

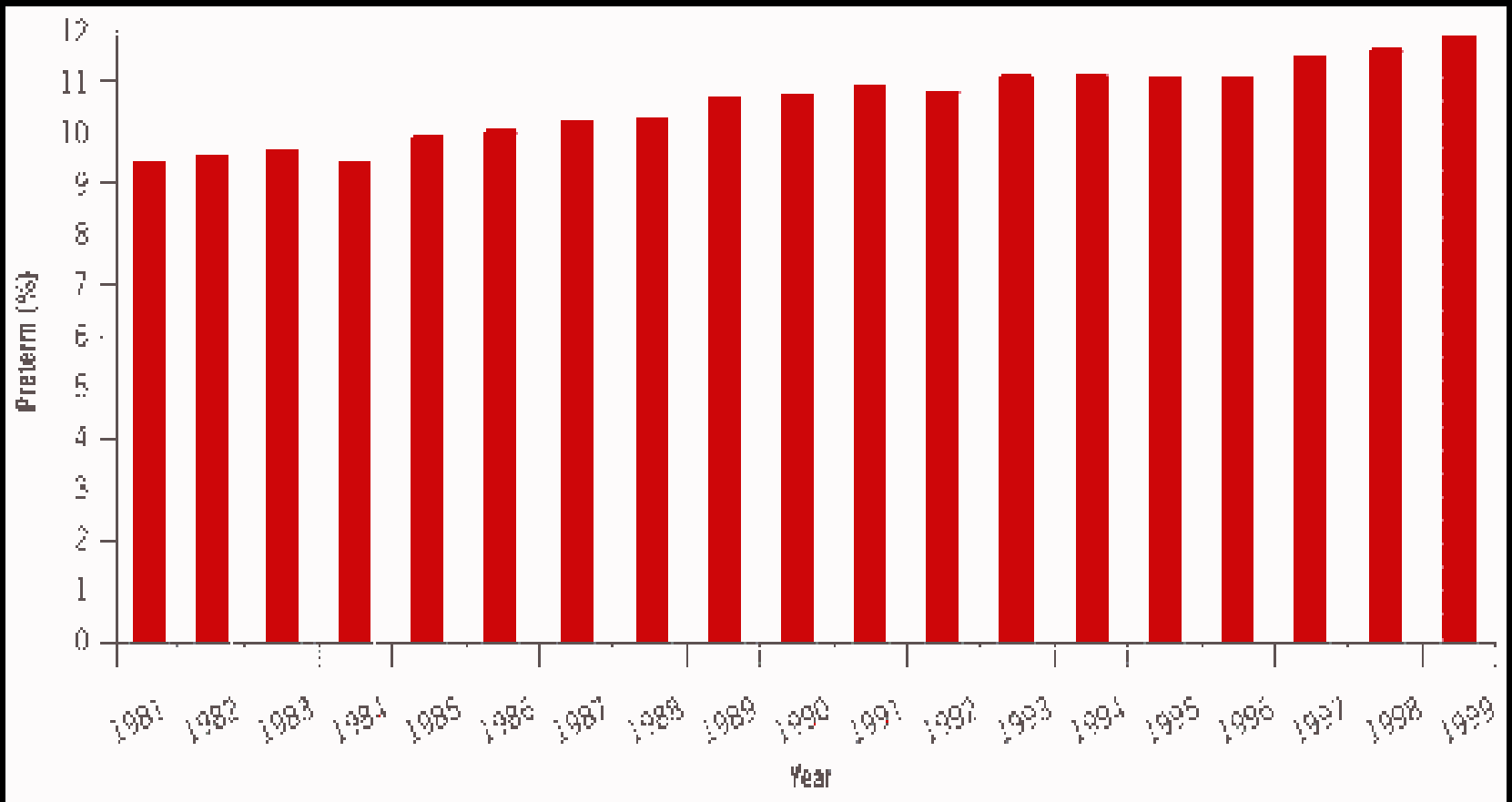
Preterm Eylemin Engellenmesinde Progesteron Kullanımı: Hasta Seçimi ve Etkinliđi

Prof. Dr. Semih ÖZEREN

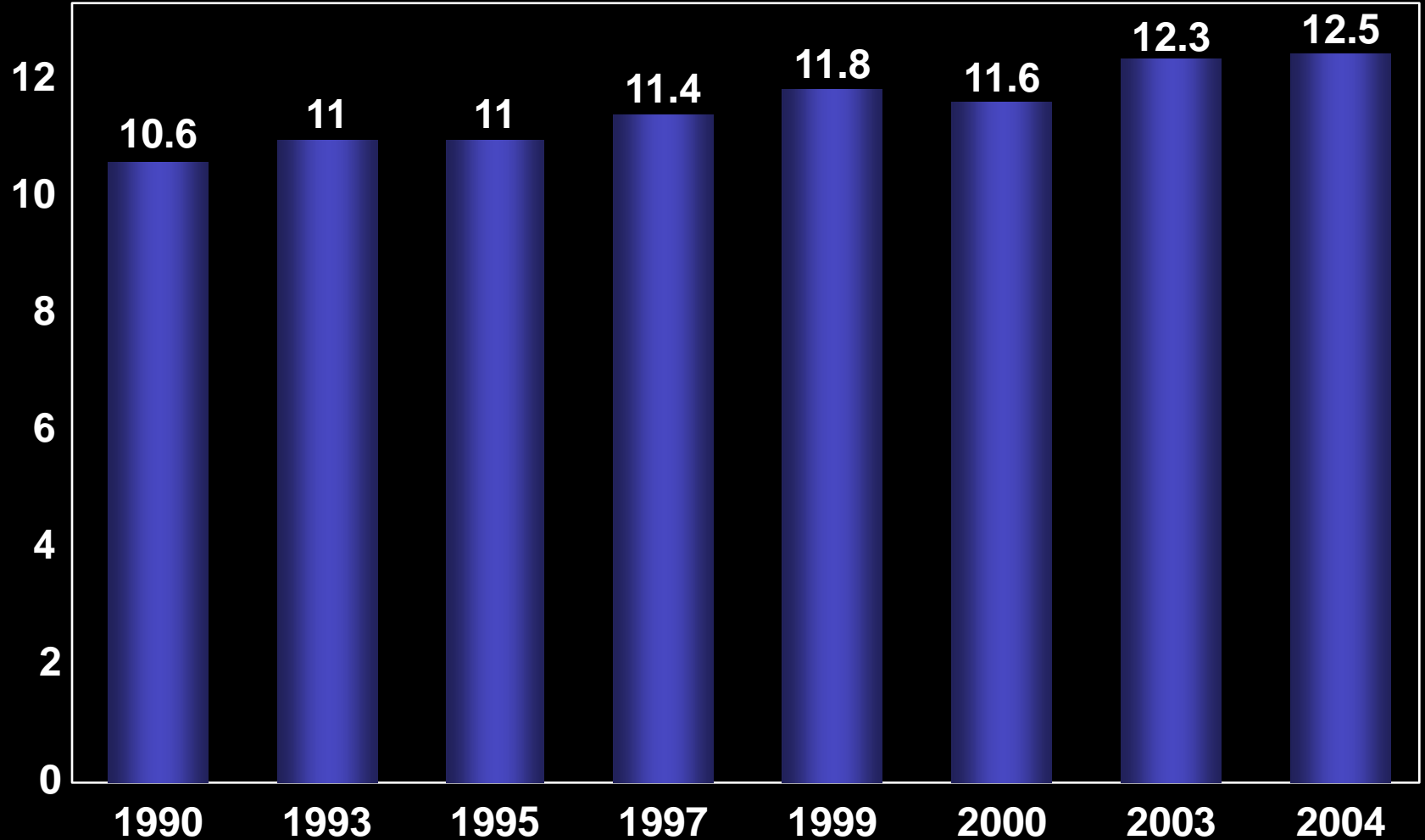
Preterm Doğum

- Doğumların yaklaşık %2'si <32. hft
- İnfant mortalitesinin 2. en sık nedeni
- ABD'deki tüm sağlık harcamalarının %35'i preterm infantların bakımına harcanmakta
- 26 haftalık doğup sağkalanlarda – %60 Sekel
- 31 haftalık doğup sağkalanlarda – %30 Sekel

Insidans



ABD'de Canlı Preterm Doğum Yüzdeleri (1990 – 2004)

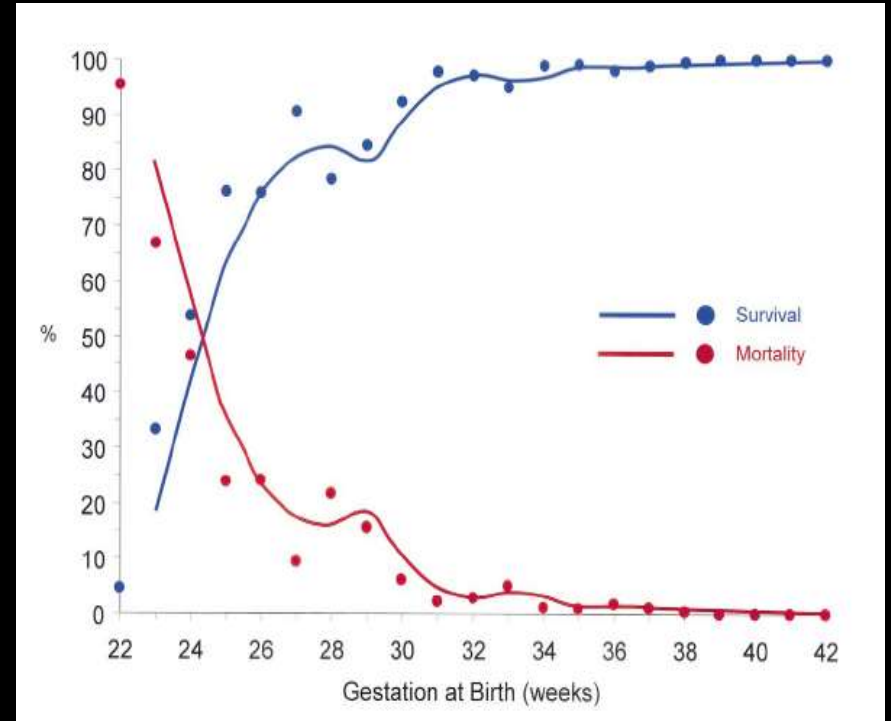


GA'şa göre frekans (1995-2000)

- < 28 hafta : %0.82
- < 32 hafta : %2.2
- 33-36 hafta : %8.9
- < 37 hafta : %11.2

PTD

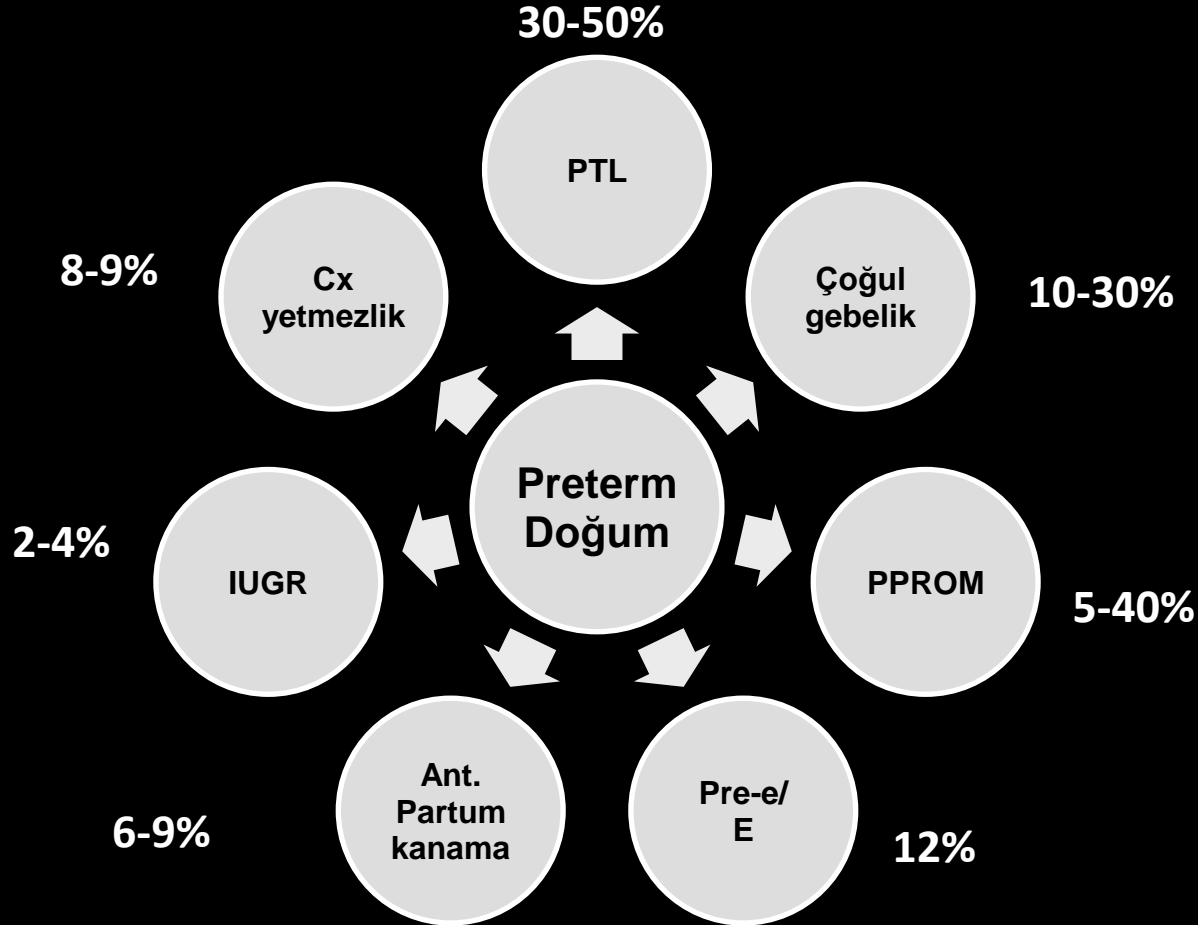
- Konjenital anomalilerden sonra 2. en sık neden
- Mortalite $\propto 1/ GA$
- Preterm doğum neonatal mortalitesinin $\frac{3}{4}$ 'nden ve uzun-dönem nörolojik sekellerin $\frac{1}{2}$ 'nden sorumludur.



Risk Faktörleri

- PTD öyküsü
- Çoğul gebelik
- Polihidramnios
- Uterin anomaliler
- İnfeksiyon
- Plasental patolojiler
- Sigara
- Madde bağımlılığı
- Genç ve ileri anne yaşı
- Anemi
- Düşük BMI
- Servikal cerrahi öyküsü
- 2. Trimester fetal kayıp öyküsü
- Ağır stres faktörleri
- İki gebelik arası sürenin kısa olması

Preterm Doğum Nedenleri

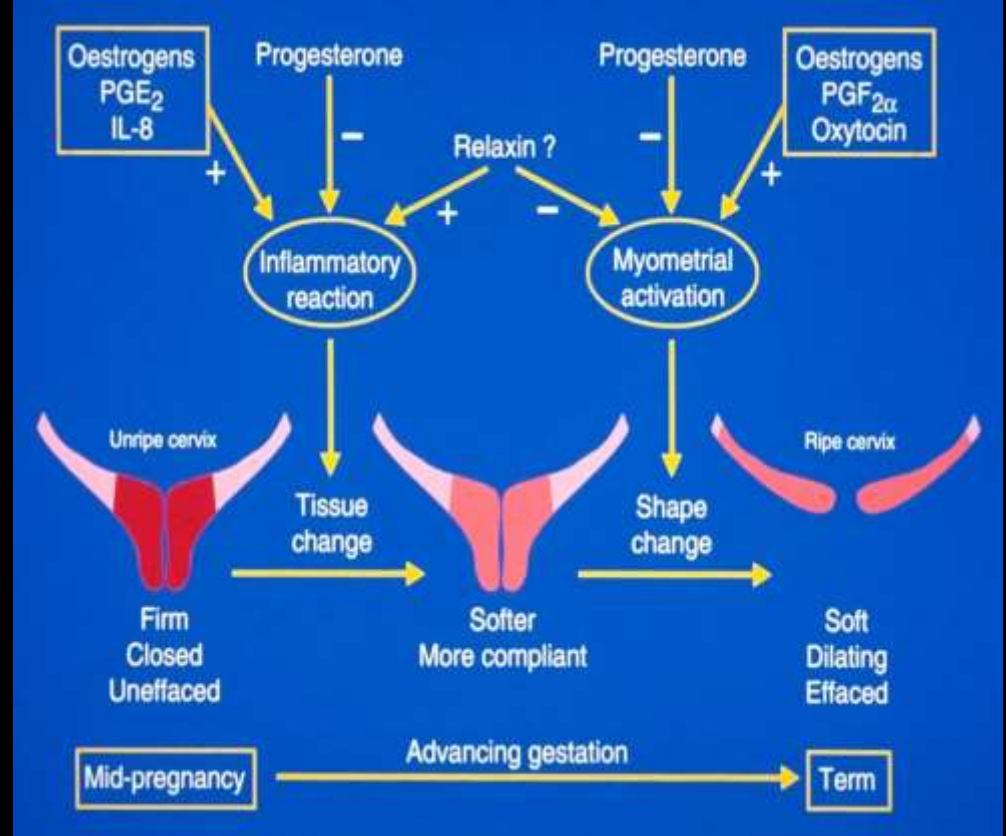


Patogenez

- Maternal ya da fetal Hipotalamo-Hipofizer aksin aktivasyonu
- İnfeksiyon
- Desidual hemoraji
- Patolojik uterin distansiyon

Servikal efasman

- Term doğumlarda 32. hafta civarında, pretermde ise 16-24 hafta arasında başlar.



Tanı

- Yanlış tanı, atlanan olgular sıktır.
- Over diagnosis & tedavi sık
- Hedef; olguları mümkün olduğu kadar erken/doğru tanıyıp etkin tedavi yaparak mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

Tahmin Edilebilir mi?

- Bazen EVET
- Çoğunlukla HAYIR



Prediksiyon

- Risk faktörlerinin değerlendirilmesi
- Transvaginal ultrasonografi
- Biokimyasal belirteçler
(alfa fetoprotein, fibronektin, plasental Alkalen fosfatase, servikal/serum ferritini)

Transvajinal USG



PTD riski

<40 mm, RR=2.80

<35 mm, RR=3.52

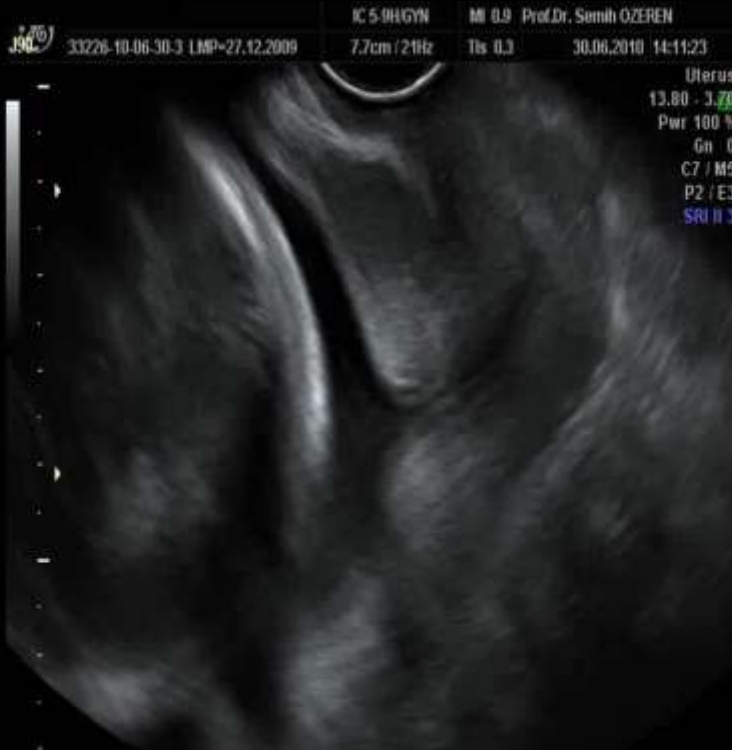
<30 mm, RR=5.39

<26 mm, RR=9.57

<22 mm, RR=13.88

<13 mm, RR=29.94

Funneling ve kısa serviks



- 10. persantil = 25mm
(20- 30. haftalar arasında)
- Erken doğum yapan kadınların %80-100 'unda serviks <30mm dir.
- Cx 15 mm veya daha kısa ise %50 oranında 1 hafta içinde doğum gerçekleşir.

Önlenebilir mi?

- Belki
- Gebelik ve gebelik öncesi dönemde preterm doğumu önleyebilecek bazı şeyler vardır.
- Hasta ve doktorların (!) eğitimi
- Trisomy 21 1.4/1000
- PTD 120/1000
- PTD (<32w) 20/1000




Önlem

- Gebelikten önce uterin anomalilerin cerrahi tedavisi yapılmalıdır.
- Obstetrik anamnez ayrıntılı olarak alınmalıdır.
- Tarama testleri liberal kullanılmalıdır.
- Serviksin değerlendirilmesi 11-14 ve 18-21 . Haftalarda yapılan anomali taramasının bir parçası olmalıdır.

Önlem

- Yüksek riskli hastalara progesteron verilmelidir.
- Serviks çok kısa ve funneling varsa serklaj yapılmalıdır.
- Preterm doğum kaçınılmaz gibi görünüyorsa tokolizle süre uzatılmaya çalışılmalı ve betametazone verilmelidir.

Progesteron

- <6.hafta  CL
 - >7. hafta  Plasentaya kayış
 - >12. hafta  Majör kaynak Plasenta
-
- Plasenta dolaşan maternal LDL kolesteroldan progesteron üretir ve fetal prekürsörlere minimal bir bağımlılık vardır.

Progesteron

- CL'un temel steroidleri:

Progesteron,
17 α -hydroxyprogesterone,
estradiol,
androstenedion

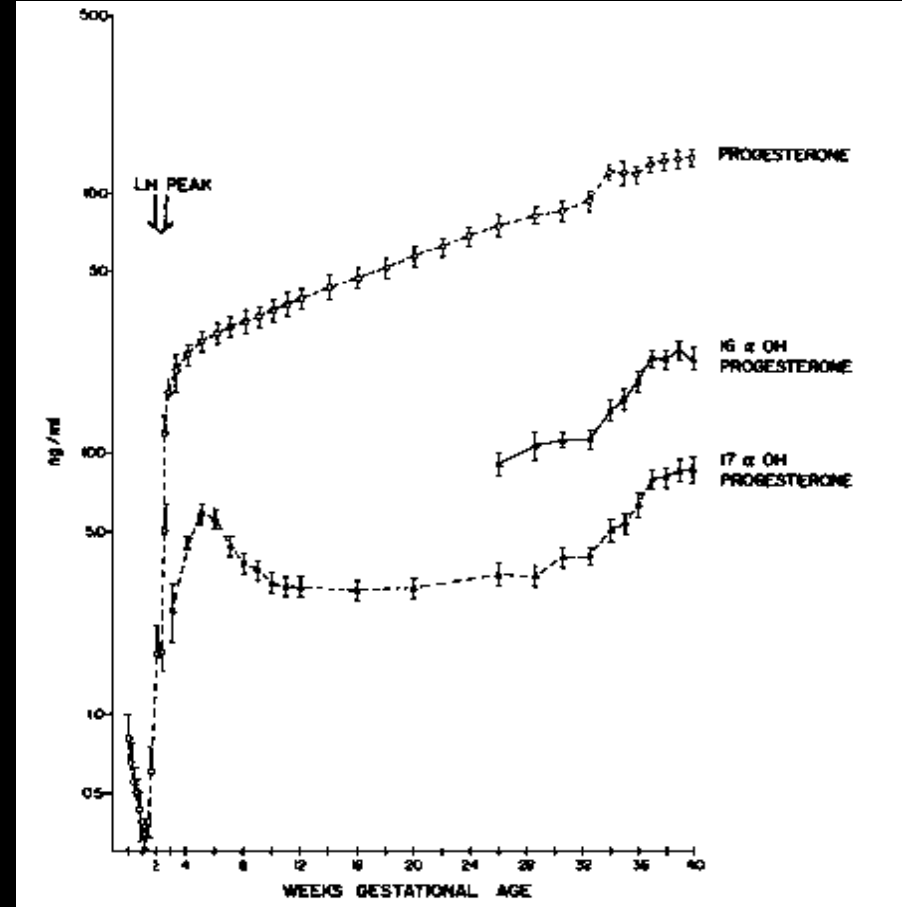
- Progesteron en önemli steroid:

- Luteektomize bir kadına sadece progesteron verilmesi gebeliğin düşükle sonuçlanmasını önleyip devamını sağlar.

- Embriyo donasyonu yoluyla gebe kalan agonadal kadınlara ilk trimester başından plasentanın kendi progesteronunu üretene kadar olan sürede verilen eksojen progesteron da viabilitenin devamını sağlar.

Progesteron

- Folliküler fazda \longrightarrow <1 ng/ml
- LH peaki \longrightarrow 1-2 ng/ml
- luteal fazda \longrightarrow 10-35 ng/ml
(takip eden 7 gün boyunca)
- 10. haftaya kadar bu aralıkta kalır, daha sonra belirgin bir artış terme kadar sürer.
- Termde \longrightarrow 100-300 ng/ml



Progesterone

- Overi olmayan ve donör embriyosu ile gerçekleşen gebeliklerde düşük progesteron seviyeleri iyi tolere edilir.
- A. İmminenste başlangıçtaki progesteron seviyesi gebelik prognozu hakkında prediktif:
 - <10 ng/ml %80 abortus gelişir
 - <5 ng/ml altında viable gebelik izlenmez.
- Ters olarak mol hidatidiform'da P normal aralığın çok üstündedir. Rh izoimmünizasyonunda da seviye 2-3 kat artmıştır. Bu yükseklikler, plasental kütle artışına bağlıdır.
- Ektopik gebelikte [P]'nu düşüktür. Tek P serum seviyesi tanısal algoritmelerde β -hCG ve USG ile birlikte kullanılmaktadır.
- İlk trimesterde, seviyenin 5 ng/ml altında olması fetal ölüm için tanısaldır.

17 α -Hidroksiprogesteron

- İlk trimesterde  CL'dan köken alır

- Gebelik boyunca  overler ana kaynak

- 3.trimesterde  Plasenta

Plasenta, fetal $\Delta 5$ -sulfoconjugated prekürsörleri kullanarak artan miktarlarda 17 α -Hidroksiprogesteron salgılar

- Termde  Major kaynak plasenta

17 α -Hidroksiprogesteron

- 32.haftada başlayan yükselme, bu zamanda başladığı bilinen fetal matürasyon prosesiyle kuvvetli bir korelasyon gösterir.
- İlk 7 hafta ile Luteal-plasental shiftin olduğu süre boyunca 17 α -Hidroksiprogesteron konsantrasyonu primer olarak CL'daki steroidogenezi yansıtır.
- Spontan abortuslu kadınlarda, 17 α -Hidroksiprogesteron'daki azalma progesterondaki azalmaya paralellik gösterir.

Progesteronların Gebelikteki Hormonal Fonksiyonları

- tubal motilite
- endometrium,
- uterin damarlanma
- doğumu etkiler.

Doğum Eyleminin Kontrolü

Doğum eyleminde :

Progesteron

X

Östrojen

Uterin relaksasyon

Lizozomal membran
stabilizasyonu

Prostaglandin sentez ve
salınımının
İnhibisyonu

Gap junctionların down
regulasyonu

Servikal olgunlaşmanın
inhibisyonu

Lizozomal membran
labilizasyonu

Prostaglandin sentez
ve salınımının
Arttırılması

Doğum Eyleminin Kontrolü

- Terme doğru, kordon kanında DHEA-S ve maternal östriol de hafif artış görölmesine rağmen, fetal veya maternal progesteron konsantrasyonlarında buna karşılık gelen bir azalma söz konusu değildir.
- Progesteron uterin sessizliğin idamesinde önemlidir. İlk trimesterde, CL'un çıkarılması miyometrial kontraksiyonların hemen başlamasına yol açar.
- Aynı şekilde, 3.trimesterde antiprogesteron bileşiklerinin enjeksiyonu eylemi başlatır.

Progesteron:

- Kime ?
 - Tüm gebelere
 - Preterm doğum öyküsü/risk faktörleri olan gebelere
 - Kısa serviksi olan gebelere
- Hangi preparat?
 - 17-OH P kaproat
 - Mikronize progesteron
- Uygulama yolları ?
 - Oral
 - vajinal (kaps/jel)
 - İm
- Kaçınıcı gebelik haftasına kadar ?
- Çoğul gebelikler ?

Progesteron:

- Dolaşımdaki P konsantrasyonları gebelik sırasında oldukça yüksek seviyelerde
- Yüksek seviyeleri farmakolojik olarak daha da yükseltmek mümkün olabilir mi?
- Vajinal yolla direkt servikse uygulanabilir ve bu şekilde direkt hedef dokuya etki edilebilir mi?

Progesteron:

- n=463 TEKİL
- PTD öyküsü olan hasta grubu
- 250 mg 17-OH P Kaproat (n=310) VS PLASEBO (n=153)

	Progesteron (%)	Plasebo (%)	RR (%95 CI)
< 37. hafta PTD	36.3	54.9	0.66 (0.54-0.81)
< 35. hafta PTD	20.6	30.7	0.67 (0.48-0.93)
< 32. hafta PTD	11.4	19.6	0.58 (0.7-0.91)

17-OH P, YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA PRETERM DOĞUM RİSKİNİ AZALTIR

Meis PJ, the NICHD MFMU Network, N Engl J Med. 2003 12;348:2379-85.

Progesteron:

- n=142 TEKİL
- En az 1 PTD öyküsü
Proflaktik servikal serklaj varlığı
Uterin malformasyon öyküsü

100 mg VAGİNAL PROGESTERON SUPP VS PLASEBO

	Progesteron	Plasebo	<i>p</i>
≤ 37. hafta PTD	%13.8 (10/72)	%28.5 (20/70)	<0.05
≤ 34. hafta PTD	%2.7	%18.5	<0.05

**PROFLAKTİK VAJİNAL PROGESTERON UYGULANMASI
PREMATÜRİTE AÇISINDAN YÜKSEK RİSKLİ GEBELERDE
PRETERM DOĞUM RİSKİNİ AZALTIR**

da Fonseca EB ve ark, Am J Obstet Gynecol. 2003 Feb;188(2):419-24.

Progesteron Tedavisi İle İlgili Diğer Randomize çift kör plasebo kontrollu çalışmalar:

Yazar	Progesteron	Başlangıç Gestasyonel Hafta	Gebelik Haftasına kadar	Olgu Sayısı		Preterm Doğum Yüzdesi		
O'Brien ve ark (2007)	Vaginal mikronize jel 90 mg/gün	18-22.9 tekil	36.9	309	302	<37 h <35 h <32 h <28 h	41.7 22.7 10.0 3.2	40.7 26.5 11.3 3.0
de Fonseca ve ark (2007)	Vaginal mikronize kapsul 200 mg/gün	20-25 tekil (%90) ve ikiz	33.9	125	125	<34 h	9.2	34.4
Rouse ve ark (2007)	17-OH P 250 mg/hf	16-20.9	35	325	330	<37 h <32 h <27 h	69.5 6.9 8.0	70.3 14.5 6.1

KISA SERVİKS-Progesteron Tedavisi:

- Önceki gebeliğinde 20-35. hafta PTD öyküsü olan
- 18-22. haftalarda <28 mm serviks saptanan
n=46 TEKİL
37. gestasyonel haftaya kadar 90 mg VAGİNAL PROGESTERON

	Progesteron (%)	Kontrol (%)	<i>p</i>
≤ 32. hafta PTD	0	29.6	0.014
Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı	15.8	51.9	0.016
Yenidoğan Yoğun Bakımda Kalış Süresi (gün)	1.1	16.5	0.013

37. GESTASYONEL HAFTAYA KADAR UYGULANAN VAGİNAL PROGESTERON TEDAVİSİ ≤ 32. HAFTA PRETERM DOĞUMUN ÖNLENMESİNDE FAYDALIDIR

KISA SERVİKS-Progesteron Tedavisi:

- 20-25. haftada 24620 ASEPTOMATİK HASTA TVUSG ile incelenmiş
- Toplam 250 (24 ikiz) hastada SERVİKS \leq 15 mm
- 200 mg VAGİNAL PROGESTERON VS PLASEBO
- 24-34. haftalar arasında

\leq 34. hafta spontan PTD'da

%44.2 azalma (HR:0.57; %95 CI 0.35-0.92; p=0.02)

**SERVİKAL UZUNLUĞU <15 MM OLAN
HASTALARDA PRETERM DOĞUMUN
ÖNLENMESİNDE VAJİNAL PROGESTERON
ETKİNDİR.**

Fonseca EB ve ark, N Eng J Med 2007; 357: 462-69.

Kısa Serviks

Metaanaliz 2012

5 RCT (775 gebe)

Progesteron (vaginal 90-100,200 mg) vs plasebo

<10 mm/**10-20 mm**/21-25 mm

	Rölatif Risk	%95 CI
<28,33,35 Hf	0,50	0,58-0,69
RDS	0,48	0,30-0,76
Kompozit morb/mort	0,57	0,40-0,81
<1500 g	0,55	0,38-0,80
NICU	0,75	0,59-0,94
Mekanik ventilasyon	0,66	0,44-0,98

Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Romero R, Am J Obstet Gynecol, 2012

İKİZ GEBELİK

- n=500
- VAGİNAL PROGESTERON JEL 90mg (n=250) VS PLASEBO JEL (n=250)

	Progesteron	Kontrol	<i>p</i>
≤34. hafta PTD veya infant ölümü	%24.7 (61/247)	%19.4 (47/247)	0.16

- Vaginal Progesteron ikiz gebeliklerde preterm doğumu engellemez

ÜÇÜZ GEBELİK

- N=134
- 17- α OH PROGESTERON Kaproat 250mg VS PLASEBO
(n=71) (n=63)

	Progesteron	Kontrol	<i>p</i>
\leq 35. hafta PTD	%83	%84	0.88

17 P üçüz gebeliklerde etkisizdir.

Ramos et al

10 PRC çalışmanın Metaanalizi, 2005

- Vajinal P ve 17 OH-P kıyaslaması yapılmış.
- İkisi de etkili bulunmuş.
 - 8 çalışma IM 17OHPC
OR: 0,45 (CI: 0,22-0,93)
 - 2 çalışma Vajinal P
OR: 0,50 (CI: 0,36-0,71)

Tocolytics

	MgSO4	Terbutaline	Indocin	Nifedipine
Class		B-agonist	Cox inhibitors	CCB
Action	Competes for Ca	↑ cAMP ↓ intracellular Ca	↓ PGD production	Block Ca influx
Side Effect	Pulm edema, ? ↑ ped M&M	Tachy, ↓BP, palp, ↓K, pulm edema	N/V, gastritis, narrowing of DA, oligo	↓BP, reflex tachy, ? ↓ of blood flow
Efficacy	Not very good!	No ↓ of PTB @ 7 days, sx relief	Appears to be more effective than placebo	↓ # of women giving birth at 7 days



Progesteron; kullanımı sadece 37 haftadan önce spontan doğum öyküsü olan kadınlarla sınırlandırılmalıdır.

İlacın uzun vadede güvenilirliği, optimal uygulama yolu gibi henüz çözümlenmemiş noktalar vardır.

Cochrane Library, May 2009

Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women
considered to be at risk of preterm birth
P vs placebo, 11 RCT (2714 kadın, 3452 bebek)

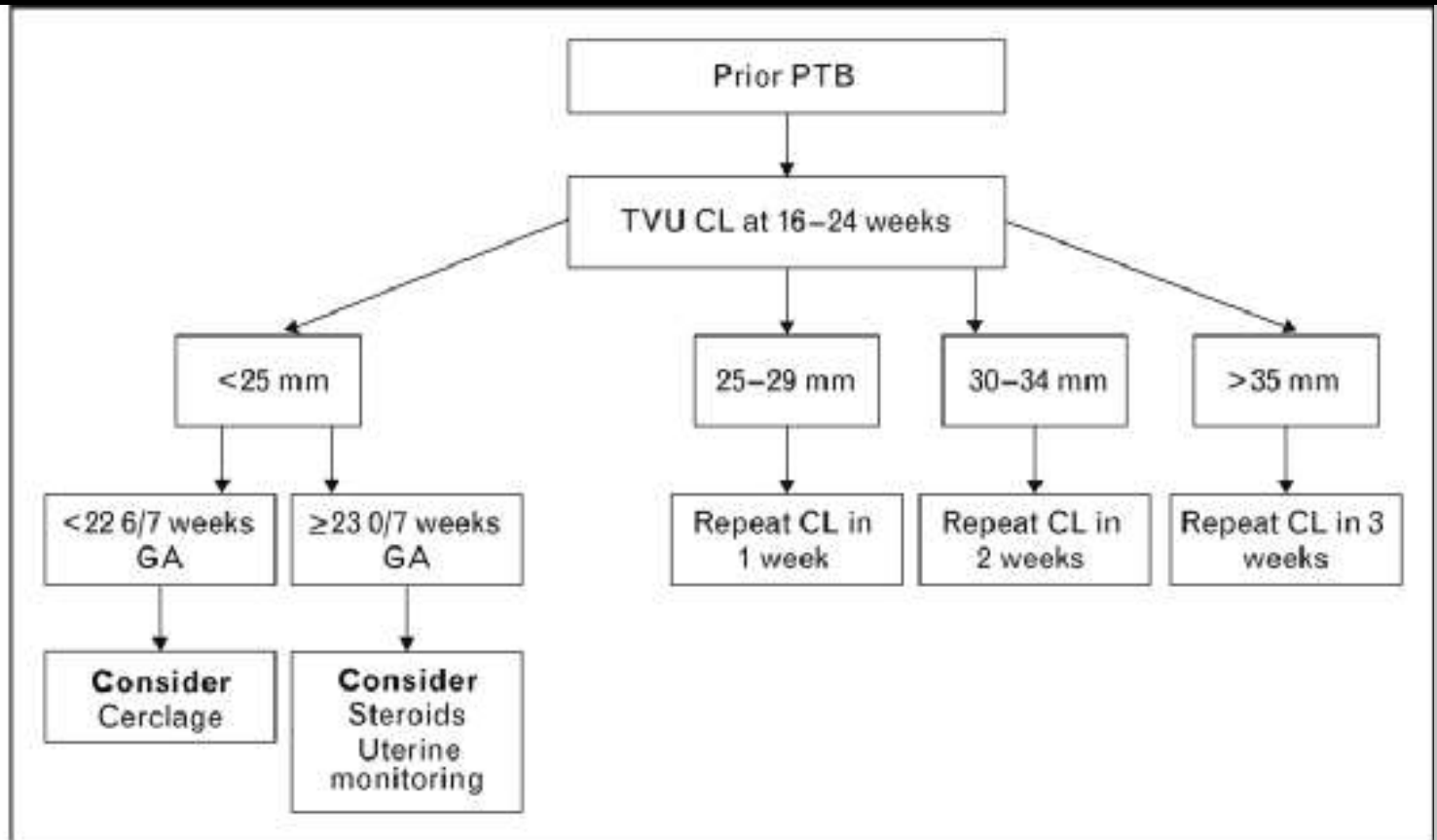
- Spontan PTD öyküsü
<34 hf RR:0.15, <37 hf RR:0.80, <2500g RR:0.64
- USG'de kısa cx
<34 hf RR:0.58
- Çoğul gebelik
Tokeliz RR:0.75
- Preterm eylemle başvuru
<37 hf RR:0.29, <2500g RR:0.52, RDS RR:0.30
- PTD için “diğer risk faktörleri”ni taşıyan kadınlar
Anlamsız

Yazarların görüşü: Progesteronun yarar ve zararlarını gösterecek ek çalışmalara gereksinim vardır.

İdeal Yönetim

- Risk faktörlerinin erken belirlenmesi
- Zamanında tanı
- Etyolojinin belirlenmesi
- Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi
- RDS ve GBS için farmakolojik tedavi (Cefoxetin, Clinda, Vanc)
- Neonatal akibeti düzeltmek için plan ve hasta/hasta yakını eğitimi

Algorithm



GA, gestational age.

Yorum

- Preterm doğum için risk faktörü taşıyan hastalar TVS ve biyokimyasal belirteçlerle taranmalıdır.
- Preterm eylem tanısı koymak/fazladan koymamak için elden gelen tüm gayret sarf edilmelidir.
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için müdahale ve tedaviye zamanında başlanmalıdır.

Yorum

- Preterm doğum öyküsü ve serviksi normal olanlara 17OHP, kısa olanlara ek olarak serklaj yapılmalıdır.
- Servikal kısalık saptanan olgularda vajinal P kullanılmalıdır.
- Çoğul gebeliklerde fayda kesin değildir. Ancak öykü ve kısa cx saptandığında P verilmelidir. Serklaj etkili değildir.
- Profilaktik serklaj 12-14. haftalar arasında rescue serklaj servikal funneling ve 20 mm den daha kısa cx saptandığında yapılmalıdır.
- Tokoliz sonrasında P verilmelidir ?
- Tedavi 37. haftaya kadar sürdürülmelidir.
- Oral P lerin yan etkileri fazladır.
- Progesteron tokolitik değildir.

Sabır ve dikkatiniz için teşekkür ederim.

KOÜ'den tekaüt
Prof. Dr. Semih ÖZEREN