

היריון שלישייה לאחר החזרת עובר יחיד מופשר בהפריה חוץ גופית (IVF): פרשת חולה נדירה

תקציר:

המטרה העיקרית של מחזורי הפריה חוץ גופית היא השגת היריון ולידה של תינוק בריא. הגורם העיקרי להריונות תאומים דיזיגוטיים היא החזרת שני עוברים. פיצול בחלוקת עובר יחיד בשלבים מוקדמים אשר מסתיימת בתאומים מונוזיגוטיים מדווחת ב-0.42 אחוז מכלל הלידות בארצות הברית. אם הפיצול בחלוקת העובר מתרחש ארבעה ימים לאחר הפריה, נוצרים תאומים מונוזיגוטיים שהם דיכוריוניים דיאמניוטיים שאינם נבדלים במבנה השקים מתאומים דיזיגוטיים שמקורם בשתי ביציות מופרות שונות. פיצול בחלוקת עובר בימים 4-8 לאחר הפריה מסתיים בתאומים מונוכוריוניים דיאמניוטיים, ואם הפיצול מתרחש שמונה ימים מיום ההפריה, נוצרים תאומים מונוכוריוניים מונואמניוטיים. כאן אנו מדווחים על אירוע נדיר של התפתחות שלישייה דיכוריונית טריאמניוטית לאחר החזרת קדם עובר אחד, מוקפא-מופשר בן 96 שעות, בעל מאפיינים מורפולוגיים של קדם עובר מפותח בן 120 שעות. ההיריון הסתיים בהפלה נדחית בשבוע 7. מובאת גם סקירת ספרות בנושא.

איליה בורד
איריס הר ורדי
אבי הרלב
עאטף זיאדנה
נעמה שטיינר
אליה לויסט

היחידה לפוריות והפריה חוץ גופית, החטיבה למיילדות וגינקולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה, והפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

שלישייה דיכוריונית טריאמניוטית; עובר יחיד.

KEY WORDS: IVF; Single embryo transfer; Bichorionic triamniotic triplet

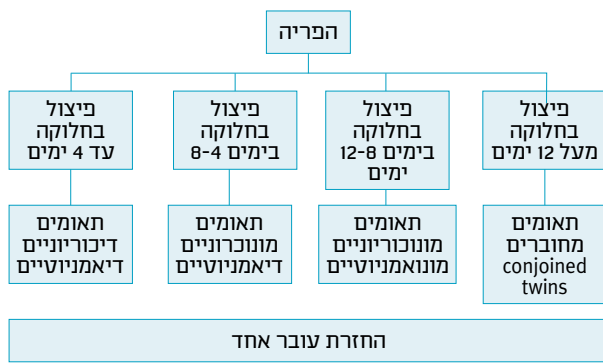
ארוך לצורך הכנת מטופלת לשאיבת ביציות [5, 7, 11, 12]. יש הסבורים שרק החזרת קדם עובר טרי בן 120 שעות וגיל אם צעיר מ-35 תורמים לתהליך, ולא נמצא קשר בין הפרייה ביצית בשיטת מיקרומניפולציה לבין פיצול בחלוקת העוברים [13].

מפרשת החולה

מובאת במאמר זה פרשת חולה, מטופלת בת 23 שנים, עם תסמונת שחלות רב כיסית והשמנת יתר ניכרת (BMI=31).

תרשים 1:

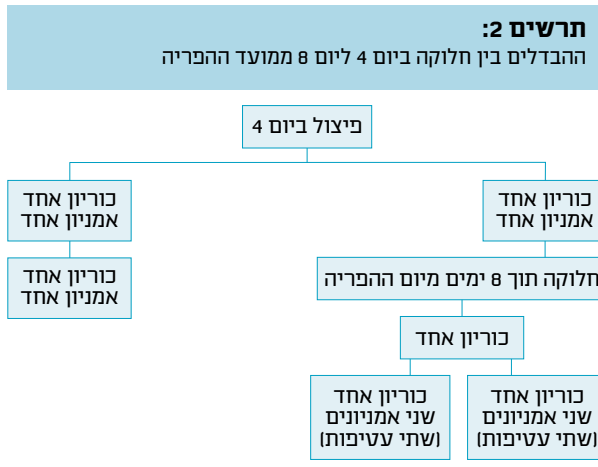
סוגי תאומים בכפוף למועד החלוקה ביחס למועד ההפריה



הקדמה

המטרה הסופית של מחזורי הפריה חוץ גופית היא לידת תינוק בריא [1], וגורם הסיכון העיקרי המשפיע על שיעורי הריונות מרובי עוברים הוא החזרת שני עוברים ויותר [2]. פיצול עוברים בשלב מוקדם אשר יכול להוביל לתאומים מונוזיגוטיים מתרחש ב-0.42% מהלידות בארצות הברית. אם הפיצול העובר לתאומים מתרחש תוך ארבעה ימים מיום ההפריה, יתקבל היריון תאומים דיכוריוניים דיאמניוטיים שאינם נבדלים מבחינת מספר הקרומים מתאומים דיזיגוטיים שמקורם בשני עוברים שונים (שתי זיגוטות שונות). פיצול בחלוקת המתרחש בשלב של 4-8 ימים לאחר הפריה מסתיים בתאומים מונוכוריוניים דיאמניוטיים. תאומים מונוכוריוניים מונואמניוטיים הם תוצאה של פיצול בחלוקה בימים 8-12 לאחר הפריה (תרשים 1).

שיעור הסיבוכים בקרב עוברים מונוכוריוניים הוא גבוה בעיקר מפאת התפתחות תסמונות חלוקת כלי דם שליתיים [3, 4]. שכיחות תאומים מונוזיגוטיים בהפריה חוץ גופית היא 1.2%-8.9% [5-10]. גורמים היכולים לתרום לפיצול בחלוקת עובר בהפריה חוץ גופית כוללים בעיקר מניפולציה מכאנית של הזונה פלוצידה של הביצית, שהיא מעטפת שקופה העוטפת את הביצית והעובר עד ההשרשה ברחם, זונה פלוצידה דקה, שימוש במיקרומניפולציה לצורך הפרייה הביציות, החזרת קדם עובר (ביצית מופרית בשלבי חלוקה) בן 120 שעות, גיל אם מתקדם ושימוש בפרוטוקול



ואינם נבדלים מתאומים דיזיגוטיים מבחינת מספר הקרומים (אמניון+כוריון) [14]. ידוע כי פיצול מן הסוג הזה מתרחש בין הימים 4–8 לאחר ההפריה [14]. בסופו של תהליך התפתחה שלישייה דיכוריונית טריאמניוטית (תרשים 2).

הספרות שפורסמה בנושא החזרת קדם עוברים בני 96 שעות דלה בהרבה מזו שדנה בהחזרת קדם עוברים בני 72 שעות ו-120 שעות. Kang וחב' [15] דיווחו בשנת 2012 כי שיעורי ההשרשה, ההריונות הקליניים ולידות החי היו זהים לאחר החזרת קדם עובר יחיד בן 96 שעות לעומת החזרת קדם עובר יחיד בן 120 שעות, בעוד ששיעורי ההפלות היו גבוהים יותר בקרב קבוצת נשים שעברה החזרת קדם עובר בן 96 שעות – אם כי הדבר לא היה בעל מובהקות סטטיסטית בהקשר להפלות. קודם לכן דיווחו Tao וחב' [16] על שיעורי השרשה גבוהים באופן שהוא בעל מובהקות סטטיסטית לאחר החזרת קדם עוברים בני 96 לעומת קדם עוברים בני 72 שעות, ובדומה גם שיעורי ההריונות, אם כי הוחזר יותר מעובר אחד. לקבוצת נשים שבהן הוחזר קדם עובר בן 96 שעות היו פחות עוברים ביום ההחזרה לעומת קבוצת נשים שבהן הוחזרו עוברים צעירים יותר – עובדה העשויה להטות את התוצאות.

Vega וחב' [17] סיכמו את הנתונים של מאגר המידע האמריקאי להפריה חוץ גופית בין השנים 2010–2013. שיעור הריונות מרובי עוברים לאחר החזרת עובר יחיד עמד על 1.7%. למרות שרוב התאומים הם מונוזיגוטיים, כחמישית מהם (18%) הם תוצאה של השרשת שני עוברים בו זמנית. דווח כי השמנת יתר ואי פוריות בלתי מוסברת הם גורמי סיכון בלתי תלויים לתאומים דיזיגוטיים. אחד ההסברים שניתנו להופעת תאומים דיזיגוטיים הוא קיום יחסי מין לקראת ההחזרה במחזוריים שבהם לא ניתן אסטרוגן להכנת רירית הרחם. בנוגע לאי פוריות בלתי מוסברת, דנים המחברים בסיכויי הריון גבוהים יותר בקרב קבוצה זו, ומעלים השערה לגבי הריון עצמוני תוך כדי ביצוע מחזור הפריה חוץ גופית והיעדר הריונות כאלה בקרב מטופלות עם גורם מכאני.

באשר לנשים עם BMI גבוה שלפי Provost וחב' [18] נחשבות לבעלות סיכויי הצלחה נמוכים יותר בהפריה חוץ גופית, אך גם בעלות סיכון להיריון מרובה עוברים [17]. ההסבר שניתן לסוגיה זו, הוא שבקרב הנשים אלה ייתכן

הזוג התקבל ליחידה להפריה חוץ גופית בשל גורם זכרי משמעותי. במחזור גירוי שחלות בפרוטוקול אנטגוניסט נשאבו 22 ביציות, ומתוכן 19 נמצאו בשלות ומתאימות לתהליך מיקרומניפולציה (דהיינו הזרקת תא זרע בודד לתוך ביצית) ומתוכן 16 הופרו. בשל חשש להתפתחות תסמונת גירוי יתר של השחלות, לא בוצעה החזרת עוברים במחזור טרי. לאחר מעקב מתאים במעבדה הוקפאו עבור המטופלת שבעה קדם עוברים: אחד בגיל 96 שעות שתאם לפי מאפייני התפתחות לשלב של קדם עובר בן 120 שעות, דהיינו בלסטוציסט מורחב, ושישה בלסטוציסטים בני 120 שעות.

כעבור שלושה חודשים עברה המטופלת הכנה להחזרת קדם עובר מוקפא-מופשר, תוך הכנת רירית הרחם עם אסטרוגן פומי ולאחר מעקב בסקירת על שמע שהודגם בו עובי רירית רחם של 9 מ"מ. בהמשך ניתן פרוגסטרון לדני ("נרתיקי") כמקובל. העובר שהוקפא כבלסטוציסט בן 96 שעות הוחזר לרחם.

כעבור שבועיים מיום ביצוע ההחזרה התקבלה תשובת תבחין הריון חיובית בדם. שבועיים מאוחר יותר בוצע מעקב על שמע (US) לדני שהודגמו בו שני שקי הריון: האחד הכיל שני שקי חלמון ושני הדים עובריים בעלי אורך של כ-3.7 מ"מ ודופק עוברי חיובי, בעוד שהשק השני הכיל שק חלמון והד עוברי יחיד באורך 3 מ"מ ללא דופק עוברי. כשלושה שבועות נוספים ממועד ביצוע מעקב העל שמע (US) הראשון, בוצעה בדיקה חוזרת אשר הודגמו בה שק הריון אחד עם שני שקי חלמון ושני הדים עובריים בגודל של 9 מ"מ ו-11 מ"מ שהתאימו לשבוע 6.6 ו-7.1, בהתאמה. בשני העוברים לא נצפה דופק. שק הריון שני הכיל שק חלמון והד עוברי של 8 מ"מ שהתאים לשבוע 5+6 ללא דופק. המטופלת הופנתה לסיום ההריון באבחנה של הפלה נדחית.

דיון

במאמר זה אנו מדווחים על אירוע נדיר של התפתחות שלישייה בהחזרת עובר יחיד מוקפא מופשר בהפריה חוץ גופית. במקרה זה הוחזר קדם עובר אחד בן 96 שעות אשר לפי שלב התפתחותו התאים לקדם עובר בן 120 שעות (בלסטוציסט מורחב). מעקב אחרי התפתחות העוברים בוצע במערכת ייעודית חדשה שנמצאת בשימוש בשנים האחרונות ומאפשרת מעקב רציף אחר העוברים לאורך זמן: Time lapse microscope לא ידועה מהי המשמעות של היווצרות בלסטוציסט 96 שעות לאחר הפריה, ולא קיימים בספרות דיווחים על סיכון מוגבר לתאומים מונוזיגוטיים בהחזרת בלסטוציסט שהתפתח מוקדם.

במקרה זה המדובר בתהליך פיצול בחלוקת העובר שהתרחש פעמיים: מיד לאחר ההחזרה שהייתה ביום הרביעי להתפתחות העוברית ממנה התפתחו תחילה תאומים מונוזיגוטיים מסוג דיכוריוני ביאמניוטי, ובהמשך התרחש פיצול נוסף באחד משני השקים שבא לידי ביטוי בהדגמת שני שקי הריון; שק אחד נותר דיאמנוטי ודיכוריוני והכיל שק חלמון אחד והד עוברי אחד, ואילו השק השני הכיל שני שקי חלמון בשק אחד ושני הדים עובריים באותו השק, אך מופרדים על ידי קרום אחד – האמניון בלבד. ידוע מהספרות שתאומים מהסוג שצוין לעיל הם תוצר החלוקה תוך 4 ימים מיום הפריה

קדם עובר בן 120 שעות (בלסטוציסט). מאחר שלא היה זקיק מוביל בשחלות האישה בזמן הכנה לטיפול החזרת העובר המופשר, ולנוכח אי פוריות זכרית חמורה, הסבירות להיווצרות עובר מהיריון עצמוני (ספונטני) היא נמוכה במיוחד. על כן הסוגיה היא התפתחות של היריון שלישיה מנוזיגוטי, שהתקבלה במחזור מוקפאים מופשרים שבוצע במתכונת מתן אסטרוגן להכנת הרירית. ●

מחבר מכותב: איליה בורד

היחידה לפוריות והפריה חוץ גופית, החטיבה למיילדות וגינקולוגיה, בית חולים אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע
פקס: 077-4399565
דוא"ל: iliabord78@gmail.com

קושי בשאיבת ביציות מפאת גישה קשה יותר לשחלות. קיום יחסי מין לאחר השאיבה יכול לגרום להפריה של ביציות אלה ובהמשך להשרשת עוברים [7]. באשר לסיום ההיריון בהפלה עצמונית, ידוע מהספרות ששיעור הפלות בהיריון של שלישיה טריכוריונית עומד על 7%-8%, שתואם את שיעור ההפלות בהריונות עובר יחיד. ואומנם, שיעור הלידות המוקדמות עלול להגיע ל-50% אם לא תבוצע הפחתה סלקטיבית [19].

לסיכום

במאמר זה מדווח על אירוע נדיר במיוחד, אולי הראשון מסוגו, של היריון שלישייה טריאמיניוטי ודיכוריונית, לאחר החזרת קדם עובר מופשר בן 96 שעות, עם מאפיינים של

ביבליוגרפיה

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine practice committee opinion. *Fertil Steril* 2012;97:825-34.
- Luke B, Brown MB, Grainger D & al, Practice patterns and outcomes with the use of single embryo transfer in the United states. *Fertil Steril*, 2010;93:490-8.
- Fieni S, Gramellini D, Piantelli G & al, Twin-to-twin transfusion syndrome: a review of treatment options. *Acta Bio-Med*, 2004; 75:34-9.
- Harkness UF & Crombleholme TM, Twin-transfusion syndrome: Where do we go from here? *Sem Perinatol*, 2005;29:296-304.
- Alikani M, Noyes N, Cohen J & al, Monozygotic twinning in the human is associated with the zona pellucida architecture. *Hum Reprod*, 1994;9:1318-21.
- Biljan MM, Hewitt J, Kingsland CR & al, Trizygotic quadruplet pregnancy following in vitro fertilization: an additional factor against replacement of three embryos in young patients? *Hum Reprod*, 1995;10:2169-70.
- Hershlag A, Paine T, Cooper GW & al, Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. *Fertil Steril*, 1999;71:144-6.
- Sills ES, Tucker MJ & Palermo GD, Assisted reproductive technologies and monozygous twins: implications for future study and clinical practice. *Twin Res*, 2000;3:217-23.
- Abusheika N, Salha O, Sharma V & al, Monozygotic twinning and IVF/ICSI treatment: a report of 11 cases and review of literature. *Hum Reprod Update*, 2000;6:396-403.
- Sheiner E, Har-Vardi I & Potashnik G, The potential association between blastocyst transfer and monozygotic twinning. *Fertil Steril*, 2001;75:217-8.
- Schieve LA, Meikle SF, Peterson HB & al, Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? *Fertil Steril*, 2000;74:288-94.
- Mateizel S, Santos-Ribeiro E, Done L & al, Do ARTs affect the incidence of monozygotic twinning? *Human Reproduction*, Volume 31, Issue 11, 21 November 2016, pages 2435-2441.
- Song B, Wei ZL, Xu XF & al, Prevalence and risk factors of monochorionic diamniotic twinning after assisted reproduction: A six-year experience base on a large cohort of pregnancies. *Plos One*.2017 Nov 6;12(11):e0186813. doi: 10.1371/journal.pone.0186813. eCollection 2017.
- Luke B, Brown MB, Wantman E & al, Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and the risk of recurrence using linked cycles. *Fertil Steril*, 2014 mar;101(3):683-9.
- Kang SM, Lee SW, Jeong HJ & al, Clinical outcomes of elective single morula embryo transfer versus elective single blastocyst embryo transfer in IVF-ET. *J Assist Reprod Genet*, 2012 May;29(5):423-8.
- Tao J, Tamis R, Fink K, Williams B & al, The neglected morula/compact stage embryo transfer. *Hum Reprod*, 2002 Jun;17(6):1513-8.
- Vega M, Zaghi S, Buyuk E & al, Not all twins are monozygotic after elective single embryo transfer: analysis of 32,600 elective single embryo transfer cycles as reported to the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*, 2018 Jan;109(1):118-122.
- Provost MP, Acharya KS, Acharya CR & al, Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril*, 2016 Feb;105(2):364-8.
- Anthoulakis C, Dagklis T, Mamopoulos A & Athanasiadis A, Risks of miscarriage or preterm delivery in trichorionic and dichorionic triplet pregnancies with embryo reduction versus expectant management: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2017 Jun 1;32(6):1351-1359.

מתח? עצבנות?



קלמנרבין. טבעי שזה מרגיע

מתח? עצבנות? רבים חווים תופעות אלו מדי יום ביומו, ונרגעים בעזרת קלמנרבין

אנשים הסובלים ממתח ועצבנות נוטים להתלונן על:

- הפרעות שינה
- כאבי ראש
- דפיקות לב
- קשיי נשימה
- כאבי בטן

קלמנרבין:

- ✓ אינו ממכר
- ✓ בטוח לשימוש
- ✓ על בסיס הצמחים ולריאן ופסיפלורה הידועים בפעילותם המרגיעה
- ✓ מכיל ויטמין B6 החיוני למערכת העצבים ליצירת סרוטונין ודופמין האחראים על מצב הרוח
- ✓ וכן ליצירת ההורמון מלטונין האחראי על השראת שינה בלילה
- ✓ מכיל ויטמין B1 החיוני לתפקוד תקין של מערכת העצבים והשרירים

חומרים פעילים: Valerian, Passiflora, Vitamin B6, Vitamin B1



להשיג בקופות החולים, ברשתות הפארם ובבתי המרקחת



www.meditec.co.il | 1-800-800-678