

Ektopik Gebelikte 0. ve 4. gün β -HCG Değerleri ile Metotreksat Tedavisinin Başarısı Öngörülebilir mi?*

Can β -HCG Values on day 0 and 4 in Ectopic Pregnancy Predict the Success of Methotrexate Treatment?

Öz

Amaç: Ektopik gebelik uterin kavite dışında gelişen gebelikleri tanımlar ve bütün gebeliklerin yaklaşık %2'sini oluşturur. Maternal mortalitenin %10'undan sorumludur (1). Ektopik gebeliklerin yaklaşık %97'si tubada görülmektedir (2). Klasik triadi patognomonik olmamakla birlikte mens-truasyon gecikmesi, vajinal kanama ve tek taraflı alt kadranda ağrıdır. Medikal tedavi, cerrahi tedavi veya bekle-gör yöntemi uygulanabilecek yaklaşımlardır. Son yıllardaki gelişmeler ektopik gebelik tanısının daha erken aşamada konmasına ve metotreksat tedavisinin yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu retrospektif çalışmada tek doz metotreksat (MTX) tedavisi uygulanan 71 ektopik gebelik olgusunda başarı oranlarımızı, erken dönem β -HCG değişikliklerini ve bunların tedavinin başarısı üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada ektopik gebelik tanısı ile yatırılan ve tek doz MTX tedavisi uygulanan 71 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 0., 4. ve 7. gün β -HCG değerleri incelendi. Tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplar yaş, geçmiş ektopik gebelik öyküsü, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü, sigara kullanımı, tanı sırasında pelvik kitle, serbest sıvı ve pozitif fetal kardiyak aktivite varlığı açısından karşılaştırıldı. Her grup için 0. ve 4. gün β -HCG değerlerinde artış ve düşüş gösteren hasta yüzdeleri belirlendi. Dördüncü gün β -HCG değerlerinde artış saptanan hastalarda Δ HCG (fark değişkeni) 4. gün β -HCG değeri - 0. gün β -HCG değeri biçiminde hesaplanarak tedavinin başarılı olduğu ve başarısızlıkla sonuçlandığı gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Tek doz MTX tedavisinin başarı oranı %66,2 olarak belirlendi. Başarısız tedavi grubunda 0. ve 4. gün β -HCG değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,018$). Tedavinin başarılı olduğu grupta hastaların %38,7'sinde, başarısızlık ile sonuçlandığı grupta ise %35,3'ünde 4. gün β -HCG değerlerinde artış saptandı. Başarısız tedavi grubunda Δ HCG ortalama ve medyan değerleri daha yüksek tespit edilse de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,58$).

Tartışma ve Sonuç: Tek doz MTX tedavisinin başarısı konusunda; yüksek bazal β -HCG değerlerinin yanı sıra 4. gün β -HCG değerlerinde artış gözlenen hastalar için yüksek Δ HCG değeri ile de başarısızlık öngörülebilir.

Anahtar Sözcükler: Ektopik gebelik; β -HCG; metotreksat

Abstract

Aim: Ectopic pregnancy describes the pregnancies that develop outside the uterine cavity and composes about 2% of all pregnancies. It is responsible for approximately 10% of cases of maternal mortality (1). 97% of ectopic pregnancies are seen in the tuba (2). The classic, though non-pathognomonic, triad of the condition is delay of menstruation, vaginal bleeding, and unilateral pelvic pain. Medical treatment, surgical treatment, and expectant management can be applied. In recent years our success in diagnosing ectopic pregnancies earlier has led to widespread use of methotrexate treatment. In this retrospective study, we aimed to investigate our success rate in 71 ectopic pregnancy patients who underwent single-dose methotrexate (MTX) treatment, in connection with early period of β -HCG changes and their impact on the success of the treatment.

* Bu yazı daha önce 10. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi'nde (2-6 Mart 2011, Bursa) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Nefise Tanrıdan Okcu¹,
Ayşe Topçu Akduman²,
Bilge Çetinkaya Demir³

¹ Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana, Türkiye

² Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Düzce, Türkiye

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 04.07.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 24.11.2016

DOI: 10.21673/anadoluklin.284474

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Nefise Tanrıdan Okcu

Serinevler Mah. Ege Bağatur Bulvarı
Üzeri Yüreğir, Adana, Türkiye

E-mail: nefise-tanridan@hotmail.com

Materials and Methods: In this retrospective study we evaluated 71 patients who had been diagnosed with ectopic pregnancy and treated with single-dose MTX treatment. We investigated the 0th, 4th, and 7th day β -HCG values of the patients. The groups in which the treatment had been successful and unsuccessful were compared in terms of age, previous ectopic pregnancy history, cigarette-smoking history, previous abdominal surgery history, and presence of pelvic mass, free liquid, and positive fetal cardiac activity during the diagnosis. The percentages of the patients whose 0th and 4th day β -HCG values showed an increase or decrease were determined in each group. In patients whose 4th day β -HCG values were seen to have increased, Δ HCG (the difference variable) was calculated as 4th day β -HCG value – 0th day β -HCG value and a comparison was made between the successful treatment and unsuccessful treatment groups.

Results: The success rate of single-dose MTX treatment was found to be 66.2%. In the group in which MTX treatment was unsuccessful, 0th and 4th day β -HCG values were statistically significantly higher ($p=0.018$). The 4th day β -HCG values were detected to have increased in 38.7% of patients in the successful MTX treatment group and 35.3% of patients in the unsuccessful MTX treatment group. Although the average and median Δ HCG values were detected to be higher in the unsuccessful MTX treatment group, the difference was not statistically significant ($p=0.58$).

Discussion and Conclusion: With respect to predicting the success of single-dose MTX treatment, high Δ HCG values, in addition to high basal β -HCG values, can also predict unsuccess in patients whose β -HCG values are observed to have increased on day 4.

Keywords: Ectopic pregnancy; β -HCG; methotrexate

GİRİŞ

Ektopik gebelik uterin kavite dışında gelişen gebelikleri tanımlar ve bütün gebeliklerin yaklaşık %2'sini oluşturur (1). Ektopik gebelik jinekolojik acillerden biri olup halen ilk trimester morbiditeleri içinde birinci sırada yer almaktadır (2). Maternal mortalitenin %10'undan sorumludur (3). Ektopik gebeliklerin yaklaşık %97'si tubada görülmektedir (4). Klasik triadı patognomonik olmamakla birlikte menstruasyon gecikmesi, vajinal kanama ve tek taraflı alt kadran ağrısıdır. Medikal tedavi, cerrahi tedavi veya bekle-gör yöntemi uygulanabilecek yaklaşımlardır. Son yıllardaki gelişmeler ektopik gebelik tanısının daha erken aşamada konmasına ve metotreksat tedavisinin yaygınlaşmasına neden olmuştur. Modern tanı metotlarının yaygınlaşması, ektopik gebeliklerin daha erken aşamada tanılanmasına olanak sağlayarak, bu hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite oranlarının düşmesine neden olmuştur (4). Trofoblastik hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederek etki gösteren sistemik metotreksat (MTX) tedavisi, hemodinamik olarak stabil ve kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda birinci basamak tedavisi olarak yaygınca kullanılmaktadır. Tek doz veya multidoz metotreksat uygulamalarının başarı oranı %65–96 arasında bildirilmektedir (5). Tek doz MTX tedavisinin başarısını öngörmeye bazal β -HCG ve progesteron değeri, fetal kardiyak aktivitenin ve yolk kesesinin varlığı, ektopik gebelik kesesinin çapı, 0.–4. gün β -HCG değerlerindeki değişim gibi birden fazla faktör araştırılmıştır (5–8). Bu retrospektif çalış-

mada tek doz MTX tedavisi alan hastalarda 0.–4. gün β -HCG değerlerindeki değişimi ve tedavi başarısı arasındaki olası ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın amacı MTX tedavisi uygulanan ektopik gebelik tanı hastalarda β -HCG 0. ve 4. gün değerlerinde yükseliş ya da düşüşün medikal tedavi başarısına etkisi olup olmadığının belirlenmesiydi. Çalışma için etik kurul onayı 15 Ağustos 2013 tarihinde alındı. Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2008 – Ocak 2012 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı ile yatırılan ve tek doz MTX tedavisi almış olan toplam 71 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Ektopik gebelik tanısı;

- Serum β -HCG değerlerinin 1500 mIU/ml üstünde olması ve transvajinal ultrasonografide intrauterin gebelik kesesinin gösterilememesi,
- 1500 mIU/ml altındaki değerlerde β -HCG'nin 48 saatte %60'dan az artış göstermesi veya plato çizmesi ile dilatasyon küretaj (D/C) sonucunda yapılan patolojik incelemede koryonik villüs saptanmaması
- Ve/veya küretaj sonrasında β -HCG değerlerinin plato çizmesi ile kondu.

Metotreksat tedavisi almış olan 71 hastanın kayıtlarına ulaşılabildi. MTX tedavisi için hemodinamik instabilite, aktif hepatik veya renal hastalık kesin kontrendikasyon; β -HCG değerinin 10.000 mIU/ml üstün-

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

Değişkenler	Başarı	Başarısızlık	p
Yaş (ortalama)	28,42±6,38	31,82±4,56	0,49**
Ektopik gebelik öyküsü	6/47 (%12,7)	3/24 (%12,0)	0,64*
Abdominal cerrahi öyküsü	16/47 (%34)	12/24 (%52,9)	0,19*
Sigara	7/47 (%16,1)	5/24 (%23,5)	0,39*
TV-USG kitle	14/47 (%29)	11/24 (%47,1)	0,17*
TV-USG sıvı	21/47 (%45,2)	9/24 (%41,2)	0,52*
FKA pozitifliği	3/47 (%6,2)	2/24 (%8)	0,28*

TV-USG: transvajinal ultrasonografi; FKA: fetal kalp atışı

*Fisher's exact test; **Student's t-test

p < 0,05 anlamlı kabul edildi.

de olması ve pozitif fetal kardiyak aktivitenin olması rölafet kontrendikasyon olarak kabul edildi. MTX tek doz 50 mg/m² olarak intramüsküler yolla uygulandı. Dördüncü ve yedinci günler arasında β -HCG değerlerinde %15 düşüş olması ve haftalık takiplerinde bu düşüşün progresif olarak devam ederek serum β -HCG değerlerinin 5mIU/ml altına inmesi durumunda tedavi başarılı olarak kabul edildi. İkinci doz MTX tedavisine veya cerrahiye ihtiyaç duyulan hastalarda ise tedavi başarısız olarak kabul edildi. Dördüncü gün β -HCG değerlerinde artış olan hastalar için HCG fark değişkeni (Δ HCG = 4. gün β -HCG değeri - 0. gün β -HCG değeri formülü ile) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenlerin analizinde Fisher's exact test, sürekli değişkenler için Student's t-test kullanıldı ve p < 0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tek doz MTX tedavisi 47 (%66,2) hastada başarılı olurken, 9 (%12,6) hastada ikinci doz MTX tedavisi, 15 (%21,1) hastada cerrahi uygulandı. Yirmi dört (%33,79) hastada ikinci doz MTX tedavisine veya cerrahi tedaviye ihtiyaç duyuldu. Tedavinin başarı ve başarısızlıkla sonuçlandığı gruplar arasında yaş, sigara kullanımı, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü, geçmiş ektopik gebelik öyküsü, tanı sırasında adneksiyal kitle, intraperitoneal sıvı ve fetal kardiyak aktivite varlığı açısından fark saptanmadı (Tablo 1).

Tedavinin başarılı olduğu grupta 29/47 (%61,3) hastada, tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığı grupta ise 15/24 (%64,7) hastada 4. gün β -HCG değerinde

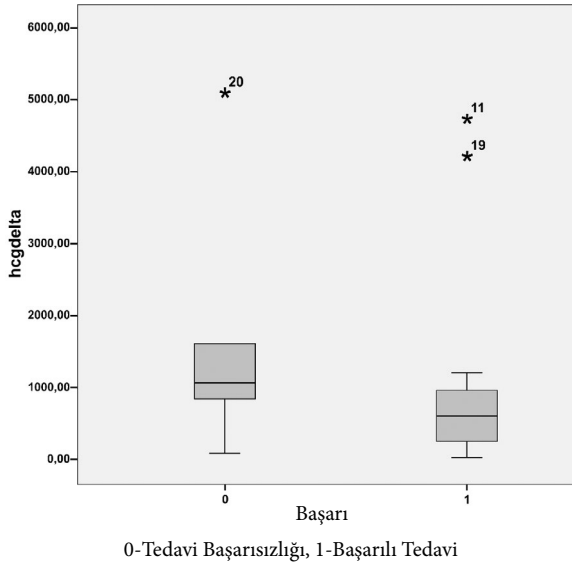
düşüş gözlemlendi. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (Fisher's exact test—0,53). Sıfırncı ve 4. gün β -HCG değerleri başarısız tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,018). Toplam 27/71 (%38) hastada 4. gün β -HCG değerlerinde artış gözlemlendi. Bu gruptaki her hasta için fark değişkeni Δ HCG= 4. gün β -HCG değeri - 0. gün β -HCG değeri formülüyle hesaplandı. Tedavinin başarısız olduğu grupta Δ HCG ortalama ve medyan değerleri daha yüksek tespit edilse de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,58) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Ektopik gebelik tedavisinde bekle-gör yöntemi, medikal ve cerrahi tedavi gibi farklı yaklaşımlar vardır. Günümüzde bu yaklaşımlar kabul görse de, hastanın bulgularını ve fertilesini göz önünde bulundurarak hastanın durumuna özel tercih yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada tek doz MTX enjeksiyonu uygulanan hastalarda serum β -HCG seviyelerinde 0. gün ve 4. gün arasındaki düşüş ile tedavi başarısının öngörülüp öngörülemediği değerlendirildi.

Kliniğimizin son dört yılının verilerini kapsayan bu retrospektif çalışmada, tek doz metotreksat tedavisi uygulamasında başarı oranı %66,2 olarak saptandı. Bu oran literatürde bildirilen %65-96 başarı oranı ile uyumludur (5). Tedavinin başarılı olduğu grupta hastaların %61,4'ünde, başarısız olduğu grupta ise %64,2'sinde 4. gün β -HCG değerlerinde düşüş gözlemlendi.

Skubisz ve ark. 45 ektopik gebelik tanılı hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, cerrahi müdahale ve ek doz gerekmeden tek doz MTX tedavisi ile başarı

Şekil 1. Δ HCG Medyan Değerleri

oranını %88 olarak bildirmiştir. Başarılı tedavi grubunda hastaların %42'sinde 4. gün β -HCG artışı izlenmiştir (9). Bu çalışmada da başarılı tedavi grubunda hastaların %39'unda 4. gün β -HCG artışı izlenmiştir. Nguyen ve ark. tarafından, tek doz MTX tedavisi alan 30 ektopik gebelik hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada tedavinin başarılı olduğu grupta hastaların tümünde (%100) 4. gün β -HCG değerinde düşüş tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda bu başarı oranına ulaşamadı. Çalışma sonuçlarımız, ektopik gebelik rezolüsyonuna kadar β -HCG'nin haftalık olarak takibine devam edilmesi gerektiğini göstermektedir. Agostini ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 1. gün ve 4. gün β -HCG değerleri arasında \geq %20 düşüş olması durumunda başarılı olma olasılığı %97 bulunmuştur (11). Fakat bu çalışmada birden fazla kez MTX uygulanmış olması başarısızlık olarak kabul edilmemiştir ve sonuçların olduğundan yüksek bulunmasına yol açmıştır.

Natale ve ark. çalışmasında ise tek doz MTX alan 58 hastadan 30'unda 3. gün β -HCG değerlerinde düşüş saptarken, 9 hastada artış gözlenmiştir. MTX tedavisinden sonraki erken dönem β -HCG artışlarının, tedaviye farklı yanıt veren grupların varlığını gösteren ve daha fazla araştırılması gereken bir fenomen olduğu sonucuna varılmıştır (12).

Daha önce birden fazla çalışmada gösterilen yüksek bazal β -HCG değeri ve başarısız MTX tedavisi arasındaki ilişki bu çalışmada da gösterildi (13,14). Teda-

vinin başarısız olduğu grupta bazal ve 4. gün β -HCG değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Bazal β -HCG değerine ilave olarak, MTX uygulamasından sonra 4. gün β -HCG değerlerinde artış gözlenen hastalarda Δ HCG değeri de başarısız tedavi grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte daha yüksek bulundu. Bazal ve Δ HCG değerleri implantasyonda daha başarılı, daha ileri gebelik haftasında olan ve iyi gelişen ektopik gebeliğin özelliklerinin yansımaları olarak kabul edilebilir. Böyle bir gebeliğin MTX tedavisinden etkilenme olasılığı, daha kötü implantasyon gösteren ve daha az trofoblastik doku içeren ektopik gebeliklere göre daha düşük olacaktır. Δ HCG değeri de MTX etkilerine rağmen büyümeye devam eden ektopik trofoblastik dokuların göstergesi ve tedaviye yanıtın prediktörlerinden biri olarak klinik pratikte kullanılabilir, ancak klinik değeri daha geniş prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

SONUÇ

Yüksek bazal β -HCG değerlerinin yanı sıra, 4. gün β -HCG seviyelerinde artış gözlenen hastalarda yüksek Δ HCG değeri ile de tek doz MTX tedavisinde başarısızlık öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician*. 2005; 72(9):1707–14.
- Chang J, Elem-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1991–1999. *MMWR*. 2003;52(SS02):1–8.
- Gibbs R, Karlan B, Haney A. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000324.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a metanalysis comparing "single-dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):778–84.
- Gabbur N, Sherer DM, Hellmann M, Abdelmalek E, Phillip P, Abulafia O. Do serum beta-human chorionic gonadotropin levels on day 4 following MTX treatment of patients with ectopic pregnancy predict successful single dose therapy? *Am J Perinatol*. 2006;23(3):193–6.

7. Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):338.e1-e4.
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2008;90(5):206-12.
9. Skubisz M, Lee J, Wallace E, Tong S. Decline in β hCG levels between days 0 and 4 after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy predicts treatment success: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2011;118(3):1665-8.
10. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):630.e1-5.
11. Agostini A, Blanc K, Ronda I, Romain F, Capelle M, Blanc B. Prognostic value of human chorionic gonadotropin changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2007;88(2):504-6.
12. Natale A, Busacca M, Candiani M, Gruft L, Izzo S, Felicetta I, et al. Human chorionic gonadotropin patterns after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;100(2): 227-30.
13. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril.* 2007;87(3):481-4.
14. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cut-off value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1203-7.