

Adefovir dipivoksil kullanımı ve missed abortus

Turhan ARAN*, Esra Çakırca ARAN**, Mustafa KARA*

SUMMARY

Using adefovir dipivoxil and missed abortion

Missed abortion is usually asymptomatic and diagnosed when fetal cardiac activity can't be seen in ultrasonographic examination. Chromosomal abnormalities and morphologic defects are mostly seen in etiology. In this article, 39 years old patient using adefovir dipivoxil, because of chronic active hepatitis B was discussed.

Key words: Adefovir dipivoxil, hepatitis B, missed abortion

Anahtar kelimeler: Adefovir dipivoksil, hepatit B enfeksiyonu, missed abortus

Spontan abortus tiplerinden biri olan missed abortus, 20. gebelik haftasından önce, konsepsiyon ürünlerini kavite dışına atacak uterus kontraksiyonları olmadan, in utero fetal ölümün saptanması olarak tanımlanır (1). Etiyolojisinin % 75'ini kromozomal anomaliler oluşturur. Çevresel etkenler, enfeksiyöz ajanlar, kronik maternal hastalıklar ve antimikrobiyal ilaç kullanımı diğer etkenlerdir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu ülkemizde yaygın olarak gözlenmektedir. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ajanlardan biri olan adefovir dipivoksil insan DNA polimeraz enziminin zayıf inhibitörüdür. HDV ko-infeksiyonu ile birlikte kronik hepatit B enfeksiyonu olan ve adefovir dipivoksil kullanan missed abortus olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU

Kontraseptif metod olarak geri çekilme yöntemini kullanan, 39 yaşındaki bayan hasta 10 haftalık amenoreik dönem ve bulantı şikayeti ile hastanemiz polikliniğine başvurdu. Obstetrik özgeçmiş G8P5A2 olan, menstrüel siklus düzensizliği ve kronik hepatit B enfeksiyonu zemininde HDV enfeksiyonu tarifleyen hasta, yaklaşık 11 aydır 10 mg/gün dozunda adefovir dipivoksil kullanmaktaydı. Pelvik muayenede serviks temiz, enine

yırtık, uterus korpusu 10 haftalık cesamette idi. Yapılan ultrasonografik incelemede, CRL 22 mm olan (9w2d) fetal kardiyak atım izlenmeyen intrauterin gebelik saptandı. Hasta missed abortus tanısıyla hastaneye yatırıldı.

Kan grubu ARh(+) olan hastanın hemoglobin değeri 13.7 g/dL, trombosit sayısı 274.000/µL, lökosit sayısı 8400/µL, kan üre azotu 12 mg/dl, glukoz 114 mg/dl, AST 36IU/L, albümin 4 g/dL, TSH 0,58 IU/mL, fT3 4.5 pg/mL, fT4 1.2 ng/dL, Rubella IgG(+), CMV IgG(+), antiHIV(-) ve antiHCV(-) olup normaldi. HBsAg(+), ALT ise 63 IU/L olarak saptandı. Tüm batin ultrasonografisinde özellik yoktu. Kanama zamanı, protrombin zamanı ve aPTT sonucu da normaldi. 400 µg vajinal misoprostol uygulanmasını takiben aspirasyon küretaj uygulandı. Alınan materyal patolojik incelemeye gönderildi. Patolojik inceleme sonucu abortusla uyumlu bulgular olarak gelen hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Spontan abortus fetusun dış ortamda varlığını sürdürebilecek olgunluğa ulaşmasından önce gerçekleşen tüm gebelik kayıplarını içeren geniş yelpazeli bir terimdir. Düşük tehdidi, abortus insipiens, missed abortus, tekrarlayan gebelik kayıpları, inkomplet ve komplet abortus bunun alt tipleridir (1). Klinik gebeliklerin % 12 kadarı düşükle sonuçlanır. Seri HCG ölçümlerinin ve transvajinal ultrasonografinin yaygın olarak kullanılması ile yakalanan subklinik olgular da dahil edildiğinde bu oran % 30'a kadar çıkmaktadır (2). Her 86 embriyodan 16 tanesi ise implante olamadan kaybedilmektedir (3). İnsan üreme sistemindeki bu yüksek kayıp oranı, anormal karyotipli sperm ya da ovumun fertilize olabilmesinden kaynaklanmaktadır. En sık rastlanılan kromozomal anomaliler monosomi, trisomi ve triploidilerdir (4). Maternal kronik hastalıklar, immünolojik bozukluklar, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, çevresel faktörler ve uterusun yapısal anomalileri bilinen diğer risk faktörleridir (5).

Missed abortus terimi ise, konsepsiyon ürünlerini kavite dışına atacak uterus kontraksiyonları yokluğunda, 20 haftadan küçük in utero fetal ölümün saptanması olarak

* Ağrı Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, ** İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

tanımlanmaktadır (1). Spontan abortus etiyojisinde kromozomal anomaliler tek başına % 50 oranında rol oynarken, missed abortus olgularında bu oran % 75'tir ve sadece % 7 kadar olguda kromozomal ya da morfolojik defekt saptanmamıştır (6).

Gebelikte akut HBV infeksiyonu prevalansı % 0.1 iken kronik HBV infeksiyonu prevalansı % 0.5'dir (7). Perinatal dönemde transplasental geçiş ile fetus infekte olabilmektedir. Plasenta büyüdükçe geçiş ihtimali artar. Ancak, HBV infeksiyonu ile ilgili tanımlanmış teratojenik sendrom yoktur (8). HDV ko-infeksiyonu olan kadınlarda fertilitenin azaldığı gösterilmekle birlikte, tanımlanmış teratojenik etki yoktur.

Erişkinlerde kronik hepatit B tedavisi için FDA tarafından onaylanan adefovir dipivoksil, bir ön-ilaç olup, oral alımın biyoyararlanımı % 60'tır. İn vivo hızla adefovire çevrilir. Glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyonla vücuttan atılır. Kinaz ezimi aracılığıyla aktif form olan adefovir difosfata dönüşerek HBV DNA polimeraz enzimini inhibe eder. Virüs replikasyonunu önler. Üretim aşamasında yapılan çalışmalarda, fare lenfoma hücrelerinde mutajenik olduğu, yüksek dozda sıçanlarda embriyotoksikite, umbilikal herni, anazarka, bükük kuyruk ve frontal basıklık gibi fetal anomaliler gözlenmiştir (9). Bu nedenle, FDA tarafından C grubu olarak kategorize edilmiştir.

Endositoz ile sitoplazma içine alınan adefovirin fosfatlı bileşikleri insan DNA polimeraz enziminin de substratıdır (10). Zincir terminasyonuna neden olarak DNA sentezini inhibe etmektedir. Daha çok kromozomal aberasyonlara yol açarak genotoksik etki gösterir (11). Bu nedenle, embriyotoksik etki gösterebilir. Bu ajanın teratojenik etkisi ile ilgili yeterli insan çalışması yoktur. An-

cak, insan lenfositlerinde de kromozomal aberasyonlara neden olduğu invitro olarak gösterilmiştir. Yine, insan makrofajlarında NO üretimini baskıladığı ve proliferasyonu engellediği bilinmektedir (12). Bu yüzden, adefovir dipivoksil gebelikte risk ve yarar hesabı dikkatlice yapıldıktan sonra reçete edilmeli ve bu tedaviyi alan gebeler, fetal viabilite açısından yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Craig P. Griebel, John Halvorsen, Thomas B: Golemon, Anthony A. Day. Management of Spontaneous Abortion. American Family Physician 72(7):1243-50, 2005.
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al: Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 319:189-94, 1988.
3. Edmonds DK, Lindsays KS, Miller JF: Early embryonic mortality in women. Fertil Steril 38:447-51, 1982.
4. Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. Teratology 12:11-16, 1975.
5. Warburton D, Stein Z, Kline J: Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: Data from the New York City study. In Porter IH, Handbook EB: Human Embryonic and Fetal Death. New York, Academic Press, 1980, 261-268.
6. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK: Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. Human Reproduction 8:1724-32, 2003.
7. Jackson SL, Soper DE: Sexually transmitted diseases in pregnancy. Obstet Gynecol Clin. North Am 24:631-44, 1997.
8. Pastorek II JG: Hepatitis in pregnancy. Obstetric and Gynecologic Disease. Chap 31. New York, Raven Pres Ltd 315-23, 1994.
9. Lee JS, Mullaney S, Bronson R, Sharpe AH, et al: Transplacental antiretroviral therapy with 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine is embryotoxic in transgenic mice. Acquir Immune Defic Syndr 4(9):833-8, 1991.
10. Kramata P, Votruba I, Otova B, Holy A: Different inhibitory potencies of acyclic phosphonomethoxy alkyl nucleotide analogs toward DNA polymerases α , δ and ϵ . Mol Pharmacol 49:1005-11, 1996.
11. Marec F, Gelbic I: High recombinagenic activities of three antiviral agents, adenine derivatives, in the Drosophila wing spot test. Mutat Res 311(2):305-17, 1994.
12. Zdenek Zidek, Eva Kmonckova, Antonin Holy. Cytotoxicity of pivoxil esters of antiviral acyclic nucleoside phosphonates: Adefovir dipivoxil versus adefovir. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 149(2):315-9, 2005.