

Birinci ve ikinci trimesterde progesteron türevi ilaç kullanımının gestasyonel diyabet oluşumu ve gebelik sonuçlarına etkisinin araştırılması

Ceyhan Taşdelen, Cemile Dayangan Sayan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale

Özet

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış olup 1. ve 2. trimesterde progesteron kullanmamış gebeler ile en az 4 hafta progesteron kullanmış gebelerin 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) kan şekeri değerleri ile yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu tek merkezli, retrospektif, kesitsel, olgu çalışması Ocak 2014 – Haziran 2016 tarihleri arasında gebe polikliniğimize başvuran gebeler üzerinden yürütüldü. Takip edilen gebeliğinde gestasyonel diabetes mellitus tanısı konan ve doğumu kliniğimizde gerçekleşen 337 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastalar gebeliğinin 1. veya 2. trimesterinde progesteron kullananlar (n=59) ve kullanmayanlar (n=278) olarak iki gruba ayrıldı. Veriler SPSS programı ile analiz edildi.

Bulgular: Progesteron türevi ilaç kullanmayan grup ile kullanan grup arasında 75 g OGTT 0. ve 2. saat ortalama kan şekeri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken; 1. saat kan şekeri değerleri progesteron kullanan grupta anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu yükseklik progesteron türevlerinden haftalık enjeksiyon formu olan 17-OH progesteron kaproat kullanan gebelerde gözlemlendi. Gruplar arasında doğum ağırlığı, 1. dakika APGAR skoru ve 5. dakika APGAR skoru açısından da istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde en az dört hafta, intramüsküler 17- OH progesteron kaproat kullanan gebelerde 75 g OGTT 1. saat değerlerinde anlamlı yükselme tespit ettik. Popülasyonumuzun küçük olması sebebiyle sonuçlarımızın karşılaştırılabileceği yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus, gebelik, insülin, progesteron.

Abstract: Investigating the effects of progesterone-derived medication during first and second trimesters on the gestational diabetes development and gestational outcomes

Objective: We aimed to compare newborn outcomes and blood glucose values of 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) in pregnant women who were diagnosed gestational diabetes mellitus and did not receive progesterone in 1st and 2nd trimesters and the pregnant women who received progesterone for at least 4 weeks.

Methods: This single-center, retrospective, cross-sectional case study was conducted on pregnant women who were admitted to our obstetrics polyclinic between January 2014 and June 2016. A total of 337 pregnant women who were established with the diagnosis of gestational diabetes mellitus during their pregnancies followed up and delivered at our clinic were included in the study. The patients were separated into two groups as those received progesterone during 1st or 2nd trimester of their pregnancies (n=59) and those did not receive progesterone (n=278). The data were analyzed by SPSS software.

Results: While there was no statistically significant difference between the group not receiving progesterone-derived medication and the group receiving progesterone-derived medication in terms of mean 0-hour and 2-hour blood glucose values of 75-g OGTT, 1-hour blood glucose values were significantly higher in the group receiving progesterone ($p<0.05$). This high value was observed in pregnant women who received 17-OH progesterone caproate, which is a weekly injection form of progesterone derivatives. There was no statistically significant difference between the groups in terms of birth weight, and 1-minute and 5-minute APGAR scores.

Conclusion: We found significant increase in 1-hour values of 75-g OGTT in pregnant women who received 17-OH progesterone caproate for at least four weeks during first and second trimesters of their pregnancies. Further studies are required to compare our results since our population is small.

Keywords: Diabetes mellitus, insulin, pregnancy, progesterone.

Yazışma adresi: Dr. Cemile Dayangan Sayan, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale. e-posta: c.dayangan-sayan@hotmail.com

Geliş tarihi: 10 Temmuz 2017; **Kabul tarihi:** 13 Ağustos 2017

Bu yazının atfı künyesi: Taşdelen C, Dayangan Sayan C. Investigating the effects of progesterone-derived medication during first and second trimesters on the gestational diabetes development and gestational outcomes. Perinatal Journal 2017;25(2):76-81.

©2017 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20170252009
doi:10.2399/prn.17.0252009
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan veya ilk kez gebelik sırasında tanı konulan glukoz intoleransdır.^[1] GDM gebeliğin her döneminde görülebilirse de en fazla 24. gebelik haftasından itibaren tanı almaktadır. Bu da insülinin kan glukozunu düşürücü etkisini antagonize eden plasental kaynaklı bir hormon olan insan plasental laktojeninin (hPL) bu dönemden itibaren maksimum düzeye ulaşmasından ileri gelmektedir.^[2,3] Bu nedenle GDM 24. gebelik haftasından itibaren kontrol edilmesi gereken metabolik bir bozukluktur.^[4,5] Değişik toplumlarda gebeliklerin %1–14'ü gestasyonel diyabet tanısı alırken, tüm gebeliklerin %0.5'i de pregestasyonel diyabet tanısı almaktadır.^[6] Diyabetle komplike olmuş gebelikler sağlıklı gebeliklere göre birtakım maternal ve fetal riskler içermektedir. Geçen yüzyılın başlarında diyabetle komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite %45 ve perinatal mortalite %60 gibi çok yüksek oranlarda seyretmişken, 1920'lerde insülinin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla bu oranlar oldukça düşmüştür.^[2]

Progesteron; embriyonik implantasyonun sağlanması ve gebeliğin idamesi için yeterli miktarda salgılanması gereken, başlangıçta korpus luteumda üretilen steroid yapıda bir hormondur ve gebeliğin 9. haftasından itibaren bu görevi plasenta devralmaktadır.^[7,8] Progesteron uterin atonitenin devam ettirilmesinde önemli rol oynamaktadır, ancak bunun mekanizması hala tam açıklanamamış değildir.^[9–11] Obstetri pratiğinde abortus imminens tedavisinde progesteron yaygın olarak reçete edilse de, Wahabi ve ark. yaptıkları metaanalizde abortus imminens tedavisinde vajinal progesteron desteğinin etkin olduğuna yönelik bir delil bulamazken,^[12] preterm doğum riskinin azaltılmasında progesteron desteğinin etkinliğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.^[13,14] Öte yandan yapılan bazı çalışmalarda da progesteron kullanımının GDM gelişme riskini arttırdığı rapor edilmiştir.^[15,16]

Bu çalışmada, kliniğimizde GDM tanısı konulan ve gebeliğinin 1. veya 2. trimesterinde progesteron kullanmayan gebeler ile en az 4 hafta progesteron türevi ilaç kullanan gebelerin 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) kan şekeri değerleri ile yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu tek merkezli, retrospektif, kesitsel olgu çalışmasına 1 Ocak 2014 – 1 Haziran 2016 tarihleri arasında

gebe polikliniğimize başvuran, GDM tanısı konulan ve kliniğimizde doğum yapan 337 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri, 17–46 yaş arası gebe olmak, 24–29. gebelik haftaları arasında GDM tarama ve tanı testi olarak 75 g OGTT yapılan ve sonucunda GDM tanısı alan gebe olmak, birinci ve ikinci trimesterde düşük riski veya preterm eylem tehdidi nedeniyle progesteron türevi ilaçlardan en az 4 hafta kullanmak olarak belirlendi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri, gebelik öncesinde DM tanısı almak, bu gebeliğinde anomali veya intrauterin ölü fetüs nedeniyle tahliye yapılmak, glukoz ve protein metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir karaciğer, böbrek veya tiroid disfonksiyonu olan gebe olmak, takibi ve kontrolü bırakmak şeklinde saptandı.

Çalışmaya katılan gebelere ait yaş, gravida, parite, önceki gebeliklerin öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, mevcut gebelik öyküsü, ilaç kullanımı ve aldığı kilo bilgilerine kayıtlı anamnez formlarından ulaşıldı. Hastaların gebelik yaşı, son adet tarihinin ilk gününe göre tespit edildi ve birinci trimester ultrasonografisinde tespit edilmiş olan CRL (baş popo mesafesi) ölçümlerine göre doğrulandı. Her hastanın gebeliğinde progesteron kullanıp kullanmadığı, kullanmış ise hangi progesteron türevi ilacı ne kadar süre kullandığı kaydedildi. Her hastanın doğum öncesi ağırlık ve boy ölçümüne göre vücut kitle indeksi (VKİ: ağırlık [kg]/boy² [m²]) hesaplandı. Yenidoğanın doğum ağırlığı, 1 ve 5. dakika APGAR skoru bilgilerine kayıtlardan ulaşıldı.

75 g OGTT uygulanmış olan gebeler için; Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG Uygulama Bülteni 2008) ve Amerikan Diabet Birliği (2003) kriterlerine göre 0. saat kan glukoz düzeyi ≥ 92 mg/dL, 1. saat kan glukoz düzeyi ≥ 180 mg/dL ve 2. saat kan glukoz düzeyi ≥ 153 mg/dL şartlarından birinin gerçekleşmesi halinde tanı pozitif olarak kabul edildi.^[1,17]

Hastalar gebeliğinin 1. veya 2. trimesterinde progesteron türevi kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrılarak OGTT değerleri mukayese edildi. Progesteron türevi kullanan gebeler de; oral progesteron (Progesteron®, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) (n=31), intramüsküler günlük progesteron (Progynex®, Farmako Eczacılık, İstanbul, Türkiye) (n=16) ve intramüsküler haftalık 17-OH progesteron kaproat (Proluton®, Bayer, İstanbul, Türkiye) (n=12) şeklinde üç alt gruba ayrılarak incelendi.

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) versiyonu kullanıldı. Veriler ortalama

ma ± standart sapma şeklinde sunuldu. İki grup arası karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi, ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis varyans analizi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde *post-hoc* test olarak da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yenidoğan doğum ağırlığı ve APGAR skorları ile OGTT düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek için Pearson korelasyon testi uygulandı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 337 hastanın %82.5'i (n=278) gebeliği boyunca hiçbir progesteron türevi ilaç kullanmamış iken; %17.5'i (n=59) ise herhangi bir progesteron türevini en az 4 hafta boyunca kullanmıştı. Progesteron türevi ilaç kullanım dağılımı ise sırası ile oral progesteron %9.2 (n=31), günlük intramüsküler progesteron %4.8 (n=16) ve haftalık intramüsküler 17-OH progesteron kaproat %3.5 (n=12) şeklinde idi.

Çalışmaya katılan hastalardan progesteron türevi ilaç kullanmayan grubun yaş ortalaması 30.8 yıl, kilo ortalaması 80.2 kg ve VKİ ortalaması ise 30.6 kg/m² idi. Progesteron türevi ilaç kullanan grubun yaş ortalaması 29.5 yıl, kilo ortalaması 81.4 kg ve VKİ ortalaması ise 32.9 kg/m² idi. İki grup arasında yaş, gravida, parite, kilo ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Progesteron türevi ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında OGTT 0, OGTT 1 ve OGTT 2. saat değerleri açısından karşılaştırma yapıldı. Gruplar arasında OGTT 0. ve 2. saat değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmezken; OGTT 1. saat değerleri progesteron kullanan grupta anlamlı yüksek gözlemlendi (p=0.045) (Tablo 2).

Progesteron türevi ilaç kullanan hastaların kendi aralarında karşılaştırmaları yapıldığında 0. ve 2. saat değerlerinde bir fark gözlenmezken; 17-OH progesteron kaproat kullanan grubun 1. saat değerleri, oral progesteron ve günlük intramüsküler progesteron kullanan gebelerin değerlerinden anlamlı yüksek gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 3).

Progesteron türevi ilaç kullanmayan hastaların OGTT 0, 1 ve 2. saat değerlerinin; oral progesteron, intramüsküler progesteron ve intramüsküler haftalık 17-OH progesteron kaproat kullanan hastaların OGTT 0,

1 ve 2. saat değerleri ile karşılaştırılması sonucunda; 1. saat değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği bulundu. Gruplar arası alt karşılaştırma yapıldığında farkın intramüsküler 17-OH progesteron kaproat kullanan hasta grubundan ileri geldiği tespit edildi (p=0.011) (Tablo 3).

Çalışmaya katılan hastaların yenidoğan doğum ağırlıkları ile 1. ve 5. dakika APGAR skorları Tablo 4'te sunulmuştur. Gruplar arasında doğum ağırlığı ile APGAR skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). 75 g OGTT 1. saat sonuçları ile doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında yapılan korelasyon analizinde bir ilişki tespit edilmedi.

Tablo 1. İki grubun demografik verilerinin karşılaştırılması.*

	Grup 1 (n=278)	Grup 2 (n=59)	p değeri
Yaş (yıl)	30.8±8.2	29.5±6.8	0.38
Kilo (kg)	80.2±12.3	81.4±10.3	0.06
VKİ (kg/m ²)	30.6±4.3	32.9±5.9	0.86
Gravida (sayı)	2 (1-6)	2 (0-6)	0.06
Parite (sayı)	2 (0-6)	1 (0-5)	0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Grup 1: Progesteron türevi ilaç kullanmayan hasta grubu, Grup 2: Progesteron türevi ilaç kullanan hasta grubu.

Tablo 2. İki grubun OGTT 0., OGTT 1. ve OGTT 2. saat değerlerinin karşılaştırılması.*

	Grup 1 (n=278)	Grup 2 (n=59)	p değeri
OGTT 0 (mg/dL)	96.0±14.3	94.1±10.3	0.83
OGTT 1 (mg/dL)	160.2±45.2	170.6±52.1	0.045
OGTT 2 (mg/dL)	131.5±38.1	133.2±29.9	0.11

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Grup 1: Progesteron türevi ilaç kullanmayan hasta grubu, Grup 2: Progesteron türevi ilaç kullanan hasta grubu.

Tablo 3. Kullanılan progesteron türevine göre gebelerin OGTT değerlerinin kıyaslanması.*

	OP (n=31)	İmP (n=16)	17-OHP (n=12)	p değeri
OGTT 0 (mg/dL)	93.1±15.2	95.8±16.2	93.4±13.8	0.66
OGTT 1 (mg/dL)	161.9±37.2 ¹	169.9±42.1 ¹	189.7±56.7 ²	0.04 [†]
OGTT 2 (mg/dL)	131.2±39.9	132.3±42.9	136.9±33.1	0.09

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. [†]Kruskal-Wallis varyans analizi. Üst karakter şeklinde verilen rakamlar gruplar arasındaki farkı belirtmeye yönelik yazılmıştır (Mann-Whitney U testi, p=0.011). 17-OHP: Intramüsküler haftalık 17-OH progesteron kaproat, İmP: Intramüsküler günlük progesteron, OGTT: 75 g oral glukoz tolerans testi; OP: Oral progesteron.

Tablo 4. İki grubun yenidoğan parametrelerinin karşılaştırılması.*

	Grup 1 (n=278)	Grup 2 (n=59)			p değeri
		OP (n=31)	İmP (n=16)	17-OHP (n=12)	
Doğum ağırlığı (gram)	3201±584	3107±498	2988±793	3073±489	0.16
1. dakika APGAR skoru	9.1±0.7	8.9±1.1	9.0±0.9	9.2±1.1	0.53
5. dakika APGAR skoru	9.0±1.5	9.7±0.5	9.8±1.0	9.3±0.8	0.87

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **Grup 1:** Progesteron türevi ilaç kullanmayan hasta grubu; **Grup 2:** Progesteron türevi ilaç kullanan hasta grubu. **17-OHP:** İntramüsküler haftalık 17-OH progesteron kaproat, **İmP:** İntramüsküler günlük progesteron, **OP:** Oral progesteron.

Tartışma

Çalışmamızda gebeliğinin 1. veya 2. trimesterinde intramüsküler 17-OH progesteron kaproat kullanan hasta grubunun 1. saat OGTT değerlerini progesteron türevi ilaç kullanmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulurken; OGTT 0 ve 2. saat değerleri açısından anlamlı fark gözlemedik. Ayrıca oral progesteron ve intramüsküler progesteron kullanan gruplar ile progesteron türevi ilaç kullanmayan gruplar arasında da OGTT 0., 1. ve 2. saat değerleri açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Progesteron kullanan ve kullanmayan GDM'li gebeler arasında doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından da anlamlı bir fark saptamadık.

Gebelikte sentezlenen östrojen, plasental laktojen, insan koryonik somatomotropini ve progesteron gibi hormonlar insülin direnci gelişiminden ve hiperglisemiden sorumludur. Özellikle progesteronun insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir.^[18] Gebe sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada progesteronun azalmış insülin duyarlılığına sebep olduğu gösterilmiştir.^[19] Ayrıca çeşitli çalışmalarda sadece progesteron içeren oral kontraseptiflerle artmış insülin direnci arasında ilişki tespit edilmiştir.^[20,21] Yakın zamanda Aldhoon-Hainerová ve ark. adölesanlarda yaptıkları çalışmada insülin direnci (HOMA-IR) değeri ile endojen hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve kız adölesanlarda endojen progesteron düzeyi ile HOMA-IR değerlerinin doğru orantılı olduğunu tespit etmişlerdir.^[22] Nunes ve ark. yaptıkları hücre kültür çalışmasında progesteronun insülin sentezleyen hücrelerde apoptozise yol açtığını göstermişlerdir.^[23]

Abortus imminens ve tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde progesteron desteği yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği olmuştur. Ayrıca son zamanlarda preterm eylemin önlenmesinde progesteron tedavisinin etkinliğini gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir. Meis ve ark., 37 haftanın altında preterm eylem açısından yüksek risk taşıyan 310 gebeye 16–20. gebelik haftalarında 17-

OH progesteron tedavisi başlamıştır. Bu grup preterm eylem açısından yüksek risk taşıyan ancak progesteron tedavisi verilmeyen 153 gebe ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda 17-OH progesteron tedavisinin preterm doğumu önlemede ve perinatal morbiditeyi azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir.^[13] Yine Fonseca ve ark. yaptıkları çalışmada, 72 gebelik vajinal progesteron kullanan grubu 70 gebelik plasebo kullanan grup ile karşılaştırmışlar ve vajinal progesteron uygulamasının preterm doğumu önlemede etkin olduğunu göstermişlerdir.^[14] Bu iki randomize kontrollü çalışmanın ardından ACOG 2008 yılında, önceden preterm doğum öyküsü olan tekil gebeliklerde preterm eylem profilaksisi amaçlı progesteron desteğini önermiştir.^[1]

Gebelik boyunca progesteron tedavisinin artan yaygınlıkta kullanımı ile bu tedavinin fetal ve maternal olası yan etkilerinin de araştırılması gündeme gelmiştir. Özellikle progesteronun gebelikte insülin direncine etki ettiği ve gestasyonel diyabet gelişimine sebep olabileceği konusu gündeme gelmiştir. Egerman ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada; obez ve GDM tanısı olan 491 gebe hastayı, obez fakat GDM tanısı olmayan 408 gebe hasta ile karşılaştırmışlardır. GDM tanısı olan gebe hastaların öykülerinde, 16–20. gebelik haftalarında başlamış olan 17-OH progesteron tedavi sıklığının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.^[24] Yapılan başka bir retrospektif çalışmada; gebeliğinde haftalık 17-OH progesteron tedavisi alan 110 gebe hasta ile gebeliğinde progesteron kullanmayan 330 kontrol gebe hasta, 50 g OGTT 1. saat kan değerleri üzerinden karşılaştırılmıştır. Progesteron tedavisi alan gebelerde 50 g OGTT 1. saat sonuçları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[15] Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak kontrol grubumuz yoktu ve sadece GDM tanısı olan gebeler arasında progesteron kullanan ve kullanmayan gebeler 75 g OGTT değerleri açısından karşılaştırıldı. 75 g OGTT 1. saat değerleri progesteron türevi ilaç kullanı-

mı olan grupta, kullanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi. Bu farkın 17-OH progesteron tedavisi alan gruptan kaynaklandığını tespit ettik.

Literatürde progesteron desteğinin GDM tanı sıklığını artırdığına dair yapılan çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar rapor etmektedir. Rebarber ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada preterm eylemin önlenmesi amacıyla haftalık 17-OH progesteron tedavisi alan 557 gebe hastayı, progesteron tedavisi almayan 1524 sağlıklı gebe ile karşılaştırmışlardır. Haftalık 17-OH progesteron tedavisi alan grupta GDM insidansı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[16] Wolfe ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada ise preterm eylem profilaksisi amaçlı 17-OH progesteron tedavisi verilen 67 gebe hasta ile progesteron tedavisi verilmeyen 140 sağlıklı gebenin 50 g OGTT 1. saat değerleri ve GDM sıklığı karşılaştırılmıştır. Ortalama açlık kan glukozu düzeyleri, OGTT 1. saat değerleri ve GDM tanı sıklığının gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir.^[25] Gyamfi ve ark. ise iki adet çift-kör, randomize, kontrollü çalışmanın ikincil analizini yaptıkları çalışmalarında 1094 gebede seri progesteron tedavisinin GDM riski üzerine etkisini incelemişlerdir. Popülasyon 441 tekil ve 653 ikiz gebeden oluşmuştur. Gebelerin 616'sı haftalık 17-OH progesteron tedavisi alırken, 478'i plasebo grubunu oluşturmuştur. Progesteron tedavisi alan ve almayan tekil ve ikiz gebelerde GDM insidansı ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Progesteron ve plasebo kullanan tekil gebelerde GDM insidansı sırasıyla %5.8 ve %4.7 ($p>0.05$); ikiz gebelerde ise GDM insidansı ise %7.4 ve %7.6 ($p>0.05$) şeklinde gözlenmiştir. Sonuç olarak yazarlar, haftalık progesteron tedavisinin hem tekil hem de ikiz gebeliklerde GDM oranını arttırmadığını bildirmişlerdir.^[18]

Çalışmamızda, bilgimiz dahilindeki progesteron ve GDM ilişkisini inceleyen çalışmalardan farklı olarak sadece GDM olgularında progesteron kullanımı üzerinden karşılaştırma yaptık ve oral doğal progesteron ile günlük intramüsküler doğal progesteronun da 75 g OGTT değerlerine etkisini araştırdık. Progesteron türevi ilaç kullanan hasta grubumuzun küçük olması ve sağlıklı kontrol gebe grubumuzun olmaması çalışmamızın limitasyonları olarak görünmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışma, intramüsküler 17-OH progesteron kaproat kullanımının 75 g OGTT 1. saat değerlerinde, diğer progesteron türevlerine ve

progesteron kullanılmamasına göre anlamlı bir artışa yol açtığını göstermektedir. Preterm eylem profilaksisi endikasyonu ile progesteron kullanımının giderek arttığı obstetri pratiğinde, tüm progesteron türevi preparatların GDM ile ilişkisini inceleyen geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008;112:963-5.
2. Karam JH. Diabetes mellitus: perspectives on therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:199-482.
3. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785-91.
4. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes and pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal fetal medicine: principles and practise*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 964-95.
5. Herrera E, Lasunción MA, Palacín M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:83-8.
6. Begum-Hasan J, Murphy BE. In vitro stimulation of placental progesterone production by 19-nortestosterone and C19 steroids in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:838-45.
7. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv* 1978;33:69-81.
8. Peyron R, Aubény E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elvik F, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993 27;328:1509-13.
9. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med* 1999;341:660-6.
10. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000;21:514-50.
11. Lee HJ, Park TC, Norwitz ER. Management of pregnancies with cervical shortening: a very short cervix is a very big problem. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:107-15.
12. Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD005943.
13. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al.; National Institute of Child Health and

- Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
14. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
 15. Waters TP, Schultz BA, Mercer BM, Catalano PM. Effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:45-9.
 16. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care* 2007;30:2277-80.
 17. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2003;26(Suppl 1):s103-5.
 18. Gyamfi C, Horton AL, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:392.e1-5.
 19. Picard F, Wanatabe M, Schoonjans K, Lydon J, O'Malley BW, Auwerx J. Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to beta-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15644-8.
 20. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:613-7.
 21. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:216-25.
 22. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Hill M, Hainer V. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism* 2017;67:90-8.
 23. Nunes VA, Portioli-Sanches EP, Rosim MP, Araujo MS, Praxedes-Garcia P, Valle MM, et al. Progesterone induces apoptosis of insulin-secreting cells: insights into the molecular mechanism. *J Endocrinol* 2014;221:273-84.
 24. Egerman R, Ramsey R, Istwan N, Rhea D, Stanziano G. Maternal characteristics influencing the development of gestational diabetes in obese women receiving 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *J Obes* 2014;2014:563243.
 25. Wolfe K, Dearmond C, How H, Henderson ZT, Sibai B. The rates of abnormal glucose challenge tests and gestational diabetes in women receiving 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *Am J Perinatol* 2011;28:741-6.