

## Factors That Determine the Successful Management of Ectopic Pregnancy Through Methotrexate Injections

Baiq Ayu Rahmawati<sup>1\*</sup>, Amelia Wahyu Maharani<sup>1</sup>, Ali Ramzi<sup>1</sup>, M. Rizkinov Jumsa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

<sup>2</sup>Staf Pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

### Article History

Received : September 22<sup>th</sup>, 2023

Revised : October 18<sup>th</sup>, 2023

Accepted : October 24<sup>th</sup>, 2023

\*Corresponding Author:

**Baiq Ayu Rahmawati**,  
Program Studi Pendidikan  
Dokter, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Mataram, Mataram,  
Nusa Tenggara Barat, Indonesia;  
Email:

[baiqayurstudy@gmail.com](mailto:baiqayurstudy@gmail.com)

**Abstract:** Ectopic pregnancy is a pregnancy that occurs when the gestational sac is located outside the uterus. Methotrexate administered intramuscularly (IM) is the standard management in the therapy of ectopic pregnancies. The success of managing ectopic pregnancies using methotrexate is influenced by various factors. This literature review aims to provide related information because a sufficient understanding of the factors that affect the success of methotrexate use in ectopic pregnancies is crucial to prevent complications, reduce morbidity and mortality rates resulting from ectopic pregnancies. In this literature review we conducted a search on the National Center for Biotechnology Information (NCBI) and Google Scholar database using the search keyword factors, methotrexate, and ectopic pregnancy. The success of treating ectopic pregnancies using methotrexate is influenced by various factors, such as the initial  $\beta$ -hCG levels, the size of the ectopic mass, peritoneal fluid, maternal age, gestational age, previous spontaneous miscarriage, gravida, parity, abortion, and the percentage of a history of previous ectopic pregnancies. However, most studies have found that the primary factor influencing success is the initial  $\beta$ -hCG levels.

**Keywords:** Ectopic pregnancy, factors, methotrexate.

### Pendahuluan

Kehamilan ektopik merupakan kehamilan yang terjadi ketika kantung kehamilan berada di luar uterus. Kehamilan ektopik yang paling sering terjadi berada pada tuba fallopi yaitu sekitar 95%. Sisanya, kehamilan ektopik juga dapat terjadi di endoserviks, ovarium, bekas operasi caesar, dan abdomen (Mullany *et al.*, 2023). Angka kehamilan ektopik secara global yaitu sekitar 0,25–2,0% dari semua kehamilan. Prevalensi kehamilan ektopik di Indonesia berkisar antara 5 hingga 6 dari 1000 kehamilan (Aravianti *et al.*, 2022).

Kehamilan ektopik dapat mengalami ruptur sehingga menimbulkan gejala berupa trias klasik kehamilan ektopik yaitu nyeri abdomen, pendarahan pervagina, dan amenorea. Akan tetapi, jika kehamilan ektopik

belum mengalami ruptur, maka tidak akan timbul gejala sehingga susah dibedakan dengan kehamilan normal. Maka dari itu, perlu dilakukan diagnosis awal untuk mencegah kehamilan ektopik yang ruptur dan dapat diberikan tatalaksana yang tepat guna mencegah timbulnya komplikasi lain (Ranji, Usha Rani and Varshini, 2018).

Saat ini, diagnosis kehamilan ektopik dilakukan melalui pemeriksaan USG transvaginal, USG transabdominal, dan serum  $\beta$ -hCG. Setelah diagnosis kehamilan ektopik, dapat diberikan tatalaksana berdasarkan lokasi, usia kehamilan, dan ukuran kantung kehamilan. Tatalaksana dapat berupa medikamentosa, pembedahan, dan ekspektatif. Metotreksat yang diinjeksikan secara intramuskular (IM) merupakan tatalaksana standar dalam terapi kehamilan ektopik (Mullany *et al.*, 2023). Metotreksat merupakan

antagonis asam folat dan telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai pengobatan lini pertama kehamilan ektopik. Metotreksat dapat diberikan dengan dosis tunggal, ganda, ataupun multidosis bergantung pada kadar  $\beta$ -hCG dan temuan klinis (Ozyuncu *et al.*, 2018).

Keberhasilan penanganan kehamilan ektopik menggunakan metotreksat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kadar  $\beta$ -hCG awal, ukuran massa ektopik, dan riwayat kehamilan ektopik. Namun, sebagian besar studi menemukan bahwa faktor yang mempengaruhi keberhasilan tersebut hanyalah kadar  $\beta$ -hCG awal (Zhang *et al.*, 2020). Selain itu, kadar progesteron dan adanya darah pada rongga peritoneal juga dianggap memiliki hubungan dengan kesuksesan terapi menggunakan metotreksat. Akan tetapi, faktor-faktor ini juga masih dalam kontroversi (Mirbolouk, Yousefnezhad and Ghanbari, 2015). Oleh karena itu, pemahaman yang memadai terkait dengan faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan penggunaan metotreksat pada kehamilan ektopik sangat diperlukan untuk mencegah komplikasi yang akan ditimbulkan akibat kehamilan ektopik.

## Bahan dan Metode

Metode yang dipergunakan adalah studi literature yang terkait serta relevan dari berbagai sumber dan referensi. Difokuskan pada bahasan terkait dengan faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan injeksi metotreksat dalam penanganan kehamilan ektopik. Mesin pencarian yang dipergunakan dalam pengkajian literatur meliputi National Center for Biotechnology Information (NCBI) dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci factors, methotrexate, dan ectopic pregnancy. Referensi dipublikasikan pada PubMed, ScienceDirect, serta Researchgate. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah 10 sumber yang didapatkan dari berbagai basis data.

## Hasil dan Pembahasan

### Patofisiologi

Kehamilan ektopik merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian ibu pada trimester pertama kehamilan. Kehamilan

ektopik tuba (KET) menyumbang hampir 98% dari seluruh kehamilan ektopik. Kerusakan tuba yang disebabkan oleh penyakit radang panggul, atau lebih khusus lagi salpingitis, merupakan faktor risiko epidemiologi utama untuk KET. Kecacatan silia atau kontraksi otot untuk transportasi embrio dan lingkungan pro-inflamasi di tuba falopi yang disebabkan oleh infeksi diduga merupakan mekanisme terjadinya KET.

Adrenomedullin (ADM) adalah hormon peptida yang banyak diekspresikan di tuba falopi dengan aktivitas antiinflamasi yang kuat. Ekspresi ADM mencapai puncaknya pada fase luteal awal ketika embrio yang sedang berkembang diangkut melalui tuba falopi. ADM melakukan aktivitas biologisnya dengan mengikat reseptornya yang terdiri dari dua komponen transmembran, yaitu calcitonin-receptor-like receptor (CRLR) dan receptor-activity-modifying protein (RAMP). ADM diekspresikan di daerah apikal tuba falopi dan ekspresinya dimodulasi oleh steroid. Saluran tuba wanita yang menderita KET secara signifikan mengekspresikan lebih sedikit ADM. Karena ADM merangsang pergerakan silia dan kontraksi otot di tuba falopi, pengurangan ADM pada wanita yang menderita KET diduga mengganggu transportasi embrio di dalam tuba falopi.

Pengurangan ADM ini berkontribusi terhadap memburuknya respons pro-inflamasi makrofag tuba yang mengakibatkan produksi sitokin pro-inflamasi dan pro-implantasi IL-6 dan IL-8. Sitokin ini mengaktifkan ekspresi molekul terkait implantasi dan jalur pensinyalan yang membuat epitel tuba menjadi predisposisi perekat dan reseptif untuk implantasi embrio. Sinyal inflamasi lokal di tuba falopi tersebut dapat menciptakan kondisi permisif yang mendorong perlekatan blastokista ke epitel tuba yang menyebabkan terjadinya KET (Wang *et al.*, 2020).

### Manifestasi klinis

Kehamilan ektopik dapat diklasifikasikan berdasarkan tempat ovum yang sudah dibuahi menempel di luar rahim. Hampir 95% kehamilan ektopik ditanamkan di berbagai segmen tuba falopi dan menghasilkan kehamilan fimbrial, ampula, isthmus, atau interstitial tuba. Sisanya 5%

implan kehamilan ektopik nontubal ditanamkan di ovarium, rongga peritoneum, serviks, atau bekas luka sesar sebelumnya (Widiasari and Lestari, 2021). Penyakit tersebut dapat tidak menunjukkan gejala atau dapat menunjukkan gejala ringan seperti nyeri perut bawah, nyeri saat kencing, dan keluar keputihan yang berbau dan berwarna (Aravianti *et al.*, 2022).

Kehamilan ektopik yang belum terganggu, memiliki manifestasi klinis yang biasanya tidak khas tergantung pada kondisi umum penderita. Penderita juga jarang mengetahuinya, dan sulit bagi dokter untuk mengidentifikasi anomali dalam kehamilan tersebut sampai terjadi abortus atau ruptur tuba (Widiasari and Lestari, 2021). Saat dilakukan pemeriksaan dalam, akan terlihat pembesaran uterus yang tidak sesuai dengan usia kehamilan. Selain itu, karena konsistensi tuba yang lunak, kehamilan belum teraba pada tuba. Amenorea, nyeri perut, dan perdarahan pervaginam adalah tiga tanda klinis dari kehamilan ektopik. Ruptur kehamilan ektopik dapat menyebabkan nyeri di abdomen. Jika perdarahannya parah, nyeri bisa sampai ke abdomen. Jika darah sampai menyebar ke diafragma, nyeri juga dapat menjalar ke bahu. Penderita akan mengalami nyeri saat buang air besar (BAB) jika darahnya membentuk hematokel atau tertimbun di kavum douglas (Widiasari and Lestari, 2021).

### **Faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan injeksi metotreksat pada kehamilan ektopik**

Injeksi metotreksat digunakan dalam penanganan kehamilan ektopik (KE) dengan tujuan untuk menghentikan pertumbuhan janin di luar rahim dan memungkinkan tubuh menyerap kembali kehamilan ektopik tersebut (Pulatoglu *et al.*, 2018). Metotreksat dapat diberikan dengan dosis tunggal, ganda, ataupun multidosis bergantung pada kadar  $\beta$ -hCG dan temuan klinis (Ozyuncu *et al.*, 2018). Dua protokol yang paling umum digunakan untuk pemberian metotreksat adalah rejimen dosis tunggal dan dosis ganda (4 dosis metotreksat yang bergantian dengan leucovorin oral). Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa penggunaan rejimen dosis tunggal dikaitkan dengan tingkat kegagalan

yang lebih tinggi dibandingkan menggunakan rejimen multidosis. Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa rejimen dosis tunggal ditemukan lebih murah, memerlukan pemantauan yang kurang intensif, dan tidak memerlukan asam folinate (Pulatoglu *et al.*, 2018).

Keberhasilan penanganan kehamilan ektopik menggunakan injeksi metotreksat dipengaruhi oleh berbagai faktor (Zhang *et al.*, 2020). Kadar awal serum subunit  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) diketahui sebagai prediktor paling penting yang berkaitan dengan keberhasilan injeksi metotreksat pada kehamilan ektopik. Namun, ambang batas kadar serum  $\beta$ -hCG sebelum pengobatan yang dilaporkan dalam literatur bervariasi mulai dari 1000 IU/l hingga 5000 IU/l. Dalam sebuah penelitian menemukan bahwa nilai batas  $\beta$ -hCG untuk memprediksi kegagalan pengobatan metotreksat adalah sebesar 1362 mIU/ mL dengan sensitivitas 68,8% dan spesifisitas 71,8%.

Pasien dengan kadar  $\beta$ -hCG  $>1362$  mIU/mL memiliki tingkat kegagalan pengobatan yang lebih tinggi yaitu sebesar 23,9%, dibandingkan dengan pada pasien dengan kadar  $\beta$ -hCG lebih rendah yang memiliki tingkat kegagalan sebesar 17,9% (Pulatoglu *et al.*, 2018). Sebuah penelitian yang dilakukan di Tiongkok merekomendasikan injeksi metotreksat pada kehamilan ektopik untuk pasien dengan hemodinamik stabil dengan kadar  $\beta$ -hCG awal kurang dari 2000 IU/L (Zhang *et al.*, 2020). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa tingkat keberhasilan injeksi metotreksat adalah 100% ketika kadar  $\beta$ -hCG  $<1500$  mIU/ml, 90% ketika kadar  $\beta$ -hCG antara 1500 dan 3000 mIU/ml, dan menurun menjadi 66,7% ketika kadar  $\beta$ -hCG melebihi 3000 mIU/ml (Amudha, G. and C., 2022).

Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa ukuran massa ekopik merupakan faktor lainnya yang memengaruhi keberhasilan injeksi metotreksat dalam penanganan kehamilan ektopik. Sebuah penelitian menemukan bahwa injeksi metotreksat yang dilakukan ketika massa ektopik  $<3,5$  cm adalah memiliki keberhasilan sebesar 93%, sedangkan ketika massa ektopik  $>3,5$  cm keberhasilan injeksi metotreksat menurun menjadi hanya

sebesar 50% (Amudha, G. and C., 2022). Penelitian lain juga merekomendasikan injeksi metotreksat pada kehamilan ektopik dengan massa ekopik dengan diameter <4 cm (Zhang *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa ukuran massa ektopik yang lebih besar memiliki tingkat kegagalan injeksi metotreksat yang besar pula (Pulatoglu *et al.*, 2018). Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok yang berhasil dan gagal terhadap injeksi metotreksat pada pasien yang memiliki cairan peritonium.

Cairan peritoneum mungkin merupakan hasil dari ruptur tuba atau aborsi tuba yang dapat dideteksi dengan ultrasonografi. Dalam sebuah penelitian disebutkan bahwa tingkat kegagalan perawatan medis pada pasien dengan cairan perut yang terdeteksi oleh ultrasonografi ditemukan sebesar 37,8% (Pulatoglu *et al.*, 2018). Selain itu, beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa insiden kehamilan ektopik meningkat seiring dengan bertambahnya usia ibu. Dalam sebuah studi kasus kontrol melaporkan bahwa usia yang lebih tua adalah faktor risiko signifikan untuk kehamilan ektopik. Hipotesisnya adalah bahwa perubahan usia berkaitan dengan fungsi tuba yang dapat memperlambat pergerakan ovum dan menyebabkan implantasi tuba (Amudha, G. and C., 2022). Namun, dalam sebuah penelitian yang usia rata-rata pasiennya adalah 30,6±5,8 tahun, tidak ditemukan adanya korelasi antara keberhasilan pengobatan injeksi metotreksat pada kehamilan ektopik dengan usia ibu (Pulatoglu *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Mirbolouk *et al.*, (2015) pada pasien dengan rata-rata usia 29,34±5,57 tahun juga tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara keberhasilan injeksi metotreksat dengan usian ibu. Selain itu, penelitian lain juga menyebutkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok yang berhasil dan gagal terhadap pengobatan injeksi metorekksat dengan usia ibu (Ozyuncu *et al.*, 2018). Selain usia ibu, usia kehamilan juga merupakan salah satu faktor risiko terhadap keberhasilan injeksi metotreksat pada kehamilan ektopik. Penelitian yang dilakukan oleh Ozyuncu *et al.* menyebutkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada kelompok yang berhasil dan

gagal injeksi metotreksat dengan usia ibu. Usia kehamilan dikaitkan dengan kadar serum  $\beta$ -hCG pasien (Ozyuncu *et al.*, 2018). Namun, beberapa penelitian lainnya tidak ditemukan adanya korelasi antara keberhasilan injeksi metotreksat dengan usia kehamilan (Mirbolouk, Yousefnezhad and Ghanbari, 2015; Pulatoglu *et al.*, 2018).

Hubungan antara keguguran spontan sebelumnya dan risiko kehamilan ektopik telah dilaporkan secara bervariasi dalam beberapa penelitian. Diamati bahwa risiko kehamilan ektopik sangat tinggi pada wanita dengan tiga atau lebih keguguran. Hal ini mungkin bisa disebabkan oleh infeksi sekunder yang diakibatkan oleh keguguran spontan. Aborsi medis sebelumnya juga diamati sebagai faktor risiko untuk kehamilan ektopik (Amudha. and C, 2022). Pelitian yang dilakukan oleh Ozyuncu *et al.* menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok yang berhasil dan gagal terhadap pengobatan injeksi metoreksat dengan gravida, paritas, abortus, dan persentase riwayat kehamilan ektopik sebelumnya (Ozyuncu *et al.*, 2018).

## Kesimpulan

Keberhasilan penanganan kehamilan ektopik menggunakan metotreksat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kadar  $\beta$ -hCG awal, ukuran massa ektopik, cairan peritoneum, usia ibu, usia kehamilan, keguguran spontan sebelumnya, gravida, paritas, abortus, dan persentase riwayat kehamilan ektopik sebelumnya. Namun, sebagian besar studi menemukan bahwa faktor yang mempengaruhi keberhasilan tersebut adalah kadar  $\beta$ -hCG awal.

## Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

## Referensi

Amudha, P., G., S. & C., R. (2022) 'Analysis of risk factors and treatment outcome following methotrexate therapy in ectopic pregnancy', *International Journal of*

- Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 11(3), p. 746. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20220370.
- Aravianti, N. L. S. *et al.* (2022) 'Gambaran Kejadian Kehamilan Ektopik Terganggu', *Oksitosin : Jurnal Ilmiah Kebidanan*, 9(1), pp. 1–13. DOI: 10.35316/oksitosin.v9i1.1361.
- Mirbolouk, F., Yousefnezhad, A. & Ghanbari, A. (2015) 'Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: A retrospective study', *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 13(6), pp. 351–354. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330849/>.
- Mullany, K. *et al.* (2023) 'Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation', *Women's Health*, 19, pp. 1–13. DOI: 10.1177/17455057231160349.
- Ozyuncu, O. *et al.* (2018) 'Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancies: A Tertiary Center Experience', *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 40(11), pp. 680–685. DOI: 10.1055/s-0038-1675807.
- Pulatoglu, C. *et al.* (2018) 'Predictive Factors of Methotrexate Treatment Success in Ectopic Pregnancy: A Single Tertiary Center Study', *Northern Clinics of Istanbul*, 5(3), pp. 227–231. DOI: 10.14744/nci.2017.04900.
- Ranji, G. G., Usha Rani, G. & Varshini, S. (2018) 'Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management', *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 68(6), pp. 487–492. DOI: 10.1007/s13224-017-1075-3.
- Wang, Xia *et al.* (2020) 'Adrenomedullin insufficiency alters macrophage activities in fallopian tube: a pathophysiologic explanation of tubal ectopic pregnancy', *Mucosal Immunology*, 13(5), pp. 743–752. doi: 10.1038/s41385-020-0278-6.
- Widiasari, K. R. & Lestari, N. M. S. D. (2021) 'Kehamilan Ektopik', *Ganesha Medicine*, 1(1), pp. 20–27. DOI: 10.23887/gm.v1i1.31699.
- Zhang, J. *et al.* (2020) 'Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy', *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), pp. 1–9. DOI: 10.1186/s12884-020-03350-8.