

# İNTAKT TÜBAL GEBELİKLERİN MEDİKAL TEDAVİSİ

Tijen ERÇAL, Berrin ACAR, Oya ÇINAR

D.E.Ü. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

## ÖZET

*Cerrahi girişimlerle tedavi edilmekte olan intakt tübal gebeliklerin 1982 yılından itibaren medikal tedavi ile iyileştirilmesi gündeme gelmiştir. Bu yazıda çeşitli medikal tedavi yaklaşımları literatür bilgilerinin ışığı altında gözden geçirilerek sunulmuştur.*

*Anahtar sözcükler: Ektopik gebelik, methotrexate, Ru 486, anti hCG antitibody, medikal tedavi, sistemik yaklaşım, lokal yaklaşım.*

## SUMMARY

*Surgical management of intact tubal pregnancies has been widely used until 1982 when medical treatment was initially described. We have reviewed the literature about the various medical treatment procedures for the treatment of intact tubal pregnancies in this report.*

*Key Words: Ectopic pregnancy, methotrexate, Ru 486, anti hCG antibody, medical treatment, systemic treatment, local treatment.*

## İNTAKT TUBAL GEBELİKLERİN MEDİKAL TEDAVİSİ

İlk kez 1893 yılında Busiere tarafından tanımlanan ektopik gebelik (EG) günümüzde gelişen teknolojik koşulların getirdiği olanaklarla erken tanılabilmekle beraber halen gelişmiş ülkelerde dahi önde gelen maternal mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (1). İnsidans yaklaşık 100 gebelikten biri (80-200 gebelikten biri) olarak bilinmektedir (2). Olguların çoğu (%75) 12. gebelik haftasından önce tanılabilmektedir. Son 20 yıl içinde doğum oranlarındaki azalmaya karşın EG oranında dramatik bir artış olduğu gözlenmiştir. 1970-1983 yılları arasında "National Vital Statistics" tarafından ABD'de yapılan bir çalışmada EG insidansının 4 misli arttığı ancak buna bağlı mortalitenin %85 oranında azaldığı bildirilmektedir. Bu da son yıllardaki teknolojik imkanların getirdiği tanı yöntemleri, yeterli bakım ve tedaviye bağlıdır (1,2).

Ekstrauterin gebeliklerin çoğunlukla seksüel temasla geçen iltihabi hastalıkların tedavisinden sonra ortaya çıkması dikkat çekicidir. Pelvik enfeksiyonların tedavisi için kullanılan antibiyotikler tubanın tam olarak oblitere olmasını önlemekle birlikte tübal lümende bulunan siliaların aglütinasyonunu önleyememekte, lümen içinde sineşial bantlar oluşmakta ve sonuçta kısmi bir obstrüksiyon ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmaya göre tubanın ilk enfeksiyon atağından sonra tam oblitere olma ihtimali %12,8, ikinci ataktan sonra bu ihtimal %35, üçüncü ataktan sonra ise %75'e ulaşmaktadır. Aynı çalışmada pelvik iltihabi hastalığın yeterli tedavisine karşın EG görülme riski %4-5 olarak bildirilmiştir (3) Vasquez ve arkadaşlarının (4) elektromikroskopla yaptığı bir çalışmada ise tübal gebeliklerde lümen içindeki silier hareketlerin normale göre %25 oranında azaldığı gösterilmiştir. Rahim İçi Araç kullanımı (RIA) özellikle progesteron içeren RIA ve oral kontraseptif kullanımı da EG'in in-

sidansını artıran sebepler arasında sayılmaktadır (5). "The National IVF- Embryo Transfer Registry" (6) IVF ve GIFT'i takiben tubal gebeliklerin normal populasyona göre daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. Over ve tubaların Douglas boşluğuna yakın pozisyonda yer alması halinde fertilize ovumun kontralateral tubaya geçerek burada implante olması da sebepler arasında yer almaktadır; nitekim EG'lerin %16 kadarında ovulasyonun karşı taraf overinde olduğu saptanmıştır (7). Tubal rekonstrüktif cerrahi girişimleri (neosalpingostomi) takiben tubal gebelik insidansı %2-18 arasında rapor edilmektedir (8). Elektif tubal ligasyonu takiben tubal gebelik %16, bu işlemten sonra mikrocerrahi ile rekonstrüktif girişim yapılarak tuba açılmaya çalışılmış ise %4 oranında görülmektedir (5,8). EG sebepleri arasında uterus ve tubaların konjenital malformasyonları, polipler, 2 veya daha fazla elektif abortus hikayesi olan kadınlar ve embriyoda görülen şiddetli bozukluklar da sayılmaktadır (2,9).

Ektopik gebeliklerin %95'i tubada görülmektedir. Burada en sık yerleşim yeri ampulladır. Bundan sonra istmik bölge, infundibulum ve fimbrialar gelmektedir. Daha nadir olarak interstisiumda, servikte, overler ve batın içinde EG'e rastlanmaktadır (1,2,10,11).

### **EKTOPIK GEBELİĞİN GELECEK GEBELİKLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Tubal gebeliği takiben fertilitenin devamı güçleşmektedir. Tubal EG tubal fonksiyonu bozmakta, fertilize ovum tubanın derin kıvrımları içinde zorlukla yol alabilmektedir. Morfolojik bozukluk çoğunlukla irreversibl olmakta, neticede tekrarlayan EG'ler ve kalıcı sterilite söz konusu olabilmektedir. Shoen ve Novak'ın (12) bir çalışmasında ilk gebeliği

EG şeklinde sonuçlanan hastaların %70'inin hiç çocuk sahibi olmadıkları bildirilmiştir. Paritesi ne olursa olsun bir kere EG geçirende %20 kalıcı infertilite oluşur (1). Yine ilk gebeliği EG şeklinde sonuçlanan hastaların %10-20 kadarında tekrarlayan EG'ler gözlenmiştir. Önceki gebeliklerin sayısına bakılmaksızın herhangi bir gebeliği ektopik olarak sonuçlanan kadınlarda ise tekrarlama riski %9.2 olmaktadır. EG'in tekrarlama riski ilk iki yıl içinde en fazladır (1,13). Infertilite problemi olan kadınlarda ve infertilite için ilaç tedavisi görenlerde EG riski normal populasyona göre yüksektir. Infertilite tetkikleri sonucunda hiçbir patoloji saptanamayan hastalarda dış gebelik görülme riskinin 2 kat arttığı bildirilmiştir (14).

Günümüzde hCG düzeylerinin Radio Immun Assay (RIA) metotları ile hassas biçimde ölçülebilmesi, ultrason ve laparaskopi ile tubal gebelik rüptüre olmadan tanınabilmektedir. Laparaskopinin tubal gebelik tanısında en kesin metot olduğu bilinmekte ise de çok erken dönemlerde %1-3 kadar yalancı negatif sonuçlar elde edilebilmektedir (15-17). Yalancı pozitiflik ise %2 olarak rapor edilmiştir (15,18). hCG tayinlerinin hassaslaşması ile de idrarla gebelik testleri 1990'lı yıllardan itibaren %1'ler civarında yalancı negatiflik göstermektedir (16,19). Kanda hCG tayinlerinde ise yalancı negatiflik %0.5 kadardır. Günümüzde serum  $\beta$ -hCG değerleri 5-10 mIU/mL ye kadar hassaslaştırılmıştır. İntrauterin ve ekstrauterin gebeliğin ayırımının  $\beta$ -hCG ile saptanmasına da çalışılmıştır. Normal bir untrauterin (IU) gebelik  $\beta$ -hCG değeri 24 saat içinde %30-50 arasında (ort. %29,1) artış gösterirken, 48 saat içinde bu artış minimum %66 olmaktadır. Bu artışlar EG'lerde daha düşük bulunmaktadır (1,2). Bu testin sensitivitesi %36, spesifitesi ise %71'dir ve ancak ultrason

eşliğinde değerlendirilir ise yararlı olmaktadır (20-22).

Ultrason ile EG tanısında en uygun olanı transvaginal yaklaşımdır. Ancak transvaginal ultrason (TV/US) ile de olguların %10-20 kadarında yalancı bir gestasyon kesesi gözlenmektedir (19). De Crespigny (23) 148 olgu içeren çalışmasında %19 yalancı negatiflik tesbit etmiştir. Mahony (24) de benzer sensitivite bulmuştur (%20). Timor-Tritch (25) ise yöntemin sensitivitesini %100, spesifitesini %98 olarak tesbit etmiştir. Douglas ponksiyonunun yalancı negatif sonuç vermesi %11-24 bulunmuştur (1,26). Kuretaj ve materyalin frozen section ile değerlendirilmesi de güvenilir sonuçlar vermemiştir (19,26,27).

Sonuç olarak TV/US ile untrauterin gestasyon kesesinin tesbit edilemediği olgularda serum  $\beta$ -hCG düzeyleri eşliğinde laparaskopi yapılması EG'de kesin tanıya götürülebilmektedir.

## A-İNTAKT EKTOPIK GEBELİKTE SİSTEMİK YAKLAŞIM

### 1. Sistemik Tedavide Methotrexate'in Uygulanması

Methotrexate'in (mtx) trofoblastik hastalıklarda, abdominal gebelik sonrasında ve persistan trofoblastik hastalıkta kullanımından sonra ilk kez 1982 yılında Tanaka ve arkadaşları (28) bir kornual gebelik olgusunda sistemik olarak mtx kullanmışlar ve başarılı olmuşlardır. Aynı hastaya tedavi sonrası çekilen HSG'de atake olan tarafta tuba açık bulunmuştur. Tanaka'yı takiben 1985'te Chotiner (29) şiddetli hiperstimulasyon olgusunda gördüğü ektopik gebeliğe sistemik mtx kullanmıştır. 1986'da Brandes ve arkadaşları (30) bir kornual EG'e 8 gün süre ile mtx uygulamış, başarılı sonuç almışlardır. Aynı hastada tedavi sonrası çekilen HSG'de tutulan tarafta tuba açık bulunmuştur. Gene

1986'da Ory ve arkadaşları (31) ilk kez 6 olgu içeren bir seri sunmuşlardır. Bundan sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda olgu sayısı artmaktadır. Mtx'in bu kadar yaygın olarak kullanıldığı yıllarda bu ilacın daha sonraki gebeliklerde konjenital anomalilere neden olabileceği konusu tartışılmıştır. 1976'da Walden ve Bagshawe (32) mtx tedavisi gören hastaların sonraki gebeliklerinde %3-10 nisbetinde konjenital anomalie rastlanabileceğini bildirmişlerdir. Daha sonra Shinkai ve arkadaşlarının (33) 53 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada mtx'in hiçbir anomalie sebep olmadığı gösterilmiştir. En son 1987 yılında Ichione (34) antineoplastiklerin muhtemelen germ hücrelerinde hasar yaparak konjenital anomalilere neden olabileceği konusunu gündeme getirmiştir.

## SİSTEMİK METHOTREXATE UYGULAMASINDA TEDAVİ PROTOKOLÜ

1982'de Tanaka'nın çalışmasını takiben literatürde sistemik mtx kullanımını bildiren tek olgu sunumlarına rastlamaktayız. 1986'da ilk kez 6 olguluk çalışması rapor edilen Ory ve arkadaşları (31) sistemik mtx uygulaması için bir de protokol hazırlamışlardır. Bu protokole göre:

- \* Tubal gebeliğin intakt olması
- \* Gestasyon kesesinin 4 cm.den küçük olması
- \* Batında 100 ml.den daha az kan bulunması gereklidir.

Bu grup 6 olgudan 5'inde başarılı olmuş ancak birinde tedaviden önce fetal kardiyak aktivite gözlediklerini ve buna daha sonra laparotomi gerektiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada serum  $\beta$ -hCG değerlerinin 1000 mlU/mL'nin altında olduğu olgularda tedaviye

yanıtın daha erken alındığı tesbit edilmiş ve protokole;

\* Ultrasonla fetal kardiyak aktivitenin gözlenmemesi

\* Tedaviden önceki serum  $\beta$ -hCG değerlerinin 1000 mIU/mL'nin altında olması kriterlerini de eklemiştir.

Ory ve arkadaşlarından (31) sonra tubal gebelik tedavisinde sistemik mtX kullanan başka araştırmacılar da bu protokole ufak tefek değişiklikler yapmışlardır. 1987'de Ichione ve arkadaşları (34) 23 olguluk serilerinde aynı protokole benimsenerek tedaviye başlamışlar ve 22 olguda başarılı olmuşlardır. Aynı yıl Sauer ve arkadaşları (35) 21 olguda sistemik mtX tedavisini denemişler ve protokole gestasyon kesesi çapı 3 cm ve altında bulunan olguları almışlar, fetal kardiyak aktivitenin gözlemlendiği bir olguda daha sonra laparotomi uygulamışlardır. Bu araştırmacılar fetal kardiyak aktivitenin gözlemlendiği olgularda sistemik mtX tedavisinin başarısız olacağını bildirmişlerdir.

1989'da Stovall ve gurubu (36) 57 intakt tubal gebelik olgusunu mtX ile sistemik tedaviye almışlar ve gestasyon kesesinin çapını 3 cm ile sınırlı tutmuşlardır. Fetal kardiyak aktivitesinin gözlemlendiği olgular çalışmaya alınmamıştır. Aynı grup 1991'de 100 olguyu içeren bir seride sistemik mtX kullanmış ancak bu defa fetal kardiyak aktivitenin TV/US aracılığı ile tesbit edildiği olgular da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesi  $\beta$ -hCG düzeyleri 42-30.906 mIU/mL olan olgularda bulunmaktadır. Tedavi başarısı %96 bulunmuş ve gerek fetal kardiyak aktivitenin gözlenmesi ve gerekse başlangıç  $\beta$ -hCG değerlerinin tedavi

başarısını etkilemediği vurgulanmıştır. Fetal kardiyak aktivitenin gözlemlendiği olgularda başarı %80 olarak bildirilmiştir (37). Aynı yıl içinde gene Stovall (38) 30 olguyu içeren çalışmasında bir önceki ile aynı tedavi kriterlerini benimsemiş ve tedavi başarısı %96.7 olarak tesbit edilmiştir.

## i. MTX'İN İNTRAMUSKULER (İM) UYGULANMASI

Tanaka ve arkadaşları (28) ile başlayan mtX tedavisinde İM yol tercih edilmiş ve bu grubu takip eden pek çok araştırmacı da İM yolu seçmiştir. İlk uygulamalarda 15-25 mg/gün olarak verilen doz daha sonra Brandes ve arkadaşları (30) tarafından 1 mg/kg/gün'e çıkarılmıştır. Bundan sonra araştırmacıların pek çoğu bu dozu benimsemiş olmakla beraber 0.3-0.4 mg/kg/gün veya 50 mg/m<sup>2</sup>/gün, 50 mg/gün şeklinde verenler de bulunmaktadır (Tablo I). Yapılan çalışmalarda pek çok araştırmacı mtX'in bulantı, kusma, saç dökülmesi, karaciğer enzimlerinde yükselme, dermatit, stomatit, gastrit ve kemik iliği depresyonu gibi yan etkilerini en aza indirmek için tedaviye folinik asit (Citrovorum Rescue Factor - CRF) ilave etmiştir. CRF hemen her çalışmada 0.1 mg/kg/gün olarak mtX uygulamasından 24 saat sonra İM yoldan verilmiştir; örneğin tedavinin 1., 3., ve 5. günlerinde mtX, 2., 4., ve 6. günlerinde CRF uygulanmıştır. Literatür taramalarında CRF uygulansa da mtX'e bağlı yan etkilerin ortaya çıktığı ancak mtX dozunun 1 mg/kg/gün olarak 1,2 veya 3 dozda verildiği 100 olgu içeren çalışmada ve 50 mg/m<sup>2</sup>/gün olarak tek dozda verildiği 30 olgu içeren bir diğer çalışmada yan etkiler %0-5 olarak bildirilmektedir (37,38) (Tablo I).

**Tablo I.** Bazı çalışmalarına göre MTX ile sistemik tedavide uygulama şekline göre doz, tedavi süresi ve yan etkiler

Yazar	Olgu Sayısı	Veriliş Şekli	Verilen Doz	Veriliş Süresi	CRF	Mtx'e Bağlı Yan Etkiler
Tanaka ve ark (28)	1	IM	15 mg/gün	14 gün	(-)	
Miyazaki ve ark (43)	9	IM	Total60-300mg		(-)	3 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme ve stomatit
Chotiner ve ark (29)	1	IM	25 mg/gün	8 gün	(-)	Kemik iliği supresyonu
Brandes ve ark (30)	1	IM	1 mg/kg/gün	8 gün	(+)	Yan etki gözlenmemiş
Rodi ve ark (44)	7	IM	51 mg/gün	4 gün	(+)	1 olguda stomatit, 2 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme
Haans ve ark (39)	1	IM	50 mg/gün	5 gün	(+)	Yan etki gözlenmemiş
Sauer ve ark (35)	21	IM	1 mg/kg/gün	4 gün	(+)	1 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme 1 olguda stomatit gastrit 1 olguda dermatit ve stomatit
Ichino ve ark (34)	23	IM	0,4 mg/kg/gün	5 gün	(-)	4 olguda karaciğer enzimlerinde bozulma ve 1 olguda stomatit gastrit 1 olguda dermatit
Stovall ve ark (40)	1	IM	1 mg/kg/gün	2 gün	(+)	Yan etki gözlenmemiş
Stovall ve ark (42)	36	IM	1 mg/kg/gün	4 gün	(+)	2 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme 10
Stovall ve ark (41)	34	IM	1 mg/kg/gün	4 gün	(+)	1 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme 1 olguda stomatit gastrit
Stovall ve ark (38)	30	IM	50 mg/m <sup>2</sup> /gün	Tek doz		Yan etki görülmemiş
Stovall ve ark (37)	100	IM	1 mg/kg/gün	17,7 gün 39,6 olgu 2 gün	(+)	3 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme, 2 olguda stomatit
Ory ve ark (30)	6	IV	1 mg/kg/gün	4 gün	(+)	3 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme, 1 olguda stomatit, 1 olguda gastrit
Chryssikopoulos (46)	3	Oral	0,3 mg/kg/gün	4 gün	(-)	Yan etki gözlenmemiş
Bengtsson ve ark (47)	15	Oral	10-20 mg/gün olgu 15mg/gün (10 olgu)	4-5 gün 3 gün	(-) (+)	1 olguda karaciğer enzimlerinde yükselme, 4 olguda stomatit gastrit ; 2 olguda ürtiker, 2 olguda saç dökülmesi

İlk uygulamalarda 8-14 gün süren tedavi daha sonraları 4-5 güne indirilmiş hatta Stovall ve arkadaşlarının (38) 1991'de sunduğu ve %67,7 oranında başarılı olduğu bir çalışmada mtX 50 mg/m<sup>2</sup>/gün tek doz olarak uygulanmıştır. Aynı yazarların bir başka çalışmasında ise mtX, 1,2 ve en çok 3 dozda uygulanmış (1 mg/kg/gün) ve gene %96 başarı sağlanmıştır (37).

Mtx ve CRF uygulamasından sonra hastalar hergün, günde bir veya haftada 2 kez serum

β-hCG değerleri ölçülerek takip edilmiştir. Yapılan her ölçümde bu değerlerin bir öncekine göre düşük çıkması tedaviye olumlu yanıt olarak yorumlanmış ve serum β-hCG değerlerinin 10 mIU/ml.nin altına düşmesi "iyileşme" olarak kabul edilmiştir. Bu takipler esnasında bazı çalışmacılar hastayı bir süre hospitalize etmişler, bazıları ise ayaktan izlemişlerdir. Hospitalizasyon süresi 6 gün ile 10 gün arasında değişmektedir. Takipler esnasında β-hCG düzeylerinin yanısıra sıkça

TV/US yapılarak gestasyon kesesinin durumu ve Douglas boşluğuna kanama olup olmadığı kontrol edilmiştir. Kan tablosunun da yakından izlendiği çalışmalarda, hematokritin giderek düşmesi, artan hemato-peritoneum veya hastanın klinik durumun bozulması halinde operasyona karar verilmiştir (39-41) (Tablo II).

**Tablo II.** Bazı çalışmalara göre MTX ile sistemik tedavide başlangıç b-hCG değerleri, hospitalizasyon, takip süresi ve başarı oranları

Yazar	Olgu Sayısı	Başlangıç βHCG	Hospitalizasyon Süresi	İyileşme Süresi	Başarılı olgu sayısı %		Başarısız olgularda βHCG değerleri
Miyazaki ve ark (43)	9	45-10000mIU/ml			8	(88)	< 10000
Chatiner ve ark (29)	1	459 mIU/ml	10 gün	12 gün	1	(100)	—
Brandas ve ark (30)	1	988 mIU/ml	8 gün	35 gün	1	(100)	—
Rodi ve ark (44)	7	127-15000mIU/ml	8-9 gün	5-50 gün (ort 31 gün)	7	(100)	—
Sauer ve ark (35)	21	65-59000 mIU/ml	6,1±1,5 gün	5-60 gün (ort 27 gün)	20	(95)	59000 mIU/ml
Khinoe ve ark (34)	23	80-16000U/L (içeride)	Bildirilmemiş	6-47 gün (ort 29.7 gün)	22	(95,5)	Bildirilmemiş
Stovall ve ark (40)	1	899mIU/ml	Ayaktan tedavi	9 gün	1	(100)	—
Stovall ve ark (42)	36	42-30966mIU/ml	Ayaktan tedavi	9-72 gün (ort 28.3 gün)	34	(94,5)	15349 mIU/ 30966mIU/ml
Stovall ve ark (41)	34	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	5-59 gün	34	(100)	—
Stovall ve ark (38)	30	130-16700mIU/ml	Ayaktan tedavi	14-60 gün (ort 38.4 gün)	29	(96,5)	Bildirilmemiş
Stovall ve ark (37)	100	42-30960mIU/ml	Ayaktan tedavi	14-92 gün	96	(96)	3030mIU/ml 19000mIU/ml
Ory ve ark (31)	6	103-25410mIU/ml	Bildirilmemiş	5-57 gün (ort 27 gün)	5	(83,3)	25410 mIU/ml
Chryssikopoulos (46)	3	1200-2500mIU/ml	Bildirilmemiş	5-1 (ort 8gün)	3	(100)	Bildirilmemiş
Bengtsson ve ark (47)	15	221-3562mIU/ml	Bildirilmemiş	15-37 gün (ort 24 gün)	14	(93,3)	Bildirilmemiş

İyileşme süresi, yani β hCG değerlerinin mtX uygulamasından sonra 10 mIU/ml'nin altına düşmesi için geçen süre, tüm çalışmalar da 5 gün ile 92 gün arasında değişmektedir. Bu süre bazı çalışmacıların verdiği "ortalama" değere göre 27-38.4 gün arasında bu-

lunmaktadır (Tablo II).

Literatür tarandığında IM uygulama ile tedavi başarısı %88-100 arasındadır. Yazarların bir kısmı, tedavinin başarısız olduğu olgularda başlangıç β-hCG değerlerinin yüksek olduğunu iddia etmişlerdir. Araştırmacıların birbirinden çok farklı buldukları değerler Tablo II'de gösterilmiştir.

Bazı araştırmacılar tedaviden sonra histerosalpingografi (HSG) çekerek tutulan ta-

rafta tubal açıklığı göstermeye çalışmışlardır. Bu oran %52.6-84.4 arasında değişmektedir. Çalışmalarda olgu sayıları az olduğu için mtX'in IM tedavisi sonrası tubal açıklığın sağlanıp sağlanmadığı konusu henüz kesinlik kazanmış değildir. Bu te-

daviden sonra intrauterin ve ekstrauterin gebelik görülme oranları konusunda da yorum yapmak için henüz erkendir. Zira uzun süreli takip yapılabilen hasta sayısı oldukça azdır. Bu konuda da Stovall ve arkadaşlarının (37) 100 olguluk serisi uzun bir süre takip edilen 56 hastayı içermekte ve konu hakkında bir fikir vermektedir. Bu çalışmada bir süre izlenebilen hastalar arasında 37 olguda gebelik teşhis edilmiş, bunlardan 33'ünün intrauterin 4'ünün de yine ekstrauterin olduğu anlaşılmıştır (Tablo III).

Tablo III. Bazı çalışmalarda Mtx ile sistemik tedaviden sonra tubal açıklık, gebelik oranları

Yazar	Olgu Sayısı	HSG Yapılan	Tutulan tarafta Tubal Açıklık bulunan		Tedavi Sonrası Gebelik	
				%	Intrauterin	Ekstrauterin
Tanaka ve ark (28)	1	1	1	(100)	-	-
Miyazaki ve ark (43)	9	6	5	(83,3)	2	-
Chotiner ve ark (29)	1	-	-	-	1	-
Brandes ve ark (30)	1	1	1	(100)	-	-
Rodi ve ark (44)	7	5	4	(80)	1	-
Sauer ve ark (35)	21	20	15	(75)	2	2
Ichince ve ark (34)	23	19	10	(52,6)	5	-
Stovall ve ark (36)	57	23	19	(82,6)	11	1
Stovall ve ark (28)	100	58	49	(84,4)	33	4
Chryssikopoulos (46)	3	3	3	(100)	2	-

## ii. MTX'İN İNTRAVENÖZ (IV) UYGULANMASI

Literatür araştırmamızda mtx'i IV olarak uygulayan 2 çalışma bulduk. Bunlardan biri Ory ve arkadaşlarının (31) diğeri de Goldstein arkadaşlarının (45) bir çalışması idi. Ory ve arkadaşları (31) altı olgu içeren çalışmalarında IV yoldan 1 mg/kg/gün mtx vermişler ve te-

daviye 0.1 mg/kg/gün CRF eklemişlerdir. Tedavi süresi 4 gün olmuştur. Mtx'e bağlı yan etki 3 olguda gözlenmiştir. Başlangıç  $\beta$ -hCG oranları 103-25.410 mIU/mL arasında tesbit edilen olgulardan en yüksek değere sahip olanda (25.410 mIU/mL) tedaviye cevap alınmamıştır. Hastalar 5-60 (ort. 27) gün takip edilmişlerdir (Tablo I). Goldstein (45) ise 6 olguya IV yoldan 200 mg/m<sup>2</sup> mtx vermiş ve CRF'yi de tedaviye ilave etmiştir. Olguların hepsinde tedaviye iyi yanıt alınmış ve hiçbirinde mtx'e bağlı yan etki görülmemiştir. Başlangıç  $\beta$ -hCG değerleri

hepsinde 10.000 mIU/mL'nin altında bulunmuştur.

## iii. MTX'İN ORAL UYGULANMASI

İlk kez 1989'da Chryssikopoulos ve arkadaşları (46) 3 tübal gebelik olgusunda oral yoldan mtx vererek tedavi yapmıştır.

1992'de Bengtsson ve arkadaşları (47) kon-

servatif laparoskopik operasyondan sonra persistan trofoblastik doku gözlenen 15 tubal gebelik olgusuna oral yoldan mtx vermişlerdir. Çalışmalar ve sonuçları hakkında bilgi Tablo I, II, ve III'de verilmiştir.

## II. SİSTEMİK TEDAVİDE AKTİNOMİSİNİN D'NİN UYGULANMASI

Aktinomisin D bir ribonükleik asit polimeraz inhibitörü olup DNA zincirine bağlanarak etki yapar ve DNA molekülünün transkripsiyonunu bloke eder. Bir kemoterapötik ajan olarak uzun zamandır bilinen Aktinomisin D'nin hepatik ve renal toksisitesi mtx'den daha azdır (48). İlk kez 1988'de Altaras ve arkadaşları (49) yan etkilerinin daha az olması nedeniyle kornual gebelik saptadıkları bir olguya IV yoldan Aktinomisin D uygulamışlardır. Tedavide 0.5 mg/gün Aktinomisin D 5 gün süre ile verilmiş ve bu şema 7 günlük aralarla 4 kez tekrar edilmiştir. İlk 5 günlük uygulamadan sonra düşmeye başlayan  $\beta$ -hCG değerleri, ancak 4. beş günlük tedavinin sonunda ihmal edilebilir seviyeye inmiştir. İlaça bağlı hiç bir yan etki gözlenmeyen bu çalışmada başlangıç  $\beta$ -hCG değeri 2340 mIU/mL'dir. Tedaviden sonra çekilen HSG'de tutulan tarafta tuba açık bulunmuştur. Literatürde EG tedavisinde aktinomisin D uygulayan başka çalışma bulunmamaktadır.

## III. SİSTEMİK TEDAVİDE RU 486 (MİFERPRİSTON) UYGULANMASI

Bir antiprogestin ajan olan RU 486 erken gebelik döneminde myometriyumun prostoglandinlere karşı hassasiyetini arttırarak abortusa neden olmakta ve 1984'den beri erken gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılmaktadır (50-52). İlk kez 1986 yılında Paris ve arkadaşları (53) aksidental olarak bir

EG olgusunda RU 486 kullanmışlardır. Erken dönemde sonlandırmak istedikleri ve intrauterin sandıkları bir olgu gerçekte tubal gebelik çıkmış ve RU 486 tedavisine cevap vermemiştir. 1986'da Kenigsberg ve arkadaşları (54), bir residüel EG olgusunda erken dönem gebeliği sonlandırmaya yeterli doz olan 650 mg'ı oral yoldan bir kerede vermiştir. Hastanın takip edildiği 7 günlük süre içinde  $\beta$ -hCG düzeyinde hiçbir düşme sağlanamadığı için mtx tedavisine geçilmiş, mtx'in 1 mg/kg/gün şeklinde 4 gün süre ile IM yoldan verilmesinden sonra  $\beta$ -hCG değerleri düşmeye başlamış ve son mtx uygulamasından 15 gün sonra ihmal edilebilir düzeye inmiştir. Takip süresince kan progesteron düzeyleri de ölçülen hastada RU 486 uygulaması esnasında progesteronda hiçbir düşme saptanamazken, mtx'den sonra  $\beta$ -hCG'ye paralel olarak bu hormonun da düştüğü gözlenmiştir.

1990'da Levin ve ark(55) gene bir erken gebelik olgusunu sonlandırmak için RU 486 kullanmışlar ve intrauterin gebeliği başarı ile abortus yaptırarak halde sonradan aynı olguda heterotopik ovarian gebelik olduğunu anlamışlardır. İntrauterin gebeliğin sonlanmasından sonra düşmeyen  $\beta$ -hCG değerleri ve abortusu takiben 29. günde sol ovarial bölgede kistik kitle görülmesi neticesinde hastaya laparaskopi yapılmış ve bu kistin ovarian gebelik olduğu anlaşılmıştır. Ovarian gebelik bu operasyon esnasında çıkarılmıştır. 1990'da Cingotti ve arkadaşları (56) bir EG olgusunda 3X200mg RU 486'yı bir gün içinde oral yoldan vermişler ve başarılı sonuç almışlardır. Literatürde EG tedavisinde RU 486 kullananlar arasında ilk kez bu grupta başarılı olmuş ve yazarlar bu tedavinin iyi sonuçlar vaad ettiğini ancak daha geniş hasta gurupları üzerinde çalışılmasının gerektiğini bildirmişlerdir.



#### IV. SİSTEMİK TEDAVİDE MONOKLONAL ANTİ-HCG ANTİKORLARIN KULLANILMASI

İlk kez 1989 yılında Frydman ve arkadaşları (57) ampuller gebelik tesbit ettikleri 3 olguda fareden hazırlanan anti hCG antikörlerini kullanmışlardır. Ig G1 yapısında olan ve HT 13 adını verdikleri bu antikörler hCG'nin alfa zincirine bağlandıklarından LH ve TSH'ya da bağlanma özelliği göstermekte idiler. Başlangıç β-HCG düzeyleri 1. hastada 35 ng/ml, 2. hastada 7ng/ml ve 3. hastada 7ng/ml bulunmuştur. HT 13,1 ve 2. hastalara sırası ile 5 ve 25 mg 125 cc. %5 Dextroz içinde, 1 saatte gidecek şekilde IV yoldan uygulanmış, 3. hastaya ise gene aynı şekilde 25 mg verilmiştir. 1. ve 2. olguda hCG seviyelerinde herhangi bir düşme saptanamadığı için operasyon yapılmıştır. 3. olguda tedavinin 13. gününe kadar hCG düzeyleri sabit kalmış, sonra düşmeye başlamış ve tedavinin 30. gününde ihmal edilebilir düzeye inmiştir. Bu olguda daha sonra çekilen HSG'de tutulan tarafta tubal açıklık gösterilmiştir. Opere olan hastalarda hCG seviyelerinin düşmemesine karşın serum progesteron ve östradiol seviyelerinde dramatik düşüşler tesbit edilmiştir. Yazarlar, çalışmaya alınan 3 hastadan ikisinde tedaviden sonra terme ulaşan 2 gebelik gözlenmesi nedeniyle HT 13 tedavisinin gelecek gebelikler üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını vurgulamışlardır.

Bu çalışmada, 3 hastada da HT 13 enjeksiyonundan sonraki ilk 24 saat içinde TSH'n önce düştüğü ancak sonra hemen yükseldiği, T3'ün tedaviden sonra 2. ve 5. günlerde geçici olarak düştüğü, ancak sonra hemen normale döndüğü, T4'ün tedaviden ektilenmediği bildirilmiştir.

#### İNTAKT EKTOPİK GEBELİKTE LOKAL YAKLAŞIM

##### 1- METHOTREXATE'İN LOKAL KULLANIMI

Mtx'in veriliş şeklide önemlidir. Zira verilen doz hangi yoldan uygulanırsa uygulansın lokal olarak trofoblastik dokuda konsantré olabilmeli ve buradaki trofoblastik dokuyu tahrip edebilmelidir. Normal trofoblastik doku malign trofoblastik dokudan daha fazla mtX'e rezistans göstermektedir. Bu nedenle de terapötik etkinin elde edilebilmesi için daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç olmaktadır (58,59). Lokal mtX uygulaması ile istenilen doku konsantrasyonuna daha çabuk ve kolay ulaşılabileceği düşünülmüştür. Ancak bazı otörlere göre bu durum tartışmalıdır. Mtx'in tek doz IM uygulaması da oldukça etkin bir tedavi olup, yüksek plazma konsantrasyonları uygulamadan 6 saat sonra elde edilebilmekte ve maksimum konsantrasyona 2. saatte ulaşılabilir. Lokal uygulamalarda ise uygulamanın 2. saatinde plazma düzeyi en yüksek konsantrasyona ulaşmakta ve bundan sonra hızla düşmektedir. 24. saatte plazma konsantrasyonu neredeyse sıfırdır. Schiff ve arkadaşları (60) lokal konsantrasyonun kısa sürmesi ve ilacın maternal plazmada çabuk kaybolması nedeni ile, tek doz IM enjeksiyonun zengin damar sistemi olan trofoblast dokusunu daha uzun süre etkisi altına alıp terapötik seviyeleri sağlayabileceğini düşünmekte iseler de bunun henüz tartışmalı bir konu olduğunu bildirmişlerdir.

İlk kez 1987'de Feichtinger ve Kemeter (61) bir ampuller gebelik olgusuna TV/US yardımı ile yaklaşarak, lokal yoldan 10 mg mtX enjekte etmişlerdir. Tedavinin 13. gününde β-hCG düzeylerinin ihmal edilebilir seviyelere indiği bu olgu lokal mtX uygulamalarının başlangıcı olmuştur. Fe-

ichtinger ve Kemeter'i (61) takiben günümüze kadar pek çok araştırıcı lokal mtx uygulamasını yan etkilerin en aza indirilmesi, lokal olarak daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılabilmesi, buna karşın sistemik tedaviye göre daha küçük dozlar verilmesi ve poliklinik şartlarında uygulanabilir olması bakımından tercih etmiştir.

### METHOTREXATE İLE LOKAL TEDAVİDE PROTOKOL

Sistemik mtx uygulamalarında olduğu gibi yazarlar lokal uygulamalarla da olgu seçiminde bazı parametrelere dikkat etmişler ve sistemik tedavideki benzer bir protokol oluşturmuşlardır.

Buna göre:

- \* Tubal gebeliğin intakt olması
- \* Kese çapının 4 cm'den küçük olması
- \* Serum  $\beta$ -hCG düzeyinin 5000-8000 mIU/mL'in altında olması
- \* Douglas boşluğunda 100 cc'de az bulunması gerekmektedir.
- \* Fetal kardiyak aktivitenin TV/US'de izlenmesi halinde olguların lokal tedaviye alınıp alınmaması konusu halen tartışılmaktadır.

Gestasyon süresi hakkındaki sınırlamalarda da yazarlar arasında bir fikir birliği yoktur.

### i. MTX İLE LOKAL TEDAVİDE TRANSVAGİNAL ULTRASON (TV/US) İLE YAKLAŞIM

Mtx ile lokal tedavi çalışmacılar tarafından 2 şekilde uygulanmıştır. İlk lokal tedavi girişiminde bulunan Feichtinger ve Kemeter (61) TV/US yaklaşımıyla mtx'i gestasyon kesesinin içine enjekte etmişlerdir. TV/US ile

yaklaşımın en olumlu yönlerinden biri de hastanın genel anestezi almamasıdır. Bazı araştırmacılar lokal anestezi yaparak TV/US ile lokal mtx tedavisi yapmışlardır. TV/US ile yaklaşım ancak ektopik gebeliğin US altında gözlemlendiği olgularda uygulanmaktadır. Oysaki bu patolojiyi US ile her zaman gözlemlemek mümkün olmamaktadır. Bu yaklaşımda yazarlar önce vaginal ultrason probunun yanından bir iğne ile gestasyon kesesi içinden 1-3 cc kadar (bazen gestasyon kesesi küçülecek kadar) sıvı aspire etmişler daha sonra iğneyi yerinden hiç çıkarmadan aynı noktaya mtx enjekte etmişlerdir (61-65). Mtx'in dozu 5-50 mg oranında olup 1-2 ml kadar serum fizyolojik içinde hazırlanmıştır. 1 mg/kg/gün olarak veren de olmuştur (62). Mtx genelde tek defada verilmiş ancak bazı araştırmacılar mtx'in lokal uygulamasını takiben 3 gün kadar IM yoldan mtx ve CRF'yi de tedaviye ilave etmişlerdir (63,66) (Tablo IV).

Bu uygulamada başarı %66.7-100 arasında değişmektedir. Başlangıç  $\beta$ -hCG değerlerine göre başarı oranları etkilenmemiştir. Örneğin; Feichtinger ve Kemeter'in (67) 9 olguluk serisinde başarısız olan olgulardan birinin  $\beta$ -hCG değeri 29.600 mIU/mL olurken Tulandi ve arkadaşları (62) başlangıç değeri 21.000 mIU/mL olan olgularda başarılı olmadığı anlaşılmaktadır (Tablo V). Tablo V'e bakıldığında bu değerler de başarı oranlarının etkilenmediği anlaşılmakla birlikte genelde başarılı olunmayan olguların o grubun en yüksek başlangıç  $\beta$ -hCG değerlerine sahip olduğu gözlenmektedir.  $\beta$ -hCG değerlerinin ihmal edilebilir düzeye inmesi için geçen süre ise 1-120 gün arasında değişmektedir. Yazarların verdiği "ortalama" değerlere göre ise bu süre 10-20 gün arasındadır (Tablo V).

Tablo IV. Bazı çalışmalara göre MTX ile lokal tedavide doz uygulama şekli ve yan etkiler.

Yazar	Olgu Sayısı	Uygulama Şekli	Uygulama Özelliği	Mtx Dozu	Mtx'e bağlı yan etkiler
Fleischinger & Kemeter (61)	1	TV/US	Salpingosentez	10 mg	Görülmedi
Leeton & Davison (84)	2	TV/US	Salpingosentez	50 mg	Görülmedi
Pansky ve ark. (68)	37	L/S	-	27 olguda 12,5 mg 10 olguda 25 mg	Görülmedi
Zakut ve ark. (66)	10	L/S	-	12,5 mg (lokal tedaviden 24 st. sonra 0,5 mg/kg mtx IM 5 gün 0,1 mg/kg CRF IM 5 gün)	1 olguda stomatit
Pansky ve ark. (72)	27	L/S	-	12,5 mg	Görülmedi
Feichtinger & Kemeter (67)	9	TV/US	Salpingosentez	10-50 mg	Görülmedi
Kooi & Kock (69)	25	L/S	Adrenalin	100 mg	Görülmedi
Kojima & ark (64)	9	L/S	Pitresin	5-25 mg	Görülmedi
Menard ve ark. (65)	17	TV/US	Salpingosentez	50 mg	Görülmedi
Lappas & Giannikodimos (73)	52	L/S	Salpingosentez	25-50 mg mtx ve 5-10mg PGF 2a	Görülmedi
Tulandi ve ark. (62)	12	TV/US	Salpingosentez	1mg/kg	Görülmedi
Thompson ve ark. (70)	18	L/S	Ompresin ve Salpingosentez	20 mg	1 olguda stomatit
Fernandez ve ark. (63)	12	TV/US	Salpingosentez	1mg/kg ve sonra 3 gün IM Mtx mg/kg ve 4 gün CRF	Görülmedi
Mattia ve ark. (71)	7	L/S	Vazopressin	12,5 mg (4 olguda 2 kez lokal tedavi yapıldı ve 25 mg mtx verildi)	Görülmedi
Groutz ve ark. (74)	10	L/S	Salpingosentez	50 mg	Görülmedi

**Tablo V.** Bazı çalışmalara göre MTX ile lokal tedavide takip süresi,  $\beta$ -hCG değerleri ve başarı oranı

Yazar	Olgu Sayısı	Başlangıç $\beta$ HCG	Hospitalizasyon süresi	İyileşme süresi	Başarı olgu sayısı	%	Başarısız olgularda ilk $\beta$ HCG değerleri
Flechtinger & Kemeter (61)	1	500IU/ml	Bildirilmemiş	13 gün	1	(100)	-
Leeton & Davison (84)	2	4900-15000 mlU/ml	12 saat	40-50 gün	2	(100)	-
Pansky ve ark. (68)	37	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	33	(89.1)	Bildirilmemiş
Zakut ve ark. (66)	10	147-5700 mlU/ml	5-6 gün	6-47 gün (ort. 14,3 gün)	8	(80)	3600 ve 5700 mlU/ml
Pansky ve ark. (72)	27	55-1860 IU/L	2-11 gün (ort 4 gün)	4-34 gün (ort. 12 gün)	24	(88.9)	460,1320 ve 1860 IU/ml
Feichtinger & Kemeter (67)	9	600-29600 mlU/ml	Ayaktan	8-28 gün	7	(77.8)	29600-1860 IU/ml
Kooi & Kock (69)	25	130-19000 mlU/ml	1-9 gün	6-37 gün	24	(96)	11.800 mlU/ml
Kojima & ark (64)	9	160-1600 mlU/ml	Bildirilmemiş	1-29 gün (ort. 11 gün)	9	(100)	-
Menard ve ark. (65)	17	58-19000 mlU/ml	Ayaktan	15 gün	13	(76.4)	14600,6060,6295 ve 300mlU/ml
Lappas & Giannikodimos (73)	52	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	15-20 gün (ort. 17 gün)	50	(96.1)	Bildirilmemiş
Tulandi ve ark. (62)	12	1593-21000 mlU/ml	4 saat	14-120 gün	9	(75)	1593-21000 mlU/ml
Fernandez ve ark. (63)	10	225-10660 mlU/ml	7 gün	10-43 gün (ort. 23,1 gün)	9	(90)	4743mlU/ml
Groutz ve ark. (74)	12	123-43000 mlU/ml	3,5 $\pm$ 2,1	28 $\pm$ 13 gün	8	(66.7)	1400-7600 mlU/ml
Thompson ve ark. (70)	18	77-57880 IU/L	Ayaktan	10-53 gün (ort. 19 gün)	17	(94.5)	57880 IU/ml
Motlo ve ark. (71)	7	15-19500 mlU/ml	24 saat	1-42 gün	4	(57.14)	19500, 1710 ve 217 mlU/ml

Tedavi esnasında mtx'e bağlı hiçbir yan etki rapor edilmemiştir. Sadece tedaviye IM mtx ve CRF ilave eden Fernandez'in (63) ve Zakut'un (66) çalışmalarında 1 hastada stomatit gözlenmiştir.

## ii. MTX İLE LOKAL TEDAVİDE LAPARASKOPİK (L/S) YAKLAŞIM

Laparoskopik yolla yaklaşım hastaya kesin tanı koyulduğu anda tedavi olanağı getirmektedir. 1989 da Pansky ve arkadaşlarını (68) takiben pek çok çalışmacı L/S yaklaşımla lokal tedavi yolunu seçmiştir. Bu uygulamada bir çok araştırmacı önce ektopik gestasyonun bulunduğu tuba duvarına ve me-

zosalpinkse, kanamayı en aza indirmek ve verilen mtx'in lokal etkinliğini maksimuma çıkarmak için 0.5-5 IU kadar vazopresin enjekte etmişlerdir (64,69,70,70) (Tablo IV). Daha sonra 2-3 cc serum fizyolojik içinde hazırladıkları 5-50mg mtx'i bu bölgeye tek bir noktadan veya 5-6 farklı noktadan azar azar uygulamışlardır. Bazı araştırmacılar ise TV/US yaklaşımında olduğu gibi sadece salpingosentez yaptıktan sonra mtx uygulamışlardır (74). Hastaların hastanede yatış süreleri 1 gün ile 11 gün arasında olmuş, iyileşme süreleri ise 1-42 gün arasında değişmiştir. İyileşme süresi "ortalama" değerleri 11-19 gün arasındadır

(65,67,71,72,73,74). Tedaviye Zakut ve arkadaşları(66) lokal tedavinin yanı sıra 5 gün 0.5 mg/kg/gün mtx ve 0.1 mg/kg/gün CRF ilave etmişlerdir. Hiç bir grupta ilaca bağlı yan etki gözlenmemiş, sadece Zakut ve arkadaşlarının (66) çalışmasında 1 hastada stomatit gözlenmiştir. Lappas ve Granokadimos (73) L/S altında mtx uyguladıkları olgulara aynı seansda 5-10 mg PGF2  $\infty$  uygulamışlardır. Bu grupta da hiç bir yan etki gözlenmemiştir (Tablo V, Tablo VI). Bu yaklaşımla başarı %57,1-100 arasında değişmektedir. Başlangıç  $\beta$ -hCG değerleri ile başarısızlık oranları arasında TV/US yaklaşımda olduğu gibi yazarlar arasında bir ortak nokta bulunmamaktadır.

Gerek TV/US ile yaklaşımda gerekse L/S ile yaklaşımda fetal kardiak aktivitenin bulunduğu olgularda yazarlar başarılı olmuşlardır. Çalışmaların ancak bir kısmında tedavi sonrası HSG çekilebilmiş ve her iki yaklaşımla da tutulan tarafta açıklık %60-100 arasında

bulunmuştur. Olguların küçük bir kısmı uzun süre takip edilebilmiş ve çoğunda intrauterin gebelik gözlenmiştir. Lokal mtx uygulamasından sonra hiç extrauterin gebelik bildirilmemiş olmakla birlikte bu takip edilen hasta sayısının azlığına bağlanabilir (Tablo VI).

### iii. HİSTEROSKOPIK VEYA FLOROSKOPIK YOLLA LOKAL METHOTREXATE UYGULAMASI

İlk defa 1990 yılında Risquez ve arkadaşları (75) selektif retrograd transservikal salpingografi yaptıkları 4 hastaya, bir kateter aracılığıyla 5-35mg mtx uygulamışlardır. Hiç bir yan etki görmemişler ve hastaların hepsinde başarılı olmuşlardır. 1992'de yine Risquez ve arkadaşları (76) fluros kopi veya USG altında 33 hastaya transservikal tubal kanülasyon yoluyla lokal olarak 50 mg mtx uygulamışlardır. Hastalardan 2 tanesi takibe gelmemiş geri kalan 31 hastanın 27'sinde tam bir rezolüsyon tespit edilmiştir (%87). Tedaviden sonra HSG çekilebilen 7 hastada tutulan tarafta tubal açıklık gösterilmiştir. 5 hastada ise daha sonra intrauterin gebelik tespit edilmiştir.

Tablo VI. Bazı çalışmalara göre lokal Mtx tedavisinden sonra tutulan tarafta tubal açıklığın gösterilmesi ve gebelik görülme oranları

Yazar	Olgu Sayısı	HSG Yapılan	Tutulan tarafta Tubal Açıklık Bulunan (%)	Tedavi Sonrası Intrauterin	Gebelik Exstruterin
Panksy ve ark (68)	37	21	19 (90.4)	6	—
Zakut ve ark (66)	10	7	7 (100)	1	—
Panksy ve ark (72)	27	7	6 (85.7)	3	—
Feidinger & Kemeter (67)	9	3	3 (100)	.	—
Kaoi & Kock (69)	25	5	3 (60)	9	—
Kojima ve ark (64)	9	9	9 (100)	1-9	—
Lappas & Gianno Kodimos (73)	52	47	43 (91)	19 (91.4)	—
Thompson ve ark (70)	18	8	8 (100)	1	—
Fernandez ve ark (63)	12	8	7 (87.5)	2	—

1992'de Goldenberg ve arkadaşları (77) bir kornual gebelik olgusunda histeroskopik yolu kullanarak tubal kanülasyon yapmış ve gebeliğin bulunduğu tarafa direkt 25 mg mtx enjekte etmiştir. Başlangıçta 1400 mIU/mL olan serum  $\beta$ -hCG değeri işlemden bir gün sonra 2000 mIU/mL'ye çıkmış ancak işlemden 2 hafta sonra 200 mIU/mL'ye inmiştir. 9. haftanın sonunda ise serum  $\beta$ -hCG düzeyi ihmal edilebilir seviyeye inmiştir. Mtx tedavisini lokal anestezi ile yaptıklarını bildiren yazarlar, hastayı sadece 48 saat hospitalize etmişler, daha sonraki takipleri ayaktan yapmışlardır.

## II. PROSTOGLANDİNLERLE LOKAL TEDAVİ

Mtx'in sistemik uygulaması ile tubal ektopik gebeliğin tedavisine başlandığı yıllarda prostoglandinlerin de bu tür gebeliklerin tedavisinde lokal olarak kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır. 1987 yılında Hahlin ve arkadaşları (78) invitro olarak yaptıkları bir çalışmada prostoglandin F2 alfa'nın ( $\text{PGF}_2\alpha$ ) tubal kasda aktiviteyi artırdığını, tubal arterde şiddetli vazokonstriksiyon yaptığını aynı zamanda korpus luteumdan progesteron salınımını artırırken hCG düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Aynı yıl Lindblom ve arkadaşları (79) 9 tubal gebelik olgusunda laparoskopik yoldan  $\text{PGF}_2\alpha$ 'yı lokal olarak enjekte etmişler ve olguların hepsinde başarılı olmuşlardır. Prostoglandinlerle lokal tedavide ele alınan kriterler lokal mtx uygulamalarındaki gibidir,

### i. PROSTOGLANDİNLERLE LOKAL TEDAVİDE LAPARASKOPİK (L/S) YAKLAŞIM

Lindblom ve arkadaşlarından (79) sonra Egarter ve Husslein (80) de L/S esnasında tanı koymuş ve aynı seansda prostoglandin

F2 alfa ( $\text{PGF}_2\alpha$ ) veya 15 Metil  $\text{PGF}_2\alpha$  (15  $\text{MPGF}_2\alpha$ )'yı lokal olarak uygulamışlardır. L/S ile yaklaşımda 0.5-1.5 mg  $\text{PGF}_2\alpha$ 'yı tubal gebeliğin içine ve korpus luteumun bulunduğu overe enjekte etmişlerdir. Lindblom ve arkadaşları (79) bu uygulamadan sonra hiçbir yan etki gözlemediklerini bildirdikleri halde Egarter ve Husslein (80) 18 olguluk çalışmalarında bir olguda atrioventriküler blok, ventriküler ekstrasistol ve hastayı akciğer ödeme sokacak kadar şiddetli hipertansiyon, diğer bir olguda ise kardiyak aritmi gözlemişlerdir. Yazarlar bu yan etkileri ilacın aksidental olarak direkt arteriel sisteme enjekte edilmesine bağlamışlardır. Bu yaklaşımla hastalar 1-2 gün hospitalize edilmiş ve iyileşme süresi 5-22 gün sürmüştür. İki çalışmada başarı sırası ile, %100 ve %88.9 olmuştur. Egarter ve Husslein (80) başarısız oldukları olgularda başlangıç  $\beta$ -hCG değerlerini bildirmemişlerdir; bu çalışmada tedavi sonrası 3 hastaya HSG çekilmiş ve hepsinde tutulan tarafta tuba açık bulunmuştur.

### ii. PROSTOGLANDİNLERLE LOKAL TEDAVİDE TRANSVAGİNAL ULTRASONLA (TV/US) YAKLAŞIM

Feichtinger ve Kemeter (67) TV/US aracılığı ile bir olguya 0.5 mg prostoglandin E2 ( $\text{PGE}_2$ ) uygulamış ve başarılı olmuştur. Ancak hastada şiddetli kusma ve kramplar gözlenmiştir. Daha sonra Fernandez ve arkadaşları (63) 9 olguda 500mg Sulproston uygulamışlar ve 6 olguda başarılı olmuşlar, sadece 1 olguda abdominal ağrıları olduğunu bildirmişlerdir (Tablo VII). Her iki çalışmada da uygulamadan önce gestasyon kesesi içinden birkaç ml sıvı aspire etmişlerdir. Hospitalizasyon süresi Fernandez ve arkadaşlarının (63) serisinde  $3.2 \pm 2.1$  gün bulunmuştur. İyileşme süreleri ise 5-28 gün

**Tablo VII.** Bazı çalışmalara göze Prostaglandinlerle lokal tedavide doz, uygulama şekli ve yan etkiler

Yazar	Olgu Sayısı	Uygulama Şekli	Uygulama Özelliği	Doz	Yan Etki
Lindblom ve ark (79)	9	L/S	Intratubal ve Ovarial enjeksiyon	0,5-1,5mg PGF <sub>2α</sub> (5 olgu) (75 µg 15 PG <sub>2α</sub> af 15PGF <sub>2α</sub> (4 olgu)	Gözlenmedi
Egarter & Hussiein (80)	18	L/S	Intratubal ve ovarial enjeksiyon	0,5-1,5mg PGF <sub>2α</sub>	Bir olguda: Atrioventriküler blok, ventriküler ekstrasistol, şiddetli hipertansiyon ve akciğer ödemi, 1 olguda: Kardiyak aritmi
Feichtinger & Kemeter (61)	1	TV/US	Salfingosentez	0,5 mg PGE <sub>2</sub>	Şiddetli kusma ve kramplar
Fernandez ve ark (63)	9	TV/US	Salfingosentez	500 µg Sulproston Sonra aynı doz 2. ve 3. günler IM yoldan	1 olguda abdominal ağrı

**Tablo VIII.** Bazı çalışmalara göze Prostaglandinlerle lokal tedavide başlangıç β-HCG değerleri, takip süresi, başarı oranı

Yazar	Olgu Sayısı	Başlangıç β-HCG	Hospitalizasyon Süresi	İyileşme Süresi	Başarılı olgu sayısı	%	Başarısız olgularda Başlangıç β-HCG değerleri
Lindblom ve ark (79)	9	40-1000 IU/L	1-2 gün	5-22 gün	9	(100)	-
Egarter & Hussiein (80)	18	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	16	(88.9)	Bildirilmemiş
Feichtinger & Kemeter (61)	1	23,000 mIU/ml	Bildirilmemiş	28 gün	1	(100)	-
Fernandez ve ark (63)	9	86-40.000 mIU/ml	3.2±2.1 gün	18.7 gün	6	(66.7)	20000-40000 mIU/ml

**Tablo IX.** Prostaglandinlerle lokal tedaviden sonra tubal açıklık ve gebelik oluşumu

Yazar	Olgu Sayısı	HSG yapılan	Tutulan Tarafda Tubal Açıklık bulunan %		Tedavi Sonrası Gebelik	
				%	Intrauterin	Ekstrauterin
Egarter & Hussiein (80)	18	3	3	(100)	-	-
Feichtinger & Kemeter (61)	1	1	1	(100)	-	-
Fernandez ve ark (63)	9	6	6	(100)	1	1

arasındadır. Bu çalışmada yazarlar başlangıç β-hCG değerleri 20.000-40.000 arasında olan olgularda başarılı olamadıklarını bildirmişlerdir (Tablo VIII).

Feichtinger ve Kemeter (67) bir olguluk çalışmalarında tutulan tarafta tubayı açık bulurken, Fernandez, ve arkadaşları (63) başarılı oldukları 6 olguda tutulan tarafı açık bulmuşlar, daha sonra bunlardan birinde int-

rauterin gebelik gözlemişlerdir (Tablo IX).

### III. POTASYUM KLORURUN LOKAL TEDAVİDE KULLANILMASI

1987'de ilk kez Robertson ve arkadaşları (81) intakt bir tubal gebelik olgusunda TV/US yardımı ile lokal yoldan KCl enjeksiyonunu denemişler ve başarılı olmuşlardır. Bunu takiben 1989'da Tritsch ve arkadaşları (82)

fetal kardiyak aktivitenin gözlemlendiği bir tübal gebelik olgusunda TV/US yardımı ile gestasyon kesesi içine 0.5 mL (2 m Eq/mL) KCl enjekte etmişlerdir. Tedaviden önceki  $\beta$ -hCG değeri 8060 mIU/mL olan olguda bu değer 55 gün sonra ihmal edilebilir düzeye inmiştir.

Hasta tedaviden sonra HSG çekilmesini kabul etmemiştir.

1993'de Oelsner ve arkadaşları (83) 2 kornual gebelik olgusunda laparaskopi gözlemi altında TV/US ile gestasyon kesesi içine 5 ml %15'lik KCl enjekte etmişlerdir. Başlangıç serum  $\beta$ -hCG değerleri 8860-9180 mIU/mL bulunmuş, bu değerlerin ihmal edilebilir düzeye inme süresi bildirilmemiş, hastalardan bir tanesi 8 gün diğeri 14 gün hospitalize edilmiştir. Bu çalışmada bir hasta tedaviden 2 ay sonra gebe kalmış ve normal bir çocuk sahibi olmuştur.

#### IV. HİPEROSMOLAR GLİKOZ SOLÜSYONUNUN LAPARASKOPİK (I/S) VEYA TRANSVAGİNAL (TV/US) UYGULANMASI

İlk kez 1989 yılında Lang ve arkadaşları (84) tarafından lokal olarak uygulanan hiperosmolar glikoz tedavisi için 9 olgu alınmıştır. %50 Glukoz solusyonu 10-20 ml kadar intakt tübal gebeliğe laparoskopik yoldan enjekte edilmiş ve hepsinde iyileşme sağlanmıştır. Başlangıç idrar  $\beta$ -hCG değerleri 5000 IU/L olan hastalarda iyileşme süresi 19 gün sürmüştür. Hiçbir hastada yan etki gözlenmemiş ve 3 hastada daha sonra çekilen HSG'de tubaların açık olduğu tesbit edilmiştir. 1990 yılında hiperosmolar glukoz

aynı gurup tarafından 16 hasta üzerinde uygulanmıştır (85). Laparaskopi altında ektopik gebelik bölgesine 10-20 ml %50'lik glikoz solüsyonu enjekte edilmiştir. Başlangıç idrar  $\beta$ -HCG değerleri 50-3000 IU/L arasında değişen olgular 4-10 gün (ort. 5.6 gün) hospitalize edilmişlerdir. Olguların hepsinde tedavi başarısı tam olmuş serum  $\beta$ -hCG değerlerinin ihmal edilebilir düzeye inmesi için geçen süre 11-40 gün (ort. 11.7 gün) olmuştur. Aynı çalışmada 15 hastaya lokal PG tedavisi uygulanmış ve takip esnasında karın ağrıları gözlenmiş ve de 13 olguda başarılı olunmuştur. PGE<sub>2</sub>'ninde laparoskopik yoldan uygulandığı bu çalışmada rezolüsyon süresi ve hastanede yatış süresi hiperosmolar glikoz gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiki bakımdan önemli bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak günümüzde intakt tübal gebeliklerin tedavisinde medikal yaklaşım giderek kabul görmektedir. Sistemik tedavide yan etkiler göz önüne alınacak olursa laparoskopik veya ultrasonografik yaklaşımla lokal tedavinin daha çok tercih edilebileceği izlenimi alınmaktadır. Hastanın operasyon riskinden uzaklaşması tedavinin olumlu yönü olurken, takip sürelerinin uzun sürmesi konuya olumsuz bakılmasına neden olmaktadır.

Medikal tedavi sonrası tübal açıklığın tam olarak gösterildiği, gebelik oranlarının bildirildiği çalışmaların az olması nedeniyle bu tür yaklaşımların daha çok hasta üzerinde ve daha uzun süre takip edilerek yapılması gerektiği kanısındayız.



## KAYNAKLAR

1. Rock JA. Ectopic pregnancy. In: Thompson JD, Rock JA eds. Te Linde's Operative gynecology, seventh edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992; 411-36.
2. Durfee RB, Pernoll ML. Early pregnancy risks. In: Pernoll ML ed. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment, seventh edition. Lebanon:Appleton & Lange .1991; 308-20.
3. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121 (5): 707-13.
4. Vasques G, Winston RML, Brosens IA. Tubal mucosa and ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90 (5): 468-74.
5. Tatum HJ, Schmidt FH. Contraceptive and sterilization practices and extrauterine pregnancy: 1 realistic perspective. *Fertil Steril* 1977; 28 (4): 407-21.
6. Medical Research Group and AFS Special Interest Group. In vitro fertilization/embryo transfer in the United States: 1985 and 1986 results from the National IVF/ET Registry. *Fertil Steril* 1988; 49: 212-20.
7. Waltes MD, Eddy C, Paverstein CJ. The contralateral corpus luteum and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 823-6.
8. Levy G, Diamond MP, De Cherney AH. Ectopic pregnancy; relationship to tubal reconstructive surgery. *Fertil Steril* 1987; 47: 543-56.
9. Levin AA, Schoenbaum SC, Stubblefield PG, et al. Ectopic pregnancy and prior induced abortion. *Am J Public Health* 1982; 72: 253-6.
10. Grimes HG, Nosal RA, Gallagher JC. Ovarian pregnancy: A series of 24 cases. *Obstet Gynecol* 1983; 61 (2): 174-80.
11. Jansen RPS, Elliott PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58 (2): 167-75.
12. Shoen JA, Nowak RJ. Repeat ectopic pregnancy: a 16-year clinical survey. *Obstet Gynecol* 1975; 45 (5): 542-6.
13. Hallatt JG. Tubal conservation in ectopic pregnancy: a study of 200 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 54: 1216-21.
14. Yang CP, Chow WH, Dailling JR, et al. Does prior infertility increase the risk of tubal pregnancy? *Fertil Steril* 1987; 48: 62-6.
15. Rustin GJS, Bagshawe KD. Gestational trophoblastic tumors. *Crit Rev Oncol-Hematol* 1985; 3: 103-42.
16. Samuelsson S, Stovall A. Laparoscopy in suspected ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1972; 51 (1): 31-5.
17. Thornburn JEK, Janson PO, Lindstedt G. Early diagnosis of ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62 (6): 543-7.
18. Skannal D, Burkman RT. Cervical pregnancy treated with MTX. A case report. *J Reprod Med* 1989; 7: 496-8.
19. Stabile I, Grudzinskas JG. Ectopic pregnancy: A review of incidence, etiology and diagnostic aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 335-47.
20. Carson SA, Stovall T, Umstot E, et al. Rising human chorionic somatomammotropin predicts ectopic pregnancy rupture following methotrexate chemotherapy. *Fertil Steril* 1989; 51: 593-7.
21. Pulkkinen MO, Jaakkola UM. Low serum progesterone levels and tubal dysfunction-A possible cause of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (2): 687-8.
22. Riss PA, Radivojevic K, Bieglmayer C. Serum progesterone and human chorionic gonadotropin in very early pregnancy: Implications for clinical management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 32 (2): 71-7.
23. Crespigny LCH de. The value of ultrasound in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 136-47.
24. Mahony BS, Filly RA, Nyberg DA, et al. Sonographic evaluation of ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 1985; 4 (5) 221-8.
25. Timor-Tritsch IE, Yeh MN, Peisner DB, et al. The use of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 (1): 157-61.
26. Weckstein LN. Current perspective on ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40 (5): 259-72.
27. DeCherney AH, Diamond MP. Laparoscopic salpingostomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70 (6): 948-50.
28. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate:

- report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37 (6): 851-2.
29. Chotiner HC. Nonsurgical management of ectopic pregnancy associated with severe hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 740-3.
30. Brandes MC, Youngs DD, Goldstein BP. Treatment of cornual pregnancy with methotrexate: Case report. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 655-7.
31. Ory SJ, Villonueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1299-306.
32. Walden PAM, Bagshawe RD. Reproductive performance of women successfully treated for gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 1108-14.
33. Shinkai N, Shiino Y, Ichinoe K. A study on reproductive function after chemotherapy of trophoblastic disease. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 1981; 33 (2): 301-4.
34. Ichinoe K, Wake N, Shinkai N, Shiina Y, Miyazaki Y, Tanaka T. Nonsurgical therapy to preserve oviduct function in patients with tubal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 484-7.
35. Sauer MV, Gorrill MJ, Rodi IA, et al. Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: an extended clinical trial. *Fertil Steril* 1987; 48(5): 752-5.
36. Stovall TG, Ling FG, Buster JE. Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1260-4.
37. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: A case report of 100 Cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 749-53.
38. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-Dose Methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 754-57.
39. Haans LCF, Kessel PH, Kock HCLV. Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24: 63-7.
40. Stovall TG, Ling FW, Smith WC, Felker R, Rasco BJ, Buster JE. Successful nonsurgical treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril* 1988; 50 (4): 672-4.
41. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990; 54 (3): 537-8.
42. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51 (3): 435-38.
43. Miyazaki Y. Non surgical therapy of ectopic pregnancy. *Hokkaido-Igaku-Zasshi* 1983; 58 (2): 132-43.
44. Rodi JA, Sauer MV, Gorrill JM, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. *Fertil Steril* 1986; 46 (5): 811-13.
45. Goldstein DP. Treatment of unruptured ectopic pregnancy with MTX with FA. Presented at 34th Annual Clinical Meeting, American Collage of Obstetricians and Gynecologists. New Orleans, 1986, May.
46. Chryssikopoulos A, Grigoriu O, Vitoratos N. Behandlung der tubargravidität mit methotrexat. *Geburtsh Frauenheilk* 1989; 49: 753-54.
47. Bengtsson G, Bryman I, Thorburn J, Lindblom B. Low-dose oral methotrexate as second-line therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (4): 589-91.
48. Di Saia DJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. Fourth Edition, St Louis: Mosby Yearbook Inc, 1993; 225.
49. Altaras M, Cohen I, Cordoba M, Ben-nun I, Ben-aderet N. Treatment of an interstitial pregnancy with actinomycin D. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1321-3.
50. Kovacs L, Sas M, Resch BA, et al. Termination of very early pregnancy by RU 486 antiprogesterone compound. *Contracep* 1984; 29 (5): 399-410.
51. Bonelli RM. Mifepristone (RU 486). *Wien Med Wochenschr* 1992; 142 (10): 38-43.
52. Thong KJ, Baird DT. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 1004-7.
53. Paris FX, Henry-Suchet J, Tequier L. The value of an antiprogesterone steroid in the treatment of extrauterine pregnancy. Preliminary results. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1986; 81:33-6.
54. Kenigsberg D, Porte J, Hull M, Spitz IM. Medical treatment of residual ectopic pregnancy: RU 486 and methotrexate. *Fertil Steril* 1987; 47(4): 702-3.

55. Levin JH, Laccarta M, Ablain G, Grimes DA, Vermesh M. Mifepristone (RU 486) failure in an ovarian heterotopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 543-4.
56. Cingotti M, Moxhon E, Gandour A. Treatment of extrauterine pregnancy with RU 486. A case report. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1990; 85(11): 631-3.
57. Frydman R, Fernandez H, Troalen F, Ghillani P, Rainhorn JD, Bellet D. Phase I clinical trial of monoclonal anti-human chorionic gonadotropin antibody in women with an ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 52 (5): 734-8.
58. Koide Y, Aoki T, Hreshchshyn MM. Effects of hormones, methotrexate and dactinomycin on benign trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109 (3): 453-6.
59. Kooi GS. Local MTX versus systemic MTX administration and the effect on trophoblast proliferation in pregnant rats. Presented at SEONS-Netherland. 1989; Published in abstract p. 31.
60. Schiff E, Shalev E, Buston M, Tsabari A, Mashiach S, Weiner E. Pharmacokinetics of methotrexate after local tubal injection for conservative treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992; 57(3): 688-90.
61. Feichtinger W, Kemeter P. Conservative treatment of ectopic pregnancy by transvaginal aspiration under sonographic control and methotrexate injection. *Lancet* 1987; 14: 381-2.
62. Tulandi T, Bret PM, Atri M, Senterman M. Treatment of ectopic pregnancy by transvaginal intratubal methotrexate administration. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (4): 627-30.
63. Fernandez H, Baton C, Lelaidier C, Frydman R. Conservative management of ectopic pregnancy: prospective randomized clinical trial of methotrexate versus prostoglandin sulprostone by combined transvaginal and systemic administration. *Fertil Steril* 1991; 55 (4): 746-50.
64. Kojima E, Abe Y, Morita M, Ito M, Hirakawa S, Momose K. The treatment of unruptured tubal pregnancy with intratubal methotrexate injection under laparoscopic control. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 723-5.
65. Menard A, Crequat J, Mandelbrot L, Hauuy JP, Madelenat P. Treatment of unruptured tubal pregnancy by local injection of methotrexate under transvaginal sonographic control. *Fertil Steril* 1990; 54: 47-50.
66. Zakut H, Sadan O, Katz A, Dreval D, Bernstein D. Management of tubal pregnancy with methotrexate. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 725-8.
67. Feichtinger W, Kemeter P. Treatment of unruptured ectopic pregnancy by needling of sac and injection of methotrexate or PG E2 under transvaginal sonography control. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 246: 85-89.
68. Pansky M, Golan A, Schneider D, et al. Tubal patency after local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Hospital practice. Lancet* 1989; 21: 967.
69. Kooi S, Kock HCLV. Treatment of tubal pregnancy by local injection of methotrexate, a report of 25 patients. *Fertil Steril* 1990; 54 (4): 580-4.
70. Thompson GR, O'shea RT, Seman E. Methotrexate injection of tubal ectopic pregnancy. A logical evolution ? *Med J Aust* 1991; 154: 469-72.
71. Mottla GL, Rulin MC, Guzick DS. Lack of resolution of ectopic pregnancy by intratubal injection of methotrexate. *Fertil Steril* 1992; 57 (3): 685-7.
72. Pansky M, Bukovsky I, Golan A, et al. Local methotrexate injection: A nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 393-6.
73. Constantinos AL, Giannokadimas GG. Treatment of unruptured tubal pregnancy by local injection of methotrexate and prostoglandin F2 $\alpha$  in 52 patients. *Fertil Steril* 1991; 56 (6): 1196-7.
74. Groutz A, Luxman D, Cohen JR, David MP. Rising B-hCG titres following laparoscopic injection of methotrexate into unruptured, viable tubal pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 287-8.
75. Risquez F, Mathieson J, Pariente D, et al. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy by retrograde selective salpingography and intraluminal methotrexate injection: work in progress. *Hum Reprod* 1990; 5 (6): 759-62.
76. Risquez F, Forman R, Moleika F, et al. Transcervical cannulation of the fallopian tube for the management of ectopic pregnancy: prospective

- multicenter study. *Fertil Steril* 1992; 58 (6): 1131-5.
77. Goldenberg M, Bider D, Oelsner G, Advan D, Mashiach SH. Treatment of interstitial pregnancy with methotrexate via hysteroscopy. *Fertil Steril* 1992; 58 (6): 1234-6.
78. Hahlin M, Bokstöm H, Lindblom B. Ectopic pregnancy: in vitro effects of prostoglandins on the oviduct and corpus luteum. *Fertil Steril* 1987; 47 (6): 935-9.
79. Lindblom B, Hahlin M, Kallfelt B, Hamberger L. Local prostoglandin F2 alpha injection for termination of ectopic pregnancy. *Lancet* 1987; 4; (1): 776-7.
80. Egarter CH, Husslein P. Treatment of tubal pregnancy by prostaglandins. *Lancet* 1988; 14 (1): 1104-5.
81. Robertson DE, Moye MA, Hansen JN, Smith W. Reduction of ectopic pregnancy by injection under ultrasound control. *Lancet* 1987; 1: 974-5.
82. Tritsch IT, Baxi L, Peisner DB. Transvaginal salpingocentesis: A new technique for treating ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 459-61.
83. Oelsner G, Admon D, Shalev E, Shalev Y, Kukia E, Mashiach SH. A new approach for the treatment of interstitial pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 59 (4): 924-5.
84. Lang PF, Weiss PA, Mayer HO, Haas GJ, Werner H. Conservative treatment of ectopic pregnancy with injection of hyperosmolar glucose solution or prostoglandin-F2 $\alpha$  prospective randomised study. *Lancet*. 1990; 14: 78-80.
85. Lang PF, Weiss PAM, Mayer HO. Local application of hyperosmolar glucose solution in tubal pregnancy. *Lancet* 1989; 2(ii): 922-3.