

Ektopik Gebelik Tedavisi Sonrasında (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) İn Vitro Fertilizasyon 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: 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 hastaların ovarian stimülasyona verdikleri cevabın araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışma ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 14 hasta (Grup 1) ve 50 mg/m², sistemik, tek doz Methotrexate uygulanan 8 hastayı (Grup 2) kapsamaktadır. Bu grup hastalarda İn vitro fertilizasyon (IVF) sonrası gebelik başarısı araştırıldı. İn Vitro Fertilizasyon planlanan tüm hastalara long protokol planlandı. Embriyonal gelişim takibi yapılarak hastalara 3. veya 5. günde embriyo transfer edildi. Transfer edilen embriyo sayısı, hastanın yaşı ve fertilite durumu göz önünde bulundurularak karar verildi. İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların IVF sonrası gebelik başarısının değerlendirildiğinde, Grup 1 de % 28,6 iken (4/14), Grup 2 de % 37,5 (3/8) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında IVF gebelik başarısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,66).

Sonuç: Bizim çalışmamızda ise IVF sonrası gebelik başarısı laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz methotrexate uygulanan hasta grubu arasında farklılık bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Ektopik Gebelik, Laparoskopik Salpingostomi, Sistemik Methotrexate, İn Vitro Fertilizasyon Başarısı

SUMMARY:

The Results of In vitro fertilization after Ectopic Pregnancy Treatment (Laparoscopic salpingostomy and systemic Methotrexate)

Aim: The aim of this study was to compare the in vitro fertilization outcomes following surgical and single dose methotrexate treatment for tubal ectopic pregnancy.

Materials and Methods: This study was included 14 patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and 8 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: The group 1 and group 2 had similar pregnancy rates (28.6 % vs. 37.5 %, P=0.66). There were no statistically significant differences in both groups in terms of pregnancy resulted by in vitro fertilization.

Conclusion: The pregnancy rate was similar in both groups treated by in vitro fertilization.

Key Words: Ectopic Pregnancy, Laparoscopic Salpingostomy, Systemic Methotrexate, in vitro fertilization

GİRİŞ

Ektopik gebelik fertilize olmuş ovumun uterus dışı implantasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ektopik gebeliğin kendisine ve/veya uygulanan tedaviye bağlı olarak tubal hasar gelişebilmektedir. Bu durum ektopik

gebelik sonrası tekrar gebelik planlamakta olan hastalar için önemli bir risk oluşturmaktadır. Ektopik gebelik sonrası infertilite ilişkisini araştırılan kesitsel çalışmalarda infertilite sıklığı % 20- 60 arasında bildirilmiştir (1). 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 olup, ektopik gebelik tedavisinde kullanılan Methotrexate'ın reproduktif sonuçları üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Literatürde IVF (In Vitro Fertilizasyon) uygulaması sırasında methotrexate tedavisinin ovarian stimülasyon üzerinde etkisini değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Ovarian stimülasyona karşı olan yanıt ovarian rezervin en güvenilir göstergesidir (2). Artan yaş ile birlikte ovarian rezervde azalma, doğumdan sonra primordial follikül sayısındaki sürekli kayıba bağlıdır. Recruitment ve gonadotropinlere stimülasyonuna yanıt olarak multifollikül cevabı IVF başarısında anahtar rol oynamaktadır. Zayıf ovarian cevap ise azalmış gebelik başarısı ile ilişkilidir (3-4).

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 14 hasta (Grup 1) ve 50 mg/m², sistemik, tek doz MTX uygulanan 8 hastayı kapsamaktadır.

IVF-ET Protokolü IVF planlanan tüm hastalara long protokol planlandı. Bu protokol kapsamında pitüiter desensitizasyon amacı ile tüm hastalara önceki menstruel siklusunun 21. günü GnRH agonisti (triptorelin, Decapeptyl®) başlandı. Daha sonra hastalara menstruel siklusun 2. gününde bazal ultrasonografik değerlendirme amacı ile transvajinal ultrasonografi uygulandı. Değerlendirme sırasında geçmiş sıklusa ait olan unruptüre follikülü mevcut olan hastalar ve ovarian kisti mevcut olan hastalara IVF-ET başarısını etkilememesi amacı ile oral kontraseptif başlanarak IVF uygulaması daha sonraki sıklusa planlandı. Kontrollü ovarian hiperstimülasyon amacı ile

rekombinant FSH başlandı. 5 gün süre ile rekombinant FSH uygulaması sonrasında hastalar transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. Daha sonra kullanılacak rekombinant FSH dozu serum E2 seviyesi ve follikül sayısı ve boyutuna göre bireysel olarak planlandı. 17 mm çapa ulaşmış en az 3 follikül ve E2 değeri 1000 pg/ml üzerinde olduğu zaman hastaya human chorionic gonadotropin (HCG) verildi (10.000 IU) ve 34-38 saat sonra genel anestezi altında OPU (Oosit Pick Up) işlemi uygulandı. Daha sonra semenden elde edilen motil spermiler ile ICSI işlemi uygulandı. Embriyonal gelişim takibi yapılarak hastalara 3. veya 5. günde embriyo transfer edildi. Embriyo transferi Edward-Wallis transfer katateri ile transabdominal ultrasonografi eşliğinde, mesane orta derecede dolu iken gerçekleştirildi. Transfer edilen embriyo sayısı, hastanın yaşı ve fertilité durumu göz önünde bulundurularak karar verildi. Luteal faz desteği için vajinal yolla progesteron ovul önerildi.

BULGULAR

Hastaların IVF sonrası gebelik başarısının değerlendirildiğinde, Grup 1 de % 28,6 iken (4/14), Grup 2 de % 37,5 (3/8) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında IVF gebelik başarısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,66). (Tablo 1 ve Tablo 2)

Tablo 1. Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastalarda IVF siklus- ovulasyon indüksiyon parametreleri

	Grup 1 (L5) (n:14)	Grup 2 (MTX) (n:8)	p
	Ortalama (-/+ s.s.)	Ortalama (-/+ s.s.)	
Yaş (yıl)	31,5 (-/+ 3,1)	29,3 (-/+ 3,05)	0,66*
Bazal FSH (IU/ml)	6,2 (-/+ 0,56)	5,0 (-/+ 0,91)	0,68*
Ovarian volüm (cm ³)			
İpsilateral	4,65 (-/+ 0,42)	4,3 (-/+ 0,44)	0,186*
Kontralateral	4,56 (-/+ 0,29)	4,16 (-/+ 0,49)	0,139*
Antral Follikül Sayısı (n)			
İpsilateral	4,87 (-/+ 0,64)	5,01 (-/+ 0,98)	0,181*
Kontralateral	5,62 (-/+ 1,18)	5,4 (-/+ 0,89)	0,193*
Total Follikül Sperm Sayısı (TFR) (milyon/ml)	99,11 (-/+ 46,03)	106,37 (-/+ 35,14)	0,63*
Normal Sperm (n)	2,88 (-/+ 0,92)	2,87 (-/+ 0,83)	0,90*
Toplanan Oosit Sayısı (n)	13,8 (-/+ 3,5)	10,0 (-/+ 4,4)	0,081*
Fertilizasyon (%)	66	76	0,59**
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	1755 (-/+ 393)	1890 (-/+ 272)	0,22*
Gonadotropin süresi (gün)	9,2 (-/+ 0,9)	8,7 (-/+ 0,7)	0,31*
Peak E2 seviyesi (pg/ml)	2805 (-/+ 700)	2510 (-/+ 391)	0,43*
HCG günü matür oosit (n)	10,2 (-/+ 2,3)	8,6 (-/+ 1,7)	0,07*
Gebelik Başarısı (%)	4/14 (28,5)	3/8 (37,5)	0,66**

* 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 hastalarda IVF siklus- oosit- embriyo parametreleri

	Grup 1 (L/S) (n: 14)		Grup 2 (MTX) (n: 8)		P
	Ort (-/+ s.s.)	Ort (-/+ s.s.)	Ort (-/+ s.s.)	Ort (-/+ s.s.)	
Oosit	14,7	(-/+ 2,7)	10,8	(-/+ 4,9)	0,052*
Matür oosit (n)	12,2	(-/+ 3,5)	9,6	(-/+ 4,4)	0,28*
Fertilizasyon (n)	7,8	(-/+ 2,8)	7,0	(-/+ 3,4)	0,77*
Grade 1 embriyo (n)	4,6	(-/+ 1,2)	4,7	(-/+ 2,7)	0,36*
Transfer edilen Embriyo (n)	2,2	(-/+ 0,4)	2,0	(-/+ 0,53)	0,63*
Gebelik / Siklus (%)	4/22	(18,1)	3/14	(21,4)	0,56**
Gebelik /Embriyo Transferi (%)	4 / 21	(19,04)	3/16	(18,7)	0,65**

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. ** 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 IVF başarıları değerlendirilmiştir. Fertilité isteği olan ve rüptüre olmamış gebeliklerde laparoskopik salpingostomi ve methotrexate tedavisi modern tedavi seçenekleri arasındadır (5-6). Ektopik gebelik sonrası kadınların yaklaşık % 20-60 ı infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (1). Reprodüktif performansı belirleyen faktörler halen tartışmalıdır. Hastaların özelliklerine göre değişim göstermiş olsa bile, yaşın artması, infertilite hikâyesi, daha önce geçirilmiş ektopik gebelik ve tubal hasar azalmış gebelik başarıları ile ilişkili olarak öne sürülmüştür.

Ektopik gebelik sonrası fertilité başarıları oranları hakkında literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu oran % 24 gibi düşük oranda bildirilmiş iken (7) bazı çalışmalarda ise; % 89 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir (8). Fertilité başarıları, artan yaş ile birlikte hem spontan konsepsiyonlar da, hem de yardımcı üreme tekniklerinin uygulandığı sikluslarda azalmaktadır (9-10). Artan yaş ile

birlikte olan bu azalma, doğumdan sonra primordial follikül sayısındaki sürekli kayıba bağlıdır. Fertilitenin başarısında en önemli faktörlerden biri ovarian rezervdir. Sistemik Bizim bulgularımız, unrüptüre tubal gebeliklerde laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastalarda tedavi başarısının benzer olduğunu göstermektedir (Laparoskopik salpingostomi: % 100; MTX: % 93,3; p: 0,15).

Kemoterapötik ilaçlar ovarian fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Özellikle oosit kaybını hızlandırarak fekunditeyi azaltmakta ve prematüre menopoza gelişimine neden olmaktadır. Ektopik gebelik tedavisinde kullanılan Methotrexate'ın reprodüktif sonuçları üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Literatürde IVF uygulaması sırasında methotrexate tedavisinin ovarian stimülasyon üzerinde etkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Ovarian stimülasyona karşı olan yanıt azalmış ovarian rezervin en güvenilir göstergesidir (11). Gervaise A ve ark. ise (12), 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 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 başarıları, diğer çalışmalardakini destekleyecek şekilde, her iki grupta eşit olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise IVF sonrası gebelik başarıları laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz methotrexate uygulanan hasta grubu arasında farklılık göstermemekte idi (% 28,6 ve % 37,5).

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. Gleicher, N., Barad, D., *Unexplained infertility: does it really exist?*, *Hum Reprod.*, 21, 1951-1955, 2006.

3. Keay, S.D., Liversedge, N.H., Mathur, R.S. and Jenkins, J.M. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation, *Br J Obstet Gynecol.*, 104, 521–527, 1997.
4. Tarlatzis, B.C., Zepiridis, L., Grimbizis, G. and Bontis, J., Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 9, 61–76, 2003.
5. Grainger, D.A., Seifer, D.B., Laparoscopic management of ectopic pregnancy, *Current Opinion Obstet Gynecol.*, 7, 277–282, 1995.
6. Buster, J.E., Carson, S.A., Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment, *Current Opinion Obstet Gynecol Scand.*, 73, 746 –752, 1994.
7. Sultana, C.J., and Easley KCRL, Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies, *Fertil Steril*, 57, 285- 289,1992.
8. Lindblom, B., Hahlin, M., Lundorff, P. et al., Treatment of tubal pregnancy by laparoscope guided injection of prostoglandine F2 alpha, *Fertil Steril*, 54, 404- 408, 1990.
9. Tietze, C., Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite Women, *Fertil Steril*, 8, 89–97, 1957.
10. Templeton, A., Morris, J.K. and Parslow, W., Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment, *Lancet*, 348,1402–1406,1996.
11. Gleicher, N., Barad, D., Unexplained infertility: does it really exist?, *Hum Reprod*, 21, 1951–1955, 2006.
12. 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.