

Analiza sposobu porodu i stanu pourodzeniowego noworodków w ciążach po leczeniu progesteronem w I trymestrze

Analysis of the method of delivery and condition of the newborns of pregnant women who received progesterone treatment during the first trimester of pregnancy

© GinPolMedProject 1 (27) 2013

Artykuł oryginalny/Original article

MARTA ZASTAWNY¹, MARIUSZ ZIMMER²

¹ Studia doktoranckie Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik: dr hab. n. med. Mariusz Zimmer prof. UM

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

II Katedra i Klinika Ginekologii Położnictwa

Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

ul. Borowska 213 50-556 Wrocław,

tel. +48 71-733-14-00, fax. +48 71-733-14-09, e-mail: drtusia@yahoo.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2046/2284

Tabele/Tables 3

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 18

Received: 19.02.2013

Accepted: 08.03.2013

Published: 13.03.2013

Praca badawcza zrealizowana z projektu badawczego realizowanego w ramach badań własnych Uczelni (nr 1811)

This work was supported by a grant from the Medical University (no 1811)

Streszczenie

Wstęp. Progesteron jest hormonem steroidowym, który do około 10. tygodnia ciąży, jest produkowany przez ciało żółte, warunkując utrzymanie i prawidłowy rozwój wczesnej ciąży. W 8. tygodniu ciąży funkcję ciała żółtego stopniowo przejmują trofoblast i po 10. tygodniu staje się on podstawowym źródłem progesteronu, którego stężenie rośnie do końca ciąży.

Cel pracy. Analiza retrospektywna wyników położniczych u kobiet ciężarnych przyjmujących progestageny we wczesnej ciąży obejmująca ocenę sposobu odbicia porodu i stanu zdrowia noworodków w pierwszym badaniu neonatologicznym.

Material i metodyka. Badaniem objęto 214 kobiet, z których 114 przyjmowało preparaty progesteronu w I trymestrze ciąży i stanowiło grupę badaną, natomiast 100 ciężarnych stanowiło grupę kontrolną. Dokonano porównania sposobu odbicia porodu w obu grupach wraz z oceną pourodzeniową noworodków.

Wyniki. Na podstawie otrzymanych wyników nie stwierdzono różnic w czasie, sposobie ukończenia ciąży oraz w ocenie stanu noworodków w pierwszym badaniu neonatologicznym w obu badanych grupach kobiet.

Wnioski. Stosowanie preparatów progesteronu w I trymestrze ciąży nie wpływa na sposób porodu i stan pourodzeniowy noworodków. Nie stwierdzono wpływu progesteronu stosowanego w I trymestrze ciąży na wystąpienie wad wrodzonych dzieci.

Słowa kluczowe: progesteron; poród; noworodek

Summary

Introduction. Progesterone is a steroid hormone produced by corpus luteum until approx. 10th week of pregnancy. It is responsible for maintenance and development of early pregnancy. In the 8th week of pregnancy the function of corpus luteum is taken over by trophoblast and after the 10th week of pregnancy trophoblast is the main source of progesterone. The concentration of progesterone increases gradually until the end of pregnancy.

The Aim. The aim of the study is to present pregnancy outcome, including condition of the newborns, in a group of pregnant women who received progesterone treatment during the first trimester of pregnancy.

Material and methods. A total of 214 women were enrolled for the study. 114 pregnant women who received progesterone in early pregnancy (study group) and 100 pregnant women who

received no treatment during pregnancy (control group). We compare the pregnancy outcome, including condition of the newborns across both groups.

Results: We found no significant differences between the groups with regard to the incidence of preterm labor, Caesarean section or disorders in first neonatal examination of newborns.

Conclusions. Progesterone treatment in the first trimester of pregnancy does not influence the method of delivery and does not impact the newborn's state. Receiving progesterone in the early pregnancy does not increase the incidence of congenital abnormalities between newborns.

Key words: progesterone; labor; newborn

WSTĘP

Progesteron jest hormonem steroidowym, który do około 10. tygodnia ciąży, jest produkowany przez ciało żółte, warunkując utrzymanie i prawidłowy rozwój wczesnej ciąży. W 8. tygodniu ciąży funkcję ciała żółtego stopniowo przejmuje trofoblast i po 10. tygodniu staje się on podstawowym źródłem progesteronu, którego stężenie rośnie do końca ciąży. Główne działanie pro ciążowe progesteronu polega na inicjacji szeregu przemian endometrium mające na celu prawidłową implantację i dalszy rozwój zarodka, obniżenie kurczliwości mięśnia macicy, wpływ na gruczoły piersiowe przygotowując do laktacji oraz działanie immunomodulacyjne [2].

Progesteron poprzez czynnik PIBF wywiera działanie immunomodulacyjne promując aktywność odpowiedzi Th2, która ma ochronny wpływ na przebieg ciąży, oraz hamuje aktywność cytotoksyczną komórek NK w kierunku komórek trofoblastu. W sytuacji niedoboru progesteronu następuje zwiększenie aktywności komórek NK oraz przewaga cytokin odpowiedzi Th1, które związane są w większym ryzykiem poronienia [3].

W położnictwie obecnie powszechnie stosowane są progestageny, szczególnie w profilaktyce i leczeniu poronień oraz w prewencji porodów przedwczesnych u ciężarnych z grupy podwyższonego ryzyka oraz w ciążach po IVF [4]. Wśród preparatów progesteronu można wyróżnić dwie zasadnicze grupy zawierające progesteron naturalny lub syntetyczny. Do pierwszej grupy zaliczamy powszechnie stosowany w położnictwie mikronizowany progesteron i dydrogesteron, natomiast do grupy preparatów zawierających syntetyczny progesteron – pochodne 17-hydroksyprogesteronu [5].

Pomimo licznych badań dotyczących skuteczności suplementacji progesteronu we wczesnej ciąży brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność terapii progesteronem w prewencji i leczeniu zagrażającego poronienia i jednocześnie wpływu jego stosowania na dalszy przebieg i sposób rozwiązania ciąży oraz stan pourodzeniowy noworodków [5].

CEL PRACY

Celem pracy była analiza kobiet ciężarnych przyjmujących progesteron we wczesnej ciąży oraz sposobu ukończenia ich ciąży wraz z oceną stanu zdrowia noworodków w pierwszym badaniu neonatologicznym.

INTRODUCTION

Progesterone is a steroid hormone produced by corpus luteum until approx. 10th week of pregnancy. It is responsible for maintenance and development of early pregnancy. In the 8th week of pregnancy the function of corpus luteum is taken over by trophoblast and after the 10th week of pregnancy trophoblast is the main source of progesterone. The concentration of progesterone increases gradually until the end of pregnancy. The main functions of progesterone during pregnancy include initiation of various changes in endometrium allowing normal implantation and further development of the embryo, reduction of contractility of the uterine muscle, preparation of breasts for lactation and immunomodulative properties [2].

Progesterone, through PIBF factor, acts as an immunomodulator and promotes Th2 response that is protective for pregnancy. Simultaneously, it inhibits the cytotoxic activity of NK cells against trophoblast. In case of progesterone insufficiency, increased activity of NK cells and Th1 cytokine response are observed that correlate with increased risk of miscarriage [3].

Nowadays progestagens are widely used in obstetrics, mainly as a prophylaxis and treatment of miscarriages and premature delivery in high risk patients as well as in IVF pregnancies [4]. There are two types of progesterone: natural and synthetic. The first group include widely used in obstetrics micronized progesterone and dydrogesterone, while the synthetic gestagens include 17-hydroxyprogesterone derivatives [5].

Although there are many studies assessing the efficacy of progesterone supplementation in early pregnancy, there is no convincing proof confirming the efficacy of progesterone therapy in prevention and treatment of threatened miscarriage and the influence of this drug on the course of the pregnancy, route of the delivery and newborn state after the delivery [5].

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to analyze the status of pregnant women who took progesterone in the early pregnancy including the route of delivery and the condition of the newborn at the first neonatal examination.

MATERIAŁ I METODYKA

Materiał badawczy obejmował kobiety ciężarne w ciąży pojedynczej, które odbyły poród w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii we Wrocławiu w latach 2009 – 2010. Pierwszą grupę stanowiło 114 kobiet, które tylko we wczesnej ciąży, z różnych powodów, stosowały preparaty progesteronu w dawkach terapeutycznych, bez stosowania innych leków na podtrzymanie ciąży w późniejszym okresie (grupa badawcza). Kobiety ciężarne donosiły ciążę do okresu powyżej 31. tygodnia ciąży. Ciężarne, które rodziły przed 31. tygodniem ciąży nie kwalifikowały się do powyższej analizy. Grupę kontrolną stanowiło 100 kobiet ciężarnych o przebiegu fizjologicznym ciąży, które nie stosowały żadnych leków, w tym również progesteronu.

U wszystkich kobiet został przeprowadzony dokładny wywiad dotyczący przyjmowania preparatów progesteronu w ciąży: z jakiego powodu, od którego tygodnia ciąży i jak długo były stosowane. Uzyskane informacje uzupełniano i w razie potrzeby weryfikowano o dane medyczne zamieszczone w karcie ciąży oraz dokumentacji medycznej zawartej w historii choroby. Dodatkowo dane dotyczące daty i sposobu porodu, a w przypadku cięć cesarskich wskazań, uzyskano z historii chorób. Na podstawie dokumentacji medycznej otrzymano również informacje dotyczące pierwszego badania neonatologicznego noworodka z uwzględnieniem masy, płci, gazometrii z tętnicy pępowinowej po urodzeniu, punktacji w skali Apgar oraz ewentualnych cech patologicznych stwierdzanych u noworodka.

WYNIKI

W badanej grupie średnia wieku kobiet badanych wynosiła 31 lat i nie odbiegała od średniego wieku z grupy kontrolnej wynoszącego 30,5. Średni czas trwania ciąży w grupie badawczej wyniósł 38 tygodni, co w porównaniu z grupą kontrolną (39 tygodni) nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie. Średni czas stosowania progesteronu przez pacjentki z grupy badawczej wynosił 9,5 tygodnia, a rozpoczęcie leczenia średnio przypadło na 7. tydzień ciąży. Zakończenie stosowania progesteronu w grupie badawczej nie przekroczyło 13. tygodnia ciąży. Rozkład liczby ciąż i porodów w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie. Jedynie w grupie badawczej 6 (5%) przypadków było po zapłodnieniu IVF, gdzie progesteron podawano zapobiegawczo według przyjętego schematu postępowania, oraz liczba poronień powyżej 3. w grupie badawczej wystąpiła w dwóch przypadkach w porównaniu z brakiem takiej sytuacji w grupie kontrolnej. Biorąc powyższe pod uwagę przyjęto, że dwie grupy były porównywalne, różniąc się jednym parametrem tj. przyjmowaniem progesteronu do 13. tygodnia ciąży. Charakterystykę grup przedstawia tabela 1.

Leczenie preparatami progesteronu w 86 (75%) przypadkach zostało wdrożone z powodu stwierdzanych objawów zagrażającego poronienia, w tym u 15 (13%)

MATERIAL AND METHODS

Pregnant women who delivered a single baby in Gynecology, Obstetrics and Neonatology Clinic in Wrocław between 2009 and 2010 were included to the study. The first group consisted of 114 women who had a history of therapeutic doses of progesterone administration only in the early pregnancy (for various reasons) with no further therapy of threatened miscarriage (studied group). The women gave birth after 31st week of pregnancy. The women who delivered before 31st week of pregnancy were excluded from the analysis. Control group consisted of 100 women with physiological pregnancy that did not use any drugs including progesterone.

All women were subjected to detailed anamnesis to obtain information regarding the administration of progesterone during pregnancy (indications, when the therapy started and finished). The data obtained during anamnesis were supplemented and verified with data derived from medical records, if needed. Additional data regarding date and delivery route as well as indications for cesarean section if performed, were obtained from medical records. In addition, the information on the first neonatal examination of the newborn including body mass, sex, umbilical artery gasometry after birth, Apgar score and potential pathological features seen in the newborn were obtained from medical records.

RESULTS

Mean age of patients in the studied group was 31 and was similar to the mean age in the control group (30.5). Mean duration of pregnancy in the studied group was 38 weeks, and was not statistically different from the duration observed in control group (39 weeks). Mean duration of progesterone treatment in the studied group was 9.5 weeks. The treatment was initiated in approx. 7th week of pregnancy. Progesterone treatment was ceased before 13th week of pregnancy. The distribution of the number of pregnancies and deliveries in both groups did not differ statistically. The only difference was 6 cases (5%) of pregnancies after IVF in the studied group, in which progesterone was administered as a prophylactic agent according to the recommended protocol. In addition a single patient in the studied group had a history of more than 3 miscarriages while in the control group there was no such case. Taking the above into consideration we assumed, that the studied and control groups were comparable and the only parameter that differed was the administration of progesterone up to 13th week of pregnancy. The characteristic of the groups is described in Table 1.

ciężarnych wystąpiły słabe bóle podbrzusza, 25 (22%) kobiet zgłaszało plamienia, w 1 (1%) przypadku stwierdzano występowanie krwiaka podkosmówkowego w badaniu ultrasonograficznym. W 15 (13%) przypadkach obserwowano plamienia z towarzyszącym bólem podbrzusza, a u 23 (20%) badanych jednocześnie stwierdzano plamienia z dróg rodnych i krwiaka podkosmówkowe w badaniu USG. W 7 (6%) przypadkach występowały: słabo nasilne bóle podbrzusza, plamienia i obecność krwiaków podkosmówkowych.

Leczenie progesteronem w badanej grupie u 14 (12%) kobiet podjęto z uwagi na obciążony wywiad położniczy tj: poronienia w wywiadzie oraz wiek ciężarnej powyżej 35 lat. W 6 (5%) przypadkach stosowano progesteron w ciąży po IVF, natomiast w 8 (7%) przypadkach stosowany był progesteron bez uchwytnej przyczyny. Wśród 45. ciężarnych w grupie badawczej obciążonych, co najmniej jednym poronieniem w wywiadzie, u 34 (76%) wystąpiły objawy zagrażającego poronienia, u pozostałych 11 (24%) nie stwierdzono niepokojących objawów.

Analiza porodów u kobiet ciężarnych przyjmujących progesteron we wczesnej ciąży wykazała, że 76 (67%) ciężarnych urodziło poprzez cięcie cesarskie, a 38 (33%) siłami natury. W grupie kontrolnej 58 (58%) ciężarnych urodziło przez cięcie cesarskie, u pozostałych 42 (42%) pacjentek odbył się poród siłami natury.

W grupie badawczej w 90 (79%) przypadkach poród odbył się o czasie (TERM), w 16 (14%) badanych wystąpił poród przedwczesny (PREM), a 8 (7%) ciężarnych urodziło po terminie porodu (POST). Natomiast w grupie kontrolnej poród o czasie (TERM) odbył się u 80 (80%) ciężarnych, 13 (13%) ciężarnych urodziło przedwcześnie (PREM), a poród po terminie porodu (POST) odbył się u 7 (6%) ciężarnych (brak różnic znamienych statystycznie).

The treatment with progesterone in 86 (75%) of cases was implemented because of symptoms of threatened miscarriage, including 15 (13%) women with mild hypogastric pain, 25 (22%) with bleeding, 1 (1%) with ultrasound signs of subchorionic hematoma. In 15 (13%) cases bleeding with concomitant hypogastric pain were observed, while in 23 (20%) patients genital tract bleeding with ultrasound signs of subchorionic hematoma were noted. In 7 (6%) of cases moderate hypogastric pain, bleeding and signs of subchorionic hematoma were observed.

In 14 (12%) of women in the studied group progesterone treatment was administered because of bad obstetrical history including the history of miscarriages and maternal age over 35 years. In 6 (5%) of cases progesterone was administered because of IVF procedures, while in 8 (7%) there were no noticeable indications for progesterone treatment. Among 45 pregnant women in the studied group with bad obstetrical history (with at least single miscarriage history), 34 (76%) had symptoms of threatened miscarriage while in the remaining 11 (24%) no alarming symptoms were observed.

The analysis of deliveries in women on progesterone therapy in the early pregnancy showed that 76 (67%) of patients had cesarean section while 38 (33%) - vaginal delivery. In control group 58 (58%) patients had cesarean section while 42 (42%) had vaginal delivery.

In the studied group 90 (79%) patients had full term delivery (TERM), 16 (14%) patients had premature delivery (PREM) while 8 (7%) had post-term delivery (POST). On the other hand, in control group 80 (80%) patients had full term delivery, 13 (13%) patients had premature delivery (PREM) while 7 women (6%) had post-term delivery (POST) (no statistically significant differences were observed).

Tab. 1. Charakterystyka grupy badawczej i kontrolnej

Charakterystyka	Grupa badawcza	Grupa kontrolna
Liczba pacjentek	114	100
Wiek	31	30,5
Czas trwania ciąży (średni)	38 tygodni	39 tygodni
Pierworódki	42	37
Wieloródki	72	63
1 poronienie w wywiadzie	34	13
2 poronienia w wywiadzie	9	2
3 i więcej poronień w wywiadzie	2	0
Ciąża po IVF	6	0

Tab. 1. Characteristic of the studied and control groups

Characteristic	Studied group	Control group
Number of patients	114	100
Age	31	30.5
Mean gestational age	38 weeks	39 weeks
Primiparas	42	37
Multiparas	72	63
History of 1 miscarriage	34	13
History of 2 miscarriages	9	2
History of 3 and more miscarriages	2	0
IVF pregnancy	6	0

Głównymi wskazaniami do wykonania cięcia cesarskiego w grupie badawczej były: stan po cięciu cesarskim (22), zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu oceniana na podstawie monitoringu KTG (20), wskazania pozapolożnicze do cięcia cesarskiego (10), nieprawidłowe położenie lub ułożenie płodu (9), dysproporcja matczyno – płodowa (3), nieprawidłowości anatomiczne narządu rodnego (3), odklejanie się łożyska (2), nieskuteczna prowokacja porodu (2), brak postępu porodu (2), płód makrosomiczny z kwalifikacją do cięcia elektywnego (2), zagrażająca infekcja wewnątrzmaciczna (1). W grupie kontrolnej rozwiązanie przez cięcie cesarskie wykonano z powodu: stanu po cięciu cesarskim (20), zagrażającej wewnątrzmacicznej zamartwicy płodu ocenianej na podstawie monitoringu KTG (16), wskazań pozapolożniczych do cięcia cesarskiego (8), nieprawidłowego położenia lub ułożenia płodu (6), braku postępu porodu (2), niewspółmierności porodowej (2), płodu makrosomicznego z kwalifikacją do cięcia elektywnego (1), przedwczesnego odklejenia się łożyska (1), nieskutecznej prowokacji porodu (1) i nieprawidłowości anatomicznych narządu rodnego (1). Porównanie wskazań do cięć w obu grupach nie wykazało różnic istotnych statystycznie. Wskazania do cięcia cesarskiego w obu grupach przedstawia tabela 2.

Analiza stanu noworodkowego wykazała średnią masę noworodków urodzonych przez matki z grupy badawczej odpowiednio w PRET: 2263g, TERM: 3394 g, POST: 3711g, natomiast u noworodków urodzonych

The main indications for cesarean section in the studied group included: the history of cesarean section (22), threatened intrauterine asphyxia observed in CTG monitoring (20), non-obstetrical indications for cesarean sections (10), abnormal position or presentation (9), maternal-fetal disproportion (3), anatomical abnormalities of the genital tract (3), placental abruption (2), ineffective labor induction (2), failure to progress in labor (2), elective cesarean section due to fetal macrosomy (2), threatened intrauterine infection (1). In the control group cesarean section was performed because of the history of cesarean section (20), threatened intrauterine asphyxia observed in CTG monitoring (16), non-obstetrical indications for cesarean sections (8), abnormal position or presentation (6), failure to progress in labor (2), maternal-fetal disproportion (2), fetal macrosomy (1), placental abruption (1), ineffective labor induction (1) and anatomical abnormalities of the genital tract (1). The comparison of indications for cesarean section in both groups showed no statistically significant differences. The indications for cesarean sections in both groups are presented in Table 2.

The analysis of neonatal status in respective subgroups revealed that in the studied group birth weight was PRET: 2263g, TERM: 3394 g, POST: 3711g while in the control group - PRET: 2360g, TERM: 3453 g, POST: 3702g.

Tab. 2. Wskazania do cięcia w grupie badawczej i kontrolnej

Wskazanie do cięcia cesarskiego	Grupa badawcza	Grupa kontrolna
Stan po cięciu cesarskim	22	20
Zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu	20	16
Wskazania pozapolożnicze do cięcia cesarskiego	10	8
Nieprawidłowe położenie lub ułożenie płodu	9	6
Dysproporcja matczyno – płodowa	3	2
Nieprawidłowości anatomiczne narządu rodnego	3	1
Odklejanie się łożyska	2	1
Nieskuteczna prowokacja porodu	2	1
Brak postępu porodu	2	2
Płód makrosomiczny	2	1
Zagrażająca infekcja wewnątrzmaciczna	1	0

Tab. 2. Indications for cesarean section in the studied and control groups

Indications for cesarean section	Studied group	Control group
History of cesarean section	22	20
Threat of intrauterine asphyxia	20	16
Non-obstetrical indications for cesarean section	10	8
Abnormal position or presentation	9	6
Maternal-fetal disproportion	3	2
Anatomical abnormalities of the genital tract	3	1
Placental abruption	2	1
Ineffective labor induction	2	1
Failure to progress in labor	2	2
Fetal macrosomia	2	1
Threat of intrauterine infection	1	0

przez matki z grupy kontrolnej w PRET: 2360g, TERM: 3453 g, POST: 3702g.

Średnia punktacja w skali Apgar w 1 minucie życia noworodków zarówno w grupie badawczej, jak i kontrolnej wynosiła w PRET: 7, TERM: 9, POST: 9.

Po porodzie średnia wartość pH krwi pępowinowej w gazometrii z krwi tętniczej, w grupie badawczej wnosila w PRET: 7,21, w TERM: 7,31, POST: 7,34, natomiast w grupie kontrolnej wnosila w PRET: 7,25, w TERM: 7,35, POST: 7,32.

Na podstawie pierwszego badania neonatologicznego 114 noworodków z grupy badawczej stwierdzono: w PRET w 8 (7%) przypadkach cechy wcześniactwa, hipotrofię u 1 (1%) noworodka, natomiast w 4 (3%) przypadkach cechy wcześniactwa i hipotrofii, a w 1 (1%) przypadku całkowity rozszczep wargi i podniebienia. W TERM u 2 (1%) noworodków stwierdzono cechy wcześniactwa oraz w 1 (1%) przypadku u noworodka płci męskiej rozpoznano spodziewstwo. W podgrupie POST w 9 (8%) przypadkach stwierdzono cechy przenoszenia natomiast u 1 (1%) noworodka rozpoznano cechy hipotrofii. W grupie kontrolnej u 100 noworodków stwierdzono w PRET cechy wcześniactwa w 5 (5%) przypadkach, hipotrofię u 2 (2%) noworodków, natomiast w 2 (2%) przypadkach cechy wcześniactwa i hipotrofii. W TERM u 1 (1%) noworodka stwierdzono cechy hipotrofii. W podgrupie POST w 6 (6%) przypadkach stwierdzono cechy przenoszenia. Na podstawie powyższych wyników nie stwierdza się różnic stanu noworodkowego w pierwszym badaniu neonatologicznym w obu grupach (tab.3.).

Mean Apgar score in the 1st minute of life was similar in the studied and control group - PRET: 7, TERM: 9, POST: 9.

After delivery mean value of blood pH in umbilical artery gasometry in the studied group was PRET: 7.21, TERM: 7.31, POST: 7.34, while in the control group - PRET: 7.25, w TERM: 7.35, POST: 7.32.

On the basis of the first neonatal examination of 114 newborns in the studied group the following observations were made in the studied group: PRET in 8 (7%) of cases signs of prematurity, hypotrophy in 1 (1%) newborn, whereas in 4 (3%) cases signs of both prematurity and hypotrophy, and in 1 (1%) case total orofacial cleft defect. In 2 (1%) newborns from the TERM subgroup signs of prematurity were observed and in 1 (1%) male newborn hypospadias was present. In POST subgroup signs of post-term infants were observed in 9 (8%) newborns, whereas in 1 (1%) newborn hypotrophy was observed. In 100 newborns from the control group qualified to PRET subgroup signs of prematurity were observed in 5 (5%) cases, hypotrophy in 2 (2%) cases while both prematurity and hypotrophy in 2 (2%) cases. In TERM subgroup 1 (1%) newborn had signs of hypotrophy. In POST subgroup signs of post-term infants were observed 6 (6%) newborns. On the basis of the above results we did not observe any differences in neonatal state in the first neonatal examination in both groups (Table 3).

Tab. 3. Porównanie stanu noworodków w pierwszym badaniu neonatologicznym

Stan noworodków	Grupa badawcza			Grupa kontrolna		
	PREM	TERM	POST	PREM	TERM	POST
Średnia masa	2263g	3394g	3711g	2360g	3453g	3702g
Skala APGAR	7	9	9	7	9	9
Gazometria	7,21	7,31	7,34	7,25	7,35	7,32
Cechy wcześniactwa	8	2	0	5	0	0
Cechy hipotrofii	1	0	1	2	1	0
Cechy wcześniactwa i hipotrofii	4	0	0	2	0	0
Cechy przenoszenia	0	0	9	0	0	6
Rozszczep podniebienia	1	0	0	0	0	0
Spodziewstwo	0	1	0	0	0	0

Tab. 3. The comparison of the newborns status in the first neonatal examination

Newborns status	Studied group			Control group		
	PREM	TERM	POST	PREM	TERM	POST
Mean mass	2263 g	3394 g	3711 g	2360 g	3453 g	3702 g
APGAR scale	7	9	9	7	9	9
Gasometry	7.21	7.31	7.34	7.25	7.35	7.32
Signs of prematurity	8	2	0	5	0	0
Signs of hypotrophy	1	0	1	2	1	0
Signs of prematurity and hypotrophy	4	0	0	2	0	0
Signs of post-term infant	0	0	9	0	0	6
Cleft palate	1	0	0	0	0	0
Hypospadias	0	1	0	0	0	0

DYSKUSJA

Terapeutyczne zastosowanie preparatów progesteronu u kobiet ciężarnych we wczesnej ciąży opiera się na działaniu gestagenu, które warunkuje prawidłowe zagnieżdżenie się i dalszy rozwój ciąży. Wyniki badań przedstawione między innymi w klasycznych doświadczeniach Caspo, podają, iż usunięcie jajnika lub samego ciała żółtego w okresie przed 7-8. tygodniem ciąży skutkuje jej poronieniem, natomiast ten sam zabieg po 8. tygodniu ciąży nie ma wpływu na dalszy jej przebieg [6]. Badania te dowodzą, jak kluczową rolę odgrywa progesteron w utrzymaniu i rozwoju ciąży.

Bardzo ważnym elementem działania pro ciążowego progesteronu, będący w ostatnich latach przedmiotem wielu analiz naukowych, jest jego wpływ na układ immunologiczny. Istnieje wiele dowodów na to, że progesteron indukując przewagę odpowiedzi Th2 może pełnić funkcję w tworzeniu prawidłowej równowagi immunologicznej we wczesnym okresie ciąży, tak aby jej przebieg był prawidłowy [7]. Szacuje się, że poronienia samoistne dotyczą około 15 – 20 % ciąż i jest to najczęstsze powikłanie ciąży. Przyczyn poronień samoistnych jest wiele i większości przypadków mają one podłoże genetyczne, infekcyjne, anatomiczne lub endokrynologiczne. W około 45% przypadków poronień nie udaje się ustalić przyczyny [8,9]. Uważa się, że poronienia o niewyjaśnionej etiologii, mogą stanowić przypadki, w których mogło mieć wpływ nieprawidłowe poronne działanie odpowiedzi immunologicznej matki w kierunku potencjalnych antygenów płodu.

Zgodnie ze standardem postępowania zasadna jest suplementacja progesteronu w przypadku niewydolności ciała żółtego, technik wspomaganego rozrodu oraz objawów zagrażającego poronienia. Jednakże należy zaznaczyć, że znane są przypadki utrzymania ciąży pomimo bardzo niskich poziomów progesteronu, co może świadczyć dodatkowo o różnicach osobniczych wrażliwości na jego niedobór [10,11].

W badaniach własnych średni okres zastosowania terapii progesteronem przypadał na 7. tydzień ciąży i w większości przypadków leczenie zostało wdrożone z powodu objawów zagrażającego poronienia (75%). Znaczące wydaje się także, że wśród ciężarnych z wywiadem obciążonym, co najmniej jednym poronieniem, w przeważającej większości (76%) wystąpiły objawy zagrażającego poronienia. Wyniki te mogą sugerować, że prawdopodobną przyczyną zagrażającego poronienia w tych przypadkach mogła być niedomoga lutealna i obniżony poziom progesteronu, którego suplementacja dała szansę na donoszenie ciąży. Nie wykazano różnic w sposobie ukończenia ciąży między obiema grupami.

Innym ważnym aspektem powszechnego stosowania progesteronu we wczesnej ciąży jest jego bezpieczeństwo. W wielu przypadkach jest on zalecany przez lekarzy bez uchwytnej przyczyny. Natomiast, jak w przypadku każdego leku stosowanego w ciąży, należy uwzględnić jego ewentualny wpływ na rozwijający

DISCUSSION

Therapeutic use of progesterone in women in the early pregnancy is based on the gestagen activity of the drug that allows implantation of the embryo and further development of the pregnancy. The results of classical experiments performed by Caspo showed that resection of the ovary or corpus luteum before 7th-8th week of pregnancy lead to miscarriage while the same procedure performed after 8th week of pregnancy does not influence the course of pregnancy [6]. These studies confirmed the key role of progesterone in the maintenance and development of pregnancy.

One of the most important features of pregnancy-protective effects of progesterone that was studied by many authors recently is its influence on immune system. There are much evidence showing that progesterone promotes Th2 response and may play a role in the development of immunological balance in the early pregnancy leading to normal course of pregnancy [7]. It is estimated that spontaneous miscarriages affect approx. 15-20% of pregnancies and it is the most common pregnancy complication. Spontaneous miscarriages might be caused by various factors and in the majority of cases genetic, infectious, anatomical or endocrinological problems are involved. It is impossible to determine the cause of approx. 45% of miscarriages [8,9]. It is assumed that miscarriages of unknown etiology might be caused by abnormal, abortive activity of mother's immune response against fetal antigens.

According to standard procedures, progesterone should be administered in case of corpus luteum insufficiency, assisted reproductive technology usage and symptoms of threatened miscarriage. However, it should be emphasized that there are cases of pregnancy development in women with very low progesterone levels. It may suggest that there are individual differences in sensitivity to progesterone deficiency [10,11].

In our material mean time of progesterone treatment was 7th week of pregnancy and in the majority of cases the treatment was administered because of threatened miscarriage symptoms (75%). Moreover, in the majority of cases (76%) the symptoms of threatened miscarriage were observed in women with bad obstetric history, at least single miscarriage. These results might suggest that in these cases the probable cause of threatened miscarriage was luteal insufficiency and decreased level of progesterone. In consequence, progesterone supplementation allowed full term delivery. No differences in route of the delivery were observed between the studied groups.

Other important aspect of common use of progesterone in the early pregnancy is safety. In many cases progesterone is prescribed by doctors with no noticeable reason. However, similarly to other drugs used during pregnancy, we should consider its potential influence on developing embryo. As early as in 1960s

się płód. Już w latach 60. przeprowadzono badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodnych progesteronu. Wówczas wyniki badań sugerowały niekorzystny wpływ na występowanie wad wrodzonych oraz maskulinizację płodów żeńskich. Z tego powodu w 1977 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaleciła ograniczenie stosowania progesteronu w ciąży. Jednakże późniejsze badania opierające się na dużej liczbie badanych nie potwierdziły teratogennego wpływu pochodnych progesteronu na płód [12]. Badania opublikowane przez Katz i wsp. w 1985 roku obejmowały 1608 noworodków, których matki otrzymywały pochodne progesteronu, głównie medroksyprogesteron i 1146 noworodków urodzonych przez matki nie przyjmujących preparatów progesteronu w ciąży. Badanie noworodków przeprowadzone w pierwszych dniach życia ze szczególnym uwzględnieniem występowania wad anatomicznych nie wykazały różnicy w odsetku stwierdzanych wad w obydwu grupach [13]. W innej pracy opublikowanej przez Wilsona i wsp. odnośnie stosowania hormonów płciowych w ciąży również nie stwierdzono ich wpływu na występowanie wad u potomstwa [14]. Natomiast badanie opublikowane przez Ramana-Wilmsa i wsp. wykazało brak wpływu stosowania hormonów płciowych na wady zewnętrznych narządów płciowych [15]. W oparciu o te doniesienia w 1999 roku FDA zmieniło swoje stanowisko i odwołało nakaz ostrzegania przez producentów preparatów progesteronu o możliwym negatywnym wpływie na występowanie wad wrodzonych u potomstwa [12]. Należy jednak pamiętać, że badań i publikacji odnośnie wpływu leków hormonalnych na płód jest stosunkowo niewiele, a trudności w interpretacji wyników polegają głównie na mnogości stosowanych przez ciężarne preparatów, zmienności dawek oraz okresu ich stosowania [16].

W prezentowanym materiale u 1/114 noworodka stwierdzono występowanie całkowitego rozszczepu wargi i podniebienia, a w 1/114 przypadku w noworodka płci męskiej- spodziewtwa. Różnice w tych pojedynczych przypadkach nie pozwalają znaleźć jakiegokolwiek związku stosowania progesteronu z wystąpieniem tych wad. Częstość występowania rozszczepu wargi i podniebienia stwierdza się średnio u 0,42-2/1000 noworodków [17]. Z uwagi na stosunkową małą liczebność grupy badanej w stosunku do częstości występowania tej wady oraz wpływ czynników genetycznych i środowiskowych na jej występowanie, nie można ocenić czy częstość wad twarzoczaszki jest wyższa u noworodków urodzonych przez matki stosujące progesteron we wczesnej ciąży.

Spodziewtwa jest wadą zewnętrznych narządów płciowych, która rozpoznawana jest u 3-8/1000 urodzonych chłopców [18]. W badanej grupie nie stwierdzono częstszego występowania spodziewtwa u noworodków płci męskiej.

the first studies concerning the safety of progesterone derivatives were performed. The results of these studies suggested that progesterone exerts negative impact on congenital defects and female fetuses' masculinization. Because of this reason, in 1977 Food and Drug Administration (FDA) recommended to limit the use of progesterone during pregnancy. However, further studies based on large number of patients did not confirm teratogenic activity of progesterone derivatives [12]. The studies published in 1985 by Katz et al. concerned 1608 newborns whose mothers were treated with progesterone derivatives (mainly medroxyprogesterone) and 1146 newborns whose mother did not take any progesterone derivatives during pregnancy. Neonatal examination performed in the first days of life (particularly considering anatomical defects) did not reveal any differences between the frequencies of anatomical defects in both groups [13]. In other study published by Wilson et al. regarding the use of sex hormones during pregnancy, no influence on the risk of congenital defects in offspring was observed [14]. Moreover, the study performed by Raman-Wilms et al. showed no influence of sex hormones used during pregnancy on the external genital organs defects [15]. On the basis of the results of these studies, in 1999 FDA changes the recommendations and canceled the order to warn against potential negative influence of progesterone on the development of congenital defects in offspring [12]. It should be remembered, however, that there is still few studies and publications regarding the influence of hormonal drugs on fetus. Moreover, these studies are difficult to interpret because of the variety of drugs used by pregnant women, varying doses and different time of administration [16].

In the material presented here, orofacial cleft defect was observed in 1/114 of newborns while in 1/114 male newborn a case of hypospadias was noted. As these defects appeared as isolated, single cases we could not conclude about any relationship between progesterone administration and congenital defect. The frequency of orofacial cleft defects is observed in approx. 0.42-2/1000 newborns [17]. Because of relatively low number of patients in the studied group in comparison to the frequency of the defect and the influence of genetic and environmental factors on the development of the defect we were unable to determine if the use of progesterone during pregnancy increase the risk of orofacial defects in newborns.

Hypospadias is a defect of external sexual organs that is observed in approx. 3-8/1000 of male newborns [18]. We did not observe increased risk of hypospadias in male newborns in the studied group.

WNIOSKI

1. Stosowanie preparatów progesteronu w I trymestrze ciąży nie wpływa na sposób porodu i stan pourodzeniowy noworodków.
2. Stosowanie progesteronu w I trymestrze ciąży nie wpływa na wystąpienie wad wrodzonych u dzieci.

CONCLUSIONS

1. Progesterone administered in the first trimester of pregnancy does not influence the route of delivery or neonatal status just before the delivery.
2. Administration of progesterone in the first trimester of pregnancy does not induce any inborn defects.

Piśmiennictwo / References:

1. **Speroff L, Fritz M.** Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność. Wydanie Polskie, 2007.
2. **Skalba P.** Ginekologia Endokrynologiczna. Wydawnictwo PZWL Warszawa, 2008.
3. **Chao KH, Yang YS, Ho HN et al.** Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in amembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1995;34:274-280.
4. **Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M et al.** Progesterone and pregnancy. *Curr Opin. Obstet Gynecol* 2005;17:598-600.
5. **Özlü T, Güngör AC, Emine M et al.** Use of progestogens in pregnant and infertile patients. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:495-503.
6. **Caspo AI:** The „seesaw” theory of the regulatory mechanism of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121(4): 578-81.
7. **Druckmann R.** Long term use of progestogens – getting the balance right: Molecular biology and the endometrium. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23(S1): 53-61.
8. **Kalinka J, Szekeres-Bartho J.** The Impact of Dydrogesterone supplementation on Hormonal Profile and Progesterone – induced Blocking Factor Concentrations in Women with Threatened Abortion. *AJRI* 2005;53:166-171.
9. **El-Zibdeh MY.** Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005;97:431-434.
10. **Paszkowski T.** Patologia wczesnej ciąży. Lublin 2004.
11. **J. Szekeres-Bartho J, A. Barakonyi A, B. Polgar B et al.** The Role of g/d T cells in progesterone- mediated immunomodulation during pregnancy: a review. *Am. J. Reprod. Immunol* 1999;42:44-48.
12. **Mckenzie LJ, Buster JE.** Progesteron we wczesnej ciąży: pomiar stężenia i zastosowanie. *Ginekologia po Dyplomie* 2004;6:10-17.
13. **Katz Z, Lancet M, Skornik J et al.** Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985 Jun;65(6):775-780.
14. **Wilson JG, Brent RL.** Are female sex hormones teratogenic?. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(5):567-80.
15. **Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S et al.** Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:141-9.
16. **Czajkowski K.** Współczesne poglądy na stosowanie gestagenoterapii w ciąży zagrożonej poronieniem. *Gin Prakt* 2003;11:54-64.
17. **Mikulewicz M, Panek B, Zaremba A.** Dzieci z rozszczepem wargi, wyrostka zębodołowego i podniebienia leczone endodontycznie na podstawie materiału Katedry i Zakładu Ortodoncji AM we Wrocławiu *Dent. Med. Probl.* 2002;3:233-235.
18. **Mohammadzadeh A. Farhat A, Esmaili H et al.** Prevalence and Risk Factors of Hypospadias in a Private Hospital in Northeast Iran. *Iran J Pediatr.* 2011; 21(4): 497-501.