

Ektopik Gebelikte Tedavi Yaklaşımları: Tersiyer Bir Merkezin 4 Yıllık Retrospektif Analizi

Treatment Approaches in Ectopic Pregnancy: A Four Year Retrospective Analysis of a Tertiary Referral Center

Dr. Ayşe Gül ÖZYAPI ALPER,^a
Dr. Esra Esim BÜYÜKBAYRAK,^a
Dr. M. Bahadır BAYRAMOĞLU,^a
Dr. A. Yasemin K. KARŞIDAĞ,^a
Dr. Bülent KARS,^a
Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU,^a
Dr. Orhan ÜNAL,^a
Dr. Mehmet Cem TURAN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Dr. Lütfi Kırdar Kartal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 17.04.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ayşe Gül ÖZYAPI ALPER
Dr. Lütfi Kırdar Kartal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
agulyapi@hotmail.com

ÖZET Amaç: Ektopik gebelik geleneksel olarak cerrahi ile tedavi edilse de seçilmiş ve erken tanı konmuş olgularda metotreksat ile medikal tedavi de yapılabilmektedir. Bu çalışmada amacımız son dört yıllık sürede kliniğimizde ektopik gebelik tanısı alan hastalarda tedavi yaklaşımlarını incelemek ve tek doz metotreksat tedavisinin başarısının değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2005-Temmuz 2009 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen 514 ektopik gebelik olgusu retrospektif olarak insidans ve tedavi seçenekleri açısından değerlendirildi. Cerrahi tedavi yaklaşımları ve metotreksat tedavisi başarı oranları değerlendirildi. **Bulgular:** Kliniğimizde 441 hasta cerrahi, 70 hasta sistemik metotreksat tedavisi ve 3 hasta servikal ektopik gebelik nedeniyle lokal metotreksat enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir. Cerrahi tedavi edilen hastaların %82.2 (n= 365)'si laparotomi ile, %17.1 (n= 76)'i laparoskopik yöntemlerle tedavi edilmiştir. Laparotomi ile uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri %58.3 salpenjektomi, %8.2 salpingostomi, %3.7 milking, %0.6 kornual ektopik odak rezeksiyonu, %0.2 ovaryen ektopik gebelik nedeniyle ooferektomi olmuştur. Hastaların %10.9'u laparoskopik salpenjektomi, %3.9'u laparoskopik salpingostomi ile tedavi edilmiştir. Kliniğimizde bu sürede 70 hastaya sistemik metotreksat tedavisi uygulanmıştır. Serimizde tek doz metotreksat tedavisinin başarısı %94.2 olarak, tüm sistemik metotreksat tedavilerinin başarısı %97.1 olarak tespit edilmiştir. **Sonuç:** Ektopik gebelik tedavisinde cerrahi tedavi hâlâ en sık uygulanan tedavidir. Tek doz metotreksat tedavisi uygun seçilmiş hastalarda başarısı yüksek bir tedavi alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ektopik; metotreksat

ABSTRACT Objective: Ectopic pregnancy is traditionally treated by surgery but in selected cases medical treatment with methotrexate can be used as well. The aim of this study was to analyse treatment options of ectopic pregnancy in our clinic and the success rate of medical treatment within last four years. **Material and Methods:** 514 cases who were treated for ectopic pregnancy in our clinic between January 2005-July 2009 were analysed retrospectively for incidence and treatment options. Success rates of surgical treatment and medical treatment were compared. **Results:** 441 patients were treated surgically, 70 patients were treated with systemic methotrexate and 3 patients were treated with local methotrexate injection due to cervical ectopic pregnancy. Among surgically treated patients, 82.2% (n= 365) was treated with laparotomy, 17.1% (n= 76) was treated with laparoscopy. Surgical procedures performed by laparotomy were salpingectomy (58.3%), salpingostomy (8.2%), milking (3.7%), cornual resection (0.6%) and ooforectomy (0.2%). 10.9% of surgically treated patients were treated with laparoscopic salpingectomy and 3.9% by laparoscopic salpingostomy. Systemic methotrexate treatment was applied to 70 patients. The success rate of single dose methotrexate treatment was 94.2%, overall success rate of systemic methotrexate treatment was 97.1%. **Conclusion:** Surgery for ectopic pregnancy treatment is still the most frequently performed treatment option. In our opinion, single dose systemic methotrexate treatment is a successful alternative in selected cases.

Key Words: Pregnancy, ectopic; methotrexate

Ektopik gebelik fertilize ovumun endometriyal kavite dışında bir yere implante olmasıdır. İnsidansı 1/150-1/1000 arasında değişmektedir.¹ Tüm gebeliklerin yaklaşık %1.9'unda görülen yüksek riskli bir durumdur.² Son yıllarda transvajinal ultrasonografinin yaygınlaşması ve kantitatif β hCG değerinin rutin olarak bakılabilmesi nedeniyle ektopik gebelik tanısı daha erken konulabilmektedir. Ektopik gebelik geleneksel olarak cerrahi olarak tedavi edilse de seçilmiş ve erken tanı konmuş olgularda metotreksat ile medikal tedavi de yapılabilmektedir. Ektopik gebelikte metotreksat tedavisi ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark. tarafından kullanılmıştır.³ Başlangıçta metotreksat ektopik gebeliğin tedavisinde multidoz rejimi ile kullanılmaktayken daha sonra Stovall ve ark. tarafından kullanılan tek doz metotreksat tedavisi daha az yan etki, daha az komplikasyon oranı ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle en sık kullanılan tedavi şekli olmuştur.⁴ Literatürde tek doz metotreksat tedavisinin başarı oranları %65-96 arasındadır, değişik yayınlardaki başarı oranlarının bu kadar farklı olması hasta seçim kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.^{5,6}

Bu çalışmada amacımız, son dört yıllık sürede kliniğimizde ektopik gebelik tanısı alan hastalarda tedavi yaklaşımlarını incelemek ve tek doz metotreksat tedavisinin başarısının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2005-Temmuz 2009 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen ektopik gebelik olguları retrospektif olarak tedavi seçenekleri açısından değerlendirildi. Cerrahi tedavi yaklaşımları ve metotreksat tedavisi başarı oranları değerlendirildi. Kliniğimizde ektopik gebelik tanısı, serum β hCG >1500 mIU/mL olup transvajinal ultrasonografide intrauterin gebelik kesesinin görülmemesi veya takipte 48 saat ara ile bakılan β hCG değerleri arasında %66'dan fazla artış olmaması ve/veya endometriyal örnekleme sonucunda trofoblastik dokunun izlenmemiş olması ile konulmaktadır. Hastanemize ilk başvurusunda hemodinamileri stabil olmayan ve rüptüre ektopik gebelik düşünülen hastalar, metotreksat tedavisi için uygun olmayan hastalar ve metotreksat tedavisini istemeyen has-

talara cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi olarak hastanın kliniğine ve obstetrik öz geçmişi-ne göre konservatif cerrahi (milking, salpingostomi) veya radikal cerrahi (salpenjektomi, ooferektomi) laparotomi ya da laparoskopiyile uygulanmıştır. Kliniğimizde metotreksat tedavisi için uygun hastalar hemodinamileri stabil, ultrasonografide ektopik gebelikle uyumlu kitle<4 cm olan, kese içinde fetal kardiyak aktivitenin izlenmediği, β hCG <7000 mIU/mL olan hastalardır. Ayrıca ilaca karşı bilinen allerjisi olan, karaciğer, akciğer böbrek veya hematolojik hastalığı olan hastalara metotreksat tedavisi uygulanmamıştır. Metotreksat tedavisi için uygun olduğu düşünülen olguların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kan üre azotu, kreatinin değerleri tedavi öncesi değerlendirilmiştir. Testlerin sonucu normal olan hastalara tek doz 50 mg/m² metotreksat uygulandı. Metotreksat tedavisinin uygulandığı gün 1. gün olarak kabul edildi. Birinci gün metotreksat yapılmadan önce β hCG değerleri not edildi. Dördüncü ve 7 gün β hCG değerleri tekrar edildi ve %15'ten daha az düşüş olan olgulara 2. doz metotreksat tedavisi uygulandı. Haftalık takiplerinde β hCG < 20 mIU/mL olan olgularda tedavi başarılı olarak değerlendirildi. Metotreksat tedavisi başlanmış bir hastada herhangi bir nedenle cerrahi tedavinin uygulanması tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi.

Metotreksat tedavisi uygulanan olguların yaş, gebelik, doğum, düşük ve küretaj sayısı, geçirilmiş ektopik gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH), yardımcı üreme tekniği (YÜT) ile gebelik, rahimiçi araç (RİA) kullanımı, muayenede batında hassasiyet olması, ultrasonografide kitle bulgusu, ektopik gebelik kesesi içinde fetal kardiyak aktivite varlığı, "douglas"ta serbest mayi varlığı değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma ve oran olarak sunuldu. Parametrik değerler için t-testi kullanıldı. p < 0.01 olduğu değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince kliniğimizde 514 hasta ektopik gebelik tanısıyla tedavi edilmiştir. 441 (%85.8) has-

ta cerrahi, 70 (%13.6) hasta medikal, 3 (%0.6) hasta servikal ektopik gebelik nedeniyle lokal metotreksat enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir. Cerrahi tedavi edilen hastaların %82.2 (n= 365)'si laparotomi ile, %17.1 (n= 76)'i laparoskopik yöntemlerle tedavi edilmiştir. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 1'de görülmektedir.

Kliniğimizde bu sürede 70 hastaya sistemik metotreksat tedavisi uygulanmıştır. Metotreksat tedavisi uygulanan hastaların özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. Metotreksat tedavisi uygulanan 70 hastadan 68 (%97.1) hastada β hCG değeri <20 mIU/mL olmuştur. İki (%2.9) hastada akut batın bulgularının gelişmesi ve hemodinaminin bozulması nedeniyle tedaviye devam edilmemiş ve cerrahi uygulanmıştır. Altmış altı (%94.2) hastada tek doz metotreksat ile β hCG değerinde rezolüsyon sağlanmıştır. Dördüncü ve yedinci günler arasında β hCG değerleri arasında %15'ten az düşüş olan 2 (%2.9) hastaya ikinci doz tedavi uygulanmıştır ve tümünde β hCG değerinde rezolüsyon sağlanmıştır. Serimizde tek doz metotreksat tedavisinin başarısı %94.2 olarak, tüm sistemik metotreksat tedavilerinin başarısı %97.1 olarak tespit edilmiştir.

Tedavinin başarılı olduğu ve başarısız olduğu gruplar karşılaştırıldığında yaş, gravida, parite açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptan-

		n	%
Cerrahi Tedavi		441	85.8
Laparotomi ile uygulanan yöntemler	Salpenjektomi	300	58.3
	Salpingostomi	42	8.2
	Milking	19	3.7
	Kornual rezeksiyon	3	0.6
	Ooferektomi	1	0.2
Laparoskopi ile uygulanan yöntemler	Salpenjektomi	56	10.9
	Salpingostomi	20	3.9
Sistemik Metotreksat Tedavisi		70	13.6
	Tek doz metotreksat	68	13.2
	Multipl doz metotreksat	2	0.4
Lokal Metotreksat Tedavisi		3	0.6
			metotreksat enjeksiyonu

TABLO 2: Metotreksat tedavisi alan olguların obstetrik özellikleri ve predispozan faktörler.

		n	%
Parite	Nullipar	12	17.4
	Primipar	33	34.8
	Multipar	25	47.8
Spontan abortus	Yok	43	60.9
	Var	27	39.1
Küretaj öyküsü	Yok	46	65.2
	Var	24	34.8
Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü	Yok	68	97.1
	Var	2	2.9
RİA varlığı	Yok	56	79.7
	Var	14	20.3
Geçirilmiş PİH öyküsü	Yok	66	94.2
	Var	4	5.8
YÜT ile gebelik öyküsü	Yok	68	97.1
	Var	2	2.9
Toplam		70	100

RIA: Rahim içi araç, PİH: Pelvik inflamatuvar hastalık, YÜT: Yardımcı üreme tekniği.

madı. Tedavi öncesi β hCG değerlerine bakıldığında tedavinin başarılı olduğu grupta β hCG ortalaması 746 ± 1188 mIU/mL iken tedavinin başarısız olduğu hastalarda β hCG değerleri 2677 mIU/mL ve 3675 mIU/mL bulunmuştur.

İkinci doz metotreksat gerektiren iki hastanın β hCG ortalaması 3642 ± 2513 mIU/mL olarak bulunmuştur.

Metotreksat tedavisi verilen hastaların muayene bulgularına bakıldığında batın muayenesinde hassasiyet olan 18 (%26.1) hasta, ultrasonografide kitle saptanan 33 (%47.8) hasta, "douglas"ta serbest mayi saptanan 16 (%23.2) hasta olduğu görülmüştür. İki (%2.8) hastada ilaca bağlı olarak glossit ve febril nötropeni görülmüştür.

Metotreksat tedavisinin başarısız olduğu hastaların özelliklerine bakıldığında hastalardan birinde tedavi öncesi β hCG değerinin 2677 mIU/mL olup batında hassasiyeti olduğu, ayrıca ultrasonografide kitle ve "douglas"ta mayi saptandığı görülmüştür. Diğer hastanın tedavi öncesi β hCG değerinin 3675 mIU/mL olduğu, batın muayenesinde bulgu olmayıp ultrasonografide kitle ve "douglas"ta mayi saptandığı görülmüştür.

TARTIŞMA

Ektopik gebelik ilk trimesterde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. İlk trimesterde gebeliğe bağlı ölümlerin %13'ünü oluşturmaktadır.⁷ Son yıllarda transvajinal ultrasonografinin yaygınlaşması ve kantitatif β hCG değerinin rutin olarak bakılabilmesi nedeniyle ektopik gebelik tanısı daha erken konulabilse de hastaların çoğu akut batın tablosu ile başvurduğu için cerrahi olarak tedavi edilmektedir, medikal tedavi ancak erken dönemde hemodinamisi stabil hastalara uygulanabilmektedir.

Serimizde en sık uygulanan cerrahi tedavi yöntemi (%58.3) salpenjektomi olmuştur. Yemez ve ark. 314 hastalık serilerinde bu oranı %57.9 olarak bulmuşlardır.⁸ Radikal cerrahinin bu kadar çok tercih edilmesinin nedeni hastaların fertilitate istemi olmaması veya çoğunun rüptüre oldukları gün hastanemize başvurmasından kaynaklanabilir.

Serimizde hastaların %14.8'ine laparoskopik tedavi uygulanmış olup hastaların %10.9'una laparoskopik salpenjektomi, %3.9'una laparoskopik salpingostomi uygulanmıştır. Yemez ve ark. kendi serilerinde laparoskopi oranını %17.1, Turhan ve ark. %20 olarak hesaplamışlardır.^{8,9} Laparoskopi oranı literatürle karşılaştırıldığında düşüktür. Bunun nedeni hastanemizde laparoskopi ekipmanının mesai saatleri dışında kullanılamamasıdır.

Çalışmamızda tüm olguların yalnızca %13.6'sına metotreksat tedavisi uygulanmıştır. Bu oran çeşitli serilerde %22.5 ile %50 arasında değişmektedir.⁸⁻¹⁰ Bu serilerde hasta seçim kriterleri farklılıklar göstermektedir. Hastaların yarısına metotreksat tedavisi uygulanan Erdem ve ark.'nın serisinde seçim kriteri sadece hemodinamik durum ve kitle boyutudur. Kliniğimizde uyguladığımız seçim kriterleri nedeniyle metotreksat tedavisi için uygun olan hastaların oranı literatüre göre düşüktür. Ayrıca tersiyer bir merkez olmamız nedeniyle

hastanemize başvuran rüptüre olguların sayısı fazladır.

Bu çalışmada tek doz metotreksat tedavisinin başarısı %94.2 olarak, tüm sistemik metotreksat tedavilerinin başarısı %97.1 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürle karşılaştırıldığında yüksektir. Kliniğimizde uygulanan hasta seçim kriterleri literatüre göre farklılıklar içermektedir. Seçim kriterlerinden β hCG < 7000 mIU/ml olması özellikle önemlidir. Literatürde β hCG < 10000 mIU/mL kriteri daha çok kullanılmış olup β hCG < 4000 mIU/mL kullanan yayınlar da mevcuttur. Serimizde en düşük başlangıç β hCG değeri 125 mIU/mL en yüksek β hCG değeri 6195 mIU/mL olup ortalama β hCG değeri 817 ± 1243 mIU/mL'dir. Ayrıca hastaların %52.2'sinde ultrasonografide kitle saptanmadan tedavi başlanmıştır. Uygun olguların seçiminin yüksek başarının anahtarı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda tedavinin başarılı olduğu grupta β hCG ortalaması 746 ± 1188 mIU/mL iken tedavinin başarısız olduğu hastalarda hastalarda β hCG değerleri 2677 mIU/mL ve 3675 mIU/mL olarak bulunmuştur. Bu da gösteriyor ki tedavi öncesi β hCG'nin düşük olduğu hastalarda metotreksat tedavisi başarılı olmaktadır. Literatürde de tedavi öncesi β hCG değerleri yayınlanan çalışmaların çoğunda sistemik metotreksat tedavisinde başarının belirleyicisi olarak kullanılmıştır. Tawfig ve ark., β hCG > 4000 mIU/mL olduğu olgularda başarı oranını %65 olarak tespit etmiştir.¹¹ Lipscomb ve ark., da tek doz metotreksat tedavisinin başarısında en önemli faktörün tedavi öncesi β hCG değerleri olduğunu göstermişlerdir.⁵

Ektopik gebelik tedavisinde cerrahi tedavi hâlâ en sık uygulanan tedavidir. Metotreksat tedavisi hastayı cerrahi risklerden koruma avantajına sahipken takip süresinin uzunluğu, ilaca bağlı yan etkiler ve cerrahi tedavi gerekebilmesi dezavantajlarına rağmen seçilmiş hastalarda cerrahi kadar başarısı yüksek ve hatta cerrahiden önce tercih edilmesi gereken bir tedavi alternatifidir.

KAYNAKLAR

1. Atasü T, Şahmay S. [Ectopic pregnancy]. Jinekoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Yayınevi; 2001. p.547-57.
2. Göktolga Ü. [Ectopic pregnancy]. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(24):6-12.
3. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. Fertil Steril 1982;37(6): 851-2.
4. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1991;77(5):754-7.
5. 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.
6. Kirk E, Condous G, Bourne T. The non-surgical management of ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27(1):91-100.
7. Kirk E, Condous G, Bourne T. Ectopic pregnancy deaths: what should we be doing? Hosp Med 2004;65(11):657-60.
8. Yermez E, Sekü İ, Gür EB, Boyacıoğlu H, İspahi Ç. [Comparison of medical and surgical management in ectopic pregnancy]. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2004;14(1): 21-6.
9. Turhan NÖ, İnegöl İ, Seçkin NC. A three-year audit of the management of ectopic pregnancy. J Turkish German Gynecol Assoc 2004;5(4):310-3.
10. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oç A, Biberöglü K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004;270(4):201-4.
11. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. Fertil Steril 2000;74(5):877-80.