

PRETERM DOĞUM VE PROGESTERON

Dr. Yeşim Baytur

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

yesim_bulbul@yahoo.com

Preterm doğum Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 37. gebelik haftası dolmadan gerçekleşen doğumları tanımlamak için kullanılır. Son 10 yılda, tüm bilimsel araştırmalara ve etyoloji ile ilgili yeni buluşlara rağmen insidansı azalmamıştır. Gelişmiş ülkelerde preterm doğum insidansı %7-12'dir ve bunların yaklaşık 1/3'ü 34. haftadan önce gerçekleşmektedir. Preterm doğum oranı, tüm çalışmalara rağmen artmaya devam etmekte ve gelişmiş ülkelerde infant morbidite ve mortalitesinin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Konjenital malformasyonlar dışındaki tüm neonatal ölümlerin %75-95'inden sorumludur. Yaşayan bebeklerin yaklaşık %10-15'i ciddi motor-mental retardasyon problemi yaşamaktadır. Spontan preterm doğumun sebebi olguların yarısından fazlasında bilinmemektedir ve genellikle heterojendir. Patofizyolojinin ve sebeplerin tam olarak bilinmemesi, preterm doğumun önlenmesine yönelik tedbirlerin geliştirilmesini güçleştirmektedir. Bugün için preterm doğumu öngörmeyi sağlayacak geçerli bir test olmadığı gibi, efektif olarak tedavisini sağlayacak bir yöntem de mevcut değildir. Her ne kadar preterm doğumu öngörmeye yönelik risk faktörleri ve testler ortaya konmuş olsa da, preterm doğumların sadece %10'u bu yüksek risk grubundaki kadınlarda olmaktadır. Kaldı ki öyküye dayanan risk skorlama sistemleri, transvajinal serviks ölçümü, bakteriyel vajinosis taraması ve fetal fibronektin testi gibi hali hazırda en çok kullanılan ve geçerli kabul edilen testler bile riskli grubu ortaya çıkarmakta yetersiz kalmaktadır.

Erken doğumların %40'ı erken travayı, %35'i ise erken membran rüptürünü takiben ortaya çıkarken, geri kalan %25'i hipertansiyon, antenatal kanama ve intrauterin gelişme geriliği gibi obstetrik endikasyonlar nedeniyle oluşur. Preterm doğum patolojik bir olaydır ve ortaya çıkış mekanizmaları büyük olasılıkla term doğumdan farklıdır. Erken doğumun ortaya çıkışında 4 farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır: 1- İnflamasyon, 2- Desidual kanama, 3-Uterusun aşırı gerilmesi, 4- Normal fizyolojik mekanizmaların prematür olarak aktivasyonu. Son yıllarda özellikle PPRM sonrası gerçekleşen preterm doğumların yaklaşık %40'ından enfeksiyonlarla ilişkili modulatorlerinin (proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, prostoglandinler vs.) artışı sorumlu tutulmaktadır. Ancak PPRM olguları dışında gerçekleşen erken doğumlarda enfeksiyonların rolü daha azdır.

Progesteronun gebeliğin devamındaki rolü iyi bilinmesine rağmen, bu bilginin pratiğe uygulanması çok daha zor bir öyküyü içermektedir. Progesteron 1934'de 4 farklı grupta gebeliğin devamını sağladığı bilinen bir hormon olarak keşfedildi ve 1935'de ismi kondu. Preterm doğumun etyolojisi ile ilgili teorilerin ilklerinden biri Csapo tarafından ortaya atılan "progesteron çekilme" teorisidir. Csapo, sirkülasyondaki progesteronun azalmasının uterus kontraksiyonlarını başlattığını ileri sürmüştür. Her ne kadar primatların altındaki hemen tüm memeli türlerinde doğuma doğru sirkülasyondaki progesteron seviyesinin düştüğü ortaya konmuş olsa da, insanlarda bu bulgu doğrulanmamıştır. Buna karşın estrogen/progesteron oranının insanda uterusun sessizliğini koruması için düşük kalması önemlidir. Ayrıca antiprogesterinler ile doğum ağrıları başlamakta ve tüm memeli türlerinde progesteronun komplet eksikliğinde gebelik devam edememektedir.

Bazı araştırmacılar, sirkülasyondaki progesteron düzeyinde bir değişiklik olmasa da, lokal doku ve reseptör düzeyinde bir fonksiyonel progesteron çekilmesinin doğumu başlatabileceğini ileri sürmüşlerdir. Progesteron

reseptörleri PR-A, PR-B ve PR-C olmak üzere 3 tiptir. PR-C'nin fonksiyonel bir rolü gösterilemezken, PR-A ekspresyonu doğumun başlamasıyla, PR-B ekspresyonu ise gebeliğin devam ettirilmesiyle ilişkili bulunmuştur. PR-A/PR-B oranının artışıyla progesteronun kontraksiyonları engelleyici etkisi arasındaki ilişki ters orantılıdır. PR-A/PR-B oranının artmasıyla term doğum başlaması arasında ilişki kurulmuştur. Ayrıca doğum sırasında ER-_α artışı da bu değişikliklere eşlik eder. İki farklı araştırmacı spontan doğumu başlamış kadınlarla, doğumu başlamamış kadınları karşılaştırdıklarında, amniyon sıvısındaki progesteron/ östrojen oranını daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca, son yıllarda preterm ya da term doğumun başlamasından hemen önce tükrükteki östrojen miktarının arttığı, buna karşılık progesteron/ östrojen oranının değiştiği rapor edilmiştir. Tükrükteki steroid miktarları sirkülasyondaki gibi kısa aralıklarla değişiklik göstermez ve biyolojik etkilerin daha mantıklı bir göstergesidir. Bu bulgular lokal fonksiyonel östrojen artışı ve progesteron azalması ile doğumun başlaması arasındaki ilişkiyi ortaya koyar. Progesteron reseptörleri nükleer reseptörlerdir ve eğer doğumun başlatılması klasik reseptör mekanizmaları ile gerçekleşiyorsa, dışarıdan verilen yüksek miktardaki progesteronun bir faydası olmayacaktır. Bu da progesteronun tokolitik olarak neden etkin olmadığını açıklamaktadır.

Progesteronun uterus kası üzerindeki sessizliği sağlayıcı etkisini, uterin kontraktiletiyi sağlayan genleri baskılayarak, relaksasyona sebep olan nitrik oksit (NO) benzeri sistemleri arttırarak ve prostoglandin ve sitokin sentezini süprese ederek yapar. Progesteron oksitosinin prostoglandin F2 alfa üzerindeki etkisini bloke eder. Ayrıca alfa adrenerejik tokolitik etkiyi arttırır. Progesteronun hayvan çalışmalarında "gap junction"ları azalttığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi terme doğru myometriumdaki hücreler arasında iyonların kolayca geçişini sağlayan ve hücreler arası ilişkiyi kolaylaştıran geçiş yolları olan "gap junction"ların miktarı artar. Bu artış elektriksel iletimin ve kontraksiyonların koordinasyonunu sağlar.

Bu etkilerinin dışında progesteron T lenfosit aktivasyonunu engelleyerek immün süpresyona yol açar ve bu etkisi fetusun anne organizması tarafından yabancı cisim olarak algılanmasını engelleyerek gebeliğin devamına katkıda bulunabilir. Yine preterm doğum mekanizmasında önemli rol oynayan sitokinlerden bazılarının sentezi progesteron tarafından engellenir. Ayrıca lipopolisakkarid enjeksiyonu sonrası plasental trofoblastlardan progesteron salgısının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular progesteronun enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan preterm doğumda da rolü olabileceğini göstermektedir.

Tüm bu bulgulara dayanarak, pek çok araştırmacı değişik progesteron preparatlarını erken doğumu engellemek için, profilaktik veya tokolitik amaçlı olarak kullanmışlardır. Ancak bu çalışmalar birbirleriyle çelişkili sonuçlara sahiptir. Bu nedenle, pek çok cesaret verici indirek bulgu olsa da progesteronun preterm doğumu önlemek için kullanımı geniş bir kullanım alanı bulamamıştır. 2003 yılı içinde progesteronun preterm eylemi engellemek için profilaktik olarak verilmesini içeren 2 ayrı randomize-kontrollü, çift-kör çalışma yayınlanmış ve her iki çalışmada, araştırmacılar progesteronun preterm eylemi engellemede etkin olduğunu bildirmişlerdir. Bu iki çalışmanın cesaret verici sonuçları, çoktan unutulmuş bu öyküyü tekrar kadın-doğum camiasının gündemine taşımış ve bu konuyla ilgili lehte ve aleyhte bir çok görüş yayınlanmıştır.

Progesteronun preterm doğumu engellemesi ile ilgili yapılan önceki randomize-kontrollü çalışmalar az sayıda ve heterojen grupları içermektedir. Bu çalışmaların sonuçlarını inceleyen 2 meta-analizden biri, progesteronu etkin bulurken, diğeri faydasız olduğunu bildirmiştir. Ancak bu meta-analizler, tekrarlayan düşükleri de içermektedir ve kullanılan progesteron tipleri ve dozları, ayrıca çalışma grupları (ikiz gebelikler, düşük riskli kadınlar vb.) birbirinden farklıdır. Daha sonra 1990'da yayınlanan 1964-1985 arasında sadece preterm doğumları ve 17- alfa hidroksi progesteron kaproat ile ilgili çalışmaları içeren meta-analizde ise progesteronun erken doğum insidansını %33 oranında azalttığı ortaya konmuştur (Rölatif risk (RR) 0,58 (%95 güven aralığı 0,38-0,90). Bu çalışmada kullanılan ilaç dozu haftalık intramüsküler uygulamalar şeklinde 250-500 mg'dır. Geçen yıl yayımlanan 2 yeni çalışmadan biri 17- alfa hidroksi progesteron kaproat ile preterm eylem profilaksisi yapmıştır. 17- alfa hidroksi progesteron kaproat, korpus luteum ve adrenal salgılanan bir progesteron metaboliti olup, etkisi progesterondan zayıf fakat etki süresi daha uzundur. Bu çalışmada daha önceden 1 veya daha fazla erken doğumu veya erken membran rüptürü olan, anomalisi olmayan tekil gebeliği olan 463 kadın çalışmaya dahil edilmiş, heparin, progesteron, antihipertansif ilaç ile tedavi edilen hastalar, serklaj yapılmış ya da 20 haftayı geçmiş olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastalar gebeliğin 21-36. haftaları arasında, haftalık intramüsküler enjeksiyon şeklinde, 17- alfa hidroksi progesteron kaproat veya plasebo (inert yağ) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre progesteron tedavisi alanlarda

plaseboya göre 37, 35 ve 32. haftalarda erken doğum insidansı anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0,01$). Etnik gruplara göre karşılaştırma yapıldığında sonuçlar aynı kalmıştır. Ek olarak progesteron tedavisi neonatal nekrotizan enterokolit ve intraventriküler kanama oranlarını da belirgin ölçüde azaltmıştır ($p<0,01$). Bulgular 37. haftadan önce gerçekleşen 1 preterm doğumu engellemek için, önceden 1 veya daha fazla spontan doğumu olan 5-6 kadını, 32. haftadan önce gerçekleşen 1 preterm doğumu engellemek içinse aynı şekilde 12 kadını tedavi etmek gerektiğini göstermektedir. Çalışmanın sonucunda preterm doğum oranının 1/3 oranında azaldığı bildirilmiştir (RR:0,66 (%95 güven aralığı 0,54-0,81) ki bu oran 1990'da yayınlanan meta-analizin sonuçlarına çok yakındır. Ancak bu çalışmanın bazı açık ve kafa karıştırıcı noktaları vardır. Örneğin, çalışmanın yapıldığı kurumda daha önce bildirilen erken doğum insidansı %37 iken, çalışma grubunda progesteron alanlarda buna yakın %36 preterm doğum insidansı, plasebo grubunda ise yaklaşık 2 kat yüksek %54 preterm doğum insidansı bulunmuştur. Buna göre, progesteron tedavisinin insidansı azaltıcı bir etkisi yoktur. Ayrıca plasebo grubunda neden insidansın yükseldiğine de bir açıklık getirilmemiştir. Plasebo olarak kullanılan inert yağın barsakta metabolize olduktan sonra risinoleik aside dönüştüğü bilinmektedir. Risinoleik asit ise uterus kasılmalarını uyarır. Ancak intramüsküler uygulama da ve haftalar sonra böyle bir etki yaratabileceği pek mantıklı değildir. Bir başka önemli nokta, çalışma da kullanılan progesteron tipi ile ilgilidir. Çalışmaya başladıktan ve 150 kadın çalışmaya dahil edildikten sonra, üretici firma ilacın üretimini durdurmuş, bunun üzerine çalışma ilacının üretimini başka bir firma üstlenmiş ve çalışma bu şekilde devam etmiştir. Ancak, ilk dahil edilen 150 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca ilacın üretimi özel şartlarda gerçekleştiğinden, bu ilacın kullanılması istendiğinde pratikte bulunması ne ölçüde mümkündür? Diğer bir nokta, preterm eylem nedeniyle hastaneye başvuran hastaların sayısı progesteron grubunda plaseboya göre hafifçe fazladır (%16 ya karşı %13, RR: 1,15 %95 güven aralığı 0,72-1,69). Yine tokoliz uygulama oranı progesteron grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazladır (%17 ye karşı %15 , RR:1,09 %95 güven aralığı 0,70-1,69). Bunun açıklaması da çalışmada yoktur. Son olarak preterm doğumların ne kadarının erken membran rüptürü sonrası, ne kadarının spontan olarak başladığı da belli değildir.

Yeni çalışmalardan diğeri ise, 100 mg vajinal progesteron, her gece 24-34 haftalar arasında uygulanmasını içermektedir. Bu çalışmada yine yüksek riskli gebelikler dahil edilmiş olup, diğerinden farklı olarak daha önceden preterm doğumu olan hastaların yanı sıra, uterin malformasyonu ve proflaktik servikal serklati olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu araştırmacılar da 37 ve 34. haftadan önceki doğumlarda progesteron tedavisi ile belirgin azalma bildirmişlerdir. Bu kurumdaki preterm doğum oranı %25 olarak bildirilmiştir. Plasebo grubunda preterm doğum oranı %28 iken, progesteron grubunda bu oran %13'e azalmıştır. Bu çalışmanın diğer bir ilginç sonucu, progesteron uygulanan gebelerde tokolizin daha başarılı bulunmuş olmasıdır. Ancak bu çalışmada, çalışma öncesi güç analizi yapılırken, preterm doğum oranında %50 azalmayı göstermek için her grupta 48 gebeye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş, fakat daha sonra bunun iki katı (plasebo grubunda 76, progesteron grubunda 81, toplam 157) gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

Sonuç olarak daha önceki ve önceki yıl yayımlanan iki çalışmanın sonuçları, progesteronun preterm eylem proflaksisinde, yüksek riskli gebelerde etkin olabileceğini göstermektedir. Ancak bilindiği gibi, preterm eylemlerin çok küçük bir kısmı yüksek risk grubundaki gebelerde oluşmaktadır. Bu da ilacın kullanılabileceği popülasyonu azaltmaktadır. Yine preterm eylem için risk grubunda yer alan çoğul gebeliklerde progesteron tedavisi etkisiz bulunmuştur. Bunun nedeni iki grupta preterm eylemin ortaya çıkış mekanizmalarının farklı olması olabilir. Düşük risk grubunda ilacın etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Geçtiğimiz ay yayınlanan düşük riskli gebelerde yapılan deneysel bir araştırmada, progesteronun etkinliğinin direk kontraksiyonları azaltıcı mı, yoksa beta-adranerjik ajanların tokolitik etkisini artırıcı mı olduğu araştırılmış ve progesteronun her ne kadar oksitosin tarafından uyarılan uterus kasında relaksan etkileri olsa da, daha çok non-genomik mekanizmalarla tokolitik etkiyi artırarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Özetle tüm indirek bulgular ve yeni yayınlanan umut verici çalışmalara karşın, progesteronun preterm eylemin tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Bulguların pratiğe ve farklı gruplara uygulanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Preterm eylemin ortaya çıkış mekanizmaları çeşitli olduğundan, her hasta grubunda aynı tür ilaçlar etkili olmayabilir. En önemlisi, ilacın henüz hangi mekanizma ile etki gösterdiği bilinmemektedir. Preterm eylemin patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar, bu konuya da ışık tutacaktır.