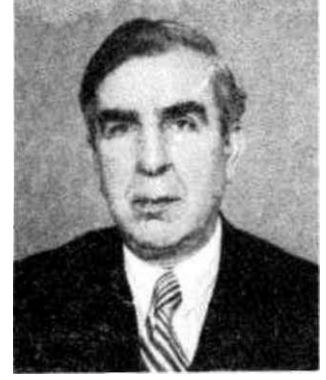


# Luteinize Anrüptüre Folikül (LUF)

LUTEINIZED UNRUPTURED FOLLICULE

Prof.Dr.İiüsñü A. KİŞNİŞÇİ



Pubertenin son evrelerinde, hipotalamus-hipofiz over eksenini yüksek östradiol (E<sub>2</sub>) düzeylerine cevap verecek duruma gelir; bu durum lüpfö/den salgılanan luteinize hormon (LH) düzeyinde hızlı bir yükselmeye yol açar.

Matür bir folikülde LH yükselmesi ile birbirinden bağımsız iki olay gelişir. Bunlar,

- 1) ovulasyon,
- 2) lutenizasyon'dur.

Ovulasyon folikül duvarının rüplürünü ve oositin atılmasını; luteinize ise granüloza hücrelerinin progesteron (P) yapımı için bir dizi morfolojik ve biyokimyasal değişmelere girmesini belirleyen terimlerdir.

Ovulasyon tanısı klinikte:

- 1) Bazal vücut ısı artışı,
  - 2) İdrar, ya da plazmada LH yükselmesi,
  - 3) Serum progesteronu ya da idrar pregnandiolünde artış,
  - 4) Sekreluvar endometriumun histolojik olarak gösterilmesi,
- ile konmaktadır. Oysa ovulasyon, gerçek anlamda ancak oositin periton boşluğu ya da tüpte gösterilmesi ya da luteinize granüloza hücrelerinin periton boşluğunda saptanması veya över dışı gebelikler ile belirlenebilir.

Teorik olarak ovulasyon-lutenizasyon bileşkesinden gonad düzeyinde saptamalar olabilir. Bunlar kısaca özetlenirse:

- 1) Folikülün rüptüre olmaması nedeni ile oositin atılmaması; ancak granüloza hücrelerinin luteinizeasyonu ile karakterli luteinize anrüptüre folikül (LUF)
- 2) Oosit atılmadan folikülün rüptüre olması,
- 3) Oosit içermeyen boş bir folikülün olgunlaşması,

- 4) Luteal faz yetmezliği
  - 5) Folikülün tanı olgunlaşmaması (ovulasyon ve luteinizeasyon gerçekleşmez) sonucu atrezidir (f)
- Ovulasyon luteinizeasyon bileşkesindeki bu saptamalardan yalnız LUF'a değinilecektir.

## LUF

Folikülün rüptüre olamaması ya da merkeze doğru rüptüre olarak oositlerin periton boşluğu yerine over içindeki kistik boşluklara atılması 1985'den bu yana bilinmektedir (2)

LUFun ayrı bir patolojik antitc olarak kabul edilmesi erken luteal fazda laparoskopi (L/S) uygulanan infertil hastalarda ovulasyon sligmasının saptanamaması ile başlamıştır (3-8).

Luf Tanısı: Erken luteal fazda, ovulasyondan 1-8 gün sonra konur.

## LUF Tanısında

- 1) L/S ile överlerin direkt görülüp, ovulasyon sligmasının saptanamaması
- 2) Periton sıvısı hormon profili östradiol (E<sub>2</sub>), progesteron (P)
- 3) Periovaluvar devietle ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır.

## 1. OVULASYON STİGMASI

Gerçek LUF histopatolojik olarak luteinize folikülün ve atılmamış ovumun görülmesi ile konur; ancak bu yöntem pratik değildir. LUF tanısı için L/S ile biopsi alınması da başarılı olamamıştır (8).

Ovulasyon sligmasının varlığı, kılıpus luteum yüzeyinde bulunan 1-2 mm çapında bir noktanın göz ile görülmesi ile saptanır; bu nokta oositin atıldığı yeri belirler. L/S ile ovulasyon sligmasının var olup olmadığını belirleyebilmek ve bunu güvenilir bir tanı

yöntemi olarak kullanılabilir. I. S. /..imanının doğru olarak seçilmesine bağlıdır; ancak ovulasyon sağmasının insanlarda ne kadar sürede epitelezce olabildiği bilinmemektedir. Bu nedenle LUP tanısının erken luteal la/da konması gerektiği belirtilmektedir; ancak yine de bazal vücut **IMM** düştüğümle endometrium proliferatif evrede iken ya da bazal vücut ısısı düştükten 11 gün sonra, endometrial biopsinin 26 günü belirlediği sürelemlerle de ovulasyon stigmaları saptanabilmektedir (9).

## 2. PERİTON SIVISI İNCELEMELERİ

Periton sıvısının esas kaynağı ovca-dır. Foliküler dönemde periton sıvısı miktarı artmaya başlar Graaf folikülünün rüptüre olarak hormonlardan zengin folikül sıvısının periton boşluğuna dökülmesi ile periton sıvısı miktarı daha da çoğalır (10).

Normal ovulatuvar kadınlarda erken sekreluar dönemde, hem periton sıvısındaki ve hem de plazmadaki E<sub>2</sub> ve P düzeyleri düşüktür (11,12). E<sub>2</sub> ve P, periton sıvısında plazmadaki düzeylerinden 5-10 kat daha yüksek bulunur; bu nedenle periton sıvısındaki E<sub>2</sub> ve P ölçümleri LUF tanısı için kullanılmıştır (13); ancak sonraki çalışmalarda hem periton sıvısındaki E<sub>2</sub> ve P ölçümlerinin ve hem de periton sıvısı miktarının LUE tanısı için netli spesitifiklerde olmadığı belirlenmiştir (14-15).

## 3. USG

Ovulasyon ve luteinizasyonda ultrasonografik bulgular (16):

### Ovulasyon

a) Folikül küçülür.

" \*b) Cul de sac'da sıvı görülür.

### Lutenizasyon

a) Folikülün belirgin sınırları kaybolur.

b) Folikülün içinde internal ekolar belirir.

USG, L/S'e göre noninvazif bir yöntemdir; bu nedenle tercih edilebilir; ancak hemorajik korpus liletim sıklıkla L1'F olarak değerlendirilebilmektedir. Tablo 1'de USG bulgularına göre LUF tanısı konma oranları verilmiştir (17-22).

LUF, hem fertil, hem de infertil kadınlarda görülebilir. Başlı başına bir infertilite nedeni olup olmadığı tartışmalıdır. Talihi 2 ve Tablo 3'de fertil ve infertil hastalarda LUF oranları gösterilmiştir. Oran fertillerde %9-55, infertillerde %6-83 arasında değişmektedir (6, 23-29).

## LUF PAİOFİZYOLOJİSİ

Memelilerde ovulasyon mekanizması üzerine yapılan çalışma sonuçları değerlendirildiğinde (30):

Over folikülü gelişimini gonadotropinler başlatır. Ovulasyonda rol alan olaylar kısaca:

- Folikül rüplürü,
- Oositin ayrılması,

Tablo 1. İnfertil hastalarda USG ile LUF tanısı yüzdeleri

Referans No	No. Hasta sayısı	LUF	%	Tanı yöntemi
17	33	3	9	
18	153	14	9	
19	45 siklus	8 siklus	18	İnsidans siklus %'si olarak belirtilmiştir.
20	183 siklus (60pts)	9 siklus	4.3	İnsidans siklus %'si olarak belirtilmiştir.
21	37	20	54	Bütün hastalar açıklanamayan infertilite nedeni ile izlendi 100 siklus'un %57'sinde LUF (+) 600 siklus; LUF (%7) arasında 40 siklus
22	270	27	10	

Tablo 2. Fertil kadınlarda LUF oranı

Referans No	No. Hasta sayısı	LUF	%	Tanı yöntemi
23	15	7	47	Erken luteal L/S
24	100	9	9	Erken luteal L/S
25	47	26	55	Erken luteal L/S
	47	26	55	Periton sıvısı Hormon profili
	47	16	34	L+S+ Periton Sıvısı Hormon Profili
26	21	7	33	Erken Luteal L/S
27	17	2	12	Erken luteal L/S

## KIŞMŞÇI

LUTEİNİZE ANRÜPTÜK KOÜKfJL (UIF)

**Tablo 3.** Infertil kadınlarda L/S ile LUF tanısı yüzdeleri

Referans No	No. Hasta sayısı	LUF	%	Tanı yöntemi
6	102	62	61	
25	18	9	50	Adrezyon ve ovülasyon için 20 hasta
26	45	25	65	Açıklanamayan infertilite
27	12	10	83	
28	220	26	12	Hipofiz endometriomatolojiler
23	35	14	40	Açıklanamayan infertilite
	6	0	0	Tübül patoloji
	13	7	54	Hipofiz endometriomatolojiler
29	16	1	6	Tübül patoloji ve Endometriozis
	29	23	79	Endometriozis

c) Oositte meüMstn tekrar başlaması,

d) Gronülo/a hücrelerinin luteinizasyonu olarak özetlenebilir.

Mattır folikülün rüplüre olmasında över içinde gelişen lokal olaylar rol oynamaktadır. Ovulasyonu gerçekleştirmesi için ovumun atılması şarttır. Ovulasyondan hemen önce folikülün lepe noktasında ince yarı şeffaf bir sıgma belirir. Folikül rüptürü, folikülün tepe noktasındaki bağ dokusunun harabiyeti ile başlar. MemKjilerin oositlerinde meiosis, ovulasyon öncesi rdöncüde, profazın diplolen evresinde duraklamıştır ve gonadotropinleri-n. ovulasyon öncesi artışı ile meiosisı teki ar başlar (31). *Oosit matürasyonu ve folikül rüptürü iki ayrı olaydır; Gonadotropinlerin yükselmesi ile gelişen olaylar: . . . . .*

I) Folikül,rüptürü

II) ovumun malurasyonu olarak incelenecektir.

### I. FOLİKÜL RÜPTÜRÜ

Mevcut verilerden, folikül rupim u için folikülün kollagen tabakasının parçalanması gerektiği anlaşılacaktır. Steroid hormonların, prostaglandinlerin, histaminin, siklik nükleotidlerin, enzimlerin ve över düz kaslarınınkonrakşyonunun bu dinamik olayda rol aldığı öne sürülmüştür (32).

Folikül Rüptürüudcki Teoriler:

- Folikül içi basınç artışı,
- Şteroid sentezinde artış,
- Folikül duvarına proteolitik etki
- Folikül duvarının inflamatuvar yanıtı
- Över kontraktilesinde artış olarak o/el

lenebilir.

#### a) Folikül içi Basınç Artışı

Ovulasyon zamanında folikül 'yüzeyindeki dinamik değişimler, folikül içi basınç artışına, bu da

ovulasyoia yol açar denmektedir; ancak inkrömanometri ile yapılan inirafoliküler basınç ölçümleri ile ovulasyon öncesinde anlamlı bir basınç artışı saptanamamıştır (32).

Bu bulgular. ouia.-Aonun şişip pallama pekinde değil, folikül duvarındaki tlejeneri atil değişimler sonrası oluştuğunu düşündürmektedir

#### b) Steruid Sentezinde Artış

Bu hipotez ile ilgili eldeki veriler şöyle özetlenebilir.

İ'ı eovulatuva: donemde prucesteroid»-' Mikselmesi :n \i\o o\ula.N\onu arlıir (33; ir olarak anlı P arlıisenim ile ovulneşon inhi: (34). Ancak, o\ ulasumut i.'kal P artışı son gei çekleşliği savı Uoğrtılan.ımanışlr (30).

- C'yanoketone (3b h'droxy dehydrogenasc inihibilörü) ile ovci Yapımının baskılanması övülüşünü tam v geller. Cyano ketone h('G\*inin i.. oula.-Aona etki etine/, "lalın/ steroid bozar (

--Matür folikülle o\ukıs\on folikül , gerilmesi ile başlar. Doku kültüründe i hormon (LU) etkisi ile. siklik adem. monoslat (cAMP) folikülün gerginliğini a. elkiler c\iifoketi)ie ile bloke edilebilir (36).

Ll bnm E2 dii/ej, ini arlıncı hidruvşanıdıoslane 3.7 dione bloke eder: a ovulasın önlenemez (37).

Sonuç olarak gonadolropin stimulasyonu s,,, rası folikül rüplürü steroid yapımı dışında lo mekanizma ile gerçekleşmektedir,

#### c) Proteoli(ik Enzimlerin Rolü

Folikül duvarının a peşindeki bağ U«K1-o bütünlüğünün bozulmasının [roteolitik enzim aktivitesine bağlı olduğu »ine sürülmüştür (3S).

Kollagenazlar Graff folikülünde bulunur ve folikül çatılmasında önemli rol oynarlar (39).

Gonadotropin yükselmesi ile,

Grüloza hücrelerinde pla/minojen aktivatörleri sentezlenir.

Plazminojen aklivalörleri plazmin oluşumundan sorumludur.

Plazminin lolikül içi konsantrasyonu artar.

Plazmin ve diğer serin proteazların varlığı folikül duvarındaki bağ dokusunda bulunan laleni kollagenaz.lun aklive eder.

Folikül duvarının bütünlüğü aklive olan enzimler tarafından bozulur. Sonuç olarak folikül rüptürü için uygun zemin hazırlanır (40,41).

Folikül rüplüründe proteolitik enzimlerin rolünü belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. Bilindiği gibi streptokinaz. ekzojen bir plasminojen aktivatördür.

1) Streptokinaz, ovulasyonu yüksek dozlarda (10, 100 u/mL) gonadotropinler olmasa da indükleyebilir (42).

2) Plazminojenin plazmine dönüşmesi trans 4 aminomethyl-cyclohexane-carboxylic acid (+ AMCH) ile bloke edilir (42).

3) Proteaz inhibitörü olan aprotinin, hCG'nin indüklediği ovulasyonu büyük ölçütle engeller (42).

Serin proteazların in vitro olarak folikül duvarı tabakalarının gerilme gücünü azaldığı belirlenmiştir (40-42).

Ancak streptokinazların ovulasyon indüksiyonunda rolü hCG'den daha azdır; anlipuzmin hCG'nin indüklediği ovulasyonu bütünü ile bloke edemezdi. Preovuluar dönemde folikül rüptürü için plazmin dışında komponentler gerekmektedir (30).

#### d) İnflamasyon Benzer Reaksiyon

İnflamasyon benzer reaksiyon, inflamasyonun kimyasal mediatörleri olan:

— Prostaglandinler (PG) ve

— Histamin ile yürütülür

Prostaglandinlerin (PG) rolü: Prostaglandinler over düzeyinde ovulasyonda yer alır. Granuloza hücrelerinde PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> in vitro olarak sentezlenebilir (43,44).

— LH granuloza hücrelerinde arachidonic asitten 6 keto PGF<sub>1α</sub> ve PG oluşumunu artırır (45).

— hCG PG yapımını önemli özelliklerle de PGI<sub>2</sub>'yi önemli ölçüde artırır.

— İndometazin gibi PG sentetaz inhibitörlerinin kullanılması ile ovulasyon engellenebilir (43,44,47).

— Çalışmalar ovulasyon öncesi tavşan overinde folikülün mikrovaskülaritesinde değişimler saptanmıştır. Bunlar vazodilasyon, perméabilité artışı ve folikülün tepe noktasından ekstravazasyonudur. Rüplür bu olayların sonucunda gerçekleşir (48). PGI<sub>2</sub> diğer PGI'lerden daha poleni bir vazodilatördür. Bu nedenle PGI'nin, folikül çevresindeki vasküler değişimlerde PGE<sub>2</sub> ile birlikte rol oynayan son derece önemli bir mediatör olduğu düşünülmektedir (30,45).

Histamin rolü: LH, overlerde histamin konsantrasyonunu etkiler (49).

Gonadotropinlerdeki artış ile birlikte overlerde histamin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (50). Histaminin overlerin hilusunda ve over damarlarının çevresinde bulunan mast hücrelerinden salınır. Salınan gonadotropin artışı ile mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu olmaktadır (50). Bu veriler histaminin ovulasyon fizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Folikül rüplüründe histaminin rolü, gonadotropinler olmaksızın tek başına folikül rüplürünü sağlayabilmesi ile gösterilmiştir (51). Histaminin indüklediği ovulasyon, H<sub>2</sub> blokörü simetidin tarafından önlenemez. Bu da ovulasyonda histaminin rolünü belirleyen bir kanıttır. Ancak histamin verildikten sonraki ovulasyon yüzdesi (%40) hCG verildikten sonraki ovulasyon yüzdesinden (%70) düşüktür (51). hCG ile gerçekleşen ovulasyon cimelidine ya da chlorpheniramine (H<sub>1</sub> blokörü) ile veya ikisinin kombinasyonu ile önlenemez. Bu veriler hCG'nin ovulasyonu histamin dışında ya da histamin'e katılan mediatörler ile gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (51).

#### e) Över Kontraktilitesi

Över foliküllerinde teka eksterna ve kortikal slromada düz kas liflerinin saptanması over düz kaslarının ovulasyonda rol oynadığını düşündürmektedir. Tavşan overi içine yerleştirilen bir transducer ile ovulasyon öncesinde over kontraksiyonlarının artışı gösterilmiştir (52-55). *Kontraktüite artışı gelişen folikül davarında devamlı gerginliğin sağlanması, folikül rüplürünün gerçekleşmesi, folikül içeriğinin atılması ve folikül kollapsının hızlandırılmasında önemlidir.*

Kalsiyumun da ovulasyon ve ener düz kas kontraktilesi üzerine etkisi araştırılmıştır. hCG ile uyarılan düz kas kontraksiyonları üzerine verapamilin (kalsiyum kanal blokürü) ve ethyleneglycol bis (B-aminoethylher-n ya da tetraacetic asidin (EGTA) (kalsiyum iyon kelalörü) etkileri değerlendirildiğinde: Verapamilin hCG ile oluşan ovulasyonu önleyemediği, ancak EGTA'nın ovulasyonu inhibe ettiği görülmüştür (56).

Bu verilerin ışığı altında kalsiyumun ovulasyonda rolü olduğu, ancak esas komponenti olmadığı ortaya çıkmaktadır.

## II. OOSİTTE MATÜRASYON MEKANİZMALARI

Memelilerde gonadotropinlerin prcovulatıvar dönemde artışı ile bir ya da daha fazla oositin matürasyonu ve ovulasyon sağlanır. *Matürasyonu oosilin fertilizasyonu için gereklidir.*

Matürasyon 2 şekilde olur.

- Nükleer matürasyon
- Sitoplazmik matürasyon

### a) Nükleer Matürasyon

Antral folikülden alınan ve invitro olarak kültürde yaşatılan oositle meiotik matürasyon hormonal stimulyasyondan bağımsız olarak başlar. Ancak folikül sıvısı in vitro oosit kültürüne eklenirse sponlan matürasyon inhibe olur (57). Kümüls hücreleri ile çevrili oositlerde de meiotik matürasyon gelişemez (58). Bütün bu gözlemlerden çıkan sonuç şöyle özetlenebilir.

Ovulasyona kadar olan dönem içinde antral foliküllerdeki granuloza hücrelerinden köken alan bir faktör meiosisun geri dönüşünü engellemektedir. Folikül sıvısında bulunan ve granuloza hücreleri tarafından sentezlenen bu maddeye oosit matürasyon inhibitörü (OM1) adı verilmiştir (59). Daha sonraki araştırmalarda eyelie adenosin .T5' monophosphate (cAMP)'nın meiotik matürasyonda inhibitör etkisi değerlendirilmiş ve oosil matürasyonun kümülüs hücreleri tarafından ve cAMP'ye bağımlı olarak inhibe edildiği fikri benimsenmiştir. Oosite matürasyon gonadotropin stimulyasyonu ile kümülüs hücreleri ve oosit arasındaki iletişimin bozulup cAMP'nin oosite direkt transferinin önlenmesi ile gerçekleşmektedir (60-66).

## SİTOPLAZMA MATÜRASYONU

Över folikülüinden alınan ve kültüre konulan\* oosite meiosis tekrar başlar. Niiklülslaki morfolojik değişimler oosit matürasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilebilirse de, oositin normal olarak fertilize olabileceğini göstermez. İn vitro olarak ekle edilen oositler fertilize olabilir; ancak fertilizasyon oranı in vivo orlamdakinden daha düşüktür. İn vitro matür oositlerde yalnızca nükleer matürasyon olur; ancak sitoplazmik matürasyon gerçekleşmez. İn vitro oositlerin matürasyonunun değerlendirilmesi, ancak fertilizasyon kapasitelerinin ve erken embryo gelişimlerinin de değerlendirilmesi ile mümkün olacaktır.

Sperm penetrasyonundan sonra, sperm nükleus farklılaşmasına yol açan bir dizi olay (nükleus membranında parçalanma, kromatin dekonduksasyonu, niikleusla şişme, DNA sentezi, protokleer formasyon) başlar. Matür oosite bu değişimler gerçekleşirken immatür oosite gerçekleşmemektedir. Oosit sitoplazmasının olgunlaşması sperm nükleusunun farklılaşmasını sağlar ve diğer sitoplazmik yapı taşlarını kontrol eder (67).

Oosite meiosisun geri dönmesi ve olgunlaşmanın tamamlanması için gerekli sinyaller intrafoliküler ortamdan alınır. Steroidler sitoplazmik faktörlerin sentezinde önemli bir rol üstlenir; sitoplazmik faktörler sperm başının normal dekonduksasyonunu ve erkek pronükleus oluşumunu in ellikler (68).

Oosit matürasyonunun erken induksiyon fazında östrojen, en önemli steroid konumundadır. E2'nin fertilizasyondaki rolü son derece önemlidir (69). Clomiphen etrale (CA) intrafoliküler oosite anli östrojenik etkilidir (70); sitoplazmik matüratıye etkileyerek gelişme kapasitesini olumsuz, yönde etkilediği gösterilmiştir (70,71).

## II I VE İNFERTİLİİ E

İ t l hem sponlan mensürticl siklularda, hem de ovulasyon induksiyonı uygulanan olgularda görülebilir. LUF normal bir fenomen, lek başına infertiliteye yol açan bir neden ya da fertiliteyi düşüren (subfertilite) bir faktör olarak nitelendirilebilir; ancak bunlardan hangisinin daha doğru olduğu henüz, belirlenmemiştir. LUF sendromundan söz edilebilmesi için bazı kriterler gerekir. Bunlar;

1) LUF inertil kadınlarda daha sık olmalıdır.

2) Tekrarlayan bir fenomen olmalıdır; yani LUF sendromu tanısı konan hastalarda olay diğer sık kışlarda tekrarlamalıdır.

3) Gebelik oranları normal ovulasyonu olan kadınlarda düşük olmalıdır (1).

Bunun bu özellikleri inerte çalışmaları pek fazla değildir. Bir çalışmada (24) inertil olgularda L/S ya da periton sıvısından F6 vs P ölçümleri yapılarak %55 oranıyla LUF saptanmış; ancak fertil ve inertil olgular arasında fark bulunamamıştır. Diğer bir çalışmada (26) LUFMu hastaların %41'inde (9 olgu) ve normal ovulasyon hastalarının %12'sinde (2 olgu) gebelik gözlenmiştir.

LUF fertil kadınlarda %90,5 (24/26) inertil kadınlarda %6-83 (27/29) arasında bildirilmektedir. O1 kadının i83 sikiüs boyunca ultrasonografik incelenmesinden sonra ise 1.11 yalnız 9 sikinsin (664.9) saptanmıştır (21). LUF'ını rekürrensinden söz edilirse ise de, hastalar en fazla 2 veya 3 siklüs izlenmişlerdir (19,20).

LUF saptanan ve başka bir infertilite nedeni olan hastaların gebelik oranları ovulasyon sikluslu olan inertil hastalar ile karşılaştırılınca eş olarak bulunmuştur (46).

Sonuç: Birbiri ile çelişkili yavaşlara rağmen LUF hem fertil, hem de inertil hastalarda gözlenmektedir (Tablo 4). Normal karhalarda da relatif olarak prevalansı yüksektir; LUF sonrası saptanan gebelikler de bildirilmiştir; LUF başlı başına bir infertilite nedeni olarak kabul edilmektedir (1).

## LUF VE ENDOMETRİOZİS

LUF'un endometriozis ile ilişkisi uzun yıllar araştırıldı. Endometriozisli olguların 6/79 (23/29) ve endometriozis saptanmayan olguların da yalnız %6.3 (1/16)'inde LUF bildirildi (2); ancak bu çalışmalarda değinilen önemli bir nokta endometriozisli olgularda ovulasyonun gerçek anlamda değerlendirilmesini mümkün olmadığıdır.

Uonnetz ve Thomas (2-1). L/S ile erken luteal fazda LUF insidansını 118 inertil ve 100 fertil katında araştırdı. LUF, endometriozisli olguların 67/20'sinde kontrol grubunun ise 669'unda saptanmıştır. Şüphesiz endometriozisli 6749 ve kontrol grubundan yüksek oran, şiddetli bu oran hafif olgularda kontrol grubundan farksız olarak bulunmuştur.

LUF insidansı pelvik patoloji olmayan grupta düşük (%7.33), endometriozis (U/73) ve adezyonları (%71) olan gruplarda birbirinden farksız, ancak yüksek orandadır (6).

Pek çok çalışmada LUF oranlarının endometriozisli, tubal patoloji ya da erkek infertilitesi olan olgularda aynı olduğu ve endometriozisin şiddeti ile ilişkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (Tablo 5).

Sonuç: Birbiri ile ilişki göstermeyen yayınlardan LUF'dan infertiliteye yol açan bir faktör okluğunun söylenebilmesi zordur (Tablo 5), ancak endometriozis ve LUF arasındaki ilişkiyi açıklamada yararlı olabilecek tek bir model vardır (72). Bu model maymunların pelvik peritonuna en-

Tablo 4. Fertil ve inertil hastalarda LUF oranları

Referans No	No	Fertil		Inertil	
		No	%	No	%
25	47	26	55	18	50
26	21	7	33	45	56

Tablo 5. Kontrol ve endometriozisli hastalarda LUF oranları

Referans No	No	Fertil		Inertil	
		No	%	No	%
29	16	1	6.3	29	79
24	118	31	26	100	9
27	12	10	83	17	12
9	65	38	58	30	50
6	19	14	73	30	30

domelrium implantasyonu ile gerçekleştirilmiş ve endometriozis oluşturulmuştur. LUF insidans kontrollerde %46, endometriozislielerde %51 olarak bulunmuş ancak LUF'un tekrarlayıcı değil; çoğu kez sporadik olduğu saptanmıştır, kimyasal gebelik şiddetli ve orta dereceli endometriozisli olgularda daha düşüktür. Bu model, endometrioziste ilerletile nedeninin LUF olabileceğini göstermesi nedeni önemlidir.

#### PELVİK ADEZYONLAR VE LUF

Adezyonların var olduğu endometriozis olgularında ovulatuvar sikluslar ilaha nadirdir.

LH yükselişinden 3 gün sonra, 26 ileri kadında L/S ile övler ve periton sıvısı incelenmiştir (74). Alınan sonuçlar şöyledir: 5 hastada korpus luteum 10 kadında (738) LUF ve 8 hastada luteinize ripliire folikül (LRF) saptanmış; 8 hastada korpusluluğun ileri derece adezyonlar nedeni ile görülemediği. LRF'li hastalarda periton sıvı miktarı LUF'lulara göre daha yüksek. LUF'lu hastalardaki periton sıvısı miktarı ise övler çevresinde ileri derecede adezyon olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Periton sıvısındaki P konsantrasyonları da aynı özellikleri göstermektedir. I • düzeyleri LRF'li hastalarda LUF'u olan ve periovarian adezyon bulunan hastalardan daha yüksektir. LUF ve periovarian adezyonlu olan olgular arasında fark saptanamamıştır. Serum P'un her 3 grupta farklı olmayışı ve endometriyumun her 3 grupta da sekretuar özellikleri göstermesi nedeni ile periovarian adezyonların ovulasyonu bozduğu, ancak luteinizasyonu bozmadığı sonucuna varılmıştır.

#### LUF ile İlgili Sonuçlar

— LUF tanısı klinik bir sendromdan çok bir fenomene uymaktadır.

— tüm tanı yöntemlerinin sınırlayıcı özelliği vardır.

— LUF pek çok hastada tekrarlamamaktadır. Bu nedenle LUF'un tedavi gerektirip gerektirmediği henüz, belirlenmemiştir.

LUF sikluslarının rekürrens gösterip göstermediğinin belirlenmesi ileri araştırmalar ve rekürrens saptanan olguların tedavi sonuçlarının ve gebelik oranlarının, tedavi edilmeyen hastalarla karşılaştırılmasıyla mümkün olacaktır.

— LUF tanısı için rutin sonografik değerlendirme önerilmektedir.

— Periovalatuvar dönemde nonsteroid anli ilaç kullanarlarda LUF gelişebileceği bilinmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Kat/ 1: The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. *Fertil Steril* 1988, **50:839**.
2. Stein IP, Leventhal MI.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935, **29:181**.
3. Townsend SL, Brown JJJ, Johnstone JW, Adey FI). *Fertil Steril* 1966, **73:529**.
4. Jones GS, MalTezzoli RIX, Siroil t"A, Ross (il'. Kaplan G; Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene induced ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981, **108:847**.
5. Jewelewicz R: Management of infertility resulting from anovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1975, **122:909**.
6. Marik J, Hulka J: Luteinized unruptured follicle syndrome: A subtle cause of infertility. *Lernl Steril* 1978, **29:27**.
7. Koninckx PR, Heyns WI, Corvebn PA, Brosens JA: Delayed onset of luteinization as a cause of infertility. *Fertil Steril* 1978, **29:266**.
8. Portuondo JA, Aküsün A, I lei ran (', Lchanojauregui AD: The corpus luteum in infertile patients found during laparoscopy. *Fertil Steril* 1981, **36:37**.
9. Dmowski WP, Rao R, Scorniegnia A: The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis. *Fertil Steril* 1980, **23:30**.
10. Koninckx PR, Renaer M, Brosens IA: Origin of peritoneal fluid in women: An ovarian exudation product. *Br J Obstet Gynaecol* 1980, **87:177**,
11. Koninckx PR, Ilevns W, Verboven G, Van Baelen II, Iasens WD, De Moor P, Brosens IA: Biochemical characterization of peritoneal fluid in women during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, **51:1239**
12. Maathuis III, Van Loek I, Michie FA: Change in volume, total protein and ovarian steroid concentrations of peritoneal fluid throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol* 1978, **7:121**
13. Koninckx PR, De Moor P, Brosens IA: Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays on peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1980, **87:929**.
14. I csorgen PR, Wu CII, Green PI, Goeial B, Lerner IJ: Peritoneal fluid and serum steroids in infertility patients. *Fertil Steril* 1984, **42:237**.
15. Donnez J, Fangerock S, Thomas K: Peritoneal fluid volume, 17 beta-estradiol and progesterone concentrations in women with endometriosis and/or luteinized unruptured follicle syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1983, **16:210**.

16. de Crespigny FC, O'Herrhy C. robinsun IIP: Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1972. 139:636.
17. Daly DC. Soto-Albors C. Walters C. Ying Y. Riddick DiI: Ultrasonographic assessment of luteinized unruptured follicle syndrome in unexplained infertility. *Fertil Steril* 1985. 43:62.
18. Gibbons Wis Buttratu VC, Jr Rossavik IK: The observed incidence of luteinized unruptured follicles in a population of infertile women undergoing ovulation monitoring by ultrasound (Abstr). *Fertil Steril* 1984.41:195.
19. Petsos F, Chandler C. Oak M, Ratcliffe WA, Wood R. Anderson CT: The assessment of ovulation by a combination of ultrasound and detailed serial hormone profiles in 35 women with long standing unexplained infertility. *Clin Endocrinol* 1985.22:739
20. Iiukkonen S. Koskimies AI, Tenhunen A. Ylostalo P: Diagnosis of luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome by ultrasound. *Fertil Steril* 1984. 41:26.
21. Kerin JF. Kirby C. Morris IX Me Away M. Wark B, Cox I.W: Incidence of the luteinized unruptured follicle phenomenon in cycling women. *Fertil Steril* 1983.40:620.
22. Hamilton CICM. Wetzelt I.CG, I .ev, U li. Iloogland H.I. Muijtjens A, de Haan .I: Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril* 1985, 43:511.
23. Vanrell JA, Balaseh .I, Fuster JS, Fuster R: Ovulation stigma in infertile women. *Fertil Steril* 1982, .37:712.
24. Donnez J. Thomas K: Incidence, of the luteinized unruptured follicle syndrome in fertile women and in women with endometriosis. *Fur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982. 14:187.
25. Schneller F. Dericks-Tan JSA, Weinförner B, Tauberg II-D: Das LUF-Syndrom; Diagnose and Häufigkeit bei fertilen und sterilen Frauen *Arch Gynakol* 1985.238:745.
26. Dhont M. Serreyn R, Duvivier P. Vanluchene H. De Boever .I. Vandekerkhove D: Ovulation stigma and concentration of progesterone and estradiol in peritoneal fluid: relation with fertility and endometriosis. *Fertil Steril* 1984.41:872.
27. Melega C. Biseontin S. Minimi P, Pazzani D, Ferraretti AP. Flamigni C: Luteinized unruptured follicle syndrome: Hormone assay on peritoneal fluid in a laparoscopic study of infertile women. *Acta Fur Fertil* 1984. 15:195.
28. Temmerman M. Devroey P, Naaklgehoren N. Amy JJ. Van Steirteghem AC: Incidence, recurrence and treatment of the luteinized unruptured follicle syndrome. *Acta Fur fertil* 1984, 15:179.
29. Brosens IA, **Koninekx** PR. Coivelcyn PA: A study of plasma progesterone, oestradiol-17 $\beta$ , prolactin and LH levels, and of the luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. *Br J Obslet Gynaecol* 1978.85:246
30. Yoshimura Y. Wallach RE: Studies of the mechanism (s) of mammalian ovulation. *Fertil Steril* 1987.47:22.
31. Thibault C: Are follicular maturation and oocyte maturation independent processes? *J Reprod Fertil* 1977.49:101.
32. Espey I X, Lipner H: Measurements of intrafollicular pressures in the rabbit ovary. *Am J Physiol* 1963. 205:1067.
33. Snidharun HN, Meyer **RK**, Karavolas H.I: Induction of ovulation by pregn-5-ene-3. 20-diane and progesterone in immature rats treated with PMSG and phenobarbital. *J Reprod Fertil* 1974, 39:259.
34. Mori T. Suzuki A. Nishimura T. Kambegawa A: Inhibition of ovulation in immature rats by antiprogestone antiserum. *J Endocrinol* 1977. 73:185.
35. Lipner H. Wendelken F: Inhibition of ovulation by inhibition of steroidogenesis in immature rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971, 1(6):1141.
36. Randell P: Role of steroid synthesis in the process of ovulation. *Biol Reprod* 1974. 10:199.
37. Koss RD. Feinag MA . Brodic AM II. IxMaire WJ: Inhibition of estrogen synthesis does not inhibit luteinizing hormone induced ovulation. *Am J Obslet Gynecol* 1984, 148:939.
38. Espey IX: Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biol Reprod* 1974, 10:216.
39. Morales TI. **Moessner JF Jr**. Marsch IM. Ie Maire WJ: Collagen, collagenase, and collagenolytic activity in rat Graafian follicles during follicular growth and ovulation. *Biochim Biophys Acta* 1983, 756:119.
40. Strickland S. Beers WII: Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. *J Biol Chem* 1976. 251:5694.
41. Beers WII. Strickland S. Reich F: Ovarian plasminogen activator: Relationship to ovulation and hormonal regulation. *Cell* 1975. 6:387.
42. Yoshimura Y, Hosoi Y. Atlas SS, Ghodgaonkar **R**, Rubin N.II. Wallach FF: The effect of cyclic AMP on hCG-induced ovulation, oocyte maturation and prostaglandin production. Presented at the 33rd Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation Toronto, **Canada** March 1986, 19-22 (Abstract#183).
43. Amsirong DT. Grinwich DF: Blockade of spontaneous and IXI induced ovulation in minks by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins* 1972, 1:21.
44. Wallach FF. de la Cruz. A. Hunt **J**. Wright KII, Stevens VC: The effect of indomethacin on hMG-hCG induced ovulation in the rhesus monkey. *Prostaglandins* 1975.9:645.
45. Koos FD. Clark MI): Production of 6-keto prostaglandin Fia by rat granulosa cell in vitro. *Endocrinology* 1982, 111:1513.
46. Yoshimura Y, Sanlulh R. Wallach FIE: (he effect of in vitro ovulation in the rabbit. Presented at (he 32 nd Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Phoenix. March 20 (o 23. 1985 (Abstract#3239).



47. O'Grady JP, Caldwell BW, Avlctta FI, Spcroft I: The effect of an inhibitor of prostaglandin synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy and pseudopregnancy in the rabbit. *Prostaglandins* 1972; 1:97.
48. Kitai II, Kobayashi Y, Santulli R, Wright KU, Wallach I 12 The relationship between prostaglandin and histamine in the ovulatory process as determined with the in vitro perfused rabbit ovary. *Fertil Steril* 1985; 43:646.
49. Szego CM, Gitin liS: Ovarian histamine depletion during acute hyperemie response to luteinizing hormone. *Nature* 1964;201:682.
50. Thon IL, Uvnas B: Degranulation and histamine release, two consecutive steps in the response of rat mast cells 48/80. *Acta Physiol Scand* 1967; 71:303.
51. Kobayashi Y, Wright KII, Santulli R, Wallach ILL: Gonadotropin-releasing hormone effects on the in vitro perfused rabbit ovary. *Biol Reprod* 1983; 28:385.
52. Okamura II, Virumalasan P, Wright KM, Wallach ILL: Ovarian smooth muscle in the human being, rabbit, and cat. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:183.
53. Wright KM, Wallach IT: Fromm IL, Jeutter D): Studies of rabbit ovarian contractility using chronically implanted transducers. *Fertil Steril* 1976; 27:310.
54. Virutamasen P, Wright KM, Wallach IT: Lffcet of catecholamines on ovarian contractility in ihe rabbit. *Obstet Gynecol* 1972; 39:225.
55. Virumtasen P, Wright KM, Wallach LIL: Lffcet of prostaglandins 12 and 12a on ovarian contractility in the rabbit *Fertil Steril* 1972; 23:675.
56. Randell P: Biophysical aspect of ovulation. *Biol Reprod (Suppl)* 1970; 2:64.
57. Chan MC: The maturation of rabbit oocytes in culture, and their maturation, activation, fertilization and subsequent development in fallopian tubes *J Hxp /ool* 1955; 128:378.
58. Thiobault C: Final stages of mammalian oocyte maturation. *Oogenesis*, Biggers JDAW Schuctz (eds). Baltimore. University Park Press, 1972, sayfa 397.
59. Tsafirri A, Channing CP: Influence of follicular maturation and culture conditions on the meiosis of pig oocytes in vitro. *J Reprod Fertil* 1975; 43:149.
60. Dekel N, Beers WM: rat oocyte maturation in vitro relief of cyclic AMP, inhibition with gonadotropins. *Proc Natl Acad Sei USA* 1978; 75:4369.
61. Cho WK, Stern S, Biggers JD: Inhibitory ell'eci of dibutylyl cAMP on mouse oocyte maturation in vitro .1 *ILxp /ool* 1974; 187:383.
62. Wasserman PM, Josefowicz WI, Lctournean GIL: Meiotic maturation of mouse oocytes in vitro. Inhibition of maturation at spesific stages of nuclear progression. *J Cell Sci* 1976;22:531.
63. Dekel N, Beers WM: Development of the rot oocytes in vitro: inhibition and induction of maturation in the presence or absence of the coumalus oophorus. *Dev Biol* 1980; 75:247.
64. Yoshimura Y, Mosoi Y, Atlas SI, Wallach ILL: Effects of' cyclic AMP on rabbit oocyte Maluration Presented at the Forty First Annual Meeting of the American Fertily Society, Chicago, September 27 to October 2. 1985 (Abstract#p. 78).
65. Marsch JM, Millsa IM, Le Mane WI: Preovulatory changes in the synthesis of cyclic AMP by rabbit Gruffian follicles. *Biochim Biophys Acta* 1973; 304:197.
66. Seanion SB, Padgeil W, Daly JW: l'orskolm: Unique drier-pene activator of adenylate cyclase In membranes and in intact cells. *Proc Natl Acad Sci USA* .981; 78:3363.
67. Mattik I, Fulka J: Fertilization of pig follicular steroids on tile maturation and fertilization of mamalian oocytes .1 *ILmbryol ILxpMorphol* 1980;56:319.
68. Moor RM, Polge (, Willadsen SM: Lffeci of follicular steroids on the maturation and fertilization of mammalian oocytes.) *ILmbryol ILp Morphol* 1980;56:319.
69. Yoshimura Y, Ilosoi Y, Bongiovanni A, Santulli R, Wallach IIL: The effect of ovarian steroidogenesis on ovulation and ovum maluration in ihe in vitro perfused rabbit ovary. Presented at the 76 th Annual Meeting of ihe ILndocrune society Baltimore, June 19to21. 1985 (Abstract#34).
70. Mugglelon-Marris A, Whilhingham DG, Wrison I: Cytoplasmic control ol prcimplanlation development in vitro in the mouse. *Nature* 1982; 299:460.
71. Yoshimura Y, Kitai II, Sanhtulli R, Wright K, Wallach II Direct ovarian effect of clomiphene til rale in ihe rabbit *Fertil Stent* 1985;43:471.
72. Schenken RS, Ascli RM, Williams RF, llodgen CD: Etiology infertility in monkeys with endometriosis, luteinized unruptured follicle, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984;41:122.
73. Devroey D, Temmernian M, Naaktgebaren X, Van Sleir-legham AC: Ovarian adhesions impair ovulation. *Acta Lur Fertil* 1985; 16:163.