



Tek doz metotreksat ile ektopik gebelik tedavisinin başarısını etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi

Identifying prognostic factors which affect the success of ectopic pregnancy treatment with a single dose methotrexate

Berna Şermin Kılıç, Abdullah Tüten, Mahmut Öncül, Abdullah Serdar Açıkgoz, Pelin Kutsiye Öcal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Tek doz metotreksat ile ektopik gebelik tedavisini başarısını etkileyen prognostik faktörleri belirlemek.

Gereç ve Yöntemler: 2000 ile 2010 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesine başvurup tek doz metotreksat tedavisi alan 99 hasta başarılı olan ve olmayan diye iki alt gruba ayrıldı. Başarıyı etkileyebilecek olası demografik, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Tek doz metotreksat tedavisi 67 (%67,6) hastada başarılı olmuştur. Başarısız olan grupta serum β -hCG değerleri başarılı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (başarılı olan grup medyan β -hCG değeri: 819 (122-3822) mIU/ml, başarısız olan grup medyan β -hCG değeri: 3562 (642-18000) mIU/ml, $p<0,001$).

Sonuç: Tek doz metotreksat tedavisi ektopik gebeliğin başlangıç tedavisinde etkili bir yöntemdir. Tedavinin başarısını etkileyen ana prognostik faktör olarak β -hCG değerinin yüksekliği gözükmemektedir. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:84-7

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik, tek doz metotreksat tedavisi, β -hCG

Abstract

Objective: To identify prognostic factors which affect the success of ectopic pregnancy treatment with a single dose of methotrexate.

Material and Methods: Ninety nine patients who were admitted to Cerrahpaşa Medical Faculty, Obstetrics and Gynecology Department, between years 2000 and 2010 and treated with single-dose methotrexate were divided into two subgroups; successful and unsuccessful. Demographic, clinical and laboratory findings likely to affect the success of the treatment were compared retrospectively.

Results: Single-dose methotrexate therapy was successful in 67 patients (67.6%). In the unsuccessful group, serum β -hCG values were significantly higher than those of successful group (successful group median β -hCG value: 819 (122-3822) mIU/mL, unsuccessful group median β -hCG value: 3562 (642-18.000) mIU/mL, $p<0.001$).

Conclusion: Single-dose methotrexate therapy is effective in the initial treatment of ectopic pregnancy. It was observed that the main prognostic factor affecting the success is elevated levels of β -hCG. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:84-7

Key Words: Ectopic pregnancy, single-dose methotrexate therapy, β -hCG

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pelin Kutsiye Öcal,

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 30 00 E-posta: drpelinocal@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received : 22.11.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 26.12.2013

Giriş

Ektopik gebelik insidansı gelişmiş ülkelerde gittikçe artmaktadır⁽¹⁾. Ancak, erken tanı imkanı hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda azaltmıştır. Bu süreçte hastalığın tedavisinde cerrahi tedaviden medikal tedaviye doğru bir geçiş olmuştur⁽²⁾. Metotreksat ile medikal tedavi ilk defa Tanaka ve ark. tarafından 1982'de uygulanmıştır ve takip eden dönemde medikal tedavi cerrahi ile ilgili riskler olmaksızın ektopik gebeliğin tedavisinde güvenilir ve etkin bulunmuştur⁽³⁾. Tedavinin etkinliğine rağmen başarı oranları %64,0 ile %94,2 arasında değişmektedir. Tedavinin başarısızlığı çok yüksek olmamasına rağmen tedaviden bir kaç gün sonra tubal rüptür olabilmektedir. Bu durum ektopik gebelikte medikal tedavinin başarısını etkileyen faktörlerin belirlenmesini önemli kılmaktadır⁽⁴⁻⁶⁾.

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde on yıllık süreçte ektopik gebelik tanısı alıp tek doz metotreksat ile medikal tedavi uygulanan ektopik gebelik tanısı konulan hastalarda başarıyı etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif olarak, Ocak 2000-Ocak 2010 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı alan ve tedavi edilen toplam 222 olgu değerlendirilmeye tabi tutuldu. Olguların yaş, gebelik, doğum, düşük ve küretaj sayısı, korunma yöntemi, geçirilmiş ektopik gebelik, tubal sterilizasyon öyküsü, başvuru anındaki β -hCG değeri, ultrasonografi bulguları ve tedavi şekli hasta dosyaları ve ameliyat raporları incelenerek kaydedildi. Başlangıç tedavisi olarak cerrahi tercih edilen 121 hasta çalışma dışı tutuldu. Tek doz metotreksat tedavisi alması planlanan, hemodinamik olarak stabil, transvaginal ultrasonografide fetal kardiyak aktivite ve rüptür bulgusu izlenmeyen 101 olgu çalışmaya dahil edildi.

Metotreksat tedavisi, metotreksat allerjisi ve karaciğer, akciğer, böbrek, hematolojik hastalığın olmaması halinde uygulandı. Bunu tesbit için tüm hastaların kan grupları, tam kan sayımları, karaciğer fonksiyon testleri, kan üre azotu ve kreatinin değerlerine bakıldı. Akciğer hastalığı öyküsü olan hastalar metotreksatın interstisyel pnömonitis riski nedeniyle akciğer grafisiyle değerlendirildi. Bu kritere uymadığı için metotreksat uygulanmayan 2 hastanın birinde karaciğer enzim yüksekliği varken, diğer hastada trombosit sayısı 100.000'in altında idi. Metotreksat tedavisi için hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Metotreksat tedavisi için uygun hastalara 50 mg/m² metotreksat IM tek doz uygulandı. Rh uygunsuzluğu olan hastalara Rh immunoglobülin yapıldı. Metotreksat dozunun uygulandığı gün 1. gün olarak kabul edildi. Tedavinin 4. ve 7. günleri arasında %15'den fazla β -hCG değeri düşenlerde üç kez <5 mIU/ml olana kadar hastalar takip edildi ve bu hastalar tek doz metotreksatın yeterli olduğu hastalar olarak kabul edildi. Ancak, 4. ve 7.

günleri arası %15'den az β -hCG'si düşenler ile hemodinamik instabilite gelişenler tek doz metotreksatın yetersiz olduğu hastalar olarak değerlendirildi. Hemodinamik instabilite; tek doz metotreksat tedavisi sonrası takipte, intrabdominal rüptür ve kanamayı düşündüren, seri hemotokrit takiplerinde süregen düşüslere eşlik eden taşikardi ve hipotansiyon ile akut batın bulgularının gelişimi olarak kabul edildi. Tek doz metotreksat tedavisi başarısız olan hastalara ya mükerrer metotreksat dozu ya da cerrahi uygulandı.

Başlangıç tedavisi olarak hemodinamisi stabil metotreksat tedavisi alan 99 hasta 2 gruba ayrıldı.

1. Grup: Başlangıçta metotraksat tedavisi alıp, medikal tedavinin başarılı olduğu hasta grubu.

2. Grup: Başlangıçta metotreksat tedavisi alıp, tek doz metotreksat tedavisinin başarısız olduğu hasta grubu.

Bu gruplardaki hastaların yaş, gravida, parite, abortus, küretaj, ektopik gebelik öyküsü, gebe kalma şekli, RİA varlığı, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş cerrahi öyküsü, başvuru anındaki β -hCG düzeyi, ektopik gebeliğin ultrasonografi bulguları retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, medyan ve minimum maksimum olarak verildi. Kategorik değişkenler olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmasında değişkenlerin normal dağılım gösterip, göstermemesi durumuna göre Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile yapıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ocak 2000-Ocak 2010 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı alan ve tedavi edilen toplam 222 olgu değerlendirilmeye tabi tutuldu. Çalışmaya alınan 99 hastaya başlangıç tedavisi olarak tek doz metotreksat tedavisi uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 30,72±5,76, tanı anındaki gebelik haftası 6,7±1,0, ektopik gebelik boyutu 22,07±13,32 mm, serum β -hCG düzeyleri 2196±2603 mIU/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Tek doz metotreksat tedavisi 67 (%67,6) hastada başarılı olurken 32 (%32,3) hastada başarısız olmuştur. Tablo 2'de tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayanların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, parite, abortus, başvuru anındaki gebelik haftası, ektopik gebelik kitle boyutu açısından fark saptanmamıştır. Ancak 2. grupta serum β -hCG değerleri birinci gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (birinci grup medyan β -hCG değeri: 819 (122-3822) mIU/ml, ikinci grup β -hCG değeri: 3562 (642-18,000) mIU/ml, p<0,001), ayrıca medyan gravite ve küretaj değerleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde

Grup 1'den yüksek bulunmuştur. Tablo 3'de birinci ve ikinci grup hastaların ektopik gebelik açısından risk faktörleri karşılaştırılmıştır. Değerlendirilen parametreler açısından fark bulunmamıştır.

Tartışma

Ektopik gebelik ilk trimester maternal mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerindedir. Metotreksatla etkin ve güvenli medikal tedavi cerrahi tedavi sıklığını azaltmıştır⁽⁷⁾. Ancak medikal tedavinin başarısı yüzde yüz olmayıp, başarıyı etkileyen prognostik faktörler net değildir. Bizim çalışmamızda tek doz metotreksat kullanımı başarılı olmayanların oranlarına göre β -Hcg değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ektopik odak büyüklüğü ve gebelik haftası dahil diğer bütün parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ektopik gebelik için tek doz metotreksat kullanımı 1990'lı yıllardan beri klinik kullanımdadır^(8,9). Başarı oranları %64 ile %94,2 arasında değişmektedir^(4,10-15). Bizim çalışmamızda başarı oranı literatürdeki farklı çalışmalarla benzer oranda, %67,7 olarak tespit edilmiştir. Başlangıç β -hCG düzeyi 2196 ± 2603 mIU/ml olarak bulunmuştur. Başarısız olan

32 hastanın (%32,3) 9'una ikinci doz metotreksat tedavisi, 23'üne cerrahi tedavi uygulanmıştır. Adalı ve ark. yaptığı çalışmada tek doz metotreksat tedavisi 18 hastanın 14'ünde (%77,7) başarılı bulunmuştur. Başlangıç β -hCG düzeyleri 2615 ± 2064 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Başarısız olan dört hastaya (%22,3) tek doz metotreksat tedavisi sonrası cerrahi uygulanmıştır⁽¹⁶⁾. Aynı tedavi Turhan ve ark. yaptığı çalışmada 11 hastanın 9'unda (%81,8) başarılı olmuştur. Başlangıç β -hCG düzeyleri 1664 ± 1571 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Başarısız olan iki (%18,2) hastada ikinci doz metotreksat tedavisine ihtiyaç duyulmuştur⁽¹⁷⁾. Alkış ve ark. yaptığı çalışmada ise 98 hastanın 81'inde (%82,7) başarı sağlanırken, 17'sinde (%17,3) başarısızlık saptanmış ve hepsine cerrahi uygulanmıştır. Olguların başlangıç β -hCG değerleri 1592 ± 2613 mIU/ml olarak bulunmuştur⁽¹⁸⁾.

Ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisine başarılı yanıtın prognostik faktörlerine ilişkin raporlar sınırlı sayıdadır. Yüksek serum β -hCG düzeyleri daha önceki iki çalışmada bizimkine benzer tarzda tek etkili prognostik faktör olarak tespit edilirken^(6,19), Kimiaei ve ark. tarafından yapılan çalışmada tek doz metotreksat tedavisinin etkinliğini belirlemede başlangıç β -hCG değerlerine ek olarak ektopik odak büyüklüğü de önemli olarak tespit edilmiştir⁽²⁰⁾. Ayrıca

Tablo 1. Tek doz metotreksat tedavisi alan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tek doz metotreksat tedavisi alan hastalar (n=99)	
Yaş (Yıl)	30,72±5,76
Gravida (n)	1,8±1,9
Parite (n)	0,8±1,01
Abortus (n)	0,38±0,84
Küretaj (n)	0,56±1,27
Başvuru anındaki gebelik haftası (hafta)	6,7±1,0
β -hCG (mIU/ml)	2196±2603
Tedavi öncesi kitle boyutu (mm)	22,07±13,32

Tablo 3. Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan hastaların ektopik gebelik için risk faktörleri

	1. Grup n, %	2. Grup n, %	p
Ektopik gebelik öyküsü	2 (0,2)	4 (12,5)	0,063
RIA kullanımı	2 (0,2)	1 (0,3)	0,97
PID öyküsü	2 (0,2)	1 (0,3)	0,97
Ovulasyon indüksiyonu	9 (13,4)	3 (0,9)	0,563
Geçirilmiş cerrahi	23 (34)	12 (37)	0,617

p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	1. Grup (n=67)		2. Grup (n=32)		p
	Ortalama ± SD	Medyan (min-max)	Ortalama ± SD	Medyan (min-max)	
Yaş (Yıl)	31,1±5,9	31 (19-44)	29,8±5,2	29,5 (20-40)	0,300
Gravida (n)	1,6±1,9	1 (0-10)	2,3±1,8	2 (0-8)	0,021
Parite (n)	0,7±0,9	0 (0-4)	1±1,1	1 (0-4)	0,194
Abortus (n)	0,4±0,8	0 (0-5)	0,3±0,8	0 (0-4)	0,605
Küretaj (n)	0,4±1,3	0 (0-9)	0,8±1,0	0,5 (0-3)	0,002
Başvuru anındaki gebelik haftası (hafta)	6,5±3,1	7,5 (0-11)	6,9±3,2	7,8 (0-11)	0,224
β -hCG (mIU/ml)	1180±953	819 (122-3822)	4394±3552	3562 (642-18000)	<0,001
Tedavi öncesi kitle boyutu (mm)	21,0±12,6	18 (4-70)	24,1±14,5	20 (0-60)	0,201

p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı

bazı çalışmalarda başlangıç β -hCG değeri yüksekliğine ek olarak başlangıç ve metotreksat sonrası dördüncü gün β -hCG değerlerindeki düşme düzeyi başarıyı tahminde en önemli gösterge olduğu belirtilmiştir^(21,22). Ayrıca Mungan ve ark. yaptığı bir çalışmada ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisinin başarısını belirlemede ektopik gebeliğin tuba uterinadaki yerleşim yerinin de önemli olduğu gösterilmiştir. Doksan sekiz hastanın 73'ünde (%74,4) tek doz metotreksat tedavisi başarılı olarak bulunurken, hastalar periampüler ve peri-istmik yerleşime göre ikiye ayrıldığında dramatik bir farklılık gözlenmiştir. Buna göre periampüler yerleşimli 84 olgunun 77'sinde (%91,6) başarı sağlanırken, 14 peri-istmik yerleşimli ektopik gebeliğin 4'ünde (%28,5) başarılı bulunmuştur⁽²³⁾.

Sonuç

Tek doz metotreksat tedavisi ektopik gebeliğin başlangıç tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır. Tedavi başarısını etkileyen ana prognostik faktörün β -hCG değerinin yüksekliği olduğu gözükmektedir. Anne yaşı, gebelik haftası ve ektopik gebelik odak boyutu gibi diğer olası prognostik faktörler açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Coste J, Bouyer J, Uguetto S, Gerbaud L, Fernandez H, Pouly JL, et al. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992–2002). *Hum Reprod* 2004;19(9):2014-8.
- Luciano AA, Roy G, Solima E. Ectopic pregnancy from surgical emergency to medical management. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:235-5.
- Tanaka T, Hayashi H, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37(6):851-2.
- Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6(7):995-8.
- Canis M, Savary D, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Ectopic pregnancy: criteria to decide between medical and conservative surgical treatment? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32(7 Suppl):S54-63.
- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341(26):1974-8.
- Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):289-96.
- Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47(6):533-9.
- Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77(5):754-7.
- Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(2):181-5.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 94. Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1479-85.
- Menon S, Collins J, Barnhart K. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007;87(3):481-4.
- Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009;92(4):1203-7. Epub 2006 Dec 14.
- Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):590-3.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single-dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):778-84.
- Adalı E, Kurdoğlu M, Kolusan A, Yıldızhan R, Çim N, Şahin HG. Kliniğimizdeki ektopik gebelik olgularının beş yıllık analizi. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2010;7(2):139-44.
- Turhan N, İnegöl İ, Seçkin NC. A three-year audit of the management of ectopic pregnancy. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2004;5(4):310-3.
- Alkış İ, Mungan T. Dış gebelikte 50mm² IM tek doz methotrexat tedavisi. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2009;6(3):211-5.
- Tawfig A, Agomeya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single - dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000;74(5):877-80.
- Kimiaei P, Khani Z, Marefian A, Ghavamabadi MG, Salimnejad M. The importance of gestational sac size of ectopic pregnancy in response to single- dose methotrexate. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;269425.
- Ustunyurt E, Duran M, Coskun E, Ustunyurt ÖB, Şimşek H. Role of initial and day 4 human chorionic gonadotropin levels in predicting the outcome of single-dose methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(5):1149-52.
- Çelik E, Türkçüoğlu I, Karaer A, Kırıcı P, Eraslan S. Assessment of early decline in percentage of β -hCG values between days 0 and 4 after methotrexate therapy in ectopic pregnancy for prediction of treatment success. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2013;14(3):125-9.
- Mungan T, Erdemoğlu E, Guney M. The impact of ultrasonographic impantation site of ectopic pregnancy on methotrexate treatment success and reproductive outcome. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2007;8(4):387-91.