

Ektopik Gebeliğin Tedavisinde Tek Doz Methotrexate Kullanımının Etkinliği

THE EFFECTIVENESS OF SINGLE DOSE METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY

Erdal YERMEZ*, İbrahim SEKÜ**, Mustafa YAMAZHAN**, Çiğdem İSPAHI*

* Op.Dr., SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

**Dr., SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi. İZMİR

Özet

Amaç: Ektopik gebelik olgularında, methotrexate tek doz kullanımının, dolayısıyla da nonoperatif bir yöntemin etkinliğini daha önceki yapılan çalışmalarla karşılaştırarak araştırmaktır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İzmir.

Materyal ve Metod: 1 Mart 1999-1 Kasım 2002 tarihleri arasında Hastanemiz Jinekoloji Departmanına başvuran ve çalışma kriterlerine uyan 68 hasta, Stovall ve ark.nın tek doz methotrexate protokolüne göre sağaltılmıştır. Sonuçlar retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Tek doz methotrexate protokolüne göre sağaltılan 68 hastadan, 59'unda (%86.7) başarılı olunmuştur. Hastalardan 3'ünde ilk doz methotrexate tedavisi sonrası kendi istekleri ile elektif cerrahi uygulanmıştır. Ektopik çap >3,5cm üzerinde olan 5 hasta başarı ile tedavi edilirken sadece 5 hastaya 2. doz, 1 hastaya ise 3. doz methotrexate gerekmiştir.

Sonuç: Tek doz methotrexate protokolü, rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde, sıkı bir monitorizasyon eşliğinde başvurulabilecek güvenli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Tek doz methotrexate, Ektopik gebelik

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:353-355

Summary

Objective: Our aim is to compare the effectiveness of single dose methotrexate administration - a nonoperative method-with other investigations.

The Settlement: The Egean Maternity Teaching Hospital of security social administration (SSK), İzmir.

Material and method: 68 patients who were eligible for the criteria of our study were treated according to Stovall et al's single dose methotrexate protocol in between March 1,1999 and November 1,2000 years. The results were analyzed retrospectively.

Findings: The protocol was succesful in 59 patients(86.7%). Three patients decided to be operated after the first methotrexate injection. Five patients who had ectopic sac diameter greater than 3.5 cm were treated succesfully. Second and third dose injection were required in 5 patients and in one patient, respectively.

Conclusion: The single dose methotrexate protocol is a reliable treatment method in unruptured ectopic pregnancies but close monitorization is important.

Key Words: Single dose methotrexate, Ectopic pregnancy

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:353-355

Ektopik gebeliğin modern tedavisi tıbbin önemli aşamalarından birisidir. Ektopik gebelikten ölüm oranlarının dramatik olarak düşmesinin yanısıra halen ABD'de maternal mortalite nedenleri arasında 2. sıradadır (1). Tubal cerrahi geçirmiş kadınlarda, ektopik gebelik riski artmaktadır. Tüplere yapılan her türlü infertilite cerrahisi yüksek risk getirir. Ektopik gebelik nedeniyle konservatif cerrahiye maruz kalan kadınlarda tekrar dış gebelik oluşma riski 10 kat fazladır (2).

Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır: daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertiilite potansiyelindeki yükseklik. Ektopik gebeliğin methotrexate ile tedavisi ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark.ı tarafından rapor edilmiştir (3). Günümüzde, methotrexate ektopik gebeliklerin

tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk çalışmalar methotrexate günlük doz şeklinde ve citrovorum rescue faktörle beraber yapılmıştır. Stoval ve ark. ise haftalık methotrexate enjeksiyonu ve citrovorium faktör olmaksızın bir çalışma yapmışlardır (4). Bu çalışmadan görülmüştür ki genellikle tek doz methotrexate yeterli olmaktadır ve beraberinde de tek doz methotrexate protokolü ortaya çıkmıştır. Bu konudaki geniş serili çalışmalardan biri de, tek doz methotrexate kullanılan 120 hastalık ektopik gebelik serisidir (5). Bir diğer çalışma ise yine tek doz kullanımın karşılaştırıldığı, Lipscomb ve ark.nın 315 hastalık ektopik gebelik serisidir (6).

Çalışmanın amacı, jinekolojik acil cerrahide günümüzde bile hala önemli bir mortalite nedeni olan bir soruna operatif olmayan bir yöntemle yaklaşımdır. Bu yaklaşımda

da, tek doz methotrexate kullanımının etkinliği ve sonuçlarının literatürle uyumluluğunun araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

1 Mart 1999 ve 1 Kasım 2002 tarihleri arasında ruptüre olmamış ektopik gebelik tanısı alan 68 hasta, tek doz methotrexate protokolüne uygun olarak tedavi edilmişlerdir. Bu tedavi SSK Ege Doğumevi Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde, planlanmış Eğitim Planlama Kordinasyon Kurulunun ve etik kurallar çerçevesinde hastaların da onayı alınarak yapılmıştır. Ektopik gebelik tanısı non-invaziv metodlar kullanılarak yapılmış, bunlar vajinal ultrasonografi ile izlem ve hCG tayinleridir. Tanıda daha önce yapılmış çalışmalar da referans olarak alınmıştır (7). Tanı konulduktan sonra uygulanan protokol ise:

İzleme başlama günü, ektopik gebelik tanısını kesinleştirmek için, hCG >2000mIU/ml ve intrauterin gestasyonel kese yok ise D&C yapılmamış, hCG <2000 ise D&C uygulanmıştır. Rutin olarak, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, kan grubu ve Rh tayini yapılmıştır. Tüm Rh negatif hastalara bu işlem sırasında Rho-Gam uygulanmıştır. Hasta seçiminde ise, ektopik gebelikte kardiyak aktivite yoksa, maximum çap 4cm. kadar, kardiyak aktivite varsa ise 3.5 cm kadar olanlar tedavi edilmiştir. Burada özellikle dikkat edilen nokta, ektopik gebelik kesesini çevreleyen hematoma, belirgin kriter olarak belirlenen, ektopik gebelik çapı içine dahil edilmemiştir.

Bu tedavi sürecinde, yüksek insan koryonik gonadotropin (hCG) ve fetal kardiyak aktivite tedavi için kriter olarak kullanılmamıştır, sadece ektopik gebelik çapı değerlendirmeye alınmıştır.

Tek doz methotrexate tedavisini alamama ise:

- Hastaların cerrahi tedavi istemleri,
- Hemodinamik olarak hastanın stabil olmaması
- Uygun olmayan ektopik gebelik çapı,
- Hepatik disfonksiyon, kan diskrazileri,
- Anormal lökosit ve trombosit sayımı
- Böbrek hastalıkları yada yükselmiş kreatinin seviyeleridir.

İlk hCG ölçümünü takiben hastalara uygulanan methotrexate dozu 50mg/m² olmuştur. Uygulamayı takiben 4.gün ve 7. gün hCG tekrar ölçülmüştür. İlk dozdan sonra 4. ve 7. gün arasındaki düşme %15'den azsa, 2. bir doz methotrexate verilmiştir. HCG düzeyi %15 kadar düşmüş ise haftalık hCG takiplerine alınmıştır. Yine hCG düzeyinde ilerleyen haftalarda %15'den az düşme varsa, haftalık methotrexate verilmeye devam edilmiştir. Tekrar eden her methotrexate dozunda protokol, tekrar başlatılmış ve rutin kan tetkikleri tekrarlanmıştır. Bütün hastalar seri

ultrasonografilerle izlenmiştir. Fetal kardiyak aktivite ilk methotrexate dozunu takiben 7. gün hala varsa doz tekrarlanmıştır.

Bulgular

68 hastadan, 59'u başarı ile methotrexate'la tedavi edilmişlerdir. 9 hastada, cerrahi uygulanmıştır, bunlardan, 2'si methotrexate tedavisini 1. haftasının sonundan tedaviden çekildi. Bu 2 hasta, methotrexat'ın 2. dozu yerine, cerrahi tedavinin daha kesin sonuç verdiğini düşünerek elektif cerrahi tercih ettiler. Dolayısıyla, elektif cerrahi methotrexate tedavisinin bir komplikasyonu sonucu uygulanmamıştır. Methotrexate başarı oranı %86,7 dir. Elektif olarak tedaviyi bırakanlar dışlanacak olursa, başarı oranı %90,7'e yükselir. Tedavinin başlangıcında 3 hastada kardiyak aktivite pozitif olarak saptanmıştır. Bunlardan 2'si methotrexate ile başarılı olarak tedavi edilmiştir (%67). Ruptüre olan ektopik gebelik ise kornualdir.

Ektopik gebelik çapı >3.5cm olan 5 hasta başarılı bir şekilde tedavi edildi (%100), bunların hiçbirinde fetal kardiyak aktivite yoktu. Kornual ektopik gebelik, 3 hastada ultrasonografi ile saptanmıştır (1'inde fetal kardiyak aktivite). Tubanın interstisyel bölümünün uterus ucunda yerleşim ve o bölümdaki asimetrik gelişim ile tanı konmuştur. Bunlardan birinde başarısız olunmuştur ki onda da fetal kardiyak aktivite tedavi anında vardı. Tek doz methotrexate tedavisinin başarı oranları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ortalama rezolusyon zamanı (hCG<15mIU/ml) methotrexate alanlarda 31 gün olmuş, en uzun süre ise 80 gün olmuştur. Cerrahi uygulanan ektopik gebeliklerde ortalama rüptür süresi ortalama 9 gün olmuştur. Ruptüre kadar geçen süre bir hastada 22 gün olmuştur.

62 hasta (%91,1), sadece tek doz methotrexate almışlardır. 3 hasta tek doz methotrexate aldıktan sonra cerrahi lehine tedaviden çekilmişlerdir. 5 hastaya 2.doz methotrexate, 1 hastaya da 3 doz gerekmiştir. 6 hastada ise pelvik ağrı ve douglasta sıvının artması üzerine tubal rüptür tanısı ile cerrahi uygulanmıştır. Bunun yanında, ektopik kardiyak aktivitesi olan 3 hastadan, 2'sinde tek doz methotrexate dozu yeterli olmuş, biri (cornual) rüptüre olarak cerrahi uygulanmıştır.

Tablo 1. Tek doz methotrexate kullanımının başarı oranları

	Tüm grupta başarı	metodun başarısı
Toplam	59/68 (%86.7)	59/65 (%90.7)
Kardiyak Aktivite	2/3 (%67)	2/3 (%67)
Ektopik Çap>3.5cm	5/5 (%100)	5/5 (%100)
Kornual	2/3 (%67)	2/3 (%67)

*metod başarısı, elektif olarak tedaviyi bırakanlar dışlanmıştır.

Tartışma

Ektopik gebelikte bir tedavi yaklaşımı olarak, methotrexate kullanımı, yaklaşık yirmi yıllık bir geçmişi olmasına rağmen, halen güncelliğini korumakta ve yeni çalışmalar eklenmektedir. Bu çalışmalar ile uygun doz, verilme intervalleri ve uygulama şekilleri geliştirilecektir.

Bu seride elektif cerrahi olan hastalar dışlandığı zaman başarı oranı %90,7 olmuştur. Genel başarı oranı %86,7 idi. Daha önceki yapılan çalışmalarda başarı oranı %94,2 bulunmuştur (4) ve Lipscomp ark.nın çalışmasında %92 idi (6). Benzer oranların çıkması çalışma protokolümüzün güvenilirliğini desteklemektedir.

Daha önceki çalışmalarda, ektopik kardiyak aktivite, methotrexate tedavisi için mutlak bir kontrendikasyon olarak görülmüştür (8) oysa çalışmamızda 3 fetal kardiyak aktivitesi olan ektopik gebelik olan olguda başarı oranı %67 olmuştur. Kardiyak aktivitesi olan ektopik gebelik sayısının, çalışmamızda az olması bu oranı çok anlamlı olmaktan çıkarmaktadır. Ancak, Lipscomp ve ark.nın, 315 hastayı içine alan çalışmada fetal kardiyak aktiviteli ektopik gebeliklerde başarı oranı %79,5 olmuştur (6).

Ektopik çapı >3.5cm. olanlar da tek doz methotrexate ile başarı ile tedavi edilmiştir. Literatürde, buna benzer çalışmalar yapılmıştır, hasta sayımızın az olması bu konuda çekinceler oluşturabilir. Lipscomb ve ark.nın 315 vakayı kapsayan geniş serili çalışmasında, ektopik gebelik kesesini çevreleyen hematoma, ölçüme dahil etmemişler ve pür ektopik gebelik kesesinin çapının, 4 cm.i aşmaması kaydıyla başarıyla tedavi edilebileceği belirtmişlerdir (6). Bunun yanında, ektopik gebelik kesesinin çevreleyen hematoma ölçümlere katıldığı ve vakaların buna göre seçildiği çalışmalar da vardır (5).

Yine oldukça yeni olarak yapılan, Barnhart ve ark.nın, tek doz ve multipl doz karşılaştırıldığı oldukça geniş serili bir çalışmada, tek dozun oldukça etkin olduğu bulunmuştur (9).

Tüm bunlar gözönüne alındığında, çalışmamızda ortaya çıkan başarı oranı da, bu tedavinin uygulama alanının genişletilmesi konusunda cesaretlendirmiştir.

Sonuçta, 4 cm.lik ektopik gebelik çapı olan ve kardiyak aktivitesi olmayan hastalarla, <3.5cm. ektopik çap ile fetal kardiyak aktivitesi olanlarda tek doz methotrexate tedavisinin uygun bir yaklaşım olduğunu gördük.

KAYNAKLAR

1. Arrash HK, Friede A, Hogue CJ. Ectopic pregnancy mortality in the United States. 1970-1983. *Obstet Gynecol* 1987; 70:817-22.
2. Chow JM, Yonekura L, Richwald GA, Greeland S, Sweet RL, Schachter J. The association between Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: a match-pair, case-control study. *JAMA* 1990; 263:3164-9.
3. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37:851-2.
4. Stovall TS, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:754-7.
5. Stovall TS, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1759-65.
6. 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; 178:1354-8.
7. Stovall TS, Ling FW, Buster JE. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990; 54:537-8.
8. Stika SC, Anderson L, Frederiksen CM. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1840-8.
9. 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.

Geliş Tarihi: 22.01.2003

Yazışma Adresi: Dr.Erdal YERMEZ
SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları
Eğitim Hastanesi, Yenışehir, İZMİR
eyermez@hotmail.com