

# Ektopik gebeliklerde tek doz metotreksat tedavisinin etkinliği

Neval YAMAN GÖRÜK (\*), Necdet SÜER (\*\*), Fatma ÇETİN PELİT (\*\*\*), Abdulkadir TURGUT (\*\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Ektopik gebelik tanısı alan hastalarda uygulanan tek doz metotreksat tedavisinin etkinliği araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya ektopik gebelik nedeniyle tek doz metotreksat (MTX) tedavisi almış yaşları 21 ile 40 arasında değişmekte olan 30 hasta dahil edildi. Hastaların tümü hemodinamik olarak stabildi. MTX tedavisine başlamadan önceki serum human koryonik gonadotropin (B-hCG) seviyeleri, ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi. Tek doz MTX protokolüne uygun şekilde serum B-hCG düzeyleri takip edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 30 olgunun ortalama yaşları  $30.63 \pm 4.36$ 'dır. Olguların BHCG düzeyleri 160 ile 10910 arasında değişmekte olup, ortalaması  $2386.80 \pm 2498.68$ 'dir. Kullandıkları MTX dozları 50 mg ile 100 mg arasında değişmekte olup, ortalaması  $67.67 \pm 13.50$  mg'dir. 8'inin (% 60) geçirilmiş cerrahi öyküsü yoktur. Olguların 6'sının (% 20) kitle boyutu 4 cm'nin altında iken, 24'ünün (% 80) 4 cm ile 5.5 cm arasındadır. Olguların 4'ü (% 13.3) ek doz MTX tedavisi almıştır. Olguların 3'üne (% 10) tedavi sırasında gelişen tubal rüptür nedeniyle laparotomi yapılmıştır.

**Sonuç:** Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Medikal tedavi ile daha az tubal hasar meydana gelmekte, anesteziye, cerrahiye ait morbidite azalmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ektopik gebelik, metotreksat

## SUMMARY

**The efficacy of single dose methotrexate treatment with ectopic pregnancy**

**Objective:** The efficiency of single dose methotrexate treatment applied on patients with ectopic pregnancy is researched.

**Materials and method:** 30 patients in between ages of 21 and 40 who have received single dose MTX treatment due to ectopic pregnancy is included in the study. All the patients were stable as hemodynamically. The serum B-hCG levels, USG findings prior to the MTX treatment are recorded. Serum B-hCG levels are monitored in accordance with the single dose MTX protocol.

**Results:** The average age of the 30 cases taken in the study is  $30.63 \pm 4.36$ . The B-hCG levels of the cases as changing in between 160 and 10910, their average is  $2386.80 \pm 2498.68$ . The MTX doses they use as changing in between 50 mg and 100 mg, its average is  $67.67 \pm 13.50$ . While 18 (60 %) of the cases had no previous surgical history. While the mass size of 6 (20 %) of the cases is below 4 cm, in 24 (80 %) of cases it is between 5 cm and 5.5 cm. 4 (13.3 %) of the cases is receiving additional dose of MTX. Laparotomy is applied on 3 (10 %) of the cases due to tubal rupture developing during the treatment.

**Conclusion:** The medical treatment to be applied on non-ruptured ectopic pregnancies has many advantages. Less tubal damage occurs by the medical treatment, it decreases the morbidity for anesthesia and surgery.

**Key words:** Ectopic pregnancy, methotrexate

Ektopik gebelik, fertilize olmuş ovumun uterus dışında, sıklıkla fallop tüplerinde implante olması olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda, ektopik gebelik görülme sıklığında artış izlenmektedir. Geçirilmiş pelvik enfeksiyon sıklığında artış, rahim içi araç kullanımının artması, infertilite tedavisinde

cerrahi yöntemlerin yaygınlaşması bu artışın ana sebepleri olarak kabul edilmektedir<sup>(1)</sup>.

Ektopik gebelik oranlarının artışıdaki diğer önemli faktörler ise rekonstrüktif tubal cerrahi işlemler ve yardımcı üreme teknikleri, duyarlı BHCG

**Geliş tarihi:** 22.09.2011

**Kabul tarihi:** 16.10.2011

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği\*; S.B Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği\*\*; S.B Yakacık Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği\*\*\*; S.B Yakacık Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği\*\*\*\*

ölçümleri, transvaginal ultrasonografi ve laparoskopinin yaygın kullanımı ile erken ve kesin tanı olanaklarının artmış olmasıdır (2).

Ektopik gebeliğin operatif tedavisi halen tüm dünyada ana tedavi yöntemi olsa da, metotreksat tedavisi seçilmiş hasta popülasyonlarında uygundur. Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Bunlar arasında; daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertilité potansiyelindeki yükseklik sayılabilir (3,4).

Bu çalışmada hastanemizde ektopik gebelik nedeniyle medikal tedavi uygulanmış 30 olguda metotreksat tedavisinin etkinliği araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya etik kurul onayı alınarak, Nisan 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin' de ektopik gebelik nedeniyle medikal tedavi verilmiş 30 hasta alındı.

Hastalara anamnez, jinekolojik muayene, fizik muayene, gebelik testi ve USG yapılarak ektopik gebelik tanısı konuldu. Tüm hastalar durumları hakkında bilgilendirilip, taşıdıkları riskler anlatıldı. Rüptür lehine bulgu saptanmayan, hemodinamik olarak stabil olan hastalara tedavi protokolü hakkında bilgi verilip onamları alınarak tek doz MTX tedavisi başlandı.

Tüm hastalardan tedaviye başlamadan önce serum BHCG, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Serum BHCG değerleri ve USG bulguları kaydedildi. Daha sonra MTX 50 mg/m<sup>2</sup> dozun i.m olarak yapıldı.

Tedavinin 4. günü serum BHCG değerleri tekrar edildi. 1 ve 4. günler arasında ki serum BHCG konsantrasyonundaki yükselmeler normal olarak kabul edildi. 4. ve 7. gün arası serum BHCG konsantrasyonunda % 15'lik bir düşüş olan hastalarda

tek doz MTX tedavisi yeterli kabul edildi. Daha sonra seviyeler saptanamaz hale gelene kadar haftalık BHCG takipleri yapıldı. Ancak, bundan sonra serum BHCG konsantrasyonundaki herhangi bir artış veya 7. günde % 15'in altında bir düşüş saptanan hastalara, tedavi protokolü tekrarlandı.

## BULGULAR

Olguların ortalama yaşları 30.63±4.36'dır. Olguların BHCG düzeyleri 160 IU ile 10910 IU arasında değişmekte olup, ortalaması 2386.80±2498.68'dir. Kullandıkları MTX dozları 50 mg ile 100 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 67.67±13.50 mg'dır.

Tablo 1. Geçirilmiş cerrahi operasyon dağılımı.

|                    | n  | %    |
|--------------------|----|------|
| Yok                | 18 | 60,0 |
| Sezaryen           | 6  | 20,0 |
| Geçirilmiş Cerrahi |    |      |
| Salpingotomi       | 2  | 6,7  |
| Salpingooferektomi | 1  | 3,3  |
| Appendektomi       | 2  | 6,7  |
| Over kisti op.     | 1  | 3,3  |

Olguların 18'inin (% 60) geçirilmiş cerrahi öyküsü yokken, 6'sı (% 20) sezaryen, 2'si (% 6.7) salpingotomi, 2'si (% 6.7) appendektomi ve 1'er (% 3.3) olgu salpingoferektomi ve overkisti operasyonu geçirmiştir.

Tablo 2. Kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinin dağılımı.

|                        | n  | %    |
|------------------------|----|------|
| Yok                    | 20 | 66,7 |
| RIA                    | 6  | 20,0 |
| Kontrasepsiyon yöntemi |    |      |
| BTL                    | 2  | 6,7  |
| Depo provera           | 1  | 3,3  |
| OKS                    | 1  | 3,3  |

Olguların 20'si (% 66.7) kontrasepsiyon yöntemi kullanmazken, 6'sı (% 20) RIA, 2'si (% 6.7) bilateral tüp ligasyonu (BTL) ve 1'er (% 3.3) olgu depo provera ve oral kontraseptif (OKS) kullanmaktadır.

Olguların 6'sınının (% 20) kitle boyutu 4 cm'nin altında iken, 24'ününün (% 80) 4 cm ile 5.5 cm arasında ölçülmüştür.

**Tablo 3. Ek Doz MTX Tedavisine ilişkin değerlendirmeler.**

|        |           | Ek Tedavi                 |                             | +p    |
|--------|-----------|---------------------------|-----------------------------|-------|
|        |           | Var                       | Yok                         |       |
|        |           | Ort±SS<br>(Medyan)        | Ort±SS<br>(Medyan)          |       |
| BHCG   |           | 5061,00±4512,29<br>(4587) | 1975,38±1865,15<br>(1648,5) | 0,222 |
|        |           | n (%)                     | n (%)                       | ++p   |
| Kitle  | <4 cm     | 1 (% 25,0)                | 5 (% 19,2)                  | 1,000 |
| Boyutu | ≥4-5.5 cm | 3 (% 75,0)                | 21 (% 80,8)                 |       |

+Mann Whitney U test, ++Fisher's Exact ki-kare test

Olguların 4'ü (% 13.3) ek doz MTX tedavisi almıştır. Ek tedavi alan olgular ile almayan olguların BHCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 4. Laparotomiye ilişkin değerlendirmeler.**

|        |           | Laparotomi                |                           | +p     |
|--------|-----------|---------------------------|---------------------------|--------|
|        |           | Var                       | Yok                       |        |
|        |           | Ort±SS<br>(Medyan)        | Ort±SS<br>(Medyan)        |        |
| BHCG   |           | 4816,33±2352,93<br>(3491) | 2116,85±2404,40<br>(1645) | 0,041* |
|        |           | n (%)                     | n (%)                     | ++p    |
| Kitle  | <4 cm     | 1 (% 33,3)                | 5 (% 18,5)                | 0,501  |
| Boyutu | ≥4-5.5 cm | 2 (% 66,7)                | 22 (% 81,5)               |        |

+Mann Whitney U test, ++Fisher's Exact ki-kare test

Olguların 3'üne (% 10) laparotomi yapılmıştır. Laparotomi ihtiyacı olan olguların BHCG düzeyleri, laparotomi uygulanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

### İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin Mann Whitney

U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

### TARTIŞMA

Ektopik gebelik olguları erken tanınmaya başlayınca, tubaya zarar vermeden hastalığı medikal olarak tedavi etmeye yönelik, kemoterapi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla en çok ve başarılı olarak kullanılan ajan MTX olmuştur (5). Methotrexate folik asit antagonistidir. Folik asitin tetrahidrofolata dönüşümünde rol oynayan dehidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat oluşumunu inhibe eder. Ayrıca protein sentezinin bozulmasına neden olur (6).

Ektopik gebeliklerde MTX tedavisi birkaç şekilde uygulanabilmektedir. Medikal tedavi ile elde edilen deneyimler zenginleştikçe, tedaviyi basitleştirmek, uyumu arttırmak, yan etkileri ve maliyeti azaltmak için tek doz tedavi rejimleri ortaya çıkmıştır (7). Konservatif cerrahiden sonra oluşan persiste ektopik gebelikler içinde, MTX kullanılabilir. Tek doz im MTX tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (8). Bu çalışmada da olgular tek doz MTX protokolü ile tedavi edilmiştir.

Parazzini, Tozzi ve ark.'nın İtalya'da 1989-1991 yılları arasında 120 ektopik gebelik, 209 kontrol grubu vakasında yaptıkları çalışmada geçirilmiş abdominal cerrahinin ektopik gebelik riskini iki kat arttırdığını bulmuşlar (9).

Bu çalışmada hastaların 4'ü daha önce 1 kere sezaryan, 2'si daha önce 2 kere sezaryan, olguların 6'sı appendektomide dahil bir batın operasyonu geçirmiştir. Hastaların retrospektif olarak istatistiksel verileri çıkarılmış olup kontrol grubu seçilmediği için risk artış oranı hesaplanamamıştır. Ancak hastaların % 40'ında daha önce geçirilmiş batın operasyonu saptanmıştır (Tablo 1).

Stovall ve ark. 1991 yılında 100 hastada MTX

tedavisinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Yüz olgudan 50'si laparoskopi ile 50's laparoskopik olmayan algoritmayla tanı almıştır. Tam rezolüsyon 14-92 gün arasında 96 hastada gerçekleşmiştir. Dört hastada tubal rüptür nedeniyle laparotomi gerekmiş; bir olguda, MTX uygulamanın 23. günü gibi geç bir dönemde rüptür meydana gelmiştir. Beş hastada fetal kardiyak aktivite izlenmiştir ve bunların hepsinde tedavi başarılı olmuştur <sup>(10)</sup>.

Lipscomp ve ark. 2000 yılında genişletilmiş Memphis kohortundaki tek doz MTX ile tedavi edilen hastaları yayınlamışlardır. Bu seride 315 hastanın 287'si (% 92.9) MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.Önemli bir nokta bu hastaların % 20'sinin bir doz tedaviden fazlasına ihtiyaç duymuş olmalarıdır. Onlar da ektopik kardiyak aktivite olmamak koşuluyla 4 cm'e kadar ki gebelikleri de dahil etmekle birlikte tedaviyi uygulamada aynı kriterleri kullanmışlardır <sup>(11)</sup>.

Bu çalışmada da literatürdeki gibi bulgular saptanmıştır. Olgularımızın 3'ün de (% 10) laparotomiye gereksinim duyulmuştur, olguların 27'si (% 90) MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Hastaların 4'ü ne (% 13,3) ek doz MTX ihtiyacı olmuşken, olguların 26'sı (% 86,7) tek doz MTX almıştır. Laparotomi ihtiyacı olan olguların BHCG düzeyleri ortalama 3491 iken, laparotomi ihtiyacı olmayan hastaların BHCG düzeyleri 1645'tir. Laparotomi uygulanan olguların BHCG düzeyleri, laparotomi uygulanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4). Laparotomi ile kitle boyutu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ek tedavi alan olgular ile almayan olguların BHCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ek doz MTX alımı ile ektopik sürecin büyüklüğü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 3).

## SONUÇ

Ektopik gebelik iki nedenle önemini korumaktadır. Bunlardan birincisi tanıdaki hatalar hastanın hayatını tehlikeye sokmaktadır. İkincisi ise hastanın gelecekteki fertlitesini etkilemektedir. Bu çalışmanın sonucunda da görülmüştür ki; Metotreksat çok yaygın olarak araştırılmıştır ve artık cerrahi tedaviye alternatif yöntemler arasında ilk sıradadır.

## KAYNAKLAR

- 1. Hallatt JG.** Ectopic pregnancy, a study of 123 consecutive cases. *Obstet Gynecol* 1975;45:542-544. PMID:1124169
- 2. Chow WH, Daling JR, Cates W Jr, Greenberg RS.** Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev* 1987;9:70-94. PMID:3315720
- 3. Schoen JA, Nowak RJ.** Repeat ectopic pregnancy clinical survey. *Obstet Gynecol* 1975;45:542-548. PMID:1124169
- 4. Levin AA, Schoenbaum SC, Stubblefield PG, Ryan KJ.** Ectopic pregnancy and prior induced abortion. *Am J Public Health* 1982;72:253-256. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.72.3.253> PMID:7058965 PMCid:1649809
- 5. Parente JT, Ou CS, Levy J, et al.** Cervical pregnancy analysis. *Obstet Gynecol* 1983;62:79-82. PMID:6856229
- 6. Oyer R, Tarakjian D, Lev A.** Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril* 1998;88:321-330.
- 7. Glock JL, Jhonson JV, Brumsted JR.** Efficacy and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:716-718. PMID:7926078
- 8. Parker J, Thompson D.** Persistent ectopic pregnancy after conservation management successful treatment with single-dose intramuscular MTX. *Obstet Gynecol* 1994;34:99-102.
- 9. Parazzini F, Tozzi L.** Risk factors for ectopic pregnancy: an Italian case-control study. *Obstet Gynecol* 1992;80:821-826. PMID:1407922
- 10. Stoval TG, Ling F.** Single dose MTX for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-758. PMID:2014091
- 11. Limbscomb GH, Stovall TG.** Non surgical treatment of ectopic pregnancy. *New Engl J Med* 2000;343:1325-1332. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011023431807> PMID:11058678