



ERKEN DOĞUM PROFİLAKSİSİNDE PROGESTERON

Prof. Dr. Feride Söylemez
A.Ü.T.F Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Erken doğum:

- İlk bir yılda görülen infant ölümlerinin %35'inin nedeni
- Gelişmiş ülkelerde <37 hafta doğumların 2/3'si spontan erken doğumla

Erken Doğum Eylemi Prevalansı:

- Tüm doğumların ortalama %11'i (%5-%18)
 - 32 - 36 hft: %84
 - 28 - 32 hft: %10
 - < 28 hft: %5

Progesteronun Gebelikteki Rolü

- Progesteron gebeliğin özellikle ilk 7-9.haftasında kritik bir hormondur.
- Gebeliğin ilerleyen dönemindeki etkisi tam belli değildir.
 - Stimülatör prostaglandin üretimini sınırlandırması,
 - Myometriyumda kontraksiyon sağlayan protein ekspresyonunu ve iyon kanallarını inhibe etmesi,
 - Oksitosin, prostaglandin reseptörleri ve gap junctionları inhibe etmesi mümkündür...
- Bazal ve proenflamatuar şartlarda fetal membranlarda apoptozisi önler ve bu muhtemelen membran rüptürünü önlemede yardımcıdır.

Nerwitzer Maternal Fetal Medicine 2009

Luo G Reprod Sci 2010

Progesteron - EDE

- Maternal Fetal Medicine Units Network çalışması
- <37 hft spontan doğum öyküsü olan 459 kadın,
- 16-20 hft ile 36 hft arasında 17alfa hidroksi progesteron kaproat 250 mg veya plasebo

<< 37 hf doğum: %36 vs %55 (RR: 0.66 %95 CI 0.54-0.81)
< 35 hf doğum: %21 vs %31 (RR: 0.67 %95 CI 0.48-0.93)
< 32 hf doğum: %11 vs %20 (RR: 0.58 %95 CI 0.37-0.91)

Prenatal morbiditede azalma, fetal yan etki yok

Meis PJ, ve ark. N Eng J Med 2003

Progesteron - EDE

- Brezilya Çalışması
- Spontan erken doğum, proflaktik serklaj veya uterin malformasyon öyküsü olan 142 kadın
- 24-34 hft arasında 100 mg/gün progesteron vajinal supp

< 37 hf doğum: %14 vs %29

< 34 hf doğum: %3 vs %19

Progesteron - EDE

- Spontan erken doğum öyküsü olan 659 kadın
- 18-23 ile 37 hft arasında 90 mg/gün progesteron jel veya plasebo

< 35 hf doğum: %25

< 37 hf doğum: %40

Progesteron uygulaması erken doğum riskini ciddi oranda azaltmamaktadır

Progesteron – EDE :

Progesteron Tedavisi Tekrarlayan Erken Doğum
Oranını %33 Azaltmaktadır

Meis PJ, ve ark. N Eng J Med 2003
Spong CY. Am J Obstet Gynecol 2005

Oral progesteron :

- Erken doğum öyküsü olan 150 hasta,tekil gebelik
 - 100 mg oral mikronize progesteron günde 2 kez
 - 18-24 haftada başlanıp 36 haftaya kadar erken doğum 29/74 ,44/74
 - 28 -31 6/7 anlamlı azalma
 - 32-33 6/7 arasında , 34-36 6/7 arasında anlamlı fark bulunamamıştır
- Fetal sonuçlarda düzelme görülmüştür.

Rai P,Int.J.Gynecol Obstet. 2009

Asemptomatik Kısa Serviks

- Çok merkezli, randomize, çift kör çalışma, 458 kadın
- Vajinal progesteron jel (n=235)/ plasebo (n=223)
- Asemptomatik, sonografik kısa serviks (10-20 mm), 20-24 hafta

< 33 gebelik haftasında erken doğumda %45 azalma ve daha iyi yenidoğan sonuçları

Asemptomatik Kısa Serviks

- 5 plasebo kontrollü randomize çalışma (775 gebe)
- Vajinal progesteron ile

<28, <33 ve <35 hft Preterm doğum için

RR= 0.50, 0.58 ve 0.69

RDS için

RR= 0.48 (%95 CI 0.30-0.79)

Neonatal mortalite ve morbidite için

RR= 0.57 (%95 CI 0.40-0.81)

Düşük doğum ağırlığı (<1500gr) için

RR= 0.55 (%95 CI 0.38-0.80)

Yeni doğan yoğun bakım yatış için

RR= 0.75 (%95 CI 0.59-0.96)

Mekanik ventilasyon ihtiyacı için

RR= 0.66 (%95 CI 0.44-0.98)

Asemptomatik Kısa Serviks

- Progesteronun 90-100-200 mg /gün dozları arasında yararı açısından fark bulunmamıştır.
- EDE öyküsü olanlarla olmayanların arasında sağlanan yarar açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Servikal uzunluk <10 mm, 10-20mm,21-25 mm arasında sadece 10-20 mm arasında olanlarda sağladığı yarar açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Progesteron- Kısa Serviks

- Nullipar –tekil
- 16-23 hafta gebe - 36. hafta
- servikal uzunluk <30 mm
- 17- OH –Progesteron (250 mg) ve plasebo karşılaştırıldığında Erken doğum eylemini azaltmadığı saptanmıştır.
- Diğer metaanalizlerden farklılık göstermesi IM kullanım? ,servikal uzunluk 29 mm?

Erken Doğumu Önlemede Progesteron:

1. Erken doğum öyküsü
2. Transvajinal ultrason ile kısa serviks

Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Am J Obstet Gynecol.2012

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2012

Klasik Spontan Erken Doğum Tanımına İlave Olarak;

1. 16-24. gebelik haftalarında servikal yetmezlik veya intrauterin ölüm öyküsü olanlarda takiben erken doğum riski artar

Edlow AG, ve ark. Am J Obstet Gynecol 2007

Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group., JAMA 2011

2. Bir önceki gebeliğinde erken doğum şartlarının belirsiz olduğu, örn spontan (EMR ile) veya kanama nedeni ile endike olduğu durumlar
 - Ampirik progesteron
 - TVUS ile serviks boyu takibi

Laughon SK, ve ark. Am J Obstet gynecol 2014

Ananth CV, ve ark. Am J Obstet Gynecol 2006

3. İlk gebelik ikiz ise ve gebelik özellikle <32 haftada sonlanmışsa gelecek tekil gebelikte de spontan doğum riski artmaktadır.

Schaaf JM , ve ark. Am J Obstet Gynecol 2012

Servikal Uzunluk :

Erken doğum öyküsü olan 1014 kadın:

16-22hft'da servikal uzunluk ölçümü <25 mm olduğunda <35 hft erken doğum riski artmaktadır...

- >25mm: %16
- 20-24mm: %30
- 10-19mm: %50
- <10mm: %90

17 α OH progesteron tedavisi başlama zamanı

- 16-20 hft arasında başlanması rekürren preterm doğum riskini azaltır.

Meis PJ, ve ark. N Eng J Med 2003

- 16-21 hft ve 23-26 hft arasında başlanması arasında erken doğum açısından fark bulunmamıştır.

How HY, ve ark. Am J Obstst Gynecol 2007

- Başlama zamanı 19 hft'dan 16 hft'ya çekildiğinde önemli oranda rekürren spontan erken doğumun azaldığı da bir çalışmada bildirilmiştir.

Markham K, ve ark. Obstet Gynecol 2014

Progesteron tedavisi başlama zamanı

- Kısa servikste (<20 mm) vajinal progesteron : 20-24 haftada başlanması faydalıdır.

Hassan SS, ve ark. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011

Fonseca EB, ve ark. N Engl J Med 2007

Servikal uzunluk ölçüm sıklığı

- Bir önceki gebelikte 23. hft'dan önce serklaj konulan hastalarda (serviks uzunluğu <25 mm) , bir sonraki gebelikte 17 α OH progesteron tedavisi alırken periyodik aralıklarla servikal uzunluk ölçülmesinin yararı gösterilmiştir.

Laughan SK ve ark. Am J Obstet Gynecol 2014

- Servikal uzunluk ölçümüne 16 haftada başlanmalı ve iki haftada bir tekrarlanmalıdır.
- Servikal uzunluk ölçümü 30 mm'nin altına düşerse haftalık muayene önerilir.
- Antenatal steroid uygulama zamanına rehberlik eder.

Iams JD. Obstet Gynecol 2014

17 α OH progesteron tedavisinde progresif servikal kısıklık

- Progesteron tedavisine devam edilmeli, 23 6 gün altında 25 mm altına düşerse serklaj yapılmalıdır.
- 17 α OH progesteron veya vajinal progesteron tedavilerinden hangisinin tercih edilmesi gerektiđi klinik çalışmalarda netleřmemiřtir.

Iams JD. Obstet Gynecol 2014

Çoğul gebelikler

- Çoğul gebeliklerde < 37 hft doğum;
 - ikizlerin %50'si
 - üçüzlerin %75'si
- **Önemli olan çoğul gebeliği önlemektir.**
- Servikal uzunluk değeri erken doğum için kesin değildir.
- Progesteron ikiz veya üçüz gebeliklerde erken doğum riskini serviks kısa bile olsa azaltmaz.
- Serklaj da kısa serviks ve çoğul gebeliklerde erken doğum için risktir.

Bergella V Obstet Gynecol 2005

Norman JE, Lancet 2009

Honest H, J Obstet Gynaecol 2004

Liem S, Lancet 2013

Çoğul gebelikler: Meta-analiz

- Çoğul gebeliklerde progesteronun PTD'ü önlemede etkisi yok...
 - RR: 1.16, % 95 CI 0.89–1.51 (3 çalışma)
- Plaseboya göre antenatal tokoliz gereksiniminde azalma
 - RR: 0.75, % 95 CI 0.57 – 0.97 (1 çalışma)

Norman JE et al. Lancet 2009
Dodd JM, et al. Obstet Gynecol 2008

Çoğul Gebelikler:

- Çoğul gebeliklerde rutin progesteron kullanımı 24, 28 ve 37 hft altında erken doğumu azaltmaz, neonatal mortalite ve morbiditeyi düzeltmez.

Dodd JM ,Cochrane Database,2013

Durdurulmuş Erken Doğum Eyleminde Progesteron Kullanımı :

- Progesteronun kullanımının yararı gösterilememiştir.

Rozenberg P, Am J Obstet Gynecol 2012

- İki küçük çalışma grubunda ise doğum süresini bir miktar uzattığını göstermiştir.

Facchinetti F, Am J Obstet Gynecol 2007

Borna S, Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008

Durdurulmuş Erken Doğum Eylemi:

- Doğuma kadar geçen ortalama süre progesteronun grubunda 12 gün daha fazla (36'ya karşı 24 gün)
- Düşük doğum ağırlığı ve RDS riskinde azalma (sırasıyla RR: 0.52, % 95 CI 0.28 – 0.98 ve RR: 0.30, % 95 CI 0.11 – 0.83)
- Rekürren PTE (% 35'e karşı % 58), yenidoğan YBÜ'ne yatış (% 24'e karşı % 39) ve neonatal sepsis (% 5'e karşı % 18) progesteron grubunda daha az

Borna ve Sahabi, 2008

Tekil Gebeliklerde Servikal Uzunluk Ölçümü Klinik Olarak Ne Zaman Endikedir?

- Erken doğumu düşündüren semptom ve bulgular;
 - Adet sancısına benzer kramp mevcudiyeti,
 - Vajinal akıntının değişmesi ,
 - Pelvik bası hissi,
 - Bel ağrısının 24 saatten fazla sürmesi varsa
- Servikal uzunluk ölçümü: 16-24.hft arasında
- Gerekirse progesteron başlanmalıdır.

*Jams JD. Obstetric Gynecol 2014
Dodd JM. Cochrane Database 2013*

Progesteron:

- 16 randomize çalışma:
 - Progesteron kullanımını tekil gebeliklerde fetal sonuçları anlamlı olarak düzeltir.

Toplam morbidite	RR= 0.58 (%95 CI 0.37-0.89)
Neonatal mortalite	RR= 0.49 (%95 CI 0.29-0.82)
RDS	RR= 0.68 (%95 CI 0.49-0.94)
Yeni doğan yoğun bakım yatış için	RR= 0.41 (%95 CI 0.24-0.82)

Progesteron:

- İkiz gebeliklerde toplam olumsuz fetal sonuçları artırdığı görülmüştür.

Toplam morbidite

RR= 1.21 (%95 CI 0.1.03-1.43)

Perinatal mortalite

RR= 1.55 (%95 CI 1.01-2.37)

RDS

RR= 1.22 (%95 CI 1.04-1.43)

17 α OH Progesteron güvenirliđi-Mortalite??

- Bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük ve l doğumu artırdığı bildirilmiştir.

Meis PJ, ve ark. N Engl J Med 2003

Briery CM ve ark. Am J Obstet Gynecol 2013

Rouse DJ ve ark. N Engl J Med 2007

Norman JE ve ark. Lancet 2009

- Diğer bazı çalışmalarda da aksine bu riskleri artırmadığı, hatta istatistiksel anlamlı olmamakla beraber azalttığı bildirilmiştir.

Combs CA ve ark. Am J Obstet Gynecol 2011

Berghella V ve ark. Am J Obstet Gynecol 2010

Caritis SN ve ark Obstet Gynecol 2009

Konjenital Anomaliler??

- Erken çalışmalarda ilk trimesterde daha yüksek doz progesteron kullanımının dişi genitalyada maskülinizasyona sebep olabileceği bildirilmiştir.

Jacobson BD. Am J Obstet Gynecol 1962

Wilkins C. JAMA 1960

- 6 çalışmanın sonuçlarında uzun süreli takipte plasebo ile ilaç alan grupta konjenital malformasyon açısından fark görülmemiştir.

Schmouder VM. Obstet Gynecol 2013

Progesteron Etkisini Etkileyen Faktörler:

- Uygun hasta seçimi
- Progestin tipi, formülü, dozu
- Progestin kullanım şekli

17-OH-Progesteron :

- Sentetiktir.
- IM kullanılır.
- Yarı ömrü ortalama bir haftadır.
- 25-1000 mg haftalık kullanım
- Enjeksiyon yerinde reaksiyon, nadiren anafilaksi görülebilir.

Dođal Progesteron:

- Oral veya vajinal
- 90-400 mg/gün ,18 hafta
- Mikronize formüllerde emilim ve biyoyararlanım artar.
- Vajinal kullanımda uterin yararlanım daha yüksek orandadır.
- Oral kullanımda hafif uyku .sedatif etki ve baş ağrısı görülebilir.

Spontan preterm doğum öyküsü var mı ?

EVET

16-36 hafta arasında haftalık 250 mg 17 α progesteron

16-24 haftalara arasında 2 haftada bir servikal uzunluk ölçümü –
servikal uzunluk 30mm nin altındaysa haftada bir ölçüm

TVUSG ile servikal uzunluk < 23 hafta < 25 mm ise serklaj düşün
(özellikle < 28 hf ve membranlar prolabe ise),progesteron recete et

Progesteron Tedavisi İçin Öneriler

Endikasyon	Progesteron tedavisi endike mi?	Yönetim
Tekil gebelik,EDE öyküsü +,servikal uzunluk normal	Evet	16-20 hf dan 36 haftaya kadar 250 mg/hafta IM hidroksiprogesteron kaproat Servikal uzunluk takip et <25 mm olursa serklaj
Tekil gebelik,, ikiz gebelikte EDE öyküsü, servikal uzunluk normal	muhtemelen	16-20 hf dan 36 haftaya kadar 250 mg/hafta IM hidroksiprogesteron kaproat Servikal uzunluk takip et <25 mm olursa serklaj
tekil gebelik, EDE öyküsü - ,servikal uzunluk < 20mm	evet	Tanıdan 36 haftaya kadar 200 mg vajinal progesteron/diğer seçenekler 100 mg mikronize progesteron vajinal,%8 vajinal jel -endikasyon dışı kullanım

Progesteron Tedavisi İçin Öneriler

Endikasyon	Progesteron tedavisi endike mi?	Yönetim
Çoğul gebelik ,EDE öyküsü - ,servikal uzunluk normal	Hayır	Progesteron ve serklaj yeri yok
İkiz ,EDE öyküsü +	Olabilir	16-20 hf dan 36 haftaya ya da doğuma kadar 250 mg/hafta IM hidrokspogesteron kaproat
İkiz, servikal uzunluk kısa	Olabilir	Vajinal progesteron,serklaj yok
PPROM	Hayır	-
Preterm eylem sonrası doğum gerçekleşmemişse	Belirsiz	-
+ fetal fibronektin test	Hayır	-

Teşekkür ederim...

