).



#### 6-Serum prolaktin düzeylerinin tayini:

Luteal faz defektlerinde serum PRL düzeylerinin tayini etyolojik faktörün tanımlanması ve tedavinin planlanmasında son derecede önemlidir(4). Ancak bu ölçümlerin değerlendirilmesinde hiperprolaktinemiye neden olabilecek hipofiz-hipotalamusa ait tümörler, bazı ilaçlar ve bazı kronik enfeksiyonlar, prolaktinin günün belli saatlerine göre değişen düzeylerde salgılanması göz önünde tutulmalıdır.

## T E D A V İ :

Luteal faz defektlerinde şu şekilde tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

### 1- Progesteron ile destekleme:

Endometrial gerileme, düşük serum progesteron düzeyi ile ilgili olduğuna göre, progesteron uygulamasının etkili bir tedavi şekli olması beklenebilir. Moszkowski, Woodruff ve Jones intramusküler veya vaginal progesteron verilmesinin endometrial gerilemeyi düzelttiğini ve kanda progesteron düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (15,30). Bu destekleme tedavisini takiben vakaların %50'sinde başarılı gebelikler saptamışlardır.

Uygulanabilecek tedavi şeması aşağıdaki gibi özetlenebilir:

A-Eğer ek olarak östrojen yetmezliğide saptanmışsa; siklusun 5-24. günleri arasında günde 0,1mgr. stilbestrol veya 2x0,02mgr (östradiolvalerianat tabl.) Ek olarak; siklusun 15-21. günleri arasında günde 125mgr.(hidroksiprogesteron kaproat) I.M. veya 2x1 (medroxyprogesteron) tabl. (5 mgr) verilir.

B-Eğer östrojen yetmezliği yoksa; siklusun 15. gününden itibaren her gün 2x25mgr. progesteron supozituar rektal veya vaginal;

veya, siklusun 15-24. günleri günde 250mgr. (hydroxyprogesteron capronat depo) I.M.

Veya, siklusun 15-24. günleri arası 5mgr, (medroxyprogesteron tabl.), (hydroxyprogesteron-capronat tabl.), (norethisteron) uygulanır.

Sentetik progestinlerin bu amaçlarla kullanılmasının sakıncaları üzerinde pek çok yazı vardır.

Araştırmalar neticesinde bu maddelerin serum progesteron düzeyini deprese ettiği gösterilmiştir. Ayrıca buğun faydalı kabul edilen sentetik progestinlerin bir çoğunun androjenik özelliği olduğu bilinmektedir, bu da fetal gonat veya aksesuar seksuel dokularda inuteri anormal gelişmeyi arttırmaktadır. Bu nedenle tedavide progesteron supp. ve hidroksi-progesteron kaproat tercih edilmelidir (15,30).

#### B-Prolaktin sekresyonu inhibisyonu:

Ovulatuar sikluslu ve kısa luteal devreli ve hiperprolaktinemiya'sı olan kadınlarda, bromokriptin ile PRL sekresyonu supresyonunun normal korpus luteum fonksiyonunu sağladığı görülmüştür. Bu amaçla, bromokriptin ilk gün yarım tablet, 2. ve 3. gün 2x0,5 tabl., sonra 2x1 tabl. şeklinde kullanılabilir (4,9, 12,13,16,26,29).

#### C-Clomiphene citrate:

Bir nonsteroidal sentetik östrojen klorotriane analogudur. Antistrojenik bir ilaçtır. Vaginal mukoza ve endometriumda regresif değişikliklere yol açar. Mastodiniayı azaltır. Meme nodleritesini azaltır. Bromokriptin strojen olmadığı halde, hipotalamus ve hipofizde östrojen reseptörlerini kapatır. Östrojenlerin negatif feedback etkisini önler ve reaktif gonadotropin salgısını başlatır. Overler sağlamsa ovulasyon gerçekleşir ve sağlıklı bir luteinizasyonun başlamasına önayak olur(3). Kullanma şekli değişik yazarlarca çok çeşitlidir. Genellikle siklusun 5-10. günleri arasında günde 50mgr. verilir. Etki alınamazsa çok dikkatli olarak 150mgr.'a kadar çıkılır. Ovulasyon olmıyan vakalarda, siklusun 8-10. günleri 5000U/gün Chorionic Gonadotropin eklenebilir(3,21). Clomiphene ile ikiz gebelik şansı 1/20'dir (normalde 1/85). Abortus oranı artar, %20-25'e ulaşır (normalde %12). %2-5 oranında ovarian kist oluşturma şansı

vardır(21).

D-Gonadotropin tedavisi:

Amenoreli kadınlarda clomiphene ile ovulasyon indüksiyonu genellikle kısa luteal faza yol açar (Van Holl ve Mastboom 1969), (21). Clomiphene verildikten sonra ovulatuar dozda HCG verilmesi başarılı gebelik oranını ve ovulatuar cevabı arttırmaktadır (34).

HCG, endojen progesteron yapımını bası altına almak ve luteotrofik fonksiyonu idare etmek gibi görevler üstlenir. Siklusun 14-15. günlerinde günde 5000U I.M. verilir ve menstruasyona kadar 5 günde bir tekrar edilir. Bir siklusta üç kezden fazla verilmemesine dikkat edilmelidir. Bu tedavi ile %50-75 vakada gebelik sağlanabilmektedir. Çoğul gebelik şansı %30 kabul edilir (15,30,34).

Sonuç olarak, herşeye rağmen luteal faz defektleri jinekolojinin tanı ve tedavi yönünden en zor konularından birisidir. Tam etkin bir tedavi yöntemi de henüz bulunmuş değildir.

## M A T E R Y A L V E M E T O D

Bu çalışma 1981-1984 yılları arasında A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine infertilite yakınmasıyla başvuran 450 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm olguların 120 tanesinde YLE görülmüş olup takibe alınabilen 21 olgu bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm olguların eşlerinin spermioqram sonuçları fertil olarak saptandıktan sonra, kadında:

6-10. günler arasında HSG,

12-14. günler arasında Post-Coital test,

26. günde ise endometrial biopsi yapılmıştır.

Ayrıca; prolaktin,  $T_3$ - $T_4$ , tam kan, tam idrar, toxohemaglutinasyon testi, Fern-Like testi, servikal faktör ve her iki eşin kan gurupları sonuçları değerlendirildi.

Endometrial biopsi:

Vagene bir spekulum yerleştirilerek vulva ve vagenin %5'lik zefiran solüsyonu ile asepsisi sağlandı. Kollum tek dişli ile tutulup kanal servikal fazla dilate edilmeden Novak sondası ile endometriumun fundus, yan ve üst duvarlarından yeteri kadar material alındı. %70'lik alkol veya %10'luk formol solüsyonu içerisinde A.Ü.T.F. Patoloji Bilim Dalına gönderilerek değerlendirildi.

## B U L G U L A R

1981-1984 yılları arasında A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine infertilite nedeniyle başvuran 450 hastanın 120 tanesinde YLE görülmüş olup takibe alınabilen yirmibir olgunun 14'ünde (%66,6) primer infertilite, 7'sinde (%33,4) sekonder infertilite mevcuttu. Tablo-I.

	Olgu sayısı	Yüzde
P.İ.	14	%66,6
S.İ.	7	%33,4
Toplam	21	%100

Tablo-I: Hastaların dağılımı.

Hastaların yaşları 17-40 arasında değişmekte idi. Yaşla ilgili dağılımları tablo-II'de gösterilmiştir.

	20 Yaş ↘	20-30 Yaş	30 Yaş ↗
P.İ.	2	7	5
S.İ.	0	5	2

Tablo-II: Hastaların yaşla ilgili dağılımları.

Olguların infertiliteden yakınma süreleri 2-14 yıl arasında değişmekte idi (Tablo-III).

İnfertilite Süresi	Olgu	Yüzde
2 Yıl	5	%24,5
3 Yıl	2	%9,5
4 Yıl	3	%14,2
5 Yıl	1	%4,8
6 Yıl	2	%9,5
9 Yıl	3	%14,2
10 Yıl	1	%4,8
11 Yıl	1	%4,8
12 Yıl	1	%4,8
13 Yıl	1	%4,8
14 Yıl	1	%4,8
TOPLAM	21	%100

Tablo-III:Hastaların infertiliteden yakınma süreleri.

Yirmibir olgunun 10'unda PRL değerlerine bakıldı. Elde edilen sonuçlar tablo-IV'te gösterilmiştir.

No:	Olgu	PRL
1	F.D.	760mÜ
2	E.S.	460 "
3	Z.D.	260 "
4	S.A.	350 "
5	F.A.	890 "
6	E.K.	200 "
7	N.K.	215 "
8	H.Ç.	240 "
9	A.A.	370 "
10	N.S.	410 "

Tablo-IV: Prolaktin değerleri.

On olgunun sadece ikisinde PRL normal değerlerden yüksek bulunmuştur. PRL değeri 890mÜ olan bir olguda saptanan anovulatuvar siklus, bromocriptine tedavisi ile luteal faz defekti şekline dönüşmüştür.



Oniki olguda saf YLE, dokuz olguda YLE ile birlikte diğer negatif bulgular mevcut idi. Bu olguların birinde rudimanter uterus, üçünde servikal faktör, ikisinde PRL yüksek FSH düşük, bir olguda tek tüpte obstrüksiyon, birinde ise her iki tüp kapalı idi. Bir olguda ise intramural myom mevcut idi.

Luteal faz defekti olan hastalarda tedavi olarak 3 ila 6 ay (3x1) 16-25, 2mgr. norethisteron-acetat+ 0,01mgr. ethinylöstradiol ile olguya göre ilaveten clomiphene, stimovül, bromocriptine çeşitli şekillerde kullanıldı.

Bir olguda (%7,14), saf YLE mevcut olup (16-25) 3x1, 2mgr. norethisteron+acetat-0,01mgr.ethinylöstradiol ile birlikte (5-10) 1x1,2x1,3x1,3 ay süre ile clomiphene uygulanmış, kontrol için yapılan endometrial biopsi sonucu,"gününe uyan endometrial bulgular,, gelmiştir. Fakat 3 ay yapılan tedavi neticesinde gebelik oluşmamıştır.

YLE ile birlikte servikal faktörü olan bir olgu (%7,14), 3 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetat+ 0,01mgr.ethinylöstradiol uygulanmış, olgu normal menstruasyon görmüş ve YLE tedavi edilmiş olup, servikal faktör için artifisyel inseminasyon önerilmiş, fakat hasta kabul etmemiştir.

Bir olguda ise (%7,14) PRL değeri normalden yüksek, FSH ise normalden düşük olarak saptanmıştır. 6 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetat+0,01mgr. ethinylöstradiol ile birlikte bromocriptine ve stimovül uygulanmış, gebelik sağlanamamasına rağmen luteal faz defekti düzelmiştir.

Altı olguda (%42,84) 3 ay (16-25),3x1,2mgr.norethisteron-acetat+0,01mgr.ethinylöstradiol verilmiş gebelik sağlanmıştır.

Disfonksiyonel kanama yakınması olan dört olguda (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetate+0,01mgr.ethinylöstradiol verilerek normal siklus sağlanmıştır.

Bir olguda (%7,14)6 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetate+0,01mgr.ethinylöstradiol verilmiş, büyük bir olasılıkla rudimanter uterus nedeniyle gebelik sağlanamamıştır.

Primer infertilitesi olan,14 olgunun biri hariç, diğerlerinden tedavi sonucu alınan endometrial biopsilerin hepsinde histolojik tetkikte "gününe uyar endometrium,, görülmüştür.

Sekonder infertilite yakınması ile birlikte disfonksiyonel kanaması olan 7 olgunun 4'ünde (%57,12) 3 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetate+0,01mgr.ethinylöstradiol uygulanmış disfonksiyonel kanama düzeltilmiştir.

Luteal faz defektinden başka bir patolojisi saptanamamış olan bir olguda 3 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetate+0,01mgr.ethinylöstradiol uygulanmış, gebelik sağlanmıştır.

Habitüel abortus yanında servikal faktör nedeniyle 6 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetate+0,01mgr.ethinylöstradiol verilen bir olguda(%14,28)artifisyonel inseminasyon uygulanmış fakat gebelik sağlanamamıştır. Tedavi sonucu endometrial biopsi neticesi "gününe uyar endometrium,, şeklinde saptanmıştır.

Habitüel abortus ve intramural myom saptanmış olan bir olguda ise (%14,28) YLE,3 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetate-0,01mgr.ethinylöstradiol uygulanarak tedavi edilmiş, gebelik sağlanmış,fakat intramural myom nedeniyle hasta yine abortus yapmıştır. Hastaya operasyon önerilmiştir.

Olgu No	Adı, Soyadı	Yaş	Tanı	Sterilite süresi		Tedavi	Tedavi süresi		Töbese	Özel durumlar	Sonuç
				5	6		7	8			
1	Y.G.	35Yaş	P.i.	14Yıl	Primosiston Clomiphene	3AY	YLE	GUE			Negatif
2	A.D.	20Yaş	S.i. (Oligomenore)	4Yıl	Primosiston	3AY	YLE	GUE	Serv.Faktör (Artifisyel inseminasyon önerildi)		Normal siklus
3	G.B.	24Yaş	S.i. (Oligomenore)	6Yıl	Primosiston Clomiphene	3AY	YLE	GUE			Gebelik ve doğum
4	E.D.	22Yaş	S.i. (Oligomenore)	3Yıl	Primosiston	3AY	YLE	GUE	Her iki tüp kapalı		Normal siklus
5	F.B.	23Yaş	P.i.	4Yıl	Primosiston Stimovül	3AY	YLE	GUE	Artifisyel inseminasyon		Negatif

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
6	F.D.	40Yaş	P.i.	5Yıl	Primosiston Bromocriptine Stimovül	6AY	YLE	GUE	PRL/(760) FSH↓	Negatif
7	H.K.	32Yaş	S.i. (Habitüel abortus)	10Yıl	Primosiston Stimovül	6AY	YLE	GUE	Artifisyel inseminas- yon	Negatif
8	Z.B.	26Yaş	P.i.	9Yıl	Primosiston Clomiphene	3AY	YLE	GUE		Gebelik (7 aylık erken doğum toksikoz)
9	E.S.	32Yaş	P.i. (Polimeno- re)	12Yıl	Primosiston	3AY	YLE	GUE		Normal siklus
10	Z.D.	28Yaş	S.i. (Oligomeno- re)	9Yıl	Primosiston	3AY	YLE	GUE	Tek tüp kapalı	Normal siklus

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
11	S.A.	25Yaş	P.i.	6Yıl	Primosiston	3AY	YLE	GUE		Gebelik
12	F.A.	31Yaş	P.i. (Oligomenore)	11Yıl	Primosiston Bromocriptine	6AY	YLE	YLE	PRL (890)	Normal siklus
13	E.K.	23Yaş	P.i.	4Yıl	Primosiston	6AY	YLE	GUE		Gebelik
14	H.D.	25Yaş	P.i.	2Yıl	Primosiston	6AY	YLE	GUE	Rudimanter uterus	Negatif
15	N.K.	22Yaş	P.i.	2Yıl	Primosiston	3AY	YLE	GUE		Gebelik

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
16	H.Ç.	31Yaş	P.i. (oligomenore)	3Yıl	Primosiston	3Ay	YLE	GUE		Normal siklus
17	F.A.	28Yaş	P.i.	13Yıl	Primosiston	6Ay	YLE	GUE		Gebelik
18	H.K.	34Yaş	S.i. (Menometroraji)	2Yıl	Primosiston	3Ay	YLE	GUE		Normal siklus
19	A.A.	19Yaş	P.i. (oligomenore)	2Yıl	Primosiston	3Ay	YLE	GUE		Normal siklus
20	N.S.	17Yaş	P.i.	2Yıl	Primosiston	3Ay	YLE	GUE		Gebelik

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
21	H.Y.	30Yaş	S.İ. (Habitüel abortus)	9Yıl	Primosiston	3AY	YLE	GUE	Intramural myom (Ameliyat önerildi)	Gebelik (abortus)

1.Olgu No.

2.Adı Soyadı.

3.Yaş.

4.Tanı.

5.Sterilite süresi.

6.Tedavi.

7.Tedavi süresi.

8.Tedavi öncesi endometrial biopsi sonucu.

9.Tedavi sonrası endometrial biopsi sonucu.

10.Özel durumlar.

11.Sonuç.

**KISALTMALAR:**

P.İ.: Primer infertilite

S.İ.: Sekonder infertilite

YLE : Yetersiz Luteal Etki

PRL :Prolaktin

FSH :Folikül Stimüle Hormon

TÖEBS:Tedavi Öncesi Endometrial Biopsi

Sonucu

TSEBS:Tedavi Sonu Endometrial Biopsi

Sonucu

## T A R T I Ő M A

1920'lerden beri siklik endometrial değişikliklerle ovaryal değişiklikler arasında ilişki kurulmuŐtur (19). 1937'de Rock ve Barlett endometriumdaki yetersiz geliŐmenin infertilite ile birlikte olabileceğini öne sürmüşlerdir (23).

Folikül gelişmesinin normal oluşu over mikrosirkülasyonunda yeterli gonadotropinlerin uygun zamanda bulunduğunu gösterir (1,2,7,15). Gonadotropin seviyelerinin değişikliği overin cevap verme yeteneklerinde sapmalar oluşturup, menstrüel siklus süresini deęiŐtirenlerdir (2,3,4,5,8,10). Gonadotropinlerin salgılanma düzeyindeki değişiklikler over granüloza hücrelerinden östrojen salgılanmasını azaltarak follikül gelişmesini duraklatır (20,21,25). Ovulasyonun meydana gelebilmesi için siklus ortasında östrojen artışına cevap olarak LH yükselmesi gerekmektedir (32). Willis'e göre menstrüel siklusun ilk yarısında FSH,LH oranı ( $>0,5-1,5<$ ) follikül gelişme düzeyini tayin eder (3). FSH,LH oranında düşüş FSH azalması veya LH yükselmesine bağlı olabilir. Bu taktirde ovulasyon olasılığı azalır (2,3,4,5,8,10,19,20,21,25,30,31).

Normal luteal fonksiyonun olabilmesi için, folliküler gelişmeyi ve normal sayıda granüloza hücrelerini oluşturacak yeterli FSH stimülasyonunun bulunması ve ovulasyonu sağlayacak, lüteinizasyonu başlatacak LH sıçramasının yeterli düzeylerde olması gerekmektedir (33). Bu mekanizmada meydana gelen sapmalar korpus luteumun steroidojenik fonksiyonunu etkileyerek yetersiz östrojen ve özellikle yetersiz progesteron düzeylerine neden olacaktır. Sonuçta yetersiz luteal etki oluşturacaktır (19,31,33).



Korpus luteum fonksiyonundaki defisitlerin folliküler maturasyonun erken dönemleri sırasında, hemen preovulatuvar intervaldemi, yoksa postovulasyon sırasında kaynaklandığı tartışmalıdır? Spesifik etyolojileri farklı olabileceği halde belirtiler sık olarak benzerdir. Korpus luteum, yetersiz progesteron yanında, plasental desteğe geçmeden önce, hamileliğin devam etmesi ve embrionun implantasyonunu temin eden maddeleri de yeterince meydana getirmez (15).

Korpus luteum tarafından salgılanan progesterondaki yetersizlik uygun olmayan endometrial gelişmeye yol açar. Öyleki normal nidasyon bozulur veya önlenir (15). Kaide olarak endometrial maturasyon beklenen ovulasyon günü ve izleyen menstruasyonun ortaya çıkışından 2 gün veya daha fazla geri kalırsa luteal disfonksiyonunun teşhisi konur. Kısa luteal faz defekti ovulasyondan menstruasyona kadar 8 gün veya daha az bir süre olarak tanımlanabileceğini Strott ve ark, 1970; Sherman ve Korenman, 1974'te rapor etmişlerdir (15).

İkinci bir luteal faz anormalliği, ovulasyondan menstruasyona kadarki aralığın normal olduğu, fakat progesteron üretiminin beklenenden düşük olabileceği şeklinde Moskowski, Woodruff ve Jones, 1962'de tarif etmişlerdir (15). Böylece luteal faz defekti progesteron sekresyonunda çeşitli eksikliklerle karakterize klinik tablolar ihtiva eden geniş bir konu olarak karşımıza çıkar (15).

Yapılan çeşitli araştırmalar luteal faz defektinin infertilitede önemli rol oynadığını vurgulamaktadır. İnsan infertilitesine spontan luteal faz defektinin önemli etgen olduğu bir gerçektir. Bu yönde pekçok araştırma yapılmıştır (8,15,20,25,31,33,34).

Korpus luteum fonksiyonu, follikül büyümesi ile başlayan doğrudan maturasyonel bir sürekliliktir. Luteinizasyonun ilk morfolojik belirtileri preovulatuvar LH yükselmesi ile aynı zamanda başlar. Böylece ovulasyon, menstrüel siklusun dominant follikülüne ovulasyondan önce primer bir östrojen kaynağından, ovulasyondan sonra eşit derecede geçici bir progesteron geçiş yapar. Folliküler fazın ilk yarısı sırasında yükselen FSH ve LH seviyelerinin uyarısı altında follikül büyümesi ilerler. Mikhail, 1967; Lloyd ve ark, 1972; Baird ve Fraser, 1975; Channing ve Condert, 1976; DiZegera ve Hodgen, 1980'e göre folliküler fazın ikinci yarısı sırasında yükselen 17-Hidroksiprogesteron ve östradiol seviyeleri, siklusta ovulasyona hazır follikülü içeren ovariumun sekretuar aktivitesini yansıtır ve hızlı preovulatuvar follikül büyümesi ile çakışır (15). Bu yükselen steroid hormon seviyeleri başlangıçta LH'yı simüle eder ve FSH preovulatuvar yükselmesi ile midsiklusun başlamasına katılır. Toplu olarak, bu gözlemler, hamileliğin erken döneminde nidasyonu destekleme yeteneğine sahip fertil endometriumun gelişmesi, uygun steroidlere cevaplılığa dayanır (15).

Çeşitli araştırmalarda infertilitede luteal faz defekti rastlanan oran çok değişik değerlerde verilmektedir. Örneğin, DiZegera ve Ross (15) %3-10 arasında rastlanabileceğini bildirirken Atasü, T., Kösebay, D., Aksu, F, M., (4) ise %42 ye kadar çıkan luteal faz defekti olgularına rastladıklarını bildirmektedir.

Bizim çalışmamızda da infertil olguların %37,5'inde luteal faz defektine rastlanmıştır.

Progesteron üretimi yetersizliğine bağlı olarak hipermenore, menoraji, oligomenore ile karakterize dis-

fonksiyonel uterin kanamalar görülebilir (19).

Vande Wiele (19) bir seri çalışmasında, bazal LH değerlerinin korpus luteum yaşamı için gerekli olduğunu saptamıştır. Hernekadar korpus luteum otonom olarak fonksiyon görmekte isede salgıladığı progesteron ile, LH ve HCG gibi tropik hormonlara duyarlılık sonucu normal yada anormal yönde gelişebilmektedir. Bu özellik premenstrüel kanama veya hipermenoreye neden olan kısa luteal faz veya korpus luteum yetmezliği gibi lezyonlar içinde geçerli olmaktadır. Siklusun erken döneminde folliküler fazı olumsuz yönde etkileyen anormal FSH salgılanması yanında, azalan LH ve HCG veya bunların hiç bulunmayışı korpus luteumun yaşam süresini etkileyecektir. Böylece bu tür değişken hormonal etkiler ile düzensiz veya anormal sikluslar ortaya çıkacaktır(15,19, 21,23,24).

Bizim çalışmamızda YLE gösteren 21 olgunun 9 tanesinde (%23,3) disfonksiyonel uterin kanamalar rastlanmasında bu görüşe uymaktadır. Ancak luteal faz yetersizliğinde düzenli siklulara sahip olgular gözönünde bulundurulmalıdır (19,21,23).

Serum FSH konsantrasyonunda preovulatuvar artış olmayışı genellikle gerek kadınlarda ve gerekse maymunlarda, kısa ve yetersiz yuteal faz ile birliktedir. Bu ilişki Ross ve ark. tarafından yaklaşık 10 yıl kadar önce rapor edildiği halde, folliküler büyüme sırasında FSH eksikliğinin kadınlarda korpus luteum defektine yol açtığı konusunda direk ipucu mevcut değildir (15). DiZerega ve ark. göre FSH supresyonunun, ovarium tarafından salgılanan bir proteine bağlı olabileceği ihtimali daha araştırma gerektirmektedir (15).

Thau ve ark, 1979'da (15), koyun LH'in beta-sub-  
uniti ile immünize edilen rhesus maymunlarının dü-  
zenli menstrüel siklus gördüklerini, fakat, anti-LH  
titreleri yüksek kaldığından gebe kalamadıklarını,  
medroksiprogesteron verilmesi ile fertilitenin tek-  
rar eski haline döndüğünü görmüşlerdir.

Foliküler faz sırasında oluşan düşük FSH/LH  
oranları folliküler faz sırasında 17-hidroksipro-  
gesteron ve östradiolün azalmış serum seviyeleri  
ile birlikte ve kısa luteal sikluslu kadınlarda  
luteal faz sırasında serum östradiol, 17-hidroksi-  
progesteron ve progesteronun önemi Strot ve ark,  
1970; Ross ve ark, 1970; Sherman ve Korenman, 1974,  
tarafından vurgulanmıştır (15).

Bir olgumuzda FSH/LH oranı değişmişti, fakat  
bütün olgularımızda FSH ve LH değerleri saptanma-  
dığı için çalışmamızda bu konuda bir sonuca varıla-  
madı.

İnsanlarda ve diğer primatlarda preovulatuvar  
follikül büyümesini, steroid hormon sentezine ve kor-  
pus luteum fonksiyonunun düzenlenmesinde prolaktinin  
rolü tartışmalıdır. Yinede, zihni karıştıran far-  
makolojik sikluslar ve spontan hiperprolaktinemili  
yetersiz progesteron ve kısa luteal fazın ilişkisi  
iyi dökümente edilmiştir. Hiperprolaktinematik du-  
rumlarda, hipotalamik pitüiter ve overin disfonksiyon-  
u ile ilgili bulgular mevcuttur.

Önemli olarak LH'in pulsatif sekresyonu, mak-  
simal prolaktin sekresyonu periyotları sırasında  
amplitüdü ya azalmış yada kaybolmuştur.

Bohnet ve ark. (1976), hiperprolaktinemi, ame-  
nore ve galaktoreli 9 hastanın 6'sında bromocriptine  
tedavisi ile pulsatif LH sekresyonunun yeniden sağ-  
landığını, GnRH ile stimülasyonu izleyen serum LH

ve FSH yükselmesini eşit oranda normal veya artmış olarak gösterdiler. Bu çalışmada amenore ve galaktoreli 15 kadının 14'ünde FSH cevapları normaldi(15).

Mc Natty ve ark. (1974), granüloza hücre kültürlerine 25 ve 100ng/ml konsantrasyonunda prolaktin eklemişler ve hücre kültürleri tarafından günlük progesteron sekresyonunda doza bağlı azalma olduğunu gözlemişlerdir. Bu durumda LH ve FSH konsantrasyonu 50 kat arttırılsa dahi herhangi bir değişme meydana getirmemiştir(15).

Prolaktinin gonadotropinler üzerine olan etkisi LH-Rh üzerine oluşturduğu inhibitör etkiye bağlıdır. Prolaktinin overlerde gonadotropin bağlayan reseptörlere öncelikle bağlanarak öprolaktinemi olsa dahi overdeki gonadotropin reseptörlerini azalttığı gösterilmiştir (5,9,12). Bu durum sonuçta overin gonadotropinlere olan duyarlılığını azaltmaktadır (5,9,12,13,16,20,26,29,30).

Hiperprolaktinemiye bağlı korpus luteum yetmezliği vakalarında bromocriptine kullanılarak elde edilen gebelik oranı çeşitli araştırmacılara göre %8'den %60'a kadar değişmektedir (9,12,16).

Biz çalışmamızda 10 olgunun sadece ikisinde PRL normal değerlerden yüksek olarak bulduk. PRL değeri 890mÜ olan bir olguda saptanan anovulatuvar siklus bromocriptine (2x2,5mgr/gün,3 ay) ile luteal faz defekti şekline dönüşmüştür. Diğer olgumuzda ise uygulanan bromocriptine(2x2,5mgr/gün,3 ay) tedavisi neticesi alınan endometrial biopside, "gününe uyar endometrium,, sonucu alınmıştır. Diğer 8 olgumuzda öprolaktinmik değerler saptanmış olmasına karşın (Bak tablo-IV), YLE mevcuttu. (16-25) 3x1,2mgr.norethisteron-acetat+0,01mgr.ethinylöstra-

diol tedavisi neticesi 8 olgumuzda sağlıklı sekretuar endometrium sonucu alınmış, fakat gebelik sağlanamamıştır.

Netice olarak hiperprolaktinematik veya öprolaktinematik durumlarda meydana gelen korpus luteum yetersizliği ve bununla ilgili olarak meydana gelen disfonksiyon, konunun daha fazla araştırılması gerektiğini ortaya çıkarmaktadır.

W.H.O., (1981), raporlarına göre, infertilite vakalarında yaş ne kadar ilerlerse gebe kalma şansının o kadar azaldığı şeklindedir (33). Vaktinde yapılan tedavilerde %60-70 oranında başarı sağlanacağı ve on sene, gebe kalıp çocuk sahibi olamayan bir kadında şansın %9 olduğu, 40 yaşından sonra ise sifıra düşeceği rapor edilmiştir (33).

Bizim primer infertiliteli 5, sekonder infertiliteli 2 olgumuz 30 yaşın üstünde idi (bak, tablo-II). Ayrıca 10 yıl ve daha fazla infertiliteden yakınan olgu sayımızda 5 idi (bak, tablo-III). Yaş faktörüne ilaveten vakalarımızda tubal faktör, servikal faktör, intramural myom, hiperprolaktinemi gibi diğer negatif bulgularda mevcuttu. Otuz yaş üstünde olan primer infertiliteli ve sekonder infertiliteli bütün olgularımızda yapılan yerine koyma tedavisinde ancak bir olgumuz gebe kalabilmiştir (%12,5). Elde edilen sonuç literatürle paralellik göstermektedir (3,19).

Ayrıca tablo-II'de 20-30 yaş grubunda ve 30 yaş üstü gruplarda infertilite vakalarının fazla oluşu dikkati çekmektedir. İnfertilite tetkiklerinin genellikle bu yaşlarda yapılması ve bu yaş gruplarında doğum, abortus ve iltihabi hadiselerinin fazla görülmesiyle açıklanabilir (3,7,11).

Biz luteal fonksiyonun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan iki test olan endometrial biopsi ve serum veya plazma progesteron konsantrasyonu ölçümünden endometrial biopsiyi seçtik. Her iki test için örnek toplamayı zamanlamak önemlidir,

Jones (1976) luteal fonksiyonun bir indeksi olarak B.V.I.nın güvenirsizliğine dikkati çekmiş ve belirgin bir defekt olmadıktan sonra termojenik yanıtın kantitatif progesteron yetersizliğini yansıtabilemeyeceğini vurgulamıştır(15).B.V.I.nın dakikliği bir ovulasyon indeksi olarak plazma progesteron ve LH seviyeleri ile kıyaslandığında, ovulatuvar ve anovulatuvar sikluslar %80 oranında zamanında teşhis edilmiştir. Bununla birlikte ısının en alt noktası fertil kadınların sadece %43'ünde, infertil kadınlarında sadece %25'inde LH yükselmesi ile çakışmıştır(15).

Jones ve ark.(1976) tarafından ortaya atıldığı üzere, endometrial biopsideki biyolojik yanıtın daha önemli bir teşhis kriteri sağlayacağını öne sürmüştür. Bu nedenle histolojinin değerlendirilmesinin iki testten daha tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (15).Progesteronun yada itrah metaboliti olan pregnanediolün günlük ölçümleri pratik açıdan zahmetli ve pahalı olmaktadır.

Normal siklusta östrojen ve progesteron belirli zaman aralıkları ile birbiri arkasından endometriumu etkiler ve steroid-reseptör miktarını ve mukoza teşekkülünü düzenler. Biz endometrial biopsiyi 26. günde aldık. Bazı otörler 21. günde biopsi almayı önerirler. Endometrium, ovulasyondan 24 saat sonra sekresyon fazına girmesine rağmen, siklusun 22. gününden önce yapılan biopsi beklenen neticeyi vermez. Eğer 22. günden önce yapılırsa, sadece ovulas-

yon tesbit edilebilir, bir korpus luteum yetersizliği gözden kaçabilir. Bu amaçla istenilen doğru neticeyi elde edebilmek için biopsi siklusun 22. gününden sonra veya beklenen menstruasyondan birkaç gün önce yapılmalıdır. 26. günde alınan biopsi örneği siklus gününü yansıtmıyor ve 2 veya daha fazla gün geride ise korpus luteum yetmezliğinden bahsedilir (7,19,21,23). Histolojik açıdan değerlendirilmesi ise Noyes'ın kurallarına göre yapılır (21). Bak şekil-IV.

Ovulasyondan menstruasyona kadar 14 gün süren endometriumdaki değişiklikleri yansıtan faza sekresyon fazı denir ve erken, orta, ve geç sekresyon fazı olarak incelenmesinde pratik açıdan fayda görülmüştür.

Erken sekresyon fazı, siklusun ortalama 17. gününde görülmektedir. En tipik histolojik görüntüsü, gland epitel hücrelerinin bazal tarafında subnükleol vakuollerin görülmesidir.

Orta sekresyon fazı, normal menstrüel siklusun 20-21. günlerinde görülür. En tipik histolojik görüntüsü, erken sekresyon fazında görülen subnükleol vakuollerin lümene dökülerek kaybolması ve buna ilaveten stromada ödem meydana gelmesidir.

Geç sekresyon fazı ise, siklusun 23-24. günlerinde ortaya çıkar. Bu fazın tipik histolojik görüntüsü, orta sekresyon fazında stromada görülen ödemin kaybolması ve spiral arteriollerin belirgin olarak ortaya çıkmasıdır. Bunun yanında arteriol çevrelerinde predesidual hücreler tesbit edilir (19).

Endometrial biopsisi sonucu korpus luteum yetmezliği saptanan vakalarda progesteron uygulanması ile endometriumun zamana bağlı olarak gelişmesi sağlanır. Jones vaginal suppozituar olarak hergün



2x2,5mgr. progesteron veya yine hergün yağlı solüsyonda 12mgr. progesteron i.M. önermektedir (15). Bu şekildeki bir tedavi ile %50 başarılı gebelikler elde edebilmiştir.

Soules ve ark. (1977)'da vaginal substitüsyon tedavisini kullanmışlardır(15). Luteal faz defektli 14 hastada B.V.I.sının yükseldiği 3. günde tedaviye ya menstruasyon oluşana kadar yada gebelik teşhis edilene kadar günde 2,5mgr. vaginal progesteron vermiştir. Gebelik 8 hastada meydana getirilebilmiştir.

DiZerega ve Ross (1980), aşırı progesteron replasmanının endometriumun nidasyonu desteklemeden yoksun bırakabileceğini belirtmişlerdir (15).

Lukkainen,1974; Kreitman, Gimbal ve ark.1979 (15)'da aşırı progesteronun kendi reseptörleri üzerine negatif feed-back yapabileceğini, bu nedenle luteal faz disfonksiyonlu hastaların tedavisinde progesteron dozajının dikkatli düzenlenmesinin gerekli olduğunu rapor etmişlerdir (15).

Biz saf YLE gösteren P.İ. veya S.İ. yakınmaları olan 9 olgumuzda 3-6 ay (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetat+0,01mgr.ethinylöstradiol tablet kullanarak 5 olgumuzda gebelik oluşturabildik. Elde edilen sonuç %55,5 oranında olup literatürlere paralellik göstermektedir.

Garcia,Jones ve Wentz (1977), yaptıkları bir araştırmada 3. veya 5. siklus gününden sonra 3-5 gün süreyle 50-150mgr clomiphene vererek FSH'ın yükseldiğini ve bazı vakalarda normal bir sekresyon fazı sağlandığını göstermişlerdir (15).

Radwanska, Mc Garrigle ve Swyer(1976) ise luteal progesteron seviye ortalaması 8,6ngr/ml olan infertil 69 kadına siklusun 3.gününden başlayarak gün-

lük, 3 ile 5 gün, 50 ile 120mgr clomiphene verilmiştir. Bu tedaviden sonra ortalama midluteal faz progesteron seviyesi 17,9ngr/ml'ye yükselmiştir. Sadece clomiphene yanıt vermeyen 18 hastaya clomiphene'den sonra HCG verilmiş ve tedavi sonucu 39 kadında hamilelik meydana gelmiştir (15).

Clomiphene'nin etki tarzının östrojen reseptörlerini bloke ederek negatif feedback mekanizması ile FSH indüksiyonu yaptığı sanılmaktadır (3,19,21).

Biz üç olgumuzda (5-10)3 ay, 50-150mgr. clomiphene ile birlikte 2mgr.norethisteron+0,01mgr.ethinylöstradiol (16-25),3x1,kullandık. İki olgumuzda gebelik sağlıyabildik. Bir olgumuzda ise negatif sonuç aldık.Konunun tartışmasını yapabilmek için daha fazla vaka seçimi, sonuçlarının değerlendirilmesi ve araştırılması kanısındayız.

Bugün için korpus luteum defektlerinin infertilite ve erken abortusa yol açma sıklığı tartışmalıdır. Bu tartışmalı konu kısmen tüm korpus luteum fonksiyon defektlerinin aynı etyolojiden kaynaklanmamasından ve teşhiste kesin kriterlere uymadaki başarısızlık veya bu bozuklukların şimdiye kadarki çalışmalar ışığında, tedavi kriterlerinin başarı ile uygulanamamasına dayanmaktadır. İlerde bunların bazılarında daha fazla önem verileceğine inanılmaktadır (15).

Korpus luteum disfonksiyonu etyolojisi konusunda çağdaş kavramlara göre,ovulasyon ve bunu izleyen korpus luteum fonksiyonu, ovulasyon için seçilen folliküllerde doza bağlı gonadotropin yanıtına yol açar. Bu yanıtlar granüloza hücre proliferasyonu, granüloza hücrelerinin luteal hücrelere değişimi ve bu hücrelerce hormona bağımlı steroidogenezi içerir. Olayların herhangi bir basamağının gelişmesin-

deki yetersizlik klinik olarak defektif korpus luteum fonksiyonu ile birlikte erken hamileliği sağlamada yetersizlik olarak görülür. Bununla birlikte, korpus luteum fonksiyonunu normalleştirmek için bir tedavi uygulaması değişik etyolojik olaylarda eşit olarak etkili değildir. Bundan başka, toplumdaki etyolojik değişkenleri ayırtetmede yetersizlik, tedaviye yanıt veya insidansı tanımlamada yorumu, komplike olarak karşımıza çıkarır (15).

İkinci bir güçlük, korpus luteum fonksiyonundaki defektlerin teşhisinde uniform kriterlere uymaktaki başarısızlıktan kaynaklanır. Bunlar ise B.V.I!ındaki siklik değişikliklere, endoservikal müküs kalitesine ve kantitesine, endometrial morfolojiye veya pregnanediol ölçümlerine veya bunların kombinasyonuna dayanır. Böylece kan örneklerinde düşük progesteron seviyelerine dayanarak seçilen hasta grupları endometrial biopsiye dayanarak seçilen gruplar ile aynı olmayabilir.

nc bir problem korpus luteum fonksiyonundaki defektleri tedavi ederken önce ve sonraki klinik değişikliklerle ilgilidir. Endometriumda değişkenliğe neden olan sekresyon fazındaki progesteron, serum progesteron seviyeleri düşük olan kadınlar arasında, hamileliğin meydana gelmesinde ve devam ettirilmesinde yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bundan başka yeterli progesteron vererek hormon kan seviyelerini normale getirmek veya endometrial değişimdeki gecikmeyi düzeltmek, fertilitiyi sağlamak veya abortusu önlemede tek başına etkili değildir. Çelişkili kaynaklara dayanarak korpus luteum fonksiyon bozukluğu ile gelen hastaların tedavi ve teşhisinde klinisyen ne kadar emin olabilir? Bilgimize göre progesteron sekresyonunun ölçümü ve bunların

hastaya uygulanması gerçeği, doktorların hastadan hastaya güvenilirliği sınırlı olan bu teste kendilerini adapte etmeleridir. Bu amaçla infertilite veya erken abortus tedavisinden önce değerlendirmeye giren kadınlarda korpus luteum fonksiyonunu değerlendirmede endometrial biopsiyi öneriyoruz. Bundan başka bu hedef dokudaki uygun olmayan sekretuar değişikliğin, progesteron sekresyonunda azalma ve bu bozukluğu olan kadınlarda steroid ile deplasman tedavisine etkinliği, güvenilir bir şekilde bağımlılık göstermektedir. Aksi halde doktorlar, uzun, pahalı ve sıklıkla etkisiz tedavi yollarını denemek zorundadırlar (15).

## Ö Z E T

Bu çalışma 1981-1984 yılları arasında A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine infertilite nedeniyle başvuran 450 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm olguların 120 tanesinde YLE saptanmış olup 21 tanesi bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Tanı amacıyla tüm olgulara siklusun 26. gününde yapılan endometrial biopside YLE saptanmıştır.

21 olguda supportif tedavi yöntemiyle (16-25), 3x1,2mgr.norethisteron-acetat+0,0lmgr.ethinylöstradiol (3-6 Ay) ilaveten olguların 7 tanesinde de gonadotropin stimülatörleri kullanılmıştır. 8 olguda gebelik sağlanmış, birinde intramural myom nedeniyle 45 günlük menstruasyon gecikmesini takiben abortus olmuştur. Olguya operasyon önerilmiştir. Diğer bir olgu ise 7 aylık erken doğum (gebelik toksikozu) şeklinde sonuçlanmıştır.

Disfonksiyonel kanama yakınması olan diğer 8 olguda ise (16-25)3x1,2mgr.norethisteron-acetat+0,0lmgr.ethinylöstradiol (3-6 Ay) uygulanarak normal siklus görmeleri sağlanmıştır.

Primer infertiliteli bir olguda rudimanter uterus vardı. Muhtemel bu nedenle gebelik sağlanamadı.

Hiperprolaktinemili iki olgunun birisinde (5-10) 3 Ay,50-150mgr. bromocriptine ile birlikte (16-25) 3Ay,3x1,2mgr.norethisteron-acetat+0,0lmgr.ethinylöst-radiol verilmesine karşın YLE biopsi sonucu tekrar YLE olarak gelmiştir.

İki olguda servikal faktör mevcut olup artifis-yel inseminasyon uygulanmış sonuç alınamamıştır.

Keza infertilite yakınması olan diğer 2 olguda ise YLE ile beraber tubal faktör (tüp obstrüksiyonu) nedeniyle gebelik sağlanamadı.

## S O N U Ç

Bu çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesi ile aşağıdaki sonuçlar ortaya konulmuştur.

1.Luteal faz yetmezliği kesin sterilite nedeni olabilir.

2.Luteal faz yetmezliği saptanan olgularda disfonksiyonel uterin kanamalar tabloya eşlik edebileceği gibi kaide değildir.

3.Luteal yetmezlik gösteren olguların bir kısmında serum prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuştur.

4.2mgr. Norethisteron-acetat + 0.01mgr. Ethinylöstradiol (3-6 Ay), 16-25 (3x1) uygulaması ile luteal faz yetmezliği gösteren olgularda olumlu sonuçlar alınmıştır.

## L İ T E R A T Ü R

1. AKSEL, S.:  
On the correlation of luteinizing hormone-releasing hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin levels in plasma of women with normal menstrual cycles.  
Am.J.Obstet.Gynecol.141:362,1981.
2. AKSEL, S.:  
Luteinizing hormone-releasing hormone and the human menstrual cycle.  
Am.J.Obstet.Gynecol.135:364,1980.
3. ARISAN, K.:  
Kadın hastalıkları (Jinekoloji), S:52-75,1983
4. ATASÜ, T., AKSU, F.M.:  
Luteal faz yetmezliğinde bromokriptin tedavisi.  
Cerrahpaşa tıp bülteni.13:254-260,1980.
5. ATASÜ, T., KÖSEBAY, D., AKSU, F.M.:  
Hiperprolaktinemi ve korpus luteum yetersizliği.  
Zeynep Kamil Tıp Bülteni.S:21-30,Cilt 15.Sayı 2-1983.
6. BARBIERI, L.R., RYAN, J.K.:  
Danazol:Endocrine pharmacology and therapeutic applications.  
Am.J.Obstet.Gynecol.141:453,1981.
7. BENSON, R.C.:  
Current obstetric, gynecologic diagnosis, treatment.  
pp:108-116,1976
8. CLINE, D-L.:  
Unsuspected subclinical pregnancies in patients with luteal phase defects.  
Am.J.Obstet.Gynecol 134:438,1979.

9. COREMBLUM, B., PAIRAUDEAU, N., SHEWCHUK, A, B.:  
Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects.  
Am.J.Obstet.Gynecol.47,486-488,1976.
10. CROXATTA, H-D., ORTIZ, M-E., CROXATTA, B, H.:  
Correlation between histologic dating of human corpus luteum and the luteinizing hormone peak-biopsi interval.  
Am.J.Obstet.Gynecol.136:667,1980.
11. ÇANGA, Ş., ÖNDER, İ.:  
Kadın hastalıkları(Jinekoloji).  
S:98-138,671-694,4.Baskı.1976
12. DEL POZO, E., WYSS, H., LANKRANJAN, I., OBOLENSKY, H.,  
VARGA, L.:  
Ovulation in human. Prolactin induced luteal insufficiency and its treatment with bromocriptin preliminary results.  
Crosiqneni Academic Press.London.297-299,1976.
13. DEL POZO, E., WYSS, H., TOLIS, G., ALCANIZ, J., CAMPANA,  
A., NAFTOLIN, F.:  
Prolactin and deficient luteal function.  
Am.J.Obstet.Gynecol.53:3,282-286,1978.
14. DIAZ, S., ORTIZ, E, M., CROXATTA, H, B. ;  
Time interval between the luteinizing hormone peak and recovery of ova by transcervical flushing of the uterus in normal women.  
Am.J.Obstet.Gynecol.137:116,1980.
15. DIZEREGA, S, G., ROSS, T, G. :  
Luteal phase dysfunction.  
Clinics in Obstet. Gynecol.8:3,733-751,1981.
16. EL MAHGOUB, S. :  
Galactorrhea and the defective luteal phase of the menstrual cycle.  
Int.J.Gynecol.Obstet.16,124-127,1978.



17. FERNANDEZ, E-O., SILER, T-M., BARTKE, A., PAUERSTEIN, C-J.:  
Mechanism of induction of luteal phase defects  
by danazol.  
Am.J.Obstet.Gynecol.136:932,1980.
18. FURUHASHI, N., SUZUKI, M., FUKAYA, T., KONO, H.,  
SHINKAWA, O., TACHIBANA, Y., TOKOHASHI, T.:  
Concentrations of luteinizing hormone-human  
chorionic gonadotropin, beta subunit of human  
chorionic gonadotropin, follicle-stimulating  
hormone, estradiol, cortisol and testosterone in  
cod sera and their correlations.  
Am.J.Obstet.Gynecol.143:918,1982.
19. GOLD, J, J., JOSIMOVICA, J, B.:  
Short and inadequate luteal phase.  
Gynecologic Endocrinology, 305-308, 1980.
20. GUILOFF, E., SALVATIERRA, M, A., ORTIZ, E, M., CROXATTA,  
B, H.:  
Endocrine response and ovum transport in women  
treated with D-Trp<sup>6</sup>-luteinizing hormone-releasing  
hormone in the post-ovulatory period.  
Am.J.Obstet.Gynecol.142:148,1982.
21. GÜRGÜÇ, A.:  
Jinekolojik endokrinoloji, S:339-358, 1982.
22. HAMMOND, B, C., WIEBE, H, R., HANEY, F, A., YANCY, G, S.:  
Ovulation induction with luteinizing hormone-  
releasing hormone in amenorrheic, infertile women.  
Am.J.Obstet.Gynecol.135:924,1979.
23. KAZANCIGİL, A.:  
Jinekolojik endokrinoloji, S:255-288, 1982.
24. KEÇECİOĞLU, Y.:  
Pratik jinekoloji, S:369-430, II.Baskı, -1982.

25. LAUFER, N., NAVOT, D., SCHENKER, G, J. :  
The pattern of luteal phase plasma progesterone  
and estradiol in fertile cycles.  
Am.J.Obstet.Gynecol.143:808,1982.
26. LETHOVIRTA, P., ARJOMAA, P., RONTA, T., LAATIKAINEN, T.,  
HIRVONEN, E., SEPPÄLÄ, M. :  
Prolactine levels and bromocriptine treatment of  
short luteal phase.  
Int.J.Fertil.24:57-60,1979.
27. MILES, P, A., PENNEY, L, L. :  
Corpus luteum formation in the fetus.  
Am.J.Obstet.Gynecol.61:525,1983.
28. MOON, Y, S., DULEBA, A., LEUNG, P, C, S., GOMEL, V. :  
Metabolism of testosterone by human granulosa  
cells in culture: Influence of follicle-stimulating  
hormone and luteinizing hormone.  
Am.J.Obstet.Gynecol.142:692,1982.
29. MÜHLEN, D. :  
Short luteal phase and prolactin.  
Fertil and Steril.28,373-374,1977.
30. ROSS, T, G., HILLIER, S, G. :  
Luteal maturation and luteal phase defect.  
Clinics in Obstet.And Gynecol.5:2,391-409,1978.
31. SEIBEL, M, M., SMITH, D, M., LEVESQUE, L., BORTEN, M.,  
TAYMOR, M. :  
The temporal relationship between the luteinizing  
hormone surge and human oocyte maturation.  
Am.J.Obstet.Gynecol.142:568,1982.
32. WENTZ, C, A., ANDERSEN, N, R. :  
Response to repetitive luteinizing hormone-  
releasing hormone stimulation in hypothalamic  
and pituitary disease.  
Am.J.Obstet.Gynecol.138:364,1980.

33.W.H.O.:

Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone.

Am.J.Obstet.Gynecol.139:886,1981.

34.YUEN,H,B.,LYDIA,S.,CANNON,W.:

Regulation of ovarian follicular and luteal function during treatment with exogenous gonadotropins in anovulatory infertility.

Am.J.Obstet.Gynecol.137:116,1980.