

PROGESTERON ANTAGONİSTİ RU-486 (MİFEPRİSTON)

DEMİR, N., ÖNVURAL, A., TOLGAY, E.

ÖZET: Ru-486'dan önce, istenmeyen erken gebelikler sadece kürtaj ile sonlandırıldı. Şimdi Ru-486, morbiditesi yüksek olan kürtaja karşı avantajlı bir alternatiftir. Bu nedenle biz bu yazıda Ru-486'nın etki mekanizması, kullanımı, dozajı ve yan etkilerinden bahsettik.

ABSTRACT: Namık DEMİR, Ata ÖNVURAL, Engin TOLGAY, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Department. A Progesterone antagonist Ru-486.

Before Ru-486, undesired early pregnancies were terminated only by currettage. Now, Ru-486 is a more advantageous method for termination of early pregnancies against currettage which has more morbidity. For this reason in this paper we gave information about effects, usage, dosage and side effects of Ru-486.

Anahtar sözcükler: Ru-486, antiprogesteron
Key words: Ru-486, antiprogesterone

GİRİŞ: Ru-486 ilk kez 1982 yılında Dr.Ethienne Baulieu tarafından Fransa'da bulunmuştur. Dr.Baulieu, Roussel-Uclaf laboratuvarlarında ilacı ilk bulduğu zaman kadınlar için ideal bir kontraseptif ajan olduğunu düşünmüş ve adetın son günlerine yakın tek bir doz ilaç alınması ile gebe olsun veya olmasın tüm kadınların 3-4 gün içinde adet göreceklarını ileri sürmüştür. Bu arada herhangibir nedenle ilaç almamış yada korunma yöntemi uygulamamış ve sonuçta hamile kalmış olan kadınlarda da ilacın uygulanması ile büyük oranda tam düşük (Abortus completus) oluştuğu bildirilmiştir (1).

Ru-486 (Mifepristone) Vücutta progesteron ve kortizon reseptörlerine bağlanan fakat çok az progestasyonel ve kortikosteroid aktivite gösteren 19-Norprogesterin türevi bir ilaçtır. Glukokortikoid reseptörlere olan afinitesi Deksametazon'dan 4 kat fazladır (2,3).

Yardı.Doç.Dr. Namık DEMİR, Prof.Dr. Ata ÖNVURAL, Dr.Engin TOLGAY, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Ru-486 Roussel-Uclaf firması tarafından 50mg'lık tabletler halinde piyasaya sunulmuştur.

Mifepriston'un gebelere verilmesi ve adetın değişik zamanlarında uygulanması ile aşağıdaki sonuçlar alınmıştır:

A- Gebeliğin Erken Dönemlerinde Uygulama: 1985 ve 1986 yıllarında yapılan çalışmalarda 55 günlük adet gecikmesi olan gebeler ile 56-70 günlük adet gecikmesi olan gebelere 4 gün süre ile 200mg/gün Ru-486 verilmiştir. İlacın alınmasından 4 gün sonra bu hastaların kanamaları başlamış ve ortalama olarak 2 ila 14 gün süren kanamalardan sonra bu gebelerin sırasıyla %83 ile %66.7'sinde tam düşük oluştuğu gözlenmiştir(2).

Daha sonraları geciken adetın ilk 10 günü içinde 4 gün süre ile 400-600mg Ru-486 verilerek %85 oranında tam düşük oluştuğu bildirilmiştir. Bu gebelerde ilaç alınımindan 4 gün sonra kanama başlamış ve kanama 5-17 gün srmştir(4).

Gebelere döllenme olayından sonra salgılanan progesteron hormonu uterus içinde bulunan ve döllenmiş yumurta hücresinin yerleşiği gelişmesini sürdüreceği endometrium tabakasının gelişmesini sağlar. Ru-486, endometriumdaki progesteron reseptörlerine bağlanarak vcttaki endojen progesteronun etkisini bloke eder. Döllenmiş yumurta hücresinin yerleşeceği (Nidasyon) rahim içindeki bu tabaka böylelikle dşlp atılır. Eğer 4 gün süre ile 150mg/gün Ru-486 verilmesine ek olarak 1. tedavinin başlamasından 48 saat sonra uterusu kasılma yapan prostoglandin E 1 analoğu (Gemeprost pessar 1-2mg) da verilecek olursa tam düşük oranı %95'lere çıkabilmektedir(5).

Etki mekanizmasından da anlaşılacağı gibi bu ilaç gebeliği önlemekten çok oluşan gebeliğin atılmasını sağlayan ve bu yönü ile gebeliği önleyici bir metod olmaktan ziyade kürtaja alternatif oluşturan bir ilaçtır.

Bu nedenle Amerika, Fransa ve Almanya'da katolik çevreler tarafından dini nedenleri ile ilaca karşı büyük tepkiler doğmuş ve Fransa'da halen serbest olan bu ilacın ruhsatı geçici bir süre için iptal edilmiştir(6).

B. Geç Folliküler Fazda Uygulama: Adetin 10 ve 17. günleri arasında 2x50mg/gün Ru-486 verilmesi, normal adet siklusunda görülen ve ovulasyon hadisesine sebep olan LH-FSH salınımını ortalama 15 gün süre ile geciktirmektedir. Bunun sonucunda follikül gelişmesi gecikmekte ve menstrel siklus uzamaktadır. Bu durumda normalde 28-2.3 günde bir gelen adetler 40.6+2.6 günde bir gelmeye başlayacaktır. Bu etki ilacın

anti-glukokortikoid etkisinden çok antiprogesteron etkisine bağlıdır.

Tedavi sırasında: FSH düzeyi düşmekte
LH piki zayıflamakta
E₂ ve P yapımı azalmaktadır.

Sonuç olarak dominant follikülün gelişmesi son tabletin alınmasından itibaren 15 gün kadar gecikmekte ve Ru-486 uygulaması azaldıktan sonra ovulasyon kendiliğinden oluşmaktadır(7).

Bu uygulama şeklinde meydana gelen LH-FSH salınımını baskılayıcı etkinin, direkt olarak overlerin etkilenmesi sonucunu yoksa hipotalamus-hipofiz seviyesindeki progesteron antagonizmi sayesinde mi olduğunun daha ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerekir(7). Bütün bunlar Ru-486'nın gebeliği önleyici bir ilaç olarak uygulanabileceğini düşündürmektedir.

C. Erken Luteal Fazda Tek Doz Uygulama: Adetin 20-22. günlerinde 50-800mg'lık tek doz verildiğinde ilacın verilmesini takiben 3-4 gün içinde adet başlamaktadır. Bu halde uterus içerisindeki tabaka gebelik varsa gebelik mahsülü ile beraber ve gebelik yoksa yalnız başına atılmaktadır. Bu tip uygulamada kandaki E₂ ve P düzeyleri yüksek olmasına rağmen adet kanamasının başlaması, Ru-486'nın endometriumu etkilediğini göstermektedir.

Bu uygulamanın yapıldığı kadınların %33'ünde tek kanama oluşmuş ve %67'sinde ikinci bir kanama periyodu meydana gelmiştir.

İkinci kanama periyodunun olduğu olgularda LH, P ve E₂ düzeylerinde değişiklik gözlenmemiş ve ikinci kanamanın başlamış olması siklusun sonu olarak değerlendirilmiştir. Bunlarda luteal faz uzamıştır(3).

Tek kanamanın olduğu olgularda serum FSH, E₂ ve P düzeylerinde düşme ve luteal faz ve siklus uzunluğunda kısalma gözlenmiştir. Yani bazı özel şartlarda Ru-486 luteolitik olabilmektedir. Sentetik bir steroid hormon olan Ru-486 süratle absorbe edilir. Yarı ömrü 24 saattir. Plazmada bir globuline bağlanır. Metabolitleri monodemethylated ve didemethylated bileşikler halindedir(3).

400, 600 ve 800mg'lık tek doz uygulamalardan 24-48 saat sonra kortizol seviyelerinde bir artış gözlenmiştir. Prolaktin salgısında 10mg/kg'lık dozlardan sonra bir azalma olmaktadır(3).

Yan Etkileri: İlacın bilinen yan etkileri arasında:

1. Bazı olgularda kan transfüzyonu gerektiren aşırı kanamalar.
2. Uterus kontraksiyonlarına bağlı kasık ağrısı (%28),
3. Bulantı %24

4. Yorgunluk ve halsizlik (%22) vardır (2,4).

İlacın kullanım zamanı, dozu ve kullanım süresi ile ilgili olarak yapılacak daha detaylı çalışmalardan sonra Ru-486 ayda bir kez alınan gebeliği önleyici bir yöntem olarak kullanılabilir.

Ru-486 ayrıca travay fizyolojisinin aydınlatılmasına da katkıda bulunacaktır. Travayın başlamasında progesteron çekilmesinin rol oynamadığı primatlarda terne yakın zamanlarda Ru-486 verilerek uterus aktivitesinin giderek arttığı, buna karşılık servikal efesman ve dilatasyonda bir değişiklik olmadığı ve amnion sıvısında prostoglandinlerin uterin aktivitenin başlamasından 40 saat sonra arttığı gözlenmiştir(8). Bu sayede Ru-486 travayın başlamasında fonksiyonel progesteron çekilmesinin etkilerini araştırmada yararlı bir araçtır.

KAYNAKLAR

1. Teutsch, G.: Analogues of RU-486 for the mapping of the progestin receptors: synthetic and structural aspects. In Baulieu E.E., Segal S.J. eds. The antiprogestosterone steroid RU-486 and human fertility control. New York Plenum Press, 1985; 27-47.
2. Ververst, H. et al.: Preliminary results with the antiprogestational compound RU-486 for interruption of early pregnancy. Fertil Steril 1985; 44: 627.
3. Shoupe, D. et al.: Effects of the antiprogestosterone RU-486 in normal women. I Single dose administration in the midluteal phase. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 1415.
4. Couzinett, B. et al.: Termination of early pregnancy by the progesteron antagonist (RU-486) Mifepristone. New Eng J Med 1986; 315: 1565.
5. Cameron, I. et al.: Therapeutic abortion in early pregnancy with antiprogestagen RU-486 alone or in combination with prostoglandin analogue (Gemeprost) Contraception 1986; 34: 459.
6. Le Nouvel Observateur: RU-486 November 1988; 49.
7. Shoupe, D. et al.: II. Administration in the late follicular phase. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 1421.
8. Haluska, G.J. et al.: Temporal changes in uterin activity and prostoglandin response to RU-486 in rhesus macaques in late gestation. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 1487.