

ERKEN GEBELİKTE PROGESTERON TEDAVİSİNİN HORMONAL VE KLİNİK ETKİLERİ

Dr. Aydın ÇORAKÇI¹, Dr. Semih ÖZEREN¹, Dr. İzzet YÜCESOY¹, Dr. Ramazan MERCAN¹,

Dr. Gülseren YÜCESOY² Dr. Metin ÇAPAR(***)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.¹, KOCAELİ ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.² KONYA.

ÖZET

Çalışmamızda erken gebelikte tartışmalı bir konu olan progesteron tedavisinin hormonal ve klinik etkilerini araştırıp progesteron tedavisi uygulanacak hastaları seçmek için protokol geliştirmeyi amaçladık. Düşük tehdidi bulguları ile başvuran 6-9 haftalık 48 gebe iki gruba ayrıldı. Grup I'e tedavi verilmedi, grup II'ye 250 mg 17 OH progesteron kapronat 1M verildi. Bir hafta sonra progesteron, estradiol, hCG, ve 17 OH progesteron değişiklikleri izlenerek 2 grup karşılaştırıldı. Grup I'de 24 hastanın 3'ünde (%12.5), grup II'de 24 hastanın 2'sinde (%8.33) düşük gerçekleşti. Ancak hormonal değerler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak progesteronu 10 ng/ml'nin altında olan olası luteal faz defekti bulunan düşük tehdidi bulguları gösteren hastalara ultrasonografi ile fetusun viabilitesi tespit edildikten sonra progesteron tedavisinin yararlı olabileceği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Erken gebelik, progesteron tedavisi, luteal faz defekti

HORMONAL AND CLINICAL EFFECTS OF PROGESTERONE THERAPY IN EARLY PREGNANCY

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the clinical and hormonal effects of progesterone treatment in early pregnancy and to establish a protocol to determine the patients who would benefit from progesterone treatment. 48 women who were admitted with the signs of threatened abortion and had gestational ages ranged from 6 to 9 weeks were divided into two groups. Group I did not receive any treatment while group II received 250 mg 17 OH Progesterone capronate intramuscularly. One week later, serum levels of progesterone, estradiol, hCG, and 17 OH Progesterone were measured and the results of each group were compared. Abortion occurred in 3 of 24 (12.5%) women in group I and 2 of 24 (8.33%) women in group II. No significant differences between hormonal measurements were noted in both groups.

We conclude that after detecting fetal viability by ultrasonography, progesterone treatment might be useful in patients with threatened abortion who have a progesterone level less than 10 ng/ml and who probably have a luteal phase defect.

Key words: Early pregnancy, progesterone treatment, luteal phase defect

Erken gebelikte hastaların yaklaşık %20-25'inde vajinal kanama meydana gelir, bunların yaklaşık yarısının gebeliği devam ederek normal seyr gösterir, diğer yarısın da ise gebelik düşük ile sonlanır (1). Fakat gebelik çok hassas hormon deneyleri ile tespit edilirse 11. hafta tamamlanmadan bütün gebeliklerin %60'ının düşükle sonlandığı belirlenmiştir (2). Buna rağmen 10. haftaya kadar canlı fetus ultrasonla tespit edilirse, komplikasyonsuz gebeliklerde fetal kayıp yalnızca %2-6 oranındadır (3) ve düşük tehdidi durumunda %3-13 oranında düşük görülmüştür (4).

İlk trimesterde fetal kayıpların %60 nedeni kromozom anomalileridir (5). Diğer nedenler şu şekilde sıralanabilir: Normal istatistikler, çevresel faktörler, endokrin faktörler, anatomik nedenler, enfeksiyöz nedenler,

otoimmünite ve alloimmünite. Laboratuvar çalışmalarında progesteronun gebeliğin korunmasında önemli rol oynadığının, medikal ve cerrahi olarak etkisinin ortadan kaldırıldığında düşük olduğunun gösterilmesine rağmen yapılan bütün klinik çalışmalarda progesteronun düşüğü önleyici etkisi ispatlanamamıştır (6,7,8). Ayrıca düşük tehdidinde progesteron replasman tedavisinden fayda görecektir hasta grubunu seçmek için de geliştirilmiş bir metod yoktur. Buna rağmen bazı klinisyenler luteal faz defektinden şüphe ettiklerinde ya da rekürrent abortus hikayesinde, hastalarında erken gebelikte progesteron kullanmaktadırlar.

Biz de çalışmamızda erken gebelikte gebeliğin devamı için vazgeçilmez olan korpus luteumun fonksiyonlarını değerlendirmek için serum hCG, progesteron, estradiol ve 17 hidroksi

serum hCG, progesteron, estradiol ve 17 hidroksi progesteron düzeylerini inceleyerek progesteron tedavisi uygulanacak hastaları seçmek için bir çözüm bulmaya çalıştık. Ayrıca yapılacak progesteron tedavisinin bu hormonlara ve gebeliğin kliniği üzerindeki etkilerini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine vaginal kanama şikayeti ile başvuran 6-9 haftalık için bir kadın arasından ultrasonografi ile fetusun viabilitesi tespit edilen ve vaginal muayenede kollumun kapalı olduğu 48 hasta düşük tehdidi teşhisi ile kliniğe yatırılarak iki gruba ayrıldı.

Grup I (n=24) Grup II (n=24)

Ultrasonografide fetal kalp hareketlerinin görülmeyişi ve kollumda açıklık saptanan 12 hasta çalışma grubuna dahil edilmedi. Ancak fetal kalp hareketi görülmemesine rağmen 6 haftalık gebe 3 hasta grup II'ye alınarak çalışmaya katıldı. Tüm hastaların serum progesteron, estradiol, human koryonik gonadotropin ve 17 hidroksi progesteron düzeylerine bakıldı. Grup I'e herhangi bir tedavi verilmedi. Grup II'ye 250 mg 17 OH progesteron kapronat İM uygulandı. Bir hafta sonra her iki grupta serum hormon düzeyleri tekrar tespit edilerek iki grup arasındaki fark ve gebeliklerin klinik takibi karşılaştırıldı.

Hormon tetkikleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi nükleer biokimya laboratuvarında radioimmünoassay yöntemi ile yapıldı. Ultrasonografik inceleme Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi radiodiagnostik kliniğinde TOSHIBA Sonolayer L SAL 77B ultrason ile lineer prob kullanılarak yapıldı. İstatistik hesaplarında t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Grup I ve II hastaların yaş, doğum, gebelik, spontan düşük, gestasyonel yaş ortalamaları Tablo I'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur.

Her iki grubun hormon değerleri ve karşılaştırmaları tedavi öncesinde Tablo II'de tedaviden 1 hafta sonra Tablo III'de sunulmuştur. Her iki dönemde de hormonlar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Grup I'de 24 hastanın 3'ünde (%12.5), Grup II'de 24 hastanın 2'sinde (%8.33) düşük gerçekleşmiştir.

TARTIŞMA

Serum progesteron, estradiol, hCG, 17 hidroksi progesteron düzeylerinde 17 hidroksi progesteron kapronat tedavisinden sonra tedavi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir

yükselme tespit edilemedi (Tablo II ve III). Zaten literatürdeki yayınlarda da bu hormonların yüksek serum düzeylerinin gebeliğin korunmasındaki rolü desteklenmemektedir. Gebeliğin korunmasındaki en önemli hormon olarak düşünülen progesteron düzeyinde belirgin yükseliş yoktur. Serum progesteron düzeyi 8.gebelik haftasında Csapo'nun tarif ettiği luteo-plasental geçişe uyan bir düşüş gösterir(6). Reijnders 17 hidroksi progesteron kapronat uygulananlarda bu düşüşün olmadığını tespit etmiştir (9).

Tablo I: Grup I ve II'deki Hastaların Temel Özellikleri

	Grup I n=24	Grup II n=24
Yaş	25.23±7.48	26.14±0.62
Doğum	1.04±0.12	0.63±0.13
Gebelik	1.88±0.27	1.63±0.26
Spontan	0.58±0.19	1±0.24
Düşük		
Gestasyonel yaş*	53.86±2.27	58.65±2.73

*Son adetini başlangıcından itibaren gün olarak

Tablo II: Tedavi Öncesi Hormon Değerleri ve Karşılaştırmaları.

	Grup I	Grup II	p Değeri
Progesteron ng/ml	21.06 ±3.82	22.59 ±4.10	p> 0.05
Estradiol pg/ml	1550 ±341.81	1579 ±385	p> 0.05
hCG mIU/ml	28760 ±1498	28547 ±1439	p> 0.05
17OHP ng/ml	3.3 ±0.41	3.58 ±0.41	p> 0.05

Tablo II: Tedavi Sonrası Hormon Değerleri ve Karşılaştırmaları.

	Grup I	Grup II	p Değeri
Progesteron ng/ml	22.40 ±3.22	23.68 ±3.18	p> 0.05
Estradiol pg/ml	1651 ±311	1699 ±355	p> 0.05
hCG mIU/ml	29530 ±1378	29362 ±1439	p> 0.05
17OHP ng/ml	4.3 ±0.31	4.55 ±0.21	p> 0.05

Ultrasonografi ile düşük tehdidi vakalarından fetusun canlılığı tespit edilen 11 hastaya ve fetal kalp hareketlerinin görülmeyişi 6-7. haftalardaki 3 hastaya hidroksi progesteron kapronat tedavisi uygulandı. Bunlardan ilk grupta bir hastanın serum progesteron düzeyi 4.53 ng/ml, diğer grupta yine bir hastada 7.50 ng/ml bulunmuştur. Her iki grup hastaların tedaviden

önce ve tedaviden 1 hafta sonra alınan kan örneklerinde hormon değerleri arasında Tablo II ve III'de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Reijnders'in verdiği sonuçlar da bizim sonuçlarımız ile uyumludur (9). Fakat progesteron değeri 4.50 ng/ml olan hastada tedaviden 1 hafta sonra bu değer 10.33 ng/ml'ye, 7.50 ng/ml olan hastada ise 12.55 ng/ml'ye yükselmiştir. Progesteron tedavisi uygulanan grup II'de 24 hastanın 2'sinde (%8.33) düşük olmuştur. Ultrasonografide fetal kalp hareketi tespit edilen ve progesteron tedavisi uygulanmayan grup II'deki düşük tehditli 24 hastanın da 3'ü (%12.5) düşük yapmıştır. Literatürde korpus luteumu desteklemek amacıyla plasentanın progesteron üretmeye başladığı 8-9. haftalara kadar dışarıdan progesteron vermenin faydalı olacağına dair yayımlar vardır (10,11,12,13). Çalışmamızda da görüldüğü gibi serum progesteron değeri normalin çok altında 4.53 ng/ml ve 7.50 ng/ml olan iki olguda düşüğün olmayışı, daha önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi bunlara uygulanan progesteron tedavisi ile açıklanabilir. Nitekim progesteron tedavisini takiben yapılan laboratuvar tetkiklerinde serum progesteron düzeyi, 10.33 ng/ml ve 12.55 ng/ml olarak bulunmuştur.

Bu gözlemlere dayanarak 9 haftadan küçük (özellikle progesteron üretiminde luteo-plasental geçişin olduğu 8.inci haftada), luteal faz defektinin bulunabileceği düşünülen, düşük tehdidi semptomları gösteren hastalara serum progesteron değerleri 10 ng/ml'den düşük ise ultrasonografik tetkik yapılarak fetusun viabilitesi tespit edildikten sonra progesteron tedavisi yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Pearson WJ: *Early Abortion*. In Sciarra JJ, Diltz VP editor. *Gynecology and Obstetrics*. Revised ed. Philadelphia: Harper and Row Publishers, 1987:vol 2, 23-1.

2. Edmons DK; Lindsay KS: *Early embryonic mortality in women*. *Fertil Steril*. 1982 38: 447-453.
3. Christiaens GC; Stoutenbeek PH: *Spontaneous abortion in proven intact pregnancy*. *Lancet*. 1984 571-572
4. Anderson SG: *Management of threatened abortion with real time sonografi*. *Obstet Gynecol*. 1980 55: 259-262.
5. Lauritsen JG: *Aetiology of spontaneous abortus*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1976 suppl 52: 1-29
6. Csapo IA; Pulkkinen OM; Wiest GW: *Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients*. *Am J Obstet Gynecol*. 1973 115: 759-765.
7. Goldstein P; Berrier J; Rosen S; Sacks HS; Chalmers TC: *A meta-analysis of randomized controlled trials of progestational agents in pregnancy*. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 96:265-267.
8. Daya S: *Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials*. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 96:275-278.
9. Reijnders JL; Thomas C; Doesburg W: *Endocrine effects of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate during early pregnancy: a double-blind clinical trial*. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 95: 462-468.
10. Hensleigh AP; Fainstat T: *Corpus luteum dysfunction: serum progesterone levels in diagnosis and assessment of therapy for recurrent and threatened abortion*. *Fertil Steril*. 1979 32: 396-399.
11. Witt RB; Wolf CG; Johnston DP: *Relaxin, CA125, progesterone, estradiol, schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies*. *Fertil Steril*. 1990 53: 1029-1036.
12. Whittaker GP; Stewart OM; Taylor A: *Some endocrinological events associated with early pregnancy failure*. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 96:1207-1214.
13. Manganiello DP; Nazian JS; Ellegood OJ: *Serum progesterone, 17 hidroxiprogesterone, human chorionic gonadotropin, and prolactin in early pregnancy and a case of spontaneous abortion*. *Fertil Steril*. 1981 36: 55-60.