

ENDOMETRİAL BİOPSİ İLE LUTEAL FAZ DEFEKTİ TANISI.

Dr. Kadir SAVAN x
Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN x
Dr. İbrahim TOPDAĞI xx
Dr. Ertuğrul ATAY xx
Dr. Bülent DURAN xx

ÖZET :

Bu çalışmada 52 Normal-Fertil ve 84 infertil olguda Endometrial Biopsi (EB) ile Luteal faz defekti (LFD) araştırıldı.

Fertil grup, son iki yıl içerisinde gel'e kalmış ve en az 6 ay spontan menstruasyon görmüş olgulardan oluşmaktaydı.

İnfertil grup ön testlerden geçtikten sonra çalışmaya alındılar. Bazal vücut ısı (BBT) kartları ve ultrasonografik (US) parametrelerle ovulasyon olup olmadığı gösterildi.

EB geç sekresyon fazında alındı. LFD tanısı koymak için, Endometrial maturasyondaki 2 gün ve üzerindeki gecikme kriter olarak alındığında tek ve üst üste iki EB'deki LFD insidensi Fertil grupta sırası ile % 34.6; ve % 15.4, İnfertil grupta %33.3 ve % 23.8 olarak saptandı.

3. gün ve üzerindeki gecikme kriter olarak alındığında, tek ve üst üste iki EB'deki LFD insidensi fertil grupta sırasıyla % 23 ve % 9,6, infertil grupta ise % 22.6 ve % 14.3 olarak saptandı.

Görüldüğü gibi fertil ve infertil gruptaki olgularda LFD'leri birbirlerine yakın olduğundan, LFD'ni tanımlamak için daha güvenilir kriterler gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler :

Endometrium, Luteal faz, Ultrasonografi

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri
Yrd. Doç. Dr.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Gör.

GİRİŞ :

Luteal faz (LF), beklenen ovulasyon günü ile bir sonraki menstrüel siklusun başlangıcı arasındaki süre olarak bilinmektedir.

Bu faz korpus luteumdan salgılanan progesteron (P) hormonu düzeyindeki artışla karakterize olup: progesteronun endometriumdaki glandların maturasyonunu (sekresyon) ve stromadaki desidual reaksiyonun oluşumunu stimüle eder ve bunun sonucunda döllenmiş ovumun implantasyonunu ve erken bir gebeliğin devamı için gerekli olan hormonal desteği sağlamış olur. (1,2,3).

Korpus luteum anatomik olarak postovulatuvar follikülünden geliştiği için, ovulasyondan önceki dönemde follikül gelişimindeki sapmalar korpus luteum fonksiyonlarını etkileyecek ve sonuçta LFD'leri ortaya çıkar (2,4,5,6).

Bu amaçla: midluteal fazdaki P ölçümleri (5,6,7). BBT de luteal faz süresi (5), ve geç sekresyon fazdaki EB (2,5,8) gibi yöntemler uygulanmaktadır.

LFD tanısında uygulanan bu yöntemlerin tek başına tanısal değerleri tartışılmaktadır.

Luteal fazdaki P düzeyleri pulsatil bir özelliğe sahip olduğundan, değişken sonuçlar alınabilir (10).

EB, endometriumdaki luteal fazdaki hormonal etki ile oluşan değişiklikleri gösterdiği için, luteal fazın yeterliliğini değerlendirebilecek en iyi yöntem olarak düşünülmektedir(4).

LFD insidensi infertilite olgularında % 8 ile 30 arasında (11,12), tekrarlayan birinci trimesterdeki düşüklüklerde ise % 35 (13) olduğu bildirilmiştir.

Davis ve ark. (4) normal-fertil kadınlarda seri EB uyguladıkları çalışmalarında, tek bir biopsi sonucuna göre de % 26.7 oranında LFD insidensi bildirmişlerdir.

Bizde LFD'nin normal-fertil kadınlarda ve infertil kadınlardaki insidensini belirlemek için bu çalışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM :

Bu çalışma 1 Ocak 1989 ve 1 Temmuz 1990 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yürütüldü. Çalışmaya 60 Normal fertil ve 128 infertil olgu dahil edildi. Bu olguların yaşları fertil grupta 26-35 yaş (ortalama 27.4) idi.

Her iki gruptaki olgularda menstrüel siklus normal ve düzenli (25-35 günde bir) idi.

İnfertil gruptaki olguların infertilite süresi 2 ile 13 yıl arasında (ortalama 6.8) değişmekteydi.

Fertil gruptaki olgular, son 3 yılı içerisinde bir doğum yapmış ve doğum yapalı bir yıl geçmiş, 4'den fazla spontan menstrüasyon görmüş kadınlardan oluşmaktaydı.

Her iki gruba BBT ölçümleri, bazal US, Follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinize edici hormon (LH), Prolaktin (PRL) ve Mid luteal Progesteron ölçümleri Cout-a-Count, Diagnostik Product Corporation U.S.A, RIA kitleriyle yapıldı.

Menstrüel siklusun 10.cu gününden itibaren gınaşırı Ultrasonografi ile follikülometri ve E2 ölçümleri yapıldı.

İnfertil gruptaki olgularda, ayrıca Histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopik incelemede yapıldı.

Ovulasyon tanısı: E2 düzeyinin 400 pg/ml ve üzeri, US. da ise follikül çapının 18 mm ve üzeri çapa ulaştıktan sonra kaybolması veya çapının 14 mm'nin altına inmesi ve sınırlarının düzensiz olması, içerisinde hipoeoik görünüm göstermesi ile kondu.

Endometrial biopsi spontan ovulasyon gününden 12-14 gün sonra veya BBT de ısı artışının 12-13 .cü günlerinde Novak küret ile uterusun fundusundan alındı. Alınan materyal Bouin solüsyonuna konarak histolojik incelemeye gönderildi. Noyes ve ark. kriterlerine göre değerlendirildi.

Menstrüel siklus günü ile EB bulguları arasındaki uygunsuzluğun (gecikme) 2 gün veya 3 ve üzeri kriterine göre LFD tanısı koyduk ve sonuçları literatürdeki bulgularla karşılaştırdık.

BULGULAR :

Çalışmaya alınan her iki gruptan 8. olgu çalışmayı yarıda bıraktığı için, ayrıca infertil gruptaki 36. olguda anovulasyon görüldüğü için çalışmadan çıkarıldılar. Fertil gruptan 52 ve infertil gruptan 84 olgu çalışmayı tamamladı.

Olguların klinik özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: Her iki gruptaki olguların klinik özellikleri:

	Fertil grup		İnfertil grup	
	Normal LF	LFD	Normal LF LFD	
Olgu sayısı :	47	5	72	12
Yaş ortalaması :	(29.6)			(27.4)
Folliküler faz:	14.8	17.2	14.6	17.3
süresi (gün)				
Luteal faz süresi (gün) :	13.6	12.8	13.2	12.9

Not: Luteal faz gecikmesi 3 gün ve üzeri olarak alınmıştır.

Yukardaki tabloda görüldüğü gibi foliküler faz süresi her iki grupta LFD olan olgularda, normal luteal fazlı olgulardan daha uzundu. Her iki gruptaki LFD'li ve normal luteal fazlı olgularda luteal faz sürelerinde önemli fark yoktu.

Endometrium maturasyonundaki gecikme 1 günden fazla (2 gün ve üzeri) ve 2 günden fazla (3 gün ve üzeri) kriterlerine göre değerlendirildiğinde LFD'leri tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Endometrium maturasyonundaki gecikme 2 gün ve üzerinde:

Grup :	1. EB sonucuna göre LFD no ve %	2. EB sonucuna göre LFD no ve %	Üst üste 2 EB'de LFD no ve %
Fertil grup : (52)	18 (34.6)x	(15 (28.7)x	8 (15.4)x
İnfertil grup : (84)	28 (33.3)x	30 (35.7)x	20 (23.8)x

() x : % değerleri göstermektedir.

() : Her iki gruptaki toplam olgu sayısını göstermektedir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, endometrium maturasyonundaki gecikme (2 gün ve üzeri) üst üste alınan EB'de farklı gruptaki olguların 8 (% 15.4) inde, infertil gruptaki olguların 20 (% 23.8) inde LFD olduğu görülmektedir.

Tablo 3: Endometrium maturasyonundaki gecikme 3 gün ve üzerinde:

Grup	1. EB de LFD no ve %	2. EB de LFD no ve %	Üst üste 2 EB'de LFD No ve %.
Fertil grup: (52)	12 (23)x	10 (19.2)x	5 (9.6)x
İnfertil grup : (84)	19 (22.6)x	18 (21.4)x	12 (14.3)x

() x : Her iki gruptaki olgu yüzdesini gösterir,

Tablo 3'te görüldüğü gibi endometrium maturasyonundaki gecikme (3 gün ve üzeri) üst üste alınan iki EB'de fertil gruptaki olguların 5 (% 9.6) inde ve infertil gruptaki olguların 12 (% 14.3) inde LFD olduğu görülmüştür.

Davis ve arkadaşları(4) normal fertil kadınlarda LFD insidensini (% 26.7, Rosenberg ve ark. (11) % 8.1 ve Laitkainen ve ark. (12) da % 30.6 olarak bildirmişlerdir.

Endometrium maturasyonundaki "3 gün üzeri" bir gecikme kriter olarak alındığında fertil grupta 1 EB sonucuna göre LFD'nin % 23 olguda, 2 EB de LFD görülmesi % 9.6 olguda gözlemlendi. İnfertil grupta ise 1 EB de olguların % 22.6 sında, üst üste 2 EB de olguların % 14.3 ünde LFD olduğunu gözledik.

Davis ve ark. (4) 1 EB sonucuna göre % 31.34, 2 EB sonucuna göre % 6.6 oranında bir LFD insidensi bildirmişlerdir Ayrıca Witten ve ark (16) 2 EB sonucuna göre ve "3 gün ve üzeri" gecikme kriterlerine göre LFD insidensini % 17.5 olarak bildirmişlerdir.

Bizim bulgularımızda yukarda belirtilen çalışmaların bulguları ile uygunluk göstermektedir.

Menstruel siklus sürelerini gözönüne aldığımızda her iki grupta da LFD olan olgularda, folilüküler faz süresinin normal luteal fazlı olgulardan daha uzun olduğunu gözledik. Bu bulgumuz Literatürde belirtilmiştir(17).

Tablo 4'te görüldüğü gibi endometrium maturasyonunda "3 gün ve üzeri" bir gecikme kriter olarak alındığında fertil grupta % 15.4 den % 9.6'ya infertil grupta ise % 23.8 den % 14.3'e düştüğünü gözledik. Diğer araştırmacılar da bu doğrultuda sonuçlar bildirmişlerdir. (4,14).

Tablo 4: Endometrium maturasyonundaki gecikme sürelerine göre LFD insidensi (2 defa üst üste EB ye göre)

Grup/No	Endometrium maturasyonundaki gecikme süreleri:	
	2 gün ve üzeri:	3 gün ve üzeri
Fertil grup : 8 (15.4)		5 (9.6)
(52)		
infertil grup: 20.(23.8)		12 (14.3)

() : Yüzde değerleri göstermektedir.

Görüldüğü gibi, LFD insidensinin endometrium maturasyonundaki gecikme "2 gün ve üzeri" kriterine göre fertil grupta % 15.4 infertil grupta % 23.8 de olduğu buna karşılık "3 gün ve üzeri" kriterine göre de fertil grupta % 9.6 infertil grupta % 14.3 olguda görülmektedir.

TARTIŞMA :

Fertil ve infertil olgularda LFD insidensini ve luteal fazda endometrium maturasyonundaki gecikme süresinin insidense etkisini araştırdık.

Endometrium maturasyonundaki "2 gün ve üzeri" bir gecikme kriter olarak alındığında tablo 2'de görüldüğü gibi tek bir EB sonucuna göre fertil gruptaki

olguların % 34.6 sında iki defa üst üste alınan EB de (her ikisinde de birlikte) olguların % 15.4 ünde LFD olduğunu tesbit ettik. İnfertil gruptaki olgularda 1 EB'de olguların % 33.3 ünde ve üstüste 2 EB de (her ikisinde birlikte) olguların % 23.8 inde LFD olduğunu tesbit ettik.

Sonuç olarak:

- 1- LFD tanısı koymak için en az üstüste 2 EB alınmasını,
- 2- Endometrium matürasyonundaki gecikmenin "3 gün ve üzerinde" olması,
- 3- Endometrium matürasyonundaki gecikme ve yetersizliğin sporadik olarak normal fertil kadınlarda da görülebilmesi (4,14,15) nedeniyle endometrium fonksiyonlarını daha iyi değerlendirebilecek yöntemlerin gerektiğine inanmaktayız.

SUMMARY :

ENDOMETRIAL BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF LUTEAL PHASE DEFECT

In this study, 52 normaly-fertil women and 84 infertily women underwent endometrial biopsies (EB) for assesment of luteal phase

All subjects infertile group had been pregnant and menstruated for at least 6 months spontaneously.

All cases in infertile group underwent a preentry evaluations.

All subjects in fertile and infertile group had Basal body temperature charts and ultrasonography parameters of ovulation.

Endometrial biopsies were taken in the late luteal. phase. Women with delayed endometrial maturation demonstrated slightly longer follicular phases. Using 2 day or greater lag in endometrial maturation to define a luteal phase defect (LPD), the incidence of single and two sequential out of phase EB's was % 34.6 and % 15.4 infertil group and % 33.3 and % 23.8 in infertile group, respectively.

Using 3 day or greater lag to define a LPD, the incidence of single and two-sequential out-of phase EB's was % 23 and % 9.6 in fertile group, and % 22.6 % 14.3 in infertile group, respectively.

The incidence of LPD in fertile and infertile women are some aqual to each other and this requires the more reliable criteria for defining the luteal phase defect.

Key Words: Endometrium, Luteal fase, Ultrasonography

Yararlanılan Kaynaklar :

- 1- Tsapo AI, Pulkkinen MO, Wiest Wg: Effect of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patient. Am. J. Obstet. Gynecol. 115: 759. 1973.
- 2- Mc Neely MJ and Soules MR: The diagnosis of luteal phase deficiency: A critical review. Fertil Steril 50: 1, 1988,
- 3- Erkun E. Menstruel siklus. Reprodüktif Endokrinoloji. Yazarlar: T. Atasü, S Şahmay, İstanbul, Logos yayıncılık 1990 S: 99.
- 4- Davis OK, Berkely AS Naur GJ, Cholst IN, Freedman KS: The incidence of luteal phase defect in normal fertile women determined by serial endometrial biopsies: Fertil Steril 51: 6582, 1989.
- 5- Yıldırım M: Luteal yetmezlik, Reprodüktif Endokrinoloji, Yazarlar: T. Atasü. S. Şahmay. İstanbul, Logos Yayıncılık 1990 S: 389.
- 6- Abraham GE, Maroulis GB Marshal JR: Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurement of plasma progesterone. Obstet. Gynecol. 44: 522, 1974.
- 7- Shangold M. Berkeley A, Gray J: Both midluteal serum progesterone levels and late luteal endometrial histology should be assessed in all infertile women, Fertil steril 40: 627, 1983.
- 8- Soules MR, Wiebe RH, Aksels, Mammond TB: The Diagnosis and therapy of luteal phase deficiency. Fertil Steril 8: 1033, 1977.
- 9- Wentz AT Luteal Phase inadequacy. In progress in infertility Edited by SJ Behrman et. al. Boston Little, Brown and company 1988 P 3405
- 10- Healy DL, Schenken RS, Lynch A, Williams Rf. Hodgen GD: Pulsatile progesterone secretion: Its Relevance to clinical evaluation of corpus luteum function Fertil Steril. 41: 114. 1984.
- 11- Rosenberg SM, Luciano AA, Riddinck DH: Luteal Phase Defect the relative frequency of and encouraging response to treatment with vaginal progesterone. Fertil Steril 34: 17, 1980
- 12- Laatikainen T. Andersson B, Karkkainen I, Wahlstrom T: Progestin receptor levels in endometria with delayed or incomplete secretory changes. Obstet. Gynecology 62: 592, 1983.
- 13- Andrews WC: Luteal phase defects. Fertil Steril 32: 501, 1979.
- 14- Yen SSC, RB: Reproductive endocrinology, 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1986, p 587

- 15- Israel SL: Diagnosis and treatment of menstrual disorders and steril sterility, 5th editon, Newyork. Hoeber Medical Division, Harper, and Row 1967 p 492
- 16- Witten BI, Mørtin SA: The endometrial biopsy as a guide to the management of luteal phase defect Fertil Steril 44: 460, 1985 .
- 17- Grunfeld I, Sandler B, Fox J, et al: Luteal Phase deficiency after completely normal follicular and periovaluatary phases Fertil Steril 52: 919, 1989.