

## 17 ALPHA HYDROXY PROGESTERONE CAPROATE'İN ABORTUS TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Dr. Serbülent ORHANER

### ÖZET

Bir progestorena türevi olan 17-alpha hydroxy progesterone caproate abortus imminentis ve habituel abortus olgularında kullanıldı. Araştırma sonunda ilacın abortus sürecini engellemekte etkin olduğu ve ciddi bir teratogenik etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** 17-alpha hydroxy progesterone caproate, abortus imminentis, habituel abortus.

### THE EFFECTS OF 17-ALPHA HYDROXY PROGESTERONE CAPROATE FOR THE TREATMENT OF ABORTION CASES

17 alpha hydroxy progesterone caproate, a progesterone derivative, was used for the treatment of the cases with threatened abortion and habituel abortion. It was concluded that the drug was effective for preventing abortion event and had no serious teratogenic side effect.

**Key Words:** 17 alpha hydroxy progesterone caproate, abortus imminentis, habituel abortion.

### GİRİŞ

Bebek kayıplarının en önemli kısmını fatüsün dışında yaşayabilecek matürasyon düzeyine ulaşmadan önce gebelik sürecinin sonlanması oluşturur. Bu kaybin 20inci gebelik haftasından önce olması abortus, 20inci gebelik haftasından sonra olması ise erken doğum olarak adlandırılır.

Erken doğum eylemini durdurmak için yapılan tedavi girişimlerinde önemli başarılar elde edilmesine karşın, abortusları engellemek için yapılan çabalarda şu ana kadar ciddi bir ilerleme sağlanamamıştır. Bunun en önemli nedenide abortusa giden gebeliklerin yaklaşık % 50 sinde yaşamla devamı mümkün olmayan sitogenetik bozuklukların bulunmasıdır. Olguların geri kalanının ancak çok az bir kısmında düşüğe yol açabilecek bir neden gösterilememiştir. Neden gösterilebilen olgularda bunların düzeltilmesi müteakip gebeliklerin sağlıklı ilerlemesini sağlayabildiği halde, neden gösterilemeyen olgulardaki müteakip gebelikler ve abortus imminentis olgularında literatürde üzerinde görüş birliğine varılmış bir tedavi yöntemi mevcut değildir.

\* Kırklareli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı. KIRKLARELİ

Biz bu araştırmada, literatürde hakkında çelişkili yorumlar bulunan bir progestin türevi olan 17-alpha hydroxy progesterone caproate'in düşük olgularındaki etkisini inceledik.

## MATERYAL VE METOD

Araştırma Kırklareli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne Ocak 1985 ve Aralık 1988 tarihleri arasında başvuran 83 olgu üzerinde prospektif olarak yapılmıştır. Bunlardan 58 i test grubunu, 25 tanesi kontrol grubunu oluşturmuştur.

Test grubundaki hastalardan 35 tanesi abortus imminent nedeniyle, 23 tanesi ise habituel abortus nedeniyle başvurmuştur. Kontrol grubundaki lerin ise 14 tanesi abortus imminent, 11 tanesi habituel abortus idi.

Abortus imminent nedeniyle başvuran test grubundaki hastalarda cervical os kapalı, uterus son menstruasyon tarihine göre hesaplanan gebelik yaşıyla uyumlu büyülüklükte ve yapılan ultrasonografik incelemede fotal kaybı gösteren bir bulgu yok ise hasta yatak istirahatine alınıp 500 mg 17-alpha hydroxy progesterone caproate i.m. uygulandı. Haftada bir yapılan ultrasonografik incelemeyle fetüsün canlılığını yakından izlendi. Canlılığını kaybeden gebelikler küretaj ile sonlandırıldı. Fetüs canlılığını koruduğu sürece aktif kanama döneminde üç günde bir aynı dozda enjeksiyonlara devam edildi. Kanama duruktan sonra haftada bir olmak üzere aynı dozda enjeksiyonlara bir ay süreyle devam edildi.

Test grubundaki habituel abortus olgularında etyolojik yönelik çalışmalarla olumlu bir bulguya rastlanılmamış ise gebeligin ilk saptandığı andan itibaren (genellikle beklenen menstruasyondan 10-15 gün sonra) haftada bir defa 500 mg 17-alpha hydroxy progesteron caproate i.m. uygulandı. Gebeligin 4 üncü ayının sonuna kadar enjeksiyonlara devam edildi.

Kontrol grubundaki abortus imminent olguları sadece yatak istirahatine alındı ve haftada bir yapılan ultrasonografi ile fetal canlılık takip edildi. Canlılığını yitiren gebelikler küretaj ile sonlandırıldı.

Kontrol grubundaki habituel abortus olgularında etyolojiye yönelik çalışmalarla olumlu bir bulguya rastlanılmamış ise bu hastalar herhangi bir şey yapılmadan yakın takibe alındı.

Bebekler doğduktan sonra Apgar skorları, kiloların, doğum haftaları ve anomalileri tesbit edilip gruplar arası fark t testi ile analiz edildi.

**BULGULAR**

Test ve kontrol grubundaki olguların yaş dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların yaş dağılımı.

Yaş	Test Grubu		Kontrol Grubu	
	Olgı Sayısı	%	Olgı Sayısı	%
18 ve ↓	2	3.45	2	8.00
19-34	50	86.21	22	88.00
35 ve ↑	6	10.34	1	4.00

Obstetrik açıdan riskli gruplar (18 yaşından küçük ve 35 yaşından büyük) test grubundaki olguların % 13,79unu, kontrol grubunda ise % 12 sini meydana getirmektedir.

Olguların daha önceki gebelik sayıları dağılımı Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olguların gebelik sayısı dağılımı

Gravida	Test Grubu		Kontrol Gurubu	
	Olgı Sayısı	%	Olgı Sayısı	%
1	5	8.62	2	8.00
2-3	23	39.66	9	36.00
4 ve ↑	30	51.72	14	56.00

Tedavi nedenlerine göre olguların dağılımı Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tedavi nedenlerine göre olguların dağılımı

Tedavi nedeni	Test grubu		Kontrol grubu	
	Olgı sayısı	%	Olgı Sayısı	%
Abortus imminentis	35	60.34	14	56.00
Habituel abortus	23	39.66	11	44.00

Test grubundaki olguların 41 inde daha önce geçirilmiş düşük öyküsü vardı. Bunların 23 tanesinde düşük sayısı 3 ve daha fazlaydı. Kontrol grubundaki olguların 14 ünde daha önce geçirilmiş düşük öyküsü vardı. Bunların 11 inde düşük sayısı 3 ve daha fazlaydı.

Test grubundaki olgularda 2 tane missed abortus, 1 tane spontan abortus gözlendi. Missed abortuslardan biri habituel abortus nedeniyle tedavi edilen gruptandı. Diğer missed abortus olgusu ile spontan abortus olan olgu abortus imminent nedeniyle tedavi edilen gruptaydı. Buna göre toplam abortus oranı % 5,17 idi. Abortus imminent nedeniyle tedavi edilen grupta bu oran % 5,71 iken, habituel abortus nedeniyle tedavi edilen grupta % 4,35 idi. Kontrol grubunda ise 5 tane spontan abortus, 1 tane missed abortus gözlendi. Abortus imminent nedeniyle izlenen grupta 3 tane spontan abortus olurken habituel abortus nedeniyle izlenen grupta 2 tane spontan abortus, 1 tane missed abortus gözlendi. Toplam abortus oranı % 24 idi. Abortus imminent nedeniyle kontrol grubunda izlenen olgularda bu oran % 21,43 iken, habituel abortus nedeniyle izlenen grupta % 27,27 idi.

Doğum yapan olgularda gebelik süreleri Tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Doğum yapan olguların gebelik süreleri

Gebelik süresi	Test Grubu		Kontrol Grubu	
	Olgı Sayısı	%	Olgı Sayısı	%
21-28 hafta	1	1.82	1	5.26
29-37 hafta	12	21.82	2	10.53
38 ve ↑	42	76.36	16	84.21

Test grubunda doğum yapan toplam 55 olguda 3 tane perinatal mortallite gözlendi (% 5,45). Bunlardan iki tanesi prematüretiliğe bağlı (24 ve 32 haftalık doğumlar) respiratuar distres sendromu nedeniyle oldu. Üçüncü olgu ise hiperandrojenik anovulatuar bir annede 12 yıllık infertilite sonrası clomiphene induksiyonu ve dexamethasone supresyonu sonrası elde edilen gebelikte gözlendi. Bu gebeliğin 13 üncü haftasında abortus imminent nedeniyle 1 ay 17-alpha hydroxy progesterone caproate kullanıldı. Gebeliğin 34 üncü haftasında ortaya çıkan şiddetli preeklampsi nedeniyle doğuma kadar hydralazine oral yoldan verildi. Gebelik 39 uncu haftasında spontan vaginal yoldan sonlandırıldı. 3650 gramlık Apgar skoru 9 olan bir kız bebek doğurtuldu. Bebekte daha sonra trakea-ösefagial fistül saptandı ve yapılan cerrahi girişime karşın bebek postpartum 5inci günde exitus oldu.

Kontrol grubunda doğum yapan 19 olgudan birinde perinatal mortallite gözlandı. Bu 28 haftalık erken doğum yapan bir hastaya aitti.

Test grubundaki toplam 55 bebekten 2 sinde anomali gözlandı (% 3,64). Bunlardan biri daha önce bahsedilen trakea-ösefagial fistülü olan bebeki. Diğer ise yine anovulatuar infertil bir olguda 8 yıldan sonra clomiphene induksiyonu ile elde edilen gebelikte gözlandı. Bu olguda gebeliğin 12inci haftasından itibaren vajinal kanama nedeniyle 17-alpha hydroxy progesterone caproate 1,5 ay süreyle kullanıldı. 35inci gebelik haftasında şiddetli preeklampsi başlaması üzerine hydralazine ile doğuma kadar tedaviedildi. Gebelik 38inci haftada sezaryenle sonlandırıldı. 3450 gram ağırlığında Apgar skoru 10 olan spina bifidalı bir kız çocuğu doğurtuldu. Bu anomali daha sonra cerrahi yoldan düzeltildi. Başka bir anomalide rastlanılmadı. Bebeklerin hiçbirinde maskulinizasyon belirtisi yoktu.

Kontrol grubunda anomali gözlenmedi.

Olguların doğumdaki 1 dakikalık Apgar skorları Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Yenidoğan bebeklerin 1 dakikalık Apgar skorları**

Apgar skoru	Test Grubu		Kontrol Grubu	
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%
1-4	1	1.82	1	5.26
5-7	6	10.91	2	10.53
8-10	48	87.27	16	84.21

## TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılan çalışmaların önemli bir kısmında progestin türevlerinin abortusu önlemede faydalı olmadığı, ayrıca missed abortus oranını artırdığı ve dişi fetüslerde maskulinizasyona neden olduğu ileri sürülecek kullanılmasının faydalı olmadığı iddia edilmiştir (1, 2, 3, 4, 5).

Araştırmacıları bu sonuçlara vardıran nedenler şunlardır:

- 1) Abortus olgularının yaklaşık % 50 sinde fetoplasental materyallerde kromozomal anomaliler saptanmıştır. Yenidoğan döneminde bu cins anomalilerin % 2 oranında görüldüğü göz önüne alınırsa, abortusların bir çeşit doğal seleksiyon görevi gördüğü sonucuna varılır.

2) Esasında abortus olayından önce bu gebeliklerin canlılıklarını yitirdikleri ve canlılığını yitiren bu gebeliklerin vücuttan atılması için kanamanın başlayıp abortusla sonuçlandığı belirtilmektedir. Bu cins olguları progestin türevleri ile tedavi neticede, ölü gebelik ürünlerinin retansiyonuna ve missed abortusun korkulan komplikasyonlarına yol açmaktadır.

3) Kullanılan ilaçların teratojenik etkileri vardır ve dişi fetüslerde masculinizasyona yol açmaktadır.

Bu görüşlerin kısmen haklı olduğu noktalar bulunmasına karşın, abortusa giden tüm gebelikleri bu açıdan değerlendirmek olayı çok basite indirmek olacaktır. Pratik yaşamda gözlemlerimiz her düşük olayının canlılığını yirimiş gebelikler olmadığını ve bunların bir kısmında düşük anında bile canlılığını koruyan, morfolojik olarak normal görünümlü fetüsler bulunabileceğini göstermektedir. Ayrıca ultrasonografının yaygın bir şekilde klinik kullanımına girmesi, yakın takip edilen gebeliklerde missed abortus riskini ortadan kaldırmaktadır. Son olarak ilaca yüklenen teratojenite riski abartıldığı kadar önemli değildir. Hem düşük oranda gözlenmekte, hemde major nitelikte bir anomali değildir.

Bu nedenlerden dolayı ciddi bir yan tesiri ve teratojenite riski olmayan, atılma sürecindeki ölü gebeliklerde bile atılma işlemini durdurup missed abortusa neden olacak kadar potent bir tokolitik etkiye sahip bu ilaçlardan 17-alpha hydroxy progesteron caproate'ı ultrasonografik olarak canlılığı kanıtlanmış düşük tehdidi olgularıyla, habituel abortus olgularında kullanmaya karar verdik.

Kanama şikayetiyle başvuran ve ultrasonografik olarak canlılığı gösterilen olgularda yatak istirahatine karşın düşük oranı literatürde % 10 civarında verilmektedir (5, 6). Bizim araştırmamızda test grubunda bu oran % 5,71 iken kontrol grubunda % 21,43 idi. Test grubunda elde edilen değer hem kontrol grubundan, hemde literatür değerlerinden anlamlı derecede düşüktür. ( $p < 0,05$ ) Habituel abortus olgularında test grubundaki düşük oranı % 4,35 iken kontrol grubunda % 27,27 dir. Buradada test grubundaki değer kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli derecede düşüktür. ( $p < 0,05$ )

Araştırmamızda test grubunda anomali oranı % 3,64 dür. Bu oran her ne kadar kontrol grubundan farklı gözükmeyorsa, bu olgularda ilaçların ilk trimesterden sonra kullanılmış olması, görülen anomalilerin progestinlere yüklenen anomalilerden olmaması, progestinlere bağlanan teratojenik etkilerin araştırma grubunda rastlanılmaması ve test grubundaki anomali oranının toplum ortalamasından pek farklı olmaması bu farkın bir rastlantı sonucu olduğunu düşündürmektedir. Nitekim literatürdeki son yaynlarda bu yönindedir (7).

## SONUÇ

Bir progesterone türevi olan 17-alpha hydroxy progesterone caproate düşük olayının tedavisinde oldukça etkin bir ilaçtır. Daha önceki çalışmalar da ilaca bağlanan teratojenite riski ve missed abortus tehlikesinin önemli olmadığı bu araştırma sonunda ortaya çıkmıştır.

## KAYNAKLAR

1. De Cherney A., Polan M.L.: *Evaluation and management of habitual abortion*. Br. J. Medt 31: 261, 1984.
2. Vystika-Binstorfer J.: *Endocrine changes after progesterone substitution in early pregnancy*. Z Geburshilfe Perinatal 190 / 4: 146-148, 1986.
3. Williams J.W.: *Abortion, Chapter 24. Williams Obstetrics. Seventeenth edition*. Edited by Pritchard J.A., MacDonald P.C., Gant N.F. New York, Appleton-Century-Crofts, 1985, 467-490.
4. Reijnders F.J.: *Endocrine effects of 17alpha hydroxy progesterone caproate during early pregnancy: Double blinded clinical trial*. Br. J. Obstet Gynecol 95: 462-468, 1988.
5. William B.M.: *Spontaneous abortion rate in ultrasonographically viable pregnancies*. Obstet Gynecol 71: 81-83, 1988.
6. Jouppila P.: *Early pregnancy failure: Study by ultrasonographic and hormonal methods*. Obstet Gynecol 55: 42-47, 1980.
7. McDonough P.G.: *Progesterone therapy: Benefit versus risk*. Fertil Steril 44: 13-16, 1985.