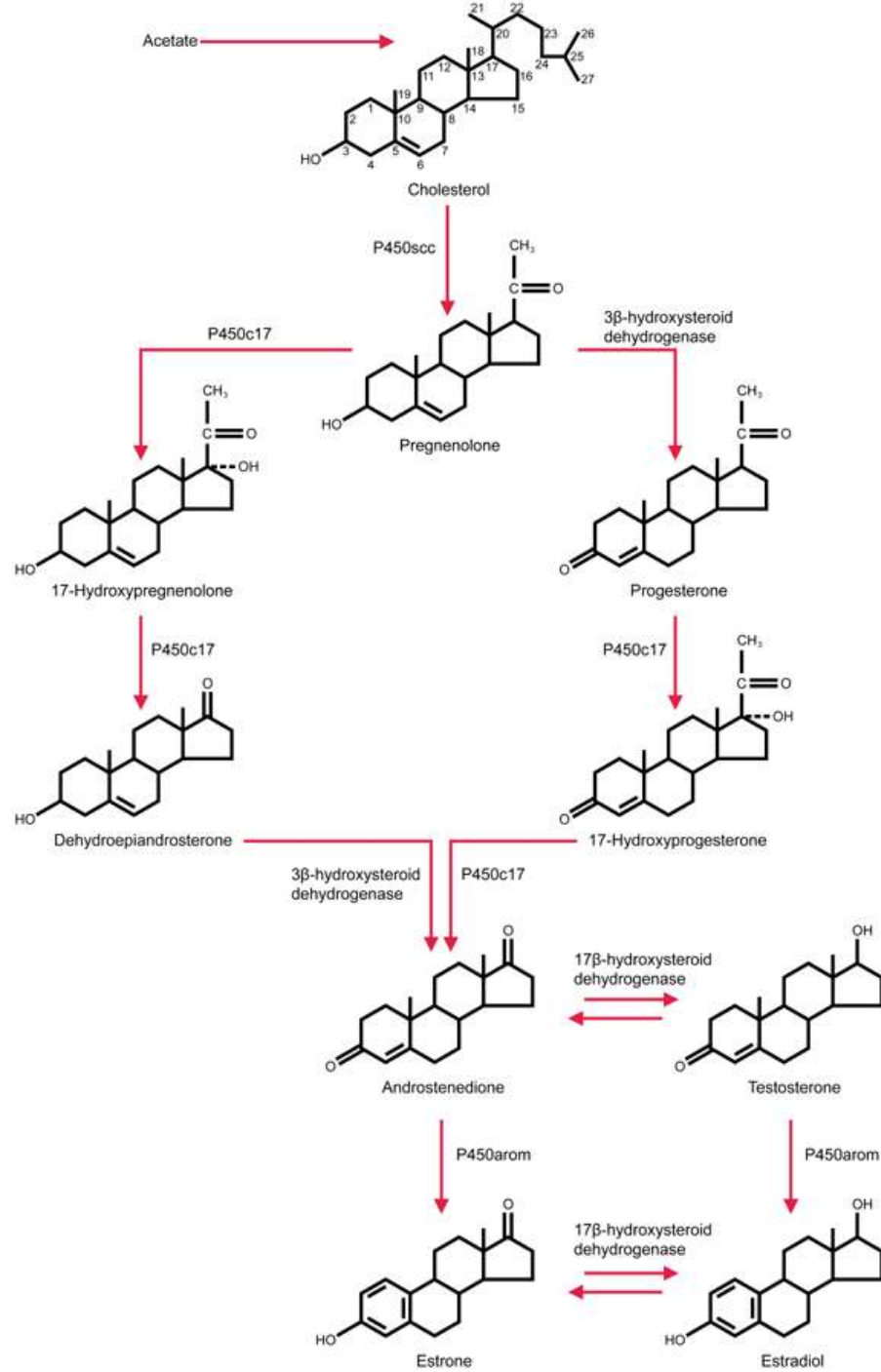


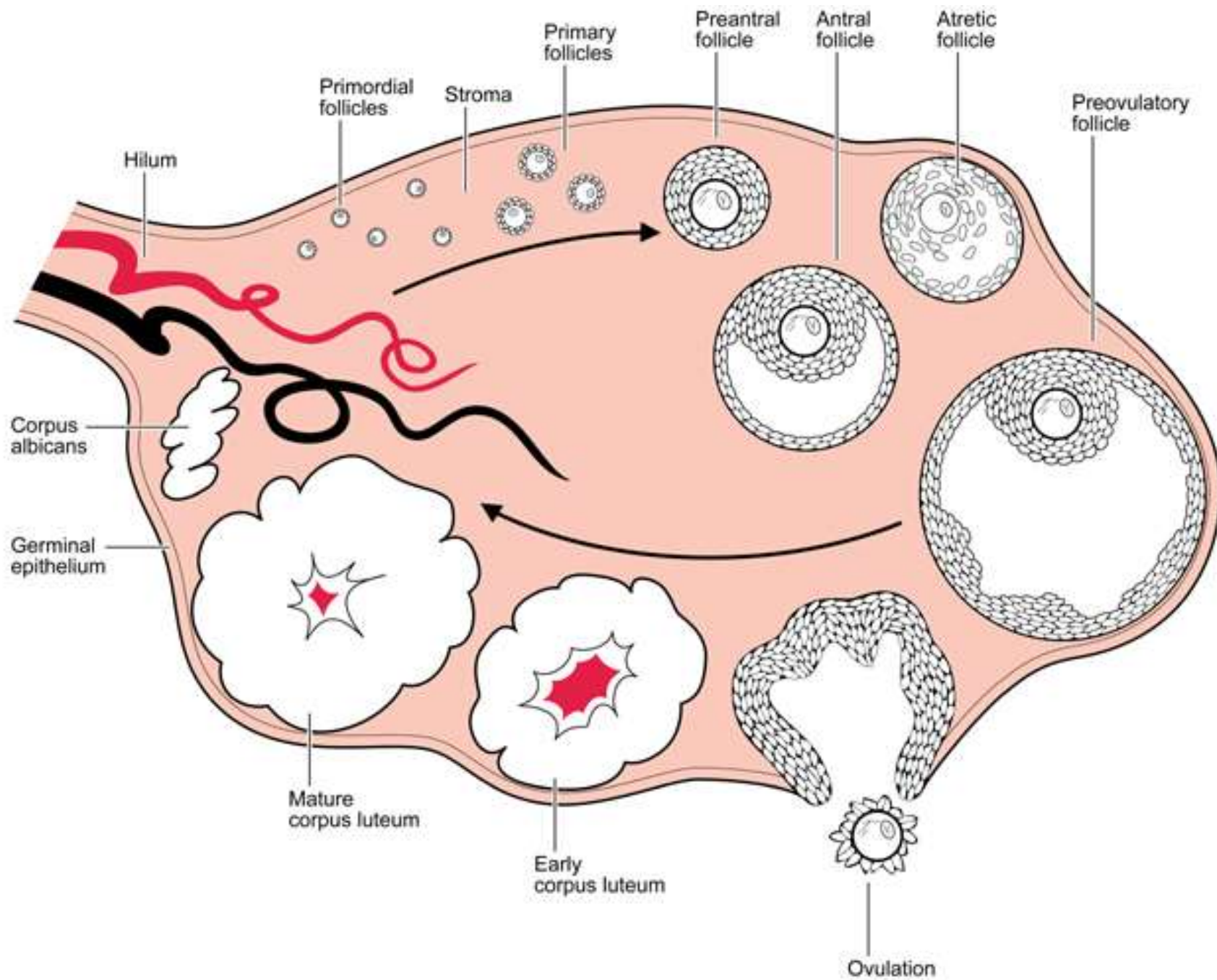
İLK TRİMESTERDE PROGESTERON

Dr. Tuncay Nas
Gazi Üniversitesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim

Progesteron

- Gebeliğin oluşumu ve devamında çok önemli bir hormondur





Luteinized
granulosa cell

Cholesterol

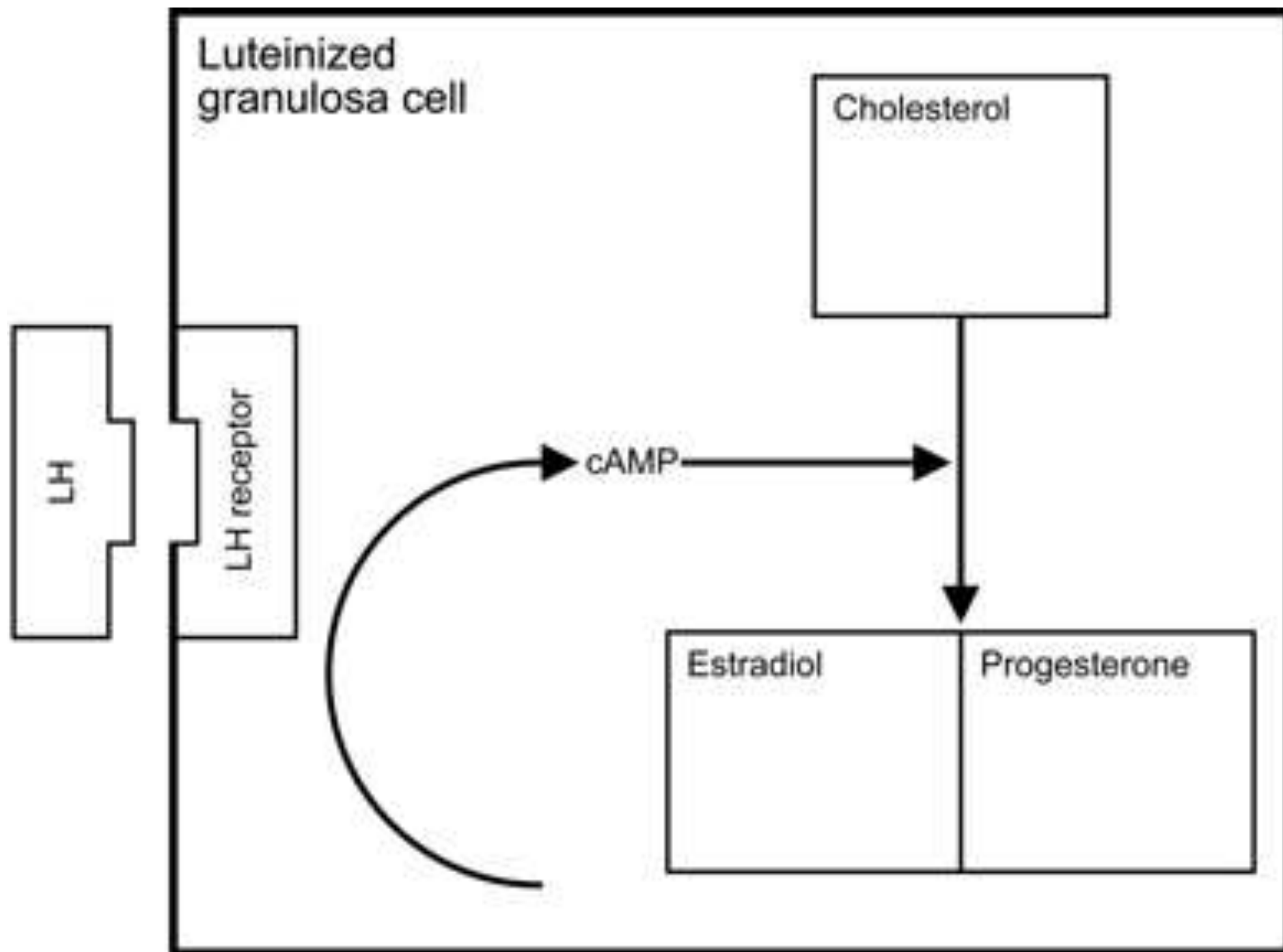
LH

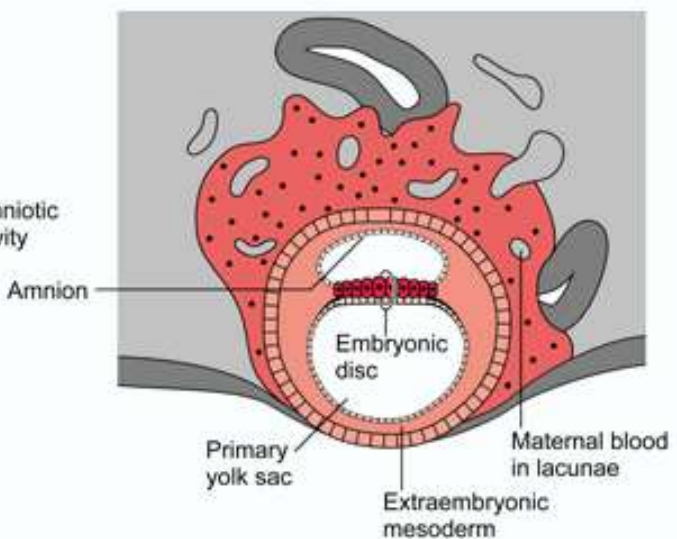
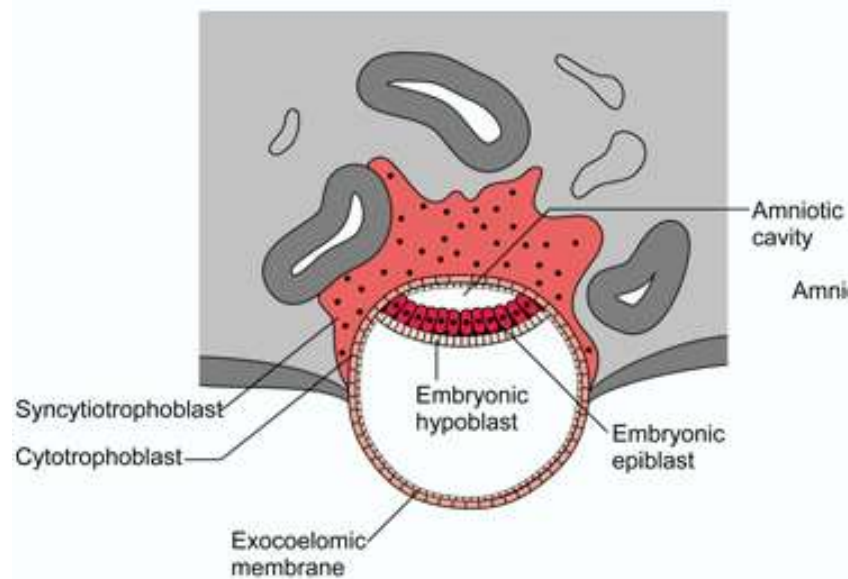
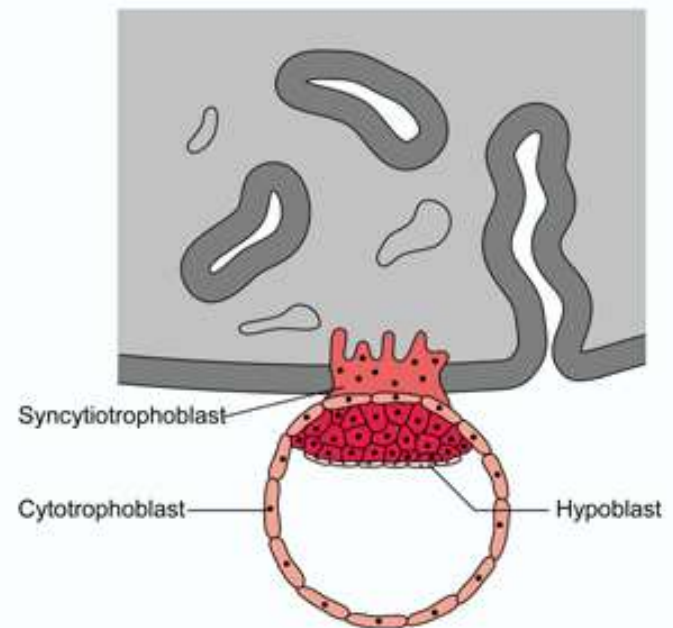
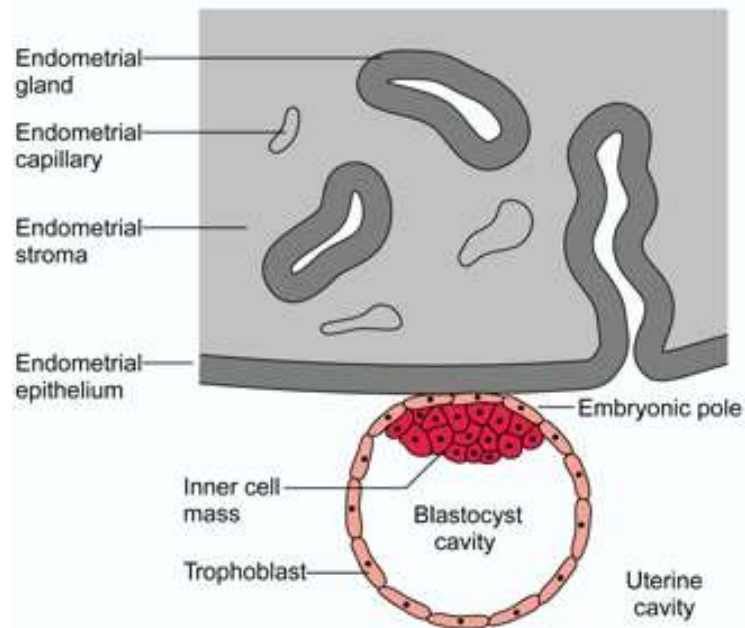
LH receptor

cAMP

Estradiol

Progesterone





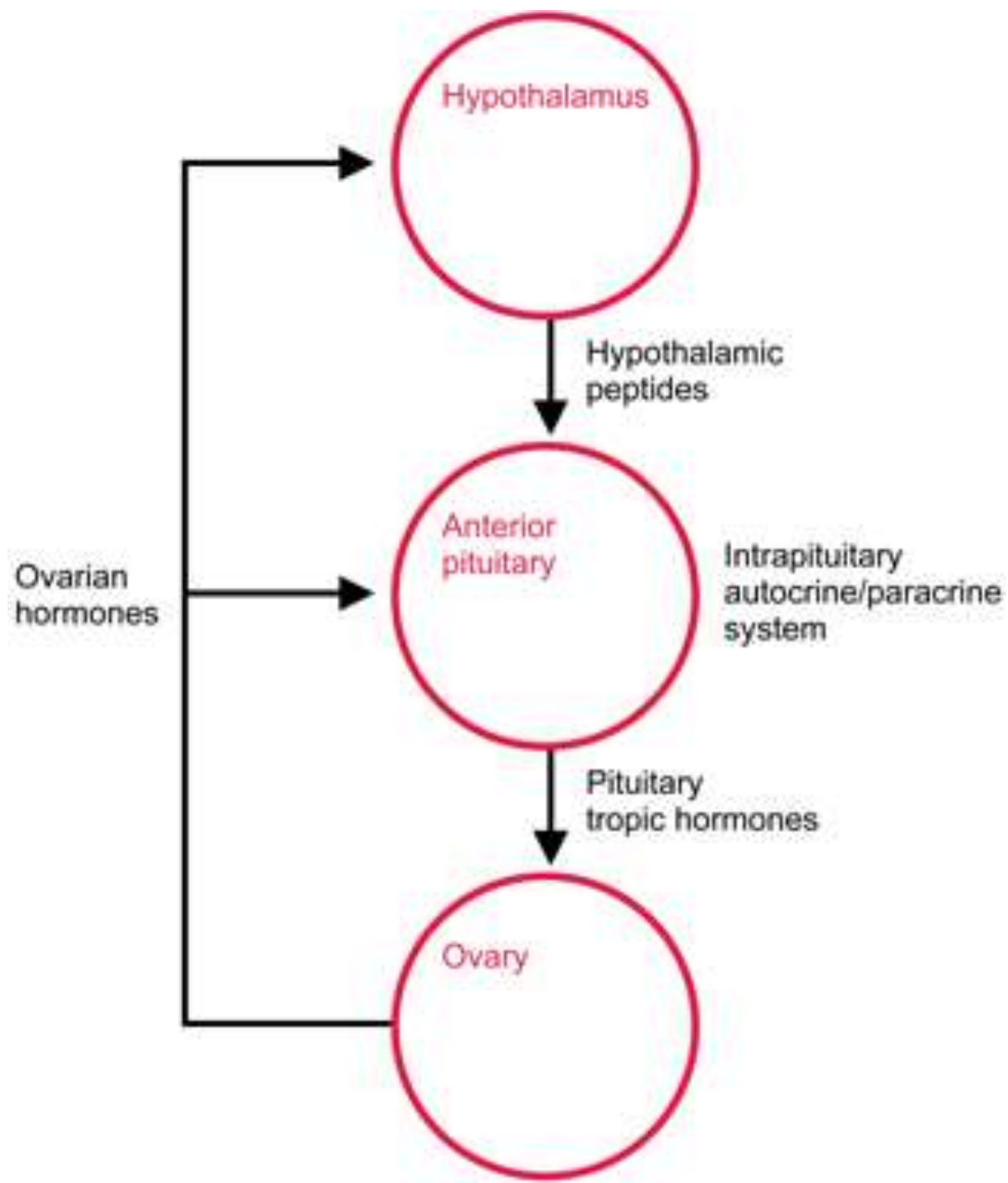
Progestinler

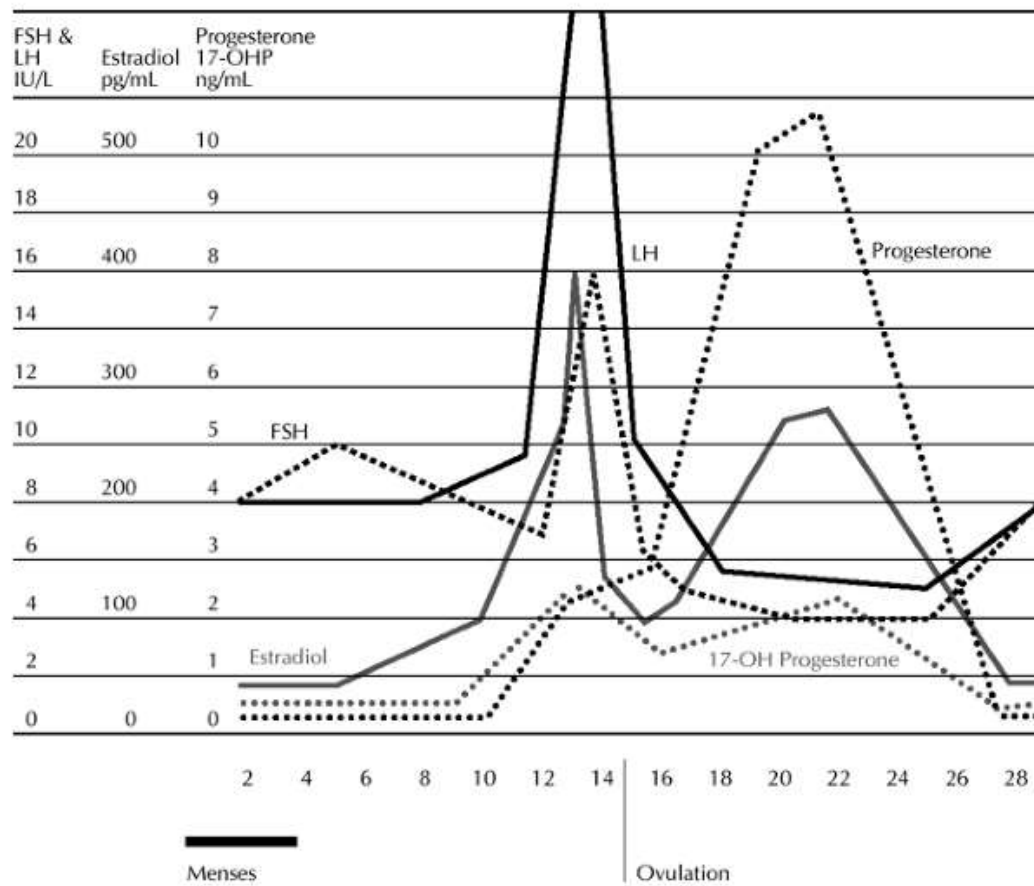
- Progesteron (Progestan kapsül 100mg)
- Progesteron jel (Crinone jel 90mg)
- Progesteron amp (Progestan ampul 50mg/ml, Progynex ampul 50mg/ml)
- *Dydrogesteron (Duphaston tablet 10mg)*
- *Hydroxyprogesterone caproate (Proluton depot ampul 500mg/2ml)*

Gebelikte Progesteron Kullanımı

- **Luteal faz yetmezliği**
 - Doğal siklzlarda
 - Yardımcı Üreme Tekniklerinde (YÜT)
- **Düşükler**
 - Abortus imminens (düşük tehdidi)
 - Tekrarlayan abortus
- Preterm eylem

Luteal Faz Yetmezliği





YÜT (GnRH agonist)-Luteal faz

- Luteal fazda gerekli olan endojen gonadotropinlerin (LH) GnRH agonistlerince persiste olarak pituiter baskısına bağlı eksikliği
- Erken luteal fazda suprafizyolojik düzeylerdeki estrojenin yaratabileceği implantasyon sorunları

YÜT (GnRH agonist)-Luteal faz

- Ovarian steroid üretim süresi ovulasyon indüksiyonu ile oluşan siklularda daha kısa
- Luteal fazda progesteron sentezi için gerekli olan granüloza hücrelerinin oosit toplama sırasında azalması

Luteal Faz desteği (YÜT)-Tedavi

- hCG
- Progesterone
 - Oral
 - İntramüsküler
 - Vajinal

THE COCHRANE COLLABORATION®

- Amaç
 - YÜT de luteal faz desteği gebelik oranını arttırır mı?
 - Optimal hormone hangisi (hCG, progesteron, veya kombinasyonu)
 - Optimal uygulama yolu (oral, intramusküler, vajinal)

Luteal phase support for assisted reproduction cycles (Review)

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M



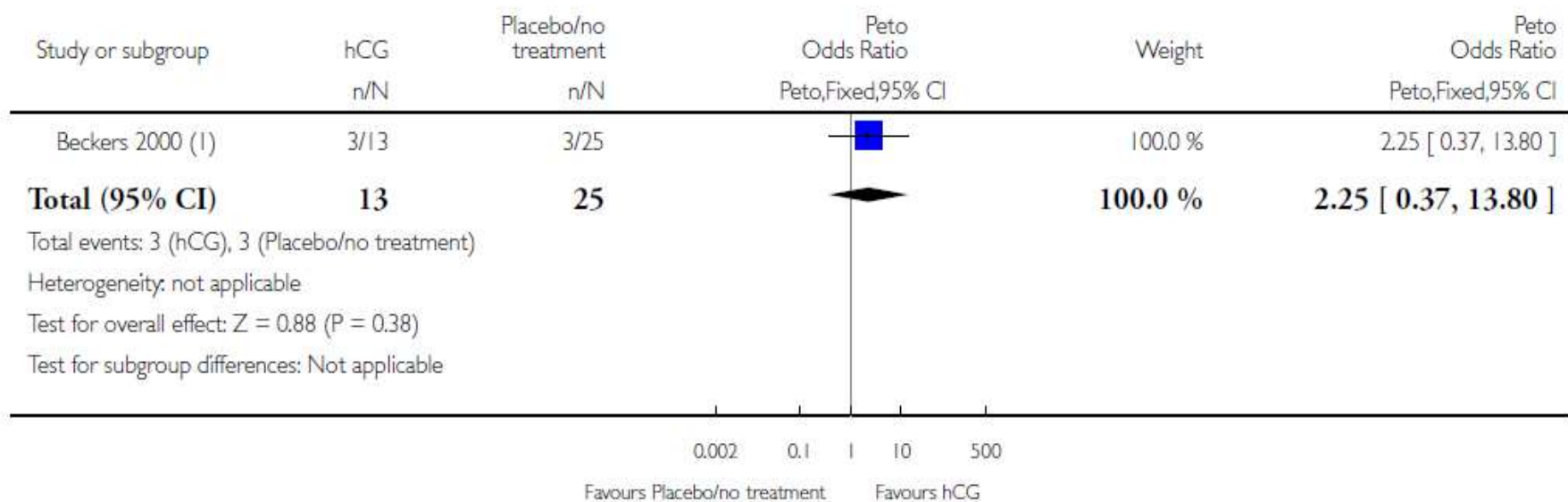
This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 8

Analysis 1.1. Comparison 1 Human chorionic gonatotropin (hCG) versus placebo or no treatment, Outcome 1 Live Birth Rate.

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 1 Human chorionic gonatotropin (hCG) versus placebo or no treatment

Outcome: 1 Live Birth Rate



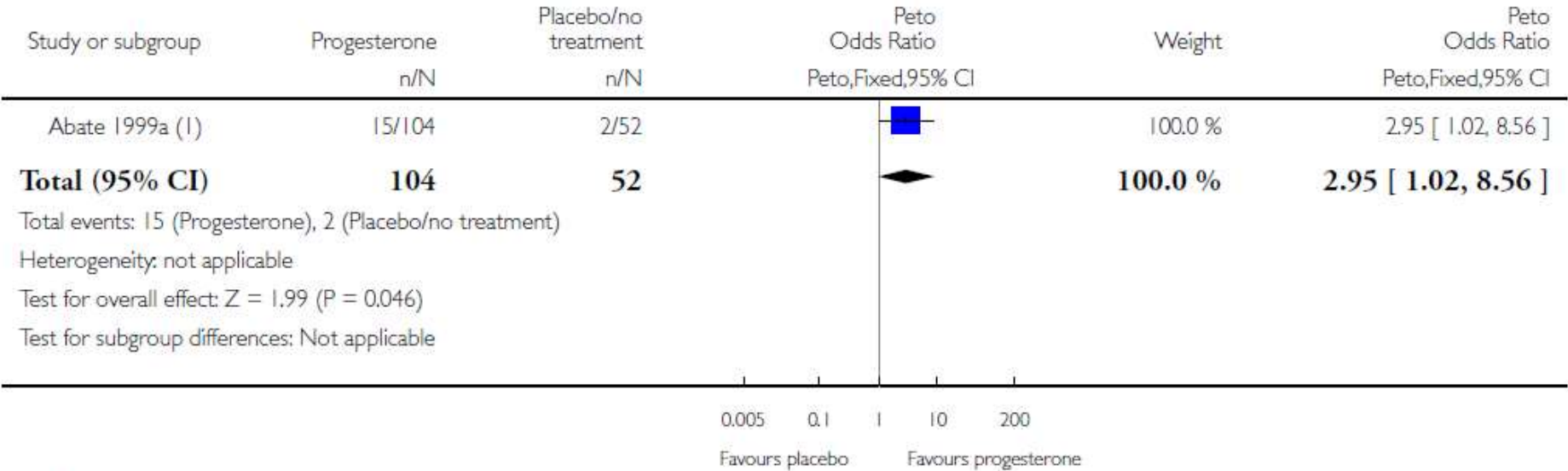
(1) IM hCG 1500 IU 4 times

Analysis 2.1. Comparison 2 Progesterone versus placebo or no treatment, Outcome 1 Live Birth Rate.

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 2 Progesterone versus placebo or no treatment

Outcome: 1 Live Birth Rate



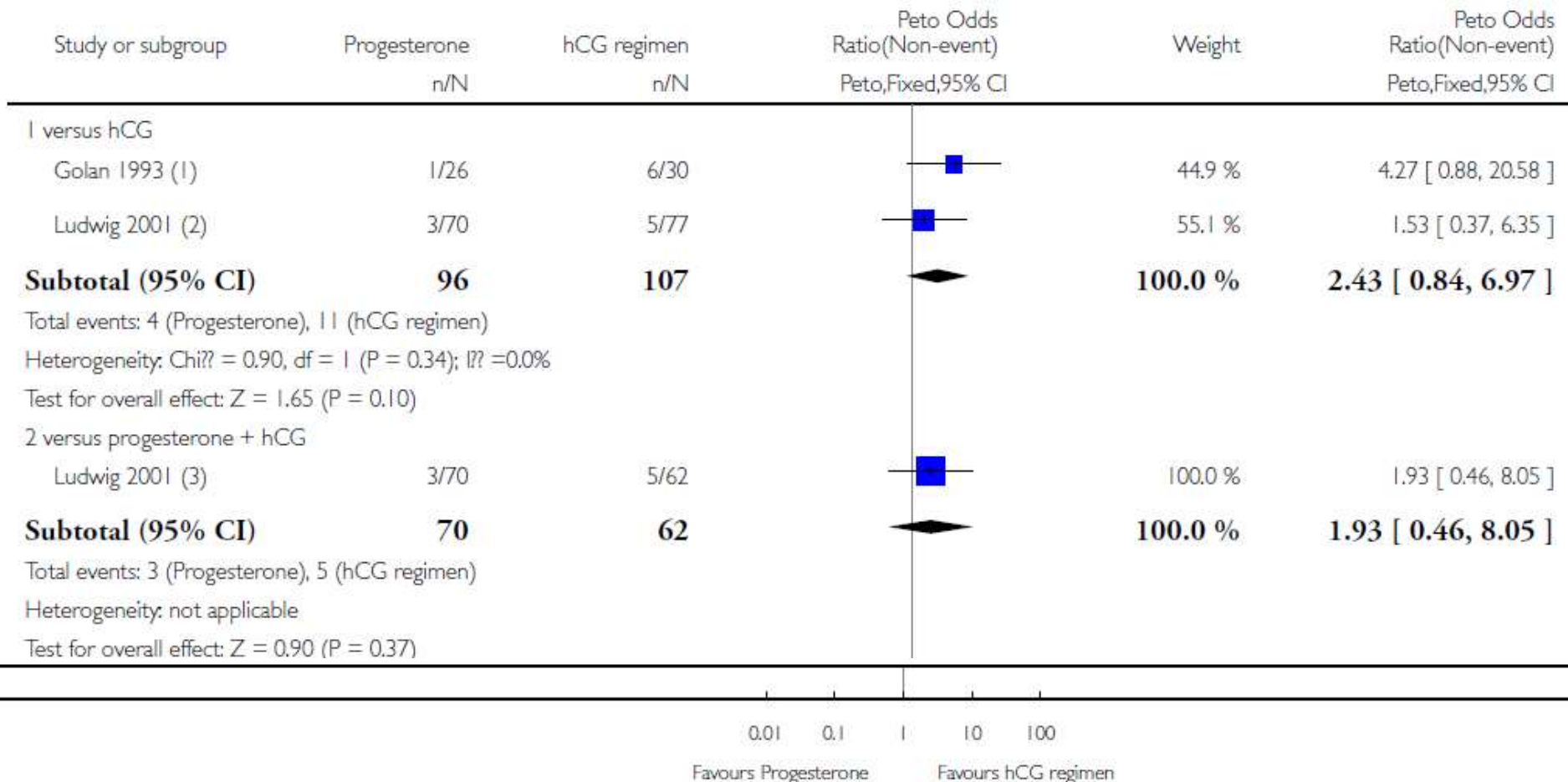
(1) IM progesterone 50 mg daily or vaginal progesterone gel 90 mg daily

Analysis 3.1. Comparison 3 Progesterone versus hCG regimens, Outcome 1 Live Birth Rate.

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 3 Progesterone versus hCG regimens

Outcome: 1 Live Birth Rate



(1) IM progesterone 100 mg daily vs IM hCG 1000 IU or 2500 IU 4 times

(2) Vaginal progesterone 200 mg 3 times daily vs hCG 5000 IU twice and 2500 IU twice

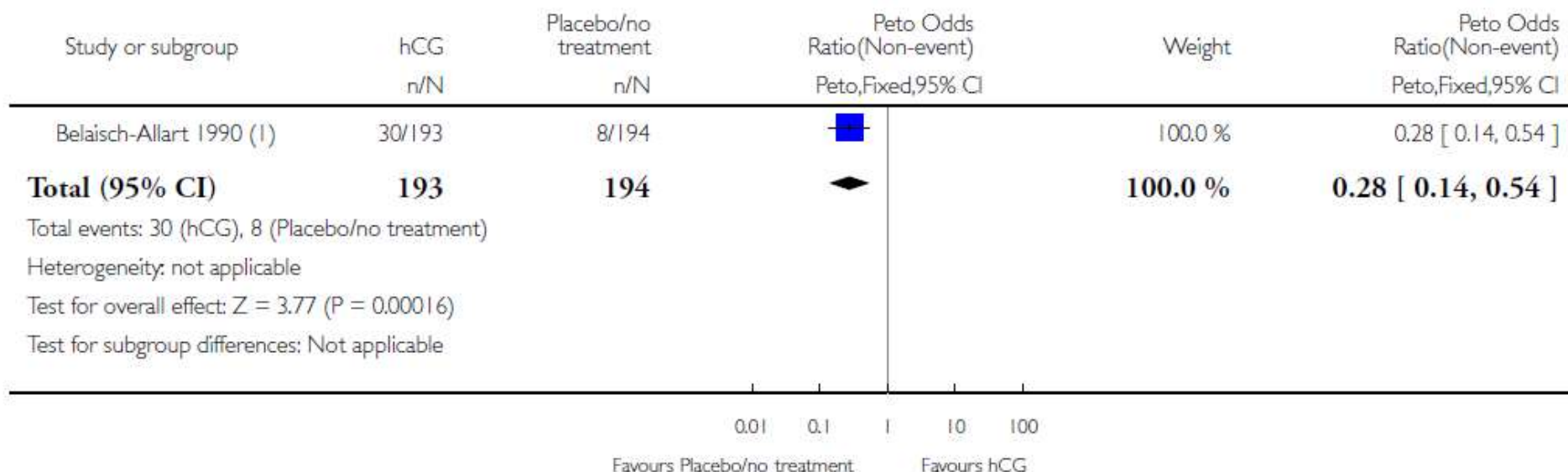
(3) Vaginal progesterone 200 mg 3 times daily vs vaginal progesterone 200 mg 3 times daily + single dose hCG 5000 IU

Analysis 1.5. Comparison 1 Human chorionic gonatotropin (hCG) versus placebo or no treatment, Outcome 5 OHSS.

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 1 Human chorionic gonatotropin (hCG) versus placebo or no treatment

Outcome: 5 OHSS



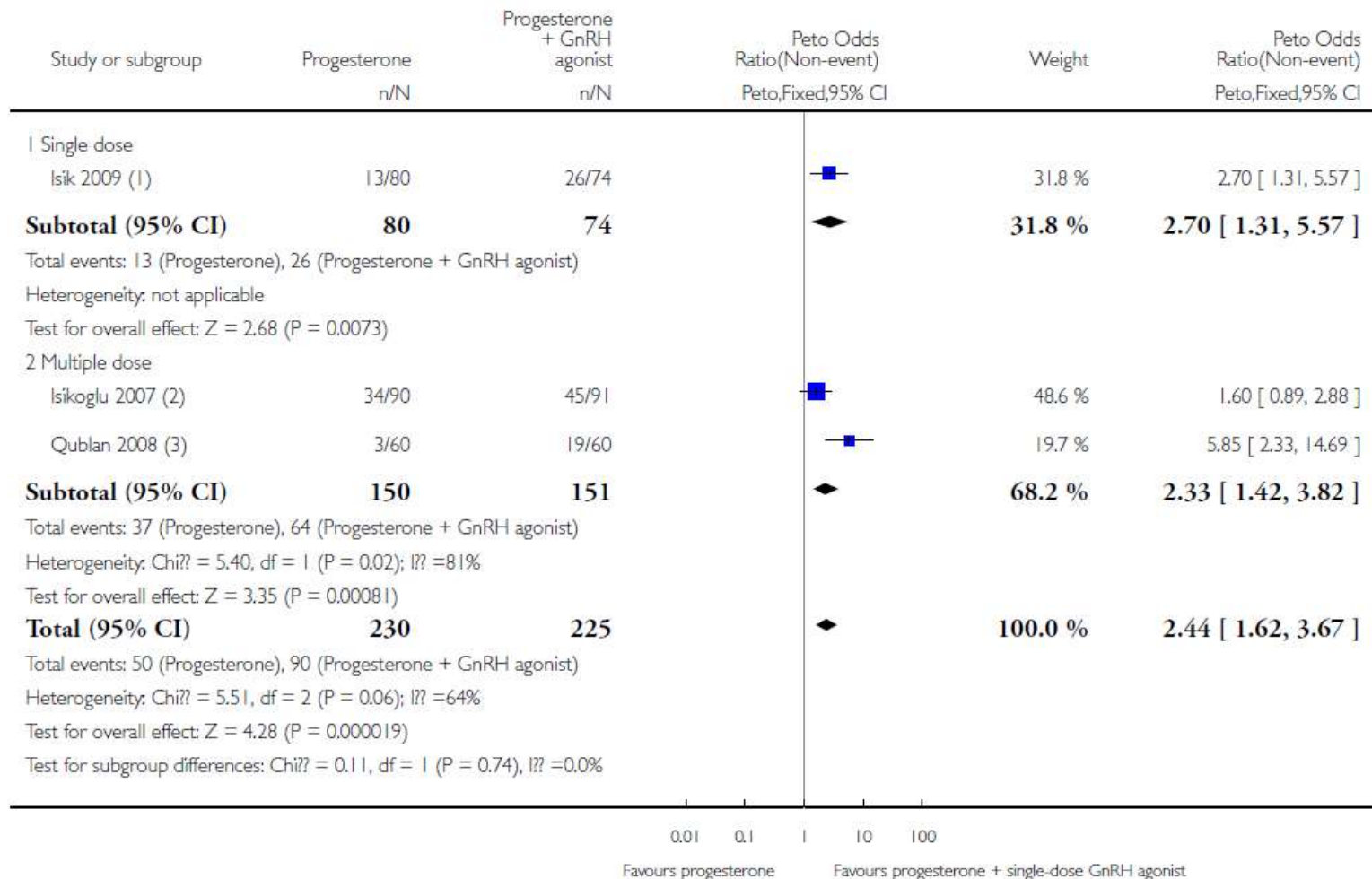
(1) sc hCG 1500 IU two times

Analysis 5.1. Comparison 5 Progesterone versus progesterone + GnRH agonist, Outcome 1 Live Birth Rate.

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 5 Progesterone versus progesterone + GnRH agonist

Outcome: 1 Live Birth Rate



(1) Vaginal progesterone 200 mg 3 times daily + single dose hCG 1500 IU vs vaginal progesterone 200 mg 3 times daily + single dose hCG 1500 IU + sc leuprolide acetate 0.5 mg on day 6 after

ET

(2) Progesterone 50 mg im daily vs progesterone 50 mg im daily + GnRH agonist 0.25 mg sc daily for 12 days

(3) Cyclogest (not defined) + placebo vs Cyclogest (not defined) + sc triptorelin 0.1 mg 3 times

THE COCHRANE COLLABORATION®

- YÜT uygulanan siklularda luteal fazda progesteron eklenmesi **linik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum** açısından önemli pozitif etkisi vardır

THE COCHRANE COLLABORATION®

- YÜT kullanılan siklularda luteal fazda hCG kullanımı **linik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum** açısından önemli pozitif etkisi vardır
- Ancak ciddi oranda OHSS riskini artırır

THE COCHRANE COLLABORATION®

- Progesteronun uygulama yolları (oral, i.m., vajinal, rektal)
 - En sık kullanılan yol vajinal progesteron
 - İntramusküler progestin klinik gebelik açısından oral, vajinal veya rektal yola göre istatistiksel önemi olmayan üstünlüğü var
 - Sentetik progestinlerin (oral dydrogesteron) başarısı doğal progestinlere göre daha fazla
 - GnRH agonist + progesteron kullanımı yeni bir yaklaşım olup başarılı sonuçlar vermektedir
 - Estrojen eklenmesinin bir faydası yok

Tedavide Sorunlar

- hCG
 - OHSS riski
- Oral progesteron
 - Sistemik yan etkileri fazla
- İntramusküler progesteron
 - İntramusküler enjeksiyonda ağrı, abse gibi sorunlar
- Vajinal progesteron
 - Vajinal yol ile tedavide akıntı, irritasyon

Tedavide Süre

- 12. gebelik haftasına kadar (gelenekselleşmiş)
- hCG pozitifleşince tedavi kesilmesi ile üç ay veya daha fazla süre kullanılması arasında gebelik kayıpları ve canlı doğum açısından fark yok

Nyboe Andersen 2002

Asha Proctor 2006

Düşükler

- Düşük tehdidi
- Tekrarlayan düşük

Düşükler

- Allogenik embryonun anne tarafından kabul edilmesi veya reddi söz konusu
- Normal sağlıklı gebelikte embryo antijeni ile karşılaşan maternal lenfositlerde progesteron reseptör ↑
- Abortus ve preterm eylem olgularında maternal lenfositlerde progesteron reseptör ↓

Szekeres-Bartho ve ark. 1990

Paldi ve ark. 1994

King ve ark 1996

Düşükler-Progesteron

- Sağlıklı gebeliklerde gebeliğin başlangıcında maternal immune sistem T-Helper (Th)2 lenfositlere kayma şeklindedir
- Progesteron in vitro Th2 yönünde kaymaya neden olur

Düşükler-Progesteron

- Th2 sitokinler → interleukin (IL) IL-4, IL-6, IL10 (gebeliği koruyucu)
- Th1 sitokinler → interferon(IFN) gamma (gebelik için zararlı)
- Abortus ve preterm olgularında Th1 yönünde ↑

Düşükler-Progesteron

- Progesteron natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini inhibe eder
- NK hücre aktivitesinin abortus ve anembryonik gebeliklerde ↑ olduğu gösterilmiştir

Düşükler-Progesteron

- **Progesterone-induced blocking factor (PIBF):**
Lenfositler tarafından salgılanan gebelikte progesteronun etkisine aracılık eden bir moleküldür. PIBF:
 - Hücresel ve humoral immune sistem üzerinde etki gösterir
 - Araşidonik asit salımını inhibe eder
 - Th2-tip sitokinde olan IL-10 de sekiz kat ↑
 - NK hücre aktivitesinde ↓, IFN gamma ↓ sağlar
 - Asimetrik antikor artışını sağlar

Asimetrik antikor

- Asimetrik antikorlar bir anlamda etkin olmayan embryo için zararlı olmayan “blocking antibodies”
- Embryo için toksik olabilecek antikorlarla yarışarak reseptörleri bloke eder ve bu antikorların zararlarından korur (blocking antibodies)
- Tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda asimetrik antikor düzeyinin oldukça düşük olduğu gösterilmiştir

Düşük Tehdidi

- Gebeliklerin %20 sinde görülür
- Düşük riski 2.6 kat ↑
- Gebelik komplikasyonu %17
- Serum progesteron <14 ng/ml (45 nmol/l)
ise gebelik prognozu kötü

Progestogen for treating threatened miscarriage (Review)

Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA



THE COCHRANE

COLLABORATION

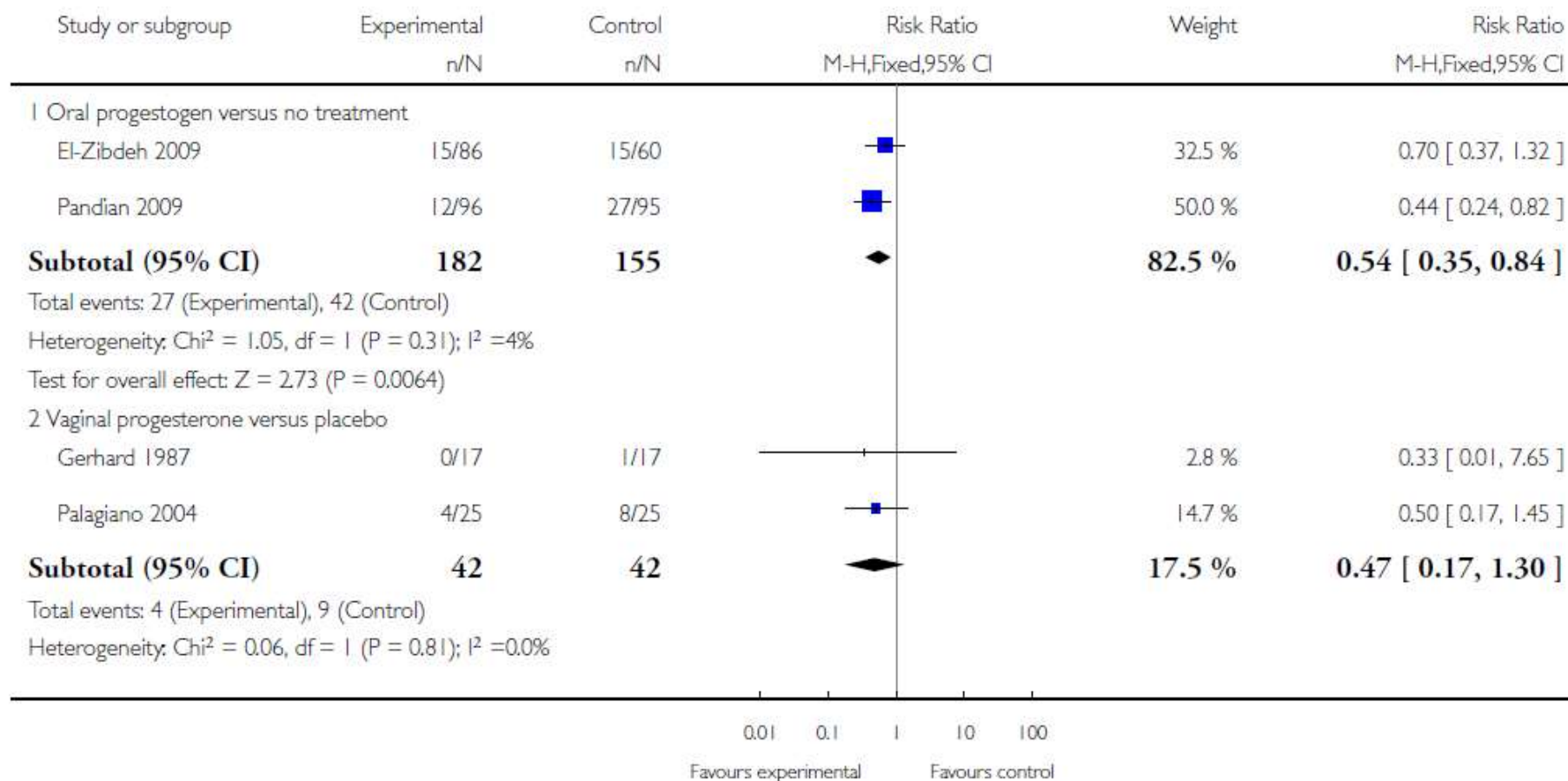
This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 12

Analysis I.I. Comparison I Progesterone versus placebo or no treatment, Outcome I Miscarriage.

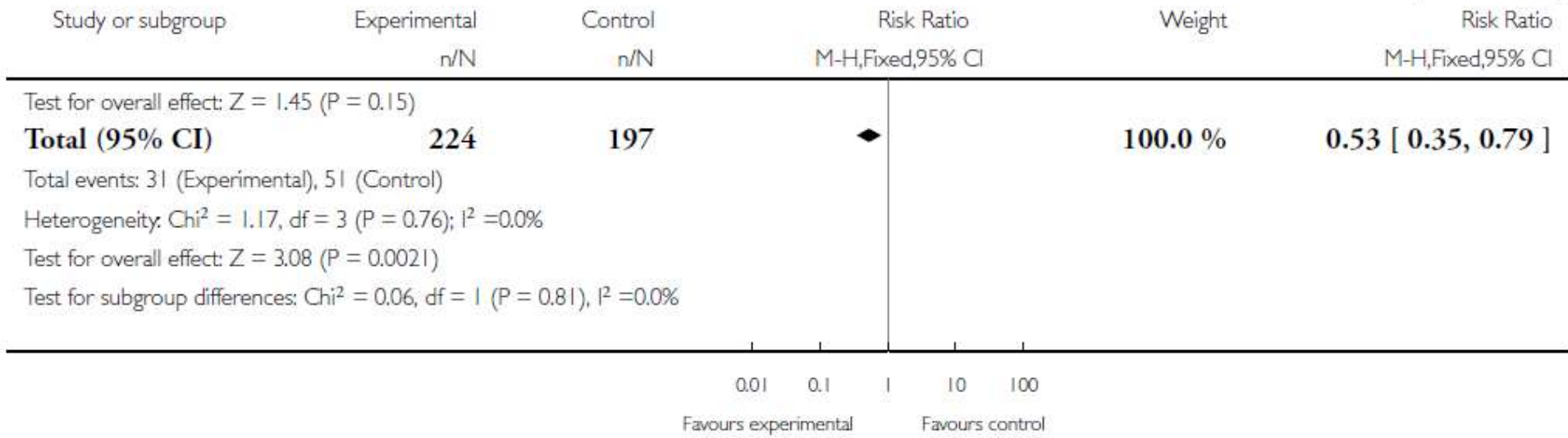
Review: Progesteron for treating threatened miscarriage

Comparison: I Progesterone versus placebo or no treatment

Outcome: I Miscarriage



(... Continued)

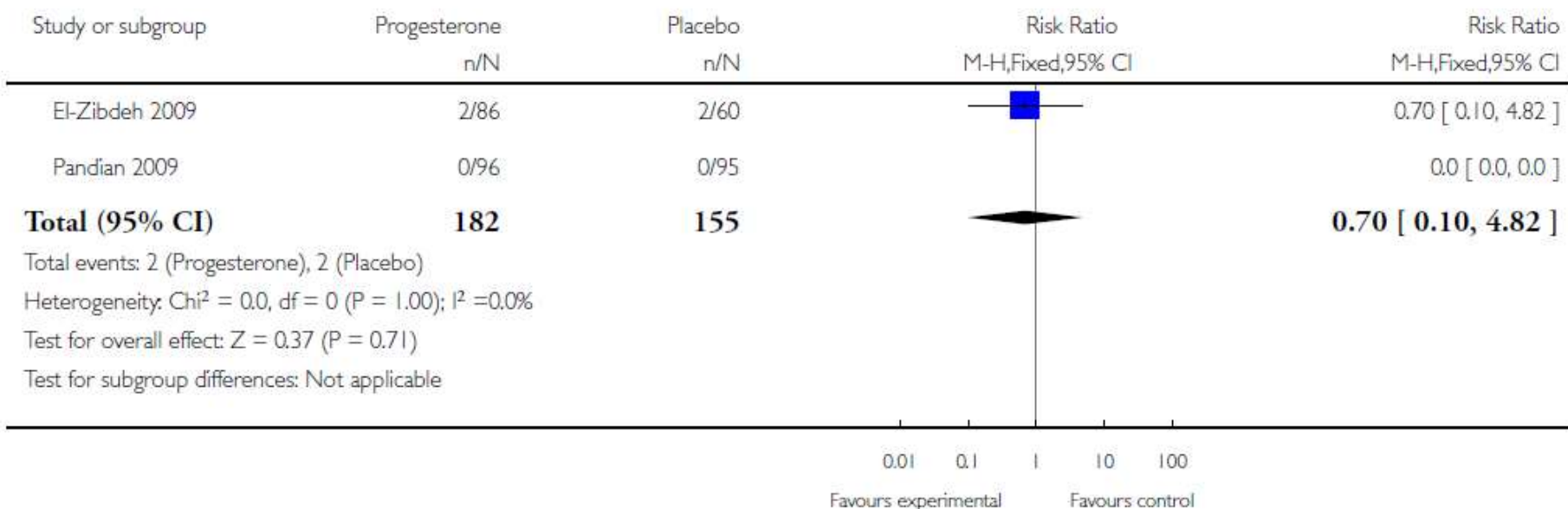


Analysis 1.3. Comparison 1 Progesterone versus placebo or no treatment, Outcome 3 Congenital abnormalities.

Review: Progestogen for treating threatened miscarriage

Comparison: 1 Progesterone versus placebo or no treatment

Outcome: 3 Congenital abnormalities



Düşük tehdidi

- Düşük tehdidinde progestogen kullanımı az da olsa etkilidir. **ANCAK RUTİN KULLANIMINI DESTEKLEYECEK YETERLİ VERİ YOKTUR**
- Maternal veya fetal etkileri yönünden değerlendirilecek çok az veri vardır
- Bu nedenle, çok yaygın olarak klinik hayatımızda görülen bu problem için iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalara acil ihtiyaç vardır

Tekrarlayan Düşükler

- Progesteronun immun sistemi baskıladığı böylece immüno-tolerans sağladığı düşünülürse ve progesteron düşükten sorumlu ise:
- Progesteron yetersizliği mi?
- Progesteron reseptör polimorfizmi mi?

Progestogen for preventing miscarriage (Review)

Haas DM, Ramsey PS



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

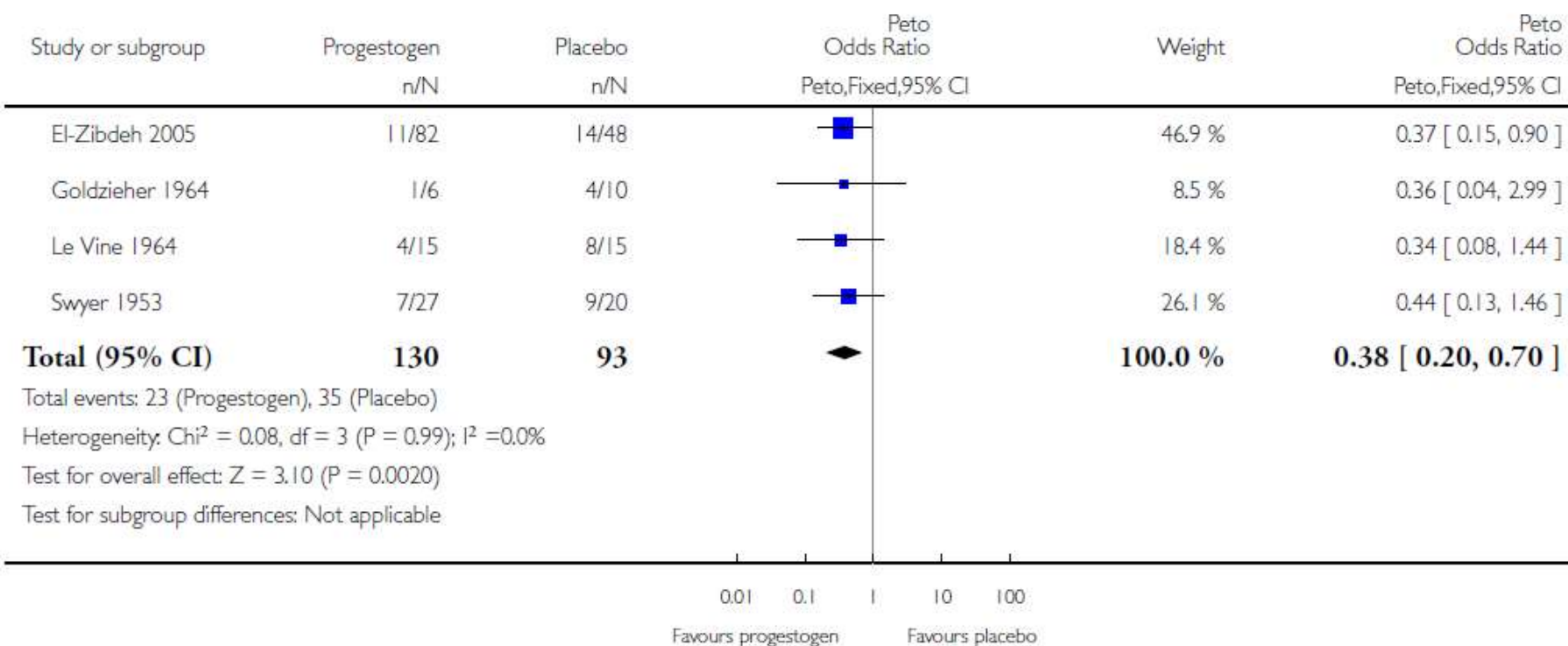
This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2009, Issue 3

Analysis 1.3. Comparison 1 Progestogen versus placebo/no treatment, Outcome 3 Miscarriage (women with previous recurrent miscarriage only).

Review: Progestogen for preventing miscarriage

Comparison: 1 Progestogen versus placebo/no treatment

Outcome: 3 Miscarriage (women with previous recurrent miscarriage only)



Tekrarlayan Düşükler

- Progesteron kullanımı çalışma sayısı az olmakla birlikte tekrarlayan düşük öyküsü olanlarda (≥ 3) etkili bulunmuştur
- Bu bulgunun doğrulanması için devam eden 2 araştırma vardır

Tekrarlayan Düşükler

- Bunlardan bir tanesi Birleşik Krallık Sağlık Teknoloji Değerlendirme programı tarafından desteklenen multicenter bir çalışma olup 2013 yayınlanacaktır

Tekrarlayan Düşükler

- ACOG ve The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists tekrarlayan abortus öyküsü olanlarda progestin kullanımı ÖNERMEMEKTEDİR

SONUÇ-YÜT

- YÜT inde hCG veya progesteron ile luteal faz desteği gereklidir (Her iki ilaç benzer başarı göstermektedir ancak hCG de OHSS riski ↑)
- Progesteronun verilme şekli en fazla vajinal yol, en az oral yol tercih edilmektedir

SONUÇ-YÜT

- YÜT kullanılan siklularda luteal fazda Sentetik progestinlerin (oral dydrogesteron) başarısı doğal progestinlere göre daha fazla
- GnRH agonist + progesteron kullanımı yeni bir yaklaşım olup başarılı sonuçlar vermektedir
- Tedavide progesterona estrogen eklenmesinin faydası yoktur

SONUÇ-DÜŞÜK TEHDİDİ

- **Düşük tehdidinde** progestogen kullanımı az da olsa etkilidir. **ANCAK RUTİN KULLANIMINI DESTEKLEYECEK YETERLİ VERİ YOKTUR**

SONUÇ-TEKRARLAYAN DÜŞÜK

- Progesteron kullanımı çalışma sayısı az olmakla birlikte **tekrarlayan düşük** öyküsü olanlarda (≥ 3) etkili bulunmuştur
- Ancak yeterli veri olmadığı için **tekrarlayan düşük** öyküsünde progestin kullanımı ÖNERİLMEMEKTEDİR
- 2013 de multicenter randomize bir çalışma yayınlanacaktır