

Klomifen Sitrat Tedavisi İle Oluşan Dördüz Gebelikte Fetal Büyüme Diskordansı ve İntrauterin Ölüm: Olgu Sunumu

FETAL GROWTH DISCORDANCY AND INTRAUTERINE FETAL DEATH IN A QUADRUPLLET PREGNANCY DUE TO CLOMIPHENE CITRATE: CASE REPORT

Selahattin KUMRU*, Remzi ATILGAN*, Ali ERDİNÇ**, Şehmuz PALA**, Denizmen AYGÜN***

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Araş.Gör.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Pediatri Kliniği, ELAZIĞ

Özet

Klomifen sitrat ile tedavi edilen ve dördüz gebeliği olan primigravida, fetuslarda ortaya çıkan intrauterin fetal ölüm ile fetal büyüme diskordansı nedeniyle güncel literatür ışığında değerlendirilerek sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Klomifen sitrat, dördüz gebelik, fetal ölüm, fetal büyüme diskordansı

T Klin Jinekolo Obst 2004, 14:113-116

Summary

Primigravida has quadruplet pregnancy treated clomiphene citrate was presented under the light of current literature because of intrauterine fetal death and growth discordancy.

Key Words: Clomiphene citrate, quadruplet pregnancy, fetal death, fetal growth discordancy

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:113-116

Çoğul gebelikler artmış perinatal morbidite ve mortalite ile birliktedirler. Bu problemlerin çoğunluğunu erken doğum nedeniyle oluşan prematürite, intraventriküler hemorajiler (İVH), respiratuar distress sendromu, retinopati, sepsis ve kronik akciğer hastalıkları oluştururken, diğer önemli problemler fetal büyümede diskordans, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, fetal kayıplar ve post-partum atoni olarak görünmektedir (1). Literatürde rölatif olarak nadir görülmelerinden dolayı dördüz gebeliklerle ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Mevcut çalışmada klomifen sitrat ile oluşmuş bir dördüz gebelik olgusu ve bu gebeliği komplike eden intrauterin fetal ölüm ve büyüme diskordansı tablosu güncel literatür ışığında değerlendirilerek sunuldu.

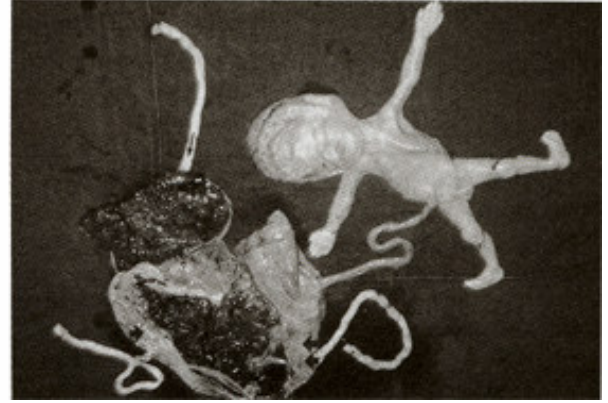
Olgu Sunumu

Yirmi iki yaşında gravida 1, parite 0 olan ve kliniğimize çoğul gebelik ve erken doğum tehdidi (EDT) tanılarıyla refere edilen gebenin hikayesinden; yaklaşık iki yıllık evli ve infertil olduğu, ço-

cuk isteği ile kadın hastalıkları ve doğum hekimine başvurduğu, değerlendirmelerden sonra ovulasyon indüksiyonu amacıyla bir siklus, siklusun 5-9. günleri arasında klomifen sitrat (Klomen tablet, Koçak İlaç Pazarlama A.Ş., Üsküdar, İstanbul) 50 mg tablet günde 1 kez kullandığı ve herhangi ek bir işlem (hCG uyarısı ya da artifisiel inseminasyon) yapılmadan spontan gebelik oluştuğu öğrenildi. Hikayede ayrıca daha önceki doktoru tarafından yaklaşık 8 hafta önce biri intrauterin ölü, diğer ikisi canlı ve sağlıklı üçüz gebelik ile birlikte (EDT) tanısıyla tokolitik tedavi uygulandığı, daha sonra da kliniğimize refere edildiği öğrenildi. Gebelik ile birlikte maternal herhangi bir hastalığının olmadığını ifade eden hastanın değerlendirmesinde uterusun ksifoid kemiğe kadar uzandığı, serviksi yaklaşık 1 cm kadar dilate, %30 silinmiş olduğu tespit edildi. Kan basıncı 100/60 mm/Hg, hematokrit 27.4 ve rutin biyokimyasal incelemeleri normal olan gebede, anemi haricinde patoloji tespit edilmedi. İdrar incelemelerinde proteinüri ya da enfeksiyon mevcut değildi.

Tablo 1. Prenatal fetal ultrasonografik değerlendirme sonuçları

| | I. Fetus | II. Fetus | III. Fetus | IV. Fetus |
|----------------------------------|----------|-----------|------------------|-----------|
| Biparietal Diameter (BPD, mm) | 88 | 84 | 49.5 | |
| Femur Long (FL, mm) | 64.5 | 62 | 45.4 | |
| Abdominal circumference (AC, mm) | 277 | 244 | | |
| Amnion Mayii | Yeterli | Yeterli | Oligo hidramnios | |
| Tahmini Kilo (g) | 1500 | 1400 | 500 | |
| Fetal Kardiak Aktivite (FKA) | (+) | (+) | (-) | |

**Şekil 1.** Sağlıklı olarak doğurtulan I. (Kalın çift ok) ve IV. (ince tek ok) yenidoğanlar**Şekil 2.** Fetüslere ait plasentalar (kalın tek ok ve çift oklar I. ve II. Fetüsa, ince tek ok IV. fetüsa ait) ile intrauterin exitus olan II. fetüs

Ultrasonografik (USG) değerlendirmede daha önceki hekimin tanısına benzer şekilde biri ölü, ikisi sağlıklı üçüz gebelik tanısı konuldu. USG ile elde edilen fetal biyometri sonuçları Tablo 1.'de görülmektedir. Gebeliğin yaklaşık 33 haftalık olması ve uterus kontraksiyonları ile birlikte servikal açıklığın 2 cm'ye, silinmenin de %40'a ulaşması nedeniyle tokolitik tedavi olarak magnezyum sülfat (Magnezyum Sulfat, Biosel İlaç San. ve Tic. A.Ş. Beykoz, İstanbul) 4.5 g iv yavaş puşe ile yükleme ve 1 g/saat infüzyon ile akciğer maturasyonunu hızlandırmak için Betametazon (Celestone amp, Shering Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş., Etiler, İstanbul) 12 saat ara ile 2 kez (3 mg'lık ampul 4'er adet) uygulandı. Bir hafta sonra kontraksiyonların tekrar başlaması üzerine sezaryen ile doğum gerçekleştirildi. Önceden bilinenden farklı olarak gebeliğin üçüz değil, biri ölü diğer üçü canlı olmak üzere dördüz olduğu anlaşıldı (Şekil 1 ve 2). Ölü do-

ğurtulan III. fetüsa hematolojik inceleme yapılamadı. Canlı doğurtulan yenidoğanların fizik ve biyokimyasal inceleme sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Plasentaların incelemelerinde monokoryonik diamniotik bir plasenta ile (yaşayan I. ve II. kız fetüslere ait), buna birleşik ve ölü erkek fetüsa ait ikinci bir plasenta ve bunlardan ayrı bir başka plasenta (IV. erkek fetüsa ait) tespit edildi ve trikoryonik tetraamniotik yapının var olduğu anlaşıldı. Human lokosit antijen (HLA) tiplemesi yapılamamakla birlikte I. ve II. fetusun monokoryonik ikizler olduğu, diğerlerinin farklı birer fertilize ovumdan geliştiği düşünüldü (Şekil 2). Post-operatif maternal herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve anne operasyonun dördüncü günü taburcu edildi. Kilo alımı için küvözde beslenme ile birlikte hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulaması dışında bir işleme gerek duymayan üç

Tablo 2. Yenidoğanların fizik ve hematolojik inceleme sonuçları

| | I. Fetus | II. Fetus | III. Fetus | IV. Fetus |
|----------------------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|
| Cinsiyet | Kız | Kız | Erkek | Erkek |
| 1. ve 5. dakika APGAR skoru | 7-9 | 7-9 | 0-0 | 7-9 |
| Ağırlık (g) | 1 750 | 1 600 | 500 | 1 300 |
| Kan grubu | B Rh pozitif | B Rh pozitif | | B Rh pozitif |
| Hemoglobin (mg/dl) | 16.1 | 15.2 | | 19.1 |
| Hematokrit (%) | 43.7 | 41.5 | | 60.5 |
| Beyaz Küre (10 ³ /ml) | 17.4 | 9.6 | | 10.9 |
| Trombosit (10 ³ /ml) | 253 | 327 | | 255 |
| Taburcu edildikleri andaki ağırlık (g) | 2 350 | 1 850 | | 1 950 |

yenidoğanda herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve 24 gün sonra taburcu edildiler.

Tartışma

Çoğul gebeliklerin sıklığı önceden Hellin kuralına göre tahmin edilebildiği halde son zamanlarda ovulasyon indüksiyonu ilaçlarının kullanılması ve yardımla üreme teknolojilerinin yaygınlaşması ile birlikte beklenenden daha yüksek olarak ortaya çıkmakta, bunların da yaklaşık %90'ından fazlası ovulasyon indüksiyonu ile gerçekleşmektedir. Yurdumuzda dördüz gebelik sıklığı tam bilinmemekle birlikte Duyar ve ark. İç Anadolu bölgesinde %0.0009 olarak tespit etmişlerdir (2).

Fetal ölüm, çoğul gebelikleri tekilerden daha fazla etkileyen, beraberinde diğer fetus veya fetuslar için de risk oluşturan, 20. gebelik haftasından sonra çok nadir olarak görülen bir durumdur. Ölümün nedenini tespit etmek genellikle kolay değildir ve bulunan nedenler kordon dolanması, interfetal transfüzyon, plasenta dekolmanı, kronik plasental yetmezlik ve konjenital anomalilerdir (3). Sunulan olguda intrauterin fetal ölümün nedenini bulmak için yapılan kromozom analizinde sonucunda ölü fetusun karyotipi 46 XY bulundu. Aile otopsiye izin vermediği için ileri inceleme yapılmadı. Olguda koryonisitenin farklı olmasından dolayı kronik plasental yetmezliğin fetal ölümün nedeni olabileceği düşünüldü.

Fetuslardan birinin intrauterin ölümü diğer fetuslar için serebral ve renal kistler, görme, işitme ve motor fonksiyon kayıpları gibi riskler ile maternal koagülopati riski oluşturmaktadır. Esas

olarak monokoryonik fetusları etkileyen ve fetal ölümün özellikle 28. haftadan önce olduğu olgularda daha çok ve belirgin hasar oluşturan bu tablo (4) sunulan olguda neonatal değerlendirmelerde gözlenmemiş, ayrıca yenidoğanların nörolojik muayeneleri ile kranial ve renal USG değerlendirmelerinde herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır. Fetal ölüm yaklaşık 24. gebelik haftasında olduğu halde, ölen fetusun plasentasının farklı olmasının diğer fetusları bahsedilen komplikasyonlardan korumuş olabileceği düşünüldü. Maternal koagülopati genellikle müdahalelerin birkaç hafta içinde yapılmasından dolayı çok daha nadir görülen ve geçici bir komplikasyon gibi görünmektedir. Sonuçta mevcut olgudakine benzer şekilde fetal ölümün var olduğu pek çok olguda gebeliğin devamına yönelik yaklaşım, prematüriteden kaynaklanabilecek problemlerden daha az riskli görünmekte ve gebeliğin devamı önerilebilmektedir (5).

Çoğul gebeliklerde fetal büyüme diskordansı genellikle beklenen bir tablodur. Sunulan olguda monokoryonik ikiz kardeşlerde olmamakla birlikte, plasentası ayrı olan ve yaşayan dördüncü fetusun ağırlığı diğerlerinden yaklaşık %20 daha az olup diskordans mevcuttu. İntrauterin gelişimi diğerlerinden daha geri (İUGR) olan bu fetusta gelişme geriliğinin muhtemel mekanizmasının plasental büyüklüğün daha az olması ve fetusa diğerlerine kıyasla daha sınırlı düzeyde temel madde transferi olabileceği düşünüldü. İUGR'nin İVH ile birlikte olabileceği ve hatta İVH için risk faktörü olabileceği düşünülmekteyse de (6), mevcut olguda ne intrauterin ne de neonatal dönemde İVH tespit

edilememesi izole İUGR'nin tek başına İVH gelişimi için yeterli risk faktörü olmadığını düşündürmektedir. Smulian ve Sigman'ın sundukları olguda preeklampsi profilaksisi için aspirin kullanmış olmalarının bu araştırmacıların gözledikleri İVH için İUGR'ye ilave risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

İntrauterin gelişimi geri olan fetusta hematokritin %60 olması bu fetusun yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi nedeniyle daha çok fototerapi almasına ve morbiditenin artmasına neden olmuştur. Monokoryonik çoğul gebeliklerde vasküler anastomozlara bağlı olarak ortaya çıkan interfetal transfüzyonlara bağlı diskordanslarda gelişimi geri olan verici fetusta anemi, gelişimi daha çok olan alıcı fetusta yüksek hematokrit ve hiperbilirubinemi gözlenmektedir. Sunulan olguda İUGR'li yenidoğanda anemi yerine polisitemi ve hiperbilirubinemi gözlenmesi, bu fetusta plasentanın diğer temel maddelere benzer şekilde oksijen transferini de yeterli yapamaması nedeniyle kompensasyon için eritrosit yapımının arttığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan klomifen sitrat 50 mg günlük dozda bile dördüz gebeliğe neden olabilmektedir. Dördüz gebeliklerin mevcut şartlarda erken doğum, fetal gelişimde diskordans ve ölüm ile neonatal

hiperbilirubinemi gibi istenmeyen durumlara neden olabileceğinin akılda bulundurulması prenatal taktipte ve yenidoğanların değerlendirilmelerinde faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Gonen R, Heyman E, Asztalos EV, Ohlsson A, Pitson LC, Shennan AT, Milligan JE. The outcome of triplet, quadruplet, and quintuplet pregnancies managed in a perinatal unit: obstetric, neonatal, and follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 454-9.
2. Duyar I, Guntay-Ayaz N. The frequency of multiple births in central Anatolia. *Turk J Pediatr* 1993; 35: 257-65.
3. Johnson CD, Zhang J. Survival of other fetuses after a fetal death in twin or triplet pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 698-703.
4. Yudin MH, Asztalos EV, Jefferies A, Barrett JF. The management and outcome of higher order multifetal pregnancies: obstetric, neonatal and follow-up data. *Twin Res* 2001; 4: 4-11.
5. Santema JG, Swaak AM, Wallenburg HC. Expectant management of twin pregnancy with single fetal death. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 26-30.
6. Smulian JC, Sigman RK. In utero intraventricular hemorrhage and growth discordancy in a quadruplet pregnancy. *Eur J Ultrasound* 1998; 7: 115-9.

Geliş Tarihi: 16.06.2003

Yazışma Adresi: Dr.Selahattin KUMRU

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
ELAZIĞ
skumru@firat.edu.tr