

Servikal Ektopik Gebeliğin Metotreksat ile Konservatif Tedavisi

The Conservative Treatment of Cervical Ectopic Pregnancy with Methotrexate: Presentation of the Two Cases

Dr. Hüsnu ÇELİK,^a
Dr. Bilgin GÜRATES, ^a
Dr. Zeynep ARTAŞ,^a
Dr. Rulin DENİZ,^a
Dr. Hakan ARTAŞ^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bRadyoloji Kliniği,
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
ELAZIĞ

Geliş Tarihi/Received: 05.10.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 12.02.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hüsnu ÇELİK
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
ELAZIĞ
drhusnuceлик@gmail.com

ÖZET Servikal ektopik gebelik, yüksek maternal mortalite ile seyreden nadir bir durumdur. Bu tip ektopik gebeliğin standart bir tedavisi henüz yoktur. Son zamanlarda genç kadınlarda fertilitiyi korumak amacı ile bir çok konservatif tedavi seçeneği sunulmuş olup metotreksat bu konuda en sık kullanılan ajandır. Burada lokal ve sistemik metotreksat tedavisi ile 2 servikal ektopik gebelik olgusunun başarılı tedavisi sunulmaktadır. Yirmibir ve 32 yaşında, ilk trimesterde 2 olgu kliniğimize servikal ektopik gebeliğinin doğrulanması ve tedavisi için sevk edildi. Tanıların doğrulanmasından sonra her iki olguya, önce 50 mg/ m²/ hafta intramusküler olarak metotreksat uygulandı. Sekizinci günde tekrarlanan, β-human koryonik gonadotropin seviyelerinin, her 2 olguda da yükselmesi ve fetal kardiak aktiviteilerinin devam etmesi üzerine, intraamniyotik metotreksat verildi. Takipler sırasında, olgulardan birinde şiddetli vajinal kanama oluşması üzerine intraservikal Foley kateter ve servikal serklaj uygulandı. Metotreksat tedavisi servikal ektopik gebeliğin konservatif tedavisinde güvenli bir tedavi şeklidir ve fertilitenin korunması istenen tüm olgularda göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak olguların takiplerinde β-human koryonik gonadotropin seviyesi düşüş trendinde olsa bile, şiddetli kanamaların olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik, metotreksat

ABSTRACT Cervical pregnancy is a rare condition associated with a high maternal mortality rate. Standard recommendations for the management of this ectopic pregnancy are not available. Recently, various conservative regimens for the treatment of cervical pregnancy have been introduced to preserve fertility in young women, with methotrexate being one of the most widely used drugs. We report 2 cases of first trimester cervical pregnancy successfully treated by systemic and local methotrexate treatment. Twenty one and 32-year-old 2 women were referred to our department for confirmation and treatment of a cervical pregnancy. After the diagnosis of cervical pregnancy, methotrexate was given 50 mg/m²/weekly by intramuscular to both of them. In evaluation of 8th day, because of increase level of β-human chorionic gonadotrophin and determination of fetal cardiac activity was given same doses of methotrexate by intra-amniotic route. In one cases occurred severe vaginal bleeding during the follow up and her vaginal bleeding was stopped with application of intracervical Foley balloon catheter and cerclage. Treatment of methotrexate is reliable and it should be offered in all of cases. But, it should be considered probability of severe vaginal bleeding even during decrease levels of β-human chorionic gonadotrophin every time.

Key Words: Pregnancy, ectopic; methotrexate

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2008, 18:202-206

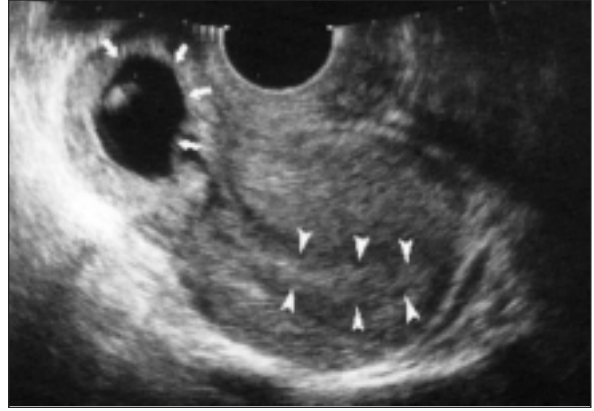
Servikal ektopik gebelik (SEG), gebeliğin ilk 3 ayında yaşamı tehdit eden hemorajik komplikasyonların sık görüldüğü nadir bir ektopik gebelik türüdür. Tüm ektopik gebeliklerin %1'inden azını oluşturmaktadır.^{1,2} Etiyolojisi bilinmemekle birlikte serviksin morfolojik anomalileri, geçirilmiş

sezaryen, uterin veya servikal cerrahi, dilatasyon ve küretaj, in vitro fertilizasyon-embriyo transferi, Asherman sendromu gibi nedenlerin sorumlu olabileceği bildirilmektedir.³ Masif kanama yapması ve kadında reproduktif fonksiyonları etkilemesi nedeniyle erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Geçmişte masif hemoraji kontrolü için histerektomi çoğu kez tek tedavi seçeneği olmasına rağmen, günümüzde transvajinal ultrasonografi (TVUS) görüntülenmesi ve β -human koryonik gonadotropin (β -hCG) düzeylerinin tespiti ile erken tanı ve metotreksat (MTX) uygulaması şeklindeki konservatif tedavi seçenekleri ön plana çıkmıştır.⁴

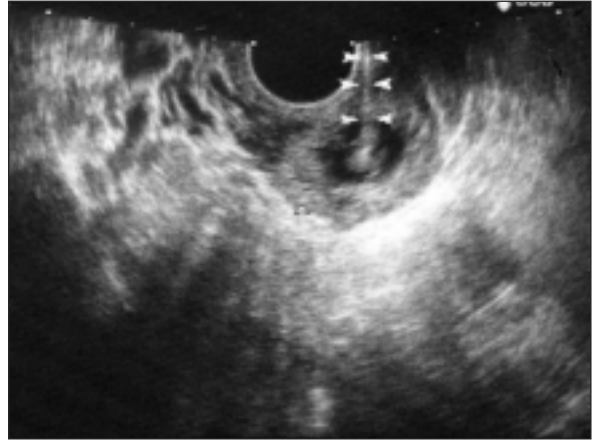
Bu çalışmamızda servikal ektopik tanısı konulan 2 olguda uygulanan konservatif tedavi yaklaşımlarımız bildirilmiştir.

OLGU 1

Yirmi bir yaşında ve G2P1 olan olgumuz vajinal kanama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Beş ay önce sezaryen ile doğum yapan hastanın anamnezinden son menstrüel periyodunda 3 hafta gecikme olduğu ve vajinal kanamasının bir gündür devam ettiği öğrenildi. Yapılan spekulom muayenesinde uterustan orta derecede bir kanama izlendi. Dijital vajinal muayenede serviksin kısaldığı ve genişlediği, eksternal osun kısmen dilate ve uterusun da kısmen yumuşak olduğu belirlendi. TVUS değerlendirmesinde endometrial kavitenin normal olduğu, intra-servikal yerleşimli 27 mm çapında gestasyonel kese ve içerisinde kardiyak aktivite izlenen 6.8 mm'lik (CRL: 6 hafta, 4 gün) embriyo bulunduğu tespit edildi (Resim 1). β -hCG 62 211 mIU/mL olarak ölçüldü ve hastaya SEG tanısı konularak kliniğe yatırıldı. Hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Tedavi olarak; haftalık 50 mg/m² intramuskuler MTX yapıldı. İlk doz sonrası 7. günde β -hCG değerinin 44 362 mIU/mL olduğu ve TVUS değerlendirmesinde kardiyak aktivitenin devam ettiği gözlemlendi. Bunun üzerine 21 G Chiba iğnesi ile TVUS eşliğinde 5 ml amniyon mayii aspire edilerek 50 mg intraamniyotik MTX uygulandı (Resim 2). İşlem sonrası 10. günde lekelenme tarzında vajinal kanaması olan hastada, β -hCG düzeyi 21 275 mIU/mL olarak ölçüldü ve TVUS kontrolünde gestasyonel kesenin görünümünün bozulduğu, kardiyak aktivitenin kay-



RESİM 1: Transvajinal ultrasonografide servikal ektopik gebelik ile uyumlu serviks yerleşimli gestasyonel kese (oklar) ile boş endometrial kavite (ok başları) izlenmektedir.



RESİM 2: Transvajinal ultrasonografi eşliğinde 21 G Chiba iğnesi (ok başları) ile gestasyonel kesenin aspirasyonu ve intraamniyotik MTX verilmesinin sonografik görünümü izlenmektedir.

bolduğu ve servikste gebeliğin olduğu alanda geniş bir hiperekojen lezyon varlığı izlendi (Resim 3). Takiplerinde serum β -hCG düzeylerinde düşme ve vajinal kanamada belirgin azalma olması nedeniyle, olgu haftalık β -hCG ve TVUS takibine alınarak taburcu edildi. Takiplerinde β -hCG düzeylerinde düşüş gösterirken ilk doz MTX uygulamasından sonraki 44. günde abondan vajinal kanama nedeniyle kliniğimize tekrar başvurdu. TVUS'de servikal bölgede hiperekojen görünümünün devam ettiği ve β -hCG düzeyinin 201 mIU/mL olduğu saptandı. Hasta ameliyathaneye alındı ve genel anestezi al-



RESİM 3: Transvajinal ultrasonografi eşliğinde intraamniyotik MTX tedavisi sonrası 10.günde servikste bozulmuş konfigürasyonda gestasyonel kese (ok başları) ve hiperekojen trofoblastik dokunun sonografik görünümü (oklar) izlenmektedir.

tında servikal kanal kürete edildikten sonra intra-servikal 18 numaralı Foley kateter yerleştirildi ve kateter balonu 15 cc serum fizyolojik ile şişirildi. Kateter hafif traksiyona alınarak tamponad sağlanması amacıyla 1 no ipek ile geçici servikal serklaj uygulanarak kanama durduruldu ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlandı. Postoperatif üçüncü günde Foley kateter çıkarıldı, serklaj süturu alındı ve kanama olmadığı görüldü. β -hCG düzeyi 62.7 mIU/mL olarak saptandı. Postoperatif 10. günde TVUS de normal serviks yapısının izlenmesi ve β -hCG düzeyinin 10 mIU/mL nin altında olması nedeniyle hasta taburcu edildi.

OLGU 2

Otuz iki yaşında, G3P2, ağrısız vajinal kanama şikayeti ile kliniğimize başvuran hastanın spekulum değerlendirilmesinde pasif tarzda uterin kanamasının olduğu izlendi. Dijital vajinal muayenede serviksin kısaldığı ve genişlediği, eksternal osun hafif dilate ve uterusun da kısmen yumuşak olduğu belirlendi. TVUS'de endometrium normal olarak değerlendirildi ve intraservikal yerleşimli, içerisinde kardiak aktiviteye sahip (CRL= 7 mm) embriyo bulunan 10 mm'lik gestasyonel kese bulunduğu tespit edildi. β -hCG düzeyi 17.383 mIU/mL olarak ölçülen ve SEG tanısı konularak klinik takibe alınan hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı ve 50 mg/m²/hafta MTX ile tedaviye başlandı. İlk doz sonrası 8. günde β -hCG düzeyinin 18 954 mIU/mL olarak ölçülmesi, TVUS de kardiak aktivitenin

devam etmesi üzerine birinci olguda olduğu gibi 21 G Chiba iğne ile TVUS eşliğinde intraamniyotik 50 mg MTX verildi. İntraamniyotik enjeksiyon sonrası 7. günde β -hCG düzeyi 3 480 mIU/mL olarak tespit edildi. TVUS de gestasyonel kesenin şeklinin bozulduğu ve kardiak aktivitenin kaybolduğu izlendi. İlk doz MTX uygulamasını takiben hastanın 33.gün değerlendirmesinde β -hCG düzeyi 262 mIU/mL olarak bulunurken, 53. günde 10 mIU/mL'nin altında olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Servikal ektopik gebelik, gebeliğin internal ostiyum düzeyinin altında implantasyonu sonucu oluşur. Rubin tarafından 1911 yılında tanımlanan kriterler bugün için yerini TVUS incelemesine bırakmış olup, günümüzde tanı TVUS ve serum β -hCG ölçümlerine dayanmaktadır.⁵ Servikal ektopik gebelik tanısında kullanılan ultrasonografi (USG), noninvaziv bir metot olup, tanı için intraservikal gestasyonel kesenin veya trofoblastik kitlenin görüntülenmesi gerekir. Bunun için en iyi görüntüleme metodu TVUS dir. Servikal ektopik gebeliğin sonografik tanı kriterleri, intraservikal yerleşimli ektopik gebelik, kapalı internal os, endoservikal dokunun trofoblastik invazyonu, embriyonel veya fetal yapıların ektopik gestasyonel kese içerisinde gösterilmesi, boş uterin kavite, desidual endometriyum, kum saati şeklinde ve intraservikal peritro-foblastik kan akımının saptanmasıdır. Gerçek SEG'in istmiko-servikal gebelikten ayrımı oldukça önemli olup kapalı internal osun gösterilmesi gereklidir.⁶ Koronal görüntülerde internal os uterin arter insersiyosu düzeyindedir. Bu nedenle eğer internal os görüntülenemiyorsa gestasyonel kese, uterin arter insersiyosunun altında olup SEG lehine değerlendirilir.⁶ Yine servikste gestasyonel kese saptandığında SEG ile spontan abortus ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. SEG'te gestasyonel kese düzgün sınırlı, ovoid şekilli ve yolk sak veya embriyo içerirken, spontan abortusta düzleşmiş ya da şekilsiz gestasyonel kese izlenir. Bu inceleme metotlarıyla tanı konulamayan olgularda, hastanın durumu stabil ise en erken bir gün sonra kontrol USG yapılır ve gestasyonel kesede değişiklik yoksa veya büyümüşse SEG lehine değerlendirilir.⁷ TVUS'de prob

ile servikse tekrarlayan kompresyonlarda endoservikal kanaldan gebelik materyalinin aşağıya doğru yer değiştirmesi olarak bilinen “kayma işareti” de ayırıcı tanıda kullanılabilir ve bu bulgu abortus lehinedir.⁸ Her 2 olgumuzda da SEG tanısı TVUS ve serum β -hCG düzeyleri ile konulmuş olup, gebelik kesesi internal os seviyesinin altında izlenmiştir. Ayırıcı tanı için herhangi bir ek incelemeye ihtiyaç duyulmamıştır.

SEG'in etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Nidasyon öncesi fertilize ovumun servikal kanala hızlı transportu, serviks ve endometriuma ait geçirilmiş cerrahiler, Asherman sendromu, dilatasyon ve küretaj, geçirilmiş sezaryen operasyonu, in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi, primer embriyo anomalileri, serviksin inflamatuvar hastalıkları ve tümörleri, multifetal gebelikler, endoservikal epitelin desidual proliferasyonu suçlanan nedenler arasındadır.^{3,6} Her 2 vakamızda, literatürde bildirilen risk faktörlerinden sadece geçirilmiş sezaryen operasyon öyküsü mevcuttu.

Servikal ektopik gebeliğin semptomları, ilk trimesterde ağrısız vajinal kanama ve küretaj esnasında aşırı kanamadır. İleri gebelik haftalarında üriner semptomlar ve karın ağrıları eşlik edebilir. Spekulum ile muayenede ödemli hipertrofik serviks ve internal os kanama izlenebilir.⁹ Bildirilen her 2 olgumuzda da başvuru semptomu ağrısız vajinal kanamayıdır. Olgularımızda serviks, gebeliğe özgü değişikliklere sahip olmakla birlikte belirgin ödem ya da hipertrofi izlenmedi.

Ultrasonografinin yaygın olarak kullanıma girmediği daha önceki yıllarda preoperatif tanı genellikle konulmadığından, aşırı kanaması olan olgular, hayat kurtarıcı olması nedeniyle histerektomi ile tedavi edilmekteydi. Günümüzde ise özellikle TVUS ile erken tanı konulabilmekte ve konservatif tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir.⁶ Konservatif tedavide sistemik veya lokal (intraamniyotik veya intraservikal) MTX tedavisi, intraamniyotik KCl enjeksiyonu, lokal prostaglandin kullanımı gibi cerrahi olmayan metotlar^{7,10,11} ve küretaj, servikal Foley kateteri ile balon tamponatı, servikal serklaj, histeroskopik rezeksiyon, bilateral uterin arter ve hipogastrik arter ligasyonu veya embolizasyonu gibi

konservatif cerrahi yöntemler literatürde önerilen bazı tedavi yaklaşımlarıdır.^{2,11,12} Ancak fertilitenin korunması istenen olgularda en sık kullanılan medikal tedavi yöntemi intramusküler MTX'tır. Bu tedavinin başarı oranı literatürde fetal kardiyak aktivasyonu olmayan vakalarda %91 iken kardiyak aktivasyonu olanlarda daha düşük olup %40'lara kadar inmektedir.¹³ β -hCG düzeyi 10.000 mIU/ml nin üzerinde olanlarda, 9 haftadan büyük gebelik yaşında ve CRL ölçümlerinin 10 mm'den büyük olması ve fetal kardiyak aktivasyon varlığında başarı oranları düşmektedir.¹⁴ Literatürde MTX dozu değişkenlik göstermektedir. Sistemik dozlar; yüksek dozlu (plus dozu 200 mg/m², 500 cc normal izotonik içerisinde olmak üzere 100 mg/m² intravenöz) ile düşük doz uzamış rejimler (1 mg/kg günde tek doz, 4 gün intramusküler) veya tek doz 50 mg/m² MTX tır.^{15,16} Folik asit (0.1 mg/kg) sistemik MTX tedavisiyle birlikte verilir. İlk doz sonrası 4. ile 7. günler arasında %15 ten daha az β -hCG düzeylerindeki düşme olması, vajinal kanamanın devam etmesi veya gestasyonel kitlede büyümenin devam etmesi durumunda tedavi tekrarlanmalıdır.¹⁷ Sistemik MTX tedavisine beklenen yanıt alınmazsa intraamniyotik 50 mg MTX veya 2 mmol/L KCl verilerek sistemik MTX'in başarı oranı artırılabilir.¹³ Her 2 olgumuzda, sistemik MTX tedavisinde başarı kriterleri elde edilememiş, bu nedenle intraamniyotik MTX uygulaması yapılmıştır.

Lokal veya sistemik MTX tedavisinde ve küretaj sonrası hastada abondan vajinal kanama mevcudiyetinde kanama kontrolü-- amacıyla çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Ushakov ve ark. servikal kanalın Foley kateter balonuyla tamponatının, olguların %92.3'de başarılı bir şekilde kanamayı durdurduğunu bildirmişlerdir.⁶ Birinci olgumuzda görülen şiddetli vajinal kanama, küretaj yapıldıktan sonra intraservikal Foley balon kateteri ve servikal serklaj kombinasyonu şeklinde bir girişim ile durdurulmuştur.

Sonuç olarak; lokal ve/veya sistemik MTX tedavisi genel durumu stabil SEG olgularında, konservatif amaçla, kolayca uygulanabilecek, fertilitiyi koruyan, başarı oranı yüksek, güvenilir bir yöntemdir. Lokal veya sistemik MTX tedavisinin başarısız olduğu olgularda konservatif cerrahi metotlar ile tedavinin başarı oranı artırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Celik C, Bala A, Acar A, Gezgin K, Akyürek C. Methotrexate for cervical pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2003;48:130-2.
2. Xu B, Wang YK, Zhang YH, Wang S, Yang L, Dai SZ. Angiographic uterine artery embolization followed by immediate curettage: an efficient treatment for controlling heavy bleeding and avoiding recurrent bleeding in cervical pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:190-4.
3. Dicker D, Feldberg D, Samuel N, Goldman JA. Etiology of cervical pregnancy. Association with abortion, pelvic pathology, IUDs and Asherman's syndrome. *J Reprod Med* 1985;30:25-7.
4. Bratta FG, Ceci O, Loizzi P. Combined intra-uterine and cervical pregnancy treated successfully with methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:173-4.
5. Rubin IC. Cervical pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1911;13:625-33.
6. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:45-59.
7. Doubilet PM, Benson CB, Frates MC, Ginsburg E. Sonographically guided minimally invasive treatment of unusual ectopic pregnancies. *J Ultrasound Med*. 2004;23:359-70.
8. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:373-80.
9. Kung FT, Chang SY. Efficacy of methotrexate treatment in viable and nonviable cervical pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1438-44.
10. Bachus KE, Stone D, Suh B, Thickman D. Conservative management of cervical pregnancy with subsequent fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:450-1.
11. Spitzer D, Steiner H, Graf A, Zajc M, Staudach A. Conservative treatment of cervical pregnancy by curettage and local prostaglandin injection. *Hum Reprod* 1997;12:860-6.
12. Mashiach S, Admon D, Oelsner G, Paz B, Achiron R, Zalel Y. Cervical Shirodkar cerclage may be the treatment modality of choice for cervical pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17:493-6.
13. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 1998;13:2636-42.
14. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1759-65.
15. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1584-7.
16. Kim TJ, Seong SJ, Lee KJ, Lee JH, Shin JS, Lim KT, et al. Clinical outcomes of patients treated for cervical pregnancy with or without methotrexate. *J Korean Med Sci* 2004;19:848-52.
17. Yoshida S, Furuhashi M, Itakura A, Furuhashi Y, Suganuma N. Conservative handling of the uterus in a 10-week cervical pregnancy case. *Nagoya J Med Sci* 1997;60:139-43.