

## ДЕФЕКТ ЛУТЕАЛНЕ ФАЗЕ КОД ЖЕНА СА ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЈОМ И НЕПОЗНАТИМ УЗРОКОМ НЕПЛОДНОСТИ

Витковић Л.<sup>1</sup>, Анђелковић З.<sup>1</sup>, Митић Б.Н.<sup>2</sup>, Станишић С.<sup>3</sup>, Дуњић М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Институт за патологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>3</sup>Гинеколошко акушерска клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## LUTEAL PHASE DEFECT IN WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA AND UNKNOWN REASON OF INFERTILITY

Витковић Л.<sup>1</sup>, Анђелковић З.<sup>1</sup>, Митић Б.Н.<sup>2</sup>, Станишић С.<sup>3</sup>, Дуњић М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Histology and Embryology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Institute of Pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup>Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Luteal phase defect is disorder of low progesterone secretion (low level), or very short luteal phase (shorter than 11 days). Consequence of that is late endometrium maturation, almost 2 days. Such endometrium impedes and makes impossible ovum nidation. Today we have luteal phase defect in 14% of infertility women, and in 21% of women of unknown infertility reason. This has been frequently seen in women with spontaneous abortion and hyperprolactinemia. Diagnostic methods of DLF are biopsy of endometrium and measuring of progesterone level. The aim of this study is the examine endometrium maturation disorders. The study includes 30 women that are hospitalized in Clinical of Gynecology Pristina. Unknown reason of infertility and normal hormonal status had been in 13 (43%), and hyperprolactinemia in 7 (56,7%) of women. Histological veriflicated ovulation had been finding out in 60%of women. Late endometrium maturation, luteal phase defect, had been veriflicated in 23,3% of women, from there in 29,4% of hyperprolaktinemic women and in 5,4% of women of unknown infertility reason. There was evidence of late endometrium maturation of 2 days (85,7%). and of 4 days (5,4%). Progesterone level in DFL the 20th day was 30 nmol/l, the 24<sup>th</sup> day of menstrual cycle was 28,8 nmol/l. Progesterone level in women with histological proved regular endometrium maturation was higher and it was 45, nmol/l. The lowest progesterone level that can be find in good functioning of luteal body was 31,8 nmol/l. Cithormonal findings in DFL was showing progesterone domination. Take a look at infertility and ovarian function must not be concern only on ovulation, it must take care of endometrium maturation.

**Key words:** Luteal phase defect (DLF), Endometrium, Endometrial biopsy, Progesterone.

### САЖЕТАК

Дефект лутеалне фазе (ДЛФ) је поремећај у лучењу прогестерона (нижи ниво), или кратка лутеалне фазе (краћа од 11 дана). Последица тог поремећаја је кашњење у сазревању ендометријума најчешће 2 дана. Такав ендометријум отежава и онемогућава нидацију оплођене јајне ћелије. Данас је дефект лутеалне фазе присутан код 14% инфертилних жена и 21% жена са непознатим узроком неплодности. чешће се јавља код жена са спонтаним побачајима и хиперпролактинемиијом. Методе које се користе у дијагностици ДЛФ су биопсија ендометријума и одређивање нивоа прогестерона. Циљ рада је испитивање овулације и функције жутог тела хистолошком анализом ендометријума и нивоом прогестерона. Испитивањем је било обухваћено 30 жена, хоспитализованих на ГАК КБЦ Приштина. Непознат узрок неплодности и нормалан хормоски статус имало је 13 (43,3%), а хиперпролактинемиију 7 (56,7%) жена. Хистолошку потврду овулације и правилно сазревање ендометријума имало је 60% жена. Кашњење у сазревању ендометријума, дефект лутеалне фазе, је верификован код 23,3% жена, и то код 29,4% са хиперпролактинемиијом и 5,4% са непознатим узроком неплодности. Код (85,7%) жена је доказано кашњење у сазревању ендометријума од 2 дана, а код 15,4% ендометријум је каснио у сазревању 4 дана. Ниво прогестерона код ДЛФ 20. дана био је 30 nmol/l, а 24. дана менструалног циклуса био је 28,8 nmol/l. Ниво прогестерона код жена са хистолошким налазом правилног сазревања ендометријума био је виши и износио је 45,1 nmol/l. Најнижи ниво прогестерона који је указивао на адекватну функцију жутог тела је 31,8 nmol/l. Цитохормонски налаз код ДЛФ указивао је на доминацију прогестерона. У испитивању неплодности и оваријалне функције поред доказа овулације посебну пажњу треба посветити сазревању ендометријума.

**Кључне речи:** Дефект лутеалне фазе, Ендометријум, Биопсија ендометријума, Прогестерон.

### УВОД

Анамнеза пацијенткиње, правилно одвијање менструалних циклуса, фоликулометрија која потврђује ра-

ст фоликула, адекватну величину, овулацију и стварање корпуса лутеума, не задовољавају комплетно испити-

вање оваријалне функције. Данас се инсистира на серумском прогестерону и биопсији ендометријума при испитивању неплодности, због проблема који се јавља у великом броју жена, а то је дефект лутеалне фазе DLF.

Дефект лутеалне фазе је последица поремећаја лучења прогестерона од стране корпуса лутеума и неадекватан одговор ендометријума на ту прогестеронску стимулацију. Инсуфицијентна лутеална фаза може потпуно да поремети правилно успостављен ритам и припрему за трудноћу, када је нидација значајно отежана или онемогућена због поремећаја у сазревању ендометријума. Углавном се под тим подразумевају две варијанте поремећаја:

- 1) кратка лутеална фаза - ниво прогестерона је нормалан, али лутеална фаза траје краће од 11 дана;
- 2) неадекватна лутеална фаза - успорена лутеинизација, ова фаза траје у просеку 14 дана, али је ниво прогестерона неадекватно низак.

По дефиницији дефект лутеалне фазе је временски умерено хистолошко сазревање ендометријума за два или више дана у два различита менструална циклуса. Дијагноза се поставља на основу биопсије ендометријума и нивоа прогестерона 20. и 24. дана менструалног циклуса.

У инфертилној популацији DLF се среће до 14%, у фертилној у 4%, код необјашњеног инфертилитета је присутан у 21%, а код ендометриозе у 29%. Овај поремећај је чешћи у жена које имају хиперпролактинемију и спонтане побачаје.

## ЦИЉ РАДА

Основни циљ рада је испитивање овулације и функције жутог тела хистолошким анализом ендометријума и нивоом прогестерона код инфертилних жена са хиперпролактинемијом и непознатим узроком неплодности. Сагласно општем циљу истраживања издвојени су следећи конкретни задаци:

1. утврђивање значаја биопсије ендометријума, серумског прогестерона и цитохормонских анализа у дијагностици овулације и дефекта лутеалне фазе код жена;
2. учесталост DLF код хиперпролактинемије и жена са непознатим узроком неплодности;
3. могућност коришћења добијених резултата у правилном третману и лечењу инфертилитета.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Клиничко испитивање обављено је на Одељењу стерилитета и ендокринологије ГАК у Приштини. Морфолошке и цитолошке анализе су обављене на Институту за хистологију и Институту за патологију Медицинског факултета у Приштини. Радиоимунолошке анализе су у истом периоду рађене на Институту за физиологију Медицинског факултета у Приштини, Дијагностичком центру - јединица за нуклеарну медицину КБЦ у Приштини.

Израда рада планирана је и изведена начином проспективне студије.

Испитано је 30 жена које су се обратиле гинекологу због неплодности.

Критеријуми за избор пацијенткиња:

- искључивање анатомских фактора као узрока стерилитета;
- хиперпролактинемија;
- непознати узрок инфертилитета.

Пацијенткиње су испитане клинички (анамнеза, гинеколошки и ултрасонографски преглед). Рађен је хормонски статус, биопсија ендометријума и цитохормонска анализа.

Биопсија ендометријума је рађена од 21. до 25. дана менструалног циклуса. Новаковом сондом је узиман узорак ендометријума са фундуса утеруса. Након обраде препарати су бојени хематоксилин еозиним.

Цитохормонска анализа је рађена 11. 21. и 24. дана. Брис је узиман са екто и ендодервикса. Препарати су бојени по методи Papanicolaou.

Концентрација хормона у крви (FSH, LH, прогестерон, пролактин), одређивана је радиоимунолошким методом 7. 14. и 20. дана, прогестерон је одређиван 20 и 24. дана менструалног циклуса код сумње на DLF. Концентрације Т3, Т4, ТSH одређиване су комерцијалним прибором произвођача INEP-Земун. Коришћен је J125.

Нормалне вредности пролактина су од 100 до 400 mU/l.

Нормалне вредности прогестерона за фоликуларну фазу су: 0,6-9,5 nmol/l, а за лутеалну фазу: 8,0-79,5 nmol/l.

Критеријум за постављање дијагнозе хиперпролактинемије:

- ниво пролактина у серуму већи од 450 mU/l.

Критеријуми за дијагнозу овулације и нормалну функцију жутог тела:

- ендометријум у секреторној фази (одговара дану узете биопсије);
- ниво прогестероне већи од 31,8 nmol/l;
- цитохормонски налаз доминације прогестероне.

Критеријуми за дијагностиковање дефекта лутеалне фазе:

- нижи ниво прогестерона 24. у односу на 21. дан менструалног циклуса;
- кашњење у сазревању ендометријума (најмање 2 дана, у два узастопна менструална циклуса), доказује се биопсијом ендометријума.

Од статистичких метода коришћене су методе дескриптивне статистике: сређивање података, табелирање, графичко приказивање.

Испитанице нису узимале никакве лекове пре и током студије. Све су дале сагласност за потребна испитивања.

## РЕЗУЛТАТИ

Испитано је 30 жена са хиперпролактинемијом и непознатим фактором неплодности. Хормонски налаз испитаница је приказан на табели 1

Са нормалним хормонским налазом и непознатим узроком неплодности било је 13 жена (43.3%), а 17 (56.7%) са хиперпролактинемијом.

**Табела 1.** - Хормонски налаз жена ( $n=30$ ).

Хормонски налаз	Број	%
- нормалан	13	43.3
- хиперпролактинемија	17	56.7
Укупно	30	100.00

Хормонски налаз жена са хиперпролактинемијом је приказан на табели 2.

**Табела 2.** - Хормонски налаз жена са хиперпролактинемијом ( $n=17$ ).

Телесна маса	нормалан		снижен		повишен	
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
- LH	14	82.4	1	5.9	2	11.7
- FSH	14	82.4	1	5.9	2	11.7
- Пролактин	0	0	0	0	17	100.0
- Прогестерон	2	11.7	23	76.6	2	11.7

У свих 17 (100%) жена ниво пролактина седмог, четрнаестог, и двадесетпрвог дана менструалног циклуса био је изнад нормалног. Код 14 жена (82,4%) ниво пролактина био је благо повишен, од 500 - 1500 mU/l. Само је код 3 жене (17,6%) ниво пролактина прелазио 2500 mU/l.

Код свих жена је урађен TSH, T3, T4. Налази су били у границама нормале.

**Табела 3.** - Хистолошки налази биопсије ендометријума у односу на хормонски статус ( $n=30$ ).

Хистолошки налази	Нормалан хорм. статус		Хиперпролактинемија		Укупно	
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
- Phasis secretionis	10	76.9	8	47.0	18	60.0
- Phasis proliferat.	1	7.7	2	11.8	3	10.0
- DLF	2	15.4	5	29.4	7	23.3
- Desquamatio irreg.	0	0	2	11.8	2	6.7

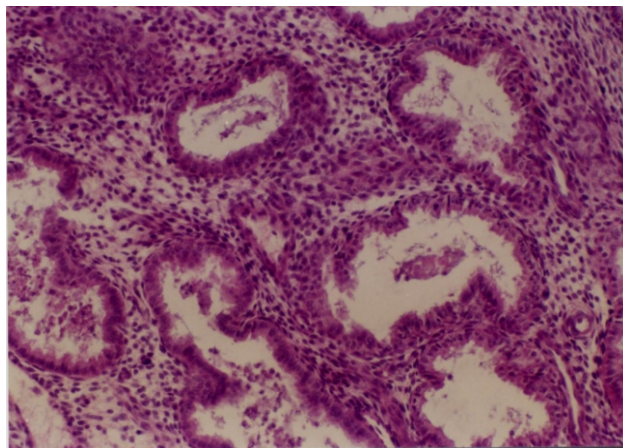
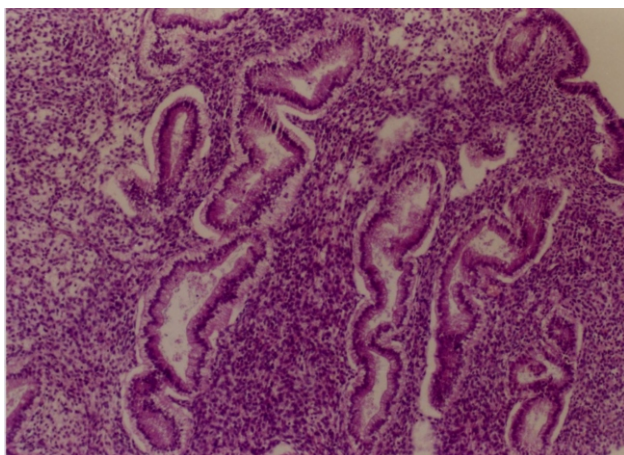
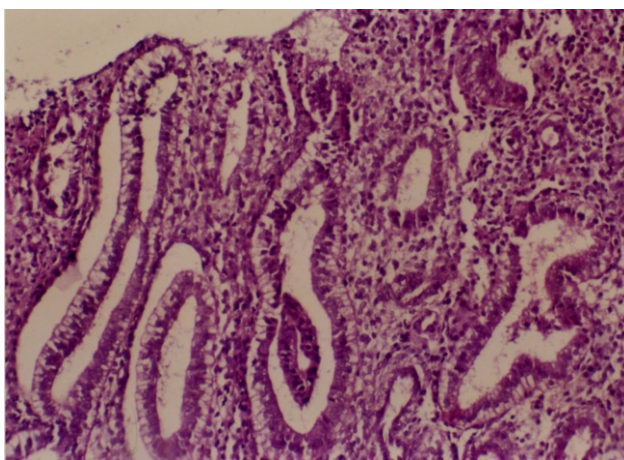
Најчешћи хистолошки налаз (60%) био је ендометријум у фази секреције (21 - 25 дан менструалног циклуса), који је указивао на овулацију и нормалну функцију жутог тела (слика 1).

Ендометријум у пролиферацији нађен је код 10 %, што је указивало на ановулаторан циклус.

Код 7 (23.3%) жена нађен је поремећај у сазревању ендометријума (дефект лутеалне фазе). Код 6 (85,7%) жена ендометријум је каснио у сазревању 2 дана (слика 2), а код једне (14,3%) 4 дана (слика 3).

У 6.7% дијагностиковано је нерегуларно сазревање ендометријума (desquamatio irregularis endometrii).

Код највећег броја (76.9%) испитиваних жена нормалног хормонског статуса и непознатог фактора неплодности ендометријум је указивао на правилно сазревање, а код хиперпролактинемије је исти налаз нађен код 47% жена.

**Слика 1.** - Ендометријум у секреторној фази, 24-25. дан циклуса, базално постављена једра жлезданих ћелија, секреција у лумену жлезда, едем стrome. HE, 200X.**Слика 2.** - Ендометријум у секреторној фази, 19. дан циклуса (биопсија узета 21. дана циклуса). Ендометријум касни у сазревању два дана. Једра се налазе у средини жлезданих ћелија. HE 200X**Слика 3.** - Ендометријум у секреторној фази, 17 дан циклуса (биопсија узета 21. дана). Ендометријум касни у сазревању 4 дана. Једра се налазе у ајикалном делу жлезданих ћелија. HE 200X

Дефект у сазревању ендометријума је код жена са уредним хормонским статусом био заступљен у 15.4%, а код жена са хиперпролактинемijом у 29.4%.

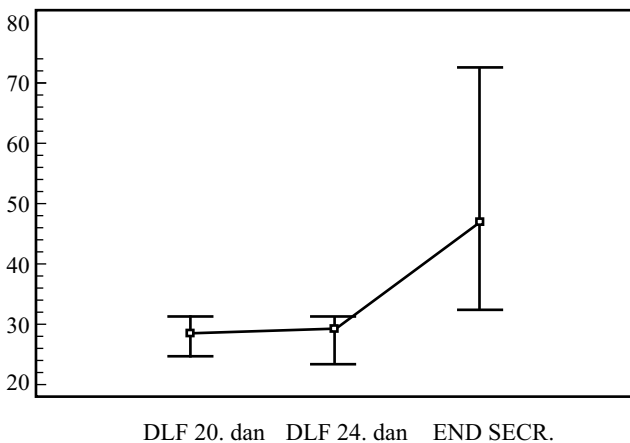
Ановулаторни циклус је имало 11.8% жена са хиперпролактинемijом и 3% са нормалним хормонским статусом.

**Табела 4.** - Цитохормонски налаз у секреторној фази менструалног циклуса код жена са овулацијом (нормалном функцијом жутог тела и DLF) ( $n=25$ ).

Цитохормонски налаз	Ендометријум у секрецији	
	Број	%
- доминација естрогена	0	0.0
- доминација прогестерона	25	100.0
Свега	25	100.0

**Табела 5.** - Средње вредности прогестерона код нормалне функције жутог тела (ендометријум у секреторној фази) и DLF ( $n=25$ )

Ниво прогестерона (nmol/L)								
DLF						Ендометријум у секреторној фази		
20. дан			24. дан					
Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.
20	20	100.0	31	100.0	55	100.0	106	100.0



**Графикон 1.** - Ниво прогестерона код нормалне функције жутог тела и ДЛФ.

Средња вредности нивоа прогестерона 20. дана менструалног циклуса код жена са ДЛФ је била 30 nmol/l, а 24. дана 28.8 nmol/l, што је дијагностички важно за DLF.

Средња вредност нивоа прогестерона код жена са хистолошким налазом ендометријума у фази секреције била је знатно виша (45.1 nmol/l) у односу на групу са неадекватним сазревањем ендометријума.

## ДИСКУСИЈА

Поремећај у сазревању ендометријума, током ове студије имало је 23,3% жена. Код већине жена са дефектом лутеалне фазе, изостаје преовулаторни скок FSH, који је неопходан да би се повећао број рецеотора за LH, и правилно сазревање фоликула. Као последица тога, долази до поремећаја у сазревању ендометријума (9, 10). Установљено је да је концентрација прогестеронских цитозол рецеотора значајно смањена код жена са успореним сазревањем ендометријума (4, 9, 11).

Најкориснија метода у дијагностици дефекта лутеалне фазе је биопсија ендометријума (6, 8).

Хистолошка дефиниција DLF подразумева дискрепанцу између хистолошке зрелости ендометријума и хронолошког доба у односу на почетак следећег менструалног циклуса. У око 80% случајева сазревање ендометријума касни за 2 дана (4). Резултати овог рада у складу су са изнетим подацима јер је у 85,7% ендометријум каснио у сазревању 2 дана, а само код једне жене (14,3%) 4 дана.

На поремећај лутеалне фазе најчешће се посумња у случајевима када је дужина менструалног циклуса нормална а неплодност необјашњива (1, 2, 9). У овом раду 15,4% жена са нормалним хормонским статусом имало је дефект лутеалне фазе.

Дефект лутеалне фазе имало је 29.4% жена са хиперпролактинемijом. Ови налази су у складу са подацима других аутора који истичу да је дефект лутеалне фазе више него случајан догађај у хиперпролактинемiji (1, 2, 3, 7, 9, 11). Они налазе да се дефект лутеалне фазе јавља као последица редукције LH рецеотора код хиперпролактинемije.

У евалуацији функције жутог тела у клиничкој пракси се данас користи поред биопсије ендометријума и одређивање концентрације прогестерона (4, 9, 11).

Постепен пораст а затим пад синтезе прогестерона у жутом телу са максималном концентрацијом у серуму у средини лутеалне фазе упућује на то да је неопходно узимати више узорака (свакодневно) да би се имао увид у секрецију прогестерона (6,9).

Одређивање нивоа прогестерона је добар показатељ функције лутеалне фазе. Уколико је ниво прогестерона 24. дана циклуса нижи од оног 20. дана циклуса у питању је неадекватна лутеална фаза. Средњи ниво прогестерона код жена са дефектом лутеалне фазе, у овом раду, износио је 28,8 nmol/l. 24. дана, а 30 nmol/l 20. дана менструалног циклуса. Ови резултати су у складу је са наведеним подацима из литературе и могу да укажу на поремећај функције жутог тела.

Матијашевић (6), истиче да су концентрације прогестерона веће од 31,8 nmol/l довољне да укажу на адекватну функцију жутог тела. Током наше студије адекватно сазревање ендометријума је било праћено средњим нивоом прогестерона од 45,1 nmol/l.

Накајима и сар. (7) су проучавајући дефект лутеалне фазе жена са хиперпролактинемijом нашли да је ниво прогестерона средином лутеалне фазе био мањи од 31,8 nmol/l. Средњи ниво прогестерона код жена са дефектом лутеалне фазе, у овом раду, је био нижи у односу

на групу жена са адекватним сазревањем ендометријума. Ови нивои су у складу је са наведеним подацима из литературе и могу да укажу на поремећај функције жутог тела.

Неки аутори повезују дефект лутеалне фазе са ендометриозом (6,8).

У овој студији није било жена са ендометриозом.

У овом раду, код свих жена са овулацијом, адекватном и неадекватном функцијом corpus luteum, цитохормонски налази су показивали доминацију прогестерона. Може се предпоставити да је због различите сензитивности таргет ткива нижи ниво прогестерона код DLF довољан да се испољи адекватан цитохормонски налаз (1).

## ЗАКЉУЧАК

Проспективном студијом обрађано је 30 жена са хиперпролактинемијом и непознатим узроком неплодности. На основу добијених резултата може се закључити:

- У тражењу узрока инфертилитета и оваријалне функције, поред клиничких испитивања (анамнезе, гинеколошког прегледа, ултрасонографског налаза), треба урадити и хормонски статус, биопсију ендометријума и цитохормонске анализе.

- Хистолошки доказ овулације је ендометријум у фази секреције. При хистолошком изјашњавању треба навести и дан лутеалне фазе менструалног циклуса којој хистолошка слика ендометријума одговара. Такав налаз нам указује на функцију жутог тела.

- Дефект лутеалне фазе је заступљен код 23,3% инфертилних жена. Јавља се у групи жена са непознатим узроком неплодности и хиперпролактинемијом.

- Биопсија ендометријума је метод избора при испитивању функције жутог тела.

- Код DLF ендометријум најчешће касни у сазревању 2 дана.

- Најнижи ниво прогестерона у серуму који указује на адекватну функцију жутог тела је 31,8 nmol/l.

- Дефект лутеалне фазе прати ниво прогесте-

рона нижи од 31,8 нмол/л. Ниво прогестерона 24. дана је нижи од 20. дана менструалног циклуса.

- Цитохормонска анализа може да укаже на овулацију, али не и на функцију жутог тела.

- Постоји висока сагласност хистолошких, и хормонских налаза у испитивању оваријалне функције и функције жутог тела.

Добијени резултати су битни у откривању узрока и терапији неплодности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Binart N, Helloco C, Ormandy CJ, Barra J, Clement-Lacroix P, Baran N. et al.: Rescue of preimplantatory egg development and embryo implantation in prolactin receptor-deficient mice after progesterone administration. *Endocrinology* 141:2691-2697, 2000.
2. Hampl A, Pachernik J, Dvorak P Levels and interactions of p27, cyclin D3, and CDK4 during the formation and maintenance of the corpus luteum in mice. *Biol Reprod* 62:1393-1401, 2000.
3. Jordan J., Craig K., Clifton DK., Soules MR.: Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical USE. *Fertil Steril* 62(1):54-62, 1994.
4. Kurman RJ.: Blaunsteins Pathology of the Female Genital Tract. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barselona, Budapest, 1994.
5. Kusuhara K.: Luteal function in infertile patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 167(1): 274-7, 1992.
6. Matijašević S.: Klinička reproduktivna endokrinologija. Ve-larta, Beograd, 1995.
7. Moelock FA., Moegny E.: Endometriosis and luteal phase defect. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 19: 171-6, 1993.
8. Nakajima T., Molloy MH., Oi RH., Ohlson KA., Azevedo RA., Boyers SP Clinical evaluation of luteal function. *Obstet Gynecol* 84: 219-21, 1994.
9. Prelević GM.: Klinička reproduktivna endokrinologija. Nauka, Beograd, 1996.
10. Speroff L., Glas RH., Kase NG.: Clinical Gynecologic endocrinology and infertility. Williams Wilkins Company, Baltimore, 27-93, 1978.
11. Wakim NG., Kim K., et al.: Cytosolic and nuclear progesterone receptor in normal and luteal phase defect endometrial cells. *Int J Fertil* 36: 162-6, 1991.