

LUTEİNİZE-RÜPTÜRE OLMAMIŞ FOLLİKÜL SENDROMU (LUFs)

Dr. Kemal Eyiceoğlu (x)
Dr. Kadir Savan (xx)
Dr. Muzaffer Altay (xx)

ÖZET:

LUF sendromu (Persistens Follikül Sendromu) izah edilemeyen infertilitesi olan kadınlarda bir infertilite nedeni olabilir. Etiyolojisi iyice bilinmemektedir. Bu sendrom ya tüm sikluslarda devamlı olarak görülebilir veya aralıklarla ortaya çıkabilir. LUF sendromunun tanısı laparoskopik bulgulara, peritoneal mayi özelliklerinin ve ultrasonik muayene bulgularına göre konur. Bu makalenin amacı infertil kadınlardaki LUF sendromunun önemini belirtmektir.

GİRİŞ:

"Luteinized un ruptured follicle" terimi ilk defa 1975'te Jewelewicz tarafından, düzenli olarak menstruasyon gören ve ovulasyona ait muhtemel kanıtların var olduğu fakat ovumun overden dışarı atılamadığı infertil kadınlardaki tabloyu tanımlamak için kullanılmıştır (1,2,3,4). Bu sendromda ovulasyona ait tüm kanıtların olmasına rağmen follikül rüptürü gerçekleşemez yani gerçek anlamda bir ovulasyon olamaz.

LUF sendromu anormal ovulatuvar fenomenin bir tipi olarak kabul edilmektedir (5). 1978'de Marik ve Hulka (3) ile Moninckx ve ark. (6)'nın 'aşık ar ovulatuvar siklusların bir kısmında overlerin laparoskopik olarak gözlenmesi esnasında ovulasyon stıgmasının ve korpus hemorajikunun görülememesi ile luteinized unruptured follicle tanısının konabileceğı" hususundaki ayrı ayrı gözlemleri sonucunda bu konuya olan ilgi gittikçe artmaya başlamıştır.

Ovulasyon, anatomik olarak olgun bir follikülün rüptüre olması ve bunun sonucu bir ovumun dışarıya atılması olarak tanımlanır. Ovulasyonun klinik tanısı

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Uzmanı.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlileri.

bazal vücut ısısının (BBT) artması, endometrial biopside sekretuar bir endometriumun varlığı ve plazma progesteron seviyelerinin artması gibi luteinizasyonun olduğunu gösteren muhtemel kanıtlara dayanmaktadır (3,5,7).

Normal bir ovulasyonda preovulatuar follikülün rüptüre olmasının ve ovumun over yüzeyinden dışarıya atılmasının kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte prostaglandinlerin, proteolitik enzimlerin ve overlerin kontraktile kabiliyetlerinin ayrı ayrı veya birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir (1,2).

LUF sendromunda ovumun luteinize granuloza hücreleri ile theca hücreleri arasında hapsedildiği sanılmaktadır (2). Preovulatuar follikülün rüptüre olmasındaki bu başarısızlık folliküler faz yetmezliğine bağlıdır (3).

LUF sendromunun nedeni hala spekülatif görüşlere dayanmaktadır. İnfertil kadınların (diğer nedenlere bağlı olmayan) fizyolojik bir stres altında oldukları ve dolayısıyla hadiseye geçici bir hiperprolaktineminin iştirak ettiği, bu hiperprolaktinemiye bağlı olarak ta LUF sendromunun ortaya çıktığı kabul edilmektedir (1,5).

Cerrahi yolla endometrial dokunun pelvik peritona implantasyonunun maymunlarda LUF sendromu insidansında artışa yol açtığı gösterilmiştir (1). Ayrıca, endometriosisli kadınlarda LUF sendromu görülme insidansı daha fazladır (1,8). Bununla birlikte, izah edilemeyen infertilite vakalarında (2,7,9) ve clomiphene tedavisi gören kadınlarda (2) LUF sendromunun sık olarak görüldüğüne ilişkin dolaylı kanıtlar da vardır. Marik ve Hulka (3) bu sendromun insidansının izah edilemeyen infertilite vakalarında % 30'a yaklaştığını ifade ettiler.

LUF sendromunun insidansı ve hatta mevcudiyeti bir hayli tartışma konusu olmuştur. Laparoskopik incelemelere göre infertil kadınların % 6 ile % 79'unda LUF sendromunun görülebileceği belirtilmiştir. Fertil çiftlerde ise bu insidansın % 6 ile 47 arasında değiştiği görülmektedir (8,9). Bu sendrom birbirini takip eden tüm siklularda görülebileceği gibi aralıklarla belirli siklularda da ortaya çıkabilir (7).

LUF sendromlu vakaların % 25 ile % 34'ünde hadise persistens gösterebilir, bu da izah edilemeyen infertilite vakalarına bir açıklık getirmektedir (8,9). Son zamanlarda LUF sendromunun infertilite olgularındaki önemine ilişkin yayınlar artmıştır.

TANI:

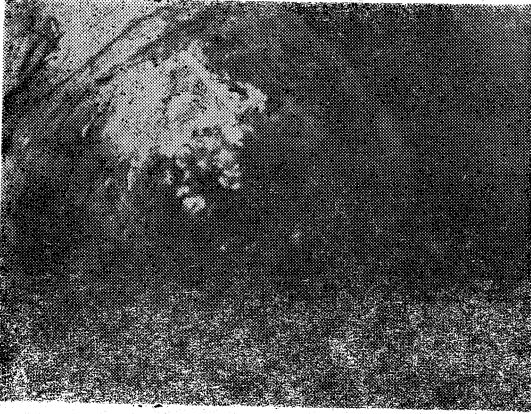
Klinik bulgulara göre LUF sendromu tanısı koymak çok zordur. Çünkü normal ovulasyonda olduğu gibi, LUF sendromunda da plazma progesteron seviyesi, artar, endometrial biopside endometriumun sekresyon fazında olduğu görülür ve bazal vücut ısı artar. Dolayısıyla ovulasyon testleri bu sendromu normal ovulasyonlu siklulardan ayırmada yetersiz kalırlar (2,3,5).

Aşağıdaki metodlar LUF sendromunun tanısını kolaylaştırır:

1. Laparoskopik muayene: Normal olarak ovulasyon gösteren bir kadında overlerden birisinin yüzeyinde follikül rüptürünü takiben ovumun atıldığını gösteren küçük (1-2 mm çapında) bir açıklık görülür. Buna "stigma" adı verilir. (3,6,9).

LUF sendromunda overlerin laparoskopik muayenesinde over yüzeyinde stigma ve kırmızı renkli, vaskülarize bir yapı arzeden korpus hemorajikum görülmez (1,2,3,5).

Stigma, follikül rüptürünü takip eden birkaç gün içerisinde reepitelize olabilir. Bu nedenle, laparoskopik muayene tahmin edilen ovulasyon gününden sonraki 2-4 gün içinde yapılmalıdır (3,8,9). veya menstrüel siklusun 16. ve 18. günlerinde yapılmalıdır.



Resim 1: A. Over yüzeyinde stigma görülmektedir.

B. Preovulatorik devrede stigmasız over görülmektedir;.

(Fertil Steril Vol: 41 (1), 1984 Luikkonen ve ark.)

Laparoskopik muayene esnasında ovulasyon stigmatının direkt olarak gözlenmesi, teknik zorluklar nedeniyle (özellikle pelvik adezyonlar ve endometriosis) bazen yanlışlıklara yol açabilir (5).

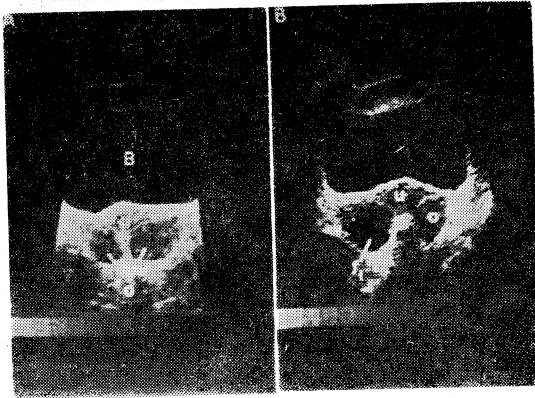
2. Peritoneal mayi özellikleri: Normal ovulasyonlu sikluslarda follikül rüptüründen sonra peritoneal mayi miktarı artar (1,8).

Peritoneal mayi ya laparoskopik muayene esnasında veya kuldosentez ile cul-de-sac'tan alınır. Alınan mayide steroid hormon tayinleri yapılır. Ovulasyonlu sikluslarda ovulasyondan sonra peritoneal mayideki progesteron (P) ve Estradiol (E_2) konsantrasyonlar, plazmadaki P ve E_2 konsantrasyonlarından daha fazladır. LUF sendromunda ise peritoneal mayideki P ve E_2 konsantrasyonları oldukça düşüktür (1,7,10,11).

3. Ultrasound muayenesi: Ovarian folliküllerin ultrasonik muayenesi ilk defa Kratochwil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ultrasound teknolojisindeki sol gelişmeler follikül gelişmesinin monitorize edilmesini sağlayan real-time sector ultrasound'unu geniş bir ölçüde uygulamaya sokmuştur.

Ultrasonik olarak follikülün rüptüre olması, follikül büyüklüğünde belirgin bir azalma ve cul-de sac'ta serbest bir mayinin görülmesi ile karakterizedir (2,8). Ayrıca ovulasyonlu bir follikülün luteinize olduğunu (c, luteum) gösteren ultrasonik değişikliklere ise; follikül duvarının net olan görünümünün (demerkasyon hattının) kaybolması ve intrafolliküller ekoların görülmesi ile karakterizedir. C. luteumun oluştuğunu gösteren bu kanıtlar, follikül rüptürünü takibeden ilk 12 saat içerisinde ortaya çıkmaktadırlar (2,8).

Ultrasonik olarak LUF sendromunun tanısı preovulatuvar follikülün rüptüre olmadığını göstermesi ve yukarıda belirtilen luteinizasyon kanıtlarının ortaya çıkmasıyla konur (2,8).



Resim 2: Luteinizasyonlu-rüptüre olmamış follikülleri göstermektedir. Follikül duvarının belirgin olan konturu bozulmuş olup folliküller içerisinde ekolar mevcuttur.

(Fertil Steril Vol: 37 (4), 1982 Coulam ve ark.)

Ortalama olarak preovulatuvar follikülün çapı ovulatuvar siklularda $19,7 \pm 3,3$ mm ve LUF sendromunda ise $20,5 \pm 4,4$ mm civarındadır.

LUF sendromu tanısı koymak ve tedaviye başlayabilmek için peş peşe en az iki siklulda dominant bir follikülün rüptüre olmadığının gösterilmesi gerekir (9).

TEDAVİ

LUF sendromunun kesin mekanizması ve etyolojik nedeninin bilinmemesi nedeniyle tedavide beklenen başarı sağlanamamıştır.

Tedavi, tesbit edilen LUF sendromu nedenine yönelik olmalıdır.

Endometriosis'i olanlarda endometriosis tedavisinin uygulanması LUF sendromu insidansını azaltabilir (1).

Fizyolojik streslere bağılı olarak ortaya çıkan hiperprolaktinematik durumlarda siklus ortasında bromocriptine tedavisi, bu vakalarda başarı sağlamaktadır.

Yine LUF sendromu vakalarında follikülün rüptüre olmasını sağlamak amacıyla ovulasyon indüksiyonundan başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Bu amaçla ya clomiphene citrate ya da gonadotropik hormonlar kullanılır.

Clomiphene tedavisine siklusun 5.-9. günleri arasında başlanır, siklusun 14.-15. günleri (1,3) veya idrarda estrojen atılımının 800 nmol/24 saat'ı aştığı zaman (10) 10.000 Ü hCG im olarak uygulanır. Bu tedavi ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen clomiphene'e ait yan etkiler görülebilir. Clomiphene'in hem servikal müküs üzerine olan antiöstrojenik etkisinin yanı sıra fazla miktarda uygulanmasıyla da ovumun maturasyonunu baskılayabilir (5). Bu nedenle clomiphene tedavisi ile iyi netice alınamaz ise 5-6 siklustan sonra hasta, tedavi yönünden yeniden değerlendirilmelidir.

Human Menapozal Gonadotropin (hMG) tedavisinde; günlük idrarla atılan östroren tayini, servikal müküs sekresyonunun yakın takibi veya vajinal sitolojiye göre doz ayarlaması yapılır. Siklusun 5.-13. günleri arasında günde 1-4 ampul hMG im olarak uygulanır (1,2,3,5). 14. günü de 10.000 Ü hCG im yapılır.

Son zamanlarda erken folliküler fazda kısa süreli (5 gün, günde 2 ampul hMG) hMG tedavisinin de anovulatuvar hastalarda başarılı bir şekilde ovulasyon ve gebelik oluşturduğu görülmüştür (5).

Marik ve Hulka (6), hMG ve hCG ile tedavi ettikleri 12 hastadan 8'inin gebe kaldığını bildirdiler.

Clomiphene ve gonadotropik hormonlarla da başarılı sonuçlar alınamayan vakalarda invitro fertilizasyon yapılması önerilmektedir. Invitro fertilizasyon için preovulatuvar follikül çapının 18 mm ile 25 mm arasında olması gerekir (4,9).

SUMMARY

LUTEINIZED UNRUPTURED FOLLICLE (LUF) SYNDROME

The Luteinized unruptured follicle syndrome may be a cause of infertility in women with unexplained infertility. Its etiology is not well known. This syndrome may occur continuously in all cycles or may be intermittent. The diagnosis of LUF Syndrome is made according to the laparoscopic findings, the peritoneal fluid features and the ultrasonic findings. The purpose of this article is to describe the importance of LUFs in infertile women.

KAYNAKLAR

1. Kerin Fj, Kirby C, Morris D, McEvoy M, Word B, Cox WL: Incidence of the luteinized unruptured follicle phenomenon in cycling women. *Fertil Steril* 40: 620, 1983.
2. Coulom BC, Hill ML, Breckle R: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. *Fertil Steril* 37: 524, 1982.
3. Marik j, Hulka j: Luteinized unruptured follicle syndrome: A subtle cause of infertility. *Fertil Steril* 24: 270, 1978.
4. Pepperel jR, McBain Cj: Unexplained infertility: A review, *Br j. Obstet Gynecol* 92: 569, 1985.
5. Wu HC: In ovulation induction: Luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 27: 962, 1984.
6. Koninckx PR, Heyns Wj, Corvelyn PA, Brosens JA: Delayed onset of luteinization as a cause of infertility. *Fertil Steril* 29: 266, 1978.
7. William GM, Ritchie MD: Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation. *Fertil Steril* 43: 167, 1985.
5. Liukkonen S, Koskimies IA, Tenhunen A, Ylostalo P: Diagnosis of luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome by ultrasound. *Fertil Steril* 41: 26, 1984.
9. Daly CD, Soto-Albors C, Walters C, Ying YK, Riddick HD: Ultrasonographic assessment of luteinized unruptured follicle syndrome in unexplained infertility. *Fertil Steril* 43: 62, 1985.
10. Bernardus ER, Van Dop AP, Kessel VH, Schoemaker j: New evidence for the existence of the luteinized unruptured follicle syndrome as a cause of infertility. A case report. *Fertil Steril* 39: 376, 1983.
11. Koninckx PR, De Moor P, Brosens IA: Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assay on peritoneal fluid. *Br j. Obstet Gynecol* 87: 929, 1980.