

# Ektopik Gebelik Tedavisinde Yeni Bir Alternatif Olarak Letrozol

## Letrozole as an Alternative Treatment for Ectopic Pregnancy

 Sabri Berkem ÖKTEN<sup>a</sup>,  Cem FİÇICIOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Acıbadem Sağlık Grubu, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, TÜRKİYE

### ÖZET

Uterin kavite dışında gelişen tüm gebeliklere ektopik gebelik denir ve en çok fallop tüplerinde izlenir. Ektopik gebelik ilk trimester maternal mortalite nedenleri arasında ilk sıradadır. Ektopik gebelik yönetimi takip, medikal tedavi veya cerrahidir. Medikal tedavi olarak günümüzde kullanılan metotreksatın yüksek yan etki profili nedeni ile araştırmacılar alternatif tedavi yöntemleri arayışına girmişlerdir. Bu amaçla ektopik gebelik tedavisinde bir aromataz inhibitörü olan letrozolün etkinliği konusu ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, ektopik, letrozol, aromataz inhibitörleri

### ABSTRACT

All pregnancies that occur outside the uterine cavity are called ectopic pregnancies which mostly observed in the fallopian tubes. Ectopic pregnancy is the leading cause of maternal mortality in the first trimester. It can be managed expectantly, medically or surgically. Due to the high side effect profile of methotrexate - which is used today for the medical treatment of ectopic pregnancy - researchers have sought alternative treatment methods. For this purpose, present data about the use of an aromatase inhibitor, letrozole, in the treatment of ectopic pregnancy was reviewed.

**Keywords:** Pregnancy, ectopic; letrozole aromatase inhibitors

**Correspondence:** Sabri Berkem ÖKTEN

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** berkemokten@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

**Received:** 10 Dec 2020

**Accepted:** 18 Feb 2021

**Available online:** 23 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2021 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Uterin kavite dışında gelişen tüm gebeliklere ektopik gebelik denir ve en çok fallop tüplerinde izlenir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1'ini oluşturmakta olup, ilk trimester maternal mortalite nedenleri arasında ilk sıradadır.<sup>1</sup> Ektopik gebelik tanısı eskiden gebeliğe bağlı gastrik bulgular, memede dolgunluk, adet gecikmesi, büyümüş bir rahim yanında tümöral oluşum palpe edilmesi, ballotman bulgusu ve vajinal mor renk değişimi gibi kriterlere göre konulmaktaydı. O dönemlerde pre-operatif olarak konulan ektopik gebelik tanılarında %20 yanlışla payı olmakla birlikte, ektopik gebelik rüptür olmadan tanısının konulması neredeyse imkansızdı.<sup>2</sup> Bu nedenle eskiden sıklıkla hayati tehlikeye neden olan ektopik gebelik, günümüzde, erken tanı ile henüz sağlık durumu bozulmadan ve hatta semptom bile vermeden tedaviye başlamanın mümkün olduğu, daha iyi seyirli bir durumdur.

Ektopik gebelik yönetimi takip, medikal tedavi veya cerrahidir. İleri hafta rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde veya rüptür durumunda cerrahi yönetim olarak salpinjektomi veya salpingostomi gerekmekte olup, erken haftalarda, rüptür olmamış ektopik gebeliklerde ilk basamak medikal tedavi tercihi metotrekstastır.<sup>3</sup>

Metotrekstat; özellikle neoplazmlarda kullanılan bir folik asit antagonistidir. Folik asidi, DNA ve RNA sentezinde ko-faktör olarak kullanılan tetrahidrofolata çeviren dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek bu etkisini gösterir. Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile trofoblast proliferasyonunu engeller ve düşüğü tetikler.<sup>4</sup> Tek veya gereklilik halinde birkaç doz olarak kullanımı ile %93'e varan başarı oranı mevcuttur.<sup>5</sup>

Her ne kadar başarılı sonuçlar verse de metotrekstat bir kemoterapi ajanıdır ve mide bulantısı, kusma, konjunktivit, stomatit, gastrit, bozulmuş karaciğer fonksiyonu, kemik iliği baskılanması ve fotosensitivite gibi oldukça fazla sayıda yan etkiye neden olabilir.<sup>4</sup> İmmun yetmezlik, anemi, trombositopeni, pulmoner hastalık varlığı, peptik ülser, hepatik veya renal bozukluklarda ve emzirmede kontraendikedir. Ayrıca rüptüre ektopik gebeliklerde, hemodinaminin stabil olmadığı durumlarda veya hCG düzeylerinin >5,000 mIU/mL olduğu ileri

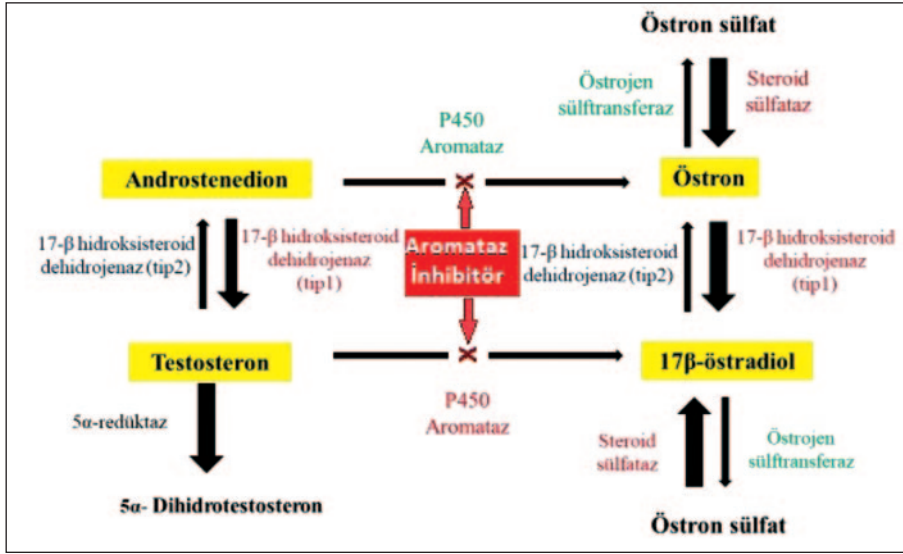
dönem ektopik gebeliklerde de endikasyonu bulunmamaktadır.<sup>5</sup> Bu nedenlerden dolayı, ektopik gebeliğin medikal tedavisinde yeni arayışlar başlamıştır.

Aromataz enzimi, kolesterolden steroid hormon üretimi sırasında androjenlerden östrojen yapımında görev alan hız kısıtlayıcı basamak olup, sitokrom p450 hemoprotein içeren enzim kompleksi ailesinin mikrozomal bir üyesidir. Aromataz enzim aktivitesi fizyolojik olarak beyin, over, meme, karaciğer ve yağ gibi dokularda bulunduğu gibi, patolojik olarak meme kanseri durumunda tümöral dokuda da görülebilmektedir.

Aromataz inhibitörleri, aromataz enziminin yarışmalı antagonistleridir. Androjenlerin, östrojenlere dönüşümünü engelleyerek serum östron, östradiol ve östron sülfat seviyelerini düşürürler (Şekil 1). Tedavide baskılama 48-72 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır.<sup>6</sup> Bu etkileri ile aromataz inhibitörleri ilk olarak meme kanseri olgularında kullanılmış ve daha sonra infertilitede ovulasyon indüksiyon ajanı olarak da kullanım alanı bulmuştur. Birinci kuşak aromataz inhibitörü olan aminoglutethimidin adrenal yetmezlik gibi yan etkileri kullanımının durmasına neden olmuş ve ardından ikinci ve üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin çıkmasına neden olmuştur.<sup>7</sup> Bu grup ilaçların gebelik risk kategorisi D olarak bildirilmiştir.

Letrozol üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri arasındadır. Östrojen üretimini baskılama özellikleriyle, meme kanserli kadınlarda uzun süredir kullanılmaktadır. Güvenliği, yüksek tolere edilebilirliği, düşük maliyeti ve minimal yan etki profili uzun yıllardır klinik kullanımda yer bulmasını sağlamıştır. Kısa süreli kullanımında ciddi yan etkilerinin görülme ihtimali oldukça azdır ve bunlar baş ağrısı (%7), bulantı (%6), yorgunluk (%5), sıcak basması (%5), perifer ödem (%6), döküntü (%2,7), uyku hali (%3,2) ve kusmadır (%3,8). Genellikle yan etkiler daha uzun süreli kullanım gerektiren meme kanserli hastalarda izlenmekte olup kemik ağrısı, sıcak basması, sırt ağrısı, bulantı ve nefes darlığı görülebilmektedir.<sup>8</sup>

Sağlıklı bir gebeliğin elde edilmesi ve sürdürülebilmesi için progesteron seviyesinin önemi bilinmektedir.<sup>1</sup> Mitwally ve ark., erken hafta gebeliklerde östrojen üretiminin baskılanması ile progesteron re-



ŞEKİL 1: Aromataz inhibitörlerinin etki mekanizması

septörlerinin de baskılanacağı ve progesteronun gebeliği sürdürücü fizyolojik etkisinin de olumsuz etkileneceği hipotezini ileri sürmüşlerdir. Östrojen sentetaz (aromataz) enzim aktivitesi baskılanıp östrojen seviyesi düşürülürse, erken hafta gebeliğin ilerlemesinin de duracağı yönündeki hipotezlerine dayanarak, ektopik gebeliklerde letrozol kullanımının etkisini araştıran bir çalışma dizayn etmişlerdir.<sup>9</sup>

Mısır'da yapılan randomize olmayan, prospektif, kohort çalışmaya 42 rüptüre olmamış tubal ektopik gebeliği olan ve letrozol veya metotreksat kullanımında bir kontraendikasyon olmayan kadın dahil edilmiştir. Her kadına tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilmiş ve tedavi yöntemini kendisinin seçmesine olanak sağlanarak her biri 14 kişiden oluşan toplam 3 farklı tedavi kolu oluşturulmuştur; letrozol, methotreksat ve salpinjektomi. Daha önce literatürde letrozol ile ektopik gebelik yönetimi olmaması nedeniyle çalışmacılar, başarısız olan (cerrahi olmak durumunda kalan) ikinci letrozol vakasında hasta toplamayı sonlandırmış (14. hasta) ve metotreksat ve cerrahi grupları da bu sayıya ulaştığında çalışmayı sonlandırmışlardır.

Letrozol grubu 10 gün boyunca günde iki kere 2,5 mg letrozol alırken, metotreksat grubuna ise tek doz 50 mg/m<sup>2</sup> intramusküler enjeksiyon uygulanmış ve tedavinin 4, 7 ve 14. günlerinde b-hCG değerle-

rine bakılmıştır. Çalışmada hemoglobin, platelet, karaciğer ve renal fonksiyon testleri yanı sıra ovarian rezerv ve fertilité değerlendirmesi amacıyla antitümlerian hormon tahlilleri bakılmıştır.

Çalışma sonuçları letrozol grubunun %86 (12/14) başarı oranı ile metotreksat grubuyla aynı etkinlikte olduğunu göstermiştir. Hatta, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da b-HCG değerlerinde letrozol grubunda metotreksat grubuna göre daha hızlı bir düşüş izlenmiştir. Metotreksat grubundaki iki hastada hemodinamide bozulma olması nedeniyle salpinjektomi uygulanmış olup, letrozol grubunda bir hastaya hemodinamide bozulma nedeniyle diğer hastaya ise 4. gün b-HCG değerinde düşme olmaması nedeniyle ameliyat kararı verilmiştir.

Metotreksat grubunda karaciğer enzimlerinde artış ile birlikte hemoglobin ve platelet değerlerindeki düşüş (7. günde) anlamlı olarak letrozol ve salpinjektomi gruplarına göre fazla izlenmiştir.

Antitümlerian hormon değerleri tedaviden 3 ay sonra değerlendirilmiş ve metotreksat grubunda letrozol ve salpinjektomi grubuna göre anlamlı olmasa da düşüş olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın randomize olmaması, tedaviye başlangıç b-HCG bazal değerinin letrozol grubunda metotreksat grubuna göre daha düşük olması (1,065 mIU/mL'ye karşı 1,415 mIU/mL), dolayısıyla belki

de bu grupta tedavisiz izlemde zaten spontan gerileme olma ihtimalinin de bulunması, çok düşük sayıda örneklem olması gibi çalışma kalitesini olumsuz etkileyen bir çok faktör olsa da, bu çalışma ileride letrozolün ektopik gebelik tedavisinde kullanılabilmesi açısından umut vadetmektedir.<sup>10</sup> Etkinlik ve güvenilirliğini belirlemek için daha çok sayıda hasta içeren, iyi standardize edilmiş randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma

ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Cem Fıçıoğlu; **Tasarım:** Sabri Berkem Ökten; **Denetleme/Danışmanlık:** Cem Fıçıoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Cem Fıçıoğlu; **Kaynak Taraması:** Sabri Berkem Ökten; **Makalenin Yazımı:** Sabri Berkem Ökten; **Eleştirel İnceleme:** Cem Fıçıoğlu.

## KAYNAKLAR

1. Van Mello NM, Mol F, Ankum WM, Mol BW, van der Veen F, Hajenius PJ. Ectopic pregnancy: how the diagnostic and therapeutic management has changed. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1066-73. [Crossref] [PubMed]
2. Eastman NJ. Williams Obstetrics. 10th ed. New York: Appleton, Century, Crofts; 1950.
3. ACOG Practice Bulletin No. 193 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):613-5. [Crossref] [PubMed]
4. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1991;77(5): 754-7. Available from: [Link]
5. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(3):638-44. [Crossref] [PubMed]
6. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2007;105(1):7-17. Available from: [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Smith IE, Fitzharris BM, McKinna JA, Fahmy DR, Nash AG, Neville AM, et al. Aminoglutethimide in treatment of metastatic breast carcinoma. *Lancet* (London, England). 1978;2(8091):646-9. [Crossref]
8. Lamb HM, Adkins JC. Letrozole. *Drugs* [Internet]. 1998;56(6):1125-40. Available from: [Crossref] [PubMed]
9. Mitwally MF, Hozayen WG, Hassanin KM, Abdalla KA, Abdalla NK. Aromatase inhibitor letrozole: a novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2020;114(2):361-6. [Crossref] [PubMed]
10. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril*. 1995;63(1):15-9. [Crossref]