



Tek Doz Metotreksat Tedavisi Başarısız Olanlarda İkinci Tedaviye Karar Vermede Önemli Olan Parametrelerin Belirlenmesi

Berna Şermin Kılıç, Abdullah Tüten, Mahmut Öncül, Abdullah Serdar Açıkgöz

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

ÖZET

Tek doz metotreksat tedavisi başarısız olanlarda ikinci tedaviye karar vermede önemli olan parametrelerin belirlenmesi

Amaç: Tek doz metotreksat tedavisi başarısız olanlarda ikinci tedaviye karar vermede önemli olan parametreleri belirlemek.

Gereç ve Yöntem: 2000-2010 yılları arasında tek doz metotreksat tedavisi başarısız olan 32 ektopik gebelik hastası ikinci tedavi olarak cerrahi ya da medikal tedavi uygulamasına göre iki gruba ayrıldı. Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: 23 hastaya cerrahi uygulanırken 9 hastaya mükerrer medikal tedavi uygulandı. Cerrahi ve medikal tedavi yapılanlar arasında gebelik haftası, başlangıç serum β -hCG düzeyi, ektopik gebelik boyutu açısından bir fark saptanmadı. Hemodinamik instabilite gelişen bütün hastalara cerrahi uygulandı. Hemodinamik instabilite gelişen hastalarda hemodinamisi stabil olanlara göre β -hCG değerleri yüksek bulundu (10374 ± 14.554 ve 4225 ± 3429 , $p:0.001$).

Sonuç: Tek doz metotreksat tedavisi başarısız olanlarda ikinci tedaviye karar vermede hemodinamik instabilite en önemli parametre olarak gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Dış gebelik, metotreksat, hemodinamik stabilite, β -hCG

ABSTRACT

Determination of necessary parameters to decide the second treatment for those who failed a single dose methotrexate therapy

Objective: To determine necessary parameters to decide the second treatment for those who failed a single dose methotrexate therapy.

Material and methods: 32 ectopic pregnancy patients who fail a single dose methotrexate treatment between 2000 and 2010 have been divided into two groups for secondary treatment; surgical and medical treatments. Clinical and laboratory characteristics of the patient groups were compared.

Results: 23 patients were treated surgically and medical treatment was repeated in 9 patients. There was no difference in terms of gestational age, baseline serum β -hCG level and the size of ectopic pregnancy for both surgical and medical treatment of the patients. Surgery was performed in all patients who developed hemodynamic instability. Serum β -hCG values were significantly higher in patients with hemodynamic instability than those who are hemodynamically stable (10374 ± 14.554 vs. 4225 ± 3429 , $p:0.001$).

Conclusion: The most important parameter is hemodynamic instability to decide the second treatment for those failed a single dose methotrexate therapy.

Key words: Ectopic pregnancy, methotrexate, hemodynamic stability, β -hCG

Bakırköy Tıp Dergisi 2014;10:107-110

GİRİŞ

Ektopik gebelik, gebeliğin ilk trimesterinde görülen önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (1). Blastokistin normalde implante olması gereken endo-

metriyal kavite dışında başka bir yere yerleşmesidir. En sık implante olduğu yer Fallop tüpleridir (2). Çeşitli yayınlara göre tüm gebelikler içerisindeki insidansı 1/150 ve 1/1000 arasında değişir. Son yıllarda özellikle cinsel yolla bulaşan hastalıkların ve dolayısıyla pelvik enfeksiyonların artışı ektopik gebelik insidansında önemli bir artışa neden olmuştur (3). İnsidansındaki artışa rağmen β -hCG değerlerinin rutin bakılabilir olması ve transvaginal ultrasonografinin yaygınlaşması sayesinde ektopik gebeliğe bağlı komplikasyonlarda belirgin bir azalma söz konusudur (4). Özellikle hastalara rüptüre olmadan önce tanı

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Berna Şermin Kılıç
Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Elektronik posta adresi / E-mail address: berna_doctor@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 22 Kasım 2013 / November 22, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Haziran 2014 / June 25, 2014

konulabilmesi medikal tedavi ya da konservatif cerrahi tedaviden faydalanmalarına olanak sağlamaktadır (5,6). Tek doz metotreksat tedavisi etkili ve güvenli bir tedavidir. Ancak β -hCG seviyeleri normale dönene kadar takip edilmesi gerekir. Bu da hasta uyumu ile ilgili sorunlar çıkarabilir. Ayrıca tek doz metotreksatla medikal tedavinin başarı oranı %64 ile %94.2 arasında değişmektedir (7). Başarısız olanlarda metotreksat dozu tekrarlanabilir yada cerrahi uygulanabilir (8-11).

Biz bu çalışmamızda tek doz metotreksat tedavisi başarısız olan ektopik gebelerle ilgili kliniğimizin tecrübelerine aktarmaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Ocak 2000-Ocak 2010 tarihleri arasında başlangıç tedavisi olarak tek doz metotreksat tedavisi alması planlanan, hemodinamik olarak stabil, transvaginal ultrasonografide fetal kardiyak aktivite ve rüptür izlenmeyen 101 ektopik gebelik hastası retrospektif olarak değerlendirildi.

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 intertisyel pnömonitis riski nedeniyle akciğer grafisiyle değerlendirildi. Bu kritere uymadığı için metotreksat uygulanmayan 2 hastanın birinde karaciğer enzim yüksekliği varken, diğer hastada trombositlerinin sayısı '100.000'in altında idi. Metotreksat tedavisi için hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Metotreksat tedavisi için uygun hastalara 50mg/m² metotreksat IM tek doz uygulandı. Rh uygun-suzluğu olan hastalara Rh immunoglobülini 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 <5mIU/ml olana kadar hastalar takip edildi. Bu kriterlere uygun 67 hasta tek doz metotreksat tedavisinin başarılı olduğu hastalar olarak kabul edildi. Ancak, 4. ve 7. günleri arası %15'den az β -hCG'si düşenler ile hemodinamik instabilite gelişen 32 hasta tek doz metotreksat tedavisinin başarısız olduğu hastalar olarak değerlendirildi. Hemodinamik instabilite; tek doz metotreksat tedavisi sonrası takipte, intrabdominal rüptür ve kanamayı düşündüren, seri hemotokrit takiplerinin

de süregelen düşüslere eşlik eden taşikardi ve hipotansiyon ile akut batın bulgularının gelişimi olarak kabul edildi. Tek doz metotreksat tedavisi başarısız olan 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara ya mükerrer metotreksat dozu ya da cerrahi uygulandı.

Tek doz metotreksat tedavisi başarısız olan hastalar uygulanan ikinci tedaviye göre iki gruba ayrıldı. 1. grup: Mükerrer metotreksat dozu uygulananlar 2. grup: Medikal tedaviye yanıt vermediğinden dolayı cerrahi uygulanan hastalar. Ayrıca, tek doz metotreksat tedavisi başarısız olan hastalar hemodinamik açıdan stabil ve instabil olarak ikiye ayrıldı. Bu gruplardaki hastaların yaş, gravida, parite, abortus, küretaj, ektopik gebelik öyküsü, gebe kalma şekli, RIA varlığı, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş cerrahi öyküsü tanı anındaki β -hCG düzeyi, ektopik gebeliğin ultrasonografi bulguları, uygulanan cerrahi şekli bilgileri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasındaki verilerin ortalamalarını karşılaştırırken parametrik veriler için Student t test, non-parametrik veriler için Chi-Square testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Veriler SPSS 18.0 paket programı (SPSS Inc, Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR

Ocak 2000-Ocak 2010 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı alan ve tek doz metotreksat tedavisi alan toplam 99 olgu değerlendirilmeye tabi tutuldu. Çalışmaya alınan 99 hastanın hemodinamik olarak stabil olması ve transvaginal ultrasonografide ektopik odakta fetal kardiyak aktivitenin ve rüptürün olmaması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak tek doz metotreksat uygulandı. Tek doz metotreksat tedavisi 67 (%67.6) hastada başarılı olurken 32 (%32.3) hastada başarısız olmuştur. Tek doz metotreksat tedavisi yetersiz olan 32 hastanın 9'una mükerrer metotreksat uygulanmış, 23'üne cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bu hasta gruplarının klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de değerlendirilmiştir ve bu parametreler açısından fark bulunamamıştır. Tablo 2'de bu hastalar hemodinamik olarak stabil ve instabil gruplarına ayrılıp klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Hasta yaşı, tanı anındaki gebelik haftası ve tedavi öncesi kitle boyutu açısından gruplar arasında fark izlenmezken β -hCG değerleri hemodinamik olarak instabil olanlarda stabil olanlara göre yüksek bulunmuştur. (Hemodinamik olarak stabil olanların serum β -hCG değeri

Tablo 1: Tek doz metotreksat tedavisi yeterli olmayan hasta gruplarının klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	1. grup	2. grup	p
Yaş (Yıl)	28.89±6.3	30.22±4.89	Anlamlı değil (0.434)
Tanı anındaki gebelik haftası	6.6±1.2	6.8±1.1	Anlamlı değil (0.86)
Tedavi öncesi kitle boyutu (cm)	30.88±15.94	21.00±13.13	Anlamlı değil (0.094)
B-hCG (mIU/ml)	3865.89±1049.727	6328.77±8994.785	Anlamlı değil (0.082)
Hemodinamik instabilite (n/N,%)	0/9 (%0)	7/23 (%0.304)	Anlamlı değil (0.063)

*P<0.05: anlamlı

Tablo 2: Tek doz metotreksat tedavisi yeterli olmayan hemodinamik açıdan stabil ve instabil hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hemodinamik stabil (n:25)	Hemodinamik instabil (n:7)	P
Yaş (Yıl)	29.7±5.6	31.5±3.9	Anlamlı değil (0.473)
Tanı anındaki gebelik haftası	6.5±1.3	6.9±0.8	Anlamlı değil (0.781)
Tedavi öncesi kitle boyutu (mm)	23.4±15.0	22.2±8.7	Anlamlı değil (0.860)
B-hCG (mIU/ml)	4225±3429	10374±14.554	0,001 *

*P<0.05: anlamlı

ri 4225±3429 mIU/ml, hemodinamik olarak instabil olanların serum B-hCG değeri 10374±14.554 mIU/ml; p:0.001). Ayrıca hemodinamik olarak stabil olan hastaların 16'sına cerrahi uygulanırken 9'una mükerrer metotreksat uygulanmıştır ancak hemodinamik olarak instabil olan bütün hastalara cerrahi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Tek doz metotreksat tedavisi ektopik gebelik tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Ancak başarısızlık oranları %5.8 ile %36 arasında değişmektedir (12). Başarısızlık olan durumlarda metotreksat dozunun tekrarı ya da cerrahi uygulanabilir. Bizim çalışmamızda mükerrer metotreksat dozu uygulanan ve cerrahi uygulanan hastalar arasında maternal yaş, tanı anındaki gebelik haftası, ektopik gebelik boyutu, başlangıç B-hCG düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır. Ancak tek doz metotreksat tedavisi başarısız olan hastalar hemodinamik stabiliteye göre ikiye ayrılıp aynı parametreler yeniden değerlendirildiğinde hemodinamik instabilite gelişenlerin B-hCG değerlerinin diğer gruba göre yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda tek doz metotreksat başarısızlığı literatürle uyumlu bir şekilde %32.4 olarak bulunmuştur. Lermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 31 tek doz metotreksat tedavisi uygulanan hastanın 5'inde (%16.1) başarısızlık yaşanmış 4'üne (%80) ikinci kez metotreksat uygulanırken 1'ine (%20) cerrahi uygulanmıştır (13). Cerrahi olan hastanın başlangıç serum B-hCG değeri 14000 mIU/ml iken diğer 4 hastanın B-hCG değeri

1000 mIU/ml in altında idi. Richardson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada on yıllık süreçte tek doz metotreksat tedavisi alan 398 ektopik gebelik hastası değerlendirilmiştir (14). 318 (%79.8) hastada tek doz yeterli olmuştur. Geri kalan 80 (%20.2) hastada tedavi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bunun 52'sinde (%65) metotreksat dozu tekrarlanmıştır ve bütün hastalarda başarılı bulunmuştur. Bu 52 hasta başlangıç B-hCG değerlerine göre incelendiğinde değer yükseldikçe ikinci doz metotreksat ihtiyacının arttığı gözlenmiştir. Geri kalan 28 (%35) hastaya takip sırasında gelişen akut batın nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmıştır. Ancak, eksplorasyonda 28 hastanın 16'sında rüptür bulguları görülmüştür (14).

Bizim çalışmamızda 32 hastanın 9'una (%28.12) ikinci kez metotreksat uygulanırken 23 (%71.8) hastaya cerrahi uygulanmıştır. Önceki çalışmalardan farklı olarak ikinci tedavide cerrahi oranı bizim hasta grubumuzda yüksektir. Hasta grubumuzda ikincil tedaviyi belirleyen kesin bir kriter tespit edilememiştir. Ancak hemodinamik olarak instabil olan hastaların hepsine cerrahi uygulanmıştır ve hepsinde rüptür bulgularına rastlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda B-hCG değerleri hemodinamisi stabil olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hemodinamik instabilitenin cerrahi için kesin endikasyon oluşturduğunu göstermiştir ancak hemodinamisi stabil olan ve cerrahi uygulanan hastalar mevcuttur. Muhtemelen cerrahin tutumu ve hastanın tedavi seçimi hemodinamisi stabil olan hastalarda ikinci tedavi yöntemi olarak cerrahinin tercih edilmesinde etkili olmuş olabilir. Hemodinamisi stabil olan hasta grubunda serum B-hCG düzeyleri

daha düşüktür. Bu da daha düşük başlangıç β -hCG değerlerine sahip olan hemodinamisi stabil hastalara mükerrer doz metotreksat uygulanabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıdaki bilgiler ışığında başarısız olunan tek doz metotreksat tedavisi sonrası metotreksat tekrar dozu hemodinamik stabil hastalara yapılırken cerrahi tedavi

hemodinamik olarak instabil hastalara yapılmaktadır. Başarısız olanlarda ikinci tedaviyi belirlemede ilk değerlendirilmesi gerekli olan hemodinamik instabilite olmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olanlarda ikinci tedaviyi belirlerken serum β -hCG düzeyleri hekime yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991–1997. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 289-296.
2. Wong JA, Clark JF. Correlation of symptoms with age and location of gestation in tubal pregnancy. *J Natl Med Assoc* 1968; 60: 221-223.
3. Atasü T, Sahmay S (Eds). *Jinekoloji*, 2. Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul 2001: s. 547-557.
4. Kirk E, Condous G, Bourne T. Ectopic pregnancy deaths: what should we be doing? *Hosp Med* 2004; 65: 657-660.
5. Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1759-1765.
6. Kirk E, Condous G, Bourne T. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 91-100.
7. 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: 995-998.
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* 2003; 32: S54-63.
9. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1192-1194.
10. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tairac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 181-185.
11. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 2006; 51: 87-93.
12. Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 889-895.
13. Lermann J, Segl P, Jud SM, et al. Low-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy: a retrospective analysis of 164 ectopic pregnancies treated between 2000 and 2008. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 329-335.
14. Richardson A. Medical management of ectopic pregnancy: a 10-year case series. *Hum Fertil* 2012; 15: 116-120.