

## Tek embriyo transferi sonrası monokoryonik kuadramniyotik dördüz gebelik

Ahmet Karataş<sup>1</sup>, Yaprak Engin Üstün<sup>1</sup>, Cavidan Gülerman<sup>1</sup>, Yeşim Bardakçı<sup>2</sup>, Nafiye Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zekai Tabir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji Bölümü, Ankara

<sup>2</sup>Zekai Tabir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Embriyoloji Laboratuvarı, Ankara

### Özet

**Amaç:** Çoğul gebelikler, fizyolojik sıkluslar ile karşılaştırıldığında yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) yaygın olarak kullanılması nedeniyle son yıllarda artmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde birkaç olgu sunumunda üçüz gebelikler sunulmuş olsa da, bu olgu YÜT sonrası tek embriyo transferi ile bildirilen üçüncü monoziyotik dördüz gebeliktir.

**Olgu:** Otuz yaşında nullipar olgu, ikinci taze in-vitro fertilizasyon sıklusu için kliniğe başvurdu. Foliküler aspirasyon esnasında sekiz oosit toplandı, bunlardan yedisine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapıldı ve beşinci gün bir blastosist embriyosu transfer edildi. Transfer sonrası 12. ve 15. günlerde  $\beta$ -hCG düzeyleri sırasıyla, 383 mIU/mL ve 1204 mIU/mL saptandı. Yaklaşık üç hafta sonra kontrole geldiğinde, üreme tıbbi uzmanı tarafından transfer sonrası 40. günde yapılan transvajinal ultrasonografide tek gebelik kasesi içerisinde baş-popo mesafeleri 18.5 mm olan, fetal kardiyak aktiviteleri saptanamayan dört adet fetüs gözlemlendi. Daha sonra küretaj işlemi uygulandı.

**Sonuç:** Monokoryonik dördüzlerde erken kayıp olasılığı nedeniyle rutin kontrollerin sıklaştırılması faydalı olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Yardımcı üreme teknikleri, blastosist transferi, monoziyotik dördüz gebelik.

### Abstract: Monochorionic quadramniotic quadruplet pregnancy after single-embryo transfer

**Objective:** Multiple pregnancies have increased in recent years as assisted reproductive technologies (ART) are used widely compared to physiological cycles. To the best of our knowledge, although triplet pregnancies were presented in few case reports in the literature, this is the third case reported as monozygotic quadruplet pregnancy by single-embryo transfer after ART.

**Case:** Thirty-year-old nulliparous women admitted to our clinic for second fresh in vitro fertilization cycle. Eight oocytes were collected during follicular aspiration; intracytoplasmic sperm was injected to seven of them and a blastocyst embryo was transferred on fifth day. On 12th and 15th days after the transfer,  $\beta$ -hCG levels were mIU/mL and 1204 mIU/mL, respectively. When she came for examination three weeks later, reproduction specialist observed in transvaginal ultrasonography performed on 40th day after transfer that there were four fetuses in a single gestational sac which had no fetal cardiac activity and 18.5 mm of crown-rump lengths. Curettage procedure was performed afterwards.

**Conclusion:** It would be beneficial to increase the frequency of routine checks due to the possibility of premature loss in monochorionic quadruplets.

**Keywords:** Assisted reproductive techniques, blastocyst transfer, monozygotic quadruplet pregnancy.

### Giriş

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) tedavisinde gebelik ihtimalini artırmak için çok sayıda embriyo elde etmek istenmekte ve bu nedenle; olgunun yaşı, over rezervi, vücut kitle indeksi (VKİ), önceki tedavi sıkluslarına verdiği cevap göz önünde bulundurularak ovü-

lasyon indüksiyonunda, düşük doz, standart doz ve yüksek dozlarda gonadotropin tedavileri uygulanmaktadır. YÜT sonrası monoziyotik (MZ) ikiz gebelik ilk kez Yovich ve ark.<sup>[1]</sup> tarafından 1984 yılında bildirilmiştir. Daha sonra çok sayıda çalışma YÜT tedavilerinin artmış kullanımı nedeniyle çoğul gebeliklerin insidan-

**Yazışma adresi:** Dr. Ahmet Karataş, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji Bölümü, Ankara. e-posta: akaratas1973@hotmail.com

**Geliş tarihi:** 30 Nisan 2016; **Kabul tarihi:** 28 Ağustos 2016

**Bu yazının atfı künyesi:** Karataş A, Engin Üstün Y, Gülerman C, Bardakçı Y, Yılmaz N. Monochorionic quadramniotic quadruplet pregnancy after single-embryo transfer. Perinatal Journal 2016;24(3):166-169.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20160243002

doi:10.2399/prn.16.0243002

Karekod (Quick Response) Code:



sının arttığını bildirmiştir. MZ ikiz gebelikler doğal oluşan ikizlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. MZ ikizlik frekansı YÜT ile elde edilen döllenmelerde, özellikle blastosist embriyo transferi sonrası, spontan gebeliklerden daha yüksektir.<sup>[2,3]</sup> Dördüz gebelik yaygın değildir. MZ dördüz daha nadirdir, yaklaşık 10–15 milyonda bir görülmektedir ve ABD'nin tamamında ayrıntılı belgelenmiş sadece 28 olgu bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Spontan gebeliklerde MZ dördüzler bildirilmiştir<sup>[5]</sup> fakat YÜT ile elde edilen MZ dördüz gebelik bugüne kadar sadece iki olguda bildirilmiştir. İlk olgu Liu ve ark.<sup>[6]</sup> tarafından 2010 yılında, ikinci olgu ise Saravelos ve ark.<sup>[7]</sup> tarafından 2016 yılında sunulmuştur. Bu yazıda, YÜT sonrası tek embriyo transferi gözlenen üçüncü monokoryonik kuadramniyotik dördüz gebelik olgusunu sunmak istedik.

### Olgu Sunumu

Otuz yaşında nullipar olgu, dört yıllık primer infertilite şikâyeti nedeniyle kliniğimize başvurdu. İnfertil çiftte gonadotropin ile iki siklus ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon ve takiben bir siklus taze in vitro fertilizasyon (İVF) uygulandı, fakat gebelik elde edilemedi. İkinci taze İVF siklusunda, GnRH antagonisti ile kısa protokolde (0.25 mg Cetrotide; Merck Serono, İstanbul, Türkiye), VKİ 31 kg/m<sup>2</sup> olması nedeniyle, günlük 175 IU rekombinant FSH (Puregon; Organon, İstanbul, Türkiye) ile stimülasyon uygulandı. Stimülasyona başladıktan 10 gün sonra, son oosit matürasyonu için

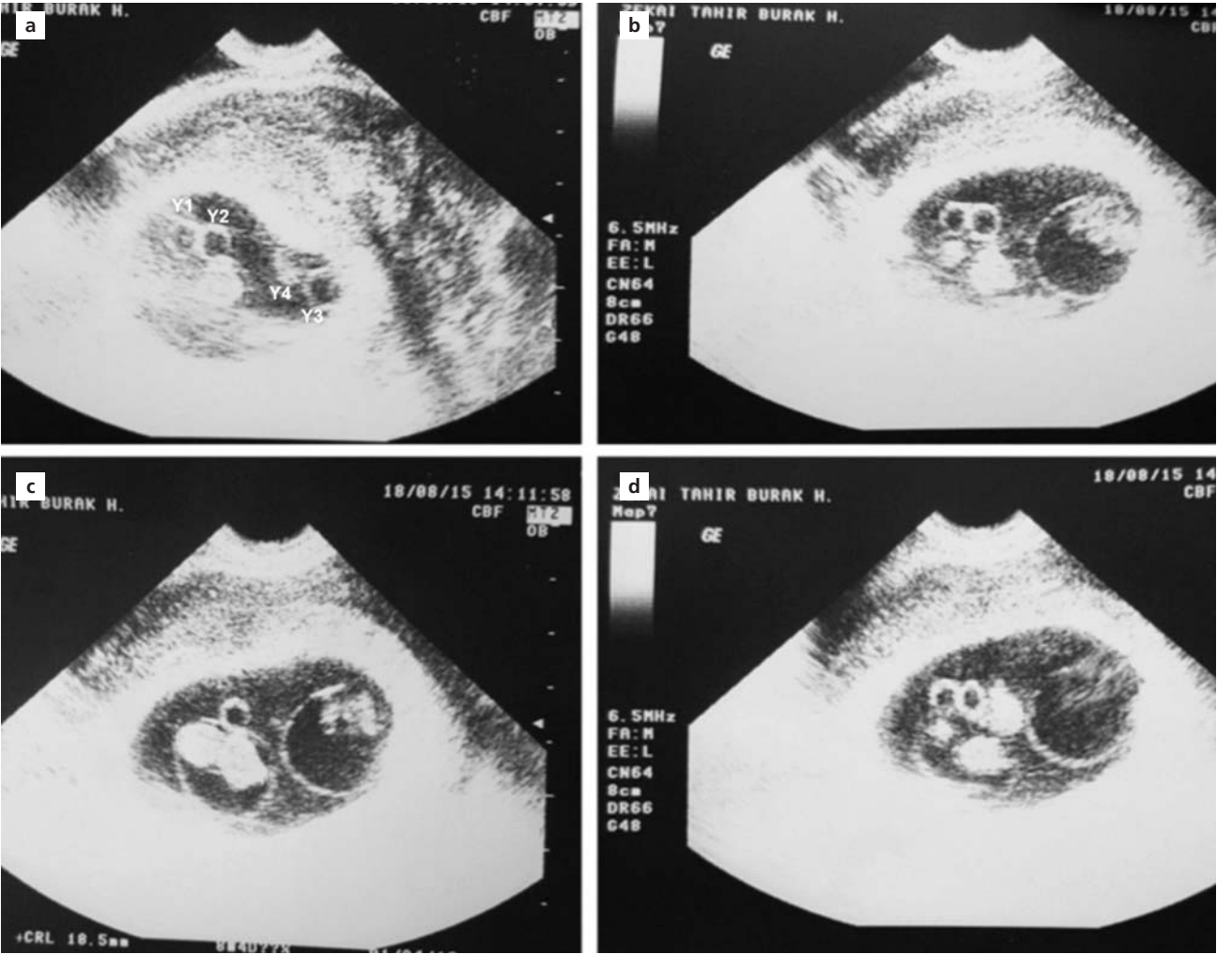


Şekil 1. Beşinci gün transfer edilen blast embriyo.

10.000 IU insan koryonik gonadotropini (hCG) (Pregnyl; Organon, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu uygulandı. hCG günü serum E2 düzeyi 3.014 pg/mL idi. hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra ultrasonografi rehberliğinde yedi tanesi metafaz II olan sekiz oosit toplandı. Yedi oosite intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulandı, beşinci gün bir blast embriyo transfer edildi (Şekil 1). Transfer sonrası  $\beta$ -hCG düzeyi 12. gün 383 mIU/mL, 15. gün 1204 mIU/mL saptandı. Transfer sonrası 21. gün Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı tarafından rutin iki boyutlu (2D) transvajinal ultrasonografi uygulandı. Yaklaşık üç hafta sonra, transferin 40. gününde, kontrole geldiğinde Üreme Tıbbi Uzmanı tarafından tekrar edilen ultrasonografide tek gebelik kesesi içerisinde baş-popo mesafesi (CRL) 18.5 mm olan, fetal kardiyak aktiviteleri tespit edilemeyen dört adet fetüs saptandı (Şekil 2). Olguya uterin küretaj uygulandı.

### Tartışma

Çoğul gebeliklerden kaçınmak için YÜT tedavisi sonrası sınırlı sayıda embriyo transferi yapılmasına rağmen, MZ ikiz ve üçüz gebelikler bildirilmektedir. MZ çoğul gebeliklerin sebepleri hakkında sınırlı bilgi olmasına rağmen; anne yaşı, over stimülasyonu, ICSI, asiste *hatching* gibi zona pellusida manüplasyonu ve in vitro embriyo kültürü katkıda bulunabilir.<sup>[6-11]</sup> Bildiğimiz kadarıyla, YÜT tedavisi sonrası bildirilen sadece iki MZ dördüz gebelik olgusu vardır. İlk olgu sunumunda tüm embriyoların 9. haftada kardiyak aktiviteleri mevcut değildi<sup>[6]</sup> (Tablo 1). İkinci olgu sunumunda yazarlar olguya sonradan iki seansta, 163/7 hafta ve 174/7 hafta, radyofrekans ablasyon yöntemi ile selektif fetal redüksiyon uygulanarak ikiz gebeliğe indirildiğini ve kalan fetüslerin 356/7 haftada sezaryen ile doğurtulduğunu bildirmektedir.<sup>[7]</sup> Saravelos ve ark.<sup>[7]</sup> tarafından sunulan 20 olguluk MZ çoğul gebelikten ( $\geq 3$  fetüs) oluşan bir literatür derlemesinde, %55'inin (11/20) blastosist transferi, %45'inin (9/20) ise klivaj evre transferi sonrasında meydana geldiği bildirilmiştir. Behr ve ark.<sup>[10]</sup> blastosist transferi ile ilgili olarak MZ çoğul gebelikler için muhtemel bir açıklamanın kültür medyumuna uzun süre maruz kalma sonrasında zona pellusidanın hasarlanması neticesinde olabileceğini iddia etmişlerdir. Steinman ve ark.,<sup>[11]</sup> uzamış kültür medyumlarındaki düşük kalsiyum konsantrasyonlarının iç hücre kütlelerinde hücreler arası bağlantıyı zayıflattığını ve embriyoda bölünmeye sebep olduğunu ifade etmişlerdir. Bu iddia ile uyumlu olarak burada sunulan olgu blast embriyo transferi sonrası oluşmuştur.



**Şekil 2.** (a-d) 84/7 hafta gebeliğin transvaginal ultrasonografisi: Gebelik kesesinde dört fetüs (monokoryonik kuadramniyotik dördüzler; dördü aynı karede görülememektedir).

Aslında, erken aşamada MZ çoğul gebeliklerin tanısını doğru koymak YÜT bağlamında yararlı olabilir. Bu olguda ilk görüntüleme 55/7 haftada uygulandı. Tek ge-

belik kesesi içerisinde dört adet fetüs gözlemlendi ve olgu kontrole yaklaşık üç hafta sonra geldi. Retrospektif çalışmalarda artan gonadotropin dozu ile anöploid embriyo

**Tablo 1.** Bugüne kadar YÜT sonrası literatürde bildirilen monokoryonik kuadramniyotik gebelikler.

Yayın	Zona pellusida hasarı			Embriyonik evre	Embriyo transferi sayısı	Gebelikler	Yaklaşım	Sonuç
	ICSI	Asiste hatching	Embriyo biyopsisi					
Liu ve ark., 2010	Hayır	Hayır	Hayır	Klivaj	2	MKKA	-	Düşük
Saravelos ve ark., 2015	Evet	Hayır	Evet	4. gün	1	MKKA	Redüksiyon	MKDA
Karatay ve ark., 2016	Evet	Hayır	Hayır	Blastosist	1	MKKA	Terminasyon	35 <sup>67</sup> hafta C/S

ICSI: Intratoplazmik sperm enjeksiyonu, MKDA: Monokoryonik diamiyotik, MKKA: Monokoryonik kuadramniyotik

sayısının da arttığı ifade edilmektedir. Rubio ve ark.<sup>[12]</sup> tarafından yapılan standart ve düşük doz gonadotropin rejimlerini karşılaştıran prospektif bir çalışmada; düşük doz ile oosit sayısında azalma olmasına rağmen, fertilizasyon oranı ve kromozomal olarak normal blastosist sayısının anlamlı olarak arttığı, gebelik ve canlı doğum oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir. Literatürde YÜT sonrası oluşan az sayıda MZ üçüz ve sadece üç olguda dördüz gebelikler bildirildiğinden; meydana gelmesine sebep olan spesifik YÜT yöntemlerini tespit etmek zordur. Yine de çiftler YÜT siklusu esnasında MZ çoğul gebelik olabileceği konusunda bilgilendirilmelidirler. Ayrıca, özellikle belirsiz durumlarda, olguların sık kontrol edilmesi daha uygun olabilir.

### Sonuç

Sonuç olarak, YÜT gebeliklerinde perinatal sonuçları etkileyen prognostik belirteçleri belirlemek için ultrasonografi ile erken tanı ve prenatal danışma oldukça önemlidir. Sık takip ile en erken dönemde bu tür olgular elektif redüksiyon işlemine hazırlanabilirlerse de monozigotluk nedeni ile embriyoner-fetal kayıp olasılığı yüksek olabilir. Bildiğimiz kadarıyla, bu olgu YÜT sonrası tek embriyo transferi ile dünyada bildirilen üçüncü MZ dördüz gebelik olgusudur.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

### Kaynaklar

1. Yovich JL, Stanger JD, Graaug A, Barter RA, Lunay G, Dawkins RL, et al. Monozygotic twins from in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984;41:833-7.
2. Milki AA, Jun SH, Hinckley MD, Behr B, Giudice LC, Westphal LM. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril* 2003;79:503-6.
3. Tarlatzis BC, Qublan HS, Sanopoulou T, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:196-8.
4. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 1994;84:101-6.
5. Steinman G. Spontaneous monozygotic quadruplet pregnancy: an obstetric rarity. *Obstet Gynecol* 1998;91(Suppl 5 Pt 2):866.
6. Liu FH, He L, Long XL, Sun XF, Zhang WH, Zeng XX, et al. Monozygotic quadruplets after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94:2301-2.
7. Sarvelos SH, Zhang T, Chung JP, Sun LM, Sun Y, Li TC, et al. Monochorionic quadramniotic and triamniotic pregnancies following single embryo transfers: two case reports and a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:27-32.
8. Lee SF, Chapman M, Bowyer L. Monozygotic triplets after single blastocyst transfer: case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:583-6.
9. Jain JK, Boostanfar R, Slater CC, Francis MM, Paulson RJ. Monozygotic twins and triplets in association with blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:103-7.
10. Behr B, Fisch JD, Racowsky C, Miller K, Poole R, Milki AA. Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:349-51.
11. Steinman G, Valderrama E. Mechanisms of twinning. III. Placentation, calcium reduction and modified compaction. *J Reprod Med* 2001;46:995-1002.
12. Rubio C, Mercader A, Alamá P, Lizán C, Rodrigo L, Labarta E, et al. Prospective cohort study in high responder oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development. *Hum Reprod* 2010;25:2290-7.