

DIŞ GEBELİKTE 50MG/M² İM TEK DOZ METHOTREXAT TEDAVİSİİsmet ALKIŞ¹, Tamer MUNGAN²¹ Medical Park Van Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Van² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelikte medikal tedavinin bir çeşidi olan 50mg/m² tek doz methotrexat tedavisinin etkinliğini, kitle büyüklüğü- kür ilişkisi ve methotrexat tedavisi sonrası fertilitate potansiyelini belirlemek.

Gereç ve yöntem: Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1998-2000 yılları içinde dış gebelik tanısı olan 98 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların başvuru nedenleri, klinik muayene bulguları, yaş, gravida, parite gibi anamnez bulguları ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Tüm olgularda ultrasonografi ile ektopik gebelik tanısı teyid edildi ve dış gebelik kesesi esas alınmak üzere ölçümleri yapıldı, olgulara 50mg/m² im tek doz methotrexat uygulandı.

β -HCG sıfır olduktan sonra 3 ay içinde tedavinin tubal hasar düzeyini değerlendirmek üzere hastalar histerosalpingografiye (HSG) çağrıldı. Ayrıca tüm olguların tedavi sonrası ilk bir yıldaki fertilitate durumları değerlendirildi.

Bulgular: Methotrexat uygulanan 98 hastanın 81'inde (%82,7) kür sağlanmış olup, 17 olguda (%17,3) cerrahi girişim ihtiyacı duyulmuştur. Tedavi sonrası ilk 3 ay içinde tubal açıklık değerlendirilmesi yapılan 27 olguda %74,1 oranında (20/27) tubal açıklık saptanmışken, %25,9 (7/27) olguda tubal oklüzyon saptanmıştır. Tedavi sonrası ilk bir yıl içindeki fertilitate durumlarının değerlendirilmesi yapıldığında; methotrexat uygulanan olgularda fertilitate ilk bir yıl için % 92,1 olarak bulunmuşken, cerrahi uygulama yapılmak zorunda kalınan olgularda bu oran %41,4 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Seçilmiş olgularda 50mg/m² tek doz methotrexat tedavisi oldukça etkili olup; maliyet, kür şansı ve yüksek fertilitate potansiyeli bakımından cerrahi tedaviye alternatif bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: ektopik gebelik, fertilitate, methotrexat

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 3 Sayfa: 211- 5

SUMMARY

50 MG/M² IM SINGLE DOSE METHOTREXATE TREATMENT AT ECTOPIC PREGNANCY

Objective: To determine the efficacy the magnitude cure relationship of single dose 50mg/m² methotrexat treatment which is a modality of medical treatment in ectopic pregnancy as well as understanding and finding out the fertility potential in post-methotrexat treatment.

Material and methods: 98 cases diagnoses to have ectopic pregnancy within the years 1998-2000 in Ankara Zekai Tahir Burak Education and Application Hospital of Gynecology. Some anamnesis like the cause of the referral of the cases, the clinical findings, age, gravida, parity and laboratory findings were evaluated. Ectopic pregnancy diagnosis were made in all of the cases by way of ultrasonography and due measurements were made being based upon ectopic pregnancy sac. Single dose 50mg/m² im methotrexat was applied. After β -hCG become zero the patients

Yazışma adresi: Dr. İsmet Alkış, Medical Park Van Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Van.

Tel.: (0532) 442 09 63

e-posta: ismetalkis@hotmail.com

Alındığı tarih: 03.02.2009, revizyon sonrası alınma: 03.02.2009, kabul tarihi: 25.05.2009

were called for histerosalpingography in order to evaluate the tubal defect level of the treatment in tree months. Besides, the first one years of fertility conditions of the cases during the treatment were evaluated.

Results: Of the 98 cases, 81 were found to have a cure (82,7%), in 17 of the cases (17,3%) surgical intervention was needed. In 27 cases who were evaluated in terms of tubal opening in the posttreatment 3 months, 74% (20/27) of tubal opening was detected, in 25,9% (7/27) cases tubal occlusion was detected. When the fertility conditions in the post-treatment one year were evaluated, in the cases being assesed in terms of methotrexat, this rate for fertility was 91,2%, whereas in the cases undergoing surgical procedure this rate found to be 41,4%.

Conclusion: 50mg/m² im single dose methotrexat treatment in selected cases is very effective and it is an alternative to the surgical treatment in terms of its cure chance and high fertility potential.

Key words: ectopic pregnancy, fertility, methotrexat

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 3 Pages: 211- 5

GİRİŞ

Ektopik gebelik, fertilize ovumun endometrial kavite dışında herhangi bir dokuya implante olmasıdır. İntrauterin bir yerleşim gösteren interstisyel ve servikal gebelikler de bir dış gebeliktir⁽¹⁻⁴⁾.

Ektopik gebelik çok uzun zamandan beri bilinmektedir. İlk olarak 11. yüzyılda tanımlanmıştır. Çok uzun bir dönem ölümcül bir hastalık olarak bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarının konunun önemini kavramaları ve şüpheli bulguları olan her hastaya ektopik gebelikmiş gibi yaklaşımları sonucu, ölümcül bir hastalık olan ektopik gebeliklerde morbidite ve mortalite azalmıştır. HCG' ye yüksek hassasiyet ve spesitivite gösteren immünoassay, ultrasonografi ve laparoskopinin kullanılması bugün için %80 vakada tubal rüptürden önce teşhisi koydurabilmektedir⁽⁵⁾.

Ektopik gebeliklerin farklı tedavi seçenekleri vardır.

- 1- Spontan izleme tedavisi: Takipte β-HCG titreleri düşen, rüptüre olmayan, 4cm'den küçük, ciddi kanaması olmayan tubal gebeliklerde uygulanır⁽⁶⁻⁸⁾.
- 2- Cerrahi Tedavi: Konservatif (milking veya squeeze sıvazlama tekniği, segmenter rezeksiyon) ve radikal cerrahi (salpengektomi, salpingo-ooferektomi ve histerektomi) tedavi seçenekleri mevcuttur⁽⁹⁾.
- 3- Medikal Tedavi: Bu tedavide çoğunlukla methotrexate kullanılmaktadır^(5,10).

Methotrexate bir folik asit antagonistidir. DNA sentezini bozarak etki gösterir. Bu tedavi yönteminin kullanılabilmesi için; a) hasta sağlıklı, hemodinamik olarak stabil ve uyumlu olmalıdır, b) ultrasonografide intrauterin gebelik olmamalı ve kürtajda villus

bulunmamalı, c) ektopik gebelik rüptürü bulgusu olmamalı, d) ektopik gebelik çapı 4cm veya daha az olmalı, ve e) β-HCG titrelerinin 10000 lu/L'den az olmalıdır⁽⁵⁾. Methotrexatın tek doz ve multiple doz uygulama şekilleri vardır. Tek doz methotrexat tedavisinde 50mg/m² methotrexat uygulanır⁽³⁻⁵⁾.

Son yıllarda tedavideki amaç, yaşam kurtarmaktan ziyade fertilitenin korunmasına yöneliktir. Bu çalışmada ektopik gebelikte 50mg/m² tek doz methotrexate tedavisinin etkinliğini, kitle büyüklüğü- kür ilişkisi ve methotrexate tedavisi sonrası fertilitite potansiyelini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde 1998-2000 yılları içinde dış gebelik tanısı olan 98 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların başvuru nedenleri, klinik muayene bulguları, yaş, gravida, parite gibi anamnez bulguları ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Tüm olgularda ultrasonografi ile ektopik gebelik tanısı teyit edildi ve dış gebelik kesesi esas alınmak üzere ölçümleri yapıldı.

Olguların tümünde jinekolojik muayene bulguları değerlendirildi. Vital bulguların (tansiyon, nabız, ateş) stabil olması temel tedavi kriteri olarak kabul edildi.

Olgularda 7,5 MHZ transvaginal prob ile ektopik gebelik değerlendirilmesi, extrauterin bölgede hipoekojen bir odağı çevreleyen hiperekojen doku dış gebelik olarak tanımlandı. Görünüm içerisinde embriyo ve fetal kalp atımlarının olup olmadığı değerlendirildi. Tespit edilen kitlenin en büyük eksenindeki ölçümü vertikal ve transvers olarak yapıldı ve ortalaması alınarak ortalama gebelik kesesi hesaplandı. Ayrıca

douglasta ve abdomende serbest sıvı değerlendirmesi yapıldı. Olguların tümünde β -HCG ölçümü yapıldı. Olguların tümünde tedavi sonrası 2,4,7,10 ve 14. günlerde ve takiben β -HCG sıfır oluncaya kadar haftada bir kanda ölçümleri yapıldı.

Hastalara uygulanabilecek alternatif tedaviler (cerrahi, medikal ve bekleme tedavisi) konusunda bilgi verildi. Uygulama konusu olan tek doz methotrexat tedavisinin etkinliği ve yan etkileri konusunda bilgi verilip, hastaların tümünden tedavi müsaade formu ve rızaları alındı.

Tedaviye bağlı gelişebilecek morbiditelerinin izlenmesi için hastalar hospitalize edildi. 3 gün arayla β -HCG' de düşüş trendinin tespit edilmesinden sonra hastalar hastane dışı takibe alındı.

β -HCG sıfır olduktan sonraki 3 ay içinde tedavinin tubal hasar düzeyini değerlendirmek üzere olgular histerosalpingografiye (HSG) çağırıldı. Ayrıca tüm olguların tedavi sonrası ilk bir yıldaki fertilité durumları değerlendirildi.

Olgulara 50mg/m² IM tek doz methotrexat uygulandı. 3. gün β -HCG düzeylerinde %15'in üzerinde bir azalmanın olması tedavi etkinliği olarak değerlendirildi. 7. günde β -HCG' de %15 'ten az bir azalmanın sebat etmesi durumunda 2. doz methotrexate uygulandı.

Vital bulgulardaki bozulma ve intraperitoneal kanama meydana gelen olgular cerrahi uygulamaya alındı.

Yapılan bu prospektif çalışmada methotrexat (mtx) uygulanan hastaların yaş, parite, gravida ve şikayet özellikleri, olguların başlangıç β -HCG değerleri, takip β -HCG düzeyindeki değişimler, ultrasonografi ile sağ ve sol tubal gebelik lokalizasyonu ve büyüklükleri, kitle büyüklüğü- kür ilişkisi, methotrexata bağlı olarak yan etkiler değerlendirildi. Tedaviden sonra tubal açıklık değerlendirmesi yapıldı. Tedaviden sonrası ilk bir yıl içerisinde gebelik isteyen olgulardaki spontan gebelik oranları değerlendirildi.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde Student t testi ile istatistiksel değerlendirme yapılmış ve p< 0,05 değeri anlamlı sınır olarak alınmıştır.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 30,04 \pm 5,8 range 18-41 idi. Olguların kliniğe müracaat semptomları Tablo I'de, gravida ve parite durumları Tablo II ve III'te,

kitle büyüklüğü Tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo I:

Şikayet	n	%
Kasık ağrısı	55	56,12
Ağrı +vaginal kanama	18	18,4
Vaginal kanama	21	21,4
Adet gecikmesi	4	4

Tablo II:

Gravida	n	%
1	16	16,4
2	22	22,4
3	20	20,4
>3	41	41,8

Tablo III:

Parite	n	%
0	21	21,4
1	38	38,8
2	20	20,4
>2	19	19,4

Tablo IV:

Kitle boyutu	n	%
<20mm	30	30,6
20-30mm	38	38,8
30-40mm	21	21,4
>40mm	9	9,2

Olguların başlangıç β -HCG değerleri incelendiğinde başlangıç β -HCG ortalaması 1592,54 \pm 2613,86 olup range 14,8-16470 idi. β -HCG ölçümlerinin günlere göre değerleri Tablo V'te gösterilmektedir.

Tablo V:

Gün	X \pm SD	Mean
0	1592,5 \pm 2613,86	
2	1269,5 \pm 2171,2	619
4	1106,4 \pm 1851,5	407
7	1113,0 \pm 2271	264
10	804,2 \pm 1410,5	173
14	650,7 \pm 1195	84

Methotrexate uygulanan 98 hastanın 81'inde (%82.7) kür sağlanmış olup 17 olguda (%17,3) laparotomi veya laparaskopi ihtiyacı duyulmuştur.

Methotrexate tedavisi ile kür sağlanmış olgularda

% 91,8'inde tek doz methotrexat uygulaması yeterli olurken, %8,16'sında 2. doz methotrexata ihtiyaç duyulmuştur.

Tek doz mtz uygulanan olgulardan 16'sında (16/90) laparotomi veya laparaskopi ihtiyacı duyulmuşken, iki kez mtz uygulanan olguların yalnız birinde (1/8) laparotomi-laparaskopi gerekmiştir.

Laparotomi-laparaskopiye verilen 17 olgunun cerrahi girişim prosedürleri değerlendirildiğinde %82.3 (14/17) olgunun salpenjektomi, %11.7 (2/17) olgunun salpingotomi ve %5.8(1/17) olgunun milking out prosedürü uygulandığı tespit edilmiştir.

Laparotomi-laparaskopi uygulanan hastaların %88,2' si (15/17) intraperitoneal kanama, %5.8'i (1/17) şiddetli pelvik ağrı ve uyumsuzluk nedenleri ile gerçekleşti.

Tedavi sonrası ve β -HCG sıfırlanmasını takiben, ilk 3 ay içerisinde tubal açıklık değerlendirilmesi yapılan 27 olguda %74,1(20/27) tubal açıklık saptanmışken, %25.9 (7/27) olguda tubal oklüzyon saptanmıştır.

Ektopik gebelik nedeni ile methotrexate ve/veya laparotomi-laparaskopi uygulanmış olgular içinde gebelik arzusunda olan vakaların uygulama sonrası ilk bir yıl içindeki fertilité durumlarının değerlendirilmesi yapıldığında; methotrexat uygulanan olgular için fertilité ilk bir yıl için %91,2 olarak bulunmuşken, cerrahi uygulama yapılmak zorunda kalınan grupta bu oran %41.4(5/11) olarak saptanmıştır.

Methotrexat uygulanan olguların ilaca bağlı toksisite değerlendirilmesinde herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Ektopik gebeliklerin tedavisinde çeşitli tedavi modaliteleri mevcuttur. Daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertilité potansiyelindeki yükseklik nedeniyle rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin modern tedavisi artık medikal tedavi olup, bu tedavide de çoğunlukla methotrexat kullanılmaktadır⁽⁵⁾.

1997 tarihinde SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde Nurluoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan 19 vakalık bir çalışmada 50mg/m² tek doz methotrexatla %84 kür sağlamışlardır. Stovall ve Ling 1993'te 120 olguluk bir çalışmada %94.2, 1994'te Glock ve arkadaşları 35 olguluk bir çalışmada %85.7, 1995 tarihinde Corsan

ve arkadaşları 44 vakalık bir çalışmada %75, ayrıca Stika ve arkadaşları 50 olguluk bir çalışmada %78 başarı elde etmişlerdir⁽¹¹⁾.

1998-2000 yılları içerisinde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde vital bulguları stabil, 5cm'den küçük tubal gebeliği olan 98 olguyu kapsayan prospektif çalışmamızda 50mg/m² intramüsküler tek doz methotrexat uygulamasıyla %82.7 (81/98) kür elde ettik.

Glock ve arkadaşları 35 vakalık çalışmalarında %34 hafif yan etkilere rastlamışlardır⁽¹²⁾. 98 olguluk çalışmamızda hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır.

Yapılan bir çalışmada ektopik gebelikte methotrexat tedavisi sonrası normal intrauterin gebelik %70, dış gebelik rekürrensi %11 olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Çalışmamızda methotrexatla tedavi sonrası ilk bir yıl içinde %92.1 normal intrauterin gebelik tespit edilmiş olup, hiçbir dış gebelik rekürrensine rastlanmamıştır.

Ayrıca methotrexat tedavisi ile alternatif cerrahi tedaviler maliyet açısından karşılaştırılmış, methotrexat tedavisinin maliyeti daha düşük bulunmuştur⁽¹³⁾.

98 olguyu kapsayan bu prospektif çalışmamızda methotrexat tedavisinin etkin bir alternatif tedavi olduğu saptanmıştır. Kitle büyüklüğünün tedavi etkinliğinde en önemli prognostik faktör olabileceği izlenmiştir. Ektopik gebeliklerde kitle 20mm'den küçük ise tedavi başarısı %86.6(26/30) iken, 20-30mm arasındaki olgularda benzer şekilde %89.5(34/38), 30-40mm'lik kitlelerde başarı %94.4 (19/21) olup istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmaz iken; 40mm'den büyük olgularda başarı %44.5(4/9) olup anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Tubal açıklık; methotrexate uygulanan olgularda ortalama %74.1 olarak tespit edilmiş, tedavi sonrası ilk bir yıl içinde fertilité ise %92.1 gibi yüksek bir değerde saptanmıştır.

Sonuç olarak; seçilmiş olgularda tek doz 50mg/m² methotrexat tedavisi oldukça etkili olup maliyet, kür şansı ve yüksek fertilité bakımından cerrahi tedaviye alternatif bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Turan Çetin; Dış gebelik, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1996 s: 1407- 23.
2. Bayless R.B; Non-Tubal Ectopic Pregnancy, Clinical Obstet Gynecol, 1987; 30: 191- 8.

3. Pritchard, Mc Donald, Gent Williams: Obstetrics, Ectopic Pregnancy. s.531, 1992.
4. Turgay Atasü, Sezai Şahmay, Kılıç Aydın: Ectopic Pregnancy, Journal of Gynecology and Obstetrics, 1992; 6: 246.
5. Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G. Kase: Ectopic Pregnancy, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility; 1996; 947- 64.
6. Danforth, James R. Scott. Philip J, Charles B, Hamond William N: Obstetric and Gynecology.Ectopic Pregnancy 1990; s. 259.
7. Ory Sj, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK.Conservative Treatment of Ectopic Pregnancy With Methotrexate. AM J Obstet Gynecol, 1986; 154: 1299.
8. Stoval 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.
9. Diamond M. P, DeCherny A. H, Surgical Techniques in the Management of Ectopic Pregnancy. Clinical Obstet-Gynecol; 1987; 30(1): 200- 8.
10. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single Dose Methotrexate For Treatment of Ectopic Pregnancy.Obstetric Gynecol, 1991; 77: 754.
11. La Rynda D.Thoen, Mitchell D. Creinin. Medical Treatment of Ectopic Pregnancy.Fertility and Sterility, 1997; 67: 421- 430.
12. Mylene Yao, Tugay Tulandi. Current Status of Surgical and Nonsurgical Management of Ectopic Pregnancy. Fertility and Sterility, 1997; 67: 421- 30.
13. James M. Alexander, Durgut J. Rause, Edward Warner and J. Max Austin, Treatment of the Small Unruptured Ectopic Pregnancy: A Cost Analysis of Methotrexate Versus Laparoscopy, Obstetrics and Gynecology. 1996; 88: 123- 7.