

## Bölüm 5

# Üreme Fizyolojisi

*Dr. Funda GÖDE  
Dr. Ahmet Zeki IŞIK*

Kadınlarda üreme sistemi dört majör kompartmandan oluşmaktadır. Bunlar hipotalamus, hipofiz bezi, overler ve fonksiyonel endometrium tabakasıdır. Her fonksiyonel kompartmanın da kendine ait spesifik bir fonksiyonu mevcuttur. Bu kompartmanlar arasında hormonların pozitif ve negatif geri bildirim ile giden bir ilişki mevcuttur ve hipotalamo-pitüiterovaryen(HPO) aksı olarak tanımlanmaktadır (1-2). HPO aksı ve üreme hormonları arasındaki sağlıklı ilişki kadın üreme fonksiyonunun temelini oluşturmaktadır.

### Üreme Hormonları

#### Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipotalamusun arkuat nukleusunda sentezlenir ve hipotalamo-hipofizyal portal damarlara salınarak ön hipofize ulaşır. Pulsatil olarak salınır ve yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. Hipofiz bezindeki gonadotrop hücreleri uyarak folikül stimulan hormon(FSH) ve Luteinizan hormon(LH) üretilmesini sağlar (3-5). Pulsatil olarak değil de sürekli salınım halinde ise reseptörü azaldığı için gonadotropin hormon üretimi sağlanamaz. Bu nedenle gonadotropinlerin üretiminde pulsatil salınım çok önemlidir. GnRH sadece pitüiter bezde değil nöral ve diğer dokularda da (over, plasenta..) etkilidir. Otokrin ve parakrin fonksiyonları vardır. Human chorionic gonadotropin(hCG) sekresyonunda, implantasyonda, hücre proliferasyonunda etkinliği olduğu düşünülmekte-

dir (6). Dekapeptit yapıda olan bu hormonun yapısı bir veya daha fazla aminoasitinin değiştirilmesiyle modifiye edilerek GnRH agonist veya antagonistlerin üretilmesi de sağlanabilmektedir (7-8).

#### Folikül stimulan hormon (FSH)

FSH heterodimer yapıda bir glikoproteindir ve ön hipofiz bezinde gonadotrop hücreler tarafından salınır. Uzun bir yarılanma ömrüne (yaklaşık 3-4 saat) sahiptir. Kadında FSH overyan foliküldeki granuloza hücrelerini ve korpus luteumdaki luteinize hücreleri uyarır. Foliküler gelişimdeki kritik düzenleyici hormondur. Foliküler gelişimi tek başına sağlayabilir. FSH genel olarak gelişen folikülden salınan artan östrojen seviyeleri ile baskılanır. FSH granuloza hücrelerindeki FSH reseptörüne bağlanır. Siklustaki seviyeleri genel olarak en yüksek seviyelerine menstruasyonun üçüncü günü ve midsiklusta ulaşır. FSH'a yanıt veren ve büyüyen primer folikül sayısı genel olarak kadının yaşına ve overlerdeki toplam oosit sayısına bağlıdır. Menopoz döneminde FSH'ı baskılayacak folikül mevcut olmadığı için FSH yüksektir.

#### Luteinizan hormon (LH)

LHda heterodimer yapıda bir glikoproteindir. Ön hipofiz bezindeki gonadotrop hücreler tarafından üretilir. FSH ve LH'nin  $\alpha$  subüniteleri benzerdir.  $\beta$  subüniteleri farklıdır ve reseptör spesifikliğini de  $\beta$  subünitesi sağlar (9). LH'nin yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakika olup oldukça kısadır. LH da pulsatil olarak salınır ve GnRH' in pulsatil salınımındaki

uterin fundustaki embryonik pole yapıştır. Trofoblastik hücreler endometrial epitele invaze olur. Stromal hücreler desidualize olur (19).

## Menopoz

Menopoz menstrual fonksiyonun bitimidir. 40 yaş öncesinde menopoz prematür overyen yetmezlik olarak değerlendirilir. Menopoz bir anda gerçekleşen bir olay değildir. Menopoz öncesi yaklaşık yedi yıl menstrual siklus uzunluğu değişkenlik göstermeye başlar. Foliküler faz kısalmır ve ovulasyon olmamaya başlar. Primordial folikül kaybı belirgindir. Gelişen foliküllerin azalması sonucunda steroid ve inhibin sentezinde azalma olur. Plazma FSH ve LH seviyeleri artmaya başlar. Menopoz sonrası menstrual siklus olmaz. Menopoz artmış gonadotropin seviyeleri ile birlikte yaklaşık 1 yıl adet görmemektir. Azalmış estradiol ve progesteron seviyelerine bağlı olarak fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Menopozun en karakteristik bulgusu periferik vazomotor dilatasyon ve terlemeye bağlı olarak düzensiz termojenik epizodlar halinde sıcak basmalarıdır (20). Geçici olarak GnRH, LH ve katekolamin artışına bağlıdır. Bu semptomlar eksojen estrogen kullanımıyla azalabilir(21). Estrogen eksikliğine bağlı olarak genitouriner bölgede ve meme dokusunda atrofi görülür. Estrogen ve progesteron eksikliğine bağlı olarak kemik kaybı gerçekleşir. Estradiol vitamin D sentezinde ve kalsiyum absorpsiyonunda ve kemik fonksiyonunu korunmasında önemli role sahiptir (22).

## Kaynaklar

1. Neill J et al., (Eds.) 2006. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, (Third ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
2. Female Reproductive Anatomy and Physiology. American Society an Reproductive Medicine. Continuing medical Education for Physicians Course.
3. Blackwell RE, Amoss M Jr, Vale W et al. Concomitant release of FSH and LH induced by native and synthetic LRF. *Am J Physiol* 1973; 224:170-175.
4. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et.al. Hypophysal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978; 202:631-633.
5. David L. Olive, Steven F. Palter, Juan Luis Giraldo Moreno. *Reproductive Physiology Berek Novak Gynecology*. Sixteenth Edition. Chapter seven 282-322.
6. Yu B, Ruman J, Christman G. The role of peripheral gonadotropin-releasing hormone receptors in female reproduction. *Fertil Steril* 2011; 95:465-473.

7. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994; 45:391-405.
8. Loy RA. The pharmacology and potential applications of GnRH antagonists.
9. Vaitukaitis JL, Ross JT, Bourstein GD. et al. Gonadotropins and their subunits: Basic and clinical studies. *Recent Prog Horm Res* 1976; 32:289-331.
10. Welt CK. The physiology and pathophysiology of inhibin, activin and follistatin in female-reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002; 14(3):317-23.
11. Son WY, Das M, Shalom-Paz E, Holzer H. Mechanisms of follicle selection and development. *Minerva Gynecol* 2011;63(2)89-102.
12. Wu JM, Zellinski MB, Ingram DK, Ottinger MA. Ovarian aging and Menopause: current theories, hypotheses, and research models. *Ex Biol Med (Maywood)* 2005;230(11): 818-828.
13. Schimids KLT, Kryger-Baggesen N, Byskov AG, Yding Andersen C. Anti-Mullerian hormone initiates growth of human primordial follicles in vitro. *Mol Cell Endocrinol*, 2005;234:87-93.
14. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121-155.
15. Scott R, Navot D, Hung Ching L, et al. A human in vivo model for the luteal placental shift. *Fertil Steril* 1991;56:481-484.
16. Hugh S. Taylor, Lubna Pal, Emre Seli. Regulation of menstrual cycle. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Ninth Edition. Wolters Kluwer. 351-430.
17. Sathananthan AH. Ultrastructure of human gametes, fertilization and embryos in assisted reproduction: a personal survey. *Micron*. 2013;44:1-20.
18. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Eng J Med* 2001;345:1400-8.
19. Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Reprod* 1995;10:1579-602.
20. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: Evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014;21(9):924-932.
21. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D et al. Effects of estrogens on sleep and physiological state of hypogonadal woman. *JAMA* 1979;242(22):2405-2407.
22. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):443-451.