

## Ektopik gebelik tedavisinde metotreksat kullanımı: Tedavi sonucunu etkileyen faktörler

Methotrexate treatment for ectopic pregnancy: Factors affecting treatment outcome

Uğurlucan F G<sup>1</sup> İyibozkurt A C<sup>1</sup> Çetin C<sup>2</sup> Nehir A<sup>1</sup> Akhan S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Aydıncık Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Mersin, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Ektopik gebelik tanısıyla metotreksat uygulanan olguların tedavi sonuçlarını ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2005 yılından itibaren ektopik gebelik tanısıyla metotreksat uygulanan olguların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Demografik özellikler,  $\beta$ -hCG değerleri, transvaginal-ultrasonografi bulguları ve tedavi başarısını etkileyen faktörler incelenmiştir.

**Bulgular:** Toplam 83 olgunun verileri analiz edilmiştir. 65 olgu (%78.3) başarıyla tedavi edilmiş, 18 olguda (%21.7) tedavi başarısız olmuştur, bunların 6'sında (%7.2) tedavi esnasında rüptür gelişmiştir. Olguların yaş ortalaması  $30.4 \pm 5.4$ 'tür. Geliş şikayetleri arasında vaginal kanama (n=47; %56.6) ve ağrı (n=36; %43.4) bulunmaktadır. Ultrasonografide 66 olguda (%79.5) ektopik odak, 9 olguda (%10.8) gestasyonel kese, 5 olguda (%6) fetal kardiyak aktivite, 4 olguda (%4.8) Douglas boşluğunda serbest sıvı görülmüştür. Tedavinin başarılı olduğu olgularda ektopik odağın ortalama boyutları  $2.5 \pm 1.1$ cm, tedavinin başarısız olduğu olgularda  $3.0 \pm 1.9$ cm saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ektopik odak boyutlarına göre başarısız olan hastalar sınıflandırıldığında, ektopik odak boyutu 30 mm'nin üzerinde başarısızlık oranının arttığı tespit edilmiştir. Metotreksat günü ortalama  $\beta$ -hCG, tedavi başarılı olanlarda  $2915 \pm 3079$  mIU/ml, başarısız olanlarda  $4519 \pm 3834$  mIU/ml'dir. İki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. B-hCG seviyelerine göre başarısız olan hastalar sınıflandırıldığında,  $\beta$ -hCG seviyesi 2000 mIU/ml üzerinde başarısızlık oranı artmaktadır. Rüptür gelişen olgularda tedavi başlangıcında ortalama  $\beta$ -hCG değeri  $5936 \pm 2676$  mIU/ml'dir. Rüptür gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi esnasında 1 hepatotoksisite, 1 diyare, 1 mukozit, 1 tinnitus görülmüştür.

**Sonuç:** Ektopik gebelikte metotreksat tedavisi güvenli ve etkindir. Başlangıç  $\beta$ -hCG seviyesi ve ektopik odak boyutu tedavi başarısını etkilemektedir.  $\beta$ -hCG seviyesi 2000 mIU/ml ve ektopik odak boyutu 30 mm üzerinde başarısızlık oranları artmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Ektopik gebelik, metotreksat, medikal tedavi.

### Summary

**Objective:** To evaluate factors affecting treatment outcome of patients receiving methotrexate for treatment of ectopic pregnancy.

**Materials and Methods:** Patients who were hospitalized for ectopic pregnancy and received methotrexate from 2005 onwards, were analyzed. Demographic variables,  $\beta$ -hCG values, transvaginal-ultrasonography findings, factors affecting treatment outcome were analyzed.

Yazışma Adresi: Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları  
ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 01.05.2013 Kabul Tarihi: 01.07.2013

**Results:** Data of 83 patients were analyzed. Treatment was successful in 65 (78.3%), failed in 18 patients (21.7%), and rupture occurred in 6 of these (7.2%). The mean age was 30.4±5.4. The main presenting symptoms were vaginal bleeding (n=47; 56.6%) and abdominal pain (n= 36; 43.4%). Sonographic findings were extrauterine masses in 66 (79.5%), gestational sac in 9 (10.8%), fetal cardiac activity in 5(6%), and free fluid in the Douglas space in 4 patients (4.8%). The mean diameter of the ectopic mass in treatment success and treatment failure groups was 2.5±1.1cm and 3.0±1.9cm, respectively. The difference was not statistically significant. As the size of the extrauterine mass increased above 30 mm, the failure rate increased. The mean  $\beta$ -hCG on the day of methotrexate in treatment success and treatment failure groups was 2915±3079 mIU/ml and 4519±3834mIU/ml, respectively, which was statistically significant. The failure rate increased as B-hCG increased above 2000 mIU/ml. The mean  $\beta$ -hCG on the day of methotrexate in cases resulting in rupture was 5936±2676 mIU/ml. The difference was not statistically significant. One patient suffered from hepatotoxicity, one from diarrhea, one from mucositis, and one from tinnitus during treatment.

**Conclusion:** Methotrexate is safe for treatment of ectopic pregnancy. Baseline  $\beta$ -hCG and size of the extrauterine mass affect treatment success. As B-hCG increased above 2000 mIU/ml and the size of the extrauterine mass increased above 30 mm, the failure rate increased.

**Keywords:** Ectopic pregnancy, methotrexate, medical treatment.

## Giriş

Ektopik gebelik, gebelik kesesinin uterus dışında, en sık olarak da tubalarda yerleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Patofizyolojisinde fallop tüplerinde oluşan embriyonun endometrial kaviteye ulaşamaması veya serviks, sezaryen skar hattı gibi uterusda gebeliğin devamına izin vermeyecek alanlara implante olması yatmaktadır. Tanıda seri Beta-human korionik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ölçümleri ve ultrasonografi kullanılmaktadır.

Transvaginal ultrasonografinin ve  $\beta$ -hCG kitlerinin gelişmesi ile beraber ektopik gebeliğin erken tanısı mümkün olmuştur. Günümüzde ektopik gebelik tanısı için cerrahi gerekmemektedir ve medikal tedavi yapılabilmektedir. Ektopik gebelikte medikal tedavi seçenekleri arasında metotreksat (MTX) en yaygın kullanılan seçenektir (1). Tek doz veya multipl doz şeklinde uygulanabilir. En sık tek doz protokol kullanılmaktadır (2). Asemptomatik ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisinin başarı oranları %52-94 cerrahi müdahale oranları % 22 olarak bildirilmektedir (3). Tek doz MTX tedavisi uygulanan hastaların %14'ünde tek doz tedavi başarılı olmamakta ve iki veya daha fazla doz uygulanması gerekmektedir (2). Multipl doz protokol, tek doz protokol ile karşılaştırıldığında daha fazla yan etkiye neden olmaktadır. Bu hastalarda daha sıkı takip gerekmektedir. Ayrıca tek doz protokol de folinik asit kullanımı gerekmemektedir (3).

Amacımız, 2005 yılından itibaren kliniğimizde MTX ile tedavi edilen hastaların tedavi sonuçlarını, tedavi başarısızlık sıklığını, başarısızlığa neden olan faktörleri ve tedavinin komplikasyonlarını incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji

Kliniği'nde 2005 yılından itibaren ektopik gebelik tanısıyla yatırılan ve MTX tedavisi uygulanan 83 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların yaş, gebelik ve doğum sayısı, ilk başvuru şikayetleri, ektopik gebelik açısından risk faktörleri, ultrasonografi bulguları, tanı ve rüptür esnasındaki  $\beta$ -hCG seviyeleri, uygulanan MTX dozu ve doz sayısı, hastanede kalış süresi, tedavi sonuçları, rüptür gelişen vakalar ve MTX yan etkileri incelenmiştir. MTX tedavisinin başarılı olduğu vakalar ile başarısız olduğu vakaların özellikleri karşılaştırılmış ve tedavi esnasında rüptür gelişen vakalar ayrıca incelenmiştir.

Tüm hastalar hospitalize edilerek takip edilmiştir. Ektopik gebelik tanısı için transvaginal ultrasonografi ve  $\beta$ -hCG kullanılmıştır. Pozitif gebelik testi olan ve transvaginal ultrasonografide intrauterin gebelik saptanmayan hastalar vaginal kanama ve ağrı olsun veya olmasın ektopik gebelik ön tanısı ile hastaneye yatırılmıştır. Ektopik gebeliğin kesin tanısı transvaginal ultrasonografide ektopik odak adı verilen ekstrauterin gebelik oluşumunun görülmesiyle konulmuştur. Akut batın veya batın içi kanama olan hastalara hemen cerrahi uygulanmıştır. Diğer hastalar ise hospitalize edilerek seri  $\beta$ -hCG ölçümü ve transvaginal ultrasonografi ile izlenmiştir. Hospitalizasyon esnasında  $\beta$ -hCG değerlerinde spontan düşme izlenen vakalara konservatif yaklaşım uygulanmıştır. Hospitalizasyon esnasında karın ağrısı veya periton irritasyonu gibi rüptür bulguları gelişen veya ultrasonografide batın içinde kanama ile uyumlu ultrasonografi bulguları saptanan olgulara acil operasyon yapılmıştır. Geri kalan olgular arasında, seri  $\beta$ -hCG ölçümlerinde yükselme olan, ultrasonografide ektopik odak saptanan veya intrauterin gebelik saptanmayan, karaciğer ve renal fonksiyon testleri normal olan, hemodinamik olarak stabil olan ve onam

veren hastalara medikal tedavi uygulanmıştır. Medikal tedavi, intramusküler olarak 50 mg/m<sup>2</sup> dozunda, tek doz veya multipl doz şeklinde uygulanmıştır. Tek doz MTX uygulanan olgularda  $\beta$ -hCG ölçümü tedavinin 4. ve 7. günlerinde tekrarlanmış ve %15'ten az düşme olan olgularda 2. doz uygulanmıştır. Başarısız medikal tedavinin tanımı, tedavinin herhangi bir aşamasında cerrahi gerektiren olgular olarak belirlenmiştir.

Elde edilen bilgiler bilgisayar programı IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) ile analiz edilmiştir. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya sıklık şeklinde ifade edilmiş; gruplar arasında verilerin karşılaştırılmasında normal dağılımlı verilerde Student's t-test, normal dağılımlı olmayan verilerde Mann-Whitney U test kullanılmıştır. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### Bulgular

Toplam 83 olgunun verileri analiz edilmiştir. 65 olgu (%78.3) MTX ile başarıyla tedavi edilmiş, 18 olguda (%21.7) tedavi başarısız olmuş, tedavinin başarısız olduğu olguların 6'sında (%7.2) tedavi esnasında rüptür gelişmiştir. Olguların demografik verileri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo-1.** Demografik veriler.

	Tedavi Başarısız (n=18)	Tedavi Başarılı (n=65)
<b>Yaş</b>	30.8 $\pm$ 5.1 (19-38)	30.3 $\pm$ 5.4 (20-46)
Doğum Sayısı	0.9 $\pm$ 0.9 (0-3)	0.8 $\pm$ 0.8 (0-3)
<b>Geliş Şikayetleri</b>		
Vaginal Kanama	9 (%50)	36 (% 55.3)
Ağrı	9 (%50)	27 (% 41.5)
Abortus Öyküsü	4	15
İnfertilite Öyküsü	1	3
İnseminasyon Öyküsü	0	3
İn vitro fertilizasyon	0	3
Pelvik İnflammatuar hastalık öyküsü	1	0
Endometriosis Öyküsü	0	3
Pelvik Cerrahi Öyküsü	7	27
Ektopik Gebelik Öyküsü	3	8

Olguların yaş ortalaması 30.4 $\pm$ 5.4'tür. Olguların 4'ünde (%4.8) infertilite, 1'inde (%1.2) pelvik inflammatuar

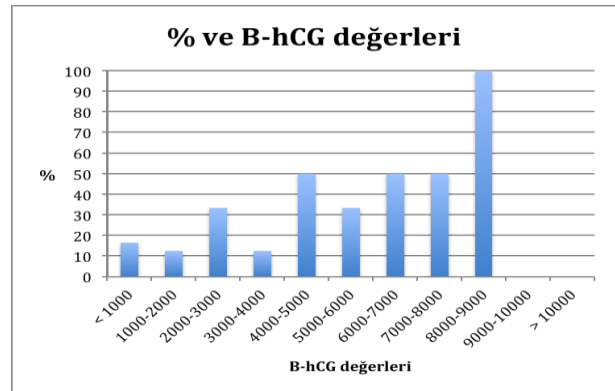
hastalık, 3'ünde (%3.6) endometriosis öyküsü mevcuttur. 34 olgu (%41) pelvik cerrahi geçirmiştir. 11 olguda (%13.3) ektopik gebelik öyküsü bulunmaktadır ve hepsi cerrahi ile tedavi edilmiştir. Geliş şikayetleri arasında vaginal kanama (n=47, %56.6) ve ağrı (n=36,%43.4) bulunmaktadır. Tedavinin başarısız olduğu olgular ile başarılı olduğu olgular karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Olguların tümüne transvaginal ultrasonografi yapılmıştır. Ultrasonografi bulguları Tablo-2'de özetlenmiştir.

**Tablo-2.** USG bulguları.

	Tedavi Başarısız (n=18)	Tedavi Başarılı (n=65)
<b>Lokalizasyon</b>		
Servikal		4
Sezaryen Skar		3
Endometrium (mm)	9.1 $\pm$ 2.5 (4-13)	8.9 $\pm$ 5.4 (2-28)
Ektopik Odak	16	50
Gestasyonel Kесе	2	7
Fetal Kardiyak Aktivite	1	4
Serbest Sıvı	0	4

Ortalama endometrium kalınlığı 9.0 mm $\pm$ 4.9'dur. 3 olguda (%3.6) sezaryen skar gebeliği, 4 olguda (%4.8) servikal gebelik saptanmıştır. 66 olguda (%79.5) ektopik odak, 9 olguda (%10.8) gestasyonel kese, 5 olguda (%6) fetal kardiyak aktivite, 4 olguda (%4.8) Douglas boşluğunda serbest sıvı görülmüştür. Tedavinin başarılı olduğu olgularda ektopik odağın ortalama boyutları 2.5  $\pm$  1.1 cm'dir (1.0-6.0), tedavinin başarısız olduğu olgularda ise 3.0 $\pm$ 1.9 (1.5-8.0) saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ektopik odak boyutlarına göre başarısız olan hastalar sınıflandırıldığında, ektopik odak boyutu arttıkça başarı-sızlık oranının arttığı tespit edilmiştir (Şekil-1).

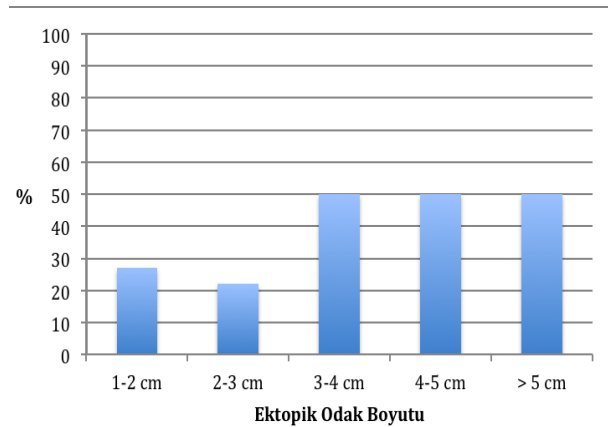


**Şekil-1.** B-hCG seviyelerine göre başarısızlık yüzdeleri.

48 olguda (% 57.8) tek doz, 24 olguda (%28.9) 2 doz, 4 olguda (%4.8) 3 doz, 4 olguda (%4.8) 4 doz, 3 olguda (%3.6) 5 doz MTX tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin başarılı olduğu olgularda MTX'in ilk verildiği gündeki ortalama  $\beta$ -hCG değerleri  $3816 \pm 5096$  mIU/ml (108-27545), başarısız olduğu olgularda ise  $3663 \pm 2832$  (379-8881) mIU/ml'dir. Kullanılan MTX dozu, MTX doz sayısı ve hospitalizasyon süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-3). B-hCG seviyelerine göre başarısız olan hastalar sınıflandırıldığında,  $\beta$ -hCG seviyesi 2000 mIU/ml üzerinde başarısızlık oranının arttığı saptanmıştır (Şekil-2).

**Tablo-3.** MTX tedavisi başarısız olan vakalar ile başarılı olan vakaların karşılaştırılması.

	Tedavi Başarısız (n=18)	Tedavi Başarılı (n=65)	p
Ektopik Odak Boyutu (cm)	3.0 ± 1.9 (1.5-8.0)	2.5 ± 1.1 (1.0-6.0)	0.675
İlk MTX'a başlanan gün B-hCG (mIU/ml)	4519 ± 3834 (379-14512)	2915 ± 3079 (108-14000)	<b>0.002</b>
MTX dozu (mg)	72.9 ± 6.1 (50-75)	74.1 ± 5.7 (50-100)	0.408
MTX doz sayısı	1.9 ± 1.1 (1-5)	1.7 ± 1.4 (1-4)	0.398
Hospitalizasyon süresi (gün)	12.5 ± 6.1 (4-30)	10.6 ± 6.8 (4-30)	0.174



**Şekil-2.** Ektopik odak boyutlarına göre başarısızlık yüzdeleri.

Tedavi sırasında 6 hastada (%7.2) rüptür gelişmiştir. Rüptür gelişen hastaların birinde transvaginal ultrasonografide fetal kardiyak aktivite, birinde ise gestasyonel kese görülmüştür. Tek doz MTX alan 1 hastada, 2 doz MTX alan 2 hastada, 3 doz MTX alan 1 hastada ve 4 doz MTX alan 1 hastada rüptür gelişmiştir. Ortalama

rüptür günü  $7.33 \pm 5.08$  (1-16), rüptür günü  $\beta$ -hCG değeri  $4779 \pm 2947$  mIU/ml'dir (687- 8135). Rüptür gelişen hastalarda ortalama ektopik odak boyutları  $4.3 \pm 2.8$  cm'dir. MTX günü ortalama  $\beta$ -hCG değerleri  $5936 \pm 2676$  mIU/ml'dir. Rüptür gelişen hastalarda ortalama hospitalizasyon süresi  $12.3 \pm 4.7$ 'dir. Rüptür gelişmeyen vakalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-4).

**Tablo-4.** Rüptür gelişen vakaların diğer vakalar ile karşılaştırılması.

	Rüptür Gelişen Vakalar (n=6)	Rüptür Gelişmeyen Vakalar (n=76)	p
Ektopik odak boyutu (cm)	4.3 ± 2.8 (1.8-8.0)	2.5 ± 1.1 (1.0-6.0)	0.465
İlk MTX başlanan gün B-hCG (mIU/ml)	5936 ± 2676 (1443-8881)	3053 ± 3246 (108-14512)	0.173
MTX dozu (mg)	75.0 ± 0.0	73.7 ± 6.1	0.102
MTX doz sayısı	2.3 ± 1.0 (1-4)	1.7 ± 1.3 (1-10)	0.739
Hospitalizasyon süresi (gün)	12.3 ± 4.7 (7-20)	10.9 ± 6.9 (4-40)	0.173

MTX tedavisi başarısız olan 18 hasta (%21.7) opere edilmiştir. 12 hastaya laparoskopi, 6 hastaya rüptür geliştiği ve hemodinamik olarak stabil olmadıkları için laparotomi yapılmıştır. 1 hastada hepatotoksite, 1 hastada diyare, 1 hastada mukozit, 1 hastada tinnitus olmak üzere 4 hastada MTX'a bağlı yan etkiler görülmüştür. Yalnızca diyare gelişen hasta tek doz MTX tedavisi almış, diğerleri ise 4 doz tedavi almıştır.

### Tartışma

Ektopik gebelik, gelişmekte olan erken tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen gebeliğe bağlı tüm ölümlerin hala %4-10'unun sebebidir (4,5). En sık tubalarda görülmesine rağmen servikal, sezaryan skar hattı, ovaryan, abdominal vs. gibi ektopik gebelikler de izlenmektedir. Ektopik gebeliğin tedavi modaliteleri hastaların klinik durumlarına göre bekleme tedavisinden radikal cerrahiye kadar değişkenlik gösterebilir (6).

Ektopik gebeliğin tedavisinde MTX, ilk kez 1980'lerde kullanılmaya başlanmıştır (7,8). Stovall ve ark. (2) ise ilk kez tek doz rejimi tarif etmiş ve %94.2 başarı elde etmiştir. Bunu takip eden çalışmalarda benzer başarı oranları bildirenlerle birlikte, daha düşük başarı oranları bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9,10). Stika ve ark. (11) ile Olofsson ve ark. (12) kendi serilerinde başarı oranlarını %77-78, cerrahi müdahale ihtiyacı olan hasta oranını ise %22 olarak belirtmiştir. Olofsson'un serisinde

tedavinin başarısız olduğu hastaların hiçbirinde rüptür gelişmemiştir. Sagiv ve ark.'nın (13) 238 vakalık serisinde ise başarı oranı %70, cerrahi müdahale oranı ise %30 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da başarı oranı %78, tedavinin başarısız olduğu ve cerrahi yapılan hasta oranı ise %22 bulunmuştur. Tedavi esnasında 6 hastada rüptür gelişmiştir. Cerrahi müdahale gereken hastaların 12'sine laparoskopi, 6'sına ise rüptür geliştiği ve hemodinamik olarak stabil olmadıkları için laparotomi yapılmıştır.

Ektopik gebelikte MTX tedavisinin başarısı etkileyen faktörleri inceleyen çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Bu faktörler arasında ön plana çıkan tedavi başlangıcında  $\beta$ -hCG seviyesidir. Tedavi öncesindeki  $\beta$ -hCG düzeyi yükseldikçe, başarı oranlarının düştüğünü belirten çeşitli yayınlar bulunmaktadır (14,15). Bizim çalışmamızda tedavinin başarısız olduğu vakalar ile başarılı olduğu vakalar arasında tedavi başlangıcındaki  $\beta$ -hCG değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.002$ ).

Hangi  $\beta$ -hCG seviyesinden sonra başarının düşmeye başladığına dair ortak görüş bulunmamaktadır. Corsan ve ark.'nın (13) çalışmasına göre 1500 mIU/ml, Nazac ve ark.'nın (15) çalışmasına göre 1000 mIU/ml, Ragiv ve ark.'nın (13) çalışmasına göre ise 2000 mIU/ml başlangıç değerlerinin üzerinde MTX tedavisinin başarısı azalmaktadır. Bizim çalışmamızda  $\beta$ -hCG 2000 mIU/ml üzerinde başarısızlık oranı artmaktadır.

Çalışmamızdaki tüm hastalara transvaginal ultrasonografi ile tanı konulmuştur. Transvaginal ultrasonografi ile ektopik gebelik kesesinin uterus dışı bir lokalizasyonda izlenmesi,  $\beta$ -hCG değerinin 1000-1500 mIU/ml üzerinde olduğunda endometriumun intrauterin gebeliğin aksine ince izlenmesi yüksek oranda ektopik gebeliği düşündürür (16). Çalışmamızda hastaların 66'sında (%79.5) transvaginal ultrasonografide ektopik odak saptanmıştır. MTX tedavisi ile ilgili çalışmaların bir kısmında MTX yalnızca ektopik odağın 35-40 mm'den küçük olduğu vakalarda uygulanmıştır (1,3,7). Ancak bizim çalışmamızda böyle bir eşik değer kullanılmamıştır. Tedavinin başarılı olduğu vakalarda saptanan

ektopik odakların ortalama büyüklüğü ( $3.0\pm 1.9$  cm) ile tedavinin başarısız olduğu vakalar ( $2.5\pm 1.1$ ) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ektopik odak boyutları ile başarısızlık oranları karşılaştırıldığında, ektopik odak boyutu 30 mm'nin üzerine çıktığında başarısızlık oranının arttığı tespit edilmiştir.

Hastaların geliş şikayetleri değerlendirildiğinde, tedavinin başarılı olduğu grupta vaginal kanama (%55) ve ağrı (%41.5) şikayetlerinin tedavinin başarısız olduğu grupla benzer oranlarda olduğu görülmektedir. Dolayısıyla hastaların semptomları da tedavinin başarısını etkilememektedir.

Ektopik gebeliklerde rüptür %18.0-%64.5 arasında bildirilmektedir (17). Kliniğimizdeki seride ise medikal tedavi sırasında 6 hastada (%7.2) rüptür gelişmiştir. Rüptür günü  $\beta$ -hCG değeri ortalama  $5936\pm 2676$  mIU/ml. Rüptür gelişmeyen vakalarla ( $3053\pm 3246$  mIU/ml) karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmış; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Dolayısıyla MTX tedavisi uygulanan hastalarda başlangıç  $\beta$ -hCG değeri rüptür açısından anlamlı bulunmamıştır.

Metotreksata bağlı bildirilen yan etkiler arasında gastrit, stomatit(mukozit), alopesi, diyare, bulantı, kusma, tinnitus yer almaktadır. Kliniğimizde 1 hastada hepatotoksitate, 1 hastada diyare, 1 hastada mukozit, 1 hastada kulak çınlaması olmak üzere 4 hastada MTX'a bağlı yan etkiler görülmüştür. Yalnızca diyare gelişen hasta tek doz MTX tedavisi almış, diğerleri ise 4 doz tedavi almıştır. Bu yan etkilerin hepsi spontan gerilemiş, hastalara semptomatik tedavi dışında ek tedavi yöntemi uygulama gereksinimi olmamıştır.

## Sonuç

Ektopik gebelikte MTX tedavisi güvenli ve etkindir. Tedavi başlangıcındaki  $\beta$ -hCG değeri tedavi başarısını etkilemektedir. Ektopik odak boyutu 30 mm'nin üzerinde başarısızlık oranı artmaktadır. Hastaların başvuru şikayetleri tedavi başarısını etkilememektedir. Hastalara MTX tedavisi esnasında rüptür gelişebileceği veya tedavi başarısızlığında ek doz ihtiyacı veya cerrahi girişim gerekebileceği mutlaka belirtilmelidir.

## Kaynaklar

1. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. N Engl J Med 2000;343(18):1325-9.
2. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1991;77(5):754-7.
3. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. BJOG 2001;108(2):192-203.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. JAMA 1995;273(7):44-6.
5. Fylstra, DL. Tubal pregnancy: A review of current diagnosis and treatment. Obstet Gynecol Surv 1998;53(5):320-8.
6. Ergenoğlu AM, Yeniel Ö. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2004 ile Ocak 2009 arasında tedavi gören ektopik gebelik vakalarının retrospektif değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi 2010;49(3):161-7.
7. 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.

8. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(6):1299-306.
9. Thoen LD, Creinin MD. Medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril* 1997;68(4):727-30.
10. Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 2002;77(4):761-5.
11. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(6):1840-6.
12. Olofsson JI, Poromaa IS, Ottander U, Kjellberg L, Damber MG. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(8):744-9.
13. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116(2):101-4.
14. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1995;10(10):2719-22.
15. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(2):181-5.
16. Cacciatore B, Stenman U-H, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000IU/L (IRP). *Br J Obstet Gynecol* 1990;97(10):904-8.
17. Latchaw G, Takacs P, Gaitan L, Geren S, Burzawa J. Risk factors associated with the rupture of tubal ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60(3):177-80.