

## Klinik Çalışma

# EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİNDE İNTRAMUSKULER TEK DOZ METOTREKSAT PROTOKOLÜNÜN ETKİNLİĞİ

Nurettin AKA<sup>1</sup>, Kenan KARACA<sup>2</sup>

### Özet

**Amaç:** Kliniğimizde ektopik gebelik tedavisinde tek doz intramuskuler metotreksat protokolü uygulanan hastalarda tedavi etkinliğinin ve tedavi başarısını etkileyen kriterlerin değerlendirilmesi.

**Yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2010–Eylül 2014 tarihleri arasında kliniğimizde ektopik gebelik tedavisi için tek doz intramuskuler metotreksat verilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar tedaviye cevap veren hastalar (grup 1) ve tedaviye cevap vermeyen hastalar (grup 2) olarak iki grupta toplandı. Bu iki grup yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, geçirilmiş cerrahi öyküsü,  $\beta$ -hCG ve kitle boyutları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaşları 19-43 arasında değişen 65 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması  $31.03 \pm 6.18$  'di. Hastaların %86.2'si (n=56) metotreksat tedavisine cevap verirken, %13,8'i (n=9) metotreksat tedavisine cevap vermedi ve cerrahi girişim yapıldı. Tedaviye cevap veren grupta ortalama  $\beta$ -hCG seviyeleri  $1435.68 \pm 1186.12$ , cevap vermeyen grupta  $2960.11 \pm 1626.55$  saptandı. İki grup karşılaştırıldığında  $\beta$ -hCG değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken ( $p < 0.05$ ); kitle boyutu, vücut kitle indeksi, yaş, gravida,

parite ve geçirilmiş cerrahi öyküsü arasında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Tek doz metotreksat tedavisi seçilmiş olgularda ektopik gebelik tedavisinde cerrahiye alternatif etkili bir yöntemdir.  $\beta$ -HCG seviyesi tedavi başarısında önemli bir kriterdir.

**Anahtar Kelime:** Ektopik gebelik, metotreksat,  $\beta$ -hCG

### The efficiency of single dose Methotrexate treatment with ectopic pregnancy

#### Summary

**Objective:** is to evaluate the efficiency and success of single dose methotrexate in ectopic pregnant patients.

**Methods:** Between January 2010 and September 2014, 65 patients treated with single dose intramuscular methotrexate were evaluated retrospectively. Patients were separated into two groups. Patients who responded to treatment in one group and patients who did not respond to treatment in the other group. Age, gravidy, parity, body mass index, previous surgery history,  $\beta$  Hcg levels and mass sizes were compared in these two groups.

**Result:** 65 patients (aged between 19-43) were included in this study. The mean age

1. T.C.S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

2. T.C.S.B. Tuzla Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

was 31.03± 6.18 years. 86.2's% of patients (n = 56) responded to methotrexate therapy, while 13.8% (n=9) did not respond to methotrexate therapy and surgical intervention was performed. The mean β-HCG levels was 1435.68 ± 1186.12 in the responded to treatment group, while 2960.11 ± 1626.55 was detected in the non-responded group. When the two groups were compared, statistically significant difference between β-HCG values were detected between the groups (p <0.05) and group size, body mass index, age, gravid, parity and history of previous surgery did not differ between the groups (p>0.05).

Conclusion: Single dose methotrexate treatment is alternative treatment in selected cases of ectopic pregnancy. β HCG levels are important in the effectiveness of treatment.

**Keywords:** Ectopic pregnancy, methotrexate, β-hCG

## GİRİŞ

Ektopik gebelik fertilize ovumun uterin kavite dışında herhangi bir yere implante olmasıdır. Gebeliklerin % 1,3-2' sini ektopik gebelikler oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Yardımcı üreme teknikleri

, sezaryen oranı ve pelvik inflamatuvar hastalıklardaki artış ektopik gebelik oranlarında artmaya neden olmuştur. Ektopik gebeliklerin %95' i tubal, %3,2' si overyan ve %1,3' ü abdominal yerleşimlidir(2). Ektopik gebelik ilk trimesterdeki en sık maternal mortalite sebebi olup, mortalitenin %13' ünden sorumludur<sup>3,4</sup>.

Ultrason ve seri β-hCG ölçümleri sayesinde rüptür gelişmeden önce tanı konulabilmesi sayesinde son yıllarda medikal tedavi sayısı artmıştır. Ektopik gebelik tedavisinde de kullanılan metotreksat folik asit antagonistidir. Folik asitin tetrahidrofolata dönüşümünde rol oynayan dehidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat yapımını bloke eder. Ektopik gebelik tedavisinde metotreksat ilk olarak 1982'de Tanaka ve arkadaşları tarafından kullanılmış olmakla beraber, 1989' da Stovall ve arkadaşları bu tedavinin etkin ve güvenilir kriterlerini belirledi<sup>5,6</sup>. Metotreksat tedavisi tek doz veya multipl doz protokolle uygulanabilir. Tek doz metotreksat protokolü isimlendirme olarak yanlışdır, zira bu protokolle tekrarlayan dozlar da kullanılmaktadır. Tek doz protokol multipl doz protokole göre

Tablo 1: Tedaviye cevap veren grupla cevap vermeyen grubun yaş, gravida, parite, VKİ, β-hCG, kitle boyutu karşılaştırması

	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
Yaş	31.11±6.37	30.56±5.13	0.806
Gravida	3.29±1,35800	3.11±0.78	0.709
Parite	1.80±1.05	1.8889±0.78	0.817
Vki	25.60±3.03	26.33±1.94	0.490
B-hCG	1435.68±1186.12	2960.11±1626.55	0.001
Kitle boyutu	23.18±7.00	25.88±6.79	0.284

Independent Samples t-test \*p<0.05

daha sık uygulanmaktadır. Tek doz metotreksat tedavisinin başarı oranı seçilen değişik kriterlerle yapılan çalışmalarda %52-94 arasında bulunmuştur<sup>7</sup>. Çalışmamızda ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisinin etkinliği ve tedavi başarısını etkileyen kriterler değerlendirildi.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak 2010 – Eylül 2014 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 142 , Tuzla Devlet Hastanesinde 25 olmak üzere toplam 167 hastaya ektopik gebelik tanısı kondu. Bu hastalardan tanısı ultrasonla doğrulanmış, hemodinamik olarak stabil, tubal kitle boyutu 4 cm ve altında olan,  $\beta$ -hCG değeri 6.000 mIU/ml ve altında olan, fetal kardiyak aktivitesi olmayan 65 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tümünden tedavi protokolü ve seçenekler hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Tedaviye başlamadan önce hastaların tümünün tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin ve kan grubu istendi. Rh negatif hastalara Rh uyumsuzluğu profilaksisi için 300  $\mu$ gr anti-D immüno globulin uygulandı. Folik asit vitamini kullanıyorlarsa metotreksat tedavi başarısını düşüreceğinden, kesmeleri istendi. Tedavinin 1. günü metotreksat 50mg/m<sup>2</sup> i.m olarak yapıldı. Tedavinin 1, 4 ve 7. günlerinde  $\beta$ -hCG konsantrasyonu ölçüldü. 4. ve 7. günler arası serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonunda %15'ten fazla düşüş olan hastalarda tek

doz MTX tedavisi yeterli kabul edildi. %15'in altında bir düşüş saptanan veya haftalık takiplerinde  $\beta$ -hCG seviyelerinde artış olan hastalara ek 50mg/m<sup>2</sup> i.m metotreksat yapıldı.  $\beta$ -hCG seviyeleri normale dönene kadar haftalık titre takibi yapıldı.

Tek doz intramuskuler metotreksat tedavisi alan 65 hastanın 51'inde tek dozla tedavi sağlanırken, 12 hastada yeterli  $\beta$ -hCG düşüşü sağlanamadığından ikinci doz metotreksat uygulandı. Hiçbir hastaya üçüncü doz metotreksat uygulanmadı. Toplam 9 hastada tedavi başarısız oldu ve cerrahi girişim yapıldı.

Başarısız olunan 2 hasta 7. günden önce rüptür bulguları geliştiği için, 7 hasta ikinci metotreksat dozu sonrasında rüptür bulguları gelişimi üzerine opere edildi. Tedavi başarısı %86,2 saptandı. Tam rezolüsyon süresi ortalama 25.3 gün ( 14-56 gün) olarak saptandı.

Elde edilen istatistiksel veriler SPSS 17.0 V programı ile analiz edildi. Parametrik değerler için student-t testi, kategorik değerler için ki-kare testi kullanıldı. p <0.05 değerler anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Bu çalışmaya yaşları 19-43 arasında değişen 65 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 31.03±6.18' di. Hastaların %86.2'si (n=56) metotreksat tedavisine cevap verirken, %13,8'i (n=9) metotreksat tedavisine cevap vermedi. Gruplar arasındaki yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi (p>0.05) (Tablo 1)

Tedaviye cevap veren grupta cevap vermeyen grup arasında gravida, parite, VKİ ve kitle boyutu arasında sırasıyla anlamlı istatistiksel fark gözlemlenmedi (p=0.709;p=0.817;p=0.490; p=0.284) (Tablo 1). Tedaviye cevap veren grupta cevap vermeyen grubun  $\beta$ -hCG seviyeleri arasında anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi (p=0.001) (Tablo 1)

Cerrahi öyküsü olanların %86.6' sı (n=37) tedaviye cevap verirken, cerrahi öyküsü olmayanların %86.4 'ü ( n=19) tedaviye cevap verdi. Geçirilmiş abdominal cerrahinin tedaviye yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı görülmedi (p=0.972) (Tablo2)

## **TARTIŞMA**

Ektopik gebelik ilk trimesterdeki maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Ultrasonografi ve laboratuvar testlerinin sensitivitesindeki artışla tanı rüptür gelişmeden konulabilmekte, bu sayede medikal tedavi seçeneği sağlanmaktadır.

Tek doz metotreksat tedavisinin cerrahiye kıyasla avantajları hastayı cerrahi ve anes-

**Grafik 1:** Tedaviye cevap verenlerle vermeyenler arasındaki cerrahi öyküsü oranlarının karşılaştırması

	Gruplar		
	Tedaviye Cevap (+)	Tedaviye Cevap (-)	Total (n)
Cerrahi Öyküsü (+)	37 (86.6%)	6 (14.0%)	43 (100%)
Cerrahi Öyküsü (-)	19 (86.4%)	3 (14.6%)	22 (100%)
Total	56 (86.2%)	9 (13.8%)	65 (100%)

Pearson Chi-Square p=0.972

tezinin risklerinden koruması yanında, daha ekonomik maliyette oluşudur. Ülkemizde Aytaç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde tek doz metotreksat tedavisiyle laparoskopik salpingostomi karşılaştırılmış ve medikal tedavi maliyeti anlamlı olarak düşük bulunmuştur<sup>8</sup>.

Fertilitenin korunması tedavide en önemli hedeflerden biridir. Elito ve arkadaşlarının 2005' te yaptığı prospektif çalışmada başlangıç  $\beta$ -hCG değeri  $\geq 5.000$  mIU/ml olan hastalarda 12 kat tubal obstrüksiyon riski saptamışlar, ancak kitle boyutuyla tubal hasar arasında ilişki saptamamışlardır<sup>9</sup>. Bir başka çalışmada metotreksat tedavisiyle laparoskopik salpingostomi karşılaştırılmış ve tubanın korunması açısından fark bulunamamıştır<sup>10</sup>.

Çalışmamızda tek doz metotreksat tedavisinin başarısı %86.2 saptanmış olup literatürle uyumludur<sup>7</sup>. Hasta seçimi tedavi başarısında önemlidir. Metotreksat tedavisi için relatif kontrendikasyonlar transvaginal ultrasonografide fetal kardiyak aktivite, yüksek başlangıç  $\beta$ -hCG seviyesi (ultrasonda 4 cm'den büyük ektopik gebelik kitlesi, takibe uyumsuzluktur<sup>11</sup>. Başlangıç  $\beta$ -hCG değeri tedavi başarısında en önemli kriter olarak görülmektedir<sup>12-13</sup>. Çalışmamızda da başlangıç  $\beta$ -hCG seviyesi tedaviye cevap veren hastalarla, vermeyenler arasında anlamlı farklı bu-

lundu. Tedavi başarısında kullanılacak eşik başlangıç  $\beta$ -hCG seviyesiyle ilgili bir konsensus yoktur. Bir çalışmada  $\beta$ -hCG seviyesi 5000-9999 arasında tedavi başarısızlığı % 13, 10.000-14.999 arasında % 18, 15.000 ve üzerinde % 32 bulunmuştur<sup>13</sup>. Başka iki çalışmada ise başarısızlık oranları başlangıç  $\beta$ -hCG seviyesi 5000' in üzerinde % 57 ve % 62 bulunmuştur<sup>14,15</sup>.

Ektopik gebelik kitle boyutu 4 cm ve üzerinde olduğunda tedavi başarısını düşüren bir kriterdir<sup>11</sup>. Çalışmamızda iki grup arasında anlamlı farkı saptanmamıştır.

Ektopik gebelik tedavisinde metotreksat kullanımını cerrahiye alternatif etkili bir yöntemdir.  $\beta$ -hCG seviyesi tedavi başarısında önemli bir kriterdir. Takip süresinin uzun olması ve rüptür ihtimalinin olması dezavantajları olarak görünse de , cerrahi ve anestezi risklerinden korunması yanında maliyeti bu uygulamanın avantajıdır.

## KAYNAKLAR

1. Zane SB, Kieke BA Jr., Kendrick JS, et al: Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J* 2002; 6:227.
2. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al: Sites of ectopic pregnancy : a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
3. Barhhart K, Esposito M, Coutifaris C. An update on the medical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:653.

4. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, WhiteHead SJ. Pregnancy- related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003; 101:289.
5. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, et.al. Treatment of interstitial ectopic pregnancy, with methotrexate; report a successful a case. *Fertil Steril* 1982; 37:851.
6. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51:435.
7. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG* 2001; 108(2):192.
8. Aytaç PÇ, Parlakgümüş HA, Çok Tayfun, et al: Success and cost analysis of methotrexate and laparoscopic surgery in the treatment of unruptured ectopic pregnancies. *The Journal of Gynecol-Obstet and Neonat* 2013;10(39):1615-1618
9. Elito J Jr., Han KK, Camano L: Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:864.
10. Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, et al: Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD000324, 2000.
11. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. The Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2013; 100:638-644.
12. Tawfig A, Agomeya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000; 174: 877.
13. Lipscomb GH, McCord MI, Stovall TG, et. al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974.
14. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1192-4.
15. Elito J Jr, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;67:75-9.