

Ektopik Gebelik Yönetimi

Medikal Tedavi; Kime ve Nasıl Yapalım?

Alper Biler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

- Rüptüre ektopik gebelik, tanı ve tedavideki ilerlemelere raėmen gebelikle ilişkili mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir.
 - Son yıllarda ektopik gebeliğin insidansı artarken mortalite oranları düşmüştür.
 - Seri hormon testleri
 - Transvaginal ultrasonografi (TVUS)
 - Hastalığın ciddiyetinin farkındalığının artması
- Rüptür olmadan önce ektopik gebeliğin tanı ve tedavisini kolaylaştırmıştır.
- Erken tanı ve zamanında tedavi ile mortalite dramatik olarak azalmıştır (Berg, 2003).

Tedavi

- İzlem tedavisi:

Küçük bir hasta grubu için uygun (% 15-20)

➤ Asemptomatik hasta

➤ Hemodinamik olarak stabil

➤ Douglasta <100 ml sıvı

➤ Düşük serum beta HCG değeri < 200 mIU/ml

➤ TVUS'da fetal kardiyak aktivitenin olmaması, gebelik kesesinin görülmemesi, ektopik gebelik için şüpheli bir ekstrauterin kitle olmaması

➤ Hastanın izlem sürecine uyumlu olup, tubal rüptür olabilmesi riskini kabul etmesi

Azalan beta HCG titresi ile başarı oranı %60

- Medikal tedavi

- Cerrahi tedavi

Medikal tedavi

- Cerrahi yaklaşımlar ektopik gebelik için temel tedavi yöntemi iken, erken tanı yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda birçok hasta medikal tedaviye aday haline gelmiştir (Lipscomb,2007).
- Doğru seçilmiş hastalarda medikal tedavinin başarı oranı neredeyse %90'dır (Barnhart,2003; Morlock,2000).

Medikal tedavide kullanılan ana farmakolojik ajan = **METOTREKSAT**

Medikal tedavi: Kime?

- Hemodinamisi stabil
- Ciddi veya persistan karın ağrısı olmayan
- Serum beta HCG değeri < 5000 mIU/ml
- Fetal kardiyak aktivitenin olmaması.
- Ektopik kitle boyutunun 3-4 cm'den daha küçük olması
- Tedavi sonrası takibe uyumlu ve istekli olması, acil tıbbi servislere makul bir sürede erişebilme imkanının olması
- Metotreksat tedavisi için kontrendikasyon olmaması

Metotreksat tedavisi için kontrendikasyonlar

Mutlak kontrendikasyonlar

İntrauterin gebelik

İmmün yetmezlik

Orta-ciddi anemi, lökopeni veya trombositopeni

Metotreksata duyarlılık

Aktif pulmoner hastalık

Aktif peptik ülser

Klinik olarak önemli hepatik disfonksiyon

Klinik olarak önemli renal disfonksiyon

Emzirme

Rüptüre ektopik gebelik

Hemodinamik instabilite

Takip sürecine uyumlu olmama

Rölatif kontrendikasyonlar

Fetal kardiyak aktivitenin tespit edilmesi

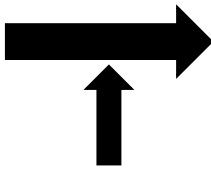
Yüksek başlangıç beta HCG konsantrasyonu (>5000 mIU/ml)

Ektopik gebelik boyutunun TVUS'da > 4 cm

Kan transfüzyonu almayı reddedmesi

Metotreksat

- Metotreksat neoplazi, ciddi psöriyazis ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir folik asit antagonistidir.

Folik asit  tetrahidrofolat (DNA ve RNA prekürsörlerinin sentezi)

Dihidrofolat redüktaz (DHFR)

- Metotreksat DHFR'yi inhibe eder.
- Metotreksat başta kemik iliği, yanak ve intestinal mukoza, solunum epiteli, malign hücreler ve trofoblastik hücreler gibi aktif çoğalan hücrelerdeki DNA sentezini inhibe eder.

Metotreksat



- Böbreklerden hızlı elimine edilir.
- İntravenöz uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içerisinde değişmeden atılır.
- Metotreksat dozları
 - Düşük doz (7.5-25 mg/hafta) → romatolojik hastalıklar
 - Intermediate doz (50 mg/m² veya 1 mg/kg) → ektopik gebelik
 - Yüksek doz (≥ 500 mg/m²) → maligniteler
- Folinik asit (leucovorin), özellikle metotreksat yüksek doz kullanıldığında, normal hücrelerdeki toksisiteyi engellemek için kullanılan metotreksat antagonistidir.

Metotreksat: uygulama yolu

- Sistemik
- Lokal
- ✓ Sistemik metotreksat ile tubal gebeliğin rezolusyonu ilk defa Tanaka ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1982).
- ✓ İntramüsküler uygulama tubal ektopik gebelik tedavisi için en yaygın kullanılan yoldur.
- ✓ Lokal enjeksiyon daha çok servikal gebelik ve sezaryen skar gebeliği gibi ektopik gebeliğin nadir görülen lokalizasyonlarındaki bazı vakalarda kullanılır.
- ✓ Oral metotraksat terapisi ektopik gebelik tedavisi için uygun olsada, sonuç verileri kısıtlıdır ve yararlar sınırlıdır (Libscomb, 2002).

Metotreksatın ilk dozu öncesinde;

- Tam kan sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Serum kreatinin
- Kan grubu – Rh tayini
- PA- akciğer grafisi: pulmoner hastalık öyküsüne sahip bayanlarda interstisyel pnömoni riski için

Metotreksat: nasıl?

1. Tek-doz protokol
2. Çoklu-doz protokol
3. Çift-doz protokol

Treatment day	Single-dose protocol	Multiple-dose protocol
1	hCG concentration	hCG concentration
	Methotrexate 50 mg/m ² BSA IM A calculator useful for determining BSA from patient height and body weight is available separately in UpToDate	Methotrexate 1 mg/kg body weight IM or IV
2		Leucovorin 0.1 mg/kg orally
3		hCG
		If <15 percent hCG decline from Day 1 to 3, give methotrexate 1 mg/kg IM or IV
		If ≥15 percent decline from Day 1 to 3, begin weekly hCG
4	hCG	Leucovorin 0.1 mg/kg orally*
5		hCG
		If <15 percent decline from Day 3 to 5 methotrexate, give methotrexate 1 mg/kg IM or IV
		If ≥15 percent decline from day 3 to 5, begin weekly hCG
6		Leucovorin 0.1 mg/kg orally*
7	hCG	hCG
	If <15 percent hCG decline from Day 4 to 7, give additional dose of methotrexate 50 mg/m ² IM	If <15 percent decline from Day 5 to 7 methotrexate, give methotrexate 1 mg/kg IM or IV
	If ≥15 percent hCG decline from Day 4 to 7, draw hCG concentration weekly until hCG is undetectable	If ≥15 percent decline from Day 5 to 7, begin weekly hCG
8		Leucovorin 0.1 mg/kg orally*
14	hCG	hCG
	If <15 percent hCG decline from Day 7 to 14, give additional dose of methotrexate 50 mg/m ² IM	If <15 percent hCG decline from Day 7 to 14, give additional dose of methotrexate 1 mg/kg IM (give leucovorin 0.1 mg/kg orally on Day 15)
	If ≥15 percent hCG decline from Day 7 to 14, check hCG weekly until undetectable	If ≥15 percent hCG decline from Day 7 to 14, check hCG weekly until undetectable
21 and 28	If three doses have been given and there is a <15 percent hCG decline from Day 21 to 28, proceed with laparoscopic surgery	If five doses have been given and there is a <15 percent hCG decline from Day 14 to 21, proceed with laparoscopic surgery

Laparoscopy

If severe abdominal pain or an acute abdomen suggestive of tubal rupture occurs

If ultrasonography reveals greater than 300 mL pelvic or other intraperitoneal fluid

Two-dose regimen[†]

- Administer methotrexate at a dose of 50 mg/m² intramuscularly on day 1
- Administer second dose of methotrexate at a dose of 50 mg/m² intramuscularly on day 4
- Measure hCG level on posttreatment day 4 and day 7
 - If the decrease is greater than 15%, measure hCG levels weekly until reaching nonpregnant level
 - If decrease is less than 15%, readminister methotrexate 50 mg/m² intramuscularly on day 7 and check hCG levels on day 11
 - If hCG levels decrease 15% between day 7 and day 11, continue to monitor weekly until reaching nonpregnant levels
 - If the decrease is less than 15% between day 7 and day 11, readminister dose of methotrexate 50 mg/m² intramuscularly on day 11 and check hCG levels on day 14
 - If hCG does not decrease after four doses, consider surgical management
- If hCG levels plateau or increase during follow-up, consider administering methotrexate for treatment of a persistent ectopic pregnancy

Başarı

- Sistemik metotreksat tedavisinin genel başarısı cerrahi gereksizlik olarak tanımlanır: genellikle 2-4 hafta
Ancak tedavi öncesi HCG yüksek olduğu zaman 6-8 haftaya uzayabilir (Barnhart, 2003).
- Hem tek-doz hem de çoklu-doz için ektopik gebeliğin rezolüsyon oranı yaklaşık % 90 (Barnhart, 2003; Lipscomb, 2005; Cochrane, 2007).
- Çoklu-doz protokol daha çok yan etkiye sebep olur (Barnhart, 2003).
- Tek-doz protokol:
 - Maliyet daha düşük
 - Daha az yakın izlem
 - Leucovorin ile kurtarma tedavisine gerek yok

Tek-doç vs çoklu-doç

- Gözlemsel çalışmalar daha çok
Çoklu-doç istatikscl olarak anlamlı daha yüksek başarı ve yan etki
- Randomize kontrollü çalışmalar daha az
Başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok (Klauser,2005; Alleyassin, 2006).
- Tek-doç protokol uygulanan hastaların % 14'ünde 2 veya daha fazla doç gerekmektedir.
- Çoklu-doç protokol uygulanan hastaların % 10'unda yalnızca tek bir doç yeterli olmaktadır (Barnhart, 2003).

Tek-doza vs çift doza protokol

- Benzer başarı oranları
- Çift-doza metotreksat protokolü tek doza protokolün etkili ve güvenilir bir alternatifidir.

Tedavi öncesi HCG düzeyi 3600-5500 mIU/ml ve ektopik kitle çapı 2.7-3.5 cm olan kişilerde çift doza protokol tavsiye edilir (Yang,2017).

Takip

- Metotreksat tedavisi uygulandıktan sonra, HCG seviyeleri referans laboratuvarın kabul ettiği gebelik dışı seviyelere gelene kadar seri aralıklarla takip edilmelidir (Stovall, 1993).
- Yakın monitörizasyon, trofoblastik aktivitenin yok olduğunu garanti etmek ve persistan ektopik gebelik olasılığını ekarte etmek için gereklidir.
- Tedavi sonrası ilk bir kaç gün süresince HCG seviyeleri tedavi öncesindeki seviyelerin üzerine çıkabilir, ancak daha sonra progresif olarak azalır.
- Tedavi sonrası ağrı: metotreksat tedavisi sonrası genellikle tedavinin 3-7. günlerinde kısa süreli hafif-orta karın ağrısı yaygındır.

Takip

Metotreksat tedavisi sonrası seri ultrasonografik değerlendirme gereksizdir. Ultrasonografik bulgular yeni bir tubal rüptür olmadığı sürece tedavi başarısızlığını gösteremez ve tahmin edemez (ASRM, 2013).

Ultrasonografi persistan ağrı, artan HCG ve tubal rüptür şüphesi durumlarında yararlı olabilir.

Metotreksat kullanımı sırasında hastalara öneriler

- HCG tespit edilemeyene kadar cinsel ilişki ve yeni bir gebelikten kaçınmaları
- Metotreksat dermatitinin riskini azaltmak için güneş maruziyetinden kaçınmaları
- Folik asit içeren gıdalar ve vitamin alımından kaçınılması
- Teorik olarak tubal rüptür riski nedeniyle metotreksat tedavisi süresince pelvik muayenelerden kaçınılması
- İlaç etkileşimi sonucunda metotreksatın böbreklerden atılımını azaltacağı ve toksite riskini artırdığı için nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanımından kaçınılması
- Ektopik gebeliğin rüptür riski hakkında bilgilendirilmeli
- Zorlu fiziksel aktivitelerden kaçınılması

Yan etkiler

Genellikle doz ve tedavinin süresi ile ilişkilidir.

Metotreksat hızlı bölünen hücreleri etkilediği için en yaygın görülen yan etkiler gastrointestinal problemlerdir;


- Bulantı
- Kusma
- Stomatit

Daha nadir;

- Ciddi nötropeni
- Reversible alopesi
- Pnömoni

Tedavinin etkinliğini etkileyen faktörler

- **Yüksek HCG konsantrasyonu:** Yüksek serum HCG konsantrasyonu metotreksat tedavisi başarısızlığı ile ilgili en önemli faktördür.
 - >5000 mIU/ml HCG değerlerinde çoklu-doz gereksinimi ve tedavi başarısızlığı oranı daha yüksektir
 - Lipscomb ve ark. < 5000 mIU/ml ➡ başarı % 92
 - 5000-9999 mIU/ml ➡ başarı % 87
 - 10000-14999 mIU/ml ➡ başarı % 82
 - > 15000 mIU/ml ➡ başarı % 68

- **Fetal kardiyak aktivite:** TVUS'da fetal kardiyak aktivitenin varlığı medikal tedavi için rölatif kontraendikasyon
- **Büyük ektopik kitle boyutu:** Literatürdeki ektopik kitlenin boyutu ile ilgili çalışmalar genellikle 3-4 cm boyut ile sınırlandırılmış.
- **Peritoneal sıvı:** Pelvik bölgede lokalize olan sıvı medikal tedavi başarısızlığı ile ilişkili değilken, parakolik alanlar ve üst abdomendeki sıvı ilişkilidir (ASRM, 2013).
- **Diğer:** ultrasonografide yolk sac görülmesi, ektopik kitlenin ampulladan ziyade isthmik yerleşmesi ve tedavi öncesi yüksek folik asit seviyeleri  ileri araştırma gerektiren minör faktörlerdir.

Metotreksat tedavisi gelecekteki fertilitiyi nasıl etkiler?

- Her ne kadar kanıtlar sınırlı olsa da, ektopik gebeliğin metotreksat ile tedavisi gelecekteki fertilitiyi ve over rezervi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip değildir (Oriol, 2008).
- Ektopik gebelik nedeniyle metotreksat tedavisi uygulanmış ve fertilitiyi tedavisi gören bayanların metotreksat uygulanmasından önce ve sonra toplanan ortalama oosit sayılarında anlamlı fark bulunmamış (Ohannessian, 2014).
- Ektopik gebelik için farklı tedaviler uygulanmış hastalarda 24 aylık kümülatif intrauterin gebelik oranları değerlendirilmiştir; (de Bennetot, 2012)
 - Salpenjektomi sonrası %67
 - Salpingostomi sonrası %76
 - Medikal tedavi sonrası %76

Metotreksat tedavisi sonrası ne kadar süre sonra gebe kalınabilir?

- Metotreksat tedavisi sonrası güven aralığı için süre belirsiz
- Toksikoloji literatürü 4-6 ay sonra gebe kalınabileceğini öneriyor (Gougeon,1986; Strauss,2004)

Nadir görülen ektopik gebelikler

- Ekstratubal ektopik gebelikler tüm ektopik gebeliklerin % 10'dan daha azını oluşturur.
- Daha yüksek morbidite
- Çoğu zaman cerrahi ilk basamak tedavide daha uygun, ancak çoklu-doz metotreksat tedavisi de etkili bir şekilde kullanılmıştır (ASRM,2013).

Heterotopik gebelik: genellikle cerrahi gereklidir,metotreksat kontrendikedir.

İnterstisyel (=kornual): morbidite yüksek, mortalite % 2.2

- **Servikal gebelik:** Sistemik metotreksat yada uterin arter embolizasyonu başarıyla kullanılmıştır.

Fetal kardiyak aktivite +/-

Çoklu-doza metotreksat fetal kardiyak aktivitenin olmadığı erken dönemdeki servikal gebeliklerde çoğu zaman yeterlidir (Weibel, 2012).

- **Ovarian ve abdominal gebelikler:** Kesin teşhis cerrahi sırasında konulduğu için metotreksat ilk basamak tedavide kullanılmaz.
- **Sezaryen skar gebeliği:** Optimal tedavi net değildir, tedavi hastaların klinik prezentasyonlarına göre planlanmalıdır.

Hemodinami stabil/instabil

- Hemoraji bulguları olan ve hemodinamik olarak instabil hasta ➡ cerrahi
- Stabil hasta ➡ dilatasyon ve küretaj veya metotreksat

ACOG PRACTICE BULLETIN-2018

Kanıt düzeyi A

Rüptüre olmamış ektopik gebelik tanısı konup hemodinamik olarak stabil olan bayanlarda, laparoskopik cerrahi veya intramüsküler metotreksat tedavisi güvenli ve etkili tedavilerdir. Cerrahi veya medikal tedavinin kararı hastanın başlangıçtaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularıyla birlikte her iki tedavi yönteminin olası risk ve yararları hasta ile paylaşılarak alınmalıdır.

ACOG PRACTICE BULLETIN-2018

Kanıt düzeyi B

- Metotreksat protokolünün seçimi, başlangıçtaki HCG seviyesine göre yönlendirilmeli ve her yaklaşımın fayda ve riskleri konusunda hasta ile görüşülmelidir. Genel olarak, tek-doz protokol, nispeten düşük başlangıç HCG düzeyi veya HCG değerlerinde bir plato olan hastalar için en uygun olabilir, ve özellikle yüksek başlangıç HCG değerine sahip hastalarda çift-doz protokolü tek-doz protokolüne alternatif olarak kabul edilebilir.
- Metotreksat uygulanmasından sonra, 4 ve 7. günler arasında HCG değerlerinde \leq %15 azalma var ise tedavi başarısızlığının yüksek riski ile ilişkilidir ve ilave metotreksat uygulanmasını (tek-doz ve çift-doz protokollerinde) veya cerrahi müdahale gerektirir.
- Hastalar eldeki kanıtlar sınırlı olsa da, ektopik gebeliğin metotreksat ile tedavisinin doğurganlık ve over rezervi üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.
- İzlem tedavisi belirli koşullar altında ektopik gebeliğin tedavisinde rol alabilir.

ACOG PRACTICE BULLETIN-2018

Kanıt düzeyi C

- Hemodinamik olarak stabil, rüptüre olmamış kitleye sahip ve metotreksat uygulamasına mutlak kontrendikasyonu olmayan klinik olarak yüksek ektopik gebelik şüphesi olan yada ektopik gebeliği konfirme edilen hastalar için metotreksat ile medikal tedavi düşünülmelidir.
- Metotreksat tedavisi uygulandıktan sonra, HCG seviyeleri referans labaratuvarın kabul ettiği gebelik dışı seviyelere gelene kadar seri aralıklarla takip edilmelidir.
- Metotreksat ile tedavi edilen hastalara ektopik gebeliğin rüptür riski olduğu; belli gıdaları, vitaminleri ve ilaçları kullanmaktan kaçınmaları hakkında danışmanlık verilmelidir.

Teşekkürler...