

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ÜRİNER LUTEİNİZAN HORMON ÖLÇÜMLERİ İLE OVULASYON
ZAMANININ BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.FATMA HORASAN

ELAZIĞ - 1992

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
III- MATERYAL VE METOD	16
IV- BULGULAR	21
V- TARTIŞMA	31
VI- ÖZET VE SONUÇ	36
VII- KAYNAKLAR	37

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1- Menstrüel siklustaki periyodik hormon değişimleri	4
Şekil 2 - Ovulasyon zamanının LH eğrisiyle ilişkisi	6
Şekil 3 - Normal siklusta bazal temperatür eğrisi	10
Şekil 4 - Anovulatuvar siklusta bazal temperatür eğrisi	10
Şekil 5 - Hipertermik safhanın kısaldığı luteal yetersizlikte bazal temperatür eğrisi	10
Şekil 6 - Adet devresi ortasındaki ısı artışının yavaş ve kademeli olduğu luteal yetmezlikte bazal temperatür eğrisi	10
Şekil 7 - Kolorimetrik test kiti ile üriner LH pikinin saptanması	18
Şekil 8 - 26 no'lu olgumuz S.A' ya ait luteal yetmezlik örneği gösteren BBT kartı	24
Şekil 9 - 52 no'lu olgumuz N.E'ye ait ovulatuvar bifazik BBT kartı	26

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 - Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.	21
Tablo 2 - Olguların infertilite sürelerine göre dağılımı.	22
Tablo 3 - Spontan ve indükte ovulasyonlu siklusların olgu sayısına göre dağılımı.	22
Tablo 4 - Olguların histopatolojik inceleme sonuçları.	23
Tablo 5 - 26 numaralı olguya ait serum progesteron ve LH değerleri.	25
Tablo 6 - 52 numaralı olguya ait serum progesteron ve LH değerleri.	27
Tablo 7 - BBT'nin en düşük noktası ile LH Color'un renk değişikliği arasındaki ilişki. (0.Gün= Üriner LH piki)	27
Tablo 8 - 52 olguya ait serum progesteron ve LH ölçümlerinin ortalaması.	28
Tablo 9 - Luteal yetmezliği olan hastalara ait serum progesteron ve LH düzeyleri.	29
Tablo 10 - Serum LH ile üriner LH ölçümü yöntemlerinin karşılaştırılması	30

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yirmi yılda, insan repröduksiyonunun fizyolojik yapılarıyla ilgili birçok detaylar aydınlığa kavuşturulduğu halde, ovulasyon zamanının önceden tahmin ve tespit edilebilmesi için basit, güvenilir bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Klinik çalışmalar içinde bazal beden ısısı (BBT) ölçümleri ile servikal mukusun incelenmesinin pratik yöntemler olduğu görülmektedir. İdrar ve salyadaki östrojen, progesteron, luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ölçmek için hızlı ve kolay kullanılabilir steroid ölçüm kitlerinin yapılması ovulasyon zamanını tespit etmede faydalı olabilecektir (1).

Çalışmamızda ovulasyon tayini için kullanılan bazal beden ısısı, serum LH ve progesteron, endometrial biopsi sonuçları ile üriner LH ölçümleri sonuçlarını karşılaştırdık. Ayrıca bu testlerin artifisyel inseminasyon programlarındaki (spontan ovulasyonlu veya indüklenmiş ovulasyonlu sikluslar için) ovulasyon zamanının tam olarak saptanması işlemi için kullandık. Aynı işlem İnvitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi (IVF-ET) programlarında da çok önemlidir. Matür follikül oluşumunda, insan korionik gonadotropin (HCG) uygulanişından önce ve artifisyel inseminasyon zamanlaması için luteinizan hormonun muhtemel erken artmasından kaçınılması gereklidir (2,3).

Çalışmamızda spontan ve indüklenmiş (Human Menopozal Gonadotropin (HMG) veya klomifen sitrat ile) ovulasyonlu sikluslarda artifisyel inseminasyon zamanının saptanmasında idrarda LH pikinin zamanının belirlenmesi için kolorimetrik olarak üriner LH pikini ölçen test kitini kullandık. İdrarda LH seviyelerini gösteren renk skalasıyla, serum LH seviyeleri arasındaki korelasyonu inceledik.

LH'nin serum değerinin tayin edilmesine göre, riner LH tayininin birkaç avantajı vardır. Hasta riner LH testini kendi başına evde yapabilir. Ayrıca riner LH değerleri, serumda olduğu gibi epizodik sekresyonlardan da etkilenmez (4,5,6).

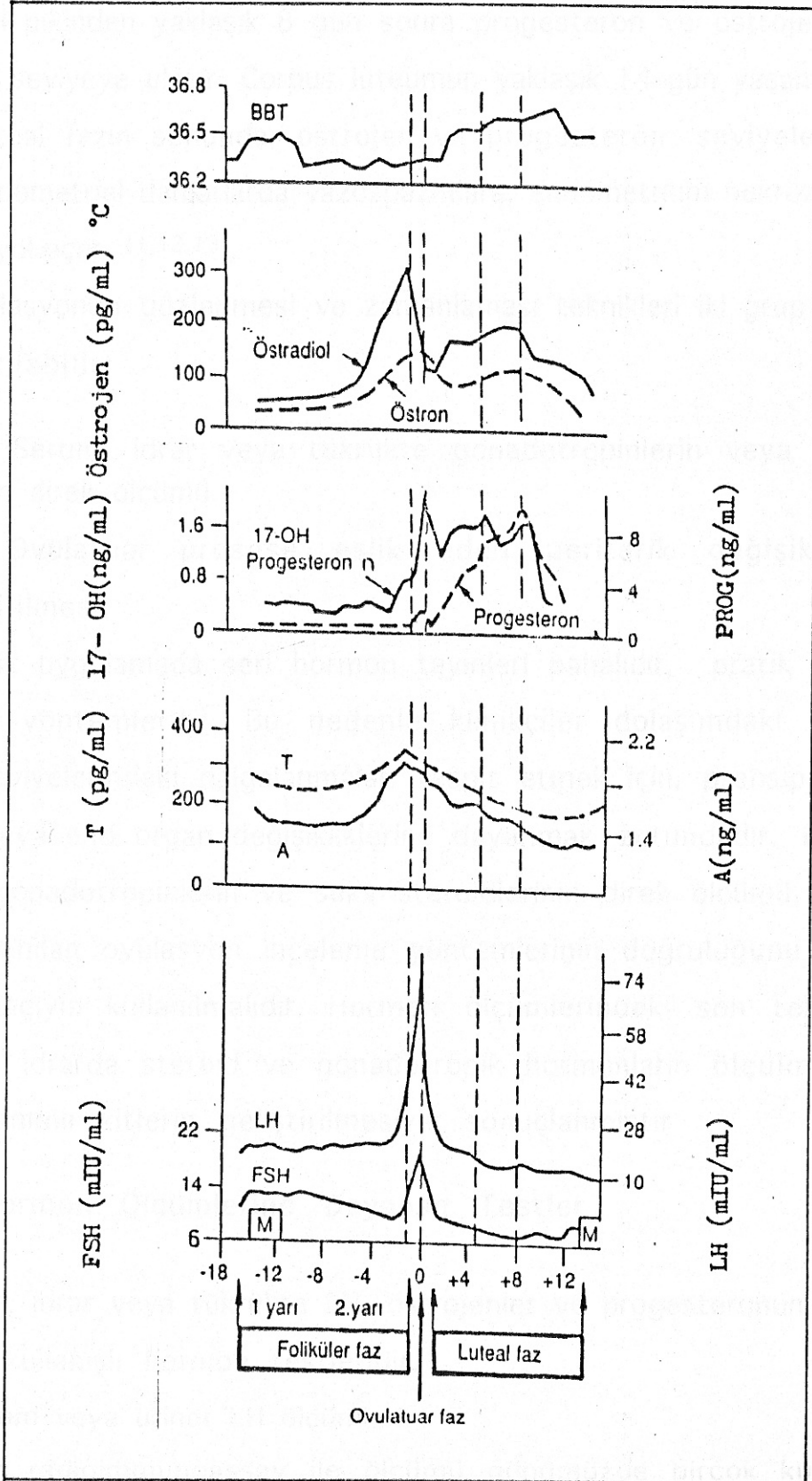
Geçmiş yıllardan bu yana bazal beden ısısı ölçümleri, ultrasonla foliklometri, idrar ve serumda hormon analizleri, servikal mukus değişiklikleri, endometrial biopsi gibi yöntemler ovulasyon tayininde kullanıldı. Bizim kliniğimizdeki uygulamalar da aynı doğrultudadır. Bunların arasında preovulatuvar LH artışının belirlenmesi güvenilir bir yöntem olarak tanınmiştır (2,7). Üriner LH artışının ev ortamında bile hızlı bir şekilde tesbit edilebilmesi, serum LH tayinlerinin güçlüğünü ortadan kaldıran pratik bir yöntem olarak geliştirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; ovulasyon tayini ve zamanının belirlenmesinde kullanılan dört parametre (bazal beden ısısı, serum LH ve progesteron, endometrial biopsi) sonuçlarının riner LH lçmleri sonuçları ile karşılaştırılarak araştırılmasıdır.

Tüm hastalarda ovulasyonun varlığı, luteal faz progesteron seviyeleri ve endometrial biopsi örnekleri ile doğrulandı.

GENEL BİLGİLER

Over folikülünün maturasyonu, hipofiz ön lobundan salgılanan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormonun (LH) salınımı, hipotalamusta pulsatil tarzda üretilen gonadotropin releasing hormon (GnRH) tarafından kontrol edilir. Mens siklusu sırasındaki FSH ve LH salınımının yapısı ortaya konmuştur ve şekil 1' de gösterilmiştir. Foliküler fazın birinci bölümünde, serum FSH ve LH'ı, folikül gelişimi ile birlikte artmaya başlamaktadır. Geç folikül fazında FSH düzeyi düşerken, LH seviyeleri bütün folikül fazı boyunca yükselmeye devam etmektedir. LH aktivitesinin yavaş yavaş yükselmesine eşlik edecek şekilde LH pulslarının frekansında bir artış olmaktadır. Ovulasyon fazı, LH pikinin doruk yaptığı, LH'ın hızlı ve belirgin bir artışıyla karakterizedir. Ovulasyon genellikle, LH'ın kabarmasından sonra 16-24 saat içerisinde meydana gelmektedir (7,8,9,10,11). Siklusun ortasında FSH'da artar, fakat bu artış daha az derecededir. Hem FSH hem de LH seviyeleri luteal faz sırasında gittikçe azalır (1,7,8,9,10,12). Gelişen folikül artan miktarlarda östradiol, östron ve diğer steroidleri sentezler. Serum östradiolu, LH kabarmasından yaklaşık bir gün önce bir pik yapar. Geç proliferatif faz sırasındaki östrojenlerde meydana gelen artışın preovulatuvar LH kabarmasını tetiklediğine ve bunu da ovulasyonun takip ettiğine inanılmaktadır. Foliküler faz sırasındaki serum progesteron düzeyi ihmal edilebilir seviyededir. LH kabarmasını izleyen 6 saat içerisinde, granulosa hücreleri lüteinleşir ve başlangıçta folikül sıvısına, sonra da vena ovarii ve genel dolaşıma progesteron salgılamaya başlar. Periferik kandaki progesteron konsantrasyonundaki artış genellikle 12 saat içerisinde gözlemlenebilir. (Ovulasyondan yaklaşık 24 saat önce). Ovulasyondan sonra folikül çok fazla vaskülarize olur ve corpus luteum



Şekil 1: Menstrüel siklusa ilişkin periyodik hormon değişimleri. Ölçümü, LH piki merkez olarak (0) alınmıştır.

gelişerek artan miktarlarda progesteron ve aynı zamanda östrojen salgılar. LH pikinden yaklaşık 8 gün sonra progesteron ve östrojen çıkışı maksimum seviyeye ulaşır. Corpus luteumun yaklaşık 14 gün yaşam süresi vardır. Luteal fazın sonunda, östrojen ve progesteron seviyelerindeki düşme, endometrial damarlarda vazospazmlara, endometrium nekrozuna ve kanamaya yol açar (1,12,13).

Ovulasyonun gözlenmesi ve zamanlaması teknikleri iki grup altında sınıflandırılabilir:

1- Serum, idrar veya tükürükte gonadotropinlerin veya steroid hormonların direk ölçümü.

2- Ovulatuvar prosese eşlik eden periferik değişikliklerin değerlendirilmesi.

Klinik uygulamada seri hormon tayinleri pahalıdır, pratik değildir ve invaziv yöntemlerdir. Bu nedenle klinikçiler dolaşımdaki steroid hormon seviyelerindeki dalgalanmaları tespit etmek için, prensip olarak periferik veya end organ değişikliklerine dayanmak zorundadır. Bununla birlikte, gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin direk ölçümü, yaygın olarak kullanılan ovulasyon inceleme yöntemlerinin doğruluğunu tespit etmek amacıyla kullanılmalıdır. Hormon ölçümlerindeki son teknolojik gelişmeler, idrarda steroid ve gonadotropik hormonların ölçülmesinde kolay kullanımlı kitlerin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır.

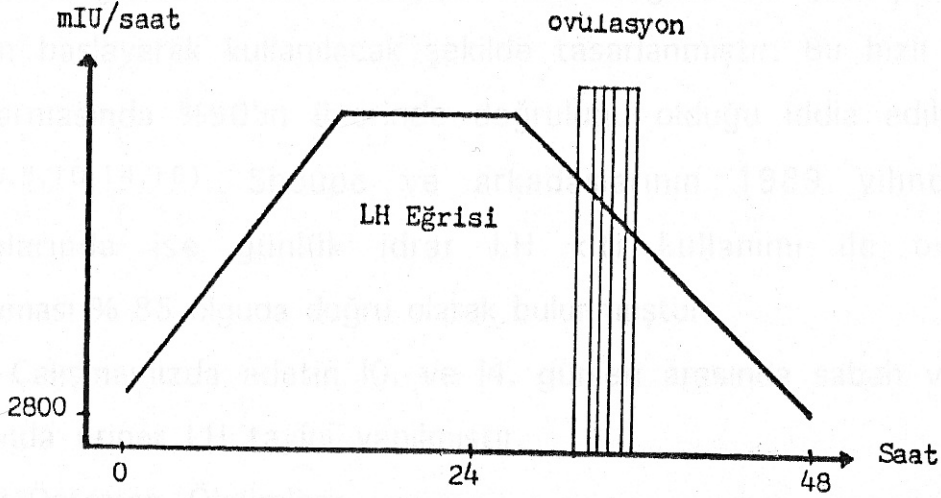
A-Hormon Ölçümlerine Dayanan Testler

Serum, idrar veya tükürükte LH, östrojenler ve progesteronun günlük ölçümleri, kullanışlı hormon testleridir.

1-Serum veya üriner LH ölçümleri:

LH'in radioimmunoassay ile ölçümü günümüzde birçok kuruluştta yapılabilmektedir. Siklus ortasında yapılan serum LH'in günlük ölçümü, gerçek ovulasyondan önce olduğu tahmin edilen LH kabarmasını tespit

edebilir. LH eğrisi siklusun foliküler fazının sonlandığını ve yakında ovulasyon olacağını gösteren önemli bir kriterdir (5,6,7,9,10,11,14). LH eğrisi ortalama 48 saat kadar devam eder. Eğrinin başlangıcından yaklaşık olarak 34 - 35 saat sonra ise ovulasyon olur (8,12,15). Ovulasyon zamanının LH eğrisi ile ilişkisi şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil: Ovulasyon zamanının LH eğrisi ile ilişkisi.

Serum LH'nin normal değerleri 5-20 mIU/ml. olmasına karşın, bu değerler ovulasyon sırasında üç kat artış gösterir (11).

Çalışmamızda serum LH tayinini siklus ortasından adet 14 ve 21. günlerinde olmak üzere iki kez yaptık. Pek çok makale serum LH ile üriner LH arasında yüksek derecede korelasyon olduğunu bildirmektedir (5). Seri kan örneklerinin alınması birçok hasta için pahalı ve invaziv bir yöntemdir. Üriner LH ölçümü çok daha basittir ve sekresyondaki herhangi

bir epizodik varyasyonu tamamlama avantajına sahiptir. LH'in idrara çıkmasında 6-7 saatlik bir gecikme olduğuna dair bir takım kanıtlar vardır. Fakat bu gecikmenin pratik bir önemi yoktur. Preovulatuvar LH artışının kadınların büyük bir çoğunluğunda sabahın erken saatlerinde sirkadyan bir insidans gösterdiği sanılmaktadır (1,11). Çalışmamızda birikmiş sabah ve akşam idrarlarında kolorimetrik idrar analizinde LH piki olup olmadığı incelenmiştir.

Monoklonal antikor teknolojisindeki gelişmelerle, üriner LH'in hızlı ölçümü için bir çok kitler kullanılır hale gelmiştir. Bu kitler enzim immün assay teknikleri (EIA) esas alınarak yapılmıştır. Bunlar hastanın kendi evinde günde iki kez ovulasyonun tahmini gününden yaklaşık dört gün önceden başlayarak kullanılacak şekilde tasarlanmıştır. Bu hızlı EIA'ların LH kabarmasında %90'ın üzerinde doğruluğu olduğu iddia edilmektedir (1,2,4,6,9,10,14,16). Shoupe ve arkadaşlarının 1989 yılındaki bir çalışmalarında ise günlük idrar LH kiti kullanımı ile ovulasyon zamanlaması % 85 olguda doğru olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda adetın 10. ve 14. günleri arasında sabah ve akşam idrarlarında üriner LH tayini yapılmıştır.

2-Östrojen Ölçümleri:

Serum östradiolu (E_2), LH kabarmasından yaklaşık bir gün önce ve ovulasyondan 37 saat önce karakteristik bir pik sergiler (1,7,10). Siklusun ortasında, serum östradiolun yapılan seri ölçümleri, ovulasyon zamanını oldukça doğru bir şekilde verebilir (1,7,10). Serum E_2 için hızlı RIA mümkündür. Fakat zaman alıcı ve pahalıdır. Üriner östrojen ölçümleri, ovulasyon zamanını tesbit için kullanılabilir. Östrojen pikinden sonraki gün, (LH kabarması günü) maksimum fertilité günü olduğuna inanılmaktadır.

Çalışmamızda östradiol ölçümleri bir kriter olarak ele alınmamıştır.

3- Progesteron Ölçümleri:

Serum progesteronun RIA ile ölçülebilmesi, ovulasyonun belgelenmesinde daha sağlıklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Serum progesteron seviyeleri foliküler faz sırasında genellikle 1 ng/ml. daha azdır. Serum progesteron artışı, LH artışıyla birlikte başlar ve LH pikinden yaklaşık sekiz gün sonra 10 ng/ml.den daha fazla bir pike yaklaşır. Sekresyon fazında 5 ng/ml.den daha fazla bir progesteron seviyesi bir çok araştırmacı tarafından ovulatuvar sikluslarla tutarlı olarak değerlendirilir(1,3).

Çalışmamızda siklusun 14 ve 21.günlerinde progesteron ölçümleri yapılmış olup, 5 ng/ml.nin üstündeki değerler ovulasyonun varlığına kanıt olarak alınmıştır.

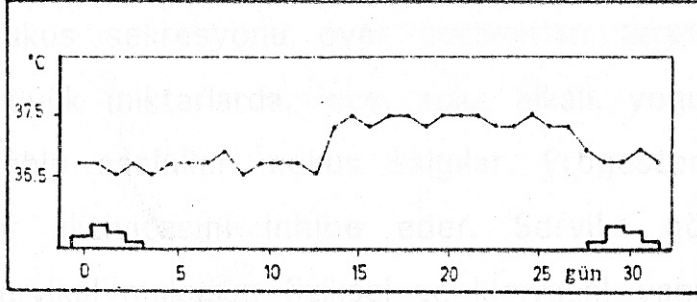
B-Periferik ve Sistemik Değişikliklere Dayanan Testler

1-Bazal Vücut Isısı: 1904 yılında Van de Velde, menstrüel siklus sırasında bazal seviyede elde edilen vücut sıcaklığının bifazik bir yapı gösterdiği gözlenmiştir. Bazal vücut ısısının (BBT) takip edilmesinin ovulasyon incelenmesindeki en basit ve pratik yollardan biri olduğu bulunmuştur. Pratikte kadınlara her sabah yataktan kalkmadan önce veya 6-8 saatlik inaktif bir dönemden sonra bir bazal termometreyle oral, vaginal veya rektal ısıları alması söylenmektedir. Ovulatuvar sikluslarda ısı kaydı tipik bir bifazik bir yapı gösterirken anovulatuvar sikluslarda monofazik kalmaktadır. Bir preovulatuvar ani iniş (muhtemelen östrojen pikiyle tutarlı olarak) genellikle gözlemlenir, fakat sabit değildir (5,17,18).

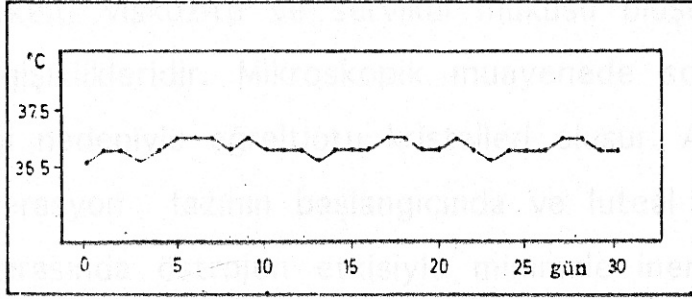
Normal olarak menstruasyondan sonra ve proliferasyon fazı boyunca ateş 36.3°C ile 36.8°C arasında seyreder; ovulasyon sırasında kadınların bir bölümünde ısı düşer. Bir iki gün sonra corpus luteumda oluşan progesteronun ısı uyarıcı etkisiyle 0,4-0,7°C arasında yükselir ve

menstruasyondan kısa bir süre öncesine kadar 36,9-37,4°C arasında seyreder. Bu hipertermik plato normal olarak 10-14 gün sürer (Şekil 3).

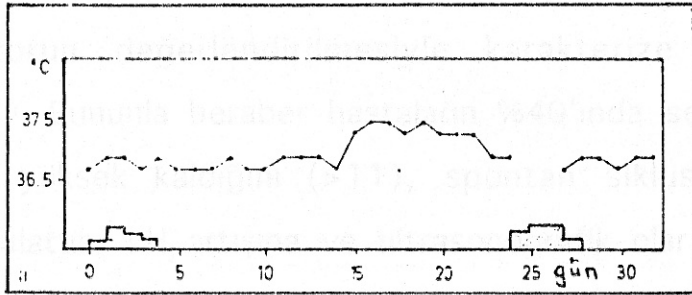
Monofazik eğride yükselme olmaz. Bu durum vakaların çoğunda ovulasyonun oluşmadığının işaretidir (Şekil 4). Ancak bazen normal bir corpus luteum ve uygun progesteron salgılanmasına karşın termik etki gözlenmeyebilir. Diğer bir sapma ise, hipertermik safhanın 10 günden kısa sürmesidir ki, burada postovulatuvar ısı yükselişi 1-2 gün yerine kademeli olarak 3-6 gün sürebilir. Her iki durum da corpus luteumun faaliyetinin yetersiz olduğunu yani luteal yetmezliğin mevcut olduğunu gösterir (18), (şekil 5,6). BBT artışı ovulasyondan biraz önce veya birlikte olmakta ve overden artan progesteron üretimiyle uygunluk göstermektedir. BBT'deki yükselme serum progesteronunda 5 ng/ml. veya daha fazla bir artışa karşılık gelmektedir (6). BBT kaydı, ovulasyon gününü önceden haber vermemekte, fakat ovulasyonun mevcudiyetini oluşturduktan 2 veya 3 gün sonra desteklemektedir (5,8,17,19,20). Bifazik BBT genellikle ovulatuvar siklus gösterirken, monofazik BBT bazı ovulatuvar siklularda gözlenebilmektedir. Bu vakalarda, progesteronun ovulatuvar seviyelerine termojenik cevabın olmamasının nedeni bilinmemektedir. Isıdaki artış progesterona sekonder olarak oluşmaktadır. Primer nedeni, bir termojenik nöral hormon olan norepinefrinin üretiminin ve salgılanmasının artmasıdır. İnfertilite değerlendirilmesinde; hastaya bir kaç ay boyunca bütün bir menstrüel siklus için BBT kaydını yapması söylenmelidir. Bu işlem hem ovulasyonun belgelenmesi, hem de ovulatuvar procesin normal olup olmadığını tespit etmek içindir. Uzamış bir foliküler faz ve kısa luteal faz (12 günden az) infertiliteye yol açan faktörler olabilir.



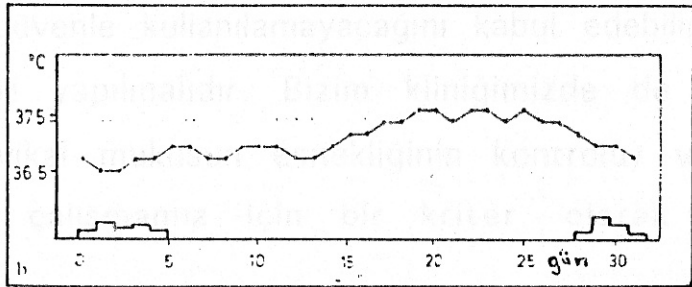
Şekil 3: Normal siklusta bazal temperatur eğrisi



Şekil 4: Anovulatuvar siklusta bazal temperatur eğrisi



Şekil 5: Hipertermik safhanın kısaldığı luteal yetersizlikte bazal temperatur eğrisi.



Şekil 6: Adet devresi ortasındaki ısı artışının yavaş ve kademeli olduğu luteal yetersizlikte bazal temperatur eğrisi.

2-Servikal Mukus İncelenmesi:

Servikal mukus sekresyonu over hormonları tarafından regüle edilir. Östrojen büyük miktarlarda, ince, sulu, alkali, yoğun ve sperm reseptivitesine sahip aselüller mukus salgılar. Progesteron, servikal epitelin sekretuar aktivitesini inhibe eder. Serviks görünümündeki değişiklikler ve servikal mukusun fiziksel ve kimyasal yapısı ovulasyon zamanını tespit etmek için yaygın olarak kullanılan bir çok teste temel teşkil eder. Bunlar; serviksin görünümü, midsiklus mukoresi, kristalleşme (ferning), spinbarkeit, viskozite ve servikal mukusu oluşturan bir çok yapının siklik değişiklikleridir. Mikroskopik muayenede sodyum klorür oranının yüksekliği nedeniyle eğreltiotu kristalleri oluşur. Ayrıca lökosit miktarı da, proliferasyon fazının başlangıcında ve luteal faz'la yüksek olup ovulasyon sırasında östrojen etkisiyle minimale iner. Serviks ve mukustaki bu incelemeler, ovulasyon zamanını belirlemek için yeterli değildir. İhsler ve arkadaşları serviks ve servikal mukustaki pekçok değişikliğin puanlanması ve bunların toplanmasıyla elde edilen 0-15 arasında bir skorun değerlendirilmesiyle karakterize bir sistemi geliştirmişlerdir (7). Bununla beraber hastaların %40'ında servikal skorun beş gün süreyle yüksek kaldığını (>11), spontan sikluslu hastaların %20'sinde ise ovulatuar LH artışına ve ultrasonografik olarak saptanmış ovulasyona rağmen, servikal skorun altıdan küçük olarak seyrettiğini göstermişlerdir (7). Buna dayanarak serviks ve servikal mukus değişikliklerinin güvenilir olmadığını ve ovulasyon zamanının belirlenmesinde güvenle kullanılamayacağını kabul edebiliriz. Ek olarak hormon analizleri yapılmalıdır. Bizim kliniğimizde de rutin olarak spinbarkeit (servikal mukusun esnekliğinin kontrolü) ve fern testi yapıldığı halde, çalışmamız için bir kriter olarak incelemeye alınmamıştır.

3-Endometrium Biyopsisi:

Luteal fazdaki endometrial salgı aktivitesi genellikle ovulasyonu ve corpus luteum oluşumunu ortaya koyar. Ovulasyon tayininde retrospektif bir değeri vardır. Biyopsi ile luteal yetmezlik tanısı konulabilir (5,21,22). Endometrium ovulasyon ile birlikte progesteron etkisiyle sekresyon fazına geçmektedir ve sekretuar değişiklikler her gün farklı bir histolojik görünüm sergilemektedir. Endometrial biyopsinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Labadi 24.gün, de Brux 21-23. gün, Schangold ve Cumming ise beklenen ovulasyon gününden iki gün önce yapılması gerektiğini ifade etmektedirler. Son zamanlarda beklenen menstruasyondan iki gün önce yapılan endometrium biyopsilerinin durumu aktaran en iyi zamanlama olduğu kanısı yaygınlaşmaktadır.

Çalışmamızda beklenen menstruasyon gününden iki gün önce endometrial biyopsi yaptık. Olgularımızdan alınan biyopsi gününe göre iki günden fazla bir histolojik görünüm farklılığı varsa luteal yetmezlik olarak değerlendirdik. Literatürde progesteron düzeyi ve endometrial biyopsi ile luteal yetmezlik tanısı konulamayacağına dair yayınlar da vardır. Bunun nedeni olarak prostoglandinlerin luteolitik etkileri gösterilmektedir (23,24). Literatürdeki bazı yayınlarda da endometrial biyopsi, BBT ölçümleri, östradiol piki ve midsiklus LH kabarması arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur (25).

4-Vaginal Sitoloji:

Vaginal hücre tablosu hormonal değişiklikleri çok iyi yansıtır ve dolayısıyla fonksiyonel sitodiagnostik için çok kullanışlı, basit ve ucuz bir yöntemdir. Vagen epiteli örtüsü yüzeysel, intermedier, parabazal ve bazal olmak üzere dört tabakadan oluşur. Erken folikül fazında yüzeysel hücreler intermedier hücrelere göre fazladır. Ovulasyon sırasında maksimal östrojen salgılanması etkisiyle yüzeysel hücreler tamamen ön

plana geçer. Luteal fazda östrojenlerin yanısıra progesteronun da salgılanması sonucu intermedier hücreler artar. Gebelikte de intermedier tabakadan türeyen naviküler hücreler çoğunluğu oluşturur. Diley ve arkadaşları ovulasyon zamanının tespit edilmesinde, vaginal smear metoduna değer vermişlerdir. Vaginal sitoloji ile serum gonodotropinleri, progesteron, üriner östrojenler ve pregnandiol arasındaki varyasyonu araştıran çalışmacılar göstermiştir ki, vaginal hücrelerin karyopiknotik indeksi (KPI), midsiklusa doğru yavaş yavaş artmakta ve LH kabarmasını izleyen günde pik yapmaktadır. Üriner östrojen piki LH kabarmasından bir gün önce gerçekleştiğinden ve ovulasyonun LH kabarmasından sonraki 24 saat içerisinde oluştuğu varsayıldığından dolayı, vaginal hücrelerin KPI piki ovulasyonla uygunluk göstermektedir (1,22,26,27). Çalışmamızda vaginal sitoloji, ovulasyon tayininde bir parametre olarak ele alınmadı.

5-Salya (Saliva):

Salya ve vaginanın elektriksel direnç ölçümünün ovulasyon zamanının saptanmasıyla ilgili bilgiler elde edilmesinde kullanıldığını A.T Fazleabas ve arkadaşları 1990 yılında bir çalışmalarında göstermişlerdir (28). Salya'daki alkalin fosfataz düzeyinin ovulasyon zamanında arttığını belirten kaynaklar vardır (27). Siklus sırasında salyadaki E₂ düzeyleri serumdaki düzeylerini paralellik gösterecek tarzda fluktuasyon gösterir (1,28).

6-Ultrasound:

" Real time " pelvik ultrasonu, foliküler büyüme, rüptür ve gerileme evrelerini monitorize etmede hızlı, güvenilir bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Bu yaklaşımla, ovulasyonu kanıtlamada iyi fakat kesin olmayan bir sonuç alınmaktadır. Her iki overde transvers ve longitudinal scan'lar yapılarak, her bir folikülün ortalama çapı hesaplanır. Eğer, folikül ortalama 18 ile 25 mm. bir çapa eriştiği ve arkasından ebat, şekil veya sonografik dansite değişikliği gösterdiği zaman, ovulasyonun

gerçekleşeceği kabul edilmektedir. Bu yöntem ile ovulasyon zamanının doğruluğunun %85 olduğunu gösteren kaynaklar vardır. Muhtemel hatalar, bariz bir şekilde rüptüre ve kollabe olmuş bir folikülde oositin kalması ve uygun olmayan hormon stimülasyonu sonucu olarak rüptüre olmamış bir folikülün gerilemesi sonucu ortaya çıkabilir. Ayrıca transabdominal problu ultrasonografi özellikle obes hastalarda yanıltıcı sonuçlar verir. Bu nedenle özellikle transvaginal problu pelvik ultrasonografi tercih edilmektedir (4,5,6,29). Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucu göstermiştir ki; folikül boyutunun ultrasonla ölçülmesi, ovulasyon zamanının tespit edilmesinde yararlı ve referans niteliğinde bir yöntem olup, kesin bir kriter niteliğinde olmadığından dolayı tek başına kullanılmaması gereken bir yöntemdir. Aynı zamanda doktora sürekli ziyaret yükümlülüğü getirir ve ekonomik değildir.

Çalışmamızda, vaginal problu ultrasonografi cihazımız olmadığından ultrasound ile folikülometriyi bir değerlendirme kriteri olarak ele almadık.

İnfertil kadınlarda ovulasyonla ilgili dökümantasyon elde edilmesi tedavinin ilk adımı olarak düşünülür. Ovulasyon zamanının belirlenmesi artifisyonel inseminasyon programları için de çok önemlidir. Ovulasyon olduğunun kesin kanıtı gebelik veya ovidukt'dan ovumun alınışının tespit edilmesidir. Corpus luteumun pelvik endoskopi veya laparotomi ile direk olarak gözlenmesi de ovulasyonun kesin kanıtıdır. Ovulasyonun muhtemel kanıtları ise, kanda ve idrarda gonadotropik hormon ölçümleri veya üreme sistemindeki periferal değişikliklerdir. Ovarian folikül gelişimi, hipofiz ön lobundan salgılanan FSH ve LH ile düzenlenir. FSH ve LH salgılanması da pulsatil olarak hipotalamustan salgılanan GnRH ile kontrol edilir. Menstrüel siklustaki periyodik hormon değişimleri şekil 1' de gösterilmiştir (1,13).

Menstrüel siklus hipotalamus-hipofiz-over aksında karşılıklı iletişimin oluşturduğu ve optimal bir dengenin varlığında, ovulasyonla karakterli tekrarlayıcı bir çalışma düzenidir. Sonuçta oluşan hormonal profil, endometrium, vagina, tubalar gibi genital traktusun hedef dokularında tekrarlayıcı fonksiyonel değişimler meydana getirir. Her siklus mens kanaması ile sonuçlanır. Adetin ilk günü menstrüel siklusun başlangıcı kabul edilir. Ortalama bir siklus 28 gün sürer (1,8,11,13,26,30,31,32,33).

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ağustos 1989-Temmuz 1991 tarihleri arasında infertilite yakınması ile başvuran 52 kadın incelemeye alındı. Siklusları 28-32 gün arasında ve yaş ortalaması 27 olarak tespit edildi. Spontan veya indüklenmiş ovulasyonlu sikluslarda üriner LH ölçümleri, midluteal serum LH ve progesteron ölçümleri (menstruasyonun 14. ve 21. günleri) , bazal beden ısısı ölçümleri ile luteal faz endometrial biopsileri yapıldı. Tüm hastalarda ovulasyonun varlığı, luteal faz progesteron seviyeleri ve endometrial biopsi örnekleri ile doğrulandı. Üriner LH ölçümleri, kolorimetrik olarak üriner LH ölçümü yapan bir test kiti ile gerçekleştirildi.

Ovulasyon oluşumu ve implantasyon zamanlarında üriner hormon seviyelerinin ölçümü, serumda günlük hormon analizlerinden çok daha kullanışlıdır. Ovulasyon tayini ve zamanlaması için hastanın kendisinin kullanabileceği üriner LH'ı ölçen kolorimetrik test kiti geliştirilmiştir. Çalışmamızda üriner LH tayinleri için kolorimetrik esasa dayalı bir test kitini kullandık. Bu testin yapılışı ise aşağıdaki şekildedir:

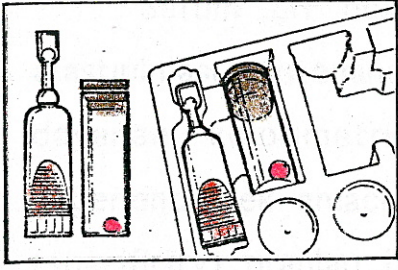
Tahmin edilen ovulasyon gününden (14. gün) 3 gün öncesinden başlayarak sabah idrarında (saat 08:00) ve akşam idrarında (saat:19:00) da üriner LH tayinleri yapıldı. Yani siklusun 11 ve 14. günleri arasında sabah ve akşam belirli saatlerde kolorimetrik test kiti ile üriner LH tayinleri yapıldı. Hastanın bir damla idrarı, bir damla miyarla karıştırıldı. Bu karışım kırmızımsı mor küre içeren test tübüne aktarıldı. Test tübünde 30 dakika içinde dekolorizasyon oluşması beklendi. Renk skalasıyla, yeni ortaya çıkan renk karşılaştırıldı. Negatif işaretli tüp resmindeki renkten daha soluk herhangi bir renk pozitif cevap olarak değerlendirildi.

Kırmızımsı mor rengin 30 dakika içinde gri beyaz bir renge dönüşmesi beklendi. Gri- beyaz renk oluştuğunda, LH yükselmesinin olduğu, yani ovulasyonun 24-36 saat içinde gerçekleşeceğini gösterdiği kabul edildi. (Şekil 7)

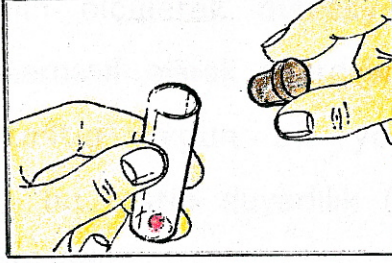
Hormon analizleri radioimmunoassay yöntemi ile gerçekleştirildi. Ölçümlerde Amersham firmasının kitleri kullanıldı.

Bazal beden ısısı ölçümleri için ise, hastalara tüm siklus günlerini içeren kartlar verildi. Menstruasyonun birinci gününden, diğer menstruasyonun başlangıcına kadar her gün sabah yataktan kalkmadan (saat 08:00'de olması tercih edildi) oral veya koltuk altı aldığı beden ölçümünü kaydetmesi istendi. Aynı kartta beden ısısını etkileyecek olaylar örneğin, antipiretik ilaç alımı, ateşli hastalık günleri belirlendi. Koitus ve menstruasyon günleri işaretlendi. Kartlarda bazal beden ısısının en alt noktası, ovulasyonun prediktörü olarak kabul edildi.

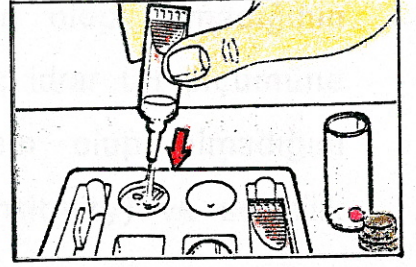
Yine aynı siklus içerisinde, beklenen menstruasyon gününden 2 gün önce hastaların endometrial biopsileri yapıldı. Örneğin 28 günlük sikluslar için biopsi, menstruasyonun 26. günü yapıldı. Bu işlem hastalara genel anestezi verilmeksizin ve servikal dilatasyon yapılmaksızın, karman enjektörü ve kanülleri ile gerçekleştirildi. Strich cüretaj veya probe cüretaj adı verilen bu işlem sırasında endometriumdan 1-2 cm.lik bir bant şeklinde materyal alındı. Bu materyel zedelenmeden alkolle tespit edilerek patolojik incelemeye gönderildi. Patoloğlara siklus günü ve materyelin hangi amaçla alındığı hakkında bilgi verildi. Özellikle ovulasyon tayini ve zamanlaması için gönderildiği belirtildi. Patoloji sonuçları "sekresyon fazında endometrium" ve alınan siklus günüyle uyumlu örneğin 28 günlük bir siklus için 26. gün bulguları şeklindeyse "ovulasyon olmuştur" kanısına varıldı. Materyelin alındığı siklus gününe göre en az iki günlük bir gecikme "luteal yetmezlik" olarak değerlendirildi (1,18,21,24)



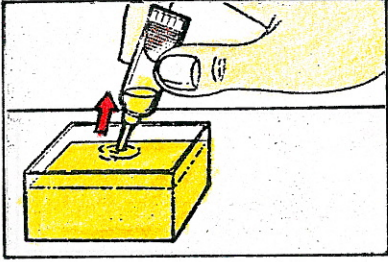
1. Kutudaki yedi plastik taşıyıcıdan biri alınır,



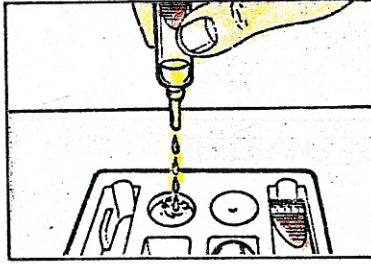
2. Taşıyıcıdan bir cam tüp çıkartılıp, tıpası açılır. İçindeki mor kürenin düşmemesine dikkat edilerek masaya konur,



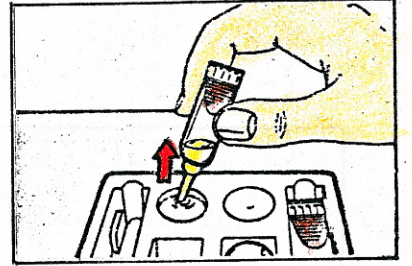
3. İçinde sıvı bulunan plastik damlatıcı alınır ve uç kısmı kıvrılarak kopartılır. Sıvının hepsi plastik taşıyıcıdaki yuvarlak karıştırma bölümüne boşaltılır,



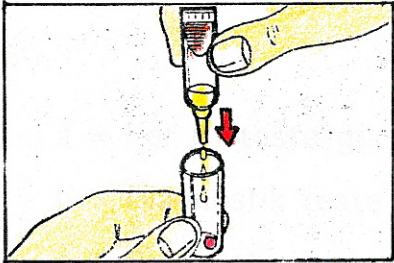
4. Boşalan damlatıcı içine bir miktar, kapta toplanan idrardan alınır,



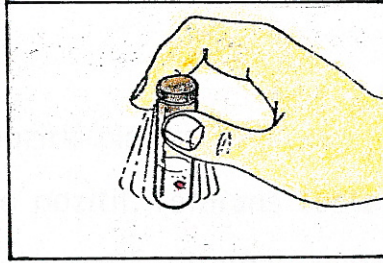
5. Dört damla idrar, içine sıvı boşaltılan karıştırma bölümüne damlatılır. Kalan idrar atılır,



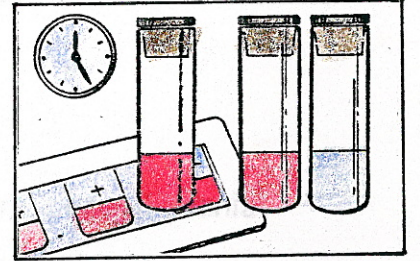
6. Karışım yeniden boş damlatıcıya çekilir,



7. Karışım açmış olduğunuz tüpe boşaltılır,



8. Tüp, mor küre erimeye kadar hafifçe çalkalanır,



10. 30 dakika bekledikten sonra tüpteki sıvının rengi renk skalasıyla karşılaştırılır. (-) işaretli tüp resmindeki renkten daha soluk herhangi bir renk (+) cevaptır. LH yükselmesinin olduğunu, yani yumurtlamanın 24 saat içinde gerçekleşeceğini gösterir.

Şekil 7: Kolorimetrik testle üriner LH tayini

Endometrial biopsi sonuçları diğer ovulasyon parametreleri ile karşılaştırıldı.

Serum LH düzeyinin ölçülerek ovulasyonun olup olmadığının araştırılması yöntemine alternatif olarak önerdiğimiz; idrar LH ölçümüne dayanan kolorimetrik testin uygun bir yöntem olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, bu testin duyarlılık (sensitivity) ve seçicilik (specificity) oranları hesaplandı.

Genellikle non-invaziv yöntemler olan, kolayca uygulanabilen ve tarama amaçlı kullanılan diagnostik testlerin geçerliliğinin (validity) değerlendirilmesini bir tablo yardımıyla özetleyecek olursak;

		REFERANS TEST	
		(+)	(-)
DIAGNOSTİK TEST	(+)	a	b
	(-)	c	d

a = Her iki teste göre pozitif olanlar

b = Diagnostik teste göre pozitif, referans teste göre negatif olanlar

c = Diagnostik teste göre negatif, referans teste göre pozitif olanlar

d = Her iki teste göre negatif olanlar

Duyarlılık (Sensitivity) = $a / a+c$

Seçicilik (Specificity) = $d / b+d$

Hastalara uyguladığımız testlerden üriner LH tayini için kullanılan kolorimetrik testi diagnostik test olarak, serum LH seviyesinin ölçülmesini ise referans test olarak aldık.

Luteal faz serum progesteron ve LH değerlerindeki artışın (birinci ve ikinci ölçümler arasındaki farklılık) anlamlı olup olmadığı, paired t testi (eşleştirilmiş t testi) ile değerlendirildi.

Yaş Grubu	Ortalama Progesteron (ng/ml)	Ortalama LH (IU/ml)
15-19	1.2	0.5
20-24	1.5	0.6
25-29	1.8	0.7
30-34	2.1	0.8
35-39	2.4	0.9
40-44	2.7	1.0
45-49	3.0	1.1
50-54	3.3	1.2
55-59	3.6	1.3
60-64	3.9	1.4
65-69	4.2	1.5
70-74	4.5	1.6
75-79	4.8	1.7
80-84	5.1	1.8
85-89	5.4	1.9
90-94	5.7	2.0
95-99	6.0	2.1

2024 yaş grubunda 11 olgu (51.1%), 25-29 yaş grubunda 21 olgu (100%), 30-34 yaş grubunda 24 olgu (100%), 35-39 yaş grubunda 6 olgu (100%) olmuştur.

Olguların hastaların yaşlarına göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza aldığımız 52 infertil olgunun yaşları 20 ila 39 yaş arasındaydı. Hastalara ait yaş profili tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1 - Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

YAŞ	Hasta Sayısı=n	%
20-24	11	21
25-29	21	40
30-34	14	27
35-39	6	12
Toplam	52	100

20-24 yaş grubunda 11 olgu (%21), 25-29 yaş grubunda 21 olgu (%40), 30-34 yaş grubunda 14 olgu (%27), 35-39 yaş grubunda 6 olgu (%12) bulunmuştur.

Olguların infertilite sürelerine göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 - Olguların infertilite sürelerine göre dağılımı.

HASTA SAYISI=n		İnfertilite süresi(Yıl)
	7	2.0
	9	3.0
	24	3.5
	12	5.5
Toplam	52	4.3 (Ortalama infertilite süresi)

Olguların infertilite sürelerine göre dağılımı şöyle bulunmuştur. Yedi olguda (%9) infertilite süresi iki yıl, dokuz olguda (%11) üç yıl, 24 olguda (%29) üçbuçuk yıl, 42 olguda (%51) beşbuçuk yıldır.

Hastaların ortalama infertilite süresi 4.3 yıl olarak bulundu.

Spontan veya indüklenmiş ovulasyonlu siklusların olgu sayısına göre dağılımı tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 - Spontan ve indüklenmiş ovulasyonlu siklusların olgu sayısına göre dağılımı.

Toplam Hasta Sayısı (n)	Spontan		Klomifen sitrat		HMG	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
52	40	77	7	13	5	10

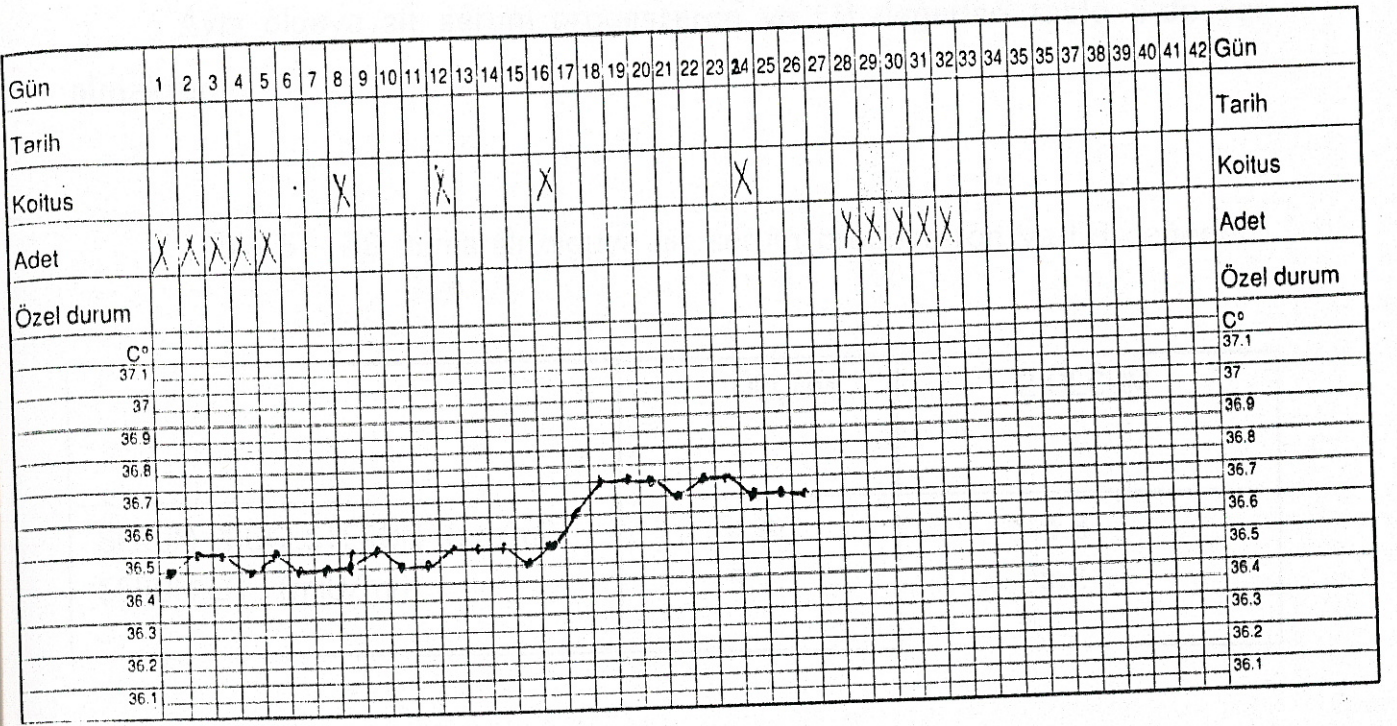
Yukarıdaki tabloya göre spontan ovulasyonlu 40 olgu (%77), klomifen sitratla ovulasyonu sağlanan 7 olgu (%13), HMG ile ovulasyonu sağlanan 5 olgu (%10) çalışmaya alındı.

Olgularımıza ait histopatolojik inceleme sonuçları tablo 4' de gösterilmiştir.

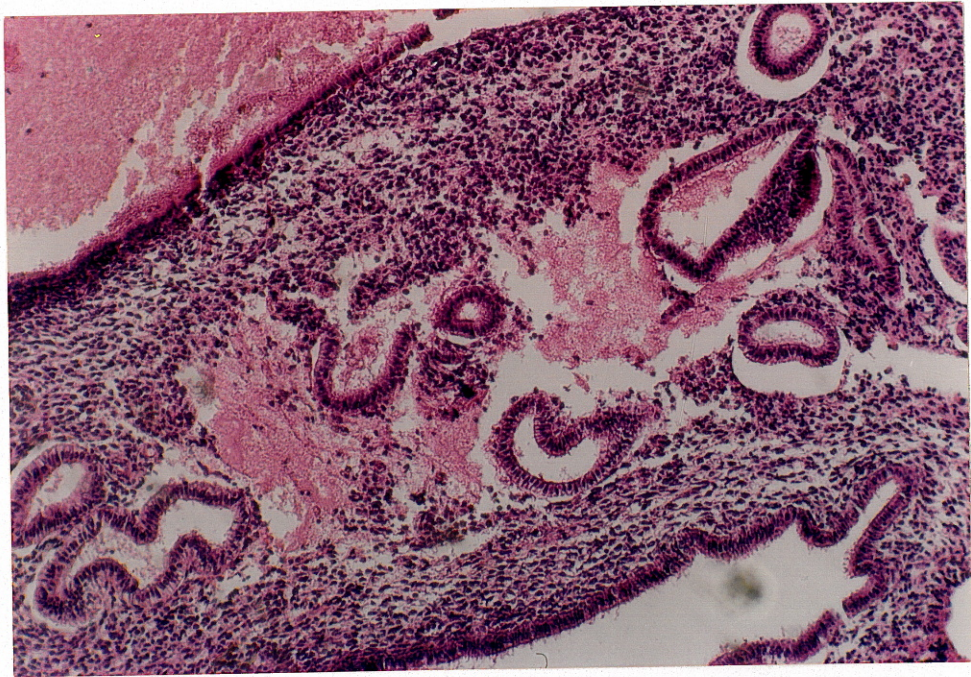
Tablo 4 - Olguların histopatolojik inceleme sonuçları.

	Hasta sayısı	%
Sekretuar Endometrium	48	92
Luteal yetmezlik gösteren endometrium	4	8
TOPLAM	52	100

Luteal yetmezlik örneği sergileyen 26 numaralı olgumuz S.A'ya ait BBT kartı (Şekil 8) ve histopatolojik görünüm (resim1) de gösterilmiştir.



Şekil 8: 26 no'lu olgumuz S.A' ya ait luteal yetmezlik örneği gösteren BBT kartı.



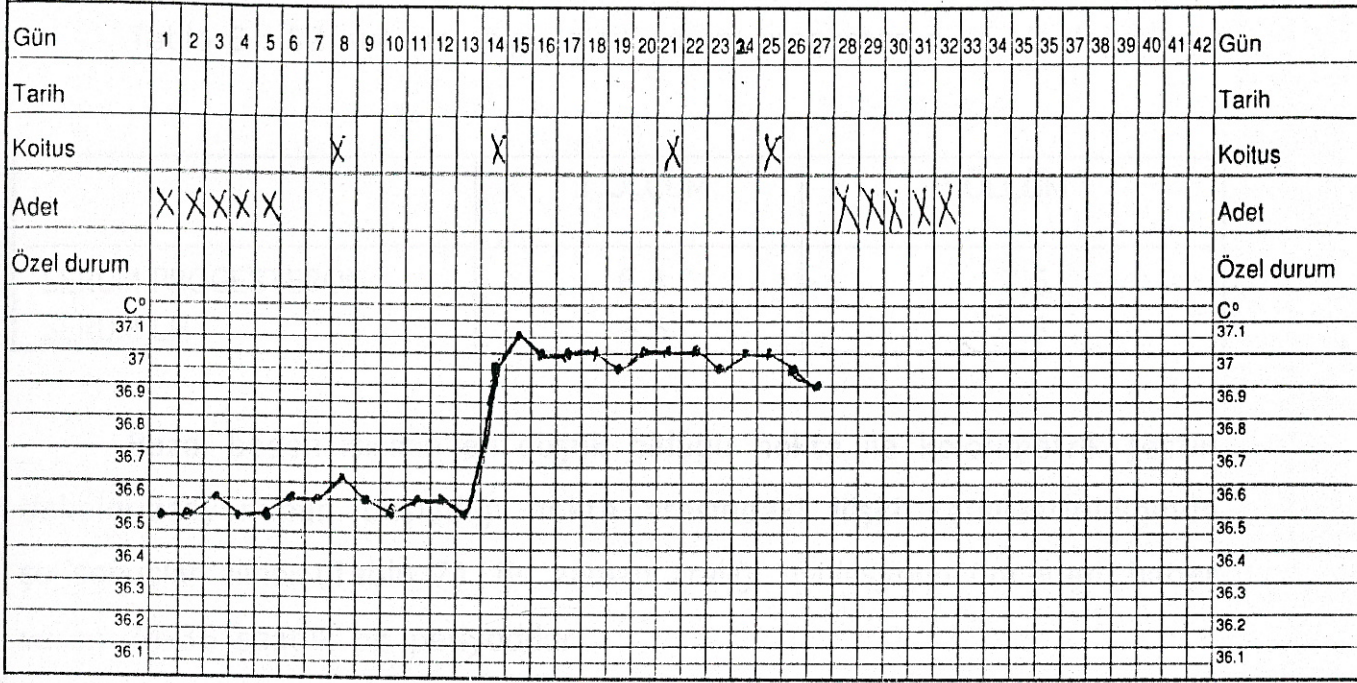
Resim 1: 26 no'lu olgumuza ait luteal yetmezlik gösteren histopatolojik görünüm.

Aynı olguya ait serum progesteron ve LH değerleri tablo 5'de yer almaktadır.

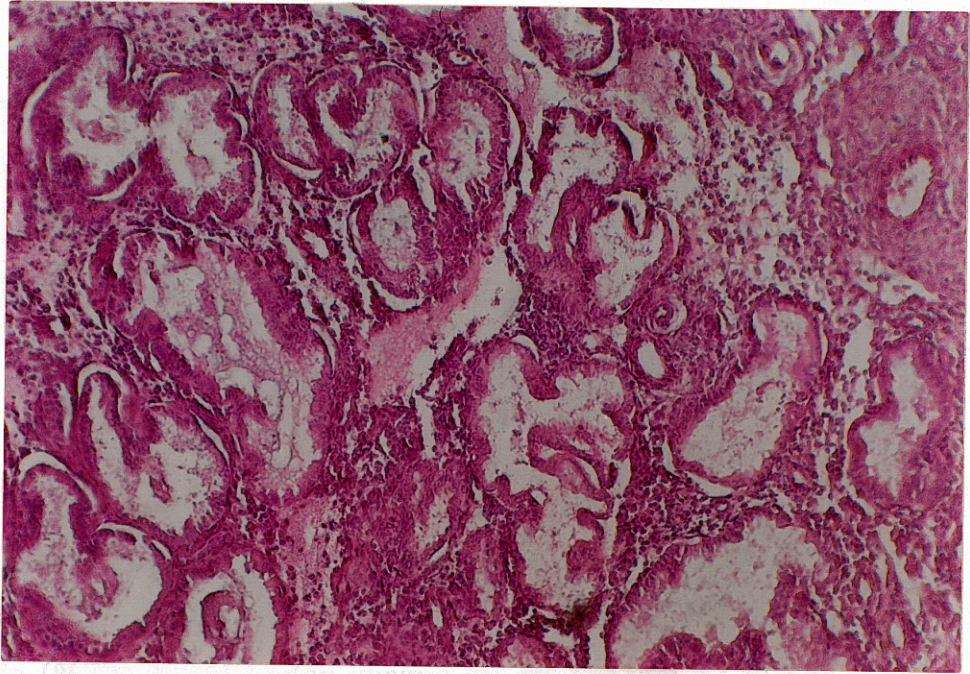
Tablo 5 - 26 numaralı olguya ait serum progesteron ve LH değerleri.

	1.ÖLÇÜM	2.ÖLÇÜM
SERUM PROGESTERON (ng/ml)	4.6	4.8
SERUM LH (mIU/ml)	5.1	5.2

Sekretuar endometrium örneği gösteren 52 numaralı olgumuz N.E'ye ait BBT kartı (Şekil 9) ve histopatolojik görünüm (Resim 2)'de gösterilmiştir.



Şekil 9: 52 no'lu olgumuz N.E'ye ait ovulatuvar bifazik BBT kartı.



Resim 2: Ovulatuvar siklus örneği sergileyen 52 numaralı olgumuz N.E' ye ait sekretuar endometrium görünümü.

52 numaralı olgumuza ait serum progesteron ve LH değerleri tablo 6'de yer almaktadır.

Tablo 6 : 52 numaralı olguya ait serum progesteron ve LH değerleri.

	1.ÖLÇÜM	2.ÖLÇÜM
SERUM PROGESTERON	6.4	7.5
SERUM LH	6.5	7.8

Bazal beden ısısının en düşük olduğu nokta ile kolorimetrik testin dekolorizasyonunun başladığı nokta arasındaki ilişki karşılaştırıldığında şu sonuçlar alındı (Tablo 7). Bu zaman aralığı ovulasyonu önceden haber veren 24-36 saatlik bir periyoddur.

Tablo 7 : BBT'nin en düşük noktası ile LH Color'un renk değişikliği arasındaki ilişki. (0.Gün= Üriner LH piki)

<u>-1.GÜN</u> n (%)	<u>0.GÜN</u> n (%)	<u>1.GÜN</u> n (%)	<u>2.GÜN</u> n (%)	<u>TOPLAM</u> n (%)
15 29	18 35	12 23	7 13	52 100

18 olguda (%35) bazal beden ısısının en alt noktası dekolorasyon gününde yani 0. günde tespit edildi. 15 olguda (%29) bazal beden ısısının en alt noktası -1.günde tespit edildi. Yani LH pikinden 1 gün önce ortaya çıktı. 12 olguda (%23) bazal beden ısısının en alt noktası +1.günde, yani LH pikinden 1 gün sonra ortaya çıktı. 7 olguda (%13) ise bazal beden ısısının en alt noktası +2. günde yani LH pikinden 2 gün sonra ortaya çıktı.

Menstruasyonun 14. ve 21. günlerinde alınan kan örneklerinde serum LH ve progesteron ölçümleri yapılan 52 olguya ait ölçümlerin ortalama değerleri tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8 - 52 olguya ait serum progesteron ve LH ölçümlerinin ortalaması.

	1.Ölçüm Ortalaması	2.Ölçüm Ortalaması
Serum Progesteron (ng/ml)	7.2 ± 1.8	8.3 ± 2.4
Serum LH (mIU/ml)	7.3 ± 1.6	8.7 ± 2.4

Luteal yetmezliği olan dört hasta belirlendi. Bu olguların luteal faz serum progesteron düzeyleri 5 ng/ml. nin altında ve endometrial biopsi sonuçlarında en az iki günlük bir maturasyon eksikliği mevcuttu. Luteal yetmezliği olan hastalara ait bulgular tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9 - Luteal yetmezliği olan hastalara ait serum progesteron ve LH düzeyleri.

Hasta	Serum progesteron (ng/ml)		Serum LH (mIU/ml)		Kolorimetrik test dekolorizasyonu
	1.ölçüm	2.ölçüm	1.ölçüm	2. ölçüm	
1	3.2	4.8	5.1	5.2	yok
2	4.6	4.8	6.2	6.0	yok
3	3.2	4.0	6.1	6.3	yok
4	1.7	3.0	6.0	6.2	yok

Luteal yetmezliği olan bu olgularımızda serum progesteron düzeyleri 5 ng/ml.nin üstüne çıkmadığı gibi, serum LH düzeyleri 6.3 mIU/ml.nin üstüne çıkmadı.

Serum LH değerlerinin normali 5-20 mIU/ml. olmasına rağmen bu değerler ovulatuar fazda 3 kat artar. Geç luteal fazda ise ortalama LH düzeyi 7.6 mIU/ml.dir. Progesteronun normal serum değerleri ise 0.1-27.8 ng/ml. olarak bildirilmiştir (3).

Serumda LH piki oluşan 48 olgunun üçünde, üriner LH piki oluşmamış, yani kolorimetrik testte dekolorizasyon görülmemiştir. Kolorimetrik üriner LH testi 48 olgunun üçünde yanlış negatif sonuç vermiştir.

Tablo 10 - Serum LH ile üriner LH ölçümü yöntemlerinin karşılaştırılması.

	Serum LH (REFERANS TEST)	
	(+)	(-)
Üriner LH (+) (DİAGNOSTİK TEST)	a (48)	b (1)
(-)	c (3)	d (4)

a (48) = Her iki teste göre pozitif olanlar

b (1) = Diagnostik teste göre pozitif, referans teste göre negatif olanlar

c (3) = Diagnostik teste göre negatif, referans teste göre pozitif olanlar

d (4) = Her iki teste göre negatif olanlar

Duyarlılık (Sensitivity) = $a / a+c = 48 / 51 = 0.94 = \% 94$

Seçicilik (Specificity) = $d / b+d = 4 / 5 = 0.80 = \% 80$

olarak bulunmuştur.

V. TARTIŞMA

İnfertil kadınlardaki ovulasyonla ilgili bilgilerin elde edilmesi oldukça güç ve uzun süreli işlemlerdir. İnfertilitenin tanı ve tedavisinde ovulasyon zamanının belirlenmesi çok önemlidir. Artifiyel inseminasyon programları için de ovulasyon zamanının belirlenmesi gereklidir. Ovulasyonu gösteren kesin kanıtlar, gebeliğin oluşması veya ovidukt'tan ovum geçişinin tespit edilmesidir. Corpus luteumda ovum stigmasının endoskopi veya laparotomi ile direkt olarak gözlenmesi de ovulasyonun kesin kanıtıdır. Ovulasyonun muhtemel kanıtları ise; kanda veya idrarda steroid veya gonadotropik hormon ölçümleriyle elde edilebilir ya da üreme sistemindeki periferal değişikliklerle ortaya konabilir.

Gonadotropik hormonların serum ölçümleri her zaman yapılması pahalı ve invaziv girişimlerdir, hatta günlük hormon ölçümleri gereklidir. Repröduktif sistemdeki periferal değişiklikler ise; bazal beden ısısı değişimleri, servikal mukus değişiklikleri, vaginal sitoloji, salya özellikleri, endometrial değişiklikler, ultrasonografi ile folikül takibi, salya ve vaginanın elektriksel değişimlerinin ölçülmesi olarak tanımlanır⁽¹⁾. Ovulasyonun muhtemel kanıtı olarak bilinen bazal beden ısısı ölçümleri birçok faktörden etkilenir. Hastanın sosyokültürel durumu, herhangi bir enfeksiyon geçirip geçirmediği, beden ısısının ölçülme saati, antipiretik ilaç alıp almadığı çok önemlidir. Hasta her gün yataktan kalkmadan önce ateş ölçmek zorunluluğundadır. Ayrıca BBT ölçümleri ve servikal mukus incelemeleri ovulasyon olup olmadığını göstermekte yararlı olabilir. Buna karşılık yaklaşan bir ovulasyonu göstermek açısından kullanılamaz^(5,8,19,20). Luciano ve arkadaşları 1990 yılındaki bir yayınlarında ovulasyon tanısında ne BBT, ne de servikal mukus güvenilir değildir, demektedirler⁽⁶⁾.

Olgularımızın hepsinde BBT ölçümleri yapıldı. Bazal beden ısısının en düşük olduğu nokta ile kolorimetrik testin renk değişikliği arasındaki ilişki tablo 8'de oranlarıyla birlikte gösterilmiştir. 52 olgunun 18'inde (% 35) bazal beden derecesinin en alt noktası ovulasyon gününde (0.gün) tespit edildi. Bulduğumuz bu sonuç bize ovulasyon tayininde BBT ölçümlerinin pek güvenilir bir yöntem olmadığını düşündürmüştür. Literatürde de buna benzer yayınlar bildirilmiştir (2,5,6,14).

Tüm olgularımıza transabdominal ultrasonografi ile folikül takibi de yapıldı. İyi bir tanı aracı olduğuna karar verilmesine rağmen, transvaginal problu ultrasonografi cihazımız olmadığından, çalışmamızda bir kriter olarak ele almadık. Özellikle hastalar çok şişman olduğunda, transvaginal problu ultrasonografi uygulaması şarttır. Folikül gelişimi ve çatlaması, vaginal ultrasonografi ile direk olarak belgelenir. Ultrasonografi ve özellikle de transvaginal problu olanı, folikülün yapısını saptar. Ancak, her gün doktora ziyaret yükümlülüğü getirir, zaman alıcıdır ve her zaman kolaylıkla uygulanamaz. Bununla beraber, üriner LH piki oluştuğunda çatlamamış folikül varlığını (Luteinize unrupture folikül sendromu=LUF sendromu) doğrulamak için transvaginal problu ultrasonografi yapılmalıdır (4,5,34).

Debra Zaudt-Stastny ve arkadaşlarının 1989 yılında yayınladıkları bir çalışmada ultrasonografinin folikül gelişiminin takibinde yeterli bilgi vermediği vurgulanmıştır. Rüptürden önceki folikül çapının ovulasyonu belirten bir indeks olarak yetersizliğini belirtmişlerdir. Rüptürden önceki folikül çapı 17-26 mm. arasında değiştiği için folikül çapını bir ölçüt olarak almanın anlamsız olacağını vurgulamışlardır (34).

Çalışmamızda aynı hasta grubundan aynı siklus içerisinde menstruasyonun 14. ve 21. günlerinde iki kez serum progesteron ve LH ölçümleri yapılmış olup, bu ölçümlerin ortalamaları ve standart sapmaları tablo 9'da gösterilmiştir. Serum progesteronunun birinci ölçüm ortalaması

ve standart sapması 7.2 ± 1.8 ;ikinci ölçüm ortalaması ve standart sapması 8.3 ± 2.4 olarak bulunmuştur. Serum LH'nin birinci ölçüm ortalaması ve standart sapması 7.3 ± 1.6 ; ikinci ölçüm ortalaması ve standart sapması ise 8.7 ± 2.4 olarak bulunmuştur.

Birinci ve ikinci ölçümler arasındaki farklılığının anlamlılık analizi için paired t testi (eşleştirilmiş t testi) yapılmış ve $p < 0.0005$ olarak bulunmuştur. Yani bizim hasta grubumuzda birinci ve ikinci hormon ölçümleri arasında yeterli bir artış ortaya çıkmış ve p değeri anlamlı olarak bulunmuştur.

52 hastanın sadece dördünde yeterli LH ve progesteron artışı olmamış, aynı dört hastada üriner LH dekolorizasyonu da gözlenemiştir. Bu dört hastaya ait bulgular tablo 9'da gösterilmiştir. Ayrıca serumda LH artışı olmayan bir olgumuzda kolorimetrik olarak ölçtüğümüz üriner LH piki pozitif olarak bulunmuştur. Serum LH piki oluşan 48 hastanın üçünde üriner LH dekolorizasyonu gözlenememiştir. Serumda LH artışı ortaya çıkmayan üriner LH ölçümlerinde dekolorizasyon görülmeyen üç hasta tespit edilmiştir. Üriner LH piki için bu kolorimetrik yöntemle sensitivite (duyarlılık) % 94, spesifite (özgüllük) % 80 olarak bulunmuştur.

Liley Llyod ve arkadaşlarının çalışmasında, yalnızca sabah ilk idrar örneklerinde LH piki tayini oranını %87 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmacılar sabah ilk idrar örnekleri ve akşam örneklerinin birlikte incelenmesi ile bu oranı %99 olarak bulmuşlardır (32).

Günümüzde beklenen ovulasyonun en güvenilir indikatörü olarak LH eğrisinin başlangıcı kabul edilmektedir (2,4,5,7,8,9,10,26,35). Donna Shoupe ve arkadaşlarının çalışmasında; "Ovulasyon gününü tayin etmede elde edilen iyi yöntemin transvaginal ultrasonografi ve serum LH pikidir, bunun yanında home-monitored LH kitleri kullanımı günlük serum LH seviyelerini yansıttığından dolayı bu yöntem hastaların çoğunluğu için en pratik yöntem olabilir," denilmektedir.

Menstrüel siklus boyunca LH kabaca saatlik pulsasyonlar halinde salgılanır. Graff folikülünün maturasyonunun tamamlanması ve oosit serbestleşmesinin tetiklenmesi için, siklus ortasında LH seviyesinde 5-20 kat artış görülür, bir başka deyişle LH eğrisi oluşur. Bunun yanında serum ve idrarda yapılan LH ölçümleri ile, gerek LH değerleri ve gerekse LH eğrisinin başlangıç zamanları arasında tam bir uyum olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Jeffcate ve arkadaşlarının 1983 yılında yaptıkları bir araştırmada da; "Ovulasyon zamanının tam tespiti işlemi için LH pikinin başlangıcı tam doğru olarak belirlenmelidir," denilmektedir ⁽¹⁵⁾. Philip Robert ve arkadaşları ise IVF programları için hastalarını günde üç kez üriner LH tayinleri ile izlediler ⁽³⁶⁾.

Son çalışmalar göstermektedir ki, plazma LH piki başlangıcı ovulasyondan yaklaşık 32 saat önce meydana gelmektedir. İdrarda LH görülmesi ise plazmadakinden 6 saat kadar sonra ortaya çıkar ⁽¹⁵⁾. Başka bir kaynakta ise, LH'in pik yapmak üzere olduğu yükselmeye başladığı noktadan itibaren 24-36 saat sonra ovulasyon beklenir. LH'in pik noktasından itibaren 10-12 saat sonra ovulasyon gözlenir ⁽¹²⁾.

Artifisyel inseminasyon programlarında veya IVF-ET merkezlerinde plazma LH değişimlerini izlemek amacıyla, klinik uygulamalarda hastanın kendisinin yapabileceği idrarda LH tayini kitleri başarılı olarak kullanılmaktadır ⁽¹⁶⁾. Özellikle klomifen sitrat kullanılarak yapılan ve ovulasyon indüksiyonu için HCG kullanılmayan programlarda serum LH tayini önem kazanır. Ovulasyon indüksiyonu için HMG, HCG kullanılarak yapılan durumlarda, HCG verilmesinden önce spontan gelişen LH piki görülmesi prematür ovulasyona ve erken luteinizasyona neden olabilir. Böylece aynı siklus için başarısızlığa yol açar. Bu durumlarda HCG verilmesinden önce üriner LH tayini tavsiye edilir ^(11,12). Klomifen, HMG, HCG kombinasyonu ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan programlarda, son

siklusunda gerektiğinde HCG enjeksiyonunun yapılmamasına imkan vermiştir. Gonadotropin tedavisi sırasında serum östradiol düzeyinin 1500 pg/ml. den yüksek ve çok sayıda büyümüş folikülün bulunduğu durumlarda HCG enjeksiyonu yapılmaz ve hiperstimülasyon reaksiyonu önlenmiş olur (2,7,12,33). Mc Lachlan ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen önemli bir nokta da; ovulasyon zamanı tespiti ve tayini için üriner LH testlerinin, hormonal ve ultrasonografik incelemelerin yerini almakta olduğudur. Bu yeni yöntem ovulasyon tayininde amacına ulaşarak, zamandan ve paradan tasarruf sağlayacaktır. Bu basit yöntemi hasta evde kendisi gerçekleştirebilir.

Hastalarımızın sosyokültürel durumlarından dolayı üriner LH tayinleri genellikle klinikte gerçekleştirildi. Hastalar ve hekimler için bu yöntem zamandan tasarruf sağlar, laboratuvarlardaki yükü azaltır ve ekonomiktir. Ayrıca bu yöntem bizim çalışmamızda da yaptığımız gibi, spontan ve indüklenmiş ovulasyonlu siklusların her ikisinde de kullanılabilir.

Serumdaki değerini tayin etmeye göre, birkaç avantajı vardır. Hasta bu testi bir kez öğretildikten sonra evde kendi kendine yapabilir. Ayrıca üriner LH değerleri, serumda olduğu gibi epizodik sekresyonlardan da etkilenmez.

Kolayca uygulanabilen test kitleri ile üriner LH tayini, rölatif olarak ucuz bir yöntem olup (2), ovulasyonu önceden haber vermekte kullanılacak pratik bir yöntemdir. Üriner LH testi, yalnızca ovulasyon tayininde değil, aynı zamanda ovulasyon zamanını da tespit etmede kullanılabilir. Yani kolay uygulanabilir bu test kitleri, infertil popülasyonda ovulasyon tayini için iyi bir yöntemdir. Her ne kadar şu anda diğer yöntemlerin yerini alacağını söylemek mümkün değilse de, siklus monitorizasyonunu kolaylaştıran ve uygulayıcının yükünü azaltan rölatif olarak ucuz bir yöntemdir.

VI. ÖZET VE SONUÇ

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Ağustos 1989-Temmuz 1991 tarihleri arasında infertilite şikayeti ile başvuran 52 kadın incelemeye alındı.

Ovulasyon tayini ve zamanının belirlenmesi için kullanılan çeşitli yöntemlerden dört tanesinin (BBT, serum LH ve progesteronu, üriner LH ölçümleri ve endometrial biopsi) etkinliği değerlendirildi. Spontan veya indüklenmiş edilmiş ovulasyonlu sikluslarda idrarda ve serumda LH ölçümleri, midluteal serum progesteron ölçümleri, bazal beden ısısı ölçümleri, luteal faz endometrial biopsileri yapıldı. Tüm hastalarda ovulasyonun varlığı, luteal faz progesteron düzeyleri ve endometrial biopsi örnekleri ile doğrulandı. Ovulasyon tayini ve zamanının belirlenmesi ile ilgili bu parametreler birbirleriyle karşılaştırmalı olarak tartışıldı.

Günümüzde beklenen ovulasyonun en güvenilir indikatörü olarak LH eğrisinin başlangıcı kabul edilmektedir. Hastanın kendisinin kullanabileceği, serum LH değişikliklerini yansıtan üriner LH kitlerinin kullanımı, ovulasyon tayininde pratik bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Serumdaki gibi epizodik sekresyonlardan da etkilenmeyen üriner LH değerlerinin; ev ortamında bile bu kitler aracılığıyla kolayca gerçekleştirilebilmesi ovulasyon tayini ve zamanının belirlenmesi için pratik bir yöntemdir. Gelecekte bu kitlerin yaygın olarak kullanımı hasta ve hekimin yükünü azaltacak rölatif olarak ucuz bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- 1- Moghissi, K.S.: How to Document Ovulation. Ed: Sciarra, J.J. Vol.5, Chapter 54, Eleventh Edition., Philadelphia, 1987.
- 2- Paz, G., Yogev, L., Gottreich, A., Rotem, R., Yavetz, H., Hononnai, Z.T.: Determination of Urinary Luteinizing Hormone for Prediction of Ovulation. Gynecol Obstet Invest 1990; 29: 207-210.
- 3- Yıldırım, M.: Luteal Yetmezlik. Ed: Atasü, T., Şahmay, S.: Reprodüktif Endokrinoloji. İstanbul 1990, s.389.
- 4- Gregoriou, O., Kassanos,D., Vitoratos, N., Papadias, C., Zourlas, P.A.: Clinical Efficacy of LH Color: a new home ovulation test. Int. J. Gynecol. Obstet, 1990, 32: 141-143.
- 5- Shoupe, D., Mishell, D.R., Lacarra, M., Lobo, R.A., Horenstein, J.: Correlation of Endometrial Maturation with Four Methods of Estimating Day of Ovulation. Obstet Gynecol 1989, 73:88.
- 6- Luciano, A.A., Peluso, J., Koch, E.I., Mater, D., Kuslis, S., Davison, E.: Temporal Relationship and Reliability of the Clinical, Hormonal and Ultrasonographic Indices of Ovulation in Infertile Women. Obstetrics and Gynecology 1990, 75: 412.
- 7- Djahanbakhch, O., Maguiness, S.D.: Yardımla Gebelik Programlarında Süperovulasyon Stratejileri. Ed: Atasü, T., Şahmay, S. Reprodüktif Endokrinoloji. İstanbul 1990, s.357.
- 8- Şahmay, S., Hekim, N., Eğeci, Y., Atasü, T.: İdrarda LH Ölçümü İle Ovulasyon Zamanlaması. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1987,1: 49-53.
- 9- Garcia,J.E., Jones, G.S., Wright, G.L.: Prediction of the Time of Ovulation. Fertil Steril,1981, 36:308.

10- Djahanbakhch, O., Mc Neilly A.S., Hobson, M.B., Templeton A.A.: A Rapid Luteinizing Hormone Radioimmunoassay for the Prediction of Ovulation. Br. J. Obstet. Gyneaeocol, 1981, 88; 1016.

11- Hekim, N., Şahmay, S.: Hormon Biokimyasının Prensipleri, Hormonların Yapısı, Biyosentezi, Etki Mekanizması, Endokrin, Parakrin ve Otokrin Kontrolü. Ed: Atasü, T., Şahmay, S.: Reprodüktif Endokrinoloji. İstanbul 1990, s. 1.

12- Erkün, E.: Menstrüel Siklus. Ed: Atasü, T., Şahmay, S.: Reprodüktif Endokrinoloji. İstanbul 1990, s.99.

13- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G.: Regulation of the Menstrual Cycle. in: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Fourth Edition. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 1989.

14- Bieglmayer, C., Fischl, F., Janish, H.: Evaluation of a Simple and Fast Self-test for Urine Luteinizing Hormone. Fertility and Sterility, May 1990, Vol.53.

15- Kevin, J.F., Warnes, G.M., Crocker, J., Broom, T.G., Ralph, M.M., Seamark, R.E., Cox, L.W.: 3-Hour Urinary Hormone to Detect onset of Preovulatory LH Surge. Lancet, 1980, p. 430-431.

16- Corson, S.L.: Self-prediction of Ovulation Using a Urinary Luteinizing Hormone Test. J. Reprod. Med 31, 1986, p.760.

17- Vollman, R.F.: The Menstrual Cycle. Philadelphia. WB Saunders, 1977.

18- Keller, Paul J.: Jinekolojide Hormonal Bozukluklar. Çev: Karaaliler, Ş. s.24-76, 1983.

19- Moghissi, K.S., Syner F.N., Evans T.N.: A composite Picture of the Menstrual Cycle. Am J Obstet Gynecol, 1972, 114:405.

20- Morris, N.M., Underwood L.E., Easterling, W.: Temporal Relationship beetwen Basal Body Temperature Nadir and Luteinizing Hormone Surge in Normal Women. Fertil Steril, 1976, 27:780.

21- Jones, G. S.: The Luteal Phase Defect. *Fertil Steril*, 1976, 27:351.

22- Gürgüç, A.: *Jinekolojik Endokrinoloji*, Ankara, s. 192.

23- 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*, 1983, 40:627.

24- Cumming, D.C., Honore, L.H., Scott, J.Z., Williams, K.P.: The Late Luteal Phase in Infertile Women. Comparison of Similtaneous Endometrial Biopsy and Progesterone Levels. *Fertil Steril*, 1985, 43:715.

25- Lundy, L.E., Lee, S.G., Levy, W.: The Ovulatory Cycle: A Histologic, Thermal, Steroid and Gonadotropin Correlation. *Obstet Gynecol*, 1974, 44:14.

26- Lasley, B., Stabenfeldt, G.H., Overstreet, J.W., Hanson, F.W., Czekala, N., Munro, Coralie.: Urinary Hormone Levels at the time of Ovulation and Implantation. *Fertil Steril*. June 1985; 43:861-867.

27- Jones III, Howard W. Cyclic Histology and Cytology of the Genital Tract. In: *Novak's Textbook of Gynecology*. Eleventh Edition. Baltimore, USA, 1988, p.68.

28- Fazleabas, A.T., Segraves, M.M., Khan-Dawood, F.S.: Evaluation of Salivary and Vaginal Electrical Resistance for Determination of the Time of Ovulation. *Int J Fertil*, 35(2), 1990, p.106-111.

29- Kerin, J.F., Edmonds, D.K., Warnes, G.M.: Morphological and Functional Relations of Grafian Follicle Growth to Ovulation in Women Using Ultrasonic, Laparoscopic and Biochemical Measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981, 88:81-90.

30- Lachlan, R.I., Robertson, D.M., Healy, D.L., Burger, H.G., Dekretser, B.M.: Circulating Immuno Reactive Inhibin Levels During the Normal Human Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65:954.

31- Poverstein, C.J., Eddy, C.A., Croxatta, H.D., Hess,R., Siler, T.M.: Temporal Relationship of Estrogen, Progesterone and Luteinizing Hormone Levels to Ovulation in Women and Infrahuman Primates. Am J Obstet Gynecol, 1978, 130:876.

32- Lloyd, R., Coulam, C. B.: The Accuracy of Urinary Luteinizing Hormone Testing in Predicting Ovulation. Am J Obstet Gynecol. June1989;160:1370-5.

33- Wentz, Anne C.: Infertility. In: Jones III, Howard W. Novak's Textbook of Gynecology. Eleventh Edition. Baltimore, USA, 1988, p. 268.

34- Stastny, D.Z., Thorsen, M.C., Middleton, W.D., Aiman, J., Zion, A., Asey, M.M., Harms, L.: Inability of Sonograph to Detect Imminent Ovulation. A J R . January 1989; 152:91-95.

35- Arisan, K.: İnsanda Üreme Fizyolojisi. Doğum Bilgisi, Cilt I, 3. bs. İstanbul 1989, s. 1-44.

36- Robarts, P., Braude, Peter.: Variations in Ambient Temperature Can Lead to Incorrect Prediction of the Luteinizing Hormone Surge Using Urinary Dipsticks (Ovustick). British Journal of Obs Gyn. May 1987, Vol 94, p.486-487.

TEŐEKKÖR

Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında bana emeği geen tđm hocalarıma Őukranlarımı ve saygılarımı sunarım.