

Ektopik Gebelik Tedavileri (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) Sonrasında İntrauterin İnseminasyon Başarısı

Namık Kemal Duru¹, İbrahim Alanbay¹, Murat Muhcu², Uğur Keskin¹, Vedat Atay²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Servisi

Yazışma Adresi: Üsküdar İstanbul - Türkiye

İş Tel: 0216 542 28 57 Cep Tel: 0532 221 08 19 e-mail: muratmuhcu@yahoo.com

ÖZET:

Amaç: Bizim çalışmamızın amacı, laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda intrauterin inseminasyon başarıları arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 25 hasta ve 50 mg/m², sistemik, tek doz Methotrexate uygulanan 12 hastayı kapsamaktadır. Bu grup hastalarda intrauterin inseminasyon sonrası gebelik başarısı araştırıldı. İntrauterin inseminasyon protokolü içerisinde tüm hastalara gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu planlandı. İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta spontan konsepsiyon oranı % 48 idi (12/25). Spontan siklusta gebelik oluşmayan ve sonrasında intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda gebelik oranı ise % 15,3 (2/13) idi. 12 hastanın 5 inde spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilirken (% 41,6), spontan konsepsiyonda gebelik elde edilemeyen ve intrauterin inseminasyon uygulanan 7 hastadan sadece 1 inde gebelik elde edildi (% 14,2). Her iki grup arasında spontan gebelik başarısı ve intrauterin inseminasyon sonrası gebelik başarısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,94) (p=0,71).

Sonuç: Bu çalışmada en az 1 yıl süre sonrasında spontan gebelik başarısı, her iki grupta eşit olarak saptanmıştır. Çalışmamız her 2 grup tedavi sonrası intrauterin inseminasyon başarılarının birbirleri üzerine üstünlükleri olmadığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak tedavi sonrası spontan siklusta gebelik elde edilmeyen ve tubal patens izlenen hastalarda intrauterin inseminasyon uygulanmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik Salpingostomi, Sistemik Methotrexate, intrauterin inseminasyon.

SUMMARY:

The Results of Intrauterine Insemination after Ectopic Pregnancy Treatment (Laparoscopic salpingostomy and systemic Methotrexate)

Aim: To evaluate the results of Intrauterine Insemination in patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and systemic single dose methotrexate.

Materials and Methods: This study was included 25 patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and 12 patients with ectopic pregnancy treated by 50 mg/m² single dose methotrexate. All patients were treated with gonadotropins for ovulation induction. SPSS for Windows 13.0 was used for statistical analysis.

Results: Spontaneous pregnancy occurred 48 % of the patients (12/25) treated by laparoscopy. The remainings were treated by intrauterine insemination and the pregnancy rate was 15.3% (2/13) in this group. In methotrexate group, spontaneous pregnancy occurred 41.6 % of the patients (5/12) treated by methotrexate. The remainings were treated by intrauterine insemination and the pregnancy rate was 14.2 % (1/7) in this group. There were no statistically significant differences in both groups in terms of spontaneous pregnancy and pregnancy resulted by intrauterine insemination (p=0,94) (p=0,71).

Conclusion: Our results showed that spontaneous pregnancy rate was similar in both groups one year following treatment. The pregnancy rate was similar in both groups treated by intrauterine insemination. We recommend intrauterine insemination in patients with tubal patency, who fail to conceive spontaneously.

Key Words: Ectopic Pregnancy, Laparoscopic Salpingostomy, Systemic Methotrexate, Intrauterine Insemination.

GİRİŞ

Ektopik gebelik ve uygulanan tedavi modalitesine bağlı olarak fertilité başarısını etkileyen tubal ve ovarian hasar gelişebilmektedir. Ektopik gebelik sonrası infertilite ilişkisini araştıran kesitsel çalışmalarda infertilite sıklığı % 20- 60 arasında bildirilmiştir (1). Ektopik gebelik sonrası fertilité başarısı üzerinde literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu oran % 24 gibi düşük oranda bildirirken (2); bazı çalışmalarda ise % 89 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir (3). Fertilitenin başarısında en önemli faktörler arasında normal ovarian fonksiyon ve ovarian rezerv ile birlikte tubal geçirgenliğin mevcudiyeti bulunmaktadır. Kemoterapötik ilaçların ovarian fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle oosit kaybını hızlandırarak fekunditeyi azaltmakta ve prematüre menopoz gelişimine neden olmaktadır. Kemoterapötik bir ilaç olan Methotrexate'm ektopik gebelik tedavisi sonrası reproduktif sonuçları üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Fertilitenin başarısında en önemli faktörlerden biri ovarian rezerv dir. Ovarian rezervin saptanmasında birçok parametre öne sürülmüştür. Bunlar arasında temel ultrasonografik parametreler ve hormonal parametreler bulunmaktadır. Ultrasonografik parametreler arasında, antral follikül sayısı (4-7), ovarian volüm (8-9) ve peak sistolik velosite (stromal kan akımı) (10-11); hormonal parametreler arasında, serum Follikül Stimüle edici Hormon (FSH) (12), inhibin B (13) ve Anti Mülleriyan hormon (14) bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı, laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda intrauterin inseminasyon başarıları arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Populasyonu

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Komitesi tarafından

onaylanmış ve çalışmaya aktif olarak katılan tüm kadınlardan bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmıştır. Çalışmaya ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 25 hasta (Grup 1) ve 50 mg/m², sistemik, tek doz MTX uygulanan 12 hastayı kapsamaktadır. Çalışmada ektopik gebelik tedavisi sonrasında 3ncü ayda unilateral oklüzyon veya bilateral tubal geçiş saptanan hastalara 6-12 ay süre ile spontan izlem ile koitus önerildi. Daha sonra gebelik elde edilmeyen Grup 1 deki (Laparoskopik salpingostomi) 13 hastaya ve Grup 2 deki (Sistemik tek doz MTX) 7 hastaya IUI uygulanmış ve IUI sonuçları ve parametreleri değerlendirilmiştir.

IUI Protokolü

İntrauterin inseminasyon protokolü içerisinde tüm hastalara gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu planlandı. Hastalara adetın 3. günü rekombinant FSH uygulamasına başlandı ve bazal ultrasonografi ile antral follikül sayısı belirlendi. Daha sonra 5 gün süre ile rekombinant FSH uygulamasına devam edildi. Daha sonra, follikül gelişim derecesine göre günlük doz uygulaması ayarlandı. Daha sonra 17 mm yi geçmiş bir follikül varlığında hastaya ovulasyonun tetiklenmesi amacı ile 5.000 IU Human Chorionic gonadotropin (HCG) uygulandı. Hastanın eşinden 3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yolu ile elde edilen semen laboratuvar ortamında sperm yıkama işleminden sonra konsantre edilerek inseminasyon için hazırlandı. İntrauterin inseminasyon işlemi öncesi sperm hazırlama amacı ile gradient yöntemi uygulandı. HCG uygulamasından 34-36 saat sonra IUI uygulandı. Daha sonra her çifte ilk 3 gün her gün daha sonra gün aşırı cinsel ilişki önerildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama (-/+ standart sapma) (range) kullanıldı. Her 2 grupta IUI sonrası gebelik başarısının değerlendirilmesinde ki-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

IUI siklusuna ait hastaların klinik ve demografik özellikleri **tablo 1'** de gösterilmiştir. Grup 1'de spontan konsepsiyon oranı % 48 idi (12/25). Spontan siklusta gebelik oluşmayan ve sonrasında İntrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda gebelik oranı ise % 15,3 (2/13) idi. 12 hastanın 5 inde spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilirken (% 41,6), spontan konsepsiyonda gebelik elde edilemeyen ve IUI uygulanan 7 hastadan sadece 1 inde gebelik elde edildi (% 14,2). Her iki grup arasında spontan gebelik başarısı ve IUI sonrası gebelik başarısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(p:0,94) (p:0,71) Hastaların IUI sikluslarına ait özellikler **tablo 2'** de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1(L/S) (n: 13)	Grup 2 (MTX) (n: 7)	P
Yaş (yıl) Ort. (-/+ s.s.)	30,53 (-/+ 5,1)	29,42 (-/+ 3,14)	0,66*
Bazal FSH (IU/l) Ort. (-/+ s.s.)	6,10 (-/+ 1,26)	5,45 (-/+ 1,10)	0,25*
Ovarian volüm (cm3)			
İpsilateral Ort. (-/+ s.s.)	4,47 (-/+ 0,66)	4,62 (-/+ 0,73)	0,90*
Kontralateral Ort. (-/+ s.s.)	4,19 (-/+ 0,32)	4,26 (-/+ 0,37)	0,62*
Antral Follikül Sayısı(n)			
İpsilateral Ort. (-/+ s.s.)	5,10 (-/+ 0,66)	5,4 (-/+ 0,89)	0,29*
Kontralateral Ort. (-/+ s.s.)	4,9 (-/+ 0,73)	6,0 (-/+ 1,0)	0,08*
Total Motil Sperm Sayısı (TMC) (milyon/ml) Ort. (-/+ s.s.)	115,25 (-/+ 53,8)	111,14 (-/+ 40,1)	0,85*
Normal Sperm (%) Ort. (-/+ s.s.)	3,38 (-/+ 1,19)	2,71 (-/+ 0,76)	0,19*

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. ** Chi-square testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2: Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastaların IUI siklus özellikleri

	Grup 1(L/S) (n:13)	Grup 2 (MTX) (n:7)	P
Toplam Gonadotropin Dozu (IU) Ort. (-/+ s.s.)	560 (-/+ 119)	603 (-/+ 80,9)	0,40*
Tedavi süresi (gün) Ort. (-/+ s.s.)	10,9 (-/+ 1,52)	11,14 (-/+ 1,04)	0,47*
Gebelik Başarısı (%)	2/13 (15,3)	1/7 (14,2)	0,54**

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. ** Chi-square testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Ektopik gebelik, gebeliğin majör komplikasyonlarından biridir. Gebeliğe bağlı maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Ektopik gebelik insidansı özellikle 1960 yıllardan itibaren yaklaşık 2 kat artma göstermiştir ve tüm gebeliklerin yaklaşık % 2 sini oluşturmaktadır (15). Ektopik gebeliğin tanı ve menanjmanı son yıllarda transvajinal ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması ve b HCG ölçümünün sensitivite nin artması nedeni ile dramatik olarak değişmiştir. Bunun sonucu olarak, ektopik gebelik tanısı daha kolay ve hızlı olarak konulmakta ve medikal veya cerrahi tedavi hemen uygulanabilmektedir. Bununla birlikte ektopik gebelik sonrası hastaların yaklaşık % 40 fertilité sorunları ile karşımıza çıkmaktadır. Bu çiftlerde gebelik elde edilmesi sırasında optimum yaklaşım belirlenmeli ve yardımcı üreme tekniklerinin tedavi modalitelerine göre değişimleri akılda tutulmalıdır. Biz çalışmamızda tubal gebelik nedeni ile 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX ve laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların tedavi sonrası İntrauterin İnseminasyon başarıları ve parametreleri irdelenmiştir. Ektopik gebelik sonrasında elde edilen gebelik başarılarının diğer çalışmalardaki sonuçlar ile karşılaştırılması hasta seçim kriterlerinin farklı olması (rüptüre olmuş hastaların dahil edilmesi, yaş sınırlaması olmaması, infertilite hikayesinin geniş range lere olması vb.) ve takip sürelerinin değişken olması nedeni ile optimum olmamaktadır. Bu çalışma, ektopik gebeliği takiben uygulanan laparoskopik salpingostomi ve tek doz MTX uygulamasının, fertilité korunmasında birbirine üstünlükleri olmadığını ortaya koymuştur. Mevcut literatürde rastladığımız ektopik gebelik sonrası total gebelik başarısı üzerinde IUI in etkisini değerlendiren tek çalışma mevcuttu. Gervaise A ve ark. ise (16), ektopik gebelik nedeni ile MTX uyguladıkları hastalarda kümülatif gebelik oranlarını incelemişlerdir. Bu çalışma kohort çalışması olarak dizayn edilmiş olup sadece hastaların MTX uygulaması sonrası gebelik elde edilen zaman telefon ile hastalara ulaşılarak araştırılmıştır. Çalışmada ektopik gebelik sonrası kümülatif intrauterin gebelik oranını % 57,5 olarak rapor edilmiş ve bu gebeliklerin % 76 sı spontan konsepsiyonda,

% 7,9 u IUI sonrası ve % 15,8 i IVF sonrası elde edilmiştir. Bu çalışmada en az 1 yıl süre sonrasında spontan gebelik başarısı, diğer çalışmalardakini destekleyecek şekilde, her iki grupta eşit olarak saptanmıştır. Çalışmamız her 2 grup tedavi sonrası IUI başarılarının birbirleri üzerine üstünlükleri olmadığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak tedavi sonrası spontan siklusta gebelik elde edilmeyen ve tubal patens izlenen hastalarda IUI uygulanmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ego, A., Subtil, D., Cosson, M., Legoueff, F.O., Houfflin-Debarge, V.R., Querleu, D., *Survival analysis of fertility after ectopic Pregnancy, Fertility and Sterility*, 75 (3), 2001.
2. Sultana, C.J., and Easley KCRL, *Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies, Fertil Steril*, 57, 285- 289, 1992.
3. Lindblom, B., Hahlin, M., Lundorff, P. et all., *Treatment of tubal pregnancy by laparoscope guided injection of prostoglandine F2 alpha, Fertil Steril*, 54, 404- 408, 1990.
4. Tomás, C., Nuojua-Huttunen, S. and Martikainen, H., *Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization, Hum Reprod.*, 12, 220–223, 1997.
5. Chang, M.Y., Chiang, C.H., Hsieh, T.T., Soong, Y.K., Hsu, K.H., *Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive Technologies, Fertil Steril*, 69, 505–510, 1998.
6. Nahum, R., Shifren, J.L., Chang, Y.C., Leykin, L., Isaacson, K. and Toth, T., *Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF- is it a beter predictor than age and FSH?, J Assist Reprod Genet*, 18, 151–155, 2001.
7. Bancsi, L.F., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J., De Jong, F.H., Habbema, J.D. and te Velde, E.R., *Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve, Fertil Steril*, 77, 328–336, 2002.

8. Syrop, C.H., Willhoite, A. and Van Voorhis, B.J., *Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction, Fertil Steril*, 64, 1167–1171, 1995.

9. Lass, A., Skull, J., McVeigh, E., Margara, R. and Winston, R.M., *Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response, Hum Reprod.*, 12, 294–297, 1997.

10. Kupesic, S., Kurjak, A., Bjelos, D. and Vujisic, S., *Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age, Fertil Steril*, 79, 190–197, 2003.

11. Popovic-Todorovic, B., Loft, A., Lindhard, A., Bangsboll, S., Andersson, A.M. and Andersen, A.N., *A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram, Hum Reprod.*, 18, 781–787, 2003.

12. Sharara, F.I., Scott, R.T. and Seifer, D.B., *The detection of diminished ovarian reserve in infertile women, Am J Obstet Gynecol*, 179, 804–812, 1998.

13. Dzik, A., Lambert-Messerlian, G., Izzo, V.M., Soares, J.B., Pinotti, J.A. and Seifer, D., *Inhibin B response to EFORT is associated with the outcome of oocyte retrieval in the subsequent in vitro fertilization cycle, Fertil Steril*, 74, 1114–1117, 2000.

14. Fanchin, R., Schonäuer, L.M., Righini, C., Guibourdenche, J., Frydman, R. and Taieb, J., *Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3, Hum Reprod.*, 18, 323–327, 2003.

15. Centers for Disease Control and Prevention, *Ectopic pregnancy United States, 1990- 1992, MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 44, 46-48, 1995.

16. Gervaise, A., Masson, L., de Tayrac, R., fraydman, R., Fernandez, H., *Reproductive Outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies, Fertil Steril*, 82(2), 304-308, 2004.