

Gebelikte Progesteron Kullanımının 1. ve 2. Trimester Fetal Ense Kalınlığı Üzerine Etkisi The Effect of Progesterone Use During Pregnancy on 1st and 2nd Trimester Fetal Nuchal Translucency

 Akın Usta¹,  Ceyda Sancaklı Usta¹,  Çağla Bahar Bülbül²,  Kübra Ak¹,  Nevruz Aliş Söyleyici³

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

²Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Balıkesir, Türkiye.

³Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZ

Giriş: Literatürde ilk trimesterde progesteron kullanımının ense kalınlığı (NT) ölçümünü artırdığı ile ilişkili çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle gebelikte ilk trimesterde abortus imminens nedeniyle progesteron kullanımının ilk trimesterde ölçülen NT ve ikinci trimesterde ölçülen NF değerleri üzerine etkisini kendi gebe popülasyonumuzda değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada kliniğimize rutin gebelik takibi için başvurmuş 130 gebe kadın değerlendirildi. Gebeler, 35'i düşük tehdidi nedeniyle vajinal progesteron kullandığı geriye dönük elektronik ortamda dosya verilerinden tespit edildi. 130 gebenin rutin gebelik takibi sırasında yapılan NT ve NF kalınlıkları progesteron kullanan (n = 35) ve kullanmayan (n = 95) gebelerde karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verileri ile ikili testteki NT MoM, free beta human koryonik gonadotropin (free B-hCG), pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) değerleri ve üçlü testteki alfa fetoprotein (AFP), B-hCG, Estradiol (E2) değerleri de kaydedildi.

Bulgular: Abortus imminens nedeniyle progesteron kullanan gebelerle kullanmayanların 1. trimesterde ölçülen NT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0.1142). 2. Trimesterde yapılan NF ölçümlerine bakıldığında progesteron kullanan gebelerde NF kalınlığının anlamlı ölçüde daha az olduğu saptanmıştır (p = 0.0268).

Sonuç: İlk trimesterde abortus imminens nedeniyle progesteron kullanımı, NT değerlerini etkilememekle birlikte ikinci trimesterde ölçülen NF değerlerinin düşük olması ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: progesteron, ense kalınlığı, abortus imminens.

ABSTRACT

Objective: In the literature, there are studies related to the fact that the use of progesterone in the first trimester increases the Nuchal Translucency (NT) measurement. We aimed to investigate the effect of progesterone use on NT measurement in the first trimester and Nuchal Fold (NF) measurement in the second trimester due to threatened abortion.

Method: In this retrospective study, it was determined that 35 of them used vaginal progesterone due to the threatened abortion. NT and NF thicknesses of 130 pregnant women were compared with those who used progesterone (n = 35) and those who did not (n = 95). In addition, demographic data such as age, body mass index (BMI), NT, NT MoM, free beta human chorionic gonadotropin (free B-hCG), pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) values in the first trimester aneuploidy screening and alpha fetoprotein (AFP) values in the second trimester aneuploidy screening, B-hCG, Estradiol (E2) values were also recorded.

Results: There was no statistically significant difference between the NT values in the first trimester of the pregnant women who used progesterone due to threatened abortion and those who did not use progesterone (p = 0.1142). Considering the NF measurements, it was found that the NF thickness was significantly less in pregnant women using progesterone in the first trimester (p = 0.0268).

Conclusion: Although the use of progesterone in the first trimester due to threatened abortion does not affect NT values, it may be associated with lower NF values measured in the second trimester.

Keywords: progesterone, nuchal translucency, nuchal fold, threatened abortion.

Gönderim Tarihi: 06.08.2022 **Kabul Tarihi:** 28.12.2023

Correspondence: Uzm. Dr. Çağla Bahar Bülbül, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, Balıkesir, Türkiye.

E-mail: drcaglahanedar@gmail.com

Atıf/Cite as: Usta A., Sancaklı Usta C., Bulbul CB., Ak K., Soyleyici NA. The Effect of Progesterone Use During Pregnancy on 1st and 2nd Trimester Fetal Nuchal Translucency. Kocaeli Med J 2023;12(3):314-318 doi: 10.5505/ktd.2023.12058

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

GİRİŞ

Nuchal translusensi (NT), servikal omurganın arkasında, cilt ve yumuşak dokular arasında ultrasonografide hipoekoik olarak görüntülenen bir bölgedir (1). Bu hipoekoik alanın mezenkimal ödemi temsil ettiği varsayılır ve sıklıkla genişlemiş juguler venlerle ilişkilidir (1-3). NT, baş-popo mesafesi (CRL) 45-84mm arasında iken, 11-14. gebelik haftaları arasında ölçülür (1,4). Yapılan çalışmalarda artmış NT; fetal anöploidi, yapısal anormallikler (özellikle konjenital kardiyak anormallikler) gelişimsel ve genetik sendromlar için yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (5-8). Bununla birlikte artmış NT normal karyotipe sahip fetüslerde de saptanabilmektedir (9). Birinci trimester tarama testinde NT ile birlikte, maternal serum beta human koryonik gonadotropin (beta-hCG) ve maternal serum pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) ölçülür (10). Bu üç parametre maternal yaşı ile birlikte o gebelikteki kromozom ve yapısal anomali riskini gösterir (11).

Nuchal fold (NF), 18-22. gebelik haftaları arasında ölçülen ense derisi kıvrım kalınlığı olarak tanımlanır. NF ölçümü, bi-parietal çap kesitinin altında, posterior fossanın ve serebellumun net olarak gözlendiği düzlemde, oksipital kemiğin dış kısmından cilt yüzeyine kadar olan bölgenin ölçülmesi ile elde edilir (12). Yapılan çalışmalar ikinci trimesterde NF ölçümü ile fetal karyotip arasında ilişki olduğunu göstermektedir ve artmış NF ölçümü anormal fetal karyotip ile ilişkilidir.

Abortus imminens, 20. Gebelik haftasından önce serviks kapalı iken meydana gelen ağrılı veya ağrısız vajinal kanama olması olarak tanımlanır (13). Klinik olarak abortus imminens tanısı konulan gebeliklerin %15'i spontan abortus ile sonuçlanmaktadır (14). Abortus imminens hastalarında tartışmalı olmakla birlikte kabul gören tek medikal tedavi seçeneği mikronize progesteron kullanımıdır (15). Progesteron hormonu, gebeliğin ilk haftalarında gebeliğin devamlılığını sağlayan hormondur. Progesteron reseptörleri plasentada ve fetoplasental damar ağında vasküler düz kas hücrelerinin nücleusunda bulunan protein yapıda reseptörlerdir. Yapılan hücre kültür çalışmalarında progesteronun hem plasental vasküler düz kasta gevşemeden hem de insan umbilikal ven vasküler düz kas hücre proliferasyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir (16-18).

Liteartürde gebeliğin ilk trimesterinde progesteron kullanan hastalarda NT artışı gösteren çalışmalar mevcuttur. Giorlandino ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, eksojen progesteron kullanımının NT artışıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (19). Bununla birlikte son yapılan çalışmalarda eksojen progesteron kullanımı ile NT ölçümleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (20).

Bu bilgiler ışığında biz de kendi gebe popülasyonumuzda abortus imminens nedeniyle progesteron tedavisi kullanan ve ilk trimester NT ölçümü ile ikinci trimester NF ölçümleri tarafımızdan yapılan hastalarda eksojen progesteron kullanımının NT ve NF üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Eylül 2015 - Mayıs 2022 tarihleri arasında gebelik takipleri yapılan ve ilk trimester anöploidi tarama testi ve 18-22. hafta 2.düzye ultrasonografi ile fetal anomali taraması yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Balıkesir Üniversitesi

Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yapıldı.

Çalışmaya; 18-44 yaş arasında, beden kitle indeksi (BKI) 16-45 kg/m2 arasında, düşük tehdidi tanısı alan ve vajinal progesteron kullanan 35 gebe kadın progesteron grubu ve kalan 95 gebe de kontrol grubu olmak üzere toplam 130 gebe dahil edildi. Progesteron ve kontrol gruplarının 1.trimester NT, PAPP-A, free B-hCG değerleri ile 2.trimester NF ölçümleri, ayrıca hastaların yaş, VKİ, CRL gibi demografik verileri karşılaştırıldı.

Gebelikte diyabet, hipertansiyon gibi ek hastalığı olan, ayrıca çoğul gebelikler, majör fetal malfomasyonlar (anensefali, majör kardiyak anomali vb.) fetal anöploidi tanısı alanlar, yardımcı üreme teknikleri (intrauterin inseminasyon, in vitro fertilizasyon) ile gebe kalanlar ve sigara kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

NT ölçümü

11-14. gebelik haftaları arasında ve CRL 45-84mm arasında olan fetüsün sagittal kesiti bulunarak transabdominal prob ile baş-popo uzunluğu (CRL) ölçüldü. CRL ile gebelik haftası doğrulandıktan sonra fetüs mid-sagittal planda fetal baş boyun ve üst toraks ekranı kaplayacak şekilde görüntü büyütüldü. Alman kesitte nazal kemik, maksilla, diensefalonda da mevcuttu ve fetal boyun nötr pozisyonda, amniyon zarı NT çizgisinden ayrı izlenebilirken, NT mesafesi; ultrason caliperinin yatay çizgisi NT sınırları ile tam üst üste gelecek şekilde en geniş alanından ölçüldü (1).

NF ölçümü

18-22. gebelik haftaları arasında 2. düzey ultrasonografi ile fetal anomali taraması için gelen gebelerde, NF, transabdominal prob ile bi-parietal çap kesitinin altında, posterior fossanın ve serebellumun net olarak gözlendiği düzlemde, oksipital kemiğin dış kısmından cilt yüzeyine kadar olan alan ölçülerek tespit edildi (12,21).

Ultrason ölçümleri tek hekim tarafından 50/60 Hz. transabdominal prob ile (General Electronic (GE), Voluson 730 Expert) yapıldı. Biyokimyasal parametreler ile PAPP-A ve free B-hCG değerleri hastaların ilk timesterde yapılan anöploidi tarama testi verilerinden, elektronik ve/veya dosya kayıtlarından elde edildi.

Düşük tehdidi tanısı alan hastalara minimum 2 hafta, 200 mg mikronize progesteron (Progesteron 200, Koçak Farma, Turkey) vajinal veya oral yolla günde iki doz verildi.

Tüm istatistik analizler MedCalc19.2.1 istatistik programı (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verilerini karşılaştırılmasında; Independent Samples T Test ve Mann Whitney U testlerinden uygun olan kullanıldı. Tüm p değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya 95 kontrol ve 35 abortus imminens olmak üzere toplam 130 hasta dahil edildi. Gruplar yaş, VKI ve CRL gibi demografik veriler açısından karşılaştırıldı. Progesteron kullanan grubunun yaş ortalaması 30.9 (± 5.3) ve kontrol grubunun yaş ortalaması

ise 28.4(±5.7) olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel incelemede progesteron kullanan hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.0222$). VKİ ve gebelik haftası gibi diğer demografik veriler iki grup arasında benzerdi (Tablo 1).

Her iki grubun NT ve NT MoM değerleri incelendiğinde progesteron kullanan hastaların ortalama NT ve NT MoM değerleri sırayla 1.37 ve 0.84, kontrol grubunun ortalama NT ve NT MoM değerleri sırayla 1.27 ve 0.81 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0.1142$ ve $p = 0.6071$, sırasıyla) (Tablo 1).

Gruplar ikinci trimesterde ölçülen NF değerleri açısından incelendiğinde gebeliğin ilk trimesterinde progesteron kullanan grubun NF ölçümü 0.41 ve kontrol grubunun NF ölçümü ise 0.43 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analizde progesteron kullanan grubun NF ölçümü istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p = 0.0268$).

Gruplar ilk trimester PAPP-A ve Free B-hCG ile ikinci trimester B-hCG, E2 ve AFP gibi biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik Veriler ve Bulgular			
Değişken	Kontrol Grubu(n=95)	Progestero Grubu (n=35)	P değeri
Yaş, yıl (ortalama±SD)	28.40±5.71	30.97±5.32	0.0222*
VKI, kilo/boy ² (ortalama±SD)	25.92±5.33	25.61±3.89	0.7669*
CRL, mm (ortalama±SD)	60.80±9.38	59.97±8.89	0.6477*
Gebelik yaşı, hafta (ortalama±SD)	12.4±0.6	12.4±0.7	0.9020*
NT, mm (ortalama±SD)	1.27±0.31	1.37±0.32	0.1142*
NT, MoM (ortalama±SD)	0.81±0.18	0.84±0.23	0.6071*
NF, mm Ortanca (min-max)	0.43 (0.24-0.76)	0.41 (0.27-0.57)	0.0268#
AFP, ng/mL (ortalama±SD)	44.72±23.75	32,19±10.36	0.1836*
β-Hcg, mIU/mL (ortalama±SD)	21616.5±10564.3	23596.6±8079.1	0.6453*
E ₂ , pg/mL (ortalama±SD)	0.71±0.34	0.71±0.26	0.9925*
PAPP-A, ng/mL (ortalama±SD)	2.76±1.83	2.68±1.50	0.8324*
Free B-hCG, mIU/mL (ortalama±SD)	51.59±53.21	54.54±33.99	0.7828*
*Independent samples t test, #Mann Whitney test VKI: Vücut kitle indeksi, CRL: Baş-popo mesafesi, NT: Nuchal translusensi, NF: Nuchal fold, AFP: Alfa-fetoprotein, B-hCG: Beta human koryonik gonodotropin, E2: Estradiol, PAPP-A: Plazma associated protein A, Free B-hCG: Serbest beta human koryonik gonodotropin			

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada abortus imminens nedeniyle progesteron kullanan gebeler ile kullanmayan gebeler ilk trimester NT ve ikinci trimester NF değerleri açısından karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizde ilk trimester NT değerleri gruplar arasında benzer bulundu. Bununla birlikte ilk trimesterde abortus imminens nedeniyle progesteron kullanan hastaların ikinci trimesterde ölçülen NF değerleri kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Literatürde abortus imminens nedeniyle progesteron kullanan hastalarda ilk trimesterde ölçülen NT değerlerinin artmış olduğu ile ilişkili çalışmalar mevcuttur. Keçecioğlu ve ark. tarafından 2016 yılında yayımlanan bir retrospektif çalışmaya toplam 192 gebe kadın dahil edilmiş ve abortus imminens nedeniyle progesteron kullanan gebelerin NT değerlerinde kullanmayan gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış olduğu saptanmıştır (22). Benzer şekilde, Giorlandino ve ark. 2015’de yayımladığı bir prospektif çalışmada da abortus imminens nedeniyle progesteron kullanan gebelerin NT değeri, kullanmayan gebelerin NT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulunmuştur (19).

Bunlar birlikte, yapılan son çalışmalarda abortus imminens nedeniyle progesteron kullanımının artmış NT ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (20). Karadağ ve ark. tarafından 2021 yılında yayımlanan bir prospektif çalışmaya abortus imminens nedeniyle progesteron kullanan 125, kontrol grubuna ise 160 gebe kadın dahil edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde iki grubun NT değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (20). Bizim çalışmamızda ise NT değerlerinin progesteron kullanan hastalarda daha yüksek olduğunu gözlemledik. Ancak yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik.

Literatürde gebeliğin ilk trimesterinde progesteron kullanımıyla ikinci trimesterde ölçülen NF kalınlıkları arasında ilişki olup olmadığını inceleyen herhangi bir bilgiye rastlamadık. Biz çalışmamızda ilginç olarak gebeliğin ilk trimesterinde progesteron kullanan hastaların gebeliğinin ikinci trimesterinde ölçülen NF değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik. Yapılan çalışmalarda eksojen progesteron kullanımının plasenta, umbilikal kord ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan reseptörleri aracılığıyla fetal büyümeyi ve fetal kan basıncını etkileyebildiğini göstermektedir (16–18). Bu sonuçlara göre gebeliğin ilk trimesterinde eksojen progesteron kullanımının, progesteron reseptörlerinde down regülasyona neden olabileceği gözönünde bulundurulabilir ve bu nedenle ikinci trimesterde eksojen progesteron maruziyetinin olması progesteron reseptör down regülasyonu aracılığıyla karşıt etkiye ve NF ölçüm değerlerinin düşmesine neden oluyor olabilir.

NT ve NF günümüzde klinik olarak fetal anöploidi varlığının gebelikte taranması amacıyla kullanılan non-invaziv tarama yöntemleridir. Yapılan çalışmalarda hem NT hem de NF artışının anormal fetal karyotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Atlı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anormal ultrasonografi bulguları ile fetal karyotip arasında ilişki olup olmadığını araştırmış ve NT artışının anormal karyotip analizine sahip fetüslerde en sık rastlanan ultrasonografi bulgusu olduğu tespit edilmiştir (23). Süt ve arkadaşlarının 2022 de yayımladığı çalışma da artmış NF değerine eşlik eden ultrasonografik bir bulgu olması durumunda kromozom anomali riskinin arttığı gösterilmiştir (24).

Yukarıda da kısaca bahsedildiği gibi hem NT hem de NF ölçümünü etkileyebilecek parametrelerin tamamıyla göz önünde bulundurulmaması ölçümün sensitivite ve spesifitesinin düşmesine neden olabilir. Bizim sonuçlarımıza göre, ikinci trimesterde ölçülen NF değerlerinin progesteron kullanan ve kullanmayan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olması, ölçüm değerlerinin yorumlanması sırasında gebeliğin ilk trimesterinde progesteron kullanımının göz önünde bulundurulması gerektiği sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmiş olması, nispeten hasta sayısının az olması ve hastaların önceki gebelik sonuçları ve ölçüm değerleri gibi bir takım demografik verilerin değerlendirilememiş olması en büyük sınırlılıklarıdır.

SONUÇ

İlk trimesterde abortus imminens nedeniyle progesteron kullanımı, ikinci trimesterde ölçülen NF değerlerinin düşük olması ile ilişkili olabilir. Bu hipotezin doğruluğunu test etmek için ileride yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik kurul onayı: Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.05.2022 tarih ve 2022/77 karar no ile onay alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Tüm yazarlar makalenin tüm aşamalarına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Hasta onamı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınması gerekmemektedir.

KAYNAKLAR

- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992;304(6831):867-869.
- Gittenberger-De Groot AC, Van Den Akker NMS, Bartelings MM, Webb S, Van Vugt JMG, Haak MC. Abnormal lymphatic development in trisomy 16 mouse embryos precedes nuchal edema. *Dev Dyn*. 2004;230(2):378-84.
- Haak MC, Bartelings MM, Jackson DG, Webb S, van Vugt JM, Gittenberger-de Groot AC. Increased nuchal translucency is associated with jugular lymphatic distension. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1086-1092.
- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):288-294.
- Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):610-4.
- Mangione R, Guyon F, Taine L, Wen ZQ, Roux D, Vergnaud A, vd. Pregnancy Outcome and Prognosis in Fetuses with Increased First-Trimester Nuchal Translucency. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16(6):360-3.
- Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):9-17.
- Tekesin I. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency – 10-years' experience in a prenatal medical practice. *J Obstet Gynaecol*. 18 Mayıs 2020;40(4):455-60.
- Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(2):102-5.
- Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol*. 1999;23(5):359-368.
- Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med*. 1998;338(14):955-961.
- Olson G, Saade GR, Zlatnik M, Dildy GA, Belfort M. The effect of fetal neck position on nuchal fold thickness. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):995-997.
- Jin S, Li S wei, Long J, Li L, Tan Z jian. [The role of progesterone in human early pregnancy is mediated by insulin-like growth factors binding protein1-3]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 01 Mayıs 2006;37(3):399-403.
- Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(2):76-83.
- Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-176.
- Cudeville C, Mondon F, Robert B, et al. Evidence for progesterone receptors in the human fetoplacental vascular tree. *Biol Reprod*. 2000;62(3):759-765.
- Morey AK, Razandi M, Pedram A, Hu RM, Prins BA, Levin ER. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J*. 1998;330 (Pt 3):1097-1105.
- Omar HA, Ramirez R, Gibson M. Properties of a progesterone-induced relaxation in human placental arteries and veins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(2):370-373.
- Giorlandino C, Cignini P, Padula F, et al. Effects of exogenous progesterone on fetal nuchal translucency: an observational prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):335.e1-335.e3357.
- Karadağ C, Yoldemir T, Demircan S, Çalışkan E. The effects of progesterone treatment on nuchal translucency in women with threatened miscarriage. *J Obstet Gynaecol*. 19 Mayıs 2021;41(4):601-4.
- Sezik M, Özkaya MO, Sezik HT, Yapar EG, Kaya H. Relationship Between Umbilical Artery Doppler Investigations and Perinatal Outcome in Patients with HELLP Syndrome. *Perinat J*. 2005;13(4):5.

22. Keçecioğlu M, Tokmak A, Keçecioğlu TS, Akselim B, Karakaya BK, Taşçı Y. Does progesterone therapy increase nuchal translucency in women with threatened miscarriage? *Ginekol Pol.* 2016;87(5):390-4.
23. Atli Eİ, Atli E, Yalçintepe S, Mail Ç, Demir S, Gurkan H, vd. Prenatal Sitogenetik Anormallikler ve Ultrasonografik olarak Saptanan Fetal Anomalilerin Korelasyonu. *Osman Tıp Derg.* 2022; 44 (5),682-688.
24. Süt H, Şeker E, Umit C, Koçar M, Özkavukcu E, Koç A. İkinci Trimester Nukal Fold Kalınlık Artışı Saptanan Gebeliklerin Sonuçları. *Türk Kadın Sağlığı Ve Neonatoloji Derg.* 2022;4(1):18-23.