

İstenmeyen Gebeliklerde Metotreksat ve Misoprostol'ün Kombine Kullanımı

Mete BOSTANCI (*), Öznur GÖKÇEN (*), Ertunç MEGA (*), Nilgün TANDOĞAN (*)

ÖZET

Son yıllarda istenmeyen gebelik olgularında cerrahi küretajın yerini alabilecek noninvaziv ve komplikasyonsuz yöntemler araştırılmaktadır. Biz de metotreksat enjeksiyonunu izleyen 7. gün intravaginal uygulanan misoprostol'ün etkisini araştırdık.

Çalışmamıza Ocak-Mart 1996 ve Ocak-Nisan 1997 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 100 hasta katıldı. Bu hastalara 50 mg/m² metotreksat enjeksiyonunu izleyen 7. günde 400 µg intravaginal misoprostol uygulandı. 24 saat içinde düşük yapmayanlara ikinci kez 300 µg intravaginal misoprostol uygulandı. Olgulara uygulama öncesi ve düşük sonrası transvaginal ultrasonografi yapıldı.

Çalışmaya katılan 100 hastadan 6'sı metotreksat dozunun ikinci günü kendi isteği ile cerrahi küretaj oldu. 2 hasta misoprostol uygulanacağı gün düşük yaptı. 88 hasta komplet düşük yaparken, inkomplet düşük yapan 4 hastaya cerrahi küretaj uygulandı. 88 hastadan 50'si ilk doz, 38'i ise ikinci doz misoprostol uygulamasını takiben düşük yaptılar. Misoprostolden sonra başarılı düşük yapan hastalarda ağrı veya kanama 3±1 saatte başladı. Kanama nedeniyle hiçbir hastaya cerrahi küretaj gerekmedi. Metotreksat ve misoprostole ait yan etki oranı çok düşüktü.

Metotreksat enjeksiyonunu izleyen 7. günde uygulanan intravaginal Misoprostol'ün özellikle cerrahi küretaj istemeyen olgularda iyi bir alternatif olarak kullanılabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Cerrahi küretaj, metotreksat, misoprostol, komplet düşük

SUMMARY

Methotrexate&Misoprostol Combination in Legal Medical Abortion

In recent years there are many trials about new alternatives to surgical abortion. Our purpose was to determine the success rate of two known drugs; methotrexate&misoprostol.

A trial was performed to 100 women attending to our hospital whose pregnancy was < 63 days and who wanted medical abortion. 7 days after injecting methotrexate (50 mg/m²) we administered intravaginal misoprostol (400 µg). If no abortion occurred in the first 24 hours of misoprostol administration we repeated the misoprostol on the second day. For all women we made vaginal ultrasonography before and after the study.

Six patients preferred surgical abortion in the second day of methotrexate injection without any reason, 2 woman aborted spontaneously before the misoprostol. 88 women aborted completely, whereas 4 women had incomplete abortion and we made them vacuum curettage. 50 women aborted in the first 24 hours, 38 aborted following the second dose of misoprostol. In those women who aborted successfully vaginal bleeding and abdominal pain started in 3±1 hours. There was no need for surgical procedures because of hemorrhage. The side affects of methorexate or misoprostol were infrequent.

Misoprostol administration 7th days after methotrexate injection may be a good alternative to surgical abortion procedures.

Key words: Sugical abortion, methotrexate, misoprostol, complet abortion

Metotreksat, esas etkisi dihidrofolat redüktazı yarışma yoluyla inhibe etmek olan bir antimetabolittir. Bu yolla folik asitten FH2 oluşması engellenmiş olur. Metotreksat, trofoblastik dokuya sinotoksik olduğundan destabilizasyon sağlamak ve desiduanın trofoblastik bağlantısını bozmaktadır. Bir çalışmada, < 42 gün gebeliği olan kadınlara sadece intramusküler metotreksat uygulanarak 24±10 günde düşük oluşmuştur (1).

Bir antimetabolit olan metotreksat'ın 50 mg/m² enjeksiyonunu takiben uygulanan vaginal misoprostol 56 günden küçük gebeliklerde düşük yaptırmaktadır. Aynı çalışmada 56-63 gün arası gebeliklerde başarı oranı düşmektedir (2). Yapılan çalışmalarda, intramusküler metotreksat enjeksiyonunu takiben 3. günde intravaginal uygulanan misoprostol'un aynı günde düşük yapma oranı % 60 olarak bildirilmiştir (3). Düşük yap-

mayan kadınlara 24 saat sonra misoprostol dozu tekrar uygulanmış başarı oranı % 90'a yükselmiştir. Nullipar kadınlarda vakum küretaj öncesi intravaginal uygulanan misoprostol, servikal dilatasyonu artırmakta, müdahale süresi ve kan kaybı belirgin olarak azalmaktadır.

Metotreksat, her günkü kullanılan dozlarda dermatolojik reaksiyonlara, kemik iliği supresyonuna, mukositis ve sindirim sistemi bozukluklarına yol açabilir. İntravaginal uygulanan misoprostol'un gastrointestinal yan etkileri görülmekte, ancak kadınlar yan etkilerin kabul edilebilir olduğunu belirtmektedir.

Biz de çalışmamızda metotreksat'ın trofoblastik destabilizasyon sağlaması için 7 günlük bir süre bırakılmasının misoprostol uygulamasının ilk günü olacak düşük sayısına etkisini ve 56-63 gün arası gebeliklerin başarı oranını düşürüp düşürmediğini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza sağlıklı, 63 günden küçük gebeliği olan 100 hasta katıldı. Hastalar, cerrahi küretaj olmak istemediklerini belirten medikal küretaj olmak istediklerini ifade ettiler. Hastalara hastaneye başvurdıklarında vajinal muayene ve vajinal ultrasonografi yapıldı. Hastaların tümüne çalışma öncesi ve sonrası beta-hCG, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri yapıldı. Htc <30 %, beyaz hücre sayısı <3000, trombosit sayısı <100.000, SGOT >2x normal, SGPT >2Xx normal, aktif renal hastalığı veya kreatininin >1.5 mg/dl olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara çalışmanın detayları anlatılıp yazılı onayları alındı ve çalışma sonunda cerrahi küretaj olabilecekleri belirtildi. Rh (-) olan bütün hastalara düşük sonrası Rh immüno globulin D intramüsküler uygulandı.

Çalışmaya alınmasına engel olmayan kadınlara 50 mg/m² dozunda intramüsküler metotreksat uygulandı. Metotreksat uygulama günündeki yan etkileri not etmesi istendi. Metotreksat enjeksiyonunun 7. gününde gelen hastalara transvaginal ultrasonografi yapıldı. Beta-hCG seviyeleri tespit edildi. Hastalara 2 saat arayla 100 µg misoprostol, toplam 400 µg dozunda uygulandı. Rh (-) olan kadınlara bu vizitte Rh immüno globulin D yapıldı. Hastalara misoprostol uygulamasının 2. günü bir kez daha transvaginal ultrasonografi yapıldı. US'de gestasyonel kese tespit edilen hastalara misoprostol dozu tekrarlandı.

Çalışmanın 14. gününde Misoprostol uygulanmasının 7. gününde tüm hastalara beta-hCG, tam kan sayımı yapıldı. Gerekli hastalara transvaginal ultrasonografi yapıldı. 14. güne kadar herhangi bir zamanda transvaginal ultrasonografide gestasyonel kese görülmeyen hastalarda çalışmaya son verildi. 14. günde gestasyonel kese görülen ve fetal kardiyak aktivitesi halen (+) olan hastalara vakum küretaj uygulanması planlandı. Tüm hastalara çalışmanın 1. ayında serum beta-hCG testi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 100 hastadan 6'sı metotreksat dozunun 2. günü kendi isteğiyle cerrahi küretaj oldu. Bu 6 hastaya metotreksat yan etkilerinden oluşan bir soru formu verildi. Hastalarda çalışmayı bırakma sebebinin metotreksat yan etkileri olmadığı görüldü. Bu hastalara lokal anestezi altında cerrahi küretaj uygulandı. İki hastada misoprostol'un uygulanacağı gün spontan komplet düşük oldu. Hastalara düşüğün 1. günü vaginal ultrasonografi uygulandı. Hastalara D&C yapılmasına gerek olmadı.

Komplet düşük yapan 88 hastadan 50'si misoprostol uygulamasının ilk günü düşük yaptı. Bu hastalarda kanama ve ağrı 3±2 saatte başladı. İlk gün düşük yapabilen tüm hastalarda düşükler tam düşüktü. Bu grupta tam olmayan düşüğe rastlanmadı. Hiçbir hastaya D&C yapılmadı. Bu hastalarda toplam kanama günü 8±3 olarak belirlendi. Lekelenme 5±4 gün sürdü. İlk gün tam düşük yapan hastalardan 8'i primagravid, 30'u multipar, 12'si grandmultipar idi. İlk gün düşük yapan hastalarda gebelik günü ve beta-hCG seviyelerine göre istatistiksel fark görülmedi (p>0.05). Ancak, ilk gün tam düşük yapma oranı multiparlarda, primagravid ve grandmultiparlara göre istatistiksel anlamlı olarak fazla idi (p<0.05).

Çalışmaya katılan hastalarda metotreksat ve misoprostol'den dolayı yan etki oranı düşüktü. Metotreksat uygulaması sonrasında mide bulantısı % 10, ishal % 5, baş ağrısı % 5, baş dönmesi % 7 olarak gözlemlendi. Misoprostol sonrası mide bulantısı % 11, kusma % 6, ishal % 5 oranında görüldü.

Hastalara düşük yaptığı dönemde oral analjezik verildi. Çalışma sonrası yapılan sorgulamada hastaların % 70'i düşük sırasındaki sancıların tolere edilebilir olduğunu söylerken, sadece 4 hasta o dönemde çok rahatsızlık duyduğunu belirtti. Bu dört hasta da primagravid idi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada metotreksat enjeksiyonunun 7. günü intravaginal 400 µg misoprostol'un başarı oranı araştırıldı. Daha önceki çalışmalarda 7. gün uygulanan misoprostol'un 3. gün uygulanan misoprostol'e göre tam düşük yaptırma oranında istatistiksel anlamlı farklar bildirilmiştir.

Hastalara folik asitten fakir 7 günlük bir diyet uygulandı.

Özellikle multipar hastalarda, primigravid ve grand multiparlara göre ilk gün tam düşük yaptırma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Creinin ve ark.'-nin çalışmalarında ortaya çıkan yüksek beta-hCG seviyeleri ve büyük gebeliğin başarı oranını azalttığı sonucunu (1) çalışmamızda destekleyemedik. Beta-hCG seviyeleri ile ilk gün düşük yapabilme arasında bir ilişkiye rastlamadık.

Son yıllarda cerrahi küretaja alternatif olarak düşünülen medikal küretaj yöntemlerinden yeni bir alternatif olarak metotreksat ve misoprostol kombinasyonu üzerinde durduk. Bu kombinasyon, gerek tam düşük yaptırabil-

me oranı gerekse konfor bakımından her zaman cerrahi küretaja bir alternatif olarak düşünülebilir. Özellikle Ru-486 ve cerrahi küretaja alternatif uygulama olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. **Yankowitz J, Niebly JR:** Methotrexate&Misoprostol to terminate early pregnancy. N Engl J Med 334(6):399, 1996.
2. **Creinin MD, Vittinghoff E:** A randomized trial comparing misoprostol three seven days after Methotrexate for early abortion. Am J Obstet Gynecol 173(5):1578-84, 1995.
3. **Perrone J, Hoffman RJ:** Methotrexate misoprostol to terminate early pregnancy. N Engl J Med 400, 1996.
4. **Creinin MD, Park M:** Methotrexate misoprostol for abortion at 57-63 days of gestation contraception 50(6):511-5, 1994.
5. **Wiebe ER:** Comparing abortion induced with methotrexate misoprostol to methotrexate alone. Contraception 59(1):7-10, 1995.