

Ektopik Gebelik Tedavisi Sonrasında (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) Tubal Patensin Değerlendirilmesi

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: Gata Ankara Ankara – Türkiye

İş Tel: 0312 304 58 04 Cep Tel: 903547613 e-mail: nkdu@ata.edu.tr

ÖZET:

Amaç: Laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda tubal tedavi sonrası tubal patensi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ocak 2005-Temmuz 2007 tarihleri arasında, Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 28 hasta ve 50 mg/m² tek doz Methotrexate uygulanan 14 hasta da yapılmıştır. Hastaların tümüne 3 aylık kontrasepsiyon sonrası tubal patensinin değerlendirilmesi amacı ile histerosalpingografi planlandı. İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta ortalama yaş 30,6 (-/+ 4,5) iken, Methotrexate uygulanan grupta ise 30,07 (-/+ 3,6) idi. (p: 0,68) Hastaların gravida ve pariteleri değerlendirildiğinde sırası ile laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta 0,92 (-/+ 1,11), 0,50 (-/+ 0,63) iken; Methotrexate uygulanan grupta ise 0,78 (-/+ 0,8), 0,5 (-/+ 0,65) idi. Laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların 8 inde (% 28,6) ipsilateral tubal obstrüksiyon izlenirken, tek doz 50 mg/m² Methotrexate tedavisi uygulanan hastalardan 5 inde (% 35,7) ipsilateral obstrüksiyon izlendi.

Sonuç: Elde edilen veriler ipsilateral tubal obstrüksiyon oranı ve kontralateral tubal obstrüksiyon oranı her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Tubal geçirgenlik üzerinde; unruptüre ektopik gebelik olgularında uygun kriterlere göre davranıldığı zaman anlamlı fark göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik Salpingostomi, Sistemik Methotrexate, Tubal Patensin Değerlendirilmesi

SUMMARY:

The Evaluation of the Tubal Patency after Ectopic Pregnancy Treatment (Laparoscopic Salpingostomy and Systemic Methotrexate)

Aim: To evaluate tubal patency in patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and systemic single dose methotrexate

Materials and Methods: This study was included 28 patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and 14 patients with ectopic pregnancy treated by 50 mg/m² single dose methotrexate, from January 2005 to July 2007. All patients were evaluated by hysterosalpingography after after three months contraception. SPSS for Windows 13.0 was used for statistical analysis.

Results: The mean age was 30.6±4.5 in patients treated by laparoscopy, whereas it was 30.07±3.6 in patients treated by methotrexate (p: 0,68). Gravidity and parity were 0,92±1,11 and 0,50 ± 0,63 in patients treated by laparoscopy, whereas they were 0,78 ± 0,8 and 0,5 ± 0,65 in patients treated by methotrexate respectively. There were 8 patients (28,6 %) with ipsilateral tubal occlusion in laparoscopy group, whereas there were 5 patients (%37.5) with ipsilateral tubal occlusion in methotrexate group.

Conclusion: Our results showed that the ipsilateral and contralateral tubal occlusion rate is similar in both groups. Tubal occlusion rate appears similar in patients with ectopic pregnancy treated with appropriate criteria.

Key Words: Ectopic Pregnancy, Laparoscopic Salpingostomy, Systemic Methotrexate, Tubal Patency.

GİRİŞ

Ektopik gebelikler, tüm gebeliklerin yaklaşık % 1 ini oluşturmaktadır (1). Ektopik gebeliklerin % 99 u fallopian tüplerinde gözlenmektedir. Bunlar arasında en sık ampullar gebelikler izlenmektedir (% 80) (2). Ektopik gebeliği kendisine ve/veya uygulanan tedaviye bağlı olarak tubal hasar gelişebilmektedir. Tubal hasar ve disfonksiyona neden olabilecek her türlü neden ektopik gebelik gelişiminden sorumlu olabilmektedir. Bu durum ektopik gebelik sonrası tekrar gebelik planlamakta olan hastalar için önemli bir risk oluşturmaktadır. Ektopik gebeliğin tedavisinde en sık kullanılan 2 tedavi yöntemi Laparoskopik salpingostomi ve Sistemik MTX (Methotrexate) uygulamasıdır (3-4). Sistemik methotrexate tedavisinin potansiyel avantajları arasında tubal gebeliğin cerrahi bir girişim olmaksızın ortadan kaldırılması ve cerrahi travmadan kaçınılması sonucunda tubal geçirgenlikte ortaya çıkacak bozuklukların önlenmesidir (5). Dezavantajları ise persiste trofoblast oluşumu ve invazyona sekonder tubal hasardır. MTX ın tubal fonksiyonlar üzerindeki etkisi inceleyen bazı çalışmalarda ipsilateral tubal geçirgenliğin daha fazla etkilendiği ve multiple doz kullanılan hastalarda bu oranın daha fazla olduğu saptanırken, diğer çalışmalarda MTX uygulamasının tubal geçirgenlik üzerine etkisinin olmadığı öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızın amacı, laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda tubal tedavi sonrası tubal patensi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 28 hasta (Grup 1) ve sistemik 50 mg/m², IM, tek doz Methotrexate uygulanan 14 hastayı (Grup 2) içermektedir. Methotrexate tedavisine karşı bilinen yan etkisi olan hastalar, *b*-HCG değeri 10.000 IU/L nin üzerinde olan, 18 yaş altı ve 35 yaş üstü olan, tubal rüptür saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Methotrexate Uygulama Protokolü

Methotrexate tedavisi I.M. tek doz protokolüne göre uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalara Methotrexate 50 mg/m² dozunda I.M. olarak uygulandı. MTX uygulamasında önce hastalar tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin düzeyleri, kan grubu ve Rh açısından değerlendirildi. Methotrexate uygulandığı günün ertesi günü hastalar taburcu edildi. 4 ncü ve 7 nci günde hastalar ayaktan olarak takip edildi. Her vizitte hastaların *b* HCG, tam kan sayımı, platelet sayısı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri değerlendirildi. 4 ve 7 nci günler arasında *b* HCG titreleri % 15 ten daha fazla düşme gösterdi ise, negatif oluncaya kadar haftalık olarak ölçüldü. Eğer 7nci günde *b* HCG değerindeki azalma % 15 ten az ise tedavi protokolü tekrarlandı. Bu durumlarda *b* HCG değerleri 11 ve 14 ncü günlerde tekrar değerlendirildi. Tedavi uygulaması sırasında hastaların alkol ve cinsel ilişkiden uzak durmaları önerildi. Kadınlara her vizitte şikâyetleri soruldu ve yan etkileri değerlendirildi.

Laparoskopik Salpingostomi Prosedürü

Laparoskopik salpingostomi işlemi Pouley ve Tulandi nin tanımladıkları şekilde, 1 adet umbilikal (10 mm) trokar ve 2 adet lateral suprapubik (5 mm) trokar yerleştirilerek uygulandı. Gerekli zaman ilave olarak suprapubik 5 mm lik trokar yerleştirildi. İşlem umbilikustan veres iğnesi yardımı ile pnömoperitoneum oluşturulması ile başladı. Daha sonra, 10 mm lik trokar umbilikustan optik amaçlı olarak kullanıldı. Diğer trokarlar operatif aletlerin kullanılması için kullanıldı. Hemoperitoneum olgularında pelvisi aspire etmek ve yıkamak amacı ile Hamou Endomat (Karlz- Storz Endoskopi) kullanıldı. Operasyon için tubal bölgenin değerlendirilmesi palpasyon probu ile sağlandı. Monopolar ince iğne koter aracılığı ile hematosalpinks'in antimezenterik tarafından 10-20 mm lik lineer salpingostomi uygulandı. İrrigasyon probu ve grasping forseps kullanılarak ektopik gebelik materyali çıkartıldı. Tüm trofoblastik dokular ve pıhtılar aspire edildi. Daha sonra bipolar koter yardımı ile kanama kontrolü sağlandı.

Tubal Patensinin Değerlendirilmesi

Hastaların tümüne 3 aylık kontrasepsiyon sonrası tubal patensinin değerlendirilmesi amacı ile histerosalpingografi planlandı. Histerosalpingografi işlemi öncesi her hastaya pelvik enfeksiyonu önlemek ve ağrıyı azaltmak amacı ile doksisisiklin 100 mg tb. 2x1 oral yol ile (HSG öncesi 3. günde başlanıp işlem sonrası 4. günde sonlandırıldı), Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (2x1 oral yol ile) başlandı. Histerosalpingografi uygulama zamanı hastanın mens dönemi bittikten sonraki 5-7 nci günler arasına planlandı. Hastanın işlem öncesinde tekrar vajinal muayenesi yapıldı ve pelvik enfeksiyonu mevcut olan hastalara histerosalpingografi, pelvik enfeksiyonun tedavisini takiben uygulandı. Histerosalpingografi işlemi hastalara ayaktan prosedür olarak uygulandı. Hastalar düz muayene masasına sırt üstü gelecek şekilde yatırıldı. Daha sonra hastalara semi litotomi pozisyonu verildi. Vajene spekulum yerleştirildi. Anterior veya posterior serviks tek dişli ile tutuldu. Rubin kanülü yerleştirildi. Sırası ile 3, 5 ve 8 cc kontrast madde verilerek uterin kavite ve tubal geçirgenlik değerlendirildi. Hastalara uygulanan tedavi sonrası ipsilateral veya kontralateral tubal geçirgenlik değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

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

SONUÇLAR

Her iki gruptaki hastaların demografik ve karakteristik özellikleri **tablo 1** de özetlenmiştir. Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta ortalama yaş 30,6 (-/+ 4,5) iken, MTX uygulanan grupta ise 30,07 (-/+ 3,6) idi. (p:0,68) Hastaların gravida ve pariteleri değerlendirildiğinde sırası ile laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta 0,92 (-/+ 1,11), 0,50 (-/+ 0,63) iken; MTX uygulanan grupta ise 0,78 (-/+ 0,8), 0,5 (-/+ 0,65) idi.

Tablo 4. 1. Laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² sistemik, tek doz, IM, MTX uygulanan hastaların demografik özellikleri

	Grup 1 (L/S) n:28		Grup 2 (MTX) n:14		p
	Ortalama	S. Sapma	Ortalama	S. Sapma	
Yaş (yaş)	30,6	(+/-)4,5	30,07	(-/+)3,6	0,68*
Gravida (n)	0,92	(-/+)1,11	0,78	(-/+)0,8	0,87*
Parite (n)	0,50	(+/+)0,63	0,51	(-/+)0,65	0,88*
Geçirilmiş Ektopik Gebelik (n)	2	(7,1)	1	(7,1)	0,56**
Geçirilmiş PID (n) (%)	10	(35,7)	1	(7,1)	0,07**
Infertilite öyküsü (n) (%)	12	(42,9)	5	(35,7)	0,74**
Geçirilmiş Pelvik cerrahi (n) (%)	4	(14,3)	1	(7,1)	0,18**
Sigara (n) (%)	3	(10,7)	5	(35,7)	0,28**
BMI (kg/m ²)	24,5	(-/+)1,41	24,3	(+/+)1,49	0,32***
Evlilik süresi (ay)	74,03	(-/+)40,05	73,6	(+/+)49,8	0,97*

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

Laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların 8 inde (% 28,6) ipsilateral tubal obstrüksiyon izlenirken, tek doz 50 mg/m² MTX tedavisi uygulanan hastalardan 5 inde (% 35,7) ipsilateral obstrüksiyon izlendi. Her iki grup arasında ipsilateral tubal obstrüksiyon arasında anlamlı fark saptanmadı. (p: 0,63) Kontralateral obstrüksiyon açısından değerlendirildiğinde, laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta 5 hastada obstrüksiyon gözlenirken (% 17,9), MTX uygulanan grupta 3 hastada obstrüksiyon izlendi (% 21,4). Her iki grup arasında kontralateral tubal obstrüksiyon açısından anlamlı fark saptanmadı. (p:0,78) (**Tablo 2**)

Tablo 2. Ektopik gebelik nedeni ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM sistemik tek doz MTX kullanılan hastalarda tubal geçirgenlik

	Grup 1 (L/S) n= 28	Grup 2 (MTX) n=14	p
Ipsilateral obstrüksiyon (%)	8 (28,6)	5 (35,7)	0,63*
Kontralateral obstrüksiyon (%)	5 (17,9)	3 (21,4)	0,78*
Bilateral Obstrüksiyon (%)	3 (10,7)	2 (14,2)	0,73*
Unilateral Obstrüksiyon (%)	7 (25)	4 (28,4)	0,80*

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

TARTIŞMA

Ektopik gebeliğin tedavisinde ilk zamanlarda radikal cerrahi yöntemler kullanılmakta iken, hastaların tubal bütünlüğünün sağlanması ve sonrasında da fertilité şanslarının artırılması için konservatif yöntemler ön plana çıkmıştır. Medikal tedavi yöntemleri, cerrahi tedaviye alternatif olarak son zamanlarda daha da önem kazanmıştır. Bu çalışmada tubal gebelik nedeni ile 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX ve laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların tedavi sonrası tubal geçirgenlikleri üzerinde odaklanılmıştır. Güvendağ G ve ark. (6) ektopik gebelik nedeni ile tek doz veya multiple doz MTX uygulanan hastalarda MTX ın tubal geçirgenlik üzerine etkisini incelemiştir. Multiple doz tedavisi alanlarda ipsilateral tubal obstrüksiyon gelişimi daha fazla saptanırken, kontralateral tubal obstrüksiyon anlamlı fark göstermemiştir. Güven G ve ark tek doz IM MTX uygulanan hastalarda ipsilateral tubal geçirgenlik oranını % 83,9 olarak saptarken, multiple doz uygulanan hastalarda, % 56,7 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada, ayrıca yaş, gravida, parite, *b* HCG seviyesi, adneksial kitle boyutu ve MTX rejiminin tubal patens üzerindeki etkisi incelenmiş, sadece MTX rejiminin ipsilateral tubal obstrüksiyon üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür.

Lundorff ve ark. (7) ektopik gebelik nedeni ile laparoskopi ve laparotomi uyguladıkları hastalarda tubal geçirgenliği değerlendirmiş laparotomi uygulanan hasta grubunda tubal geçirgenliğin daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir. Vermesh ve ark. (8) daha az sayıdaki hasta popülasyonunda benzer sonuçlar bulmuşlardır. Sowter MC ve ark. (9) tek doz 50 mg/m² MTX uyguladıkları hasta grubu ile laparoskopik salpingostomi uyguladıkları hastalarda ipsilateral tubal geçirgenlik arasında fark saptamamışlardır. Fakat tedavinin diğer parametreleri göz önünde bulundurularak (ek doz gereksinimi, devam eden vajinal kanama, tedavi süresi vb.) laparoskopik salpingostomi prosedürünün daha efektif olduğunu öne sürmüşlerdir. Hajenius PJ ve ark. (10) ise laparoskopik salpingostomi ve 1 mg/kg IM MTX + 0,1 mg/kg folinik asit tedavisi uyguladıkları hastalarda tedavi sonrası 3 ncü

ayda tubal geçirgenliği değerlendirmişler, her iki tedavi türü açısından ipsilateral tubal geçirgenlik arasında fark saptamamışlardır. Multiple sabit doz MTX tedavisi ile laparoskopik salpingostominin tubal geçirgenlik üzerindeki sonuçlarını karşılaştıran tek çalışmada ise, laparoskopik salpingostomi uygulanan hastalarda tubal patensin daha iyi olduğu fakat anlamlı bir fark olmadığını saptanmıştır. Multiple değişken doz MTX uygulaması ile laparoskopik salpingostomi uygulanan hastalardaki tubal geçirgenliğin karşılaştırıldığı meta-analizde 115 kadın değerlendirilmiş ve her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (9, 11, 12). Colacurci N ve ark. (13) laparoskopik salpingostomi uyguladıkları hasta grubunda başlangıçtaki *b* HCG seviyelerine göre tedavi sonrası tubal geçirgenlikleri değerlendirmiş ve *b* HCG seviyeleri 10.000 IU üzerinde ve altında olan hastaları post operatif 3 ncü ayda değerlendirmişlerdir. Retrospektif olarak dizayn edilmiş bu çalışmada sonuç olarak *b* HCG seviyelerinin tubal geçirgenlik üzerinde anlamlı etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Farklı bir çalışmada ise, *b* HCG seviyelerinde artma ile birlikte tubal obstrüksiyon gelişimi arasında korelasyon öne sürülmüştür (14).

Bizim çalışmamızda tüm hasta grubundaki *b* HCG değerleri 10.000 IU nin altında idi. Elito j ve ark. (15) ise 50 mg/m² IM tek doz uyguladıkları hastalar ile ekspektan olarak izledikleri hastalarda tubal geçirgenliği değerlendirmişler ve hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta tubal geçirgenlik arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ipsilateral tubal obstrüksiyon oranı ve kontralateral tubal obstrüksiyon oranı her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. (Laparoskopik salpingostomi : % 28,6 ve % 17,9; MTX tedavisi: % 35,7 ve % 21,4). Bu durum unrüptüre ektopik gebelik olgularında uygun kriterlere göre davranıldığı zaman tubal geçirgenlik üzerinde anlamlı fark göstermemektedir.

KAYNAKLAR

1. Stabile, I., Grudzinskas, J.G., Ectopic pregnancy: What's new I Prog., *Obstet Gynecol*, 11, 281-310, 1994.
2. Breen, J.L., A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies, *Am J Obstet Gynecol*, 106, 1004, 1970.
3. Grainger, D.A., Seifer, D.B., Laparoscopic management of ectopic pregnancy, *Current Opinion Obstet Gynecol.*, 7, 277– 282, 1995.
4. Buster, J.E., Carson, S.A., Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment, *Current Opinion Obstet Gynecol Scand.*, 73, 746 –752, 1994.
5. Stovall, T.G., Ling, F.W., Buster, J.E., Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy, *Fertil Steril*, 51, 435– 438, 1989.
6. Guvendag Guven, E.S., Dilbaz, S., Dilbaz, B., Ozdemir, D.S., Akdag, D., Haberal, A., Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency, *Fertil Steril*. 2007 Apr 6; [Epub ahead of print]
7. Lundorff, P., Thorburn, J., Hahlin, M., Kallfelt, B., Lindblom, B., Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial versus laparotomy, *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 70, 343-348, 1991.
8. Vermesh, M., Silva, P.D., Rosen, G.F., Stein, A.L., Fossum, G.T., Sauer, M.V., Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy, *Obstetrics & Gynecology*, 73, 400-404, 1989.
9. Sowter, M.C., Farquhar, C.M., Petrie, K.J., Gudex, G., A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy, , 108(2), 192-203, 2001.
10. Hajenius, P.J., Engelsbel, S., Mol, B.W., Van der Veen, F., Ankum, W.M., Bossuyt, P.M., Hemrika, D.J., Lammes, F.B., Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy, *Lancet*, 13 350 (9080), 774-779, 1997.
11. Saraj, A.J., Wilcox, J.G., Najmabadi, S., Stein, S.M., Johnson, M.B., Paulson, R.J. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single dose intramuscular methotrexate with salpingostomy, *Obstetrics & Gynecology*, 92, 989-994, 1998.
12. El-Sherbiny, M.T., El-Gharieb, I.H., Mera, I.M., Methotrexate versus laparoscopic surgery for the management of unruptured tubal pregnancy, *Middle east Fertility Society Journal*, 8(3), 256-262, 2003.
13. Colacurci, N., Zarcona, N., de Franciscis, P., Mele, Mollo, A., de Placido, G., Tubal patency after laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Panminevra Med.*, 40(1), 45-47, 1998.
14. Elito, J., Han, K.K., Camano, L., Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand.* , 84(9), 864-867, 2005.
15. Elito, J., Han, K.K., Camano, L., Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy, *Int J Gynecol Obstet.* , 88(3), 309-313, 2005.