

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ERKEN GEBELİK HAFTASINDA VERİLEN PROGESTERON
PREPARATLARININ VAJİNAL, İM, VAJİNAL+ İM VERİLDİKTEN
SONRAKİ 3. SAAT VE 7. GÜNDEKİ SERUM PROGESTERON
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. FATİH YAĞBASAN
UZMANLIK TEZİ

KONYA-2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ERKEN GEBELİK HAFTASINDA VERİLEN PROGESTERON
PREPARATLARININ VAJİNAL, İM, VAJİNAL+ İM VERİLDİKTEN
SONRAKİ 3. SAAT VE 7. GÜNDEKİ SERUM PROGESTERON
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. FATİH YAĞBASAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET CENGİZ ÇOLAKOĞLU

KONYA-2020

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde uzmanlık eğitiminin boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu'na, Prof. Dr. Ali Acar'a, Prof. Dr. Hüseyin Görkemli'ye, Prof. Dr. Kazım Gezgin'e, Prof. Dr. Osman Balcı'ya, Doktor Öğretim Üyesi Emine Türen Demir'e, Doktor Öğretim Üyesi Hasan Energin'e, Doktor Öğretim Üyesi Jule Eriç Esen'e, Doktor Öğretim Üyesi Fatma Kılıç'a, Doktor Öğretim Üyesi Adeviye Elçi Atılğan'a;

Çalışmamın istatistikleri konusunda desteğini esirgemeyen abim perinatoloji yandal asistanı Uzm. Dr. Murat Işıkalın'a;

Bu çalışmada katkıları olan, bölümde birlikte görev yaptığım, tecrübelerinden yararlandığım değerli meslektaşlarıma, yardımcı sağlık personeline;

Son olarak her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini esirgemeyen annem Hatice Yağbasan'a, babam Celalettin Yağbasan'a ve mesleğimiz gereği beraber geçireceğimiz zamanlarından çaldığım sevgili eşim Ayla'ya ve biricik kızım Nehir'e;

Teşekkür ederim...

Dr. Fatih Yağbasan

ÖZET

ERKEN GEBELİK HAFTASINDA VERİLEN PROGESTERON PREPARATLARININ VAJİNAL, İM, VAJİNAL+ İM VERİLDİKTEN SONRAKİ 3. SAAT VE 7. GÜNDEKİ SERUM PROGESTERON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FATİH YAĞBASAN
UZMANLIK TEZİ
KONYA – 2020

Amaç: Çalışmamız erken gebelik haftasında herhangi bir endikasyon altında başlanılan vaginal, İM ve vaginal+ İM progesteron preparatlarını kullanan üç ayrı grup hastanın serum progesteron seviyelerini karşılaştırarak, optimal seviyeye en hızlı şekilde ulaşma noktasında progestan preparatlarının veriliş yolunun birbirine karşı üstünlüğü olup olmadığı, varsa tercih önceliğimizi bu yönde belirlemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmamıza Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ilk trimester gebe olgularından abortus imminens endikasyonu sebebiyle vaginal, İM ve vaginal+ İM progesteron uygulanan olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular vaginal progesteron, İM progesteron veya vaginal + İM progesteron tedavisinden, aldıkları herhangi birine göre üç gruba ayrıldı. Belirtilen bu üç grupta, ilk ilaç dozundan sonraki 3. saat ve 7. gündeki bakılan serum progesteron düzeyleri değerlendirildi. Gruplar arasındaki serum progesteron düzeyi sonuçlarının optimal değere ulaşım hızları ve uygunlukları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza progesteron tedavisi alan 64 hasta katılmıştır. Bunların 23 tanesi (%35,9) intramuskuler, 19 tanesi (%29,7) vaginal, 22 tanesi (34,4) vaginal+intramuskuler progesteron kullanan hastalardı. Çalışmaya katılan hasta gruplarının demografik özelliklerine bakıldığında; her üç grupta progesteron başlama haftası, yaş, gravida,

yaşayan, doğum özellikleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Progesteron 0. Saat progesteron değerlerin ortalaması incelendiğinde istatistiksel olarak vajinal +İM kullanan grubun ortalama değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Vajinal +İM progesteron kullanan grubun hem 3. saatteki hem 7.gündeki serum progesteron seviyesindeki artış oranı, diğer iki gruba (vajinal ve İM) oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Erken gebelik haftalarında düşük tehditi olan hastaların kesin tedavisi yoktur, ancak progesteron tedavisinin son yıllarda önerildiği çalışmalar artmaktadır. Progesteron tedavisi sonrası serum progesteron değerlerine bakılarak değerlendirildiğinde vajinal+ İM kombine preparatın daha etkili olduğu düşünülebilir. Fakat konu ile ilgili çalışmamız yeterli olmayıp ek çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, gebelik, serum progesteron

ABSTRACT

COMPARISON OF THE SERUM PROGESTERONE LEVELS AT THE 3rd HOUR AND 7th DAY AFTER PROGESTERONE PREPARATES APPLIED VIA VAGINAL, IM OR VAGINAL+IM IN EARLY GESTATIONAL WEEK.

FATİH YAĞBASAN, MD

MASTER THESIS

KONYA – 2020

Objective: In our study, by comparing the serum progesterone levels of three different groups of patients utilization vaginal, IM and vaginal + IM progesterone preparates started under any indication in the early gestational week, we aim to determine whether the route of giving progesterone preparates superior to each other in terms of reaching the optimal level the fastest route and to determine our preference priority accordingly.

Materials and Methods: Between December 2018 and December 2019, patients who were admitted to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Department of Obstetrics and Gynecology and treated with either vaginal, IM or vaginal + IM progesterone preparates due to any indication were included in the study. All the cases included in the study were divided into three groups according to preparates they received, vaginal progesterone, IM progesterone or vaginal + IM progesterone. In these three groups, serum progesterone levels at 3rd hour and 7th day after the first drug dose were evaluated. The speed of reaching optimal levels and suitability of the serum progesterone levels between groups were compared.

Results: Sixtyfour patients who received progesterone treatment included in our study. Of these patients, 23 (35.9%) were received intramuscular, 19 (29.7%) were received vaginal, and 22 (34.4%) were received vaginal + IM progesterone. Considering the demographic characteristics of the patient groups participating in the study; there was no statistically significant difference between progesterone onset week, age, gravida, living and parity characteristics in all three groups. When the average of progesterone values of hour 0 was examined, the mean value of the group utilization vaginal + IM was statistically significantly lower than the other groups. The increase rate of serum progesterone level in

both the 3rd hour and the 7th day of the group utilization vaginal + IM progesterone was found to be statistically significantly higher than the other two groups (vaginal and IM).

Conclusion: There is no definitive treatment for patients with abortus imminence in early gestational weeks, but studies in which progesterone therapy has been recommended in recent years are increasing. When evaluating serum progesterone values after progesterone treatment, vaginal + IM combined preparation may be considered more effective. However, our study on the subject is not sufficient and additional study is needed.

Keywords: A threatened abortion, pregnancy, serum progesterone

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	V
İçindekiler.....	VII
Tablolar , Grafikler ve şekiller listesi.....	IX
Simgeler ve kısaltmalar.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Abortus.....	3
2.1.1. Genel Tanım.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	7
2.1.4. Abortus İmminens	9
2.1.5. Abortus insipiens.....	12
2.1.6. Abortus İnkompletus.....	12
2.1.7. Abortus kompletus.....	12
2.1.8. Missed abortus.....	13
2.2.9. Habitüel abortus.....	13
2.2.10. Provoke (indüklenmiş) Abortus	14
2.2. IVF – Luteal yetmezlik	14
2.2.1. Genel Tanım.....	14
2.2.2. Epidomiyoloji.....	14
2.2.3. Luteal faz yetmezliği ve progesteronn desteği.....	15
2.2.4. Progesteron Uygulama Yolları.....	16

2.2.5. Dozaj ve Tedavi Süresi.....	16
2.2.6. Sonuç	17
2.3. Progesterone	17
2.3.1 Genel tanım	17
2.3.2. Etki Mekanizması	17
2.3.3. Gebelikte kullanımı.....	21
2.3.4. Uygulama yolları.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatiksel analiz.....	24
4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ	31
7. KAYNAKLAR.....	32

TABLolar VE GRAFİKLER

Tablo 1 : Progestinlerin sınıflandırması

Tablo 2 : Çalışmaya katılan hasta gruplarının sayı ve yüzdeleri

Tablo 3 : Çalışma gruplarının demografik, obstetrik özelliklerinin ve serum progesteron değerlerinin dağılımı

Tablo 4 : Hastaların serum progesteron değerlerinin 3. Saat ve 1. Haftadaki artış oranlarının gruplara göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Progesteron 3. saat artış yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Şekil 2 : Progesteron 7. gün artış yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR

DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
Dk	: Dakika
Dl	: Desilitre
Gr	: Gram
İM	: İnvasküler
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
USG	: Ultrasonografi
PIBF	: Progesteron induced blocking factor
İM	: intramuskuler
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Mg	: Miligram
Ng/mL	: Bir mililitre başına nanogram
Nmol/L	: Bir litre başına nanomol
MTHFR	: Methylenetetrahydrofolate reductase
MTRR	: Methionine synthase
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Kg/m²	: Bir metrekare başına kilogram
°C	: Santigrad derece (sıcaklık)
Anöploidi	: Haploid sayısının katlarından az yada fazla sayıda kromozom taşıma
SNP	: Tek nükleotid polimorfizm
Triploidi	: Türe özgü haploid kromozom sayısının üç katına sahip olma
Tetraploidi	: Türe özgü haploid kromozom sayısının dört katına sahip olma
Poliploidi	: Türe özgü haploid kromozom sayısının üç katı veya daha fazla sahip olma
Monozomi X	: Bir X kromozomunun tamamı ya da bir kısmı kayıp ya da değişme durumu
De Novo	: Ailesel olmayan, aniden gerçekleşen
Örn	: Örneğin
CVS	: Koryonik villus örnekleme

AS	: Amniyosentez
A. İmminens	: Düşük tehdidi
Mm	: Milimetre
CRL	: Baş-popo mesafesi
hCG	: Human kortonik gonadotropin
βHCG	: Beta human kortonik gonadotropin
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
TGK	: Tekrarlayan gebelik kayıpları
IVF	: İn vitro fertilizasyon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
CC	: Klomifen sitrat
PCO2	: Karbondioksit kısmi basınçlarının
LDL-kolesterol:	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol olarak girer
PRA	: Progesteron reseptör A
PRB	: Progesteron reseptör B
PRC	: Progesteron reseptör C
LH	: Luteinleştirici hormon
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abortus, genel olarak 20. gebelik haftasından önce veya 500 gramdan küçük embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının veya bir kısmının uterus dışına atılması olarak tanımlanmıştır, ebeveyn adaylarını mental olarak derinden etkileyebilen travmatik bir olay olduğu gösterilmiştir (1).

Düşük tehdidi (abortus imminens), epey sık gözlenen, vajinal kanama ve abdominal kasılmalar ile ortaya çıkan bir gebelik komplikasyonudur. İlk trimester gebelerin yaklaşık %15-20'sinde görülmekle beraber bu gebeliklerin hemen hemen yarısı düşük ile sonuçlanmaktadır (2, 3).

İlk trimester vajinal kanamalarının tamamı düşük ile sonuçlanmasa da bu fetüsler erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve prenatal ölüm açısından daha yüksek risk grubunda bulunmaktadır (4). Yapılan bir takım çalışmada abortus imminens tanısı alan kadınlarda progesteron kullanımının gebelik kayıplarını azaltabileceği saptanmıştır (5-10). Gebeliğin ilerleyen haftalarında, devamı açısından, düşük progesteron düzeylerinin önemi azalmakta, uterin yapısal anomaliler veya servikal yetmezlik gibi durumlar hormonal sebepleri geride bırakmaktadır. Bu tür durumlarda servikal serklaj gibi minimal cerrahi teknikler medikal girişimlerden daha öncelikli olarak tercih edilmektedir (11).

Progesteron gebeliğin özellikle ilk aylarında devamı için önemli bir rol oynamaktadır. Progesteron, gebeliğin implantasyonu ve gelişmesi için belirli miktarda üretilmesi gereken ve başlangıçta korpus luteumdan salgılanan steroid yapıda bir hormondur. Erken gebelikte, 7-10. haftalarda plasenta bu görevi devralana kadar korpus luteumun progesteron salgısı gebeliğin sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir ve ismi bu görevinden türemiştir. "Pregestational steroid ketone". Korpus luteum hasarı ya da bir progesteron reseptör antagonistinin kullanılması 7.gebelik haftasından önce abortusu indükler (12, 13). Gebelik esnasında serum progesteron düzeyleri yeterli seviyeye ulaştığında lenfositler progesteron induced blocking factor (PIBF) isimli bir mediatör salgılamaktadır ve bu mediatörün ratlarda erken abortu önleyici etkisi olduğu saptanmıştır (14, 15). Endometriumda sekretuar değişiklikleri başlatmasına ve erken gebeliği desteklemesine ilaveten, uterin kasları gevşetmekte ve maternal immün yanıtı düzenleyip fetal rejeksiyona engel olmaktadır (16). Bu bilgilerden anlaşıldığı kadarıyla abortus imminens ve tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde progesteron desteği obstetri pratiğinde uzun zamandır yaygın olarak verilmekte olan bir tedavi seçeneği olmuştur. Ancak düşük tehdidini azaltmak için progesteron kullanımı tartışmalı bir konudur. Wahabi

ve arkadaşlarının 2011 yılında 421 hastayı kapsayan çalışmasının metaanalizinde progesteron kullanan hastalarda spontan abortus riski hiç tedavi almayan yada plasebo tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (17).

Başka bir çalışmada, 5 randomize kontrollü çalışma, 660 düşük tehlikesi olan hasta incelenmiş, progesteron desteği alan hasta grubunda, tedavi almayan ya da plasebo tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede düşük tehlikesinin azaldığı saptanmıştır (18). Bu metaanalizlerin sonuçları progesteron desteği açısından olumlu gibi gözükse de çalışmalara dahil edilen hasta sayılarının az olması ve zayıf metodolojik kalite nedeni ile bu analizler yetersiz görünmektedir. Ayrıca ilk trimester gebelik kayıplarının etyolojisinde genetik anormallikler olduğu varsayılırsa progesteron türevlerinin, abortus imminens'de tedavi seçeneği olarak sunulması tartışmalarının devam etmesi kaçınılmazdır. Ancak son yıllarda preterm eylemin engellenmesinde progesteron tedavisinin etkinliği gözardı edilemeyecek kadar önem kazanmıştır. Progesteronun uterin sakinliğin devam etmesinde önemli olduğu görülmektedir, ancak etki mekanizması açık değildir (19-21).

Progesteron kullanımının preterm doğumu önlemedeki etkinliği hasta yapısına ve progesteronun türevi, dozu ve veriliş yoluna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (22, 23). Hidroksiprogesteron kaproat (İM), natürel (İM) yada mikronize progesteron (vajinal, oral), vajinal jel yada oral progesteron türevleri tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır ve preterm doğum profilaksisinde progesteronun tedavi yaygınlığının arttığı gözlenmektedir.

Birtakım yapılan çalışmalarda erken gebelik kayıplarının önlenmesinde verilen vajinal progesterone ile intramuskuler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (24). Ancak yapılan bu çalışmalar gebelik sonuçları açısından değerlendirilmiş olup serum progesteron seviyesine etkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak abortus imminens tanısı ile erken gebeliklerde progesteron türevlerinin yaygın olarak kullanılıyor olması ve preterm eylemin önlenmesinde de giderek artan yaygınlıkta kullanılıyor olması nedeni ile çalışmamızda verilen progesteron türevlerinin veriliş yollarına göre serum progesteron seviyesini etkin ve ideal seviyeye en hızlı şekilde ulaştıran veriliş yolunu belirlemek amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 ABORTUS

2.1.1 GENEL TANIM

Spontan abort ya da düşük, klinik tanım olarak 20. gebelik haftasından önce yaşanan gebelik kayıplarıdır (25, 26). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise 500gr'dan küçük fetus veya embriyonun kaybı olarak tanımlamaktadır. Spontan abort ilk trimesterde en sık görülen komplikasyondur (25). Gebelik haftası ilerledikçe sıklığı azalmaktadır. 20 haftadan küçük, klinik olarak fark edilen düşüklerin oranı %8 ile %20 arasındadır. Diğer taraftan daha önce term sağlıklı doğum yapan kadınlarda bu oran daha düşüktür (%5) (27, 28). 15 haftadan sonra kromozomal ve yapısal anomalisi bulunmayan fetuslerde spontan abort oranı epey düşüktür (% 0.6 civarında) fakat anne yaşı ve etnisiteye göre farklılıklar göstermektedir (29). Farkedilmeyen yada subklinik gebeliklerin kayıp oranları çok daha yüksek %13 ila %26 arasında izlenmektedir (27, 28, 30). Günaşırı yada günlük gebelik testi yapılmadığı takdirde çok erken gebelik kayıplarının tanı alması oldukça zordur. Yapılan bir çalışmada kadınların tipik menstrüel kanamaları ile gebeliğin 6. haftasından önceki gelişen düşük kanamaları karşılaştırılmış ve sonuç olarak gebelik kaybını takiben oluşan kanamanın 0.4 gün fazla sürdüğünü ve kanamanın hemen hemen benzer tarzda olduğu izlenmiştir (31).

Oluş zamanına göre abortuslar : 12.haftadan önce gerçekleşen düşükler erken abortus, 12 haftalıktan sonra gerçekleşen düşükler ise geç abortus olarak tanımlanır (32). Erken- geç abortus sınırını 14 ya da 16 hafta kabul eden otörlerde vardır.

Erken Abortuslar: 12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslar.

Geç Abortuslar: 13. gebelik haftası ile 20 gebelik haftasının sonuna kadar olan abortuslar.

Subklinik Abortus (Farkedilemeyen Abortus): Klinik olarak tespit edilmeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin varlığı saptanan olgulardaki, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslar (33).

Klinik seyrine göre abortuslar:

- i- Abortus imminens
- ii- Abortus inscipiens
- iii- Abortus inkompletus
- iv- Abortus kompletus

v- Missed abortus

Septik abortus yukarıda belirtilen klinik abort sınıflamasının herhangi birine enfeksiyonun eklenmesiyle ortaya çıkar. Ülkemizde septik abortus genellikle kişinin ya da yakınının istenmeyen gebeliği sonlandırmak niyetiyle uterus kontraksiyonlarını aktif etmek için steril olmayan araçlar kullanması durumunda görülmektedir. Bu sebeple septik abortuslar provake abortuslar içerisinde bahsedilecektir.

2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ

Gebelik kayıplarına sebep olabilen birçok risk faktörü mevcuttur. Spontan abort açısından bilinen en sık risk faktörleri ileri anne yaşı, önceden spontan abort öyküsü ve maternal sigara içimidir.

2.1.2.1 MATERNAL YAŞ

İleri anne yaşı sağlıklı kadınlarda bilinen en büyük risk faktörüdür. 1 milyonu aşkın hastanın dahil edildiği bir çalışmada toplam abortus oranı %11 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada anne yaşına göre abortus oranları 20-30 yaş arası %9-17, 35 yaş %20, 40 yaş %40 ve 45 yaşında %80 olarak bulunmuştur (34).

2.1.2.2 ÖNCE DEN SPONTAN ABORT

Gebeliğin sağlıklı şekilde devamı açısından obstetrik öykü fevkalade önem arz etmektedir. Bir abort sonrası gebelik kaybı riski %20, iki abort sonrası %28 iken üç ve daha fazla sonrası bu oran %43 civarlarında gözlenmektedir (35). İlk gebelikleri sağlıklı term doğum olan gebelerde ise düşük oranı %5 olarak gözlenmektedir.

2.1.2.3 GRAVİDA

Bazı çalışmalar artan gebelik sayısı ile abort ihtimalinin arttığını (36) bazıları ise abort riskinde anlamlı değişiklik olmadığını gözlemlemektedir (37, 38).

2.1.2.4 SİGARA KULLANIMI

Gebelik boyunca günde yarım paketten (10 adet) fazla sigara kullanımının gebelik kayıpları ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (39-41). Kromozomal anomali gibi

diğer nedenler dışlandığında bağlantının daha güçlü olduğu saptanmıştır (42). Patofizyoloji tam olarak açıklanamamakla beraber tütün kullanımının vazokonstrüktif ve antimetabolik etkileri sebebi ile gerçekleştiği varsayılmaktadır.

2.1.2.5 ALKOL

Yapılan gözlemsel çalışmalar genel olarak orta-yüksek alkol kullanımının düşük riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir (43-47). Gayle C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada gebeliğin ilk trimesterında son 3 aylık dönemde haftada üç kereden fazla alkol tüketen kadınlarda düşük riskinin arttığı gösterilmiştir (43). Gebelikte alkol kullanımı ile ilgili çalışmaların yorumlanması alkolün türünde oranına kadar birçok değişik faktör olmasından ve gerçek alkol kullanımının bildirilmemesinden dolayı çok sağlıklı değildir.

2.1.2.6 KOKAİN

Kokain kullanımı erken doğum ile doğrudan ilişkili olduğu gibi düşük içinde bir risk faktörü oluşturuyor olabilir. Örneğin bir çalışmada 400 spontan abort yapmış hasta ile en az 22. haftaya ulaşmış 570 kontrol grubu incelenmiş. Gebelerin saç örneklerinden kokain testi yapılmış. Sonuç olarak kokain kullanımı ile spontan abort prevalansında artış olduğunu saptanmıştır (41).

2.1.2.7 NONSTEROİDAL ANTİ-ENFLAMATUAR İLAÇLAR

Gebelik ve öncesi ilk 3 aylık süre içerisinde asetaminofen hariç NSAİİ kullanımı spontan abort riskinde bir artışa neden olabilir (48, 49). Bunun patofizyolojisi prostoglandin inhibitörlerinin implantasyonda rol alan prostoglandinleri antagonize etmesi sonucu implantasyonun anormal gelişmesi ve gebeliğin sonlanması olarak varsayılmaktadır (50).

2.1.2.8 KAFEİN

Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman çok yüksek kafein tüketimi (1000mg yada 8-10 saat içinde 10 bardak) hariç kafein tüketiminin spontan abort ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (51, 52). Diğer yandan bu çalışmalar hasta seçimi, kafein dozunun tam belirlenememesi gibi bir çok metodolojik kısıtlamaya maruz kalmaktadırlar. Bu yüzden dolayı kafeinin tam anlamıyla gebelik için güvenilir olduğunu söylemek çok da doğru olmayacaktır.

2.1.2.9 DÜŞÜK FOLAT DÜZEYLERİ

Folat düzeyinin düşük olması sadece fetal karyotip anormalliği olan durumlarda spontan abort ile bağlantılıdır. Bir vaka kontrol çalışmasında düşük plazma folat düzeylerinin (≤ 2.19 ng/mL [4.9 nmol/L]) 6-12 hafta arası anormal karyotipli gebeliklerde düşük riskini arttırdığı gözlenmiştir (53). Düşük veya yüksek folat düzeylerinin normal fetal karyotipli gebelikler üzerinde spontan abort riski artırıcı etkisi gösterilmemiştir. Düşük folat düzeylerinin embriyo anöploidi ve takip eden düşük riskini artırıp arttırmadığı ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. Diğer taraftan birtakım araştırmacılar metylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) ve methionine synthase (MTRR) genlerinde polimorfizmin miyotik bölünme üzerinde negatif etkileri olabileceğini ortaya koyan bazı çalışmalar yapmışlardır. İzole MTHFR polimorfizminin gebelik kayıplarına yol açıp açmayacağına dair kesin kanıtlar henüz bulunmamaktadır (54, 55). Vitamin desteğinin düşüklüğü önlediğine dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır (56). Her ne kadar ihtimal dahilinde olsa da hiperhomosisteinemili gebelerde folat desteğinin düşük riskini azalttığına dair bir veri bulunmamaktadır (57). Ancak nöral tüp defektleri açısından tüm gebelere folik asit desteği rutin olarak önerilmektedir.

2.1.2.10 MATERNAL KİLO

Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin (VKİ) 18.5'tan az ve 25 kg/m²'den fazla olmasının spontan gebelik kayıpları ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (58-62). 265.000 gebenin tarandığı 32 çalışmalık bir meta-analizde, çok düşük kilolu, kilolu ve obez sınıflamasında yer alan kadınlarda az bir oranda fakat istatistiksel olarak anlamlı gebelik kaybı riski artışı gözlenmiştir (62).

2.1.2.11 ATEŞ

Gebelik esnasında 37.8°C ve üzerinde ateş düşük riskini artırabileceğine dair fikirler mevcuttur, fakat bunun ile ilgili yapılmış sadece iki çalışmaya rastlanılmıştır. Yapılan bu çalışmaların sonuçları ise tartışmalıdır (63, 64). 24.000 Danimarkalı kadınla yapılan bu çalışmaların bir tanesinde, 16. Gebelik haftasında hastaların medikal öyküleri alınmış febril atak, en yüksek vücut ısısı, ateşin süresi hakkında bilgi edinilmiş ve bu bilgiler gebelik sonuçları ile mukayese edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %18.5'unda ateş geliştiği görülmüş ancak hiçbir gebelik döneminde abortus ile ateş arasında bir bağlantı saptanmamıştır.

2.1.3 ETİYOLOJİ

Spontan abort yüksek oranda kromozomal anomaliler veya teratojenlere maruziyet sonucunda gerçekleşmektedir. Genellikle tek bir vakada spontan düşüğün sebebini belirlemek çoğu zaman epey zordur. 8 hafta veya öncesinde gerçekleşen spontan abortların üçte birinde gestasyonel kese içerisinde embriyo veya yolk sac izlenmemektedir. Geri kalan üçte ikilik kısma bakıldığında embriyo gözlenmiş, yaklaşık yarısı anormal, dismorfik veya incelemek için ileri derecede yapısı bozulmuş olarak gözlenmiştir (65)

2.1.3.1 FETAL FAKTÖRLER

2.1.3.1.1 KROMOZOM ANOMALİLERİ

Kromozom anomalileri spontan abortların yaklaşık %50'sinden sorumludur (66). Bu anomalileri çoğunluğunu anöploidiler oluşturmaktadır. Kalan az orandaki kısmında ise yapısal anomaliler ve mozaizm yer almaktadır. 2839 düşük sonrası materyalin yüksek rezolüsyonlu, tek nükleotid polimorfizm (SNP) bazlı mikroarray platformda incelenmesi neticesinde %59'unda sitogenetik anomalilere rastlanmıştır (67). Anomaliler: %85 anöploidi, %10 triploidi ve %4.2 tetraploidi olarak saptanmıştır. Maternal yaştan ileri olması ile anöploidi riskinin artması arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Abort ne kadar erken gerçekleşir ise sitogenetik defekt riski o kadar çok gözlenmektedir (68). Yapılan bir çalışmada blighted ovum olan gebeliklerde anormal fetal karyotip oranı %90 olarak gözlenirken, 8-11 hafta arası kayıplarda bu oran %50 ve 16-19 hafta arası kayıplarda %30 olarak gözlenmiştir (68). En sık otozomal trizomi, Trizomi 16 olmakla beraber her zaman fetaldir. Çoğu kromozomal anomali de novo gözlenmekle birlikte nadiren bu anomali dengeli bir kromozom translokasyonu olan ebeveynlerden geçiş gösterebilir. Geleneksel sitogenetik analizler ile tespit edilemeyen genetik anomaliler düşüklerin belirlenemeyen bir bölümünü oluşturmaktadır ve küçük delesyonlar, duplikasyonlar ve nokta mutasyonları sonucunda oluşmaktadır.

2.1.3.1.2 KONJENİTAL ANOMALİLER

Konjenital anomaliler genellikle kromozomal ve genetik anomaliler, dış etkenler (örn. Amniotik band) veya teratojenlere maruziyet sonucunda gelişebilir. Potansiyel teratojenler, maternal bozukluklar (örn. Diabetes mellitus), ilaçlar (örn. İsoetretionin), fiziksel stres veya çevresel kimyasallardır (örn. Civa).

2.1.3.1.3 TRAVMA

Koryonik villus örnekleme (CVS) ve amniyosentez (AS) gibi girişimsel yöntemler abort gelişim riskini düşük oranda arttırabilmektedir. Buna karşılık, erken gebelikte uterus maternal abdomen travma açısından çoğunlukla korunmaktadır (69).

2.1.3.2 MATERNAL FAKTÖRLER

2.1.3.2.1 UTERİN YAPISAL BOZUKLUKLAR

Gebelik kayıp oranları uterusun anatomik yapısına bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin konjenital veya sonradan oluşan yapısal uterin anomaliler (örn. uterin septum, submuköz leiomyom, intrauterin adezyonlar) implantasyon ve gelişimi olumsuz etkileyebilir (70). Birkaç çalışma incelendiğinde erken gebelik kayıpları açısından önemli tek anomalinin septat uterus olduğu gözlenmiştir. Septum rezeksiyonunun canlı doğum oranlarını arttırdığı ayrıca infertil kadınlarda spontan konsepsiyon oranlı gebelikleri de belirgin oranda arttırdığı izlenmiştir (71-73).

2.1.3.2.2 MATERNAL HASTALIKLAR

Akut maternal enfeksiyon (örn. listeria monositogenez, Toxoplasma gondii, parvovirus B19, Rubella, Herpes Simplex, Sitomegalovirüs) fetal veya plasental enfeksiyon yaratarak aborta neden olabilmektedir. Zika virüse bağlı ilk trimester kaybı bildirilen bir case report mevcuttur, virüs fetal dokuda izole edilmiştir (74, 75). Tiroid hastalığı (hiper-hipotiroidi vs), Cushing sendromu, Polikistik Over Sendromu gibi maternal endokrinopatiler gebeliği ve gebe kalma oranını etkileyebilmektedir. Erken gebeliğin sağlıklı devamı için korpus luteumdan salgılanan Progesteronun gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda 7 hafta öncesi kayıpların korpus luteum fonksiyon bozukluğu neticesinde gerçekleştiği düşünülebilir. Mid-luteal fazda maternal serum progesteron seviyelerinin incelendiği bir çalışmada, 5 haftadan önce gebelik kaybı yaşanan olgular ile devam eden gebelikler arasında anlamlı fark bulunmadığı gözlenmiştir (76). Edinilmiş veya kalıtsal trombofililer ve immün sistem bozukluklarının (örn. sistemik Lupus Eritematozus, Anti-Fosfolipid Sendromu) neden olduğu hiperkoagülasyon durumlarında, immün rejeksiyon veya plasental hasara bağlı gebelik kayıpları gelişebilmektedir.

2.1.3.2.3 AÇIKLANAMAYAN NEDENLER

Sağlıklı kadınlarda, kromozomal ve yapısal olarak normal embriyoların düşük sebebi net olarak bilinmemektedir. Daha önce bahsettiğimiz gibi standart karyotip analizi ile belirlenemeyen genetik anomalilerin (küçük delesyonlar, duplikasyonlar ve nokta mutasyonları) düşüklerin belirlenemeyen bir kısmının nedeni olduğu düşünülmektedir. 200'den fazla olgunun, embriyoskopi, embriyo biyopsisi ve karyotip analizi ile incelendiği bir çalışmada, normal karyotipe sahip embriyoların %18'inde belirgin anormal gelişimsel morfolojiye rastlanmıştır (77).

2.1.4 ABORTUS İMMİNENS

Abortus imminens en yaygın obstetrik acillerdendir. Gebeliğin 20. haftasından önce kapalı bir servikal os'tan kanlı vajinal akıntı ya da kanama görülmesi düşük tehdidi (a. imminens) olarak kabul edilir. Erken gebelikteki kanama, bazı kadınların beklenen adet tarihinde görülen implantasyon kanamasından ayrılmalıdır. Gebelerin yaklaşık olarak %20-25'inde gebeliğin ilk yarısında vajinal kanama olmaktadır ve yaklaşık olarak bu gebeliklerin %50 si düşükle sonuçlanmaktadır (78). Kardiyak aktivite gözlemlendiğinde risk oldukça azalmış olsa da, bu gebeliklerin yarısı düşük ile sonuçlanacaktır (79). Birçok gebelik, gebelik tanısı almadan spontan olarak kaybedilmektedir. Spontan abort tanısı fazla veya gecikmiş bir menstrüasyon olduğu düşünülmesi sebebiyle gözden kaçmaktadır. Kanama devamında spontan abort olmasa bile bu fetüsler preterm doğum, erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm için artmış risk taşımaktadırlar. Maternal riskler ise antepartum kanama, plasentanın elle halası ve sezaryandır (78). İlk trimester spontan abortlarının en sık sebebi kromozomal anormalliklerdir. Bunlar arasında en sık saptananı ise trizomi 21'dir (%52), sırasıyla poliploidi (%21) ve monozomi X (%13) görülmektedir (78). Spontan abortla sonuçlanan çoğu kromozomal anomali maternal veya paternal gametogenez hataları, dispermi, ve ya nondisjunction gibi rastlantısal olaylardır. Diğer risk faktörleri arasında ise ileri anne yaşı, gebelik kaybı öyküsü, annenin kötü alışkanlıkları (sigara, alkol, kokain vb.), konsepsiyon döneminde antiinflamatuvar ilaç kullanımı sayılabilir.

Fizyolojik bir neden olarak vajinal kanama beklenen menstrüasyon zamanına doğru olabilir (implantasyon kanaması). Servikal lezyonlar erken gebelikte, özellikle cinsel ilişki sonrası sık kanar. Servikal polipler ve desidual reaksiyon da erken gebelikte kanamaya

eğilimlidir. Bel ve karın ağrısı, bu benign kanamalara eşlik etmez. Ektopik gebelik, over torsiyonu ve diğer abortus tipleri düşük tehdidini taklit edebileceğinden, vajinal kanama ve ağrının olduğu erken gebelik detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Düşükte genellikle önce kanama başlar ve bunu birkaç saat ile birkaç gün arasında değişiklik gösteren kramp tarzında suprapubik bölgede karın ağrısı izler. Ağrı ne şekilde olursa olsun, kanama ve ağrının birlikte olması gebeliğin devamı için kötü prognoz belirtisidir (80). Hastaların ilk değerlendirmesinin ardından fizik muayeneyi takiben gebeliğin yaşını, lokalizasyonunu ve canlılığını belirlemek için yapılması gereken ilk tetkik ultrasonografidir. Sonografi sıklıkla intrauterin gebelik (viable veya nonviable), molar gebelik veya diğer abort türlerinin (abortus insipiens, inkomplet abortus, komplet abortus vb) ayırt edilmesinde kullanılır. Canlı bir gebelik ürünü ultrason kalitesine, transvaginal veya batından olmasına, hastanın yapısal özelliklerine göre değişmekle birlikte yaklaşık 5-6 gebelik haftasında tespit edilebilir. Sıralanan ultrason bulguları yaklaşan bir gebelik kaybı için prediktiftir. Eğer şüpheli bulgulardan herhangi birisi saptanırsa yüksek ihtimalli bir embriyonik/fetal kayıp olasılığından dolayı bir hafta içinde tekrar ultrason yapılması endikedir. Birden fazla şüpheli bulgu varlığında sonradan bir düşük gelişme ihtimali birkaç kat artar (81).

- **Anormal yolk sac:** Anormal yolk sac, gestasyonel hafta için büyük, düzensiz, kalsifiye veya gestasyonel kesede perifer yerleşimli yerine serbest dolaşan şekilde olabilir. Bir çalışmada yolk sac izlenmeden ortalama gestasyonel kese çapının 13 mm üzerinde olması missed abortus için %100 tanısal olarak bulunmuştur (82).

- **Yavaş fetal kalp atımı:** Benson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5-7. gebelik haftalarında dakikada 100 atımdan düşük embriyonik kalp hızı yavaş olarak saptanmıştır (83). Başka bir çalışmada yavaş kalp hızına sahip 531 embriyoda (6.2 hafta için 100 atım altında, 6.3 ila 7.0 hafta için 120 atım altında) sağkalım oranı %62, normal kalp hızına sahip 1501 embriyoda sağkalım oranı %92'i olarak bulunmuştur (83). Daha düşük kalp hızları yüksek oranda gebelik kaybıyla ilişkilidir; 6 ila 8 gebelik haftalarında 70 atım altında kalp hızında sağkalım sıfır olarak izlenmiştir (84). 6 ila 7 haftalarda düşük kalp hızına sahip olup 8. Haftada normal kalp hızına sahip embriyolarda artmış birinci trimester embriyonik kayıp riski devam etmektedir; bu fetusların yaklaşık %25'i kaybedilmektedir (85). Yavaş kalp hızı saptandığı zaman ultrasonla takip gerekmektedir (5 ila 7 gün içinde).

- **Küçük kese:** Ortalama kese boyutu ve CRL arasında 5 mm'den az fark olduğunda küçük kese tanısı konulur (Ortalama kese boyutu - CRL < 5). Küçük kese tanısı koyulan olgular

spontan abort açısından kuvvetli birer adaydırlar. Bir çalışmada birinci trimesterde normal kalp hızına ve küçük keseye sahip 16 hastanın 15'i (%94), normal kalp hızı ve normal keseye sahip 52 hastanın 4'ü (%8) spontan olarak abort etmiştir (86).

- **Subkoryonik hematoma:** Subkoryonik hematoma spontan abortus için bir risk faktörüdür. Geniş bir subkoryonik hematoma (gestasyonel kese boyutunun %25 kadarı) göz önünde tutulmalıdır. Yedi çalışmalı bir meta analizde subkoryonik hematomu olanlarda olmayanlara göre spontan abortus riski belirgin olarak artmıştır (%18'e %9) (87).

- **Kötü gebelik sonuçlarını destekleyici diğer bulgular:** İrregüler konturlara sahip kese, ortalama kese çapının büyüme oranının günlük 1 mm den düşük olması, minimal desidual kalınlık ve koryodesidual alanın hipoekojenitesidir.

Abortus imminens'in etkin tedavisi yoktur. Sıklıkla önerilmesine karşın, yatak istirahati düşük tehdidinin seyrini değiştirmez. Yapılan çalışmalardan elde edilen Cochrane verilerinde yatak istirahatını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır (88). Fakat yine de abortus imminens vakalarında hastalara kendilerini güvende hissetmeleri için aktif yaşantılarına birkaç gün ara vermeleri önerilebilmektedir. Tedavide etkinliği en çok araştırılan ajanlardan birisi olan progesterone, hastaların yaklaşık olarak %13 ila 40'ına reçete edilmektedir. Yapılan bazı meta analizlerde vajinal progesteronun abort oranlarını azaltmada plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (89). Progesteron salınımında etkisi olan korpus luteumun devamını sağlayan hCG de etkinlik ve güvenilirlik bakımından abortus imminenslerin tedavisinde değerlendirilmiştir. Yapılan meta analizlerde hCG alan gruplarla plasebo veya hiç tedavi almayan gruplar arasında spontan abort insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (90). Ancak hCG'nin hem anne hem de bebeğe zararlı olabilecek etkisi saptanmamıştır. Bir başka akıllara gelen soru Rh D negatif kadınlara anti-D immünoglobulin verilip verilmeyeceğidir. Maalesef bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Royal College of Obstetricians and Gynecologists ve American College of Obstetricians and Gynaecologists kılavuzlarına göre birinci trimester abortus imminenslerinde Rh D alloimmünizasyonu nadir olmasına rağmen 12 haftadan büyük gebeliği olup düşük riski olan sensitize olmamış, ve ya ağır kanamaları olan ve ya tekrarlayan kanamalarla beraber abdominal ağrısı olan Rh D negatif kadınlarda anti-D globulin verilmesi değerlendirilebilir (80).

2.1.5 ABORTUS İNSİPIENS

Kaçınılmaz düşük anlamına gelir. Servikal yetmezlik olmayan kadında serviks 15 mm veya daha fazla dilate olmuştur. Gestastonel kese servikte yada servikse yaklaşmıştır. Doku kaybı olmamıştır. Ancak atılan koagülumlar ile karışık doku kaybının olmadığını söyleyebilmek zordur. Prognozu oldukça kötüdür. Bu durumda aşırı kanama hayatı tehlikeye atacak boyutlarda olabilir. İnkomplet abortusta olduğu gibi küretaj ile gebelik sonlandırılır (91).

2.1.6 ABORTUS İNKOMPLETUS

Tamamlanmamış düşük demektir. Genellikle gebeliğin 10. haftasından önce düşük meydana geldiğinde plasenta ve fetüs birlikte atılırken daha ileri haftalarda fetüs atılır fakat plasenta tamamen ya da kısmen uterin kavitede kalır. Burada doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus kasılmaları mevcuttur. Atılan doku parçaları özenle incelenmeli ve trofoblastik doku elemanları aranmalıdır. Atılan materyalin sadece gebelik desiduası (kadük) olduğu histolojik olarak tespit edilirse bu durumda ektopik gebelik olasılığı gözardı edilmemelidir. Kanama ve infeksiyon gibi komplikasyonları önlemek amacıyla uterin kavite tamamen temizlenmelidir. Vajinal muayenede vajen atılmış ya da dilate servikal kanalda gebelik ürününe ait parçalar görülebilir. Hastanın kan kaybı miktarı, vital bulguları değerlendirilir, uterus kavitesi ve servikal kanaldaki plasenta parçaları dilate serviksten vakum ya da küretle temizlenir. Bu sırada oksitosin verilir. Uterus boşaltıldıktan sonra kanama devam etmesi halinde uterotonik preparatlar (metil ergonovin maleat tabletleri) ve antibiyotik verilebilir. 4-6 saat gözlem altında tutulan hasta durumu stabil ise taburcu edilir (92).

2.1.7 ABORTUS KOMPLETUS

Fetusun ve plasental yapılarının kavitede ve servikte parçası kalmaksızın tamamen atılması demektir. Gebelik yapıları uterus kontraksiyonları ile tamamen atılır. Düşük sonrası vaginal kanama ve ağrı azalır. Ultrasonografi daha çok transvajinal (tvusg) ile uterusta materyal kalıp kalmadığı kontrol edilir. Seri β HCG ölçümlerindeki anlamlı düşüş yardımcı olur. Ancak gebelik ürünlerinin tamamen atıldığından emin olmak zordur; bu nedenle kavitenin keskin küretle tamamen temizlenmesi önerilir.

2.1.8. MİSSED ABORTUS

İntrauterin fetal ölümün gerçekleşmesi durumudur ancak hastada yukarıda bahsettiğimiz diğer abortus türlerinde görülen kanama ya da servikal dilatasyon gibi semptom ve bulguların görülmesi şart değildir. Ultrasonografi ve endokrin ölçüm tekniklerinin kullanılmadığı eski zamanlarda missed abortus tanısının konabilmesi için fetal ölümden sonra en az 4, bazılarında ise de 8 haftanın geçmesi gerekiyordu. Bunun sebebi missed abortus tanısının ancak uterusun büyümemesi ile tanınabilmesiydi. Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla fetusun kalp atışının izlenmemesi, yolk sac mevcutken kesenin yaklaşık 25mm üzerinde olması, yolk sac yokken kesenin 16mm i geçmesine rağmen fetusun izlenmemesi veya β HCG'nin yükselmediği olgulara missed abortus adı verilmektedir. Missed abortuslarda ancak çok gecikmiş olgularda koagülasyon bozuklukları çok nadiren de dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) görülebilmektedir. Tedavi uterusun tamamen boşaltılmasıdır ancak eski missed abortus olgularında DİC riskinin belirlenmesi için müdahaleden önce koagülasyon testleri muhakkak görülmelidir (93).

2.1.9. HABİTÜEL ABORTUS

Çoğu abortusta şans faktörü rol oynarken bazılarında bu şans faktörünün aşarak ardarda düşük yapmaya meyilli olduğu gözlenmiştir. Geleneksel olarak son menstruasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) yaklaşık olarak 300 gebelikte bir izlenir. Ancak gebelik kaybından önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla veya çiftin gebelik elde etmede zorluğu varsa iki spontan abortusun sonrasında da habitual abortus gibi düşünülerek klinik araştırmaya başlanmalıdır. TGK da etyoloji olarak; immünolojik faktörler % 20-40, endokrin faktörler %15-20, anatomik faktörler %12-17, genetik faktörler %3-5, infeksiyöz faktörler 0.5-5, diğer faktörler (trombotik faktörler, çevresel faktörler, erkek faktörü v.b) %10 olarak sıralanabilir. Arka arkaya 3 düşük yaptıktan sonra terme ulaşan bir gebelik sürdürebilme ihtimali %65-70 iken, 5 ardışık düşükten sonra terme ulaşan bir gebelik şansı %40-50'ye düşmektedir. Klasik kitaplara geçen istatistiklerde çiftlerin %0.4-1'inde habitüel abortus olasılığı mevcuttur.

2.1.10 PROVOKE (İNDÜKLENMİŞ) ABORTUS

Uterus dışında fetal viabilite haftasından önce uterus kontraksiyonlarının uyarılması veya doğrudan vaginal yoldan müdahale edilerek gebeliğin sonlandırılmasıdır. Medikal abortus, elektif abortus ya da septik abortus sınıflaması şeklinde olabilir.

- Medikal abortus • Elektif abortus • Septik abortus

2.2 IVF – LUTEAL YETMEZLİK

2.2.1 GENEL TANIM

İn vitro fertilizasyon (IVF), reproduktif endokrinoloji ve infertilite ile ilgilenen uzmanların subfertil çiftlerin gebelik yaşayıp, çocuk sahibi olmaları için sıklıkla başvurdukları bir yöntemdir. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonist ve antagonist kullanılan sikluslarda luteal faz yetmezliği olduğuna dair kanıt niteliğinde çalışmalar yapılmıştır. Luteal faz yetmezliği muhtemelen hipofiz bezinden pulsatil olarak salgılanan lutein hormonun baskılanması sonucu gerçekleşmektedir (94). Bunun bir sonucu olarak IVF sikluslarında implantasyonu arttırması yönünden, luteal faz desteği olarak progesteron kullanımının son derece yararlı olduğu öngörülmektedir(95, 96). Labarta ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada embriyo transfer günündeki serum progetesteron seviyeleri 9.2 ng/ml altında olanların devam eden gebelik oranlarının daha düşük spontan abort oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(97)

2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Genellikle günümüzde kadınların hem gebe kalmayı ertelemeleri hem de tetkik ve tedavi yöntemlerinden daha fazla haberdar olmaları sonucunda, infertilite tedavisi için başvuran çiftlerin sayısı her geçen gün artmaktadır. İnfertilite tedavisinde sosyal, emosyonel, fizyolojik ve finansal sayısız etken yer almaktadır. Her ne kadar bazı çiftlerde infertilite nedeni azospermi, uterin septum veya bilateral tubal obstruksiyon gibi kolay teşhis edilebilecek sebebler olsa da çoğu çift için sebebi açıklanamamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 8500 infertil çiftin standart teşhis kriterlerini incelemiş, infertilite ile ilişkili olan medikal durumları araştırmıştır (98). Gelişmiş ülkelerde infertil çiftlerin %37'sinde kadına bağlı, %8'inde erkeğe bağlı, ve %35'inde hem kadına hem de erkeğe bağlı nedenler gösterilirken %20'sinde açıklanamayan infertilite olduğu gözlenmiştir. Kadına bağlı infertilite sebepleri arasında en sık izlenen ovulatuvar disfonksiyon, tubal

faktör, endometriozis ve luteal faz yetmezliğidir. Luteal faz ovulasyon ile gebeliğin veya mens'in başlangıcı arasındaki dönem olarak tanımlanmaktadır (99). Luteal faz yetmezliği, ya bir uterin defekt yada yetersiz ovaryan progesteron salınımına bağlı olarak endometriumun yetersiz sekretuar transformasyonunun göstergesidir (100). Literatür incelendiğinde infertil hastaların %3 ila %20'sinde, klomifen sitrat (CC) ile tedavi edilen anovuluar kadınların ise %20 ila %50'sinde luteal faz yetmezliği olduğu saptanmıştır (101, 102). Diğer yandan luteal faz yetmezliğinin gerçek insidansını bulmak oldukça zordur çünkü teşhis kriterlerindeki çeşitlilik ve endometrial zamanlamanın tam olarak belirlenememesi bunda önemli rol oynamaktadır (103). Aynı zamanda yardımcı üreme teknikleri bağlamında, yalnızca gonadotropin verilen yada klomifen sitrat ile kombine tedavi uygulanan IVF sikluslarında progesteron desteğinin belirgin bir yararının olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (104, 105). Diğer yandan yapılan çalışmalarda, GnRH agonist veya antagonist protokolleri ile hipofiz down regülasyonu uygulanan IVF protokollerinde, luteal faz esnasında progesteron desteği verilen hastalarda verilmeyenlere kıyasla gebelik oranlarında belirgin artış saptanmıştır (106, 107).

2.2.3 LUTEAL FAZ YETMEZLİĞİ VE PROGESTERON DESTEĞİ

Luteal faz desteği implantasyonu desteklemek için verilen medikasyonu tanımlamaktadır. GnRH agonist ve antagonist protokolleri uygulanan IVF sikluslarında, luteal fazda progesteron desteğinin devam eden gebelik oranlarına ve düşük oranlarına olumlu yönde etki ettiğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur (108). Becker ve arkadaşları rekombinant folikül-stimüle edici hormon ve GnRH antagonist ek tedavisi ile ovaryan stimülasyon uygulanan hastalarda desteklenmeyen luteal faz karakteristiklerini incelemişlerdir (109). GnRH antagonist uygulamasını müteakip, aşırı negatif steroid feedback ine bağlı olarak hipofizer lutein hormonunun supresyonu ve düşük gebelik oranları olduğunu bulmuşlardır.

2.2.4 PROGESTERON UYGULAMA YOLLARI

Uygulama yolları, bölge, eğitim, ve klinik tecrübelerle ilgili olarak fazlasıyla değişiklik göstermektedir. Mesela, bu kadar farklı preparat ve uygulama yolu olmasına

rağmen ilginç bir şekilde Amerika Birleşik Devletlerinde I.M. progesteron hala ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Bir de yağlı preparatların tekrarlanan I.M. enjeksiyonlarının getirdiği bir takım risklerden ve hastaların daha çok vajinal yolu tercih etmelerinden dolayı I.M. ve vajinal kullanımı karşılaştıran çalışmaların sayısında hızlı bir artış gözlenmektedir. 407 hasta ile yapılan bir çalışmada vajinal jel ile I.M. progesteron karşılaştırılmış, luteal faz desteği açısından eşit etkinlikte oldukları gözlenmiş ve benzer gebelik, düşük ve canlı doğum oranlarına rastlanmıştır (110). Her ne kadar farklı araştırmacılar intramusküler (106) yada vajinal (111) progesteronun birbirlerine üstünlüğünü gösteren çalışmalar yayınlamış olsa da, bir cochrane analizi göstermiştir ki her iki uygulama yöntemi luteal faz desteği açısından eşit etkinliktedir (107). Buna ek olarak her iki yöntem de kıyaslandığında histolojik matürasyon ve ultrason bulguları benzerdir dolayısı ile endometrium üzerine benzer etkiler göstermektedirler (112). Fakat 2013 yılında yapılan bir çalışmada luteal faz desteği olarak kullanılan vajinal progesteronun (crinone jel 90mg) günde 1 kez kullanımla 2 kez kullanım arasında bile devam eden gebelik oranlarında farklılık olduğu, 2 kez kullananların oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (113) Benzer etkinlik oranları ve hastaların tercihi doğrultusunda IVF sikluslarında vajinal progesteron kullanımında ciddi bir artış gözlenmektedir.

2.2.5 DOZAJ VE TEDAVİ SÜRESİ

Her ne kadar luteal faz desteğinde doz ve süre farklılık gösterse de birçok uzman hekim progesteron desteğine oosit toplanması esnasında veya öncesinde başlamakta ve eğer gebelik gerçekleşir ise 10-12. haftaya kadar devam etmektedir. Mochtar ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif, randomize, kontrollü çalışmada GnRH agonist kullanılan sikluslarda progesterone desteğinin hCG uygulanmasının ertesi günü, oosit toplama günü veya embriyo transfer gününde başlanmasının devam eden gebelik oranları üzerine farklı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (114). Ayrıca bir başka çalışmada embriyo transfer gününden sonra progesteron dozunda artış, devam eden gebelik oranlarına anlamlı derecede etki etmediği bildirilmiştir (115)

2.2.6 SONUÇ

Özet olarak IVF sikluslarında kullanılan progesteron doz ve süreleri iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalardan ziyade ilgili hekimlerin klinik deneyimlerine göre

belirlenmektedir. Diğer yandan iki önemli etken göz önünde bulundurulmalıdır; IVF sikluslarında progesteron desteğinin gerekliliği ve luteal faz desteği açısından vajinal progesteronun diğer formlar üzerine bariz avantajları.

2.3 PROGESTERON

2.3.1 GENEL TANIM

Progesteron, çoğunluğu korpus luteum ve plasentadan salgılanan bir C21 steroid hormondur. Steroid hormonu salgılayan tüm dokulardaki steroid biyosentezinde önemli bir ara maddedir ve az bir miktar testisler ve adrenal korteksten de dolaşıma katılır. Progesteronun 20 alfa ve 20 beta-hidroksi türevleri korpus luteumda oluşturulur. Dolaşımdaki progesteronun yaklaşık %2'si serbestken, %80'i albumine ve %18'i kortikosteroid bağlayıcı globuline bağlıdır. Progesteronun yarılanma ömrü kısadır ve karaciğerde pregnanediole çevrilir, bu da glukuronik asitle konjuge olarak idrarla vücut dışına atılır.

2.3.2 ETKİ MEKANİZMASI

Menstrüel siklusun foliküler fazındaki kadınlarda plazma progesteron seviyesi yaklaşık 0.9 ng/ml iken erkeklerdeki seviyesi yaklaşık 0.3 ng/ml'dir. Aradaki fark ovaryan follikül hücreleri tarafından salgılanan az miktardaki progesterondan kaynaklanmaktadır. Luteal faz sırasında korpus luteumdan salınan büyük miktarlar ovaryan sekresyonun yaklaşık iki kat artmasına neden olur. Neticede serum progesteron seviyesi yaklaşık 18 ng/ml gibi bir pik değere ulaşır.

LH'nin korpus luteum tarafından salgılanan progesteron üzerindeki uyarıcı etkisi, adenil siklazın aktivasyonu ile sağlanır ve protein sentezine dayalı bir kademe daha içerir. Progesteronun etki ettiği temel hedef organları uterus, memeler ve beyindir. Endometriumdaki progestasyonel değişiklikler ile serviks ve vajendeki siklik değişikliklerden sorumludur. Myometrial hücreler üzerinde uyarılabilirliği, oksitosine duyarlılığı ve spontan elektrik aktivitesini azaltırken, membran potansiyellerini artırır. Progesteron endometriumdaki östrojen reseptör sayısını azaltırken, 17 beta östradiolün daha az aktif östrojenlere dönüşmesini artırır.

Progesteron memede lobüllerin ve alveollerin gelişimini uyarır. Östrojenle oluşturulmuş duktal dokunun farklılaşmasını indükler ve laktasyon sırasında memenin sekretuar işlevini destekler.

Progesteronun feedback etkileri komplekstir ve hem hipotalamik hem de hipofizer düzeyde gerçekleşir. Progesteronun yüksek dozları LH salınımını inhibe eder ve östrojenin inhibitör etkisini artırarak ovulasyonu engeller.

Progesteron termojeniktir ve ovulasyon zamanındaki bazal vücut ısıyı yükselmelerinden muhtemelen progesterone yüksekliği sorumludur.

Progesteron solunumu uyarır ve luteal fazdaki kadınların alveoler karbondioksit kısmi basınçlarının (P_{CO_2}), erkeklere oranla düşük olmasının nedeni progesteronun etkisine bağlanabilir. Aynı şekilde gebelikte progesteron sekresyonu arttıkça P_{CO_2} düşer. Yüksek dozlarda progesteron, muhtemelen aldosteronun böbrek üzerindeki etkisini engelleyerek natriürece neden olur. Hormonun önemli bir anabolik etkisi yoktur.

Progesteron 10. gebelik haftasına kadar büyük oranda korpus luteumda üretilir. Aslında, yaklaşık 7. haftaya kadar gebeliğin devamı etmesi korpus luteumun olup olmadığı ile doğrudan ilişkilidir (116). Gebelikte progesteron salınımı 7-10. haftadan itibaren plasenta tarafından gerçekleşir. Plasenta kendi ihtiyacı olan enzim aktivitesindeki eksikliği gidermek için steroid sentezindeki gerekli prosedürleri anne ve fetustan sağlayarak çalışan bir istasyon gibidir. Plasentada asetatin kolesterole veya prekürsörlerine dönüşümü yok denecek kadar azdır. Progesteron sentezi için gerekli olan kolesterol ve pregnenolon annenin kan akımından sağlanır. Fetal katkı ise çok çok az düzeydedir. Fetus başka bir sebepten ölse bile progesteron seviyesinin hala yüksek kalması bunun göstergesidir. Başka bir deyişle, gebelikte sentezlenen progesteron plasental-maternal ünitenin uygun çalışması sonucunda gerçekleşir. Erken gebelikte (10. haftaya kadar) ekzojen destek için günlük 100 mg progesteron gerekir, böylece maternal dolaşımda yaklaşık olarak 10-20 ng/ml seviyesi elde edilir (116). Normal gebeliği olan kadınlarda zaman zaman çok düşük serum progesteron düzeyi saptanmıştır. Kişisel varyasyonların çok fazla olması sebebiyle progesteron ölçümlerinin belirleyiciliği sınırlıdır. 10. haftadan sonra plasenta progesteron üretimi görevini tamamıyla üstlenir ve kan düzeyi giderek yükselir (116). Termde progesteron seviyesi 100-200 ng/ml arasında değişir ve plasenta günde yaklaşık 250 mg progesteron üretir. Üretilen progesteronun büyük çoğunluğu maternal sirkülasyona girer. Östrojenin aksine, prekürsör miktarı, uteroplental geçiş derecesi, fetusun sağlık durumu ve hatta fetusun canlı olup

olmaması plasentanın progesteron üretimini değiştirmez. Bunun sebebi fetusta prekürsör olmaması ve plasental progesteronun büyük çoğunluğunun maternal kolesterolden sentezlenmesidir. Progesteron sentezi için kullanılan kolesterol, maternal kan akımından trofoblastlara endositoz yoluyla düşük dansiteli lipoprotein kolesterol olarak girer (LDL-kolesterol). Bu olay gebelikte östrojen sayesinde hızlandırılır (117). LDL'nin protein içeriğinin hidrolizi ile fetusa ihtiyacı olan amino asitler sağlanırken, kolesterol esterlerinin hidrolizi ile de esansiyel yağ asitleri elde edilir. Diğer yapılardakinin aksine, plasental progesteron sentezi üzerinde tropik hormonların kontrolü olup olmadığı henüz net değildir (118, 119). Progesteron plasentanın yanı sıra az miktarda desidua ve fetal membranlarda da üretilebilir (120). Ancak burada progesteron sentezi için en önemli prekürsör maternal kaynaklı LDL-kolesterol değil, pregnenolon sülfattır. Bu lokal steroid sentezinin doğumun regülasyonunda rol aldığı düşünölmektedir.

Progesteronun etkileri diğer steroidlerde olduğu gibi, yeni bir mRNA sentezi başlatmak için DNA üzerinde bir etkinin meydana gelmesi ile olur. Progesteron reseptörü steroid yokluğunda bir ısı çok proteinine bağlıdır. Progesteron reseptörün DNA bağlayan alanını ortaya çıkaracak şekilde, ısı çok proteininin salınmasını sağlar. Sentetik steroid olan mifepriston (RU-486) reseptöre bağlanır ama ısı çok proteininin salınmamasına neden olarak progesteronun bağlanmasını engeller. Erken gebelik döneminde gebeliğin devamı progesteronun endometrial gelişimi uyarmasına ve uterin kontraktileteyi inhibe etmesine dayandığından, mifepriston abortusa neden olur. Bazı ölkelerde mifepriston prostoglandin ile kombine edilip elektif abortus için kullanılmaktadır.

Progesteron reseptörünün iki izoformu, 11. Kromozomun üzerindeki tek bir genin farklılaşma işlemleri ile üretilir. Progesteron reseptör A (PRA) kesilmiş olan formdur ve aktifleştiğinde progesteron reseptör B'nin (PRB) bazı etkilerini inhibe etme kapasitesine sahiptir. İnsanlarda progesterone reseptör C (PRC) adlı üçüncü bir izoform bulunmuştur ve PRA ve PRB'nin transkripsiyonel aktivitesini düzenlediği düşünölmektedir. Ancak izoformların varlığına dair fizyolojik belirginliğe rağmen, bu konunun netleşmesine ihtiyaç vardır, progesterona karşı ayrı ayrı doku spesifik cevaplar olduğu düşünölmektedir.

Progesteronun etkisini taklit eden maddeler bazen progestasyonel ajanlar, gestagenler veya progestinler olarak adlandırılır. (TABLO:1)

TABLO 1: Progestinlerin sınıflandırması	
Retroprogesteron	• Didrogesteron
Progesteron türevleri	• Medrogeston
17 α -hidroksiprogesteron türevleri	• Medroksiprogesteron asetat • Megestrol asetat • Klormadinon asetat • Siproteron asetat
17 α -hidroksinorprogesteron türevleri	• Gestonon kaproat • Nomegestrol asetat
19-norprogesteron türevleri	• Demegeston • Promegeston • Trimegeston • Nesteron
19-nortestosteron türevleri	• Norethisteron (norethindron) • Norethisteron asetat • Linestrenol • Etinodiol asetat • Norethinodrel • Norgestrel • Levonorgestrel • Desogestrel • Etenogestrel • Gestoden • Norgestimant • Dienogest
Spironolakton türevleri	• Drospirenon

Progestinleri asıl olarak doğal progesteron ve sentetik progesteron olarak 2 gruba ayırabiliriz. Natural progesteron Meksika elmasından elde edildiği gibi hayvanların over ekstrelerinden de üretilmektedir. Doğal formunda emilimi olmadığı için mikronize partiküller halinde üretilir oral veya vajinal uygulanabilir. Ayrıca yağda eritilmiş formu intramuskuler olarak da kullanılmaktadır. Natural progesteronun oral emilimi hızlı olmasına karşın özellikle karaciğerden ilk geçiş metabolizması fazla olduğundan dolayı biyoyararlanımı çok fazla olmamaktadır. Karaciğerde metabolize edildiğinde allopregnenolon adında ara ürün oluşmaktadır. Allopegnenelon GABA benzeri etki göstererek özellikle uyku hali ve yorgunluğa sebep olarak hastalar açısından toleransı azaltmaktadır. Vajinal uygulamada da emilim iyi olmakta ve karaciğerde metabolizması daha az olduğundan biyoyararlanımı daha fazla olmaktadır. Vajinal form krem şeklinde veya yumuşak kapsül şeklinde üretilmektedir. Natural progesteron sadece progestojenik

etki yaparken diğer progestinler gibi yan etkileri de olmamaktadır. Fakat potansiyel açısından diğer progestinlerden daha zayıftırlar.

Natural progesterondan farklı olarak sentetik progestinler oral yoldan hızlı emilirler ve vucud dağılımı fazladır. Karaciğerden metabolize olup, idrar ile itrah edilirler. Sentetik progestinlerin büyük bir kısmı kombine oral kontraseptifler için üretilmiş ajanlardır.

2.3.3. GEBELİKTE KULLANIMI

Gebelikte progesteron kullanımı öncelikle luteal faz desteği, antepartum kanama, erken gebelik kaybı, cerrahi uygulama sonrası, preterm doğumu önleme de yaygındır.

- Korpus luteumun yeterli progesteron üretmemesi neticesinde implantasyon için uygun endometrium gelişimi olmaması.
- Luteal fazda endometriumun mevcut progesterona yetersiz yanıtı.
- LH aşırı salınımı, hiperandrojenemik durumlar veya foliküler fazda kalitesiz oosit gelişiminin estrogen sekresyonu ve progesteron korpus luteum fonksiyonuna kötü etkisi.

Günümüzde 1. trimesterde subkoriyonik hematoma ve vaginal kanama ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi için bilimsel olarak kanıtlanıp literatüre girmiş tedaviler yoktur. Birçok hekim ilk trimester kanamalı gebelerde progesteronu yaygın olarak tedavide kullanmaktadır. Tekrarlayan düşükleri olan hastalarda yararlı olabilir. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığının önlenmesinde profilaktik progesteron kullanımı anlamlıdır.

Erken Doğum Öyküsü: Önceki gebeliklerinde erken doğum öyküsü olan olgularda vaginal yolla vaginal progesteron, oral mikronizeprogesteron, 17- α -hidroksiprogesteron kullanılmış, %30-50 oranında erken doğumda azalma bildirilmiştir. 2500 gram altı yenidoğanlarda %3-40 azalma bildirilmiştir. Progesteron grubunda ise ortalama doğum ağırlığı yaklaşık 475 gram daha fazladır.

Kısa Serviks: ≤ 15 mm, servikal uzunluğu olan olgularda progesteron kullanımı 34. haftadan önceki erken doğumları %45-50 azaltmıştır.

-ACOG daha önceden bir veya daha fazla erken doğumu olan olgulara, erken doğum önlenmesi için progesteron kullanımını önermektedir. İlk gebeliği olan ve serviksi <15 mm olan olgulara da önerilmektedir.

Erken doğum ve düşük doğum ağırlığının önlenmesinde profilaktik olarak progesteron kullanımı anlamlıdır. Progesteronun etkisi, risk grubuna, uygulama yoluna ve dozuna bağlı değişkenlik göstermektedir:

1.Önceden Erken doğum öyküsü olan gebelerde 24. haftadan önce başlayarak günlük 100 mg'dan fazla olmak üzere progesteron kullanımı, erken doğumun önlenmesinde etkilidir.

2.Kısa serviksi olan olgularda (≤ 15 mm) vajinal progesteron daha etkili bulunmuştur.

3.İkiz gebeliklerde progesteron rutin olarak kullanılması endike değildir ama önceden erken doğum öyküsü ya da kısa serviks durumlarında kullanılabilir.

4.Erken doğum eylemi durmuş olgularda progesteron kullanımı devam edilebilir.

2.3.4. UYGULAMA YOLLARI

Progesteronun oral, vajinal, intramusküler, subkutan, rektal, topical, intrauterine uygulamaları vardır. Ancak gebelerde oral, vajinal ve intramuskuler uygulamaları öncelikli olarak kullanılmaktadır.

Intramusküler yolla uygulamada 12,5-25-50 veya 100 mg arasında günlük olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde Prolutan Depot Ampül olarak pazarda bulunan 17-alfa hidroksiprogesteron 3 günde bir 341 mg uygulaması mevcuttur (Prolutan içerisinde 500 mg/2 ml). Ayrıca günlük intramuskuler progesteron uygulanabilir. (Progynex 50 mg ampül)

Vajinal uygulamada progesteronun krem formları 50-100 mg günde 2-4 kez veya 200 mg mikronize formları (progestan 200 mg) 2-3 kez önerilmektedir. Yavaş salımlı jellerin (Crinone % 8) ise 90 mg günde 1-2 kez kullanılması önerilmektedir.

Oral progesteron formları içerisinde dydrogesterone (Duphaston) 10 mg günde 3 kez, medroksiprogesteron asetat (Farlutal) günlük 10-40 mg, mikronize formları (Progestan) 300 mg günde 1-2 kez ya da 200 mg günde 2-3 kez uygulanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında 18-45 yaş aralığında ilk trimester gebe (intrauterine fetal pole görülmüş ve 14 haftayı geçmemiş) olup abortus imminens endikasyonu ile progesteron tedavisi alan hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 'İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (10 Ocak 2020 tarih/2020/2269 sayılı etik kurul kararı). Vajinal (progesteron 200 mg) 2x1 pozoloji, im (progynex 50mg) 1x1 pozoloji ve vajinal (progesteron 200 mg) 1x1 pozoloji + im (progynex 50mg) 1x1 pozoloji progesteron kullanan 1. trimester gebe (intrauterine fetal pole görülmüş ve 14 haftayı geçmemiş) hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların progesteron almadan önceki, aldıktan 3 saat sonraki ve 7 gün sonraki serum progesteron seviyeleri ve demografik özellikleri karşılaştırıldı. Belirtilen uygulama şekli, doz ve pozoloji dışında progesteron kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kullanım öncesi ve sonrası serum progesteron seviyesi bakılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Retrospektif dosya taraması şeklinde gerçekleştirilen çalışmada, değerlendirilen zaman zarfında verilere ulaşılabildiği kadarı ile 19 hastanın vajinal (progesteron 200 mg) 2x1 pozoloji, 23 hastanın İM (progynex 50mg) 1x1 pozoloji ve 22 hastanın ise vajinal (progesteron 200 mg) 1x1 pozoloji + İM (progynex 50mg) 1x1 pozoloji şeklinde progesteron tedavisi aldığı görüldü.

Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri hastane girişinde kaydedilmişti. Hastalara progesteron başlama endikasyonu kliniğimizde detaylı muayeneleri sonrası konuldu. Kliniğimizde hastalara progesteron endikasyonu, düşük tehdidi olması, antepartum kanama olması, erken gebelik kayıpları öyküsü olması ve habitüel abortus öyküsü olması nedenleriyle koyulmuştur.

Hastalara ait veriler; hastaların yaşı, gebelik haftası, gravida sayısı, ek hastalık bilgileri, serum progesteron seviyeleri, dosya kayıtları ve hastane elektronik arşiv veri tabanı olan 'ENLİL HBYS' kullanılarak elde edildi. Hasta serum progesteron seviyeleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüplere alınıp "Elecsys Progesteron III" kitleri bulunan "Roche HITACHI Cobas E601" tipi cihazlarda çalışılmıştır.

3.1. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için toplanan tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 20, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. İlgili değişkenler için tanımlayıcı karakteristikler hesaplandı. Sürekli ve kategorik değişkenler median ve ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren verilerin çoklu grup karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi yapıldı. Nonparametrik dağılım gösteren grupların çoklu karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Posthoc değerlendirme için Mann Whitney U testi ve Bonferoni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri p 0,05 altında olan değerler anlamlı olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında erken gebelik haftasında progesteron tedavisi alan 64 hasta katılmıştır. Bunların 23 tanesi (%35,9) intramuskuler, 19 tanesi (%29,7) vajinal, 22 tanesi (34,4) vajinal+intramuskuler progesteron kullanan hastalardı (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya katılan hasta gruplarının sayısı ve yüzdeleri

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Vajinal	19	29,7
İntramuskuler	23	35,9
Vajinal+intramuskuler	22	34,4
Toplam	64	100,0

Çalışmaya katılan hasta gruplarının demografik özelliklerine bakıldığında; her üç grupta progesteron başlama haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark (P:0,358) bulunmamıştır (vajinal 8.2 ± 2.7 , intramuskuler 7.5 ± 2.0 , vaginal+ intramuskuler 8.7 ± 3.0). Vajinal progesteron kullanan hastaların yaş ortalaması 28.5 ± 5.7 İM progesteron kullanan hastaların 29.3 ± 5.1 ve vaginal+İM progesteron kullanan hastaların 31.3 ± 5.0 olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark (P:0,222) saptanmamıştır. Progesteron 0. saat progesteron değerlerin ortalaması vaginal grupta 17.6 ng/ml, İM grupta

16.5 ng/ml, vajinal+İM grupta ise 13.6 ng/ml olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak vaginal +İM kullanan grubun ortalama değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı (P:0.013) derecede düşük saptanmıştır. (Bkz: tablo 2)

Tablo 2: Çalışma gruplarının demografik, obstetrik özelliklerinin ve serum progesteron değerlerinin dağılımı

	Vajinal	İM	Vajinal+İM	P değeri
Yaş (yıl) ^a	28.5 ± 5.7	29.3 ± 5.1	31.3 ± 5.0	0.222
Gravida ^b	2 (1, 6)	3 (1, 6)	2 (1, 9)	0.058
Gebelik haftası(hafta) ^a	8.2 ± 2.7	7.5 ± 2.0	8.7 ± 3.0	0.358
Doğum ^b	0 (0, 4)	1(0, 4)	1 (0, 4)	0.106
Yaşayan ^b	0 (0, 3)	1 (0, 2)	1 (0, 3)	0.125
P0(ng/ml) ^b	17.6 (6.6, 129.7)	16.5 (3.4, 177.7)	13.6 (3.0, 60.2)	0.013
P3(ng/ml) ^b	21.9 (5.6, 127.6)	23.5 (4.5, 177.8)	21.7 (7.3, 138.1)	0.879
P7(ng/ml) ^b	28.1 (6.0, 140.1)	33.5 (12.7,190.1)	33.0 (10.5, 238.1)	0.665

İM: İntramuskuler **P0:** Sıfırıncı saat serum progesteron seviyesi **P3:** Üçüncü saat serum progesteron seviyesi **P7:** Yedinci gündeki serum progesteron seviyesi

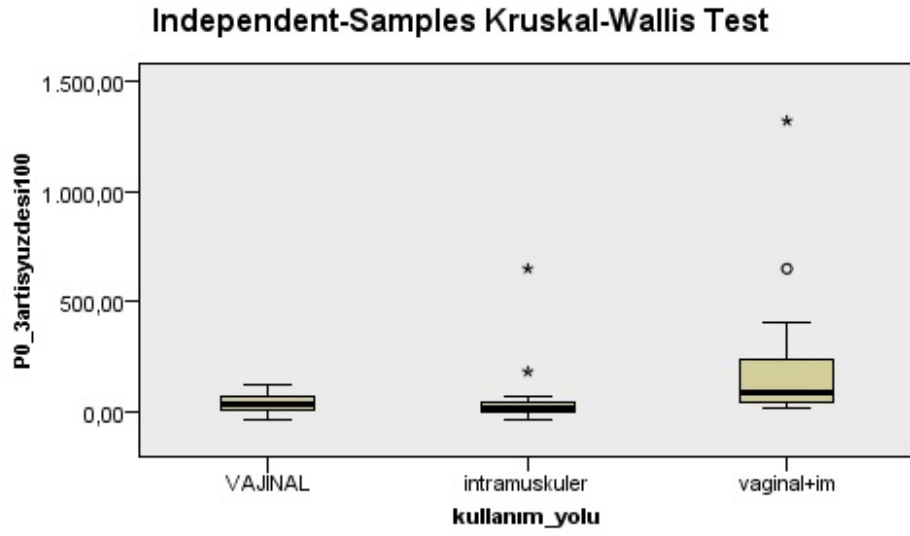
Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma^a, normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (en düşük, en yüksek) ^b olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak verilmiştir

Çalışmaya katılan hastalar vaginal progesteron, İM progesteron ve vajinal +İM progesteron kullananlar olarak üç grup oluşturuldu. Bu üç grubun progesteron kullanımından önceki, üç saat sonraki ve yedi gün sonraki serum progesteron seviyelerindeki artış oranları yüzde olarak hesaplandı. Üç grubun 3. saat ve 7. gündeki serum progesteron seviyelerinin 0. saat e göre artış oranları karşılaştırıldı. Vajinal +İM progesteron kullanan grubun 3. saatteki serum progesteron seviyesindeki artış oranı sadece vajinal progesteron kullanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (ortanca değerler 88.5 vs 32.1, p = 0.005). Yine vaginal +İM progesteron kullanan grubun 3. saatteki serum progesteron seviyesindeki artış oranı sadece İM progesteron kullanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı (ortanca değerler

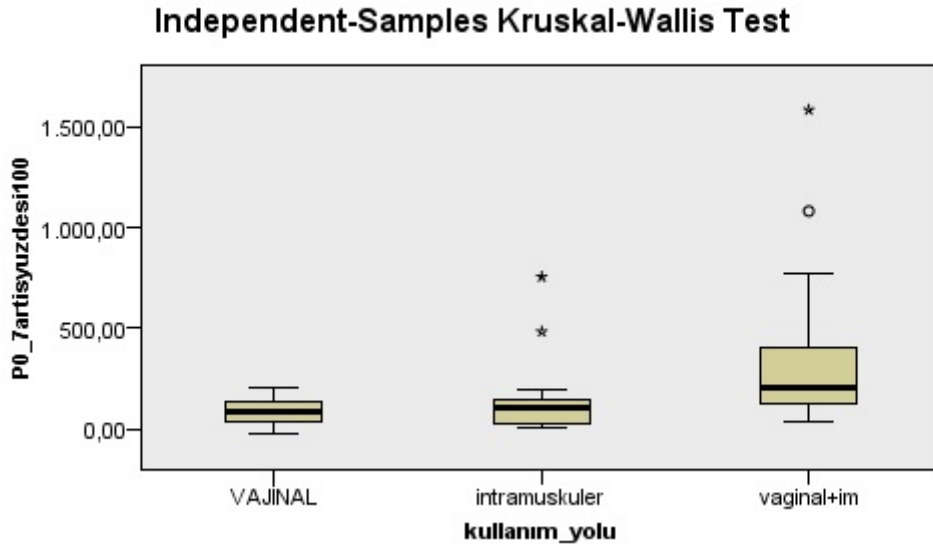
88.5 vs 16.7, $p < 0.001$) derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca Vajinal +İM progesteron kullanan grubun 7. gündeki serum progesteron seviyesindeki artış oranı sadece vajinal ve sadece İM progesteron kullanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı (sırayla ortanca değerler 206.4 vs 80.0, 206.4 vs 102.6, $p = 0.001$, $p = 0.006$) derecede yüksek bulunmuştur (Bkz: tablo 3).

Tablo 3: Hastaların serum progesteron değerlerinin 3. saat ve 7. gündeki artış yüzdelerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Vajinal (A)	İM (B)	Vajinal+im (C)	A vs B	B vs C	A vs C
3.saatteki P artış yüzdesi	32.1 (12.5, 67.3)	16.7 (2.2, 42.0)	88.5 (48.6, 237.2)	0.754	<0.001	0.005
7.gün P artışı yüzdesi	80.0 (36.9, 132.8)	102.6 (29.1, 140.0)	206.4 (127.2, 399.8)	1.0	0.001	0.006
Veriler ise ortanca (%25, %75 çeyreklerarası aralık) olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak verilmiştir. İM: intramuskuler. P: Progesteron						



Şekil 1: Progesteron 3. saat artış yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması



Şekil 2: Progesteron 7. gün artış yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Düşük tehdidi (abortus imminens), epey sık gözlenen, vajinal kanama ve abdominal kasılmalar ile ortaya çıkan bir gebelik komplikasyonudur. İlk trimester gebelerin yaklaşık %15-20'sinde görülmekle beraber bu gebeliklerin hemen hemen yarısı düşük ile sonuçlanmaktadır (5). Ülkemizde ve dünyada son yıllarda 1. Trimester abort hızları artış göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada düşük tehdidinde progesteron preparatlarının erken gebelik kayıplarını ve preterm doğum oranlarını azalttığı gösterilmiştir (5-10). Biz de çalışmamızda bu düşüklere azaltmak adına kullanılan progesteron tedavisinin en hızlı şekilde dolaşıma girip etki gösterdiği preparatı tespit etmeyi amaçladık. Literatür e bakıldığında, çoğu çalışmada progesteron kullanımı sonrası gebelik sonuçları araştırılmıştır.

A. Wahabi ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı Cochrane Derlemesinde progesteron ve türevlerinin düşük tehdidinin tedavisinde, güvenliğini ve etkililiğini belirlemeyi amaçlamışlar. Yapılan bu derlemeye 7 farklı makale (696 katılımcı) dahil edildi. Yüksek gelirli ülkeler olan Almanya ve İtalya'da iki makale alınırken, üst-orta gelirli ülkelerde dört makale alınmıştır; ikisi İran'da, biri Malezya'da ve dördüncüsü Türkiye'de, yedinci makale ise daha düşük orta gelirli bir ülke olan Ürdün'de gerçekleştirildi. Altı çalışmada tüm katılımcılar dahil edilme kriterlerini karşıladılar ve yedinci çalışmada meta - analizine yalnızca dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcıların alt grubunu dahil edildi.

Çalışmada progesteron ile hiç tedavi almamış ya da plasebo etkisi karşılaştırılmış. Progesteron kullanımının hiç tedavi almayan ya da plaseboya göre abort oranını azalttığı saptanmış; (risk oranı (RR) 0,64, %95 güven aralığı (CI) 0,47- 0,87; 7 makale; 696 kadın; orta kalite kanıt). Hiç tedavi almayan grupla oral progesteron tedavisi alanlar kıyaslandığında oral progesteron alanların abort yapma oranları anlamlı düzeyde düşük saptanmış; (RR 0.57, %95 CI 0.38 ila 0.85; 3 çalışma; 408 kadın; orta kaliteli kanıt). Bununla birlikte, vajinal progesteron ile plaseboya kıyaslandığında vaginal progesteron un düşük yapma oranını azaltmada çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı bulunmuştur (RR 0.75, %95 CI 0.47 ila 1.21; 4 çalışma; 288 kadın; orta kaliteli kanıt). Progesteronun oral ve vajinal alt grupları arasındaki uygulama yoluna göre bir fark gösterilmemiştir (89). Bu çalışma progesteronun düşük tehdidinde kullanılabilir olduğuna dair bize yol gösterici olmuştur.

Son yıllarda yapılan makale ve derlemeler değerlendirildiğinde progesteron preparatlarının daha çok IM, vajinal ve oral kullanımının yaygın olduğunu görüyoruz. Bu nedenle çalışmalarda da vajinal ile oral, IM ile vajinal ya da oral ile IM olmak üzere 2 farklı grubun gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır;

Bir başka çalışmada Sadaf ve arkadaşı 2019 yılında oral dihidroprogesteron ve İM progesteronun vajinal kanama üzerine etkisini araştırmışlardır. Düşük tehtidi olan 552 hasta çalışmaya dahil edildi. Rastgele 2 gruba ayrılan bu hastaların A grubuna günde 2 kez 10mg oral dihidroprogesteron (duphaston 10mg) verilmiştir. B grubuna haftada 1 kez 250mg IM progesteron (proluton depot 250mg/ml) verilmiş. Her iki grupta kanama kesilme süresi sırasıyla 7,01+0,91 ve 9,22+0,83 gün olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p <0.005). Oral progesteron kullanımının IM kullanan gruba göre kanama kesilmesi süresinin daha az olduğu sonucuna varmıştır (121).

Yine Beigi A. ve arkadaşlarının 2016 da yaptığı randomize, çift kör, tek merkezli kontrollü çalışmaya baktığımız zaman düşük tehtidi olan hastalarda vajinal progesteron ile 17-Alfa-Hidroksi-Progesteron Kaproat (IM) arasında erken doğum riskinin karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 190 hasta dahil edildi. 95 kişi Vajinal progesteron (cyclogest) ve 95 kişi 17-alfahidroksiprogesteron kaproat (Proluton) kullanılarak rastgele iki gruba ayrıldı. Proluton grubuna haftada 250 mg IM 17-a-hidroksiprogesteron kaproat uygulaması yapıldı. Cyclogest grubu ise günlük olarak 400 mg'lık vajinal progesteron fitil ile tedavi edildi. Sonuç olarak proluton ile tedavi edilen kadınlarda tamamlanan 28 haftadan önce erken doğum eylemi sayısı 93'te 6 (%6.45) iken Cyclogest grubunda 92'de 4 (%4.35) idi ve anlamlı fark yoktu (P = 0.53). Proluton grubunda 34 haftadan önce erken doğum sayısı 93'te 8 (% 8.60) iken Cyclogest grubunda 92'den 6'sı (% 6.52) ve anlamlı istatistiksel fark yoktu (P = 0.59). Son olarak 37 haftadan erken doğum eylemi Cyclogest grubunda %16,30 iken Proluton grubunda %15,05 olarak saptanmış ve anlamlı istatistiksel fark yoktu (P = 0.55). Vajinal progesteron (Cyclogest) ve 17-alfahidroksi progesteron kaproat (Proluton) arasında erken doğum riski açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır(122).

Literatür tarandığında 1. Trimestir düşük riski olan hastaların 3 farklı progesteron tedavi grubu oluşturarak serum progesteron seviyelerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak serum progesteron seviyesinin düşük olmasının abort riskini artırdığını gösteren çalışmalar gözlemlenmiştir. Bu tür çalışmalar bizim çalışmamızın uygulanabilirliğini destekler niteliktedir.

Chee Wai Ku ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu tek merkezli, prospektif kohort çalışmasında 5-13 hafta arasındaki normal gebelik serum progesteron seviyeleri ile aynı hafta içerisindeki düşük riski bulunan ve düşükle sonuçlanan gebelerin serum progesterone seviyelerini karşılaştırmıştır. Çalışmaya 929 gebe dahil edildi. Bunlar 5-13 hafta arası tekil intrauterin gebelik kesinleşmiş olgulardı. 479 tanesi vajinal kanaması olup düşük tehlikesi olan gruba ayrıldı. Kalan 450 tanesi normal gebelik grubuna dahil edildi. Hastaların haftalık maternal serum progesteron seviyeleri ölçüldü. Spontan abort oranı normal gebe grubunda %5,4, düşük riski bulunan grupta %21,5 olarak bulundu. Normal gebelik grubu spontan abort oranı diğer gruba göre anlamlı olarak az saptanmış ($p < 0.0001$). Ortalama serum progesteronu, düşük riski bulunan grup (53.6 ± 25.2 nmol/L), normal gebelik grubu (71.8 ± 27.2 nmol / L) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($P < 0.0001$). Alt grup analizinde, 16 haftalık gebelikte devam eden gebeliği olan kadınlarda ortalama serum progesteron konsantrasyonu, 5 ila 13 haftalık gebelikte lineer olarak artan bir eğilim göstermiştir. Fakat sonunda spontan düşük yapan kadınlarda serum progesteronunda 19.0 nmol/L den 30.3 nmol / L'ye 5 ila 13 hafta arasında marjinal ve anlamlı olmayan bir artış olduğu saptanmıştır (123). Bu çalışma, düşük serum progesteron seviyesinin düşük riski ve 16. Haftadan önce abort ile ilişkili olduğunu ve 1.trimestirda progesteronun önemli rolünü vurgulamaktadır.

İncelediğimiz derleme ve makaleleri yorumladığımızda progesteronun erken gebelik haftasında düşük riskini azalttığı kanaatine varabiliriz. Ancak bazı çalışmalarda birbirine üstünlükleri olabileceği belirtilse de genel kanaat vaginal, İM ve oral progesteronun birbirine üstünlüğü olmadığı yönündedir. Ancak son yıllarda kombine kullanımlar artmaktadır. Bizim çalışmamızda da klinğimizde en çok kullanılan üç progesteron tedavi şeklini; vaginal, İM ve vaginal+İM grup olarak değerlendirdik. Bu üç grubun serum progesteron seviyelerini incelediğimiz zaman hem 3. saatteki hemde 7.gündeki serum progesteron artış yüzdeleri vaginal + İM kullanan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Sadece vaginal ile sadece İM kullanan grup arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamıza katılan hasta popülasyonunun vaginal kullanım şeklini tam uygulayabilirliği konusu tartışmaya açık olduğundan, İM kullanımının ise erişilebilirlik, abse vb zorluklarından dolayı, çalışmamızda çıkan sonucun, vaginal+İM kullanımının ülkemiz Konya ve çevre bölgelerde daha etkili olduğunu söyleyebiliriz. Ancak çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının yeterli olmaması ve çalışmaya katılan hastaların obstetrik sonuçlarını araştırmaya katılmadığından dolayı ek çalışmalara ihtiyacı vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında düşük tehlikesi ile gelen hastalara tedavi amaçlı verdiğimiz progesteron preparatlarının, en hızlı ve etkili olanını, serum progesteron değerlerindeki artışı kıyaslamak amacıyla bulmayı amaçladık. Bir yıllık retrospektif veriler taranarak karşılaştırma yapılmıştır.

Düşük tehlikesi olan ilk trimester hastalarının yönetimi, kesin bir tedavi henüz bulunmadığından dolayı önemlidir. Yatak istirahatının yanı sıra öncelikli seçim progesteron tedavidir. Progesteron tedavisi uygulanırken sık kullanılan vajinal, İM ve oral preparatlardan hastaya uygun olanı vermek önem arz etmektedir. Çalışmamızda oral kullanımın sistemik etkilerinden ve karaciğerde metabolize olmasından dolayı diğer üç grubun, vajinal, İM ve vajinal+İM, serum progesteron seviyelerindeki artış oranları karşılaştırıldı. Sonuç olarak vajinal+İM progesteron kullanımının serum progesteron seviyesi açısından değerlendirildiğinde, İM ve vajinal kullanıma göre daha etkili olduğu söylenebilir. Fakat vajinal ve İM progesteron kullanımı arasında fark saptanmamıştır. Toplumun demografik özellikleriyle, kullanım şekli ve etkisinin, değişiklik gösterdiğini öngördüğümüzde progesteronun Konya ve çevresindeki a. imminens hastalarının tedavisinde vajinal + İM preparatının kombine şekli öncelikli olarak düşünülebilir. Çalışmamızda her ne kadar vajinal+İM kullanımının serum progesteron seviyelerini daha fazla artırdığı saptanmış olsa da a. imminens etyolojisi multifaktöriyel olduğundan, araştırmada yeterli hasta sayısı olmadığından ve hastaların obstetrik sonuçları dahil edilmediğinden çalışmamız tek başına yeterli değildir, progesteron tedavisinde çok sayıda ek çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Lok IH, Neugebauer R. Psychological morbidity following miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):229-47.
2. Siriwachirachai T, Jeeraaumponwat T. Effect of Dydrogesterone on Treatment of Threatened Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Thai J Obstet Gynaecol.* 2010;19.
3. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1: S47-50.
4. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):745-50.
5. Qureshi NS. Treatment options for threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S35-41.
6. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S29-34.
7. Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes. *Early human development.* 2010;86(1):41-3.
8. Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, D DEZ, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004;1034:200-10.
9. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ (Clinical research ed).* 2004;329(7458):152-5.
10. Tien JC, Tan TY. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. *Singapore medical journal.* 2007;48(12):1074-90; quiz 90.

11. Yassaee F, Mostafae L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. *Journal of reproduction & infertility*. 2011;12(4):277-9.
12. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstetrical & gynecological survey*. 1978;33(2):69-81.
13. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *The New England journal of medicine*. 1993;328(21):1509-13.
14. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2005;53(4):166-71.
15. Potdar N, Konje JC. The endocrinological basis of recurrent miscarriages. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2005;17(4):424-8.
16. Miranda S, Litwin S, Barrientos G, Szereday L, Chuluyan E, Bartho JS, et al. Dendritic cells therapy confers a protective microenvironment in murine pregnancy. *Scandinavian journal of immunology*. 2006;64(5):493-9.
17. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):Cd005943.
18. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(12):983-90.
19. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *The New England journal of medicine*. 1999;341(9):660-6.
20. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocrine reviews*. 2000;21(5):514-50.

21. Lee HJ, Park TC, Norwitz ER. Management of pregnancies with cervical shortening: a very short cervix is a very big problem. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2009;2(2):107-15.
22. Kuon RJ, Shi SQ, Maul H, Sohn C, Balducci J, Maner WL, et al. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):455.e1-9.
23. O'Sullivan MD, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):453.e1-4.
24. Shambhavi S, Bagga R, Bansal P, Kalra J, Kumar P. A randomised trial to compare 200 mg micronised progesterone effervescent vaginal tablet daily with 250 mg intramuscular 17 alpha hydroxy progesterone caproate weekly for prevention of recurrent preterm birth. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(6):800-6.
25. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Bailliere's best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2000;14(5):839-54.
26. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Bailliere's best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2000;14(5):855-65.
27. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *The New England journal of medicine*. 1988;319(4):189-94.
28. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertility and sterility*. 2003;79(3):577-84.
29. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):240-6.

30. Lohstroh PN, Overstreet JW, Stewart DR, Nakajima ST, Cragun JR, Boyers SP, et al. Secretion and excretion of human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *Fertility and sterility*. 2005;83(4):1000-11.
31. Promislow JH, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Bleeding following pregnancy loss before 6 weeks' gestation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(3):853-7.
32. T. A, Ş. Ş. *jinekoloji 2.baskı*. İstanbul2001. 533-45 p.
33. HA. K, E. G, T. D, K. Ü, A. A, T. G, et al. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1312-18 p.
34. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7251):1708-12.
35. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;299(6698):541-5.
36. Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *American journal of epidemiology*. 2000;151(1):98-105.
37. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Risk factors for spontaneous abortion: a case-control study in France. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1991;6(9):1332-7.
38. Wilcox AJ, Gladen BC. Spontaneous abortion: the role of heterogeneous risk and selective fertility. *Early human development*. 1982;7(2):165-78.
39. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Annals of epidemiology*. 1998;8(8):520-6.
40. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *American journal of public health*. 1992;82(1):85-7.

41. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *The New England journal of medicine*. 1999;340(5):333-9.
42. Kline J, Levin B, Kinney A, Stein Z, Susser M, Warburton D. Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. Precise data but uncertain inferences. *American journal of epidemiology*. 1995;141(5):417-27.
43. Windham GC, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1997;8(5):509-14.
44. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson AM, Kolstad H, et al. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *American journal of epidemiology*. 2004;160(7):661-7.
45. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertility and sterility*. 2003;79(2):330-9.
46. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(2):182-8.
47. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2002;37(1):87-92.
48. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7411):368.
49. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;322(7281):266-70.

50. Phillips CA, Poyser NL. Studies on the involvement of prostaglandins in implantation in the rat. *Journal of reproduction and fertility*. 1981;62(1):73-81.
51. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Toth TL, Missmer SA, Chavarro JE. Pre-pregnancy caffeine and caffeinated beverage intake and risk of spontaneous abortion. *European journal of nutrition*. 2018;57(1):107-17.
52. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public health nutrition*. 2016;19(7):1233-44.
53. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *Jama*. 2002;288(15):1867-73.
54. Hekmatdoost A, Vahid F, Yari Z, Sadeghi M, Eini-Zinab H, Lakpour N, et al. Methyltetrahydrofolate vs Folic Acid Supplementation in Idiopathic Recurrent Miscarriage with Respect to Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2015;10(12):e0143569.
55. Luo L, Chen Y, Wang L, Zhuo G, Qiu C, Tu Q, et al. Polymorphisms of Genes Involved in the Folate Metabolic Pathway Impact the Occurrence of Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2015;22(7):845-51.
56. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd004073.
57. Krabbendam I, Dekker GA. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2004;57(3):127-31.
58. Helgstrand S, Andersen AM. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(12):1197-201.

59. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(2):170-86.
60. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reproductive biomedicine online*. 2006;12(5):542-51.
61. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(5):1123-6.
62. Balsells M, Garcia-Patterson A, Corcoy R. Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;207:73-9.
63. Kline J, Stein Z, Susser M, Warburton D. Fever during pregnancy and spontaneous abortion. *American journal of epidemiology*. 1985;121(6):832-42.
64. Andersen AM, Vastrup P, Wohlfahrt J, Andersen PK, Olsen J, Melbye M. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9345):1552-6.
65. Dejmek J, Vojtaššák J, Malová J. Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from south Slovakia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1992;46(2):129-36.
66. Benn PA, Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis: The John Hopkins University Press: Baltimore; 2004.
67. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(2 PART 1):202-9.
68. J. K, Z. S. Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: prevalence, manifestation and determinants. In: *Spontaneous and recurrent abortion*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1987. 29 p.

69. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Brensinger C, Ness RB, McMahon K, et al. Violence does not influence early pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2003;80(5):1205-11.
70. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1982;61(2):157-62.
71. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertility and sterility*. 2009;91(6):2628-31.
72. Shokeir T, Abdelshaheed M, El-Shafie M, Sherif L, Badawy A. Determinants of fertility and reproductive success after hysteroscopic septoplasty for women with unexplained primary infertility: a prospective analysis of 88 cases. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;155(1):54-7.
73. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reproductive biomedicine online*. 2010;21(5):700-5.
74. Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(6):1532-6.
75. van der Eijk AA, van Genderen PJ, Verdijk RM, Reusken CB, Mögling R, van Kampen JJ, et al. Miscarriage associated with Zika virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(10):1002-4.
76. Vitzthum VJ, Spielvogel H, Thornburg J, West B. A prospective study of early pregnancy loss in humans. *Fertility and sterility*. 2006;86(2):373-9.
77. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek D. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human reproduction*. 2003;18(8):1724-32.

78. Cunningham FG, Gant NF, J.Leveno K, III LCG, C.Hayth J, Wenstrom KD, et al. Williams Obstetrics. Cunningham FG, Gant NF, J.Leveno K, III LCG, C.Hayth J, Wenstrom KD, et al., editors 2015.
79. Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Pongsatha S, Polsrisuthikul T. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1995;21(4):331-5.
80. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7458):152-5.
81. Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N, et al. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;7(3):165-9.
82. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Sirichotiyakul S, Polsrisuthikul T, Pongsatha S. Transvaginal ultrasound in threatened abortions with empty gestational sacs. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1994;46(3):297-301.
83. Doubilet PM, Benson CB, Chow JS. Long-term prognosis of pregnancies complicated by slow embryonic heart rates in the early first trimester. *Journal of ultrasound in medicine*. 1999;18(8):537-41.
84. Laboda L, Estroff J, Benacerraf B. First trimester bradycardia. A sign of impending fetal loss. *Journal of ultrasound in medicine*. 1989;8(10):561-3.
85. Doubilet PM, Benson CB. Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6–7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US. *Radiology*. 2005;236(2):643-6.
86. Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology*. 1991;178(2):375-7.

87. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(5):1205-12.
88. Aleman A, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(2).
89. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(8).
90. Devaseelan P, Fogarty PP, Regan L. Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(5):Cd007422.
91. Miller J, Williamson E, Glue J, Gordon Y, Grudzinskas J, Sykes A. Fetal loss after implantation: a prospective study. *The Lancet*. 1980;316(8194):554-6.
92. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(4):189-94.
93. Buster JE, Pisarska MD. Medical management of ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(1):23-30.
94. Albano C, Grimbizis G, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Reissmann T, Van Steirteghem A, et al. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertility and sterility*. 1998;70(2):357-9.
95. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertility and sterility*. 2008;89(4):749-58.
96. Bourgain C, Smitz J, Camus M, Erard P, Devroey P, Van Steirteghem AC, et al. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotropin-releasing hormone analogue/human menopausal gonadotropin stimulated cycles. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1994;9(1):32-40.
97. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohi J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing

pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction*. 2017;32(12):2437-42.

98. Conception WHOSGoRAiMA, World Health O. Recent advances in medically assisted conception : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]. Geneva: World Health Organization; 1992.

99. Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM, Tournaye H, Papanikolaou EG, Donoso P, et al. The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertility and sterility*. 2007;87(3):504-8.

100. Jones GS. The luteal phase defect. *Fertility and sterility*. 1976;27(4):351-6.

101. Gibson M, editor *Clinical evaluation of luteal function*. Seminars in reproductive endocrinology; 1990: Copyright© 1990 by Thieme Medical Publishers, Inc.

102. Brodie BL, Wentz AC, editors. *An update on the clinical relevance of luteal phase inadequacy*. Seminars in Reproductive Endocrinology; 1989: © 1989 by Thieme Medical Publishers, Inc.

103. Thatcher S, Breuel K. Infertility and the luteal phase. *Ass Reprod Rev*. 1993;3:203-18.

104. Belaisch-Allart J, Testart J, Fries N, Forman R, Frydman R. The effect of dydrogesterone supplementation in an IVF programme. *Human Reproduction*. 1987;2(3):183-5.

105. Steirteghem AV, Smits J, Camus M, Waesberghe LV, Deschacht J, Khan I, et al. The luteal phase after in-vitro fertilization and related procedures. *Human Reproduction*. 1988;3(2):161-4.

106. Pritts E, Atwood A. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction*. 2002;17(9):2287-99.

107. Daya S, Gunby JL. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3).

108. Smitz J, Devroey P, Camus M, Deschacht J, Khan I, Staessen C, et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Human Reproduction*. 1988;3(5):585-90.
109. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(9):4186-92.
110. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization–embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertility and sterility*. 2010;94(7):2596-9.
111. Jabara S, Barnhart K, Schertz JC, Patrizio P. Luteal phase bleeding after IVF cycles: comparison between progesterone vaginal gel and intramuscular progesterone and correlation with pregnancy outcomes. *Journal of experimental & clinical assisted reproduction*. 2009;6.
112. Ragni G, Piloni S, Rossi P, Carinelli S, De Lauretis L, Vegetti W, et al. Endometrial morphology and ultrasound vascular findings. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1999;47(3):151-6.
113. Alsbjerg B, Polyzos NP, Elbaek HO, Povlsen BB, Andersen CY, Humaidan P. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen and thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate. *Reproductive biomedicine online*. 2013;26(2):133-7.
114. Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Human Reproduction*. 2006;21(4):905-8.

115. Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, Ashby RK, Missmer SA, Correia KF, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(5):569-75.
116. Schneider MA, Davies MC, Honour JW. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertility and sterility*. 1993;59(5):1059-64.
117. Albrecht ED, Pepe GJ. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocrine reviews*. 1990;11(1):124-50.
118. Begum-Hasan J, Murphy B. In vitro stimulation of placental progesterone production by 19-nortestosterone and C19 steroids in early human pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;75(3):838-45.
119. Bhattacharyya S, Chaudhary J, Das C. Antibodies to hCG inhibit progesterone production from human syncytiotrophoblast cells. *Placenta*. 1992;13(2):135-9.
120. Mitchell BF, Challis JR, Lukash L. Progesterone synthesis by human amnion, chorion, and decidua at term. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(2):349-53.
121. Maliha Sadaf, Abbasi N. Comparison of Efficacy of Oral Dydrogesterone vs Intramuscular Progesterone in terms of duration of cessation of vaginal bleeding in women with Threatened Abortion *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)*. 2019;23(4):194-8.
122. Beigi A, Esmailzadeh A, Pirjani R. Comparison of Risk of Preterm Labor between Vaginal Progesterone and 17-Alpha-Hydroxy-Progesterone Caproate in Women with Threatened Abortion: A Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril*. 2016;10(2):162-8.
123. Ku CW, Allen Jr JC, Lek SM, Chia ML, Tan NS, Tan TC. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):360.