

Klomifen Sitratla Ovülasyon İndüksiyonu Sonrası Gelişen Heterotopik Gebelik

Heterotopic Pregnancy After Ovulation Induction with Clomiphene Citrate: Case Report

Dr. Özgür YENİEL,^a
Dr. Mete ERGENOĞLU,^a
Dr. Burak ZEYBEK,^a
Dr. Murat ULUKUS^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 25.05.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2009

Bu olgu sunumu, 7. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi (14-19 Mayıs 2009, GİRNE KKTC)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Burak ZEYBEK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
bzeybek@yahoo.com

ÖZET İntrauterin ve ekstrauterin gebeliğin birlikte bulunduğu heterotopik gebelik ender görülen bir durumdur. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin ve ovülasyon indüksiyonu protokollerinin her geçen gün artan kullanımı ile heterotopik gebelik insidansı da artmaktadır. Heterotopik gebeliklerin erken tanısı maternal- fetal mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Klomifen sitrat ile ovülasyon indüksiyonu ile oluşan, 12 haftalık çoğul gebeliği bulunan olgumuz, karın ağrısı ve halsizlik yakınması ile kliniğimize başvurdu. Yapılan transabdominal ve transvajinal ultrasonografide intraabdominal yaygın serbest sıvı ve intrauterin canlı ikiz gebelik mevcuttu. Hastanın öyküsünde peptik ulkus ve gastrointestinal kanama öyküsü bulunması nedeni ile genel cerrahi konsültasyonu yapıldı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki ile değerlendirildi. Akut batın nedeni ile laparotomi yapıldı. Sol salpenjektomi uygulandı. Operasyon sonrası gebeliğin takipleri devam etmektedir. Ovülasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde, ilk trimesterde akut batın şikâyetleri varsa heterotopik gebelik akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ektopik; klomifen; ovülasyon indüksiyonu; manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT Heterotopic pregnancy, simultaneous presence of intrauterine and extrauterine pregnancy, is a rare condition. Heterotopic pregnancy incidence is increasing with the use of assisted reproductive technologies and ovulation induction methods. The early diagnosis of heterotopic pregnancy is very important for maternal- fetal mortality and morbidity. A 12- week- pregnant woman with clomiphene citrate ovulation induction, admitted to our hospital with complaints of acute abdomen and weakness. Transabdominal and transvaginal ultrasonography (USG) revealed intraabdominal wide free fluid, intrauterine twin pregnancy with positive fetal cardiac activity. General surgery consultation was performed due to the history of peptic ulcer and gastrointestinal bleeding. The patient was also examined with magnetic resonance imaging (MRI). Laparotomy and left salpingectomy was performed. After the operation patient cured and up to now there was no adverse pregnancy outcome. As a result, if first trimester pregnancies of assisted reproductive technologies and ovulation induction admit with complaints of abdominal pain, heterotopic pregnancy must be kept in mind.

Key Words: Pregnancy, ectopic; clomiphene; ovulation induction; magnetic resonance imaging

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2010;20(1):60-3

Heterotopik gebelik intrauterin ve ekstrauterin gebeliğin birlikte görülmesidir. Literatürde heterotopik gebelik insidansı ile ilgili olarak 1/30.000 ile 1/100 arasında değişen oranlar bildirilmektedir.¹ İnsidans oranlarındaki bu farklılığın yardımcı üreme teknikleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.² Heterotopik gebelik olgularında erken tanı, maternal ve fetal risklerin azaltılması nedeni ile önemlidir.^{3,4}

Klomifen sitrat, ovülasyon indüksiyonu yapılan olgularda seçilen bir tedavi yöntemidir.^{5,6} Klomifen sitrat tedavisinde spontan siklulardan farklı olarak multifolikül gelişimine bağlı olarak, ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik gibi arzu edilmeyen sonuçlar ortaya çıkabilir.⁷ Literatürde ovülasyon indüksiyonunun yol açtığı östrojen artışı ile tubal transportun bozulmasına bağlı ektopik gebelik riskinde artış bildirilmektedir ancak klomifen sitrat ile yapılan ovülasyon indüksiyonlarının ektopik gebelik oranlarını arttırdığına dair yeterli veri yoktur.^{8,9}

OLGU SUNUMU

Otuzüç yaşında, dokuz yıllık evli, 2005 yılında sezaryen ile bir sağlıklı doğumu olan hasta, acil servise yaygın karın ağrısı, halsizlik ve bulantı şikâyetleriyle başvurdu. Son adet tarihinin 25.10.2008 olduğunu ifade eden hastaya, dış merkezde klomifen sitrat ile ovülasyon indüksiyonu yapılmıştı. Hasta daha sonra koit şemasıyla gebe kalmıştı ve son adet tarihine göre 12-13 haftalık çoğul gebeliği mevcuttu. Hastanın bilinen ek bir hastalığı veya sezaryen dışında geçirilmiş cerrahi öyküsü bulunmamaktaydı. Yapılan ilk değerlendirmede tansiyon arteriyel (TA): 90/50 mmHg, nabız 110/dk filiform, ateş: 36.5° C idi. Batın muayenesinde yaygın hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. Laboratuvar bulgularında hastanın rutin biyokimyası normaldi. Hematokrit (hct): 34.7 %, hemoglobin (hb): 11.8 g/dL, lökosit: 12.400/mm³ trombosit: 268.000/mm³ olup, protrombin zamanı (PZ) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) normaldi. Yapılan abdominal sonografide batında yaygın serbest sıvı izlendi. İzlenebildiği ölçüde batın organlarında majör patoloji yoktu ve fetal kalp aktivitesi (FHR) pozitif iki adet canlı fetus mevcuttu. Jinekolojik muayenede; spekulum bakısında portio nullipar görünümde ve temizdi. Transvajinal ultrasonografi (TV USG)'de uterin kavitede baş popo mesafesi (CRL): 44 mm olan (11 hafta 2 gün), FHR pozitif 2 adet canlı fetus izlendi. Subkoryonik kanama alanı izlenmedi ve her iki over normaldi. Geçirilmiş peptik ulkus ve gastrointestinal kanama öyküsüne bağlı olarak hastaya abdominopelvik manyetik rezonans (MR) çekildi. MR'de batın içi

serbest sıvı saptandı. Karaciğer, safra kesesi, pankreas, bağırsak ansları ve dalak normaldi. Peridüodenal sıvı izlenmesi nedeniyle duodenal ülser perforasyonu kuşkusu mevcuttu. Kontrol hemogramda hematokritin %25.5'e, hemoglobinin 8.5 g/dL'ye düşmesi ve akut batın bulgularının devamı üzerine genel cerrahi hekimleri tarafından laparotomi uygulandı. Peroperatif kadın hastalıkları ve doğum konsültasyonu istenen hastanın batın gözleminde sol tubada rüptüre ektopik gebelik izlendi. Sol salpenjektomi uygulanarak işleme son verildi. Operasyon sonrası 1 ünite eritrosit süspansiyonu verilen hastada komplikasyon gelişmedi ve hasta operasyon sonrası 5. günde taburcu edildi. Halen gebelik izlemi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Heterotopik gebelik özellikle yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebelik elde edilen olgularda daha sık görülmektedir.¹⁰ Bizim sunduğumuz olguda da sekonder infertilite nedeni ile klomifen sitrat ile ovülasyon indüksiyonu öyküsü vardı. Bu tedavi yönteminde birden fazla folikül gelişebilir. Ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik gibi sonuçların yanı sıra heterotopik gebelik ihtimali de daha az görülmesine rağmen akılda tutulmalıdır.¹¹ Tanı ve tedavide yaşanacak gecikme hem hasta açısından hem de intrauterin yerleşimli fetus açısından önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Zira ektopik yerleşimli gebelik başarıyla tedavi edildikten sonra birçok olguda intrauterin gebelik devam etmektedir. Heterotopik gebeliğin erken tanı ve tedavisi ile intrauterin gebeliğin miada ulaşma olasılığı %70 olarak bildirilmektedir.¹² Heterotopik gebelik ve ektopik gebelik olgularının teşhis ve tedavi yönünden karşılaştırıldıkları bir çalışmaya göre, heterotopik gebelik tanısını koymak mevcut intrauterin gebelik ve hiperstimüle overler nedeni ile ektopik gebeliğe göre daha zordur. Aynı çalışmada hipovolemik şok, kan transfüzyon ihtiyacı gibi maternal- fetal morbidite ve mortaliteye katkısı olan etkenler heterotopik gebelik olgularında daha fazla bulunmuştur.¹³

Heterotopik gebeliklerin çoğu ilk trimesterde tanı almaktadır. Literatürde heterotopik gebeliklerin %70'inin gebeliğin 5-8. haftasında, %20'sinin

9-10. haftada ve %10'unun 11. haftadan sonra teşhis edildiği bildirilmiştir.¹⁴ Sunulan olguda intrauterin 11-12 haftalık ikiz gebelik mevcut idi.

Heterotopik gebelik olgularında mevcut olan intrauterin gebelik ektopik gebeliğin tanısında kullanılan human koryonik gonadotropin (hCG) ve progesteron tetkikini de anlamsızlaştırmaktadır. Tanıda kullanılan radyolojik yöntem, esas olarak TV USG'dir.^{15,16} Ancak kesin güvenilir bir yöntem değildir. Literatürde TV USG'nin ektopik gebelik tanısındaki duyarlılığı %69-99 ve özgünlüğü %84-99 olarak bildirilmiştir.^{17,18} Uygunluk ve maliyet-etkinlik oranı açısından da genellikle başlangıçta kullanılan yöntemdir.¹⁹

Ektopik gebelik olgularının tanısında TV USG'ye alternatif olarak MRG yöntemi de kullanılabilir. MRG, TV USG gibi kolay ulaşılabilen bir tanı yöntemi olmamasına karşın, hem intrauterin hem ekstrauterin gebeliğin belirlenmesinde mükemmel bir yöntemdir.²⁰

MRG'nin ektopik gebelik tanısındaki avantajı implantasyon yerinin kesin lokalizasyonunu ve aktif kanama alanını tespit edebilme yeteneğidir. Tuba içerisinde tipik gebelik kesesi benzeri kistik oluşum ve genişlemiş tuba duvarı izlenebilir. Kontrastsız görüntüler belirleyici olmadığında post-kontrast görüntüler hematoma varlığında bile saptanabilen duvar kalınlaşmasının göstererek daha doğru teşhise izin verebilir.²¹ Bazen plasental dokular dilate tuba içerisinde papiller solid komponentler ya da akut kanama ile ilişkili heterojen olarak büyümüş geniş bir kitle biçiminde gösterilebilir.

Ancak gebeliğin devam etmesi arzu edilen olgularda kontrastlı MRG fetal açıdan sakıncalı olduğu dikkate alındığında, heterotopik gebelik

olgularında MRG kullanımını sınırlı şekilde yararlı olabilir.²²

Bizim olgumuzda da TV USG'de ve MRG'de ektopik yerleşimli gebelik görülemedi. Mevcut intrauterin gebelikler nedeni ile kontrast kullanılmamasının bunda etkili olduğu düşünülmektedir.

Heterotopik gebeliklerde tedavi daha çok cerrahi olmakla birlikte ve konservatif seçenekler de vardır. Ultrason eşliğinde ektopik gebelik kesesine metotreksat veya potasyum klorür tedavisi konservatif tedavi seçenekleridir. Bununla birlikte metotreksat, RU486 veya prostaglandinlerin intrauterin gebeliğe olabilecek zararlı etkilerinden dolayı kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir.²³ Laparotomi gerektiren akut olgularda intrauterin gebelik dikkate alınarak mümkün oldukça hızlı şekilde ve uterusu zarar vermeden operasyon tamamlanmalıdır. Son yıllarda artan laparoskopik kullanımı ile semptomatik heterotopik gebeliklerin teşhis ve tedavisinde laparoskopik laparotomiye göre daha çok tercih edilmektedir.²⁴ Olgumuzda ise akut batın ve hipotansiyon bulguları nedeniyle acil laparotomi tercih edilmiştir.

Sonuç olarak, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulamalarındaki ve ovülasyon indüksiyonu protokollerindeki artışla uyumlu olarak heterotopik gebelik olgularının sıklığı artmaktadır. Bu olgularda erken tanı, morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. YÜT ile oluşan ve gebelik sürecinde ovaryan hiperstimülasyon gelişen, çoğul gebelikli olgularda heterotopik gebelik olasılığı dikkate alınmalıdır. MRG'de kontrast kullanılmamak tanı değeri açısından bir dezavantaj olabilir. Ancak yüksek riskli olduğu düşünülen olgularda heterotopik gebelik olasılığı belirtilerek MRG tetkikinin yapılması erken tanıya katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Alaybeyoğlu L, Şener B, Işık Z, Cengiz S, Gökmen O. [Combined intrauterine and extrauterine pregnancy: case report]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1994;4(2):33-5.
- Schroepfel TJ, Kothari SN. Heterotopic pregnancy: a rare cause of hemoperitoneum and the acute abdomen. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(3):138-40.
- Hassiakos D, Bakas P, Pistofidis G, Creatas G. Heterotopic pregnancy at 16 weeks of gestation after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266(3): 124-5.
- Kably Ambe A, Werner von der Meden Alarcón J, García León JF, Reyes Cuervo H. [Early diagnosis of heterotopic pregnancy with viability of the intrauterine fetus. Report of two cases and review of the literature]. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:346-8.

5. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3(4):359-65.
6. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(3):323-30.
7. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2(6):483-506.
8. Grab D, Wolf A, Künzel H, Sterzik K. [Ovarian stimulation with clomiphene is not a risk factor for extrauterine pregnancy]. *Zentralbl Gynakol* 1992;114(6):289-91.
9. Bello GV, Schonholz D, Moshirpur J, Jeng DY, Berkowitz RL. Combined pregnancy: the Mount Sinai experience. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41(10):603-13.
10. Levy G, Muller G, Pigaglio O. [Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancies]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987;82(12):729-32.
11. Glassner MJ, Aron E, Eskin BA. Ovulation induction with clomiphene and the rise in heterotopic pregnancies. A report of two cases. *J Reprod Med* 1990;35(2):175-8.
12. Soriano D, Shrim A, Seidman DS, Goldenberg M, Mashiach S, Oelsner G. Diagnosis and treatment of heterotopic pregnancy compared with ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9(3):352-8.
13. Jacobson A, Galen DI. Heterotopic pregnancies and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54(1):179-80.
14. Abusheikha N, Salha O, Brinsden P. Extrauterine pregnancy following assisted conception treatment, Review. *Hum Reprod Update* 2000;6(1):80-92.
15. Sadek AL, Schiøtz HA. Transvaginal sonography in the management of ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(4):293-6.
16. Braffman BH, Coleman BG, Ramchandani P, Arger PH, Nodine CF, Dinsmore BJ, et al. Emergency department screening for ectopic pregnancy: a prospective US study. *Radiology* 1994;190(3):797-802.
17. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med* 1994;13(4):259-66.
18. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Hufel S, Timmerman D, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005;20(5):1404-9.
19. Shalev E, Yarom I, Bustan M, Weiner E, Ben-Shlomo I. Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. *Fertil Steril* 1998;69(1):62-5.
20. Levine D. Obstetric MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(1):1-15.
21. Kataoka ML, Togashi K, Kobayashi H, Inoue T, Fujii S, Konishi J. Evaluation of ectopic pregnancy by magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 1999;14(10):2644-50.
22. Nishino M, Hayakawa K, Kawamata K, Iwasaku K, Takasu K. MRI of early unruptured ectopic pregnancy: detection of gestational sac. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26(1):134-7.
23. Fernandez H, Lelaidier C, Doumerc S, Fournet P, Olivennes F, Frydman R. Nonsurgical treatment of heterotopic pregnancy: a report of six cases. *Fertil Steril* 1993;60(3):428-32.
24. Pasic R, Wolfe WM. Laparoscopic diagnosis and treatment of interstitial ectopic pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):587-8.