

## Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve doğal ilişki sonrası ender görülen heterotopik gebelik

*Heterotopic pregnancy, which is rare after ovulation induction with clomiphene citrate and timed intercourse*

İlyas Turan, Ümit Çabuş, Veysel Fenkci

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hatalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli*

### Özet

İntrauterin ve ekstrauterin gebeliğin aynı anda birlikte bulunmasına heterotopik gebelik adı verilir. İnsidansı doğal ilişkiyle 1/30000 iken yardımcı üreme teknikleri sonrasında 1/100 e kadar ulaşmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu yöntemlerinden Klomifen sitrat normal östrojenize oligo-ovulasyonlu ve subfertillerde seçilen bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi birden fazla folikül gelişmesine, ovaryan hiperstimülasyona ve çoğul gebeliğe neden olmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu sonrası artan östrojen seviyesi tubal transportu bozmakta ve ektopik gebelik riskini arttırmaktadır. Biz olgumuzda klomifen sitrat indüksiyonu ve doğal ilişki sonrası ender görülen heterotopik gebeliğin teşhisinin zorluklarını, güncel tanı ve tedavi yöntemlerini, sonlanan veya devam eden tüm ilk trimester gebeliklerde pelvik ve adneksiyel yapılarının klinik ve ultrasonografik olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamayı amaçladık.

*Pam Tıp Derg 2018;11(2):169-172*

**Anahtar sözcükler:** Ovulasyon indüksiyonu, Klomifen sitrat, Heterotopik gebelik

### Abstract

The condition of the coexistence of intrauterine and extrauterine pregnancies is called as heterotopic pregnancy. The incidence is 1/30000 with natural conception and increases up to 1/100 with assisted reproductive techniques (ART). Clomiphene citrate, a drug for ovulation induction, is used as a treatment approach for the patients with oligo-ovulation and subfertility with normal estrogen levels. This treatment may lead to the development of more than one follicle, ovarian hyperstimulation and multiple gestations. Increased estrogen level after ovulation induction disrupts tubal transport and increases ectopic pregnancy risk. In our case, we aimed to emphasize the difficulties of diagnosing heterotopic pregnancy, which is rare after ovulation induction with clomiphene citrate and timed intercourse, current diagnosis and treatment methods, as well as the importance of clinical and ultrasonographic evaluation of pelvic and adnexial structures of all terminated or ongoing first trimester pregnancies.

*Pam Med J 2018;11(2):169-172*

**Key words:** Ovulation induction, Clomiphene citrate, Heterotopic pregnancy

### Giriş

İntrauterin ve ekstrauterin gebeliğin aynı anda birlikte bulunmasına heterotopik gebelik adı verilir. İnsidansı doğal konsepsiyon ile 1/30000 iken yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonrasında 1/100 e kadar ulaşmaktadır [1,2]. Dolayısıyla bu durum günümüzde daha sık heterotopik gebelik vakasıyla karşılaşacağımız anlamına gelmektedir. İlk kez Duverney tarafından 1708 yılında, rüptüre ektopik gebelik nedeniyle ölen ve aynı zamanda intrauterin gebeliği olan hastada otopsi bulgusu olarak tanımlanmıştır [3].

Ovulasyon indüksiyonu yöntemlerinde kullanılan Klomifen Sitrat, normal östrojenize oligo-ovulasyonlu (ovulasyonun seyrek olması) ve subfertillerde (çocuk sahibi olma yeteneği normale oranla az olan kişiler) seçilen bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi birden fazla folikül gelişmesine, ovaryan hiperstimülasyona ve çoğul gebeliğe neden olmaktadır [4]. Ovulasyon indüksiyonu sonrası artan östrojen seviyesi tubal transportu bozmakta ve ektopik gebelik riskini arttırmaktadır. Klomifen Sitrat kullanımı ile ektopik gebelik oranının hafifçe arttığını bildiren görüşlerin yanı sıra böyle bir ilişki olduğunu söylemek için yeterli bilgi olmadığını

Ümit Çabuş

Yazışma Adresi:Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hatalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli.

e-mail: umitcabus@gmail.com

Gönderilme tarihi: 09.08.2017

Kabul tarihi: 02.02.2018

savunan görüşler de vardır [3,5]. Ovulasyon indüksiyonu protokollerinden, Klomifen sitrat ve Human Menopozal Gonadotropinin (HMG) birlikte kullanıldığı invitro fertilizasyon (IVF) tedavilerinde ektopik gebelik sıklığının arttığı da bildirilmiştir [5].

Biz olgumuzda Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve doğal ilişki sonrası ender görülen heterotopik gebeliğin teşhisinin zorluklarını, güncel tanı ve tedavi yöntemlerini; sonlanan veya devam eden tüm ilk trimester gebeliklerin pelvik ve adneksiyel yapılarının klinik ve ultrasonografik olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamayı amaçladık.

### Olgu Sunumu

27 yaşında, dört yıllık evli, öncesinde üç kez 7 haftalık düşükle sonuçlanan gebelik hikayesi olan hasta, on dört aydır gebe kalamama ve çocuk istemi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın tüm rutin tetkikleri ve trombofili paneli çalışıldı. Hastanın eşinin sperm analizi normaldi. Yapılan tetkikler sonucunda polikistik over sendromu (PCOS) tanısı konuldu. Çocuk istemi olan hastaya adetiyle uyumlu olarak Klomifen Sitrat indüksiyonu başlanıp doğal ilişki önerildi. Hastanın bir sonraki kontrol muayenesinde alınan laboratuvar tetkiklerinde human Chorionic Gonadotropin (beta hCG) pozitifliği ve ultrasonografik (USG) değerlendirmesinde de gebelik kesesi izlendi. Hasta sekizinci gebelik haftasında vajinal kanama şikayeti ile başvurdu. Yapılan ultrasonografide endometriyal kavite içerisinde düzensiz bir gebelik kesesi izlendi ancak fetal yapılar görülemedi. Her iki adneks normal olarak değerlendirildi. Beta hCG değeri 4337 mIU/ml idi. Abortus insipiens (önlenebilir düşük) tanısı konulup, hastaya dilatasyon ve küretaj (D/C) yapılarak alınan materyal frozen kesit inceleme için patolojiye gönderildi. Patolojik inceleme sonucu "intrauterin gebelikte uyumlu gebelik ürünleri izlenmiştir" olarak yorumlandı. Hastanın serviste yapılan takiplerinde beta hCG değerlerinin seri olarak düşmesi ve genel durumunun iyi olması nedeniyle taburcu edilip kontrol poliklinik muayenesi önerildi.

Taburculuğunun on yedinci gününde şiddetli karın ağrısı ve akut batın tablosuyla başvuran hastanın yapılan muayenesinde batında yaygın hassasiyet, defans ve rebound tespit edildi. Ultrasonografik incelemede ise Douglas boşluğunda (rahim arkasında bulunan

anatomik boşluk) ve batın içinde yaygın sıvı koleksiyonu, sağ adnekte kistik kitle yapısı izlendi. Hemoglobin (Hb) 7.9 g/dl, beta hCG 926 mIU/ml olarak tespit edildi. Hipotansiyon ve taşikardisi olan hasta akut batın nedeniyle acil operasyona alındı. Gözlemlenilen batın içerisinde yaygın kanama, sağ tuba uterinada rüptür ve kanamalı ektopik gebelik odağı izlendi. Hastaya sağ salpenjektomi (tuba uterinanın cerrahi olarak çıkarılması) yapıldı. Alınan materyal patolojik incelemeye gönderildi ve sonuç "sağ tubal ektopik gebelik materyali" olarak yorumlandı. Hastanın servisteki takiplerinde genel durumunun düzelmesi ve beta hCG değerlerinin 135 mIU/ml'e gerilemesi üzerine hasta şifa ile taburcu edildi. Taburculuk sonrası kontrollerinde beta hCG değerleri sıfırlandı ve herhangi bir problem izlenmedi.

### Tartışma

Heterotopik gebelik farklı gestasyonların farklı anatomik lokalizasyonlarda birlikte bulunması durumudur. Heterotopik gebelik tubal, ovaryan, abdominal, servikal veya kornual yerleşimli olabilir. Birden fazla ektopik gebelik odağı şeklinde olabileceği gibi eş zamanlı intrauterin gebelik de bulunabilir [6,7]. Bizim olgumuzda heterotopik gebelik tubal yerleşimliydi.

Heterotopik gebelik risk faktörleri ektopik gebelik risk faktörleriyle aynıdır. Çok sayıda risk faktörü vardır (geçirilmiş cerrahi, önceki gebelikte ektopik gebelik öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık, rahim içi araç (RİA) kullanımı, ovulasyon indüksiyonu öyküsü, vb.) [8]. Bununla birlikte risk faktörü olmadan da heterotopik gebelik oluşabilmektedir [9]. Bizim olgumuzda da risk faktörü olarak sadece ovulasyon indüksiyonu öyküsü vardı.

Heterotopik gebeliklerin %70 i gebeliğin 5. ve 8. haftalarında, %20 si 9. ve 10. haftalarında ve %10 kadarı ise 11. hafta ve sonrasında tanı almaktadır [2]. Bizim olgumuzda tanı 8. ve 10. haftalar arasında konuldu.

Klinik; rüptürün olup olmamasına göre asemptomatik durumdan şok tablosuna kadar değişiklik gösterebilir [10]. Reece ve ark. yaygın olan dört semptom ve bulgu tanımlamışlardır [3]. Bunlar; abdominal ağrı, adneksiyel kitle, peritoneal irritasyon ve uterus ebatlarında büyümedir. Tal ve ark. [2] heterotopik gebelik olgularının %83'ünde abdominal ağrı, %13'ünde

abdominal hassasiyet ile birlikte hipovolemik şok raporlarken hastaların yarısında vaginal kanama bildirmişlerdir. Ektopik gebeliklerde rastlanılabilen vaginal kanama bulgusu, intrauterin gebeliğin intakt endometriumundan dolayı heterotopik gebeliklerde nadir izlenmektedir [11]. Bizim olgumuzda hasta akut batın tablosuyla başvurmuş olup, muayenesinde batında yaygın hassasiyet, defans ve rebound pozitifliği ile hipotansiyon ve taşikardi gibi hipovolemi bulguları mevcuttu.

Heterotopik gebeliğin tanısında en önemli tanı yöntemi yüksek rezolusyonlu transvajinal ultrasonografidir. Yüksek riskli hastalarda, özellikle de yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastalarda embriyo transferinden 4-6 hafta sonra hem intrauterin gebeliğin tanısı hem de ektopik ve heterotopik gebeliğin ayırıcı tanısı için rutin ultrasonografik değerlendirme yapılması önerilmektedir [12]. Ancak heterotopik gebelik tanısının ultrasonografi ile dahi oldukça zor olduğu, olguların sadece %10'unun pre-operatif dönemde teşhis edildiği ve sonografinin duyarlılığının sadece %56 olduğu bildirilmektedir [13]. Bizim olgumuzda da hasta ancak akut batın tablosuyla başvurduğunda yapılan transvajinal USG de Douglas boşluğunda ve batın içerisinde yaygın serbest sıvı koleksiyonu ile sağ adnekte kistik kitlenin izlenmesi üzerine heterotopik gebelik ön tanısı konmuştur. Alınan beta hCG değerinin 923 mIU/ml olarak tespit edilmesiyle de tanı desteklenmiştir. Böylece transvajinal USG ve beta hCG takibinin yapılmasının, heterotopik gebelik tanısını koymakta ki önemi gösterilmiştir.

Tedavide laparoskopi veya laparotomi hastanın klinik durumuna uygun olarak tercih edilen cerrahi yöntemlerdir. Heterotopik gebelikte laparoskopik cerrahinin birçok avantajı vardır (gebe uterusunu minimal etkilemesi, kan kaybının çok az olması, post-operatif abortus riskini azaltması, erken iyileşme ve mobilizasyonla tromboembolik komplikasyon ihtimalini azaltması, postoperatif dönemdeki ağrı kontrolünde potent analjeziklere ihtiyacın daha az olması, abdominal insizyon olmaması, hospitalizasyon süresinin kısılması, vb.) [14, 15]. Bizim olgumuzda ise daha önceden intrauterin gebeliğin sonlanmış olması, akut batın tablosu, batın içi kanamanın fazla miktarda ve buna eşlik eden hipotansiyon bulgularının olması nedeniyle acil laparotomi tercih edilmiştir.

Heterotopik gebeliğin ektopik komponenti genellikle tuba uterinanın ampulla bölgesinde yerleşir. Tubal yerleşimli lezyonlar için cerrahi işlemler; ılımlı yaklaşımda salpingostomi (tuba uterinaya lineer bir kesi yapılarak ektopik gebelik materyalinin çıkarılması) ve salpingotomi (tuba uterinaya lineer bir kesi yapılarak ektopik gebelik ürünü çıkartıldıktan sonra insizyon yerinin sütürlerle kapatılması), radikal yaklaşım amaçlanan olgularda ise total/parsiyel salpenjektomi olarak değişmektedir [14]. Bizim olgumuzda da gebelik tuba uterinanın ampulla bölgesine yerleşmişti. Sağ tuba uterinanın rüptüre olmuş olması, büyük bölümünün tahrip olması, aktif kanamanın varlığı ve ektopik gebeliğin aynı tubada tekrarlayabilme ya da %5-8 oranında persiste kalabilme ihtimali olduğundan total salpenjektomi tercih edilmiştir.

Sonuç olarak son yıllardaki YÜT deki artışa paralel olarak heterotopik gebeliklerin görülme sıklığında da artış görülmüş ve bu hastaların erken tanı ve tedavileri önem kazanmıştır. Birinci trimester gebeliklerde (özellikle de YÜT sonrası oluşan) hasta asemptomatik olsa ve normal intrauterin kese izlense bile heterotopik gebelik akıldan çıkarılmamalıdır. Tanıda transvajinal USG önemli bir yer tutar ancak kesin güvenilir bir yöntem değildir. Erken tanı ve tedavi seçeneği ile hastalığın morbidite ve mortalitesi azalacaktır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

- 1- Bright DA, Craupp FB. Heterotopic pregnancy: a reevaluation. J Am Board Fam Pract 1990;3:125-128.
- 2- Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. Fertil Steril 1996;66:1-12.
- 3- Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. Am J ObstetGynecol 1983;146:323-330.
- 4- Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum reprod Update 1997;3:359-365.
- 5- Dickey RP, Holkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996;2:483-506.
- 6- Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1264-1270.

- 7- Wang PH, Chao HT, Tseng JY, Yang TS, Chang SP, Yuan CC. Laparoscopic surgery for heterotopic pregnancies: a case report and a brief review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:267-271.
- 8- Yenen MC, Dede M, Göktolga Ü, Küçük T, Alanbay İ, Pabuçcu R. Ektopik gebelikte risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45:244-248.
- 9- Tandon R, Goel P, Kumar Saha P, Devi L. Spontaneous heterotopic pregnancy with tubal rupture: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* 2009;3:8153.
- 10- Birkhahn RH, Gaeta TJ, Van Deusen SK, et al. The ability of traditional vital signs and shock index to identify ruptured ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1293-1296.
- 11- Jacobson A, Galen D. Heterotopic pregnancies and ivf. *Fertil Steril* 1990;54:179-180.
- 12- Guirgis RR, Craft IL. Ectopic pregnancy resulting from gift and ivf: Role of ultrasonography in diagnosis and treatment. *J Reprod Med* 1991;36:793-796.
- 13- Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JV et al. Transvaginal sonography and human chorionic gonadotrophin measurements in suspected ectopic pregnancy: a detailed analysis of a diagnostic approach. *Hum Reprod* 1993;8:1307-1311.
- 14- Pschera H, Kandemir S. Laparoscopic treatment of heterotopic pregnancies: benefits, complications and safety aspects. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005;6:90-94.
- 15- Sagiv R, Debby A, Sadan O, et al. Laparoscopic surgery for extrauterine pregnancy in hemodynamically unstable patients. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:529-532.