

Kriyoprezerve Blastokist Transferi Sonrasında Rüptüre Olmamış Bilateral Ektopik Gebelik – Olgu Sunumu

Ziya ÇEBİ¹, Akın USTA², Erkan ERDEM¹, Murat ULUG¹, Meriç KARACAN³

¹ Ota-Jinemed Hastanesi, İstanbul, Türkiye

² Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Balıkesir, Türkiye

³ İYYÜ, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul, Türkiye

Özet

Vitrifikasyon yöntemiyle kriyoprezerve edilmiş ve ardından çözülerek transfer edilmiş blastokistlerle oluşan ve rüptüre olmadan teşhis edilmiş bilateral ektopik gebelik olgusu sunumu yapılmıştır. Oligospermiye bağlı infertilite nedeniyle in vitro fertilizasyon- embriyo transferi programına alınmış 36 yaşında hastada ilk siklusda taze embriyolar transfer edilmiş ve gebelik elde edilememiştir. İkinci siklusda kriyoprezerve edilmiş iki adet blastokist çözülerek uterus içine transfer edilmiştir. Transfer sonrası, kanda β hCG ölçümü ve vaginal ultrasonografi yardımıyla ektopik gebelik tanısı konulmuştur. Yapılan laparoskopide rüptüre olmamış bilateral ektopik gebelik saptanmış ve bilateral salpingektomi uygulanmıştır. Tubaların patolojik incelemesinde koryonik villus saptanarak teşhis teyit edilmiştir. Bilateral ektopik gebelik kriyoprezerve edilmiş/çözülmüş embriyo transferi sonrasında çok nadir olarak görülen bir komplikasyondur. Kanda saptanan β hCG düzeyi ile vaginal ultrasonografi arasında bir uyumsuzluk olduğunda mutlaka ektopik gebelikten şüphelenilmeli, bu olguların bilateral olabileceği de unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, in vitro fertilizasyon

Unruptured bilateral tubal ectopic pregnancy as a complication of the transfer of cryopreserved blastocysts – A case report

Abstract

To report a case of bilateral ectopic pregnancy after the transfer of frozen-thawed blastocysts. A 36-year-old multigravida who underwent ICSI for male factor infertility was diagnosed with bilateral tubal pregnancy. Unruptured ampullary ectopic pregnancies were detected in both the right and the left Fallopian tubes, and bilateral salpingectomy was performed with laparoscopy. Pathologic examination confirmed placental villi in both tubes. Bilateral ectopic pregnancy is an extremely rare complication of frozen-thawed blastocyst transfer but high index of suspicion in the presence of discordance between β hCG level and the findings at vaginal sonogram, and the meticulous inspection of contralateral tube can be supportive in the diagnosis.

Key words: Ectopic pregnancy, in vitro fertilization

Giriş

Ektopik gebelik üreme çağındaki kadınlarda eğer tanıda gecikilirse yaşamı tehdit edebilecek bir sorundur. Spontan gebelikler içinde %1.5-2, in vitro fertilizasyon (IVF) uygulamalarında ise %1.4-9.4 arasında görüldüğü bildirilmiştir (1-3). IVF uygulamalarında ektopik gebelik riski, altında yatan temel nedenler bilinmesede, normal ilişki sonrası oluşan gebeliklere göre 2 kat daha fazladır. Ovulasyon indüksiyonu sırasında yükselen steroid hormon düzeyleri, infertil kadınlarda sıkça görülen tubal patolojiler ve embriyo transferi işlemi sırasında istenmeden embriyoların tubalara transfer

edilmesi IVF işlemlerinde ektopik gebeliğin daha fazla olmasının nedenleri olabilir. Bilateral tubal gebelik 200.000 gebelikte bir gözüktür (4) ve IVF işlemi sonrası taze embriyo transferi sonrasında 3 olgu bildirilmiştir (5-7). Dondurulmuş/çözülmüş embriyo transferi sonrasında bildirilen bir olgu literatürde bulunamamıştır. Bu olgu sunumunda, kriyoprezerve edilmiş ve çözülerek transfer edilmiş blastokistler ile ortaya çıkan bilateral tubal ektopik gebelik sunulmuş ve ilgili literatür değerlendirilmiştir.

Olgu Sunumu

Daha önceki gebeliğinden yaşayan 7 yaşında bir çocuğu olan 36 yaşındaki kadın hasta ikinci evliliğinde 2 yıllık infertilite nedeniyle hastaneye başvurdu. Sperm analizinde ağır oligoastenoteratozoospermi saptandı ve erkek faktörü endikasyonu IVF programına alındı. Tubalar ve uterin kavite histerosalpingografi ile değerlendirildi ve uterin kavite normal, bilateral Fallop tüpleri açık olarak gözlemlendi. Over rezervini gösteren testler uygulandığında FSH 6.6 IU/L, antral folikül sayısı 11 bulundu. TSH düzeyi 2.1 IU/L olarak normal sınırlar içindeydi.

Hastaya siklusun 3. Günü günde 225 IU rekombinant FSH (Gonal F, Merck) ve siklusun 6. Günü, günlük GnRH antagonist (Cetrotide 250 ug, Merck) enjeksiyonları başlandı. Üç folikül çapları 17 mm ve daha fazla olunca rekombinant hCG (Ovitrelle 250 ug, Merck) uygulandı ve 35 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Toplam 12 oosit elde edildi, 9 matür bulundu ve bunlara 3 saat sonra mikroiğneleme işlemi yapıldı. Toplam 4 embriyo blastokist dönemine kadar gelişti ve 1 blastokist transfer edilerek diğer 3 blastokist donduruldu. Embriyo transferinden 12 gün sonra kanda yapılan B-hCG testi negatif geldi.

Hastaya 2 ay sonra dondurulmuş olan blastokistlerin çözülerek transfer edilmesi planlandı. Siklusun 2. Günü estradiol hemihidrat (Estrofem tb, NovoNordisk) günde 6 mg olarak başlandı ve endometrium kalınlığı 8 mm e ulaştığında progesterone (Crine gel, %8 günde iki kez) başlandı ve 6 gün sonra 2 blastokist transfer edildi. Embriyo transferi Cook Kateter (Indiana, USA) ile mesane dolu iken abdominal ultrasonografi yardımıyla yapıldı. Önce dış kateter istmik bölgeden geçirilerek beklendi ve daha sonra embriyoların yüklenmiş olduğu iç kateter uterin kavite içine sokuldu. Kateterin ucu mid-kaviter bölgeye yerleştirildi (fundustan 1.5-2 cm aşağıya) ve iki blastokist 20 ul transfer mediumu (G2 Vitrolife, Sweden) içinde verildi. Deneyimli bir hekim tarafından yapılan transfer işlemi sonrasında 10 sn beklendikten sonra yavaşça kateter çıkartıldı. İlk olarak transferden 10 gün sonra kanda ölçülen β hCG düzeyi 72.5 IU/L ve iki gün sonra 284.6 IU/L bulundu. Transferden bir hafta sonra değer 1527 IU/L olarak saptandı ve vaginal ultrasonografik incelemede gestasyonel sac görülmedi. Hasta iki gün sonra tekrar kontrole geldi β hCG düzeyi 3100 idi, herhangi bir şikayeti yoktu ve intrauterin gestasyonel sac yine görülmedi. Aynı gün va-

ginal ultrasonografide sağ adneksiyal kitle 25x20 mm boyutlarında saptandı ve ektopik gebelik ön tanısı konuldu. Hastaya metotreksat IM uygulaması ve takip önerildi ancak hasta medikal tedaviyi reddetti daha sonraki ektopik gebelik riskini elimine etmek için laparoskopik müdahale yapılmasını istedi. Hastaya aynı gün laparoskopi uygulandı ve inspeksiyonda bilateral rüptüre olmamış 3x2 cm boyutlarında sağda ve 1.5X1 cm boyutlarında solda ampuller bölgede ektopik gebelik keseleri saptandı. Bilateral salpingektomi uygulandı ve hasta 6 saat sonra taburcu edildi. Çıkarılan tüplerin patolojik incelemesinde her iki tüpte de korionik villuslar saptandı. Hasta 1 hafta sonra kontrole geldiğinde β hCG düzeyi 24 IU/L ve 3 hafta sonra <5 IU/L bulundu.

Tartışma

IVF uygulaması ve taze embriyo transferi sonrası bilateral ektopik gebelik çok nadir görülen bir durumdur ve şimdiye kadar literatürde sadece 3 olgu bildirilmiştir (5-7). Bu sunum predispozan faktörü olmayan bir hastada dondurulmuş/çözölmüş blastokist transferi sonrası bilateral ektopik gebelik saptanan literatürdeki ilk olgudur.

IVF uygulamasına katılan hastalarda ektopik gebeliğe eğilim sağlayan faktörler araştırılmıştır. Bunlardan biri, embriyoları içeren transfer mediumun intrakaviter alana hızla injekte edilmesiyle (sprey etkisi) embriyoların tubalara kaçarak orada implante olmasıdır. Embriyo transferinde implantasyon olasılığını arttırmak ve ektopik gebelik riskini en aza indirmek için çeşitli teknikler denenmektedir, ancak hangi tekniğin en iyi olduğu net değildir. Transfer sonrası kateterin hemen çıkartılmasıyla 20 sn bekleyerek çıkartılmasını karşılaştıran bir çalışmada gebelik ve ektopik gebelik oranları benzer bulunmuştur (8). Embriyo transferinin fundustan uzak yapılmasının ektopik gebeliğin önlenmesi açısından yararlı olacağı saptanmıştır. Fundustan uzaklık arttıkça ektopik gebelik oranının düştüğü bildirilmiştir (9).

Transfer mediumunun yüksek miktarda kullanılması sıvı içinde embriyoların hareketini artırarak tubalara kaçışı kolaylaştırabilir. Bu nedenle transfer mediumun düşük volümde kullanılması ektopik gebelik riskini düşürebilir (2). Sunulan bu olguda 20 uL transfer mediumu kullanılmış ve transferden sonra 10 sn beklendikten sonra kateter dışarıya çıkartılmıştır.

Kateterin ucunun nerede durması gerektiği konusunda yapılan bir çalışmada fundusun 2 cm aşağısında lokalize edilmesi ile mid-kaviter transfer arasında ektopik gebelik oranları benzer bulunmuştur (10). Kullanılan kültür mediumlarını karşılaştıran bir çalışmada ise G5 plus (%3.9) ve Global grup (%4.0) kullanılanlarda G5 grubuna göre (%3.0) ektopik gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur (11).

Tubal patolojisi olan kadınlarda IVF-ET işlemleri sırasında ektopik gebelik riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (2,12). Bu olgularda tubalara giden embriyoların fizyolojik şartlarda tekrar kavite içine dönmesi gerekirken dönememesi ve tubalarda takılarak yerleşmesinin ektopik gebelik gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Ovulasyon indüksiyonu sırasında artmış olan steroid hormon düzeylerinin tubal motiliteyi etkilediği bilinmektedir (1). Bu nedenle taze embriyo transferi sikluslarına göre dondurulmuş embriyo transferi sikluslarında ektopik gebelik oranları daha düşük bulunmuştur (13-15). Ovaryan stimülasyon yapılan hastalarda ektopik gebelik oranları dondurulmuş embriyo transferi sikluslarına göre daha yüksek bildirilmiştir (12). Bazı çalışmalarda ise ektopik gebelik oranları donmuş embriyo transferi siklusları ile taze embriyo transferi sikluslarında benzer bulunmuştur (3,16,17).

Blastokist transferi olgularında uterus kontraktilesinin 3. Gün transferlerine göre daha azalmış olacağı ve blastokistin çapının da 8 hücreli embriyodan daha büyük olduğu için ektopik gebelik riskinin daha düşük olacağı bildirilmiştir (18,19). Buna karşın bölünme dönemindeki embriyolara göre blastokistin implantasyon potansiyelinin daha yüksek olması ektopik gebeliği arttıran bir risk faktörü olabilir (2). Ayrıca bir çalışmada dondurulmuş iki blastokist transferinin bir embriyo transferine göre ektopik gebelik oranını daha arttırdığı (%4.4 e karşın %1.2) bildirilmiştir (20). Bazı çalışmalarda 3. Gün embriyo transferi ile blastokist transferi karşılaştırılmış ve ektopik gebelik oranları benzer bulunmuştur (21,22).

Endometrial kalınlık ile ektopik gebeliği karşılaştıran bir çalışmada endometriumun 9 mm den daha ince olduğu olgularda, 12 mm den daha fazla olan olgulara göre ektopik gebelik riskinin 4 kat daha fazla arttığı bildirilmiştir (23). Endometrium kalınlığı arttıkça fundustan servikse doğru peristaltizm artmakta bu da ektopik gebelik riskini düşürürken plasenta previa riskini arttırmaktadır.

Ektopik gebelik erken teşhis edildiğinde medikal olarak

da tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle sunulan olguda hastaya önce medikal tedavi önerilmiştir. Medikal tedavi sonrası ektopik gebelik oranı Fallop tüpünün korunduğu cerrahi yaklaşıma göre ektopik gebelik tekrarlama riskini 1.6 kat artırmaktadır (24).

Embriyo transferi dolu mesane altında yapılmaktadır ve bunun da kavite içine transfer edilen sıvının tüplere gidişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Dolu mesane ile yapılan embriyo transferinin normal mesane ile yapılanlara göre ektopik gebelik riskini arttırdığı bildirilmiştir (3).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada daha önce sezaryen ameliyatı olmanın, aşırı over yanıtının, konvansiyonel in vitro fertilizasyonunun (ICSI ye göre) ve GnRH-agonist ile oosit maturasyonunun ektopik gebelik için bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (25). Bu nedenle ovaryan hiperstimülasyon nedeniyle GnRH-agonist ile tetiklenen hastalarda ektopik gebelik riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Kriyoprezerve embriyo transferi sikluslarında bilateral ektopik gebelik çok nadir rastlanan bir komplikasyondur. Kanda saptanan β hCG düzeyi ile vaginal ultrasonografi arasında bir uyumsuzluk olduğunda mutlaka ektopik gebelik ekarte edilmeli, bu olguların bilateral olabileceği de unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures, *Obstet Gynecol* 107:595, 2006.
2. Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(3):202-7
3. Cheng LY, Lin PY, Huang FJ, Kung FT, Chiang HJ, Lin YJ ve ark. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):541-5.
4. Jønler M1, Rasmussen KL, Lundorff P. Coexistence of bilateral tubal and intrauterine pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(9):750-2.
5. Ghaffari F1, Eftekhari Yazdi P, Kiani K. A case report of bilateral tubal ectopic pregnancy following day 5 embryo transfer. *Arch Med Sci*. 2011;31;7(6):1087-8.
6. Hugues J, Olszewska B, Dauvergne P, Bulwa S, Cedrin-Durnerin I. Two-step diagnosis of bilateral ectopic pregnancy after in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12(7):460-2.
7. Klipstein S, Oskowitz SP. Bilateral ectopic pregnancy after transfer of two embryos. *Fertil Steril*. 2000;74(5):887-8.
8. Arvas A., Karacan M., Uluğ M, Cebi Z, Camlibel T. A 20-Second Wait or Immediate Withdrawal of the Catheter Following Ultrasound-guided Blas-



- tocyst Transfer” *The Journal of Reproductive Medicine*. 2017; 62:7-8; 401-6
9. Pope CS, Cook EK, Arny M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril*. 2004 ;81(1):51-8.
 10. Kwon H, Choi DH, Kim EK. Absolute position versus relative position in embryo transfer: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:78
 11. Lin S, Li R, Zheng X, Chi H, Ren X, Yang R ve ark. Influence of embryo culture medium on incidence of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1442-5.
 12. Bu Z, Xiong Y, Wang K, Sun Y. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6-year, single-center study. *Fertil Steril*. 2016; pii: S0015-0282(16)30008-5.
 13. Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1966-9.
 14. Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1490-4.
 15. Londra L, Moreau C, Strobino D, Garcia J, Zacur H, Zhao Y. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization: differences between fresh and frozen-thawed cycles. *Fertil Steril*. 2015;104(1):110-8.
 16. Check JH, Choe JK, Katsoff B, Krotec JW, Nazari A. Ectopic pregnancy is not more likely following fresh vs frozen embryo transfer. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(2):95-6.
 17. Jun SH, Milki AA. Ectopic pregnancy rates with frozen compared with fresh blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2007;88(3):629-31.
 18. Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, Olivennes F, Schonauer LM, Frydman R. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers. *Hum Reprod*. 2001;16:1115–1119.
 19. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*. 2001;76:863–870.
 20. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Ohara M, Kawamura T. Clinical outcome of frozen blastocyst transfer; single vs. double transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(11-12):531-4.
 21. Smith LP, Oskowitz SP, Dodge LE, Hacker MR. Risk of ectopic pregnancy following day-5 embryo transfer compared with day-3 transfer. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(4):407-13.
 22. Milki AA, Jun SH. Ectopic pregnancy rates with day 3 versus day 5 embryo transfer: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2003;7;3(1):7.
 23. Rombauts L, McMaster R, Motteram C, Fernando S. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2846-52.
 24. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, de Bekker-Grob EW, Essink-Bot ML, ve ark. Salpingotomy or salpingectomy in tubal ectopic pregnancy: what do women prefer? *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):687-93.
 25. Weiss A, Beck-Fruchter R, Golan J, Lavee M, Geslevich Y, Shalev E. Ectopic pregnancy risk factors for ART patients undergoing the GnRH antagonist protocol: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;23;14:12.