

Gebeliğin İlk Trimestirinde, Human Koryonik Gonadotropin, Doğal Progesteron ve 17-Hidroksi Progesteron Kaproat Kullanımının Serum Progesteron Düzeyine Etkileri

THE EFFECT OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN, NATURAL PROGESTERONE AND 17-HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE THERAPY AT THE SERUM PROGESTERONE LEVEL IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Mehmet DENİZ*, İsmail Mete İTİL*, Sermet SAĞOL*, Mustafa Coşan TEREK**, Mert KAZANDI*, Sait YÜCEBİLGİN***

* Uz.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Arş.Gör.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Özet

Amaç: Gebeliğin ilk trimestirinde progesteron, human koryonik gonadotropin ve 17-hidroksiprogesteron kaproat tedavilerinin serum progesteron düzeyini arttırmadaki ve erken düşüklere önlemedeki etkinliğini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir.

Materyel ve Metod: Serum progesteron düzeyi 25 ng/ml'nin altında olan gebelik yaşı 10 haftadan küçük 60 gebe çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak gebelik tahliyesi için başvuran 20 gebe alındı. I.gruba human koryonik gonadotropin ampul 2500 İÜ üç günde bir intramuskular enjeksiyon (n=20), II.gruba progesteron ampul 25 mg her gün intramuskular enjeksiyon (n=20) ve III.gruba 17-hidroksiprogesteron kaproat ampul 250 mg üç günde bir intramuskular enjeksiyon (n=20) uygulandı. Tedavi öncesi serum progesteron, estradiol, prolaktin ve human koryonik gonadotropin düzeyleri ve tedavinin 7.gününde ise progesteron düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Özellikle progesteron uygulanan II.grupta belirgin olmak üzere tedavi sonrası ortalama serum progesteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (I.grup 9,78±3,68 ng/ml, II.grup 17,38±4,77 ng/ml, III.grup 4,34±5,04 ng/ml, p<0.05). Kontrol grubunda ise ortalama serum progesteron düzeylerinde hafif artış

Summary

Objective: The aim of this study was to investigate the use of 17-hydroxyprogesterone caproate, human chorionic gonadotropin and progesterone therapy with respect to elevating serum progesterone levels and preventing early pregnancy loss.

Institution: Ege University Faculty of Medicine , Obstetrics and Gynecology Department, İzmir

Materials and Methods: Sixty pregnant patients under 10 gestational weeks with serum progesterone levels under 25 ng/ml were taken into the study. Twenty patients admitted for pregnancy evacuation were taken as the IV. group (control group). Human chorionic gonadotropin ampul 2500 IU intramuscular injection in every third day was administered to the I.group (n=20); progesterone ampul intramuscular injection every day 25 mg to the II.group (n=20) and 17-hydroxyprogesterone caproate ampul 250 mg intramuscular injection in every third day to the III.group(n=20). Serum progesterone, estradiol, prolactin and human chorionic gonadotropin levels were measured before and 7 days after the therapies.

Results: Serum progesterone levels were found to be significantly elevated in the treatment groups especially in the II.group (9,78±3,68 in the I.group, 17,38±4,77 in the II.group, 4,34±5,04 in the III.group, p<0.005). Serum progesterone level was found to be slightly elevated in the control group (1.03±2,67, p>0.05). Four pregnancies losses were observed in the 17-hydroxyprogesterone group, 2 in the hCG group and none in the progesterone group.

Geliş Tarihi: 16.08.1999

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet DENİZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
İZMİR

(1,03±2,67 ng/ml, $p>0.05$) saptandı. Progesteron grubunda düşük saptanmazken, human koryonik gonadotropin grubunda 2, 17-hidroksiprogesteron kaproat grubunda ise 4 olguda düşük görüldü.

Sonuç: Gebeliğin ilk trimestirinde, serum progesteron düzeyi düşük olan gebelerde parenteral progesteronun serum progesteron düzeyini arttırmada en etkili tedavi yöntemi olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Progesteron,

Human koryonik gonadotropin,
17-hidroksiprogesteron kaproat,
Gebelik

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:104-110

Conclusion: The most effective therapy for increasing the serum progesterone level in the first trimester of pregnancy was found to be the progesterone ampul administration for the patients with low serum progesterone levels.

Key Words: Progestreone, hCG,
17-hydroxyprogesterone caproate,
Pregnancy

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:104-110

Düşük, gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olup, çocuk isteyen çiftler için önemli bir stress faktörü olmaktadır. Klinik olarak saptanan gebeliklerin %15'i 20.gebelik haftasından önce düşükle sonuçlanmaktadır. Düşük nedenlerinden biri endokrin faktörler olup bunlar; luteal faz yetmezliği (korpus luteum yetmezliği), diabetes mellitus ve hipertiroididir. Gebeliğin başlangıcı, devamı ve sonlanması büyük ölçüde endokrin faktörlerin kontrolü altındadır. Gebelik 7-10.haftaya kadar human koryonik gonadotropin (hCG) tarafından desteklenen korpus luteumdan salgılanan hormonlara bağımlıdır (1). Eğer korpus luteum yeterli progesteron üretemezse gebelik 10.haftadan önce spontan düşükle sonuçlanabilmektedir. Progesteron, desidüayı desteklediğinden teorik olarak relatif yetersizliği, konsepsiyon materyalinin beslenmesini engelleyerek ölümüne neden olacak ve gebelik düşükle sonuçlanacaktır (2).

Habituel ya da spontan düşüklerde en sık suçlanan endokrin neden korpus luteum yetmezliğidir. Korpus luteum yetmezliğine normal fertil popülasyonda %6.6, infertil olgularda %3-20, tekrarlayan gebelik kayıplarında ise %23-60 sıklıkta rastlanılmaktadır. Korpus luteum fonksiyon eksikliğinde sporadik ve rekürren düşüklerin meydana geldiği belirtilmektedir (3). Gebeliğinin düşükle sonuçlanmaması için hastalar hekimlerden beklenti içindedirler. Tüm hekimlerin hemfikir oldukları ortak nokta ise yatak istirahati, sedasyon ve cinsel ilişkinin yasaklanmasının yararlı olduğudur. Düşük tehdidi tedavisinde serum progesteron düzeyini artırıcı tedaviler ise uzun yıllar hep tartış-

ma konusu olmuştur. Bir çok hekim spontan düşük, tekrarlayan düşük, korpus luteum yetmezliği ve infertilite olgularında serum progesteron düzeyini artırıcı tedavilere başvurmaktadır.

Biz çalışmamızda gebeliğin devamında önemli rol oynayan progesteronun serum düzeylerini etkileyen tedavi protokollerinden en çok kullanılan üçünün (17-hidroksiprogesteron kaproat ampul , hCG ampul ve progesteron ampul) gebeliğin ilk trimesterinde serum progesteron düzeyini arttırmadaki ve erken düşüklere önlemedeki etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyel ve Metod

Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, jinekoloji polikliniğine kontrol için başvuran ve serum progesteron seviyesi 25 ng/ml'den düşük olan gebelik yaşı 10 haftadan küçük 60 gebe çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak gebelik tahliyesi için başvuran ve progesteron seviyesi 25 ng/ml'nin altında olan 20 gebe alındı.

Çalışma grubunda olgular her grupta 20 gebe olacak şekilde rastgele üç gruba ayrıldı. I.gruba hCG (2500 İÜ üç günde bir intramuskular enjeksiyon, Pregnyl® ampul, Organon), II.gruba progesteron (25 mg her gün intramuskular enjeksiyon, Progesteron ampul, Eifelfango-Almanya) ve III.gruba 17-hidroksiprogesteron kaproat (250 mg üç günde bir intramuskular enjeksiyon, Proluton® Depot ampul, Schering) uygulandı. IV.gruba (kontrol grubu) herhangi bir sağıtım uygulanmadı ve

bir hafta sonra kontrole çağrıldı.

Başlangıçta tüm gebelerin, 8-10 saat açlıktan sonra 8:00-10:00 arası, 5 ml düz kan alınarak serum progesteron, estradiol (E2), prolaktin ve hCG düzeylerine bakıldı. Gebelik yaşı ultrasonda fetus tepe-makat uzunluğu ile değerlendirildi. Gebelerin yaşları, gebelik, doğum ve düşük sayıları, sigara kullanımı kaydedildi. Sistemik hastalık ve düşüğe neden olabilecek uterin nedenler, enfeksiyon veya immün faktörleri olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların bir haftalık tedavi sonrası tekrar serum progesteron düzeylerine bakıldı. Kontrol grubu hastaların bir hafta sonra gebelik tahliyesi için jinekoloji servisine yatışları verildi ve tüm kontrol grubu hastalarına gebelik tahliyesi uygulandı. Diğer gruplardaki gebeler 12. haftanın sonuna kadar takip edildiler. Hormon düzeyleri, Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, endokrinoloji laboratuvarında, Ciba-Corning firmasının ACS:180 Plus marka cihazı ile 'automated chemiluminescence system' kullanılarak çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme için; gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi, grup içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçların farkını karşılaştırmak için Friedman Testi ve Wilcoxon Testi kullanıldı. Gruplar arasında tedavi sonrası düzeyi karşılaştırmada Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. P<0.05 sınırı anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, sigara içen gebe sayısı,

gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük sayısı, gebelik haftası, serum E2, prolaktin ve hCG seviyeleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

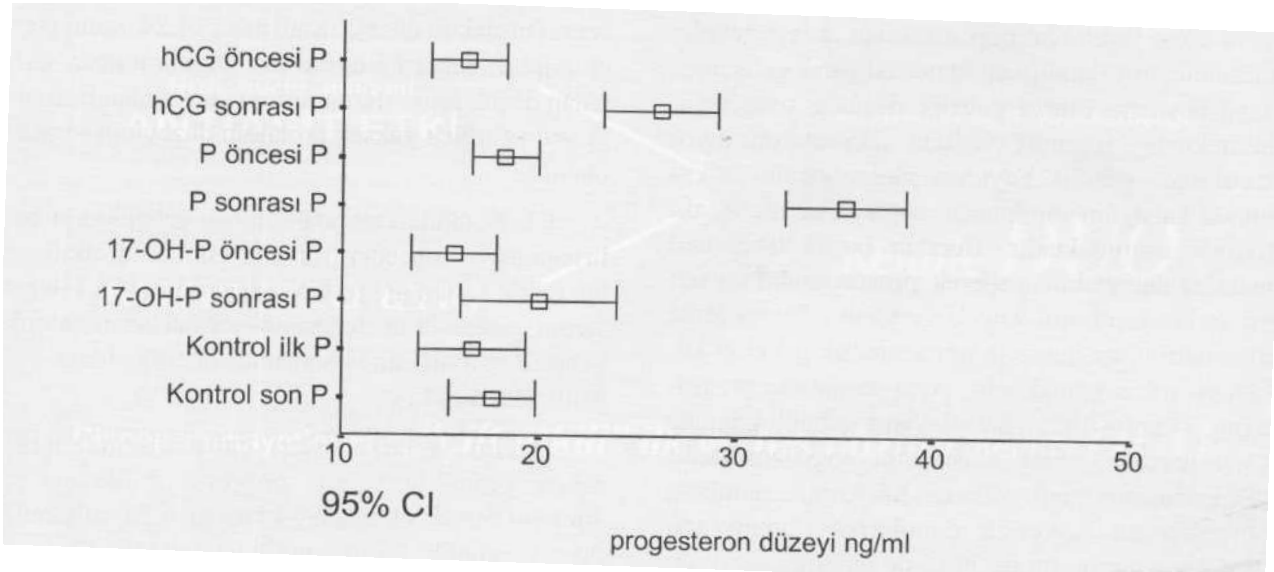
Gebe yaşı 35 ve üzerinde olan 4 tanesi hCG grubunda, 6 tanesi progesteron grubunda, 6 tanesi 17-hidroksiprogesteron kaproat grubunda ve 4 tanesi kontrol grubunda olmak üzere toplam 20 olgumuz bulunmaktaydı. İleri anne yaşı ile progesteron seviyeleri arasında oluşabilecek farkı araştırdığımızda; hCG ve 17-hidroksiprogesteron kaproat grubunda 35 ve üzeri yaş ile 35 yaş altındaki olgular arasında progesteron artışı yönünden farklılık saptanmazken (p>0.05), progesteron grubunda istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu tespit edildi (p<0.05).

Çalışma gruplarında abortuslar 8-12. haftalar arasında oluştu. Çalışma grubundaki 23 hastanın ilk gebeliği idi ve kalan 37 hastada ortalama düşük oranı 0.8±1.1 olarak gerçekleşti.

Gruplar arası tedavi öncesi serum progesteron düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1, p>0.05). Gruplar arasında tedavi sonrası serum progesteron düzeyleri Friedman testi ile karşılaştırıldığında farklar anlamlı bulundu (p<0.05). Kontrol grubunda bir hafta arayla alınan serum progesteron düzeyleri arasındaki fark anlamsız (p>0.05) iken, tedavi gruplarının üçünde de tedavi öncesi ve sonrası bu fark anlamlı bulundu (p<0.05). Grupların tedavi sonrası serum progesteron düzeylerindeki ortalama artış değerleri büyükten küçüğe; progesteron grubunda 17,38 ± 4.77 ng/ml (p<0.05); hCG grubunda 9,78 ± 3.68 ng/ml (p<0.05); 17-hidroksiprogesteron kaproat grubunda 4,34 ± 5.04 ng/ml (p<0.05); kontrol grubunda 1,03 ng/ml ± 2.67 (p>0.05) olarak bulun-

Tablo 1. Olguların tedavi öncesi ve sonrası serum progesteron düzeyi ve ortalama artış farkları (ortalama±SEM, ng/ml). (17-OHP: 17- hidroksiprogesteron kaproat, hCG: human koryonik gonadotropin) * Kruskal-Wallis testi ile gruplar arası karşılaştırma, ** Friedman Testi

Gruplar	Tedavi öncesi progesteron	Tedavi sonrası progesteron	Ortalama artış farkı	P değeri**
hCG	16,37±4,09	26,15±6,2	9,78±3,68	<0.05
Progesteron	18,26±3,54	35,64±6,54	17,38±4,77	<0.05
17-OHP	15,67±4,59	20,01±8,52	4,34±5,04	<0.05
Kontrol	16,62±5,80	17,65±4,70	1,03±2,67	>0.05
P değeri *	P>0.05	P<0.05	P<0.05	



Şekil 1. Olguların tedavi öncesi ve sonrası serum progesteron düzeyleri. (P: progesteron, 17-OH-P: 17-hidroksiprogesteron kaproat, hCG: human koryonik gonadotropin, CI: güven aralığı).

Tablo 2. Tedavi gruplarında spontan düşük oranları (hCG: human koryonik gonadotropin)

	hCG grubu n (%)	Progesteron grubu n (%)	17-hidroksiprogesteron kaproat grubu n (%)
Devam eden gebelik	18 (90)	20 (100)	16 (80)
Kaybedilen gebelik	2 (10)	0 (0)	4 (20)

du (Tablo 1, Şekil 1).

Gruplar ikili olarak serum progesteron düzeylerindeki artış ortalamaları yönünden karşılaştırıldıklarında; kontrol grubu ile hCG ve progesteron grubu arasındaki fark anlamlı iken ($p < 0.05$), kontrol grubu ile 17-hidroksiprogesteron kaproat grubu arasındaki fark anlamsız olarak bulundu ($p > 0.05$). Tedavi sonrası progesteron serum seviyesinin en fazla arttığı progesteron grubu ile hCG ve 17-hidroksiprogesteron kaproat grupları karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.05$). Tedavide başarıyı serum progesteron seviyesini 25 ng/ml üzerine çıkartmak olarak kabul edersek, progesteron grubunda 19, hCG grubunda 14, 17-hidroksiprogesteron kaproat grubunda ise 4 olguda progesteron seviyesi tedavi sonrası bu değer üzerine çıkmıştır. Kontrol grubunda ise bir hafta sonraki kontrolde hiçbir ol-

guda progesteron seviyesi 25 ng/ml'nin üzerine çıkmamıştır.

Çalışma grubundaki gebeliklerin 6'sı (%10) spontan düşükle sonuçlanmıştır. Bunlardan 2'si hCG grubunda, 4'ü ise 17-hidroksiprogesteron kaproat grubundaydı. Progesteron grubunda ise gebelik kaybı olmadı (Tablo 2).

Tartışma

Gebeliğin ilk trimesterinde azalmış progesteron düzeyi ile ilişkili olarak meydana gelen düşüklerde, korpus luteum fonksiyonunda yetersizlik, yetersiz hCG sekresyonu, salgılanan progesteronun endometriuma ulaşamaması veya endometrium reseptivitesinin düşüklüğü sorumlu tutulmaktadır. Progesterona cevap olarak endometriumda meydana gelen glikojen depolanması ve

desidual reaksiyon döllenmiş ovumun yuvalanması ve devamlılığı için uygun nutrisyonel şartları oluşturmaktadır. Eğer progesteron salgılanmasındaki veya doku yanıtındaki bir kusurdan dolayı gebelik ürününün yuvalandığı endometrial yatak gelişemez veya dejenere olursa gebelik düşükle sonuçlanabilmektedir. Bununla birlikte progesteron myometriyumda gebelik boyunca sarkoplazmik retikulumda kalsiyum tutulmasını sağlayarak uterin aktiviteyi azaltmaktadır. Bundan başka lizozomal membranları stabilize ederek, prostaglandin sentezi ve serbestleşmesini engellemektedir. Bu nedenle myometriyumun duyarlılığını azaltarak gebeliği koruyucu rol oynamaktadır. Aynı zamanda, progesteron, T-lenfositlerini baskılayarak gebelik ürününe karşı immün defans oluşmasını engellemektedir (4). Estrojenler uterus düz kas hücrelerinin membran potansiyelini azaltarak depolarizasyonunu artırırken, progesteron ise hücrede hiperpolarizasyon yapar ve depolarizasyonu güçleştirir (5).

Crooij ve arkadaşları (6) sekiz haftalık gebelerde progesteron sentezi için gerekli 3-betahidroksisteroid dehidrogenaz engelleyici epostane kullanımı ile %84 oranında gebeliklerin sonlandırılabilirliğini saptamışlardır. Prostaglandin etkisi ile RU-486'nin anti-progesteron etkisi kombine edildiğinde gebeliğin 9. haftasından önce, etkili ve güvenli bir düşük yaptırılabilir (7). Bu çalışmalar progesteronun gebeliğin devamında önemli rol oynadığını göstermektedir. Korpus luteum yetmezliği primer ve sekonder infertiliteye neden olabilir. Primer infertilite ya da implantasyonun olmadığı durumlarda korpus luteum yetmezliği oranı %5-15 civarındadır. Sekonder infertilite ya da tekrarlayan birinci trimestir düşüklerinde; implantasyonun zayıf olması ya da endometrial lökositlerin maternal rejeksiyonu engelleyememesi sonucu oluşmaktadır. Erken gebelik kayıplarında korpus luteum yetmezliğinin payı %35 civarındadır (8). Yaş ilerledikçe korpus luteum yetmezliği oranı artar. Bu nedenle 35 yaşın üstündeki kadınlarda bu durum sık görülmektedir (9).

Yükselen prolaktin, hipotalamustaki estradiol reseptörlerini bloke eder. Bu da feed-back mekanizmasını çalıştırmamakta ve LH pulsasyonunu bozmaktadır. Fredricsson ve arkadaşları (10) hiperprolaktinemi ve korpus luteum yetmezliği saptanan kadınlarda FSH/LH oranının normal kontrol olgu-

larına göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Bozulan FSH/LH oranı korpus luteum fonksiyonunu bozmaktadır. Tüm olgularımızın serum prolaktin düzeyi ortalaması 34,29 ng/ml iken en yüksek değer 86 ng/ml idi. Olgularımızda saptanan düşük progesteron düzeyi en azından bazı olgularda görülen yüksek prolaktin düzeyinin sonucu olabilir.

Düşük tehdidi altında bulunan gebeliklerin belirlenmesi ve önceden saptanmasında en etkili ve tek faktör serum progesteron değeridir (11). Tek bir serum progesteron değerinin normal ve patolojik gebelikleri ayırt etme konusunda önemli olduğu belirtilmektedir (12).

Hahlin ve arkadaşları çalışmalarında (13) erken gebelikte serum progesteron düzeyi < 20ng/ml olarak saptanan 34 hastadan 33 tanesinde (%97) gebelik ürünlerinin spontan rezolüsyona uğradığını saptamışlardır. Biz çalışma gruplarımızda serum progesteron konsantrasyonunun benzer düzeyde olmasına rağmen, düşük oranını %10 olarak saptadık. Bu sonuç seçilmiş hasta gruplarında uyguladığımız tedavinin etkinliğini ve gerekliliğini desteklemektedir.

Ovulasyondan iki hafta sonra plazma progesteron düzeyi 25 ng/ml kadardır. Bu değer 10.haftaya kadar sabit kalır. On ikinci haftadan sonra giderek artar (14). Gebeliğin ilk trimesterinde 20-30 ng/ml düzeyindedir. 25 ng/ml veya daha yüksek seviyelerde %98 oranında normal intrauterin gebelik mevcuttur. Bunun yanında 5 ng/ml ve altı ise yerleşimi ne olursa olsun gebeliğin canlı olmadığını göstermektedir (15,16).

Çalışmamızda serum progesteron düzeyi 25 ng/ml'nin altında olan gebelikleri düşük tehdidi kabul ederek tedavi gruplarına aldık. Normal intrauterin gebeliğin göstergesi olan 25 ng/ml değeri spontan ovulasyonla gebe kalan kadınlarda saptanmıştır. Her üç grupta da serum progesteron düzeylerinin, tedavi öncesine göre anlamlı olarak artış gösterdiğini saptadık ($p<0.05$). Kontrol grubunun bir hafta sonrası progesteron düzeyinde ise, ilk değerlerine göre fark anlamsız idi ($p>0.05$) (Tablo 1, Grafik 1). Tedavi grupları arasında ortalama serum progesteron düzeyini artırma açısından fark karşılaştırıldığında; $17,38\pm 4.77$ ng/ml artış ile en çok progesteron; $9,78\pm 3.68$ ng/ml artış ile ikinci

sırada hCG ve $4,34 \pm 5.04$ ng/ml artış ile 17-hidroksiprogesteron kaproat grubunda artış farkı bulundu. Gruplar arasında tedavi yararı açısından yapılan çapraz karşılaştırmada, progesteron grubu ve hCG grubu lehine anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Erken gebelikte korpus luteum yetmezliği tedavisinde en önemli hormon progesterondur. HCG korpus luteumda hormon üretimini uyardığı için seçilmektedir (17). Çalışma gruplarımız arasında en etkili tedavinin progesteron tedavisi olarak bulunması progesteron serum düzeyini arttırmak için korpus luteumu uyarmaktansa direkt olarak bu hormonun verilmesinin daha etkin olduğunu göstermektedir. HCG uyarısı ile elde edilen progesteron cevabının düşüklüğü bu hastalardaki korpus luteum fonksiyonundaki yetersizliğin bir sonucu olabilir.

Günde 25 mg'dan fazla progesteron tedavisinin endogen progesteron yapımını engellediği ve zigtun tubal transportunu yavaşlattığı bildirilmiştir (18). 7-10. haftalar arasında progesteron üretim dominansı korpus luteumdan plasentaya geçer ki, bu döneme "luteo-plasental shift" denir. Gebelik testi olumlu ise progesteron tedavisine başlanır. Bu tedavi plasenta progesteron üretimini tamamen üstleninceye kadar devam ettirilir (19). Eğer teka hücrelerinde bir anormallik yoksa hCG ampul de başarı ile kullanılabilir. hCG'nin yarılanma ömrü 24-36 saat olduğundan 3-4 günlük aralarla yapılan 1500-5000 İÜ dozluk tedaviler de yeterlidir (19).

Blumenfeld ve arkadaşlarının çalışmasında (20) korpus luteum yetmezliği olan infertil hastalara, üç günde bir tekrarlamalı hCG kullanılarak yapılan ovulasyon indüksiyonunda, tedavi sonrası serum progesteron düzeyi $38.1 \pm 10,8$ iken kontrol grubunda $15,7 \pm 10,5$ ng/ml olarak bulunmuştur. Tedavi grubunda gebelik oranı %64, kontrol grubunda %47 olarak bulunmuş ve tekrarlamalı hCG ampul verilmesinin, infertil hastalarda yeterli luteal faz desteği oluşturabileceği sonucuna varılmıştır. Erken embriyo nidasyonunu etkileyen ana faktörlerden biri korpus luteumun endokrin fonksiyonudur. Tekrarlamalı hCG ampul verilmesi, serum progesteron seviyesini anlamlı bir şekilde arttırdığını buldular, bu artan gebelik oranları ile orantılı idi.

Gebeliğin 10.haftasından önce serum progesteron seviyesi düşük bulunan gebelerde, parenteral progesteron uygulamasının progesteron seviyesini yükselterek spontan düşük olasılığını azaltabileceği düşüncesindeyiz. Alternatif olarak kullanılabilir olan hCG ise, etkisinin fonksiyonel bir korpus luteuma bağlı olması nedeniyle ikinci seçenek olarak tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bopp B, Shoupe D. Luteal phase defects. J Reprod Med 1993; 38:348-56.
2. Speroff L, Glass R.H, Kase N.G. The Endocrinology of Pregnancy. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore: Maryland, Williams Wilkins. 5th. ed. 1994: 251-90.
3. Hanger JH, Ancher DF, Macherese SG, et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. Obstet Gynecol 1983; 62:574.
4. Yen SSC. The endocrinology of pregnancy. In: Creasy R.K, Resnik R. eds. Maternal Fetal medicine. Philadelphia: WB Saunders Co. 1984: 331.
5. Helftenbein G, Misseyanni A, Hagen G, Peter W, Slater EP, Wiehle RD, et al. Expression of the uteroglobulin promoter in epithelial cell lines from endometrium. In; Bullettin C, Gurpide E eds. The primate endometrium. New York: The New York Academy of Sciences 1991: 69-79.
6. Crooij MJ, de Nooyer CC, Rao BR, Berends GT, Gooren LJ, Janssens J. Termination of early pregnancy by the 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor epostane. N Engl J Med 1988; 319: 813-7.
7. Cameron IT, Michae AF, Bird DT. Therapeutic Abortion in early pregnancy with antiprogesteron RU 486 alone or in combination with prostaglandin analogue. Contraception 1986; 34:459-69.
8. Darland NW. Infertility associated with luteal phase defect. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1985; 14: 212-7.
9. Wentz AC. Endometrium biopsy in the evaluation of infertility. Fertil Steril 1980; 33: 121.
10. Fredricsson B, Carlström K, Björk G, Messinis İ. Effects of prolactin and bromokriptin on the luteal phase in infertile women. Europe. J Obstet Gynecol Reprod Biol 1981; 11:319.
11. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Thomeycroft IH. Relaxin, CA 125, progesteron, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. Fertil Steril 1990; 53:1029-36.
12. McCord ML, Muram D, Busters JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. Single serum progesteron as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. Fertil Steril 1996; 66:513-6.
13. Hahlin M, Thorburn J, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. Hum Reprod 1995; 105:1223-7.

14. Jaffe RB. Endocrine physiology of the fetus and fetoplesantal unit. In: Yen SSC, Jaffe R.B. eds. Reproductive Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986: 237.
15. Gelder MS, Boots LR, Younger JB. Use of a single random serum progesterone value as a diagnostic aid for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55:497.
16. Hahlin M, Thorburn C, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Hum Reprod* 1995; 10:1223-27.
17. Szabo I, Szilagy A. Management of the habitual abortion. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119:462-6.
18. Cook CL, Schroder JA, Yussman MA, Sanfilips JS. Indication of luteal phase defect with clomifene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:613.
19. Zuspan F, Quilligan E. *Current Therapy in obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Saunders Company, 1994: 80-3.
20. Blumenfeld Z, Nahhas F. Luteal dysfunction in ovulation induction: The role of repetitive human chorionic gonadotropin supplementation during the luteal phase. *Fertil Steril* 1988; 403-7.