

3 DÜŞÜK DOZ METOTREKSAT UYGULAMASI İLE TEDAVİ EDİLMİŞ KORNIAL GEBELİK OLGUSU: OLGU SUNUMU

Berna HALILOĞLU, Erdin İLTER, Figen Temelli AKIN, Selçuk ÖZDEN

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada 37 yaşında sol kornial gebeliği olan bir olguyu sunmaktayız. Hasta fertilitasını korumak istediği için öncelikle düşük doz (50 mg/m²) metotreksat injeksiyonu tedavisi uygulanmıştır. Ancak takipte, 2 doz daha uygulanması gerekmiştir. Olgumuz literatürde şimdiye kadar herhangi bir yan etki olmaksızın 3 düşük doz metotreksat ile başarıyla tedavi edilmiş ilk kornial gebelik olgusudur.

Anahtar kelimeler: düşük doz metotreksat, gebelik, kornial

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2008; Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 65- 8

SUMMARY

Cornual pregnancy successfully treated with 3 low-doses of methotrexate: a case report

We present a 37-year-old woman who was diagnosed with left cornual pregnancy. As the patient desired future fertility, she received a single dose (50 mg/m²) of methotrexate (MTX) intramuscularly. In follow-up, we had to administer two more doses of MTX. To our knowledge, this is the first cornual pregnancy case treated with 3 doses of MTX without any side effects.

Key words: cornual, low dose methotrexate, pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 5 Issue: 1 Pages: 65- 8

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Berna Haliloğlu, S.paşa cad. Mine sok. 9/13 Bahçelievler 34182 İstanbul
Tel.: (0505) 261 30 63
e-posta: bernadr23@hotmail.com

Alındığı tarih:30.06.2007, revizyon sonrası alınma: 15.08.2007, kabul tarihi: 07.09.2007

GİRİŞ

Kornual gebelikler tüm ektopik gebeliklerin %3' ünü oluşturmaktadır. Fakat bununla birlikte yüksek mortalite oranlarına sahiptir⁽¹⁾. Kornual gebelikler lokalizasyonları nedeniyle (myometrium tarafından çepeçevre kuşatıldığı için) hem tanıyı geciktirmekte, hem de ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu tip gebeliklerin alışılmış tedavisi histerektomi veya kornual rezeksiyondur⁽²⁾. Fakat özellikle son 20 yıl içinde yüksek çözünürlükte transvaginal ultrason (TVUSG) kullanımı ve seri serum β -HCG ölçümü erken tanıda büyük yarar sağlamıştır. Dolayısıyla rüptüre olmamış kornual gebeliklerin tedavisinde daha çok metotreksat (MTX) tedavisi gibi konservatif yöntemler ön plana çıkmaktadır.

Literatürde MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilen az sayıda kornual gebelik olgusu bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, tedavi protokolü olarak tekrarlayan yüksek doz MTX (1 mg/kg, 0.1 mg/kg lökoverin ile birlikte) veya tek doz MTX (50 mg/m²) rejimi uygulanmıştır^(3,4). Yüksek doz tekrarlayan MTX injeksiyonları ile ciddi yan etkiler belirtilirken, tek doz MTX uygulananlarda da rüptür bildiren çalışmalar bulunmaktadır⁽⁵⁻⁹⁾. Bununla birlikte kornual gebelik tedavisinde TVUSG eşliğinde KCl ve lokal MTX uygulamalarının da başarıyla sonuçlandığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Çalışmamızda ilk kez bir kornual gebelik vakasının tedavisinde tekrarlayan düşük doz MTX tedavisi düşünce konusu olmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuzyedi yaşında, gravida 3 parite 1 olan hasta; ilk defa polikliniğimize vaginal kanama ve sekiz haftalık adet gecikmesi şikayetleri ile başvurdu. Yapılan TVUSG incelemesinde uterus sol kornual lojda 31x33 mm çapında gestasyonel kese izlendi (Şekil 1a). Kese içinde yolk sac ve embriyo izlenmedi. Yapılan β -HCG seviyesi 16,066 mIU/ml idi. Hastanın fertilitasını korumak istemesi ve cerrahi tedaviyi reddetmesi üzerine hasta hospitalize edildi ve konservatif tedavinin olası riskleri ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Hastadan aydınlatılmış onam belgesi alındı ve 86 mg MTX (50 mg/m²) i.m. olarak tek doz halinde uygulandı. MTX tedavisine başlamadan önce yapılan karaciğer fonksiyon testleri ve trombosit sayımı

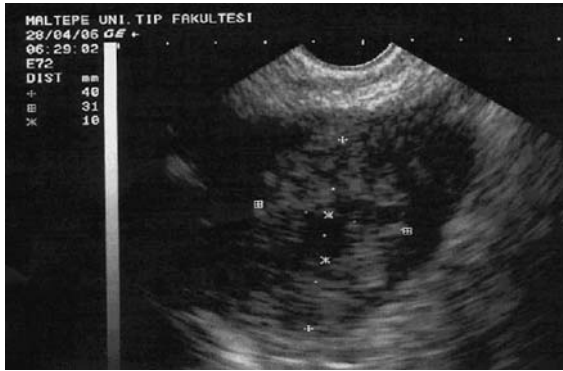
normal değerlerde idi. Tedavinin 1, 4 ve 7. günlerinde serum β -HCG seviyeleri ölçüldü. 4. gün ile 7. gün arasındaki β -HCG seviyesinin % 15'ten az düştüğünün tespit edilmesi (19,920 mIU/ml' den 18,300 mIU/ml'ye) üzerine hastaya 2. doz MTX i.m. enjeksiyon yapıldı (86 mg, 50 mg/m²) (Şekil 1b). Tedavinin başlangıcında yatırılarak tedavi edilen hasta tedavinin devamında hospitalize olmayı reddetti. Hastane masrafları ve psikolojik stress (ailesinden uzak kalma) nedeniyle hastanın takibi, gınaşırı transvaginal ultrasonografi (TVUSG) incelemesi ve serum β -HCG seviyeleri ölçümü ile yapıldı. Ayrıca hasta telefon ile günlük olarak yakından takip edildi, vaginal kanama veya karın-kasık ağrısı şikayetlerinin olması halinde hastaneye başvurması önerildi. Uygulanan 2. doz MTX injeksiyonundan sonra ölçülen 4. ve 7. günler arasındaki β -HCG seviye oranının tekrar % 15' ten az oranda düştüğü görüldü (3685 mIU/ml'den 3416 mIU/ml'ye). Aynı zamanda gestasyonel kese çapının arttığı ve 40x31 mm boyutuna ulaştığı izlendi (Şekil 1c). Hala hastanın fertilitasını koruma isteğinin devam etmesi, cerrahi girişimi reddetmesi ve hemodinamisinin stabil seyretmesi nedeniyle 3. doz MTX (86 mg, 50 mg/m²) i.m. enjeksiyon yapıldı. Yapılan takipte, hastanın β -HCG seviyeleri gittikçe düşerek 3. doz MTX'tan sonraki 24. günde normale döndü. Aynı zamanda gestasyonel kese çapı giderek küçüldü. β -HCG değerleri normal seviyeye ulaşana kadar haftalık olarak takip edildi. Bu tedavi protokolü esnasında hastaya folinik asit verilmedi. Tedavi sırasında MTX ile ilgili yan etki veya biokimyasal toksisite belirtisi görülmedi. 3 ay sonra yapılan TVUSG'da, sol korunda 21x22 mm boyutunda hiperekojen kitle saptandı. 6 ay sonra yapılan TVUSG incelemesinde ise herhangi bir anormal bulguya rastlanmadı.



Şekil 1a: MTX tedavisi öncesi TVUSG görünümü



Şekil 1b: 1. doz MTX uygulaması sonrasındaki TVUSG görünümü



Şekil 1c: 2. doz MTX uygulaması sonrasındaki TVUSG görünümü

TARTIŞMA

Kornual gebelikler maternal morbitide ve mortalitenin önemli nedenlerindendir⁽¹³⁾. Hemodinamisi stabil olmayan veya rüptür düşünülen hastalarda tedavi seçeneği olarak histerektomi veya kornual rezeksiyon yapılmaktadır. Fertilitisini koruma isteği olan rüptüre olmamış olgularda ise konservatif olarak MTX tedavisi uygulanabilir. Trofoblastların derin invazyonu, myometrium dokusuna yerleşim, artmış kan akımı ve tubal dokunun mükül tabakaya invazyonu nedeniyle MTX ile tedavide dirençle karşılaşılabilir⁽⁸⁾. Sistemik MTX tedavisinin yanı sıra alternatif tedavi metodları olarak gestayonel kese içine KCl injeksiyonu ve lokal MTX uygulamaları da bulunmaktadır⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Şimdiye kadar yapılmış çalışmaların çoğunda yüksek doz MTX'in olası yan etkilerine rağmen, kornual gebelik tedavisinde tekrarlayan yüksek doz MTX protokolü uygulanmıştır⁽⁸⁾. Tekrarlayan yüksek doz MTX kullanıldığında, yan etki insidansının % 10-50 oranında olduğu belirtilmiştir⁽⁵⁻⁷⁾. Bununla beraber, düşük doz MTX verildiğinde ise yüksek başarısızlık oranı ile rüptüre olmuş olgular yayınlanmıştır⁽⁷⁻⁹⁾. Gherman ve arkadaşları⁽⁸⁾ tek doz MTX uyguladıkları

bir olguda 21 gün sonra rüptür sebebiyle acil laparotomi gerektiğini belirtirken, Sagiv ve arkadaşları⁽⁹⁾ aynı şekilde düşük doz MTX sonrası rüptür geliştiğini ve laparoskopik kornuostomi ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca Barnhart ve arkadaşları⁽⁷⁾ da tek doz MTX tedavisinin başarısız sonuçlandığı bir kornual gebelik olgusu bildirmişlerdir.

Bu çalışmalara rağmen, tek doz MTX ile tedavi edilmiş bazı vakalarda bulunmaktadır. Limpcomb ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ 6 olguda yaptıkları tek doz MTX tedavisinde % 83.3 oranında başarı göstermişlerdir. Ayrıca, Dilbaz ve arkadaşları⁽¹⁾ tek doz MTX tedavisi ile 3 başarılı olgu bildirmişlerdir. Ek olarak, literatürde tek doz MTX ile tedavide başarısızlık olduğu zaman 2.doz MTX uygulanabileceği ifade edilmiştir. Swaim ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ yayınladıkları vakada, başlangıç dozundan 7 gün sonra uyguladıkları 2. doz ile kür sağlamışlardır.

Jermy ve arkadaşları⁽⁴⁾ ise 17 vaka ile yayınladıkları çalışmada düşük doz MTX (50 mg/m²) uygulamışlar, 16 olguda başarı sağlamışlardır (%94). Bu çalışmada, hastaların ortalama başlangıç serum β -HCG düzeyi 6451 IU (32-31,381 IU) olduğu, 6 hastada ise serum β -HCG düzeyi plato çizdiği için 2. doz MTX uygulandığı (%37.5) belirtilmiştir. 1 hastada 2. dozu takiben rüptür düşünülmüş ve acil opere edilmiş (%6.2), fakat operasyon esnasında kornual gebeliğin intact olduğu görülmüştür. Sonuçta bu çalışmada başlangıç serum β -HCG seviyesi 5000 IU'den büyük olan olgularda 2. doz MTX tedavisi ile başarı sağlandığı ifade edilmiştir. Bundan dolayı, bizim çalışmamızda 3. doz MTX gerekliliği başlangıç β -HCG seviyesinin yüksek (19,920 mIU/ml) oluşuna bağlanabilir. Fakat başlangıç β -HCG seviyelerine göre tedaviyi belirleyebilmek için daha fazla olguyla yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürdeki bu çalışmalar, özellikle gelecekteki fertilitisini korumak isteyen ve hemodinamisi stabil seyreden hastalarda, tedavi seçiminde kornual rezeksiyon veya histerektomiden ziyade MTX tedavisinin uygulanabileceğini düşündürmektedir. Bu olgularda tekrarlayan yüksek doz MTX rejimleri bir alternatif olsa da, düşük doz MTX tedavisi yan etkilerinin az olması nedeniyle daha iyi bir alternatiftir. Literatürde i.m. MTX (tekrarlayan yüksek dozlar dahil) ile tedavi edilen kornual gebeliklerdeki kümülatif başarısızlık oranı %35 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾. Bununla birlikte, optimal tedavi rejimi konusunda fikir birliği

olmaması nedeniyle bu oranın yorumlanması zordur. Literatürde şimdiye kadar sadece düşük doz MTX ile tedavi edilen olgulara bakıldığında, toplam başarısızlık oranının % 10 (3/30) olduğu görülmektedir. Bildirilen 30 olgunun 7'sinde (%23) muhtemelen başlangıçtaki yüksek β -HCG düzeylerine bağlı olarak ikinci doz gerekmiştir. Bizim olgumuz dışında, literatürde şimdiye kadar 3 düşük doz MTX uygulanarak tedavi edilen kornual gebelik olgusu bulunmamaktadır. Tablo I'de düşük doz MTX uygulanmış kornual gebeliklerin karakteristikleri özetlenmiştir.

Sonuçta; biz olgumuzda başlangıç β -HCG değeri 19,920 mIU/ml olmasına rağmen 3 kez düşük doz MTX ile yan etki olmadan başarılı ile bir kornual gebelik tedavisi gerçekleştirdik. Literatürde daha önce belirtilen olgular ve bizim olgumuz göz önüne alındığında, özellikle gelecekte fertilesini korumak isteyen ve hemodinamisi normal olan kornual gebeliklerde düşük doz MTX'in (50 mg/m^2) cerrahi tedaviye alternatif olarak uygulanabileceğini düşünmekteyiz. Bununla beraber, MTX tedavisi uygulanan tüm hastalara başarısızlık olasılığı ve acil cerrahi tedavi gerekebileceğine ilişkin bilgi verilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Dilbaz S, Katas B, Demir B, Dilbaz B. Treating cornual pregnancy with a single methotrexate injection. A report of 3 cases. J Reprod Med 2005; 50:141- 4.
- Katz DL, Barrett JP, Sanfilippo JS, Badway DM. Combined hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of cornual pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1113- 4.
- Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1759- 65.
- Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of cornual pregnancy. BJOG 2004; 111: 1283- 8.
- Brandes MC, Youngs DD, Goldstein DP, Pamley TH. Treatment of cornual pregnancy with methotrexate: Case report. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 655- 7.
- Karsdorp VHM, Van der Veen F, Schatz R, Boer-Meisel ME, et al. Successful treatment with methotrexate of five vital cornual pregnancies. Hum Reprod 1992; 7: 1164- 9.
- Barnhart K, Spandorfer S, Coutifaris C. Medical treatment of cornual pregnancy:a report of three unsuccessful cases. J Reprod Med 1997; 42: 521- 4.
- Gherman RB, Stitely M, Larrimore C, Nevin K, et al. Low-dose methotrexate treatment for cornual pregnancy. A case report. J Reprod Med 2000; 45: 142- 4.
- Sagiv R, Golan A, Arbel-Alon S, Glezerman M. Three conservative approaches to treatment of cornual pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001; 8: 154- 8.
- Oyawoye S, Chander B, Pavlovic B, Hunter J, Gadir AA. Heterotopic pregnancy: successful management with aspiration of cornual/interstitial gestational sac and instillation of small dose of methotrexate. Fetal Diagn Ther. 2003; 18: 1- 4.
- Ozgur K, Isikoglu M. Cornual heterotopic pregnancy; conservative treatment with transvaginal embryo reduction. Arch Gynecol Obstet 2005; 271: 73- 5.
- Benifla JL, Fernandez H, Sebban E, Darai E, Frydman R, Madelenat P. Alternative to surgery of treatment of unruptured interstitial pregnancy: 15 cases of medical treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 70: 151- 6.
- Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of cornual ectopic pregnancy. Fertil Steril 1999; 72: 207- 15.
- Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single dose methotrexate. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1354- 58.
- Swaim LS, Maklad NF. Cornual pregnancy managed medically: A case report. J Reprod Med 1997; 42: 312- 4.

Tablo I: Kornual gebeliklerde sistemik düşük doz (50 mg/m^2) MTX tedavisi uygulanan olguların özeti (İU: İntrauterin, *: Bizim olgumuz)

Yazar	Hasta sayısı	Gestasyonel kese çapı	β -hCG seviyesi (IU)	Başarı oranı	Prognoz
Swaim (1997)	1	Bilinmiyor	34,000	%100	2 doz ile tedavi (2 yıl sonra İU 8 haftalık gebelik)
Barnhart (1997)	1	Bilinmiyor	974	-	MTX sonrası 23. günde rüptür
Lipscomb (1998)	6	Bilinmiyor	Bilinmiyor	%83.3	-
Gherman (2000)	1	25x35x30 mm	7336	-	MTX sonrası 21. günde rüptür
Jermy (2004)	17	28x29x29 mm (ort)	32-31,381	%94	6 olguda 2 doz ile tedavi, 1 olguda laparotomi
Dilbaz (2005)	3	27x24 mm	2000-5079	%100	-
Halilolu* (2007)	1	31x33 mm	19,920	%100	3 doz ile tedavi