

Ektopik Gebelik Tedavisi Sonrası (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) Ovarian Fonksiyonlardaki Değişim

Namık Kemal Duru¹, Murat Muhcu², İbrahim Alanbay¹, 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: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı
Ankara – Türkiye

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

ÖZET:

Amaç: Laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda ovarian fonksiyonlardaki değişimi incelemektir.

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. Tüm hastalara tedavi öncesi her iki overe ait volüm, antral follikül sayısı ve akım paternlerini değerlendirmek için transvajinal ultrasonografi uygulandı. 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.

Sonuç: Elde edilen veriler uygulanan tedavi modalitelerinin (laparoskopik salpingostomi ve sistemik Methotrexate kullanımı) ovarian fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik Salpingostomi, Sistemik Methotrexate tedavisi, Ovarian Fonksiyonlardaki Değişim

SUMMARY:

The Changes of The Ovarian Function after Ectopic Pregnancy Treatment (Laparoscopic salpingostomy and systemic Methotrexate)

Aim: To evaluate the changes of the ovarian function 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 transvaginal sonography before treatment to determine both ovarian volumes, antral follicle counts and blood flow characteristics. 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 partity 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.

Conclusion: Our results showed that both treatment modalities (laparoscopic salpingostomy and systemic methotrexate) have no adverse effect on the ovarian function.

Key Words: Ectopic Pregnancy, Laparoscopic Salpingostomy, Systemic Methotrexate, Ovarian function.

GİRİŞ

Ektopik gebelikler tüm gebeliklerin % 0,25–1,0 ini oluşturmaktadır. Ektopik gebelik sonrası infertilite ilişkisini araştıran çalışmalarda

infertilite sıklığı % 20- 60 arasında bildirilmiştir (1). Birçok tedavi yöntemi bulunmasına rağmen en sık kullanılan iki tedavi yöntemi

Laparoskopik salpingostomi ve sistemik MTX (Methotrexate) uygulamasıdır (2-3). Reprodüktif performansı belirleyen faktörler halen tartışmalıdır. Bununla birlikte fertilité başarısının sağlanmasında en önemli faktörlerden birisi ovarian fonksiyonların korunmasıdır. 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 reprodüktif sonuçları üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Literatürde IVF (In Vitro Fertilizasyon) uygulaması sırasında methotrexate tedavisinin ovarian stimülasyon üzerinde etkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Ovarian stimülasyona karşı olan yanıt ise ovarian rezervin en güvenilir göstergesidir (4). Recruitment ve gonadotropinlere stimülasyonuna yanıt olarak multifolikül cevabı IVF başarısında anahtar rol oynamaktadır. Zayıf ovarian cevap ise azalmış gebelik başarısı ile ilişkilidir (5-6). Bunun yanında, laparoskopik salpingostomi işlemi sırasında eğer tubal cerrahi işlem uygun şekilde uygulanmaz ise tubal hasara ek olarak overlerin kan akımında bozulma gerçekleşebilir. Bunun sonucunda ovarian steroid üretiminde ve follikül gelişiminde yetersizlikler oluşabileceği öne sürülmüştür (7). Ovarian kan akımı, renkli doppler ultrasonografi ve power doppler ultrasonografi ile saptanabilir. Power doppler ultrasonografi hem küçük çaplı damarların vizualizasyonunu artırması hem de düşük velositeli akımların hesaplanmasında daha sensitiftir (8). Bizim çalışmamızın amacı, laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda ovarian fonksiyonlardaki değişimi incelemektir.

MATARYEL METOD

Çalışma Populasyonu

Bu çalışma Ocak 2005-Temmuz 2007 tarihleri arasında, XXX Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma XXX Etik Komitesi tarafından onaylanmış ve çalışmaya aktif olarak katılan

tüm kadınlardan bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmıştır. Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi (Grup 1) uygulanan 28 hasta ve 50 mg/m² tek doz MTX uygulanan (Grup 2) 14 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

İnklüzyon Kriterleri, Aktif kanama olmaksızın hemodinamik olarak stabil olan hastalar, Unrüptüre ektopik gebelik olguları, *b* HCG değerinin 10.000 IU/L nin altında olan hastalar, Fertilité isteği olan hastalar, 18- 35 yaş arasında olan hastalar.

Eksklüzyon Kriterleri, Methotrexate tedavisine karşı bilinen yan etkileri olma, *b* HCG değerinin 10.000 IU/L nin üzerinde olması, Hasta yaşının 18 yaş altında ve 35 yaş üstünde olması, Fertilité isteği olmamasıdır.

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. Gerektiği 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.

B Mode ve Doppler Ultrasonografi ile Ovarian Parametrelerin Değerlendirilmesi

Antral follikül sayısı, ovarian volüm değerlendirilmesi ve ovarian kan akım paternlerinin (PI, RI ve S/D oranı) analizi için tedavi sonrası 3'ncü ayda menstruel siklusun erken folliküler fazında transvajinal ultrasonografi ile ovarian stromal doppler incelemesi uygulandı. Tüm ultrasonografik incelemeler 5 MHz lik endovajinal probe yardımı ile B ve D modunda uygulandı. Ultrasonografi uygulamaları 2 operatörden biri tarafından uygulandı. Ovarian stroma içindeki arterler renkli doppler tekniği ile görüntüledi. Geniş ovarian folliküle yakın olan arterlerden kan akımı alınmamıştır. Kan akım dalga formları, renkli alanlar üzerine doppler gate'i konularak elde edildi. Dalga formlarında Peak Sistolik Velosite (PSV), End Diastolik Velosite (EDV) elde edildi. Daha sonra Rezistans İndeks (RI)=(PSV-EDV) / PSV formülü ve Pulsatilite İndeks (PI)= (PSV-EDV) / ortalama velosite formülü ile hesaplandı.

Doppler Ultrasonografi Cihazı ve Ölçüm Tekniği

Ultrasonografi uygulaması Aloka Prosound 5000 SSD ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara tedavi öncesi her iki overe ait volüm, antral follikül sayısı ve akım paternlerini değerlendirmek için transvajinal ultrasonografi

uygulandı. İşlem öncesinde vizualizasyonu artırmak amacı ile mesanenin boş olması sağlandı. Over volümü ölçüm tekniği olarak 2 boyutlu olarak overin en geniş 2 çapı ile probun 90 derece çevrilmesi ile elde edile çap kabul edildi. Antral follikül sayısı ise 4-10 mm arasındaki folliküller olarak kabul edildi. Ovarian kan akımının mevcudiyeti power doppler ultrasonografi kullanılarak belirlendi. Ovarian akım dalga formları kapsülden uzak bir bölgeden stromal kan damarlarından elde edildi. Pulsatilite indeksi, Rezistans indeks ve Peak sistolik velosite iyi kalitede elde edilmiş ardışık 3 dalga formunun gözlenmesi ile elektronik olarak ölçüldü.

Ovarian Stromal Doppler Akım.

Uygulanan tedavi yöntemlerinde etkilenmiş taraf ve etkilenmemiş taraftaki tedavi öncesi ve sonrasında ovarian stromal damarlarda Sistol/Diastol oranı, Rezistans İndeks (RI) ve Pulsatilite İndeksi (PI) değişimleridir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama (-/+ standart sapma) (range) kullanıldı. Her 2 grupta tedavi öncesi ve sonrası ovarian volüm, antral follikül sayısı, S/D oranı, Rezistans İndeks ve Pulsatilite İndeksinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. $p < 0,05$ in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir. 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. Her iki hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında Ovarian volüm, antral follikül sayısı, Ovarian stromal kan akım parametreleri değerlendirilmiştir (Sistol / Diastol oranı, Rezistans İndeks ve Pulsatilite İndeksi).

Grup 1’de tedavi öncesi ve sonrası ovarian volümler değerlendirildiğinde, etkilenmiş tarafta tedavi öncesi ovarian volüm ortalama 4,96 cm³ iken, tedavi sonrasında, 4,80 cm³ olarak bulunmuştur (p:0,37). Etkilenmemiş taraftaki tedavi öncesi ortalama ovarian volüm 4,66 cm³ iken, tedavi sonrasında 4,51 cm³ olarak bulunmuştur (p:0,20). Laparoskopik salpingostomi uygulanan hastalarda etkilenmiş ve etkilenmemiş tarafta tedavi öncesi ve sonrası ovarian volümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

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

Grup 2 de etkilenmiş taraftaki tedavi öncesi ortalama ovarian volüm 4,61 cm³ iken, tedavi sonrasında 4,47 cm³ olarak bulunmuştur. Ektopik gebelik nedeni ile MTX uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında ovarian volüm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,28). Yine aynı grupta etkilenmemiş taraftaki ovarian volümler incelendiğinde, tedavi öncesi ovarian volüm ortalama 4,67 cm³ iken, tedavi sonrasında 4,58 cm³ olarak bulunmuştur (p: 0,34). Grup 1 de etkilenmemiş tarafta antral follikül sayıları incelendiğinde, tedaviden önce ortalama 4,84 iken, tedaviden sonra 5,15 olarak bulunmuştur.

	Grup 1 (L/S) n:28		Grup 2 (MTX) n:14			
	Ortalama	S. Sapma	Ortalama	S. Sapma		
Yaş (yıl)	30,6	(-/+)4,5	30,07	(-/+)3,6		0,68*
Gravida (n)	0,92	(-/+)1,11	0,78	(-/+)0,8		0,67*
Parite (n)	0,50	(-/+)0,63	0,51	(-/+)0,65		0,98*
Gegirilmiş Ektopik Gebelik (n) (%)	2	(7,1)	1	(7,1)		0,56**
Gegirilmiş PID (n) (%)	10	(35,7)	1	(7,1)		0,07**
Infertilite öyküsü (n) (%)	12	(42,9)	5	(35,7)		0,74**
Gegirilmiş cerrahi (n) (%)	4	(14,3)	1	(7,1)		0,18**
Sigara (n) (%)	9	(32,1)	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.

Etkilenmiş tarafta laparoskopik salpingostomi işlemi sonrasında antral follikül sayısındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir (p:0,33).Etkilenmemiş taraftaki tedavi öncesi ortalama antral follikül sayısı 5,23 iken tedavi sonrası ortalama antral follikül sayısı 5,61 olarak bulunmuştur. Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta tedavi öncesi ve sonrası etkilenmemiş taraftaki antral follikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,35). Grup 2 de etkilenmiş taraftaki antral follikül sayıları incelendiğinde, tedaviden önce ortalama 6,00 iken tedaviden sonra 5,12 olarak bulunmuştur. Etkilenmiş tarafta methotrexate tedavisi sonrası antral follikül sayılarındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. (p:0,068) Etkilenmemiş tarafta tedavi öncesi antral follikül sayısı ortalama 5,75 iken, tedavi sonrası 5,25 olarak bulunmuştur. Methotrexate uygulanan grupta tedavi öncesi ve sonrası etkilenmemiş tarafta antral follikül sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0,20). Grup 1 de etkilenmiş taraftaki tedavi öncesi ovarian stromal kan akımı ortalama S/D oranı 3,02 iken, tedavi sonrası ortalama S/D oranı 2,81 olarak bulunmuştur. Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta etkilenmiş tarafta tedavi öncesi ve sonrası ovarian stromal kan akımı ortalama S/D oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p: 0,59). Etkilenmemiş taraftaki Ovarian stromal kan akımı ortalama S/D oranları incelendiğinde, tedavi öncesi 2,58 iken tedavi sonrasında 2,73 olarak bulunmuştur. Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta etkilenmemiş tarafta tedavi öncesi ve sonrası S/D oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p:0,66) Grup 2 de etkilenmiş tarafta tedavi öncesi ovarian stromal kan akımı ortalama S/D oranı 3,02 iken, tedavi sonrasında 3,28 olarak saptanmıştır. Methotrexate tedavisi sonrası etkilenmiş tarafta ovarian stromal kan akımı S/D oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p: 0,16). Etkilenmemiş taraftaki kan akımı incelendiğinde, tedavi öncesi ortalama S/D oranı 2,72 iken tedavi sonrasında 2,63 olarak bulunmuştur. Methotrexate uygulanan grupta etkilenmemiş tarafta tedavi sonrası ovarian stromal kan akımı S/D

oranındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p: 0,73) Grup 1 de etkilenmiş tarafta tedavi öncesi ortalama Rezistans İndeks (RI) ölçümü 0,64 iken, tedavi sonrası 0,63 olarak saptanmıştır. Laparoskopik salpingostomi işlemi sonrası etkilenen tarafta ovarian akım rezistans indeksi teki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,72). Etkilenmemiş taraf değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ortalama Rezistans İndeks 0,60 iken, tedavi sonrası 0,62 olarak bulunmuştur. Laparoskopik salpingostomi uygulanmış hastalarda etkilenmemiş tarafta tedavi sonrası rezistans indeksi değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p:0,22) Grup 2 de etkilenmiş tarafta tedavi öncesi ortalama rezistans indeksi ölçümü 0,66 iken, tedavi sonrasında 0,69 olarak bulunmuştur. Methotrexate uygulanan hastalarda etkilenmiş tarafta tedavi sonrası rezistans indeksi değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,18). Etkilenmemiş tarafta tedavi öncesi ortalama rezistans indeksi ölçümü 0,64 iken, tedavi sonrası 0,65 olarak saptanmıştır. Methotrexate tedavisi alan hasta grubunda etkilenmemiş tarafta tedavi sonrası rezistans indeksi değişikliği istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,77). Grup 1 de etkilenmiş tarafta tedavi öncesi ortalama pulsatilite indeksi (PI) 0,96 iken, tedavi sonrasında 0,97 olarak bulunmuştur. Laparoskopik salpingostomi uygulanan hastalarda etkilenmiş kısımda ovarian stromal kan akımı pulsatilite indeksi tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.(p:0,76) Etkilenmemiş tarafta tedavi öncesi ortalama pulsatilite indeksi 0,87 iken, tedavi sonrasında 0,95 olarak bulunmuştur. Laparoskopik salpingostomi uygulanan hastalarda etkilenmemiş tarafta ovarian stromal kan akımı pulsatilite indeksinde tedavi sonrasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,96). Grup 2 de etkilenmiş tarafta tedavi öncesi ortalama pulsatilite indeksi 1,07 iken, tedavi sonrasında 1,20 olarak saptanmıştır. Methotrexate uygulanan hastalarda etkilenmiş tarafta tedavi sonrası ovarian stromal kan akımı pulsatilite indeksindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,12) Etkilenmemiş tarafta ise tedavi öncesi ortalama pulsatilite indeksi 0,95 iken, tedavi sonrasında 0,98 olarak bulunmuştur. Methotrexate uygulanan hastalarda, etkilenmemiş tarafta tedavi sonrası ovarian stromal kan akımı

pulsatilite indeksindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,77). (**Tablo 2 ve Tablo 3**)

Tablo 2. Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastalarda ipsilateral ovarian doppler akım parametreleri

	Grup 1 (L/S)			Grup 2 (MTX)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Over Volümü(cm ³)	4,96	4,80	0,37*	4,61	4,47	0,28*
AFS (n)	4,84	5,15	0,33*	6,00	5,12	0,06*
S/D	3,02	2,81	0,59*	3,02	3,28	0,16*
R/I	0,64	0,63	0,72*	0,66	0,69	0,18*
P/I	0,96	0,97	0,76*	1,07	1,20	0,12*

* Wilcoxon testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastalarda kontralateral ovarian doppler akım parametreleri

	Grup 1 (L/S)			Grup 2 (MTX)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Over Volümü(cm ³)	4,66	4,51	0,20*	4,67	4,58	0,34*
AFS (n)	5,23	5,81	0,36*	5,75	5,25	0,20*
S/D	2,68	2,73	0,86*	2,72	2,63	0,73*
R/I	0,60	0,62	0,22*	0,64	0,65	0,77*
P/I	0,87	0,95	0,96*	0,95	0,98	0,77*

* Wilcoxon testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada tubal gebelik nedeni ile 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX ve laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası fertilité başarılarını etkilediği düşünülen ovarian parametreler üzerinde odaklanılmıştır. Ektopik gebeliğin kendisine veya uygulanan tedavi modalitesine bağlı olarak ovarian fonksiyonlarda etkilenme olabileceği öne sürülmüştür. Temel iki yöntem olan laparoskopik salpingostominin tuboovarian anastomoz bloklarına neden olarak kan akımında bozulmalara neden olabileceği ileri sürülmüştür. MTX in ise ovarian fonksiyonlar üzerinde olan etkileri halen net olarak anlaşılamamıştır. Kemoterapötik ilaçlar ve radyoterapinin ovarian fonksiyonlar üzerinde kötü etkisi bilinmektedir. Özellikle bu etkiyi

oosit azalması ve prematüre menopoza neden olması ile gösterir. MTX asıl olarak di hidro folat redüktaz enziminin kompetitif olarak bloke eden bir ajandır. Bu şekilde di hidro folat'ın tetra hidro folat'a dönüşümünü bloke etmektedir. Bu ajan tek karbonların intrasellüler transportunu bozarak timidin sentezini bozmakta, sonucunda da DNA ve RNA sentezi bozulmakta ve hücre proliferasyonu azalmaktadır (9). Orvieto R ve ark. (10) ektopik gebelik sonrası MTX uygulanan hastalarda MTX in ovarian fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. IVF siklusu sırasında ektopik gebelik gelişen ve MTX tedavisi uygulanmış 14 hastanın MTX uygulaması öncesi ve sonrasında ovarian cevapları araştırılmıştır. Ovarian stimülasyon süresinin uzunluğu, kullanılan gonadotropin dozu, peak E2 seviyesi, progesteron seviyeleri, toplanan oosit sayıları ve fertilizasyon sayıları arasında farklılık saptanmamıştır.

Ektopik gebelik nedeni ile medikal veya laparoskopik tedavi uygulanmış olan hastalarda ovarian fonksiyonların değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Tubal cerrahi uygulamasının ovarian fonksiyonlar üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır. Teorik olarak median tubal arter orijin yeri olarak medial ovarian artere yakındır. Bu bölgeye yakın bölgelere uygulanmış cerrahi veya kanama kontrolü sırasında kullanılan koterizasyon işlemi ovarian kan akımını bozabilir ve sonucunda da folliküler gelişim ve steroid üretimi için gerekli olan ovarian kan akımı bozulabilir. Yeterli ovarian kan akımı, normal over fonksiyonlarının sağlanması ve follikül gelişimi için gerekli parakrin ve endokrin faktörlerin taşınması için gereklidir. Birçok çalışmada tubal cerrahinin ovarian fonksiyon üzerindeki etkileri incelenmiştir. Fakat bu çalışmaların çoğunluğunda uterin arter kan akımının etkileri araştırılmış olup, son zamanlarda intra ovarian kan akım paternlerinin gebelik başarısı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar ortaya konmuştur. Literatürde ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi veya methotrexate uygulanan hastalarda ovarian stromal kan akımı ve antral follikül sayısını değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, tubal cerrahi uygulamaların ovarian fonksiyonlar üzerindeki etkileri

incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrası farklılık gözlenmemiştir. Dar P ve ark. (11) ektopik gebelik nedeni ile laparoskopik salpenjektomi uyguladıkları 26 hastanın tedavi öncesi ve sonrasında ovarian fonksiyonlarını incelemiş ve yardımcı üreme teknikleri sırasında salpenjektomi uygulamasının ovarian cevabı etkilemediğini öne sürmüşlerdir. Lass ve ark. (7) tubal gebelik nedeni ile unilateral salpenjektomi uygulanmış 29 hastanın IVF siklus sonuçlarını değerlendirmiştir. Laparoskopik salpenjektomi uygulanmış hastalarda opere olan tarafta daha az follikül ve OPU sırasında daha az oosit toplanmıştır. Fakat overall follikül ve toplanan oosit sayısında anlamlı fark bulunmamıştır. Ovarian volümde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Aynı çalışmada laparotomi ile salpenjektomi uygulanmış hasta grubundaki ise, antral follikül sayısı ve ovarian kan akımında anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Bu aradaki farklılığın sebebi ise, laparotomi uygulaması sırasında etkilenmiş tubanın mezenterik kısmına klemplerin daha yakın konması ve mezenterik taraftaki vasküler yapıların daha az zarar görmesidir. Laparoskopik uygulamada ise eksizyon prosedürü sırasında bipolar koter uygulaması sırasında hasarın eksizyon hattı dışına yayılması düşünülebilir. Diğer çalışmalarda, unilateral ve bilateral salpenjektomi sonrasında ovarian fonksiyonlarda anlamlı azalma saptanmamıştır (11- 13). Bizim çalışmamızda laparoskopik salpingostomi uygulanan hasta grubunda ovarian volümde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı azalma saptanmamıştır. Bunda etkili olan faktörler diğer çalışmaları destekleyici şekilde lineer salpingostominin tubal vasküler yapılar ile anastomoz yapan vasküler yapılara özen gösterilerek yapılmasıdır. Bununla birlikte ovarian volümün hesaplanmasında 17 mm üzerinde olan folliküle sahip olan overde volüm hesabının follikül boyutu çıkartılarak hesaplanmış olması olabilmektedir. MTX uygulanan hasta grubundaki ovarian volüm değişikliklerinin anlamlı olmaması ise tek doz MTX rejiminin ovarian fonksiyonlar üzerinde negatif etkisinin olmamasını desteklemektedir. Ovarian fonksiyonların göstergelerinden biride ovarian kan akımı değişiklikleri olarak gösterilmektedir. Fakat tubal cerrahi veya MTX uygulaması sonrası ovarian kan akım

değişikliklerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Chan CCW ve ark. ektopik gebelik nedeni laparoskopik veya laparotomi ile unilateral salpenjektomi uyguladıkları hastaları postoperatif 3 ncü ayda 3 boyutlu doppler ultrasonografi kullanarak ovarian kan akımını değerlendirmişlerdir. Laparotomi uyguladıkları grupta opere olan taraf ile opere olmayan taraf arasında antral follikül sayısı, ovarian volüm ve ovarian kan akım indeksleri arasında farklılık saptanmamışlardır. Bununla birlikte laparoskopik uyguladıkları grupta antral follikül sayısı anlamlı olarak azalmıştır (14).

Bizim çalışmamızda, tedavi sonrası 3 ncü ayda erken folliküler dönemde değerlendirilen antral follikül sayısında MTX uygulanan grupta anlamlı derecede olmasa da opere olmuş tarafta antral follikül sayısında azalma izlenmiştir. Fakat laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta ise antral follikül sayısında artma gözlenmiştir. MTX uygulanan grupta olan antral follikül sayısında azalma etkilenmemiş tarafta izlenmiştir. Laparoskopik salpingostomi uyguladığımız hastaların 1-3 aylık süre sonrasında ovarian kan akımı incelenmiş ve ovarian stromal kan akımı S/D oranında ve rezistans indeksinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma ve pulsatilite indeksinde artma tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada 50 mg/m², IM, sistemik, tek doz, Methotrexate uygulanan hastalarda tedavi sonrası ovarian stromal kan akımında S/D oranında, rezistans indeks ve pulsatilite indeksinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artma saptanmıştır. Kelekçi S ve ark. (15) tubal cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif 1 nci ve 12 nci ayda ovarian volüm, antral follikül sayısı ve ovarian stromal PI değerlerini araştırmışlar, sadece postoperatif 1 nci ayda PI inde artma saptarken 12 nci ayda fark bulamamışlardır. Bunun sonucu olarak tubal cerrahi nin ovarian rezerv ve fonksiyonlar üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Laparoskopik klips uygulaması yapılan hastalarda erken post operatif dönemde yapılan doppler ultrasonografi uygulamaları sırasında 2 nci günde PI inde değişme izlenmez iken, 3 ncü ayda artma saptanmıştır (16). Geber ve Caetano ise (17) pomeroys usulü ile yaptıkları tubal sterilizasyon işlemi sonrasında 1 nci ayda ovarian kan akımlarında farklılık saptanmamışlardır.

Sonuç olarak elde edilen veriler uygulanan tedavi modalitelerinin (laparoskopik salpingostomi ve sistemik MTX kullanımı) ovarian fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığını göstermektedir.

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. Grainger, D.A., Seifer, D.B., *Laparoscopic management of ectopic pregnancy, Current Opinion Obstet Gynecol.*, 7, 277–282, 1995.
3. Buster, J.E., Carson, S.A., *Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment, Current Opinion Obstet Gynecol Scand.*, 73, 746–752, 1994.
4. Gleicher, N., Barad, D., *Unexplained infertility: does it really exist?, Hum Reprod.*, 21, 1951–1955, 2006.
5. 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.
6. 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.
7. Lass, A., Ellenbogen, A., Croucher, C., Trew, G., Margara R., Becattini, C., Winston R.M.L., *Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an in vitro fertilization–embryo transfer program, Fertility and Sterility*, 70 (6), 1035-1038, 1998.
8. Guerriero, S., Ajossa, S., Lai, M.P., Risalvato, A., Paoletti, A.M. and Melis, G.B., *Clinical applications of colour Doppler energy imaging in the female reproductive tract and pregnancy, Hum Reprod Update*, 5, 515–529, 1999.
9. Cooper, J.A., White, D.A., Matthay, R.A., *Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs, Am Rev Respir Dis.*, 133, 321–340, 1986.
10. Orvieto, *IVF cycle following MTX therapy, Fertil Steril*, 2007. Article in pres.
11. Dar, P., Sachs, G.S., Strassburger, D., Bukovsky, I., Arielli, S., *Ovarian function before and after salpinxectomy in artificial reproductive technology patients, Hum Reprod.*, 15 (1), 142-144, 2000.
12. Verhulst, G., Vandersteen, N., Van Steirteghem, A.C., Devroey, P., *Bilateral salpingectomy does not compromise ovarian stimulation in an in-vitro fertilization/embryo transfer program, Hum Reprod.*, 9(4), 624–628, 1994.
13. Strandell, A., Lindhard, A., Waldenstrom, U., Thorburn, J., *Prophylactic salpingectomy does not impair the ovarian response in IVF treatment, Hum Reprod.*, 16(6), 1135–1139, 2001.
14. Chan C.C.W. ,Ng, E.H.Y., Li, C.F. and Ho, P.C., *Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy, Human Reproduction.*, 18(10) 2175-2180, 2003.
15. Kelekci S., Yilmaz, B., Yakut, Y., Yasar, L., Savan, K., Sonmez, S., *Hormonal and ovarian stromal blood supply changes after laparoscopic tubal sterilization: a prospective controlled study, Contraception*, 73, 279–283, 2006.
16. Sumiala, S., Pirhonen, J., Tuominen, J. and Maenpaa, J., *Increased uterine and ovarian vascular resistance following Filshie clip sterilization: preliminary findings obtained with color Doppler ultrasonography, J. Clin. Ultrasound*, 23, 511-516, 1995.
17. Geber, S. and Caetano, J.P., *Doppler colour flow analysis of uterine and ovarian arteries prior to and after surgery for tubal sterilization: a prospective study, Hum. Reprod.*, 11, 1195-1198, 1996.