



Erken gebelik dönemindeki maternal serum progesteron seviyesi üçüncü trimesterdeki plasental disfonksiyonu öngörebilir mi?

Gülşen Doğan Durdağ , Şafak Yılmaz Baran , Songül Alemdaroğlu , Hakan Kalaycı , Seda Yüksel Şimşek , Selçuk Yetkinel , Serdinç Özdoğan , Esra Bulgan Kılıçdağ 

Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana

Özet

Amaç: Gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan progesteron, gebeliğin 10. haftasına kadar korpus luteum ve sonrasında plasenta tarafından üretilir. Bu çalışmanın amacı, gebeliğin 6-8 ile 12. haftasında ölçülen serum progesteron konsantrasyonları ile üçüncü trimesterde plasental disfonksiyonu ortaya koyabilecek parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Gebeliğin 6-8. haftaları ve 12. haftasında ölçülen progesteron değerleri ile gebelikte hipertansif bozukluklar, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi plasental disfonksiyon belirtileri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca, daha önceki bir çalışmaya dayanarak, erken gebelik döneminde 11 ng/mL'nin üzerindeki ve altındaki progesteron seviyelerine göre iki grup oluşturuldu ve gestasyonel sonuçlar yönünden bu gruplar arasındaki farklılık incelendi.

Bulgular: Gebeliğin 6-8. haftaları ve 12. haftasındaki progesteron konsantrasyonları, plasental disfonksiyona işaret eden gebelik komplikasyonlarına sahip olan ve olmayan alt gruplar arasında anlamlı şekilde farklı değildi (tüm parametreler için $p>0.05$). Gebeliğin 6-8. haftalarındaki 11 ng/mL'lik progesteron eşik değeri nedeniyle üçüncü trimester komplikasyonları yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, birinci trimesterin erken ve geç dönemlerinde ölçülen progesteron değerlerinin üçüncü trimesterdeki plasental disfonksiyon ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaştık. Ayrıca, gestasyonel sonucu öngörmek için daha önce önerilen eşik değeri valide etmedik. Bu nedenle, rutin birinci trimester progesteron taraması gebelik takibini yönlendirmede uygun olmayabilir.

Anahtar sözcükler: Hipertansif bozukluklar, düşük doğum ağırlığı, plasental disfonksiyon, gestasyonel komplikasyonlar, progesteron.

Abstract: Does maternal serum progesterone level in early pregnancy predict placental dysfunction in third trimester?

Objective: Progesterone, which is necessary for maintenance of pregnancy, is secreted by corpus luteum until 10 weeks of gestation, and is produced from the placenta afterwards. Aim of this study is to investigate the relationship of serum progesterone concentrations measured in 6-8 weeks and 12 weeks of gestation with the parameters that may demonstrate placental dysfunction in the third trimester.

Methods: Relationship of the progesterone values measured at 6-8 weeks and 12 weeks of gestation with indicators of placental dysfunction, including hypertensive disorders of pregnancy, intrauterine growth restriction, preterm delivery and low birth weight, were evaluated. Furthermore, based on a previous study, two groups with progesterone levels below and above 11 ng/mL in early pregnancy were formed, and the difference between these groups regarding gestational outcomes were investigated.

Results: Progesterone concentrations at 6-8 and 12 weeks of gestation were not significantly different between the subgroups with and without gestational complications indicating placental dysfunction ($p>0.05$ for all parameters). As for the two groups, significant difference was not found in terms of third trimester complications due to progesterone cut-off of 11 ng/mL at 6-8 weeks of gestation.

Conclusion: In this study, we did not find progesterone values measured at early and late first trimester periods to be associated with placental dysfunction in the third trimester. Also, we did not validate a previously suggested threshold value to predict gestational outcome. Therefore, routine first trimester progesterone screening in guiding pregnancy follow-up may not be appropriate.

Keywords: Hypertensive disorders, low birth weight, placental dysfunction, gestational complications, progesterone.

Yazışma adresi: Dr. Gülşen Doğan Durdağ, Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana.

e-posta: gulsendogan@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 7 Aralık 2020; **Kabul tarihi:** 31 Ocak 2021

Bu yazının atf künyesi: Doğan Durdağ G, Yılmaz Baran Ş, Alemdaroğlu S, Kalaycı H, Yüksel Şimşek S, Yetkinel S, Özdoğan S, Bulgan Kılıçdağ E. Does maternal serum progesterone level in early pregnancy predict placental dysfunction in third trimester? Perinatal Journal 2021;29(1):39-45. doi:10.2399/prn.21.0291007

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210291007

ORCID ID: G. Doğan Durdağ 0000-0002-5064-5267; Ş. Yılmaz Baran 0000-0001-5874-7324; S. Alemdaroğlu 0000-0003-4335-6659;

H. Kalaycı 0000-0003-2054-7102; S. Yüksel Şimşek 0000-0003-3191-9776; S. Yetkinel 0000-0002-2165-9168; S. Özdoğan 0000-0002-1767-1527;

E. Bulgan Kılıçdağ 0000-0002-0942-9108

Giriş

Endometriyumun implantasyon hazırlığı, sağlıklı bir gebelik için gerekli olan desidualizasyonun desteklenmesi ve fetüse karşı immün toleransın gelişimi için gerekli olan birinci trimester progesteron değerinin önemi, hem tekil hem de çoklu gebelikler üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[1-3] Gebeliğin erken döneminde gestasyonel prognozu öngörmede progesteronun rolünü vurgulayan bazı çalışmalarda, 35 nmol/L'nin (11 ng/mL eşdeğeri) altındaki maternal progesteron seviyesinin vajinal kanama ve düşük ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^[4,5] Ancak, birinci trimesterde gebeliğin sağlıklı şekilde sürdürülmesi için farklı progesteron eşik değerleri bildiren çalışmalar da mevcuttur.^[5,6]

Gebeliğin 10. haftasına kadar korpus luteum tarafından salgılanan progesteron, daha sonraki haftalarda plasenta tarafından üretilmektedir.^[7] Gebeliğin birinci trimesterinde düşük progesteron seviyesi plasental disfonksiyon ile ilişkilidir. Birinci trimester progesteron konsantrasyonları ile hipertansif bozukluklar, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi üçüncü trimester gestasyonel komplikasyonlar arasındaki ilişki az sayıda çalışmada araştırılmıştır.^[8-10] Yakın tarihteki bir çalışmada, erken gebelik döneminde düşük serum progesteron konsantrasyonunun tek değişkenli bir analizde gebelikteki hipertansif bozukluklarda görülen artışla ilişkili olduğu bulunmuştur, fakat bu ilişki çok değişkenli analizle doğrulanmamıştır.^[8] Bu çalışma ayrıca, birinci trimesterde düşük progesteron seviyesinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[8] Ancak bu konuyla ilgili az sayıda çalışmanın sonuçları tutarlı değildir.^[9,11] Ek olarak, birinci trimesterde yaş ve vücut kitle indeksinin (VKİ) de progesteron seviyelerini etkilediği bildirilmiştir.^[9]

Çalışmamızın amacı, ayrı şekilde korpus luteum ve plasenta fonksiyonunun belirteçleri olarak gebeliğin 6–8. haftaları ve 12. haftasında ölçülen progesteron değerleri ile gebelikte hipertansif bozukluklar, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve neonatal doğum ağırlığı gibi üçüncü trimesterdeki plasental disfonksiyonu ortaya koyabilecek parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem

Bu çalışma, üçüncü basamak bir merkezin Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde prospektif olarak gerçekleştirildi. Nisan 2018 ve Nisan 2020 tarihleri arasında 6–8 haftalık tekil intrauterin gebelik tanısını

yeni almış ve çalışmaya katılması kabul edilmiş hastalar dahil edildi. Gebeliğin 6–8. haftaları ve 12. haftasında maternal serum progesteron konsantrasyonları, kemilüminesans mikropartikül immünoassay (ARCHITECT progesteron kiti, Abbott, Donegal, İrlanda) kullanılarak ölçüldü. Rutin gebelik takibi yapıldı ve hipertansif bozukluklar, intrauterin gelişme geriliği ve preterm doğum gibi gestasyonel komplikasyonların yanı sıra doğum haftası ve yenidoğanın doğum ağırlığı parametreleri değerlendirildi.

Çoklu gebeliği olan hastalar, vajinal kanama veya kürtaj tehdidi nedeniyle progesteron tedavisi gören hastalar, rekürren düşük hikayesi olanlar, yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalanlar, sigara içenler ve kronik hipertansiyonu veya sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm gestasyonel sonuçlar kaydedildi. Hastaların yaşı, ilk maternal vizitteki boy ve kiloya göre hesaplanan VKİ'leri, ilk vizitte (6–8 hafta) ve gebeliğin 12. haftasında ölçülen progesteron değerleri, kürtaj veya doğum gibi gestasyonel sonuç, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansif bozukluklar (gestasyonel hipertansiyon / preeklampsi), intrauterin gelişme geriliği varlığı, preterm doğum varlığı, doğumda gebelik haftası ve yenidoğanın doğum ağırlığı değerlendirildi.

Spontan kürtaj, gebeliğin 20. haftasından önce müdahale olmaksızın gebeliğin kaybedilmesi olarak tanımlandı.^[12] Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra en az 4 saat arayla iki ayrı ölçümde kan basıncının $\geq 160/100$ mmHg veya $\geq 140/90$ mmHg olması; preeklampsi ise gestasyonel hipertansiyon ve proteinüri (24 saatlik idrarda >300 mg protein) veya trombositopeni ($<100.000 \times 10^9/L$), renal yetmezlik (kreatinin >1.1 mg/dL) ve proteinüri yokluğunda akciğer testlerinin bozulması olarak tanımlandı.^[13] Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önceki doğum olarak,^[14] düşük doğum ağırlığı ise 2500 gramdan küçük yenidoğan ağırlığı olarak tanımlandı.^[15] Intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel yaşa göre 10. persantilden daha düşük tahmini fetal ağırlık şeklinde tanımlandı.^[16]

Gebeliğin 6–8. haftaları ile 12. haftasında ölçülen progesteron değerleri ile gebelikte hipertansif bozukluklar, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Ayrıca, gebeliğin erken döneminde progesteron seviyeleri 11 ng/mL'nin altında ve üzerinde olan iki grup oluşturuldu ve gebelikte hipertansif bozukluklar, intra-

uterin gelişme geriliğinin ortaya çıkması, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı yönünden bu gruplar arasındaki fark araştırıldı.

Bunlara ilaveten, her iki gebelik haftasında ölçülen progesteron değerleri ≤ 21 ve > 21 yaşındaki hastalar arasında ve VKİ değerleri < 30 ve ≥ 30 kg/m^2 olan hastalar arasında karşılaştırıldı.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından onaylandı (Proje No: KA18/105). Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel analiz, SPSS yazılımı (Sürüm 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

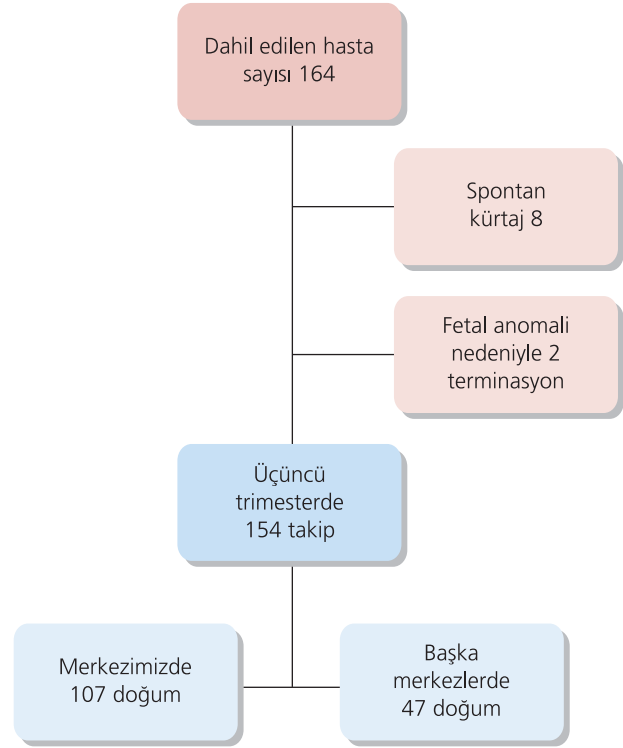
Daha önceki bir çalışmaya dayanarak, erken gebelik döneminde 11 ng/mL 'nin altında progesteron seviyelerine sahip gebelerin düşük doğum ağırlığı riskinin yüksek olduğu ve 11 ng/mL 'nin üzerinde progesteron seviyelerine sahip gebelerin düşük doğum ağırlığı oranının 0.30 olduğu varsayımıyla,^[7] düşük progesteron düzeylerine sahip gebelerde bu oranın ikiye katlanmasını (0.60) %5 hata ve %80 güç ile anlamlı bulabilmek için minimum örneklem büyüklüğünün grup başına 41 hasta olduğu belirlendi.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde ile verilirken, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma veya medyan ve aralık (veriler normal dağılıma sahip olmadığında) ile tanımlandı. Normal dağılım sergilemeyen veriler için, gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenleri değerlendirmek için ki kare veya Fisher'in kesinlik testleri kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 164 hastadan ikisinin gebeliği, fetal anomali nedeniyle erken gebelik döneminde sonlandırıldı, sekiz hastanın gebeliği spontan kürtaj ile sonuçlandı ve kalan 154 hastanın gebelik takipleri üçüncü trimesterde devam etti (Şekil 1).

Gebelikleri devam eden ve üçüncü trimesterde doğumla sonuçlanan 154 hastanın 107'si merkezimizde doğum yaparken, 47 hastanın başka bir merkezde doğum yaptığı görüldü. Başka merkezlerde doğum yapan hastaların gebelik ve doğum bilgileri telefon görüşmesi ile elde edildi.



Şekil 1. Kohort akış grafiği.

Tüm hastalarda gebeliğin 6–8. haftalarındaki progesteron değerleri mevcutken, gebeliğin 12. haftasındaki progesteron değerlerine 97 hastada ulaşıldı.

Hastaların ortalama yaşı 29.6 ± 5.1 yıl, ortalama VKİ değeri 24.2 ± 3.9 kg/m^2 idi. Kohort özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Gebeliğin 6–8. haftalarındaki medyan progesteron değeri, kürtajla sonuçlanan gebeliklerde 8.90 (aralık: 5.40 – 18.30) ng/mL 'yken, kohortun kalanında 16.5 (aralık: 6.5 – 53.2) ng/mL 'ydi. Spontan kürtaj, 8 hastanın 7'sinde gebeliğin 12. haftasından önce meydana geldi. Kürtajı gebeliğin 12. haftasından sonra gerçekleşen tek hastanın progesteron seviyeleri, gebeliğin 6–8. ve 12. haftalarında sırasıyla 15.7 ng/mL ve 25.5 ng/mL 'ydi.

Hastalar gebeliğin 6–8. haftalarındaki progesteron seviyelerine göre 11 ng/mL 'nin altında ve üzerinde iki grup halinde değerlendirilirken, gruplar arasında hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi üçüncü trimester komplikasyonları bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=1.000$, $p=0.475$, $p=1.000$ ve $p=1.000$).

Tablo 1. Temel özellikler ve üçüncü trimester sonuçları.

Temel özellikler	n=164
Maternal yaş (yıl) (ortalama ± SS)	29.6±5.1
VKI (kg/m ²) (ortalama ± SS)	24.2±3.9
Gebeliğin 6–8. haftasında progesteron (ng/mL) [medyan (min-maks)]	16.1 (5.4–53.2)
Gebeliğin 12. haftasında progesteron (ng/mL) [medyan (min-maks)] (n=97)	25.4 (12.3–48.8)
Üçüncü trimester sonuçları	n=154
Doğum haftası (hafta/gün) [medyan (min-maks)]	38/3 (34/0–41/3)
Yenidoğanın doğum ağırlığı (g) [medyan (min-maks)]	3350 (2050–4500)
Preterm doğum [n (%)]	16 (10.4)
Düşük doğum ağırlığı [n (%)]	11 (7.1)
Gebelikte hipertansif bozukluklar [n (%)]	10 (6.5)
Intrauterin gelişme geriliği [n (%)]	19 (12.3)

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Yenidoğanlarda düşük doğum ağırlığı olan ve olmayan hastalar arasında, ortalama yaş, VKİ ve gebeliğin 6–8. ve 12. haftalarında progesteron değerleri bakımından hiçbir fark yoktu (tüm parametreler için $p>0.05$).

Benzer şekilde, preterm doğum olsun veya olmasın, hipertansif bozukluklar olsun veya olmasın ve intrauterin gelişme geriliği olsun veya olmasın hastaların ortalama yaşı, VKİ seviyeleri ve gebeliğin 6–8. ve 12. haftalarında progesteron değerleri anlamlı şekilde farklı değildi (tüm değerler için $p<0.05$). Gebeliğin 6–8. ve 12. haftalarında progesteron değerleri ile üçüncü trimester gestasyonel komplikasyonlar arasındaki ilişki **Tablo 2**'de gösterilmektedir.

Kohortta 21 yaşında ve daha küçük 6 hasta vardı. Her iki gebelik döneminde ölçülen progesteron değerlerinin 21 yaşında ve altında olan hastalarla 21 yaşından büyük hastalar arasında anlamlı şekilde değişmediği görüldü (gebeliğin 6–8. haftasında $p=0.483$ ve gebeliğin 12. haftasında $p=0.104$) (**Tablo 3**).

VKİ değeri ≥ 30 olan 12 hasta mevcuttu ve bu hastalar, VKİ < 30 değerine sahip hastalardan daha düşük bir progesteron değerine sahipti. Farklılık gebeliğin 6–8. haftasındaki progesteron değerleri için anlamlıyken ($p=0.006$), gebeliğin 12. haftasındaki progesteron değerleri için istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.268$) (**Tablo 3**).

Tablo 2. Üçüncü trimesterde gebelik komplikasyonlarının yokluğunda ve varlığında erken ve geç birinci trimester progesteron değerleri.

	Düşük doğum ağırlığı (-)	Düşük doğum ağırlığı (+)	p değeri
Gebeliğin 6–8. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	16.1 (6.5–53.2)	17.0 (8.3–34.3)	0.548
Gebeliğin 12. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	25.4 (12.3–45.6)	21.6 (20.9–28.0)	0.521
	Preterm doğum (-)	Preterm doğum (+)	p değeri
Gebeliğin 6–8. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	16.3 (6.5–53.2)	15.7 (10.0–34.3)	0.796
Gebeliğin 12. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	25.6 (12.3–45.6)	21.6 (20.5–29.3)	0.242
	Hipertansiyon (-)	Hipertansiyon (+)	p değeri
Gebeliğin 6–8. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	16.1 (6.5–53.2)	15.5 (10.1–26.0)	0.935
Gebeliğin 12. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	25.4 (12.3–45.6)	24.6 (20.5–44.2)	0.614
	IUGR (-)	IUGR (+)	p değeri
Gebeliğin 6–8. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	16.2 (6.5–53.2)	14.5 (8.3–40.3)	0.730
Gebeliğin 12. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	25.6 (12.3–45.6)	21.6 (16.9–36.6)	0.158

IUGR: Intrauterin gelişme geriliği.

Tablo 3. Yaşa ve VKI'ye göre progesteron değerleri.

	Yaş≤21	Yaş>21	p değeri
Gebeliğin 6–8. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	18.9 (9.8–40.3)	16.1 (5.4–53.2)	0.483
Gebeliğin 12. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	19.0 (18.3–19.7)	25.5 (12.3–48.8)	0.104
	VKI<30	VKI≥30	p değeri
Gebeliğin 6–8. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	16.5 (5.4–53.2)	11.4 (6.8–29.8)	0.006
Gebeliğin 12. haftasında progesteron [Medyan (min-maks)]	25.5 (12.3–48.8)	21.6 (16.5–36.9)	0.268

VKI: Vücut kitle indeksi.

Tartışma

Birinci trimester serum progesteron konsantrasyonlarının üçüncü trimester plasental fonksiyon ile olan ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, korpus luteum ve plasentanın ürettiği progesteronun üçüncü trimesterdeki etkilerini ayrı ayrı değerlendirdik; ancak gebeliğin 6–8. ve 12. haftalarında ölçülen serum progesteron konsantrasyonlarının üçüncü trimesterde plasental disfonksiyona bağlı komplikasyonlarla bir ilişkisi olduğunu bulmadık.

Progesteron, uzun yıllar boyunca birinci trimesterde gebelik viyabilitesini gösteren bir parametre olarak kullanılmıştır ve bu amaçla birçok çalışmada farklı eşik değerler önerilmiştir. Daily ve ark., viyabl ve non-viyabl gebeliklerde ilk 8 haftadaki ortalama progesteron seviyelerini sırasıyla 22.1 ng/mL ve 10.1 ng/mL olarak bildirmiştir.^[17] Al-Sebai ve ark., 45 nmol/L'lik (14.13 ng/mL) bir eşik değerinin viyabl ve non-viyabl gebelikleri %87.6 duyarlılık ve %87.5 özgüllük ile belirleyebileceğini bildirmiştir.^[18] Elson ve ark., erken haftalarda normal viyabl gebelik için progesteron eşik değerinin >25 ng/mL olduğunu ileri sürmüştür.^[19] Abdelazim ve ark., 20 ng/mL'lik eşik değerinin non-viyabl gebelik tanısında %95.1 oranında duyarlı ve %98.9 oranında özgül olduğunu bildirmiştir.^[11] Duan ve ark.'na göre^[20] ≤16 ng/mL (50.7 nmol/L) progesteron değeri ve Arck ve ark.'na göre ≤12 ng/mL (38.3 nmol/L) progesteron değeri, artmış kürtaj riskiyle ilişkilidir.^[6] Ku ve ark., vajinal kanaması olan hastalarda spontan kürtaj için 35 nmol/L (11 ng/mL) eşik değeri önermiştir.^[4,5] Ancak yazarların çalışması vajinal kanama için başvuran gebeler üzerinde gerçekleştirildiğinden, zaten sağlıklı olan bir popülasyonun seçildiği sonucu çıkarılabilir.

Progesteron, birinci trimesterde trofoblastik yapılanmayı belirleyen önemli mekanizmalardan biridir. Gebeliğin erken döneminde düşük serum progesteron seviye-

sinin trofoblastik invazyonu olumsuz etkilediği ve plasentasyonu bozduğu ileri sürülmüştür.^[8,21] Ayrıca, hipertansif bozukluklar ve preterm doğum gibi komplikasyonların, vajinal kanama gibi birinci trimester komplikasyonları olan hastalarda gebeliğin ileri haftalarında daha yaygın olduğu bildirilmektedir.^[8,22] Öte yandan, birinci trimesterin başlangıcında korpus luteumda üretilen progesteronun, gebeliğin 10. haftasından sonra büyük oranda plasentada üretildiği bilinmektedir.^[2,9] Ancak değerlendirilen progesteron seviyeleri, tüm çalışmalarda gebeliğin erken döneminde ölçülmüştür ve plasentadan ziyade korpus luteumun fonksiyonunu yansıtmaktadır.

Retrospektif bir çalışmada He ve ark., erken gebelik döneminde progesteronun üçüncü trimester gestasyonel komplikasyonlar ve düşük doğum ağırlığı ile olan ilişkisini incelemiş, aynı klinikte gerçekleştirilen ve birinci trimester gebelik viyabilitesini değerlendiren daha önceki bir çalışmayı temel alarak eşik değeri 11 ng/mL (35 nmol/L) olarak kabul etmiştir. Bu çalışmada He ve ark., gebeliğin 5. ve 12. haftaları arasında <11 ng/mL progesteron seviyesinin ileri haftalarda düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirirken, plasental disfonksiyona işaret eden diğer parametrelerde hiçbir anlamlı fark bulunmamıştır.^[8]

Çalışmamızda, progesteronun birinci trimesterin sonunda ağırlıklı olarak fetomaternal ünitiden kaynaklandığını ve bu dönemde plasenta fonksiyonunu daha fazla yansıttığını ve bu nedenle gebeliğin 12. haftasındaki progesteron ölçümünün takip eden haftalardaki plasental disfonksiyonu öngörmeye çok daha uygun olabileceğini düşünerek progesteron değerlerini iki ayrı haftada inceledik. Ancak daha önceki çalışmanın aksine bizim çalışmamızda, gebeliğin ne 6–8. haftasında ne de 12. haftasında ölçülen progesteron değerlerinin düşük doğum ağırlığı dahil plasental disfonksiyona bağlı komplikasyonlarla ilişkili olmadığını bulduk.

Yakın tarihli bir çalışmada Shen ve ark., daha büyük bir popülasyonda erken gebelik dönemindeki progesteron konsantrasyonu ve preterm doğum riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ancak çalışmamızın aksine, progesteron seviyesi ağırlıklı olarak tüm popülasyon yerine vajinal kanaması olan riskli hastalarda ölçüldü ve testlerin büyük çoğunluğu gebeliğin 9. haftasından önce gerçekleştirilirken hastaların çoğu bu çalışmada progesteron tedavisi gördü. Sonuçlar çalışmaya dahil etme kriterleri ve progesteron tedavisinden etkilenmiş olabilirken, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, düşük seviyelerde progesteronun preterm doğum riskiyle ilişkili olmadığı bulundu.^[10]

Ayrıca, progesteron seviyesi farklı parametrelerden etkilenebilir. Birinci trimester maternal VKİ seviyesinin serum progesteron seviyesiyle ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Obezite (VKİ ≥ 30 kg/m²), daha düşük progesteron seviyeleriyle (<35 nmol/L) ilişkili bulunmuştur.^[9,23] 18–21 arası maternal yaş da düşük progesteron ile ilişkili bulundu.^[9] Sonuçlarımız bu bulgularla kısmen tutarlıdır ve progesteron seviyesi daha erken gebelik haftalarında yüksek VKİ seviyelerine sahip hastalarda anlamlı şekilde daha düşüktü, ancak 12. haftadaki ölçümlerde düşük değerler anlamlı bulunmadı. Progesteron değerleri, 21 yaşından büyük hastalarla kıyaslandığında 18–21 yaş arası hastalarda anlamlı şekilde farklı değildi. Ancak bu alt gruplarda yer alan az sayıdaki hastalar sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmanın en önemli kısıtlaması, düşük progesteron seviyelerine sahip hastaların bazılarının gebeliği ilk trimesterde düşük ile sonuçlanmıştır ve bu hastaların gebeliğin ileri haftalarına ulaşamaması, gestasyonel komplikasyonları değerlendirilebilecek önemli bir grubun verilerinin eksik kalmasına yol açmıştır. Progesteron seviyeleri gebeliğin 6–8. haftasında ölçülmüş bazı hastaların 12. haftadaki progesteron değerlerine yönelik verilerinin olmaması da çalışmanın bir kısıtlamasıdır. Diğer yandan, prospektif tasarım, tüm progesteron değerlerinin aynı laboratuvarında ölçülmesi ve telefon görüşmeleri üzerinden de olsa gebelik komplikasyonlarına yönelik verilerin tamamlanması çalışmanın güçlü yanlarıdır.

Sonuç

Birinci trimesterin hem başlangıcında hem de sonunda ölçülen progesteron değerleri, üçüncü trimesterdeki plasental disfonksiyon ile ilişkili değildi. Ayrıca, gestasyonel sonucu öngörmek için daha önce önerilen

eşik değerini valide etmedik. Bu nedenle, rutin birinci trimester progesteron taraması gebelik takibini yönlendirmede uygun görünmemektedir. Ancak bu sonuçlar daha büyük popülasyonlu ek çalışmalarda yeniden değerlendirilebilir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Abdelazim IA, Belal MM, Makhlof HH. Relation between single serum progesterone assay and viability of the first trimester pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2013;14:68–17. [PubMed] [CrossRef]
2. Goktolga U, Gungor S, Ceyhan ST, Keskin U, Fidan U, Gezginç K, et al. Assessment of the predictive value of serum progesterone levels on early pregnancy prognosis in spontaneous twin gestations: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:185–8. [PubMed] [CrossRef]
3. Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, Piccinni M-P, Szekeres-Bartho J. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:268–79. [PubMed] [CrossRef]
4. Lek SM, Ku CW, Allen Jr JC, Malhotra R, Tan NS, Østbye T, et al. Validation of serum progesterone <35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:78. [PubMed] [CrossRef]
5. Ku CW, Allen Jr JC, Malhotra R, Chong HC, Tan NS, Østbye T, et al. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? *Gynecol Endocrinol* 2015;31:647–51. [PubMed] [CrossRef]
6. Arck PC, Rütke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008;17:101–13. [PubMed] [CrossRef]
7. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas* 2009;65 Suppl 1:S29–S34. [PubMed] [CrossRef]
8. He S, Allen JC, Malhotra R, Østbye T, Tan TC. Association of maternal serum progesterone in early pregnancy with low birth weight and other adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1999–2004. [PubMed] [CrossRef]
9. Hartwig IR, Pincus MK, Diemert A, Hecher K, Arck PC. Sex-specific effect of first-trimester maternal progesterone on birth-weight. *Hum Reprod* 2013;28:77–86. [PubMed] [CrossRef]
10. Shen SY, Chen QZ, Zhang LF, He JR, Lu JH, Li WD, et al. Association between serum progesterone concentration in early pregnancy and duration of pregnancy: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:2096–102. [PubMed] [CrossRef]

11. Troisi R, Hoover R, Thadhani R, Hsieh CC, Sluss P, Ballard-Barbash R, et al. Maternal, prenatal and perinatal characteristics and first trimester maternal serum hormone concentrations. *Br J Cancer* 2008;99:1161–4. [PubMed] [CrossRef]
12. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005;72:1243–50. [PubMed]
13. ACOG Practice Bulletin, Number 222: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237–e60. [PubMed] [CrossRef]
14. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2016;128:e155–64. [PubMed] [CrossRef]
15. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g low birth weight cutoff: history and implications for future research and policy. *Matern Child Health J* 2017;21:283–9. [PubMed] [CrossRef]
16. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2019;133:e97–e109. [PubMed] [CrossRef]
17. Daily CA, Laurent SL, Nunley Jr WC. The prognostic value of serum progesterone and quantitative beta-human chorionic gonadotropin in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:380–4. [PubMed] [CrossRef]
18. Al-Sebai MAH, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, McFadyen IR. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:364–9. [PubMed] [CrossRef]
19. Elson J, Salim R, Tailor A, Banerjee S, Zosmer N, Jurkovic D. Prediction of early pregnancy viability in the absence of an ultrasonically detectable embryo. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:57–61. [PubMed] [CrossRef]
20. Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Predictive power progesterone combined with beta human chorionic gonadotropin measurements in the outcome of threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:431–5. [PubMed] [CrossRef]
21. Miko E, Halasz M, Jericevic-Mulac B, Wicherek L, Arck P, Arató G, et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and trophoblast invasiveness. *J Reprod Immunol* 2011;90:50–7. [PubMed] [CrossRef]
22. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;115:935–44. [PubMed] [CrossRef]
23. Goh JY, He S, Allen JC, Malhotra R, Tan TC. Maternal obesity is associated with a low serum progesterone level in early pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016;27:97–100. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.