

EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİNDE TEK DOZ METOTREKSAT: 85 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gökhan YILDIRIM, Kemal GÜNGÖRDÜK, Fatma Nurgül AKTAŞ, Volkan ÜLKER,
Sinem SUDOLMUŞ, Ali İsmet TEKİRDAĞ

T.C. S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik tedavisinde tek doz intramuskuler metotreksatın etkinliğini değerlendirmek.

Yöntem: Ekim 2003 - Aralık 2006 tarihler arasında metotreksat ile tedavi edilen 85 ektopik gebelik olguları retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi başarısı cerrahi girişim uygulanmadan ektopik gebeliğin rezolüsyonu olarak tanımlandı. Tedavinin başarılı ve başarısız olduğu olgular tedavi öncesi (β hCG değerleri, kitle boyutları ve endometrial kalınlık yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Metotreksat tedavisi sonrası başarı oranı %88.2 olarak bulundu. Tedaviye cevap veren ve vermeyen olgular arasında tedavi öncesi (β hCG değerleri, kitle boyutları ve endometrial kalınlık yönünden anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.62$, $p=0.57$, $p=0.18$). (β hCG' nin ortalama rezolüsyon süresi 24.5 gün olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız rüptüre olmamış ektopik gebelik olgularının tedavisinde, tek doz sistemik metotreksat uygulamasının tedavi seçeneği olarak kullanılabilceği göstermektedir.

Anahtar kelimeler: ektopik gebelik, metotreksat, β hCG

SUMMARY

Single dose Methotrexate in treatment of Ectopic Pregnancy: review of 85 cases

Objective: To evaluate the efficiency of single dose intramuscular methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy.

Method: 85 cases of ectopic pregnancy cases treated with methotrexate between October 2003 - December 2006 were evaluated retrospectively. Success of treatment was defined as a resolution of ectopic pregnancy without performing surgical intervention.

The cases that the treatment was successful and those that are not were compared for pretreatment (β hCG values, the volume of the mass, and the endometrial thickness).

Results: The success rate after methotrexate treatment was found 88.2%. There was no significant difference in pretreatment (β hCG values, the volume of the mass and endometrial thickness between the cases successfully treated and those that are not ($p=0.62$, $p=0.57$, $p=0.18$). The mean resolution time for β hCG was defined as 24.5 days.

Conclusion: Our study shows that single dose systemic methotrexate treatment can be used as an option in unruptured pregnancies.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate, β hCG

GİRİŞ

Ektopik gebelik, gebeliğin ilk trimesterinde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir⁽¹⁾. İlk trimesterde gebeliğe bağlı ölümlerin %13' ünü oluşturmaktadır⁽²⁾. Günümüzde, seri hormonal değerlendirme ve transvaginal ultrasonografinin kullanımı tanıyı kolaylaştırmış, rüptür meydana gelmeden önce ektopik gebelik olgularının tedavisini sağlamıştır. Erken tanı ve tedavi ektopik gebeliğe bağlı mortalitede dramatik bir azalma sağlamıştır⁽¹⁾. Geleneksel olarak ektopik gebelik cerrahi olarak tedavi edilmektedir; ancak dikkatli seçilmiş vakalarda metotreksat ile medikal tedavi yapılmaktadır. Ektopik gebelik tedavisinde metotreksat ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark.⁽³⁾ tarafından kullanılmış ve birçok tedavi protokolü geliştirilmiştir; ancak en sık kullanılan Stovall ve ark. tarafından kullanılan tek doz metotreksat tedavisi olmuştur^(4,5). Bu protokolde, tek doz intramuskuler (IM) metotreksat 50mg/m² verildikten sonra (- hCG seviyeleri rezolüsyon sağlanana kadar izlenir. (- hCG seviyelerinde belirgin yükseklik, fetal kardiyak aktivite varlığı, cul - de - sac' ta serbest sıvı varlığı ve ektopik gebelik çapının 3.5 cm'den büyük olması tedavi başarısızlığının belirleyicileri olarak tanımlanmışlardır^(6,7,8,9). Ayrıca metotreksat tedavisinde endometrial kalınlıkta artışın tedavi başarısını belirlemede kullanılabileceği de ileri sürülmüştür^(10,11). Uygun seçim kriterleri ile metotreksat tedavisinin başarı oranı %75 - 96 olarak bulunmuştur^(7,12,13,14,15,16). Bu çalışmada amacımız ektopik gebelikte bir tedavi seçeneği olarak metotreksatın etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2003-Aralık 2006 tarihleri arasında tek doz metotreksat tedavisi uygulanan ektopik gebelik olguları retrospektif olarak değerlendirildi. Ektopik gebelik tanısı, serum beta β hCG \geq 1500IU/ml ve transvaginal ultrasonografide intrauterin gebelik kesesinin izlenememesi ve (β hCG takiplerinde anormal artış (48 saat ara ile bakılan değerlerde %60 artış) tespit edilmesi ve bazen endometrial küretaj ile konuldu. Ektopik gebelik tanısı, ile konuldu. Rüptüre olmamış ektopik gebelik olgularında metotreksat tedavisini seçiminde;

- * Hastanın fertilitte isteği
- * Hemodinamik stabilite,
- * Rüptüre olmamış gebelik kesesi <3.5cm

- * Fetal kardiyak aktivitenin olmaması
- * Serum (β - hCG değerinin <15000IU/ml olması kriterleri kullanıldı.

Metotreksat tedavisi, yukarıdaki kriterlerin varlığında, bilinen metotreksat alerjisi ve belirgin karaciğer, akciğer, böbrek ve hematolojik hastalığının olması varlığında uygulanmadı. Metotreksat tedavi protokolü hastane etik komitesi tarafından onaylandı ve tüm olgulardan tedavi öncesi aydınlatılmış onam alındı. Metotreksat tedavisi için uygun olgulara 50mg/m² metotreksat IM tek doz olarak uygulandı. Metotreksatın ilk dozu yapılmadan önce tüm olguların kan grupları, tam kan sayımları, karaciğer fonksiyon testleri, kan üre azotu ve kreatinin değerlerine bakıldı. Akciğer hastalığı öyküsü olan olgular intertisyel pnömonitis riski nedeni ile akciğer grafisi ile değerlendirildi. Rh uygunsuzluğu olan olgulara Rh immunglobulini yapıldı. Metotreksat dozunun uygulandığı gün 1. gün olarak kabul edildi, (β - hCG değerleri 4. ve 7. günde tekrar edildi. 4. ve 7. günler arasında (β - hCG değerleri arasında %15'den daha az düşüş olan olgulara 2. doz metotreksat tedavisi uygulandı. 4. ve 7. günler arasında (β - hCG değerleri arasında %15'den daha fazla bir azalma varlığında tüm olgular haftalık (β - hCG değerleri ile izlendi ve (β - hCG değerinin (25IU/ml varlığında tedavi başarısı olarak değerlendirildi. Herhangi bir nedenle cerrahi tedavinin tercih edilmesi tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi.

Tedaviye cevap veren ve vermeyen olguların tedavi öncesi (β - hCG değerleri, ektopik gebelik öyküleri, kitle boyutları ve endometrial kalınlıkları yönünden karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için MedCalc 9.2 programı kullanıldı. Parametrik değerler için t - testi, kategorik değerler için ki - kare testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olduğu değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ekim 2003 - Aralık 2006 tarihleri arasında tedavi kriterleri ile uyumlu tek doz metotreksat tedavisi alan 85 ektopik gebelik olgusu tespit edildi. Tedaviye cevap veren ve vermeyen ektopik gebelik olguları tedavi öncesi (β - hCG değerleri, kitle boyutları, ektopik gebelik öyküleri ve endometrial kalınlık yönünden karşılaştırıldığında olgu grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. (Tablo I)

Metotreksat tedavisi uygulanan 85 olgudan 75 (%88.2) olguda tedavi sonucu (β - hCG' de rezolüsyon meydana gelirken 10 (%11.8) olgu tedaviye cevap vermediği için

cerrahi uygulandı. Tedavi başarısı %88.2 olarak tespit edildi. 4. ve 7. günler arasındaki (β -hCG değerlerinde %15'den fazla azalma meydana gelmediği için 10 (%11.8) olguya ikinci doz tedavi uygulandı ve bu olguların tümünde (β -hCG değerlerinde rezolüsyon meydana geldi. Metotreksat kullanımı sonrası serum (β -hCG için ortalama rezolüsyon süresi 24.5 gün (10 - 35 gün) olarak bulundu.

Tablo I: Metotreksat tedavisine cevap veren ve vermeyen olguların karşılaştırılması

	Tedaviye cevap var (n=75)	Tedaviye cevap yok (n=10)	p
Yaş	29.6(5.9)	28.8(4.2)	0.67
Gravida	2.9(0.9)	2.9(1.4)	0.99
Parite	0.9±0.88	1.3±1.05	0.21
Tanıda gebelik haftası	6.8±1.3	7.1±1.1	0.63
Ektopik gebelik öyküsü	6	2	0.51
Tedavi öncesi beta-hCG	3718.41±2772.37	3269.10±1800.66	0.62
Kitle boyutu	2.8±0.9	2.3±0.9	0.57
Endometrial kalınlık	7.9±2.9	10±3.2	0.18

TARTIŞMA

Rüptüre olmamış ektopik gebelik olgularının tedavisinde, tek doz metotreksat uygulamasının başarısında uygun olguların seçimi tedavinin anahtarıdır. Yayımlanan çalışmaların çoğunda, olgularda tedavi öncesi düşük (β -hCG değerlerinin varlığı (çoğunlukla <4000 IU/ml), fetal kardiyak aktivitenin olmaması ile ektopik gebelik kitlesinin küçük olması bu tedavinin başarısında uygun kriterler olduğu düşünülmüştür (17,18). Çalışmamızda tedavi seçim kriterlerinde belirtilen ve hemodinamik olarak stabil olan hastaları değerlendirdik.

Cerrahi tedavi uygulanan veya bekleme tedavisi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda tek doz metotreksat uyguladığımız olgularda tedavi başarısının %76.4 olarak tespit edildi. 10 olguya ikinci doz uygulandı ve bu olguların hepsinde (β -hCG değerlerinde rezolüsyon meydana geldi. Metotreksat tedavisinin toplam başarı oranı %88.2 olarak tespit edildi. Literatürde bu oran %75 - 96 olarak belirtilmiştir (7,12,16). Barnhart ve ark. 26 makale ve 1327 olguyu değerlendirildiği bir meta-analizde multiple-doz rejiminin başarı oranı %92.7, tek doz rejiminin başarı oranı %88.1 ve metotreksat tedavisinin tüm başarısı %89 olarak bulunmuştur(19).

Tedavi öncesi (β -hCG değerleri, yayımlanan çalışmaların çoğunda sistemik metotreksat tedavisinin başarısının belirleyicisi olarak kullanılmıştır(4, 7, 9, 20). Tawfig ve ark. (β -hCG değerinin >4000 IU/ml olduğu olgularda

başarı oranını %65 olarak tespit etmişlerdir(9). Lipscomb ve ark. göre yüksek serum (β -hCG değerleri tek doz metotreksat tedavisinin başarısında en önemli faktördür (7). Son yıllarda endometrial kalınlık ölçümünün tedavi başarısını belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür(10,11). Çalışmamızda tedavi öncesi (β -hCG değeri 3665.55 (2672.01 IU/ml ve endometrial kalınlık 8.81 (3.02 olarak bulundu. Metotreksat tedavisine cevap vermeyen olguların tedavi öncesi beta β -hCG değeri 3269.10 (1800.66, endometrial kalınlık ise 10 (3.2 olarak tespit edildi. Tedaviye cevap veren olgular ile karşılaştırıldığında olgu grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. (p=0.62, p=0.18). Metotreksat tedavisi sonrası ortalama (β -hCG rezolüsyonu 24.5 gün (10-35 gün) olarak bulundu. Bu sonuç literatürle uyumlu olarak tespit edildi(7,9,13).

SONUÇ

Çalışmamızda rüptüre olmamış uygun ektopik gebelik olgularında tek doz sistemik metotreksat uygulamasının, ektopik gebeliğin medikal tedavisinde tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varıldı. Ancak tedaviye yanıtız vakaların acil cerrahi girişim gerektireceği ve metotreksatın oluşabilecek yan etkilerinin belirlenmesi için yakın klinik takip gerektiği unutulmamalıdır

KAYNAKLAR

1. Berg CJ, Chang J, Callohan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991 - 1997. *Obstet Gynecol* 2003;101:289-296.
2. Barnhart K, Esposito M, Coutifaris C. An update on the medical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:653-657.
3. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate; report a successful a case. *Fertil Steril* 1982;37:851-852.
4. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single - dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77: 754-757.
5. Stovall TG, Ling FW. Single - dose methotrexate; an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1759-1762.
6. Laibl V, Takacs P, Kang J. Previous ectopic pregnancy as a predictor of methotrexate failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84:177-178.
7. Lipscomb GH, McCord MI, 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;

- 341:1974-1978.
8. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004;81:1221-1224.
 9. Tawfig A, Agomeya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single - dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000;174:877-880.
 10. da Costa Soares R, Elito J Jr, Han KK, Camano L. Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:289-292.
 11. Takacs P, Chakhtoura N, De Santis T, Verma U. Evaluation of the relationship between endometrial thickness and failure of single-dose methotrexate in ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:269-272.
 12. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:774-779.
 13. Erdem M, Erdem A, Arslan A, Oc A, Biberoglu K, GURSOY R. Single - dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:201-204.
 14. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single - dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1354-1358.
 15. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991;77:749-753.
 16. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of tubal pregnancy. *Clinical Management Guidelines*, Number 3, December 1998.
 17. Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:716-721.
 18. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1584-1587.
 19. 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; 101:778-784.
 20. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single - dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: North - western Memorial Hospital three - year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1840-1848.