



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EKTOPIK GEBELİK VE MISSED ABORTUSTA
SİALİK ASİT SEVİYELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yasemin DOKUZOĞLU TANIN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR**

Kasım 2014

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EKTOPIK GEBELİK VE MISSED ABORTUSTA
SİALİK ASİT SEVİYELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yasemin DOKUZOĞLU TANIN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR**

Kasım 2014

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından TF.13.22 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

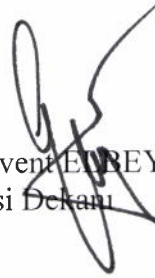
**EKTOPIK GEBELİK ve MİSSED ABORTUSTA SİALİK ASİT DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin DOKUZOĞLU

KASIM 2014

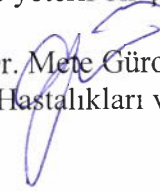
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Levent **EUREYLİ**
Tıp Fakültesi Dekanı



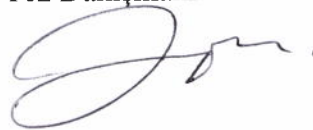
Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Mete **GÜROL UĞUR**
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı



Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Ali İrfan **KUTLAR**
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

- 1- Prof. Dr. Özcan **BALAT**
- 2- Prof. Dr. Ali İrfan **KUTLAR**
- 3- Prof. Dr. Süleyman Cansun **DEMİR**
- 4- Doç. Dr. Mete **GÜROL UĞUR**
- 5- Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Çağlayan **ÖZCAN**



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, bu mesleğin inceliklerini öğrendiğim ve tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR'a,

Yine bilgi, beceri ve tecrübeleri ile her türlü konuda destek olan, eğitimim süresince bana sabır ve özveriyle her türlü desteği veren, yetişmemde büyük emeği olan sayın Prof. Dr. Özcan BALAT'a, Doç. Dr. M.Gürol UĞUR'a,

Hem tez çalışmam sırasında hem de uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımcı olan, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen abim sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN'a, Doç. Dr. Ebru DİKENSÖY'a, Doç. Dr. Bahar CEBESÖY'a,

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında katkılarından dolayı Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya, tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Seval KUL'a,

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ve tabii ki tüm hayatım boyunca bana emek veren hep yanımda olan emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme, babama, abime ve tüm aileme, kalbimde hissettiğim eşim Hakan TANIN'a,

Sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Yasemin DOKUZOĞLU TANIN
Gaziantep, 2014

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ektopik Gebelik	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	3
2.1.3. Fallop Tüplerinin Anatomisi	4
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez	6
2.1.5. Risk Faktörleri	8
2.1.6. Ektopik Gebeliğin Tanısı	11
2.1.6.1. Klinik Bulgular	12
2.1.6.2. Fizik Muayene Bulguları	12
2.1.6.3. Laboratuvar Yöntemleri	12
2.1.7. Tedavi	14
2.1.7.1. Gözlem Tedavisi	15
2.1.7.2. Medikal Tedavi	15
2.1.7.3. Cerrahi Tedavi	17
2.2. Missed Abortus	18
2.2.1. Genel Bilgiler	18

2.2.2.İnsidans	20
2.2.3.Patoloji	20
2.2.4.Teşhis	21
2.2.5. Etyoloji	22
2.2.6. Tedavi	23
2.3. Sialik Asit	24
2.3.1. Sialik Asit Yapısı	24
2.3.2. Sialik Asit Metabolizması	26
2.3.3. Sialik Asitin Fonksiyonları	27
2.3.4. Sialik Asitin İnsan Vücudunda Tanımlandığı Yerler	30
2.3.4.1. Serum ve Plazma	30
2.3.4.2. İdrar	30
2.3.4.3. Mukoza epitel ve sekresyonlar	30
2.3.4.4. Sinir Sistemi	31
2.3.5. Desialilasyon	31
2.3.6. Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit Seviyeleri	31
3- Gereç ve Yöntem	33
3.1. Total Sialik Asit Seviyesi ve Çalışma Prosedürü	34
3.2. İstatistiksel Yöntem	34
4- Bulgular	35
4.1. Yaş	35
4.2. Vücut Kitle İndeksi(VKİ)	35
4.3. Obstetrik Parametreler	36
4.4. Laboratuvar Bulguları	36
4.5. HCG seviyeleri	38
4.6. Progesteron Seviyesi	39
4.7. Sialik Asit Değerleri	40
4.8. Sialik Asit ve hCG' nin bazı bulgularla korelasyonu	42
5- Tartışma	44
6- Sonuç ve Öneriler	49
7-Kaynaklar	51

III. ÖZET

EKTOPIK GEBELİK MISSED ABORTUSTA SIALİK ASİT SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yasemin DOKUZOĞLU TANIN
Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR
Kasım 2014, 77 Sayfa

Çalışmamızın amacı, ektopik gebelik ve missed abortusların erken tanısını koymak, erken tanıda sialik asitin rolü olup olmadığını araştırmaktır.

Mart 2013-Mart 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ektopik gebelik tanısı almış gebeler, missed abortus tanısı almış gebeler ve sağlıklı 12 hafta altı gebeler total sialik asit açısından karşılaştırıldı. Bunun için, ektopik gebelik tanısı almış 30 hasta, missed abortus tanısı almış 30 hasta ile sağlıklı 20 adet ek hastalığı olmayan gebe seçildi. Üç grup, serum total sialik asit (TSA), human koryonik gonadotropin hormon (hCG), progesteron, vücut kitle indexi (VKİ), yaş, c-reaktif protein (CRP), tam kan sayımı parametreleri, biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann Whitney-U testi ve Student t testi uygulandı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Ektopik gebelik, missed abortus ve ilk 12 hafta sağlıklı gebeler arasında TSA seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak TSA seviyeleri ektopik gebelik ve missed abortuslu hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulundu (p: 0,001). Yaş, VKİ, obstetrik parametreler, hemoglobin, beyaz küre (Wbc), trombosit, CRP, kreatin, AST(Aspartat transaminaz), ALT(Alanin transaminaz), albümin seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sağlıklı gebelerde üre ve TSA arasında orta şiddette pozitif korelasyon (r= 0,481, p=0,032) ve missed abortuslu gebelerde progesteron ile TSA arasında orta şiddette pozitif korelasyon saptandı (r=0,402, p=0,028).

Bu çalışma ektopik gebelik ve missed abortus tanısında total sialik asitin rol alabileceğini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Yaptığımız çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ektopik gebelik ve missed abortus olgularında sialik asit seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu saptadık. Ancak ektopik gebeliklerle missed abortus olguları kendi aralarında karşılaştırıldığında sialik asit seviyeleri yönünden anlamlı bir fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik, missed abort, total sialik asit

IV. ABSTRACT

THE COMPARISON OF THE LEVELS OF SIALIC ACID IN ECTOPIC PREGNANCY AND MISSED ABORTION

Dr. Yasemin DOKUZOGLU TANIN

Residency Thesis, Department of Obstetric and Gynecology

Supervisor: Professor. Dr. Ali Irfan KUTLAR

November 2014, 77 Pages

In this study our aim was early diagnosis of ectopic pregnancy and missed abortion, take measure to occurrence of disease, to determine the effect of sialic acid levels to protect from the disease, if possible, develop measures to prevent from ectopic pregnancy.

The patients admitted to Department of Obstetric and Gynecology, Gaziantep University Faculty of Medicine, between March 2013-March 2014 the women who had been diagnosed ectopic pregnancy, missed abortion and under 12 weeks pregnant women were compared in the levels of total sialic acid. For this, 30 patients with diagnosis of ectopic pregnancy, 30 patients with diagnosis of missed abortion and 20 healthy women under 12 weeks pregnancy were selected. In this three groups, the levels of total sialic acid(TSA), human chorionic gonadotropin hormone (hCG), progesterone, body mass index (BMI), age, c-reactive protein (CRP), white blood cells (WBC) as well as some biochemical parameters were evaluated. In statistical evaluation of data were performed Mann Whitney-U test and Student t test. P value <0.05 was accepted as significant.

In the control group between patient groups TSA levels compared to a statistically TSA levels of patient groups, found significantly higher($p = 0,001$). Age, BMI, obstetric parameters, hg, wbc count, platelet count, and serum creatine, AST, ALT, albumin were no significant differences between the levels. In the control group, the levels between urea and TSA there was moderate positive correlation ($r= 0,481$, $p=0.032$), and patient group 2 the levels between progesterone and TSA moderate, there was a positive correlation ($r=0,402$, $p=0,028$).

This study is the first report of TSA can have a role in the pathogenesis of ectopic pregnancy and missed abortion. In our study, when we compare the control group with the patient groups, the levels of sialic acid was significantly higher. When we compare the ectopic pregnancy group and the missed abortion group, there were no significant differences between the levels of serum sialic acid.

Keywords: Ectopic pregnancy, missed abortion, total sialic acid.

V. KISALTMALAR

α	: Alfa
β	: Beta
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
CRL	: Baş-popo Mesafesi
CRP	: C-reaktif Protein
DES	: Dietilstilbestrol
D/C	: Dilatasyon Küretaj
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
FSH	: Folikül Stimule Edici Hormon
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
IL	: İnterlökin
IVF	: Invitro Fertilizasyon
KCL	: Potasyum Klorür
LH	: Luteinizan Hormon
L/S	: Laparaskopi
L/T	: Laparatomî
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPO	: Lipid Peroksidasyonu
LSA	: Lipid Bağlı Sialik Asit
MTX	: Methotrexate
NANA	: N – asetil Nöraminik Asit
Neu	: Nöraminik Asit
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
RIA	: Rahim İçi Araç
SA	: Sialik Asit
SİT	: Sialil Transferaz
SSA	: Serbest Sialik Asit
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör
TSA	: Total Sialik Asit
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Wbc	: Beyaz Küre Hücreleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Ektopik gebelikte risk faktörleri	9
Tablo 2. Tek doz Methotrexate protokolü	16
Tablo 3. Çoklu doz Methotrexate protokolü	17
Tablo 4. Yaş ve vücut kitle indeksi ortalama değerleri, standart sapmaları	36
Tablo 5. Obstetrik parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları (min-maximum)	36
Tablo 6. Üre değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	37
Tablo 7. Laboratuvar değişkenlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	37
Tablo 8. HCG değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	38
Tablo 9. Progesteron değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları	39
Tablo 10. Sialik asit değerlerinin hasta grupları arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 11. Sialik asit değerlerinin ortalama değerleri	41
Tablo 12. Sialik asit değerlerinin kontrol grubu ve hasta grubu arasında karşılaştırılması	41
Tablo 13. Spearman Rank korelasyon testi için korelasyon katsayısı yorumları	42
Tablo 14. Kontrol grubu, hasta grubu I ve hasta grubu II’de sialik asit hCG ve progesteron verilerinin korelasyonu	43

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Fallop t¼plerinin anatomisi	5
Şekil 2. Fallop t¼plerinin arteriel ve venöz dolaşımı	6
Şekil 3. Ektopik gebeliklerin yerleşim bölgeleri	7
Şekil 4. Sialik asitlerin temel yapısı	25
Şekil 5. Sialik asit metabolizması	27
Şekil 6. Hücre membran yapısında sialik asit	28
Şekil 7. HCG değerlerinin grafik olarak dağılımı	39
Şekil 8. Progesteron değerlerinin grafik olarak dağılımı	40
Şekil 9. Sialik asit değerlerinin ektopik gebelik, missed abortus ve sağlıklı gebeler arasında dağılımı	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterin kaviteden farklı bir dokuda implante olmasıdır. Tubal, interstisyel, ovaryan, servikal, abdominal, intraligamenter veya heterotropik yerleşimli olabilir (1). Ektopik gebelikler %95'ten daha fazla oranda tubal yerleşimlidirler. Tubada yerleşen ektopik gebeliklerin %70'i ampullada, %12'si istmusa, %11'i fimbriada, %2'si de interstisyel segmentte yerleşir. Diğer bölgelerdeki ektopik implantasyonlar yaklaşık %3 oranındadır (2,3). Tüm gebeliklerin %1-2'sini ektopik gebelikler oluşturmaktadır (4).

Son yıllarda erken tanı yöntemlerindeki ilerlemelere, risk faktörlerindeki artışa ve yardımcı üreme tekniklerinin giderek daha fazla kullanılıyor olmasına bağlı olarak tanı sıklığı artmıştır (5). Buna paralel olarak gelişen modern tedavi metodları sayesinde artık esas amaç hayat kurtarmanın ötesinde fertilitenin korunmasına doğru yönelmiştir. Ne var ki, ektopik gebelikler günümüzde halen birinci trimesterdeki anne kayıplarının en önemli sebebi olup, Amerika'da halen tüm anne ölümlerinin %5-6'sından sorumludur (6-9). Bu anne ölümlerinin %90'ı kanama komplikasyonuna bağlı gelişmektedir (6-9).

Önceki geçirilmiş ektopik gebelikler ve bunlarda uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı olarak tubada oluşabilen kalıcı hasar nedeniyle hastalığın tekrarlama riski 7-13 kat artmaktadır. Ektopik gebelik sonrası oluşacak gebeliklerin %50-80'i intrauterin, %10-25'i tubal gebelik şeklinde seyreder. Diğerleri ise infertil olarak kalırlar (10,11).

Ektopik gebelik tedavisinde gözlem tedavisi, tıbbi ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Gözlem tedavisi uygulanan kadınların %57'sinde gebelik spontan rezorbe olur. Gözlem tedavisini takiben intrauterin gebelik oranı %46, tekrarlayan ektopik gebelik oranı %15'dir ve bu oranlar cerrahi tedavi gören olgularla benzerdir (10,11). Bu tedaviyi gören olgularda tubal açıklık %52 oranında bulunmuş olup gözlem tedavisinin başarılı olduğu ve olmadığı kadınlarda fertilité sonuçlarının benzer olduğu saptanmıştır (12-14).

Ektopik gebeliğin tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemler konservatif ve radikal cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Konservatif tedavi yöntemleri salpingostomi, salpingotomi, segmental rezeksiyon ve anastomoz ile fimbrial ekspresyonu (milking) içerir. Salpenjektomi doku kaybı oluşturması nedeniyle radikal bir yöntemdir. Bu yöntemlerin tümü laparoskopi (L/S) ya da laparotomi (L/T) yoluyla uygulanabilmektedir. Ancak günümüzde laparotominin yerini büyük oranda laparoskopik cerrahi almıştır. L/S veya L/T ile yapılan salpingostomi sonrası intrauterin ve ektopik gebelik oranlarının her iki yöntemde de benzer olduğu saptanmıştır (15-18).

Sialik asit (SA), nöraminik asitin asetile edilmiş türevlerine verilen genel addır. Sialik asitin vücutta hücreler arası etkileşimi sağlamak, hücre membranlarını korumak, transmembran transportu, glomerüllerin bazal membranlarının permeabilitesini düzenlemek, hücresele adezyonlara katılmak gibi fonksiyonları vardır (19).

İleri evre ovaryan tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, kolorektal kanserlerde, habis plevral efüzyonlarda, malign melanomda, mide kanserlerinde, meme kanserlerinde, safra kesesi habis tümörlerinde, tiroid kanserlerinde, hodgkin hastalığında, sarkomlarda ve endometrial kanserlerde artmış serum total sialik asit seviyeleri saptanmıştır (19). Ayrıca kronik glomerülo nefrit, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bozukluklarda da arttığı saptanmıştır. Tüm bunlara rağmen günümüz ölçüm şartlarında SA artışının tespiti ve klinik potansiyeli kısıtlı olup artışları nonspesifik olduğundan tanısal amaçlı kullanımı sınırlıdır.

SA α (alfa) subünitleri aynı olan LH (luteinizan hormon), FSH (folikül stimule edici hormon), hCG gibi hormonların β (beta) subünitlerinde farklı miktarlarda bulunarak yarı ömürlerini değiştirmektedir (20).

Ektopik gebelik kliniği ve missed abortuslarda hCG değeri yüksek seyrettiğinden serum total SA seviyelerinin ektopik gebelik ve missed abortuslarda etyopatogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülerek serum seviyeleri araştırılmak istendi.

Bu çalışmadaki amaç; ektopik gebelik ve missed abortusun erken tanısı koymak ve erken tanıda serum total sialik asit seviyesinin rol alıp almadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EKTOPIK GEBELİK

2.1.1. Tarihçe

Ektopik gebelik ilk olarak 11. yüzyılda Arap hekim Albucasis (Eb'ul Kasım el Zehravi) tarafından tanımlanmış ve çok uzun dönem ölümcül bir olay olarak kalmıştır. Orta çağda, gebeliği oluşturan ilişki sırasında kadının duyduğu korku ve şaşırma gibi duygular nedeniyle gebeliğin uterus dışına yerleştiği düşünülmekteydi (21). 1604 yılında Fransız hekim Jean Riolan tarafından ilk rüptüre ektopik gebelik bildirilmiş, rüptüre olmamış ilk ektopik gebelik ise ilk kez 1693 yılında Paris'te ölen bir kadının otopsisinde Busiere tarafından gösterilmiştir (22,23). Ektopik gebelik için ilk cerrahi girişim 1714 yılında Fransa'da uygulanmıştır. 1731 yılında Gifford İngiltere'de ayrıntılı olarak dış gebelik kavramını açıklamıştır. 1800'lü yıllara kadar ektopik gebelik tedavisi nonoperatif olup, mortalite yaklaşık %60'larda idi (23). Lavson Tait 1883 yılında rüptüre tubal gebelikte salpenjektomi tedavisinin hayat kurtarıcı bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur (24). Schauta 1891 yılında cerrahi tedavi ile mortalitenin %66'dan, %5,7'ye düşeceğini açıklamıştır. Schuman'ın 1921 yılında yaptığı çalışmada salpenjektomi ile tedavi edilen kadınların %47,8'inde gebelik oluşmuş, ancak bunların %12,5'inde tekrar ektopik gebelik gözlenmiştir (22). 1953 yılında Stronone rüptüre olmamış tubal gebelikte konservatif yaklaşım olarak lineer salpingostomiye tarif etmiştir (23).

Son yıllarda ektopik gebeliğin erken tanı imkanlarının ve konservatif cerrahi yöntemlerinin gelişmesiyle artık esas amaç hayat kurtarmanın ötesinde fertilitenin korunmasına doğru yönelmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Ektopik gebelik sıklığı son yıllarda tüm dünyada artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1989'da ektopik gebelik oranı 1000 gebelik başına 16 iken, bu oranın 1992'de 19,7'ye yükseldiği izlenmiştir. İngiltere'de 1991-1993 yılları arasında

1000 gebelikte 9,6 olan oran, 1997-1999 yılları arasında 11,1'e yükselmiştir (25). Son 10 yılda ektopik gebeliğin İngiltere'de görülme sıklığı 1,4 kat, mortalite sıklığı 0,7-1,7 kat artmıştır. Bu oranların 70'li yıllarla karşılaştırıldığında dört kat arttığı saptanırken, ölüm oranlarının %90 azaldığı bildirilmiştir (26,27). Bu insidans artışının sebepleri; cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması, pelvik inflamatuvar hastalıkları tedavi eden modern antibiyotiklerin etkinliği, ektopik gebelik tanı metotlarının daha erken dönemde hastalığı saptayabilmeleri, başarısız tubal sterilizasyon ve geçirilmiş tubal cerrahi, ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme tekniklerinin uygulamalarında artış olmasıdır (28,29).

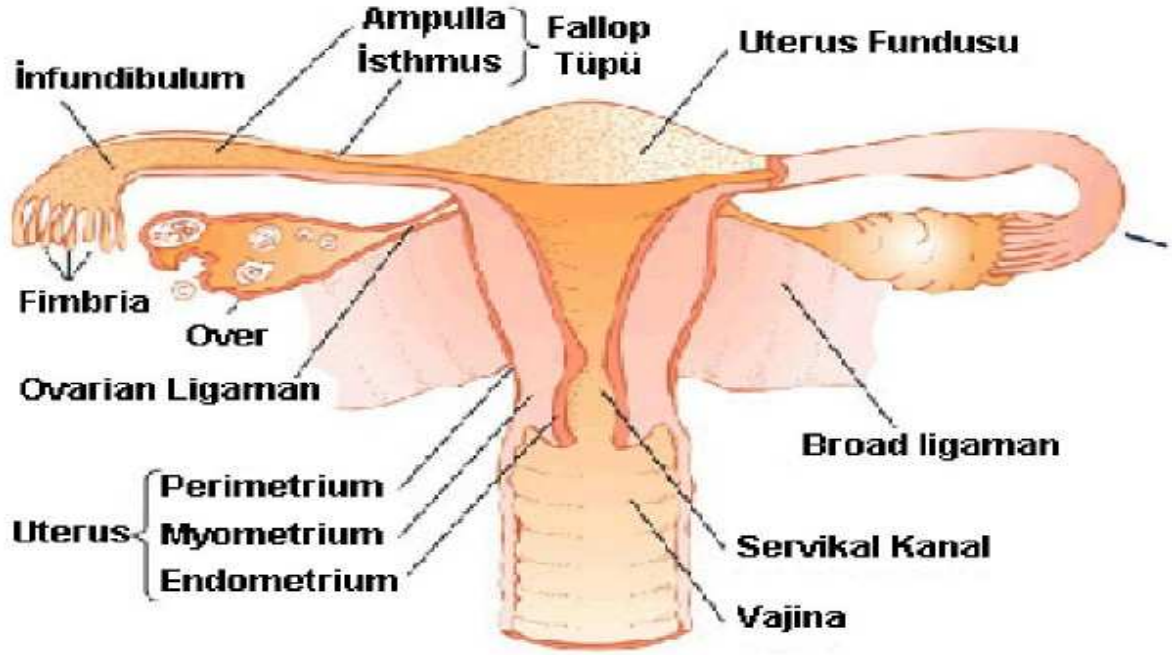
Genel bir sıklık vermek gerekirse tüm gebeliklerin %0.25-1'i ektopik gebeliktir (30). İnvitro fertilizasyon (IVF) teknikleri sonrası oluşan gebeliklerde bu oran %2-11'lere yükselir (31). Ektopik gebelik insidansı yaşla birlikte artmakta, tüm yaş gruplarında beyaz ırka oranla siyah ırkta 1,4 kat daha sık izlenmektedir. 35-44 yaş arası kadınlarda ise risk artışı en fazla olmaktadır (26). En sık Haziran ve Aralık aylarında görülmektedir. Ektopik gebeliği mevcut olan hastalarda tekrar başarılı bir gebelik elde edilme şansı %50-85 arasında değişir (32). İki ektopik gebelik sonrası tekrar ektopik gebelik geçirme oranı ise, bir ektopik gebelik geçirenlere göre 10 kat artmış olarak bulunmuştur (32).

Ektopik gebelik, tüm maternal mortalite nedenleri arasında ikinci sırada yer alır, maternal mortalitenin yaklaşık %10'undan sorumludur (33,34). Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ve β -hCG ölçümünün yaygınlaşması ile erken tanı aşamasında ilerleme kaydedilmiştir. Bunun sonucu olarak daha fazla sayıda olgunun tanısı rüptüre olmadan konulmakta, erken dönemde tedaviye başlanılmakta, morbidite azaltılmakta ve fertilité kapasitesi korunmaktadır (35).

2.1.3. Fallop Tüplerinin Anatomisi

Fallop tüpleri uterus ile overler arasında uzanan, yaklaşık 10 cm uzunluğunda olan seroza, müsküler ve mukoza tabakalarından oluşan bir çift tübüler yapıdır. Her biri toplam dört bölümden oluşur (Şekil 1). İlk bölüm olan interstisyel kısım uterus kornual bölgeden başlar. Daha sonra kalın, müsküler duvarlı ve dar lümenli ikinci bölüm olan isthmik bölge başlar. Distal uca doğru, genişleyen lümen ve daha kıvrımlı mukozasıyla

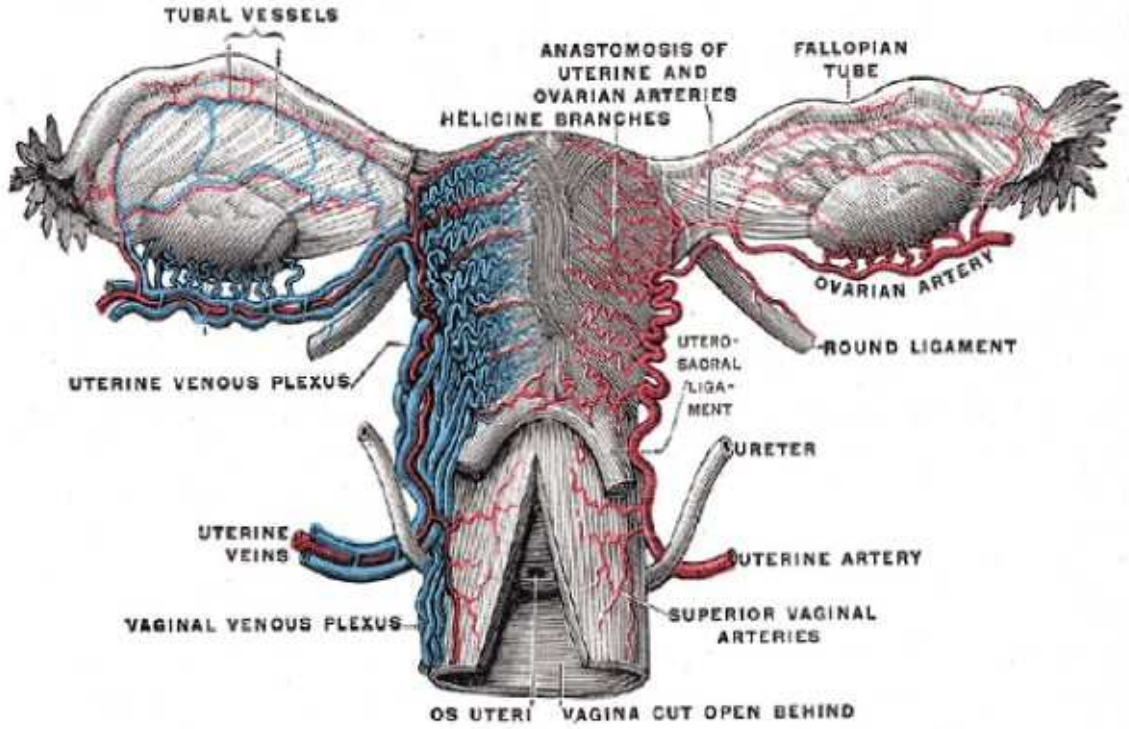
üçüncü bölüm ampulla yer alır. En distal kısım olan infundibulum ise parmaklı uzantılardan oluşan fimbria bölümü ile ovumu tutması için geniş yüzey alanı sağlar.



Şekil 1. Fallop tüplerinin anatomisi

Fallop tüpünün distal ucu, overe fimbria ovarica ile bağlıdır. Buradaki düz kas yapısı ovulasyonda fimbria ve overi birbirine yaklaştırır. Mukozası tek katlı silialı kolumnar epitelle döşelidir. Uterusa açılan ostium uterinum tuba uterina ve periton boşluğuna bakan ostium abdominale tuba uterina denilen iki açıklığı vardır.

Tuba uterinaların kan desteği uterin ve ovarian arter'in tubal dalları tarafından sağlanır. Venleri ovaryan venlere ve plexus venosus uterinus'a gider (Şekil 2). Lenf damarları, lateral aortik (paraaortik) lenf düğümlerine gider. Sinirleri ise kısmen plexus ovaricus'tan, kısmen plexus uterovajinalis'ten gelir.



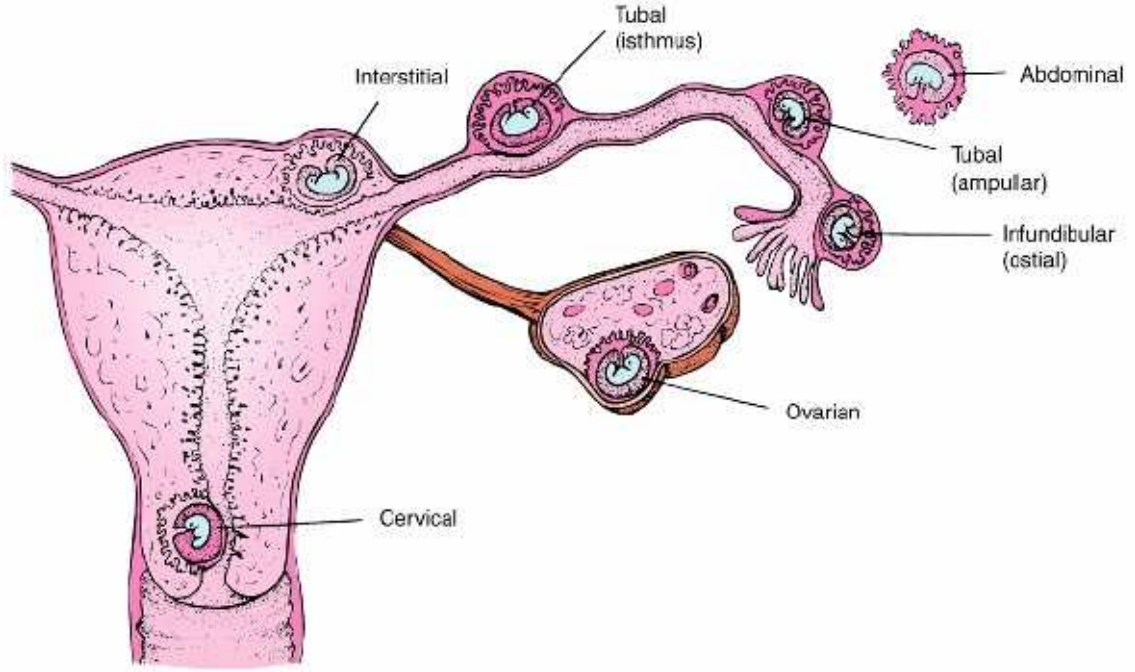
Şekil 2. Fallop tüplerinin arteriel ve venöz dolaşımı

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Tubal transportu engelleyen herhangi bir sebep ektopik gebelik gelişmesine neden olabilir. Tubal hasar ve disfonksiyon bunların başında gelir. Tubal hasar; inflamasyon, enfeksiyon ve cerrahi sonucunda gelişir. Histopatolojik çalışmalarda, ektopik gebelik sebebiyle çıkarılan tüplerin %90'ında inflamatuvar değişiklikler (kronik salpenjit, salpenjitis istmika nodosa) izlenmiştir (36,37). Divertikül ve persistan desidual transformasyon da bahsedilen diğer anormalliklerdendir. Ektopik implantasyonun kendisi de oluşturduğu trofoblastik invazyon nedeniyle, tüpte daha da çok hasara sebep olabilmektedir.

Ektopik gebeliklerin yaklaşık %70'i tubal ampullada, %12'si istmusta, %11'i fimbriada, %2'si de interstisyel (kornual) segmentte yerleşir. Fallop tüpü tüm ektopik

gebeliklerin yaklaşık %95'ini ihtiva eder. Diğer bölgelerde oluşan ektopik gebelikler nispeten nadirdir, %3 kadarı ovarian yerleşimli ve geriye kalan az bir kısmı da servikal veya abdominal yerleşimlidir (Şekil 3) (38,39).



Şekil 3: Ektopik gebeliklerin yerleşim bölgeleri (Lippincott Williams & Wilkins 2004)

Ektopik gebeliklerin histopatolojisi implante olduğu bölgeye göre farklılık gösterebilir. Ampullar ektopik gebeliklerinin %50'sinde trofoblastik proliferasyon tuba lümeninin tümünü kapsar ancak kas tabakası sağlam kalır (40). Diğer olgularda ise trofoblastlar tüp duvarını geçerek kas tabakasıyla seroza arasındaki gevşek dokuda proliferasyon olur (41,42). İstmik yerleşimli ektopik gebeliklerde ise, kas tabakası daha ince olduğundan trofoblastlar daha erken invazyon gösterirler ve daha erken rüptüre olma eğilimindedirler. Tubal tam tıkanıklık; salpenjit, inkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi veya konjenital orta segment tubal atrezisi sonucu gelişebilir (43-47). Tüp veya fimbriyanın mukozal kısmının hasarı tüm tubal gebeliklerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (48). Bütün ektopik gebelikler mutlaka

rüptüre olmamaktadır. Bir kısmı herhangi bir girişim gerektirmeden spontan regrese olur veya fimbrial uçtan peritona atılarak kendiliğinden rezorbe olur.

Fallop tüplerindeki ileri yönlü aktiviteden myoelektriksel aktivite sorumludur (49). Bu aktivite sperm ve ovumun birbirlerine yaklaşma hareketlerini kolaylaştırır ve zigotun uterus kavitesine doğru sevk edilmesini sağlar. Östrojen ve progesteronun da düz kas aktivitesi üzerine etkileri vardır. Östrojen aktiviteyi artırırken, progesteron azaltır. Yaşlanma ile myoelektriksel aktivitenin progresif olarak azaldığı gösterilmiş olup bu durum premenopozal kadınlarda tubal ektopik gebelik insidansının artışını açıklamaktadır (49). Ektopik gebeliklerde saptanan kromozom anormalliklerinin sıklığı, yaş ve gebeliğe bağlı kromozom bozuklukları sıklığından farklı değildir (50).

Ektopik gebelikte etyolojik faktörler; fertilize ovumun kaviteye geçişini engelleyen ya da geciktiren durumlar ve tubal mukozanın fertilize ovuma olan reseptivitesindeki artış olarak iki grupta incelenir.

1. Fertilize ovumun kaviteye geçişini engelleyen ya da geciktiren durumlar;
 - a. Tubal nedenler; aşırı kıvrımlı tuba, hipoplazik tuba, divertikül, aksesuar ostium, tümoral oluşum, endometriozis, pelvik enfeksiyonlar, cerrahi obstrüksiyonlar, geçirilmiş tubal cerrahi
 - b. Zigot anomalileri; zona pellusida anomalisi, bozuk spermiogram
 - c. Endokrin bozukluklar; luteal faz defektleri, geç ovulasyon
 - d. Transmigasyon bozuklukları
 - e. Kontraseptif faktörler; intrauterin araç, sadece progesteron içeren ilaçların kullanımı, tüp ligasyonu
 - f. Geçirilmiş ektopik gebelik
 - g. İnfertilite; ovulasyon indüksiyonu, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı
2. Tubal mukozanın fertilize ovuma olan reseptivitesindeki artış;
 - a. Ektopik endometrial elementler

2.1.5. Risk Faktörleri

Ektopik gebelikler genellikle embriyo ya da gametin tüplerden taşınmasını engelleyebilen bazı risk faktörleri ile ilişkilidir. Ektopik gebelik olgularının yaklaşık %25-50'sinde risk faktörleri bulunmaktadır. Risk faktörlerinin bilinmesi tanıya erken

ulaşılması ve ektopik gebeliğin erken tedavisinde bize yardımcı olacaktır. Bilinen risk faktörleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ektopik gebelikte risk faktörleri

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
Geçirilmiş tubal cerrahi Tubal ligasyon Ektopik gebelik öyküsü İn utero DES maruziyeti RİA kullanımı Bilinen tubal patoloji	İnfertilite Geçirilmiş genital enfeksiyon Çok eşlilik	Geçirilmiş pelvik/abdominal cerrahi Vajinal duş Sigara kullanımı Erken yaşta cinsel ilişki (<18 yaş) İleri yaş

Geçirilmiş cerrahi: Ektopik gebeliği olan hastaların çoğunda geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü vardır (51-53). Tubal cerrahi ektopik gebelik riskini en az 5 kat artırır. Eğer cerrahi ektopik gebelik için uygulandı ise risk normal toplum riskinin 10 katıdır ve tekrarlama şansı %10 ile %27 kadar yüksek bir değere ulaşabilir (32,54-56). Birçok çalışmada; sezaryen doğum, over cerrahisi, apendektomi (rüptüre olmamış) ve elektif gebelik terminasyonu gibi fallop tüplerini içermeyen pelvik veya abdominal cerrahilerin mevcut riski artırmadığı görülmüştür (44,57-60). Diğer çalışmalar ovarian kistektomi veya wedge rezeksiyonun muhtemel peritubal skarlaşma sonucunda ektopik gebelik riskini arttırdığını göstermiştir (61,62). Rüptüre apendisitin ektopik gebelik riskini arttırdığına dair genel bir görüş varsa da, bunu doğrulayan bir çalışma yoktur (51,58,63).

Tubal patoloji ve pelvik enfeksiyon: Kanıtlanmış tubal patoloji ektopik gebelik riskini en az 3 kat artırır (64-66). Tubal patolojiler sıklıkla geçirilmiş enfeksiyonlara bağlı gelişirler. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), tubal obstrüksiyon ve ektopik gebelik arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (46). PID gelişimine bağlı olarak endosalpinkste hasar

oluşmakta ve mukozal kıvrımlarda adezyonlar gelişmektedir. Ayrıca enfeksiyona sekonder olarak silier hareketler azalmakta ve tubal implantasyona katkıda bulunmaktadır. Buna bağlı olarak risk 4 kat artmaktadır (67). Ektopik gebelik riski geçirilen her pelvik enfeksiyon sonrası artar. Bir tubal enfeksiyon atağı sonrası ektopik gebelik riski yaklaşık %10'dur. Çoğu vakada hasar başta gonore, klamidy gibi seksüel geçişli hastalıklara bağlıdır. Klamidy için yapılan serolojik testlerde klamidy ile tubal ektopik gebelik arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir ve tubal gebeliği olan hastaların %7-30'unda klamidy üretilmiştir (68-72). Dolaşımdaki klamidy antikörlerinin varlığında ise riskin 2 kat arttığı izlenmiştir (73).

In utero dietilstilbestrol (DES) maruziyeti: İn utero DES'e maruziyetin tubal divertikül, aksesuar tubal ostium, tubal hipoplazi ve konstrikte fimbrialar gibi gelişimsel tubal anormalliklere yatkınlığı arttırdığı gözlenmiştir (74,75). İntrauterin dönemde DES'e maruz kalanlarda ektopik gebelik riski yaklaşık olarak 5 kat artmaktadır (76,77).

İnfertilite: infertilite kadınlarda ektopik gebelik riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır (78-82). İnfertil kadınlarda ek riskler sterilizasyonun geri çevrilmesi, tuboplasti, ovulasyon indüksiyonu ve in vitro fertilizasyon (IVF) gibi spesifik tedavilerdir (83).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT): YÜT ektopik gebelik riskini en az 2 kat artırır (84,85). Klomifen sitrat ve gonodotropin kullanılan ovulasyon indüksiyon sikluslarına özgü hormonal değişiklikler tubal implantasyona predispozisyon yaratabilirler. Ovulasyon indüksiyonu ile oluşan gebeliklerin yaklaşık %1,1-4,6'sı ektopik gebeliklerdir. IVF ile elde edilen ilk gebelik ektopik gebelikti (31). IVF gebeliklerin %2-8'i tubaldır. Bu durumun kesin mekanizması bilinmese de, tubaya doğal migrasyon veya embriyonun tubaya doğrudan transferinin neden olduğu düşünülmektedir.

IVF sikluslarındaki yüksek hormon düzeyleri, fazla transfer mediyası kullanımı, derine transfer ve transferdeki teknik güçlük risk artışının nedenlerindendir (84,86).

Sigara: Sigara kullanımı tubal gebelik için iki kattan daha fazla bir risk oluşturur (87). Tubal gebelik riski hiç sigara içmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında, daha önceden içenlerde veya az içenlerde (1-9 sigara/gün) %50 artmaktadır (88). Tubal motilite, silier aktivite ve blastokist implantasyonundaki değişikliklerin tümü nikotin alımı ile ilişkilidir.

Cinsel ilişki, vajinal duş: Erken yaşta ilk ilişki varlığı ve kadının cinsel eş sayısının fazla olması ektopik gebelik riskini orta derecede arttırmaktadır. Bu risk cinsel yolla bulaşan hastalık oranının artışıyla kaynaklanmaktadır (66). Birçok çalışmada vajinal duş ve ektopik gebelik riski arasında ilişki saptanmıştır (89,90). Bu durumdan asendan enfeksiyonlar sorumlu tutulmakla beraber sebep-sonuç ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır (91).

Kontrasepsiyon: Kontrasepsiyon yöntemlerinin çoğu ektopik gebeliğe karşı koruyucudur (92,93). Tüm kontrasepsiyon yöntemleri arasında vazektomi ve oral kontaseptifler en düşük riske sahiptirler. Tubal sterilizasyonda ve rahim içi araç (RİA) kullanımında ektopik gebelik riski yüksektir. Tubal sterilizasyonda risk artışı 60 kat iken, RİA kullanımında 200 kat risk artışı vardır (94,95). Bakırlı ve hormon (levonorgesterol) salımlı RİA'ların ikisi içinde gebelikten koruyucu etki tubal sterilizasyon kadardır ancak eğer RİA kullanılmaktayken gebelik olursa bunun ektopik gebelik olma riski daha yüksektir. Bu nedenle RİA'ların daha çok intrauterin gebelik açısından koruma sağladığı kabul edilmektedir (54, 55, 96-98).

Acil kontrasepsiyon sonrası ektopik gebelik çok nadirdir. Teorik olarak, progestasyonel ajanlar tubal motiliteyi azaltır ve ektopik implantasyona yol açarlar; ama acil kontrasepsiyon için kullanıldıklarında hiçbiri bu riski arttırmamaktadır (99-102). Geçmişte oral kontraseptif kullanmış olmak ilerideki ektopik gebelik riskini arttırmaz (52). Tubal sterilizasyon sonrası 10 yıllık toplam ektopik gebelik riski yaklaşık 7.3/1000'dür. Bipolar koagülasyon en yüksek riske sahipken, postpartum kısmi salpenjektomi en düşük riske sahiptir. Son olarak kondom ve diyafram kullanımı ektopik gebelik insidansında artışa yol açmaz (103,104).

2.1.6. Ektopik Gebeliğin Tanısı

Ektopik gebeliğin tanısı asemptomatik hastalardan akut batın ve hemodinamik şoka kadar değişkenlik gösteren geniş bir klinik prezentasyon ile komplikedir. Adet gecikmesini takiben ortaya çıkan semptom ve bulguların değerlendirilmesi, β -hCG ve serum progesteron ölçümü gibi laboratuvar yöntemleri, endometrial küretaj, L/S ve kuldosentez gibi cerrahi yöntemler ve TV-USG tanıda kullanılır.

Ayrırcı tanıda; apendisit, abortus imminens, rüptüre over kisti, PID, salpenjit endometrit, nephrolithiasis, ovarian torsiyon, intrauterine gebelik ayırt edilmelidir.

Alternatif tanılar: dismenore, disfonksiyonel uterin kanama, idrar yolu enfeksiyonu, divertikülit, mesenterik lenfadenittir.

2.1.6.1. Klinik bulgular

Risk faktörlerinin varlığı, erken semptom ve bulgular ektopik gebelik klinik tanısından şüphelenilmesini sağlar. Semptom ve bulguların şiddeti tubal rüptürün varlığına, intraperitoneal kanamanın miktarına bağlı olarak değişir. Klasik semptom triadı; ağrı, adet gecikmesi ve vaginal kanamadır. Bu semptom grubu olguların ancak %50'sinde vardır. Karın ağrısı en sık görülen bulgudur ve hastaların %90'ında bulunur, ancak şiddeti ve özellikleri değişkenlik gösterir ve niteliği patogonomik değildir. Kanama sonrası oluşan hemoperitonyumun diyaframı irrite etmesiyle omuz ve sırt ağrısı görülebilir. Vajinal kanama %50-80 hastada gözlenir. Kanama kesintili veya devamlı olabilir. Amenore yaklaşık olarak %75-95 olguda vardır. Hipovolemik şok ve senkop ise ileri olgularda ortaya çıkabilir.

2.1.6.2 Fizik muayene bulguları

Fizik muayene, vital bulguların ölçümü, batın ve pelvis muayenesini içerir. Rüptür ve kanamadan önceki bulgular genellikle nonspesifiktir. Uterus normal gebeliktekine benzer olarak hafif büyümüş olabilir. Karında hassasiyet ve servikal hareket hassasiyeti var veya yoktur. Vakaların %50'sinde adneksiyel kitle palpe edilebilir. Rüptür ve intraabdominal kanamada hastada taşikardi ve hipotansiyon gelişir. Barsak sesleri azalmış veya kaybolmuştur. Batın hassas ve distandüdür, servikal hareket hassasiyeti vardır. Tüm bu klinik değerlendirmelere rağmen erken viable intrauterin gebelik, şüphelenilen ektopik veya anormal intrauterin gebeliği birbirinden ayırmak için ek testler çoğunlukla gereklidir.

2.1.6.3 Laboratuvar yöntemleri

Ektopik gebeliklerin erken tanısında, β -hCG'nin seri ölçümü ile birlikte ultrasonografi yer alır. Daha az olmakla beraber endometrial küretaj da tanıda kullanılır (105-107). Şüpheli durumlarda kesin tanı için L/S yapılır.

Kantitatif serum β -hCG ölçümü: İntrauterin erken gebelikte 10.000 IU/L altındaki serum seviyelerinde β -hCG, 48 saatte en az %66'lık artış gösterir (108-112).

Ektopik gebeliklerde ise bu β -hCG artışı yavaştır (108). Ancak ektopik gebeliklerin yaklaşık %17'si normal β -hCG katlanma zamanlarına sahip olduğundan dikkatli davranılmalıdır. Spontan abortuslarda β -hCG seviyeleri ektopik gebeliğe göre çok hızlı düşüş gösterir. Bu düşüşler hızlı olduğu zaman ektopik gebelik riski %10'dan daha az iken, düşüş az olduğunda risk %90'lardadır (113).

TV-USG: Transvajinal ultrasonografi ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında önemli yere sahiptir. Boş bir uterusun gösterilmesi, adneksiyel kitlelerin saptanması, serbest peritoneal sıvı ve ektopik gebeliğin direk bulguları tanının konulmasında önemli role sahiptir. Son adet tarihine göre 30-35'nci günde transvajinal ultrasonografi ile gestasyonel sac'ın (114), 5'nci haftada yolk sac'ın, 6'ncı haftada fetal kardiyak aktivitenin izlenmesi intrauterin gebeliği göstermektedir. β -hCG'nin 6000 IU/L seviyelerinde olduğunda abdominal ultrasonografi (USG) ile 1500-2500 IU/L seviyelerinde ise TV-USG ile intrauterin gestasyonel kese izlenmelidir (115). Bu β -hCG düzeylerine rağmen intrauterin gestasyonel kese izlenmiyor ise ektopik gebelik akla gelmelidir. Çoğul gebelikler için bu seviyeler biraz daha yüksektir. Çok nadir (1:30.000 gebelik) olmasına karşın hem intrauterin hem de ekstrauterin gebeliğin beraber olduğu heterotropik gebeliklerin de olabileceği akılda tutulmalıdır. Ektopik gebeliklerin yaklaşık %10'unda endometrial kanamalara bağlı olarak pseudogestasyonel sac izlenebilir (116). Serbest intraperitoneal sıvı varlığı ile birlikte tubal yerleşimli bir kitlenin tespitinde %81 sensitivite ve %99 spesifisite ile ektopik gebelik saptanmaktadır.

Progesteron ölçümü: Ektopik gebeliklerde serum progesteronu genellikle canlı intrauterin gebeliklere göre daha düşük seviyelerdedir (117-119). Erken dönemde intrauterin gebeliklerin %98'inde serum progesteron değeri 25 ng/ml üzerindeyken ektopik gebeliklerin %50'sinde, spontan düşüklerin %20'sinde, viable gebeliklerin %70'inde bu değer 5-20 ng/ml arasındadır (120-122). Değerler 5 ng/ml altında ölçülürse gebeliğin canlı olmadığı veya intrauterin yerleşimli olmadığı kabul edilmektedir (123). Bazı yazarlar 5 ng/ml'den düşük progesteron seviyesini, uterin küretajın güvenle yapılabileceği ektopik gebelik ve spontan gebelikten ayırımında kullanılmasını önermektedirler (28,124).

Ektopik gebelik için diğer tanısal markerlar: Ektopik gebelik için ideal bir marker tubal hasara veya endometrial implantasyona spesifik olmalıdır. Bunun için halen araştırılmakta olan potansiyel markerlar bulunmaktadır. Bunlardan üzerinde

durulanlar; serum kreatin kinaz, vasküler endotelial büyüme faktörü, vasculer cell adhesion molacule-1, urokinase plasminogen activator reseptör ve servikal fetal fibronektinlerdir. Ancak bunlardan hiçbirisi ektopik gebelik tanısı için yeterli derecede sensitif ve spesifik değildir.

Endometrial küretaj: Burada amaç, koryonik villusların değerlendirilmesiyle ektopik gebelik ve canlı olmayan intrauterin gebeliğin ayırt edilmesidir. TV-USG ile gestasyonel kesenin görülmemesi, serum β -hCG'nin düzensiz artışı ve progesteron değerinin 5 ng/ml altında olması durumunda ayırıcı tanı ve tedavi amacıyla küretaj önerilmektedir. Dilatasyon ve küretajdan 12 saat sonra β -hCG düzeyleri %15'den daha fazla düşmeyen kadınlarda ektopik gebelik düşünülür. Her ne kadar nadirde olsa, koryonik villilerin ektopik gebelik varlığında küretaj materyalinden çıkabileceğini de unutmamak gerekir (125). Ektopik gebelikte endometriumda yüksek progesteron etkisiyle oluşan desidual reaksiyon sonucu görülen histolojik değişikliklere Arias-Stella reaksiyonu adı verilir. Bu histolojik bulgular, ektopik gebelik olgularının ancak %10-15'inde ortaya çıktığından primer tanısal kriter olarak kullanılmazlar. Tanı algoritmasında dilatasyon ve küretajın yeri çok kabul görmemiştir ve bunun iki önemli nedeni vardır. Birincisi teknik komplikasyonları olan invaziv bir girişim olarak düşünülmemektedir, ikincisi de düşük yapan birçok kadında küretaja gereksinim olmayışıdır.

Laparoskopi: Ektopik gebelik tanısı için laparoskopi altın standarttır. Çok küçük ektopik gebeliği olan hastaların %3-4'ünde ektopik gebelik atlanmasına rağmen genelde fallop tüpleri kolayca görülüp değerlendirilir. Laparoskopi hastalara aynı zamanda cerrahi tedavi olanağı da sağlamaktadır.

Kuldosentez: Amaç rüptüre ektopik gebelik olasılığını arttıran, pıhtılaşmayan kan varlığı tespit etmektir. Posterior forniksten douglas boşluğuna girip defibrine kanın aspire edilmesi esasına dayanır. Günümüzde tanıda çok fazla kullanılmamaktadır (126,127).

2.1.7. Tedavi

Ektopik gebeliklerin tedavi yöntemleri arasında, gözlem tedavisi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedavide amaç, hastanın üreme potansiyelini en üst düzeyde koruyarak, hastalığa ve tedaviye bağlı morbiditeyi azaltmaktır. Son yıllarda yüksek risk grubundaki hastaların bilinmesi ve erken tanı

yöntemindeki ilerlemeler ektopik gebeliklerin rüptüre olmadan saptanmasına neden olmuş ve tedavisini mümkün olduğunca konservatif yöntemlere kaydırmıştır.

2.1.7.1 Gözlem tedavisi

Ektopik gebelikten şüphelenilen hatta ektopik gebelik tanısı konulan her hasta tedavi gerektirmez. Bunların bir kısmı spontan rezorbsiyon veya tubal abortus ile kaybolurlar. Seçilmiş hastalarda gözlem tedavisi yüksek başarı oranına sahiptir. Gözlem tedavisi; klinik bulgular, serum β -hCG seviyeleri ve TV- USG'nin yakın takibini içerir. Ektopik gebeliklerin %25 kadarı azalan β -hCG seviyeleri ile beraberdir ve bunların %70 kadarı (tüm ektopik gebeliklerin %18'i) herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymadan kendiliğinden rezorbe olurlar (128-130). Bazal β -hCG seviyelerinin 1000 IU/L'nin altında olduğu ve giderek azaldığı olguların %90 kadarı tedavisiz geriler (131). β -hCG düzeyi 2000 IU/L'den düşük olgularda gözlem tedavisinin başarısı şansı %60 kadardır (130). Gözlem tedavisi için önemli kriterler; azalan β -hCG seviyeleri, tubal ektopik gebelik olması, rüptür ve intraperitoneal kanamanın olmaması, ektopik gebelik kesesinin 3,5 cm'den büyük olmamasıdır.

2.1.7.2 Medikal Tedavi

Ektopik gebeliklerin erken teşhis edilebilmesiyle birlikte cerrahi olmayan tedaviler önem kazanmıştır. Medikal tedaviler, anestezi ve cerrahiye ait morbiditeyi azaltırlar, maliyeti düşürürler (132). Medikal tedaviler rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde daha az tubal hasar, daha az maliyet ve daha yüksek fertilité potansiyeline sahip olması nedeni ile seçilmiş hasta gruplarında kullanılmaktadır.

Methotrexate: Medikal tedavide en sık kullanılan ajan Methotrexate'tır (MTX) . Son yıllarda ektopik gebeliklerin primer tedavisinde yaygın kullanılan bir seçenek olmuştur (133,134). MTX'in etki mekanizması, dihidro folat redüktaz enzim inhibisyonuyla deoksiribonükleik asit ve ribonükleik asit sentezi için gerekli tetrahidrofolatın tükenmesine yol açarak hücre çoğalmasını engellemektir (135). Trofoblastik hücreler gibi hızlı proliferé olan hücreler üzerinde çok etkilidir. Sistemik (tek veya çoklu doz) ve lokal olarak uygulanabilir (Tablo 2 ve Tablo 3). Her iki sistemik kullanım rejiminde temel amaç β -hCG seviyesinde haftalık intervallerde yeterli azalmanın sağlanmasıdır. Komplet rezolüsyon genellikle 2-3 hafta arasında olmakla

birlikte bazen 6-8 haftayı bulabilmektedir. β -hCG düzeyleri 5 IU/L altına inene kadar haftalık takibe devam edilir. Tedavi başarısını etkileyen faktörler; maternal yaş, obstetrik öykü, ultrasonografi bulguları, folik asit düzeyleri, hCG düzeyidir. Başarıyı öngören en önemli faktör; başlangıç serum hCG'dir (> 1000 IU/L \rightarrow Yüksek Başarısızlık) (136).

Diğer medikal tedavi yöntemleri: Salpingosentez; TV-USG eşliğinde veya transservikal yolla tubal kanulizasyon veya laparoskopi ile ektopik gebelik kesesine ilaç enjekte edilmesidir. Ultrasonografi eşliğinde kullanılan ilaçlar; Potasyum klorür (KCL), MTX ve Prostaglandin E2'dir (137-140). Laparoskopide keseye enjekte edilen ilaçlar; MTX, Prostaglandin F2 alfa ve hiperosmolar glukozdur (141-143). Nadir olarak kullanılan diğer ajanlar RU-486 ve anti hCG antikorudur (144,145).

Tablo 2. Tek doz Methotrexate protokolü

GÜN	TEST	TEDAVİ/İŞLEM
0	β -hCG, Tam kan, Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri	D/C (Dilatasyon küretaj) Rh (-) ise Rhogam
1	β -hCG	MTX 50 mg/ m2 IM
4	β -hCG	4 ve 7. Günler arasında β -hCG 'de azalma %15'ten az ise 50 mg/m2 IM dozu tekrarlanır
7	β -hCG	

Tablo 3. Çoklu doz Methotrexate protokolü

GÜN	TEST	TEDAVİ/İŞLEM
0	β -hCG, tam kan, karaciğer ve Böbrek fonksiyon testleri	D/C Rh(-) ise Rhogam
1	β -hCG	MTX 1 mg/kg
2		Leucovorin 0,1 mg/kg
3		MTX 1 mg/kg
4		Leucovorin 0,1 mg/kg
5		MTX 1 mg/kg
6		Leucovorin 0,1 mg/kg
7	β -hCG	MTX 1 mg/kg
8		Leucovorin 0,1 mg/kg

2.1.7.3 Cerrahi tedavi

Cerrahi yöntemler konservatif ve radikal olmak üzere iki gruba ayrılır. Tuba koruyucu cerrahi, konservatif yöntem olarak adlandırılır. Bunlar arasında; salpingostomi, salpingotomi, fimbrial ekspresyon, segmental rezeksiyon ve anastomoz bulunmaktadır. Radikal yöntem ise salpenjektomidir.

Cerrahi tedavi en sık kullanılan yöntem olup laparotomi (L/T) veya laparoskopi ile yapılır. Cerrahi yöntem seçiminde hastanın hemodinamisi, fertilité isteği, ektopik gebeliğin yerleşim yeri, büyüklüğü ve rüptüre olup olmaması, cerrahın deneyimi ve teknik olanakların durumu belirleyici olur. Hastanın hemodinamisi stabil ise L/S tercih edilmektedir. Tekrarlayan ektopik gebelik ve intrauterin gebelik sıklığı birbirine yakın olmasına karşın L/S daha ucuz ve iyileşme süreci daha kısa olan cerrahi tedavi şeklidir (146).

Salpingostomi: Fertilité potansiyelinin korunacağı ve rüptüre olmamış ektopik gebelikte en çok tercih edilen yöntemdir. Tubanın şişmiş segmentine doğru antimezenterik duvar boyunca, lümen içine girecek şekilde lineer insizyon yapılır.

Gebelik materyali lümeden çıkarılır. Kanama kontrolü ardından fallop tüpü sekonder iyileşmeye bırakılır.

Salpingotomi: Salpingostomi ile benzerdir ancak burada yapılan insizyon sütürle kapatılır.

Salpenjektomi: Fallop tüpünün çıkarılmasıdır. Fallop tüpünde tekrarlayan ektopik gebelik oluşan hastalarda, kontrol edilemeyen kanama ve yaygın tubal hasar varlığında, fertilitasını tamamlamış hastalarda isteğe bağlı yapılır.

Segmental rezeksiyon ve anastomoz: Ektopik materyali çıkarıldıktan sonra mikro cerrahi yöntemler ile tüp uçlarının birleştirilmesidir. Daha çok isthmik yerleşimli gebeliklerde uygulanır.

Fimbrial ekspresyon (milking): Tubaya baskı uygulayarak içindeki gebelik materyalinin dışarı çıkarılmasıdır. Yüksek oranda persistans ve tekrarlayan ektopik gebeliğe neden olduğundan, günümüzde çok tercih edilen bir yöntem değildir.

Ektopik gebeliklerin tedavisinde artık laparoskopik yöntemler altın standart olarak kabul edilmekte olup, laparoskopik cerrahi uygulanamayacak ve hemodinamisi stabil olmayan hastalarda laparotomi tercih edilmektedir.

2.2. MISSED ABORTUS

2.2.1. Genel Bilgiler

Abortus, tanım olarak ekstrauterin ortamda yaşamını devam ettirme yetisi kazanmamış immatür bir fetusun herhangi bir nedenle uterus dışına atılması ve bu şekilde gebeliğin sonlanmasıdır. 1977 yılında Dünya sağlık örgütü (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter olarak yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir (147).

Missed abortusta, intrauterin fetal viabilite kaybolduğu halde diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulgular olmamaktadır. Fetusun uzun süredir ölü olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, inutero olarak kalması olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde, missed abortus tanımlaması doğru değildir, çünkü bu tanım, immünolojik gebelik testleri ve sonografinin gelişiminden yıllar önce yapılmıştır. Kapalı bir servikal kanalla uterus içerisinde günler, haftalar, hatta aylarca

kalan, ölü gebelik ürünlerini tanımlamak için kullanılmıştır. Spontan gebelik kayıpları hemen daima embriyofetal ölümden önce olduğu için çoğu, doğru şekilde 'gecikmiş' (missed) olarak tanımlanmaktadır (148). Sekizinci gebelik haftasından sonra kaybedilen canlı gebeliklerin %2-3'ünde olduğu gibi, fetal kayıp klinik bulgulardan önce olmaktadır (149-151). Genel olarak kabul edilen %10-12'lik klinik gebelik kayıp oranına göre, maternal semptomların başlamasından haftalar önce fetal kayıp olduğu sonucu çıkarılabilmektedir. Bu yüzden, 9-12. gebelik haftalarında klinik olarak düşükle sonlanan fetuslar, haftalar önce kaybedilmiştir. Bu da demek oluyor ki, neredeyse tüm düşükler 'missed abortus'tur anlamını taşıyabilmektedir (152). Missed abortusun etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, maternal ve fetal birçok faktör neden olarak sıralanabilmektedir. Bu faktörler arasında diğer abortus tiplerinde olduğu gibi, kromozom anomalileri, enfeksiyonlar, immünolojik faktörler, endokrin bozukluklar, ilaç kullanımı ve çevresel faktörler sayılabilmektedir.

Kesin tanı ultrasonografide fetal kardiyak aktivitenin olmaması ile konmaktadır. Kesin bir zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir ve bunun herhangi bir klinik amaç için de bir yararı bulunmamaktadır. Ölü fetusun atılmama nedeni bilinmemektedir. Bu tür vakaların bir kısmında uterin septum varlığı saptanmıştır (153). Ultrasonografi ve endokrin ölçüm tekniklerinin kullanılmadığı zamanlarda missed abortus tanımlamasında için fetal ölümden sonra en az dört, bazılarında göre ise de sekiz haftanın geçmesi gerektiği öne sürülmekte idi. Bunun nedeni fetal ölüm tanısının ancak uterusun büyümemesi ile konulabilmesiydi. Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla ve β -hCG'nin yükselmediğinin saptanmasıyla hastalara missed abortus tanısı kolayca konulabilmektedir.

Missed abortus olgularında gebeliğin subjektif yakınmalarında kaybolmasının yanında çoğu kez kahverengi bir vaginal akıntı vardır. Olguların çoğunda ağrı şikayeti çoğu kez bulunmamaktadır. Bir süre uterus boyutları sabit kalabilir ancak meme değişiklikleri erken dönemde genellikle geriler. Takiplerde β -hCG artışı gözlenmez. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır (154). Gestasyonun, genelde fetusun ölümünden önce ikinci trimestere ulaştığı olgularda fetal ölümü takiben gebelik ürünleri uterus dışına atılmazsa, gecikmiş olgularda ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilmektedir.

Missed abortusun en önemli komplikasyonu dissemine intravasküler koagülasyondur (DIC). Plasentadaki yüksek miktardaki tromboplastin aktivatörü, DIC'i tetikleyen en önemli faktördür. DIC riski gestasyonel yaş ve fetal ölümün üzerinden geçen süre ile direk ilişki göstermektedir. Dört haftadan önce risk çok düşüktür. Missed abortus tedavisi cerrahi ya da medikal olarak uterusun boşaltılmasıdır. Rh negatif olgularda işlem sonrası mutlaka anti-D immunglobulin uygulanması gerekmektedir.

2.2.2.İNSİDANS:

Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'i 4. ile 20. gebelik haftaları arasında abortus ile sonlanmaktadır. Ne var ki klinik olarak fark edilen ve fark edilmeyen gebelikleri de hesaba kattığımızda, gerçek erken gebelik kaybı oranları yaşa bağlı olarak iki ile dört kat daha fazladır. Hassas hCG kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda implantasyondan sonraki gebelik kayıplarının gerçek oranı % 31 olarak bulunmuştur (155). Çeşitli çalışmalar abortus oranlarının önceki obstetrik öykü ile değiştiğini göstermektedir (156-158). İlk gebelikleri elektif olarak sonlandırılan ve son gebeliği başarılı olan kadınların abortus riski nispeten daha düşük olmaktadır (%4-6). Aksine, önceki gebeliği kayıp ile sonuçlanan kadınların gelecek gebeliklerindeki düşük riski çok daha fazladır (%19-24). Klinik olarak fark edilmiş iki kayıp takip eden gebelikteki abortus riski %24, üç kayıptan sonra %30, 4 kayıptan sonra %40-50 olarak hesaplanmıştır (156). Bu bilgiler tekrarlayan gebelik kayıpları ve tedavisi hakkında klinik çalışma yapmayı güçleştirmektedir. Çünkü önerilen herhangi bir tedavi girişiminin etkinliğini gösterebilmek için, çok geniş hasta gruplarında çalışma yapmak gerekmektedir (159). Geçmişteki obstetrik öyküsünden bağımsız olarak, klinik olarak tanınmış spontan gebelik kaybı riski yaşla birlikte artmaktadır. 30 yaşın altındaki kadınlarda risk %7-15 iken, 35-40 yaş arası risk %17-28'dir. 40 yaş sonrası kadınlarda risk %34-52'dir (160,161). Eğer tanımlanmış ve fark edilmeyen gebelik kayıpları göz önüne alınırsa, 40 yaş üstü kadınlardaki gebelik kaybı %75'e ulaşır veya %75'i geçer.

2.2.3. PATOLOJİ:

Desidua bazalis içine kanama ve kanamaya bitişik dokularda nekrotik değişiklikler genellikle abortusa eşlik eden durumlardır. Gebelik ürünü kısmen veya tamamen desidua basalisten ayrılır ve böylece uterus yabancı cisim haline gelen gebelik

ürünü atmak için kontraksiyonlara başlar (153). Kese açıldığında sıvının sıklıkla küçük yumuşamış masere bir fetusu çevrelediği görülür ya da kese içinde görülebilir bir fetus olmayabilir ve buna da blighted ovum (anembriyonik gebelik) denir. Tüm abortus materyallerinin histolojik incelemesinde plasental villuslarda dejenerasyon görülmüştür (162). Kan (breus) molü ya da carneous mol, ovum etrafına olan kanama sonucunda pıhtılaşmış kandan bir kapsülle çevrili ovumdur. Kapsül değişken kalınlıktadır ve dejenere koryonik villus her yanına dağılmıştır. İçindeki küçük sıvı içeren boşluk, eski kan pıhtısının kalın duvarlarıyla komprese olmuş ve bozulmuş görünür. Tutulan fetus yumuşamaya uğrayabilir. Kafatasının kemikleri kollabe olur ve abdomen kanla bulaşık sıvıyla distandü olur. Deri yumuşar ve in utero olarak ya da en hafif bir dokunuşta, geride bir koryum bırakarak dökülür. Fetusun rengi mat kırmızı bir renge dönüşür. İç organlar dejenere olur ve nekroza uğrar. Fetus kendisi ile komprese olduğunda ve bir fetus compressus oluşturmak üzere kurduğunda amniyotik sıvı absorbe edilebilir. Bazen fetus en sonunda o kadar kuru ve komprese hale gelir ki parşömene benzer ve fetus papyraceous olarak adlandırılır. Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır.

2.2.4.TEŞHİS:

Tanıda öncelikle yapılması gereken dikkatli bir öykü almaktır. Son adet tarihi özellikle sorgulanmalı ve adet düzeni mutlak sorulmalıdır. Çoğu kez hastalar sekonder bir amenore sonrası olan vaginal kanama şikayeti ile başvururlar. Bu hastaların ayırıcı tanısında olası servikal polipler, vajinit, servikal karsinom, gestasyonel trofoblastik hastalık, ektopik gebelik, alt genital traktüs travmaları ve yabancı cisim düşünülmelidir. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre leke tarzında, bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Abortus olayının ilerleyişine göre düşen parça öyküsü alınabilir. Eğer gebelik önceden biliniyorsa gebelikte yapılan muayene ve laboratuvar bulguları sorgulanmalıdır.

Pelvik muayenenin zorlamadan ve kolay bir biçimde yapılması gerekir. Önce spekulum ile kanamanın nereden olduğu (uterus kavite, portio vaginalis, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar), servikal dilatasyonun olup olmadığı ve abort materyalinin kavite dışına atılıp atılmadığı anlaşılmalıdır. Ultrasonografi, erken gebelik kayıplarının tanısında en çok bilgi veren ve ayırıcı tanı yapmayı sağlayan basit ve ucuz

bir tanı aracıdır. İlk trimester kanamalarının değerlendirilmesinde temel bir role sahiptir. Çünkü gebeliğin intrauterin olup olmadığı; intrauterin ise, embriyonun canlı olup olmadığını en kısa yoldan gösteren yöntemdir. İntrauterin gebeliğin en erken bulgusu, endometrial kavite içinde eksantrik olarak yerleşmiş, kalın ekojenik bir halkayla çevrili küçük bir sıvı boşluğu ve gestasyonel sac'tır. Endovaginal transduserlerle donatılmış modern sonografik aletler ile gestasyonel kese tespit edilebildiğinde gebelik yaklaşık olarak son normal menstruasyon periyoduna göre dört-beş hafta arasında ve ortalama gestasyonel sac çapı sadece 2-3 mm'dir (163,164). Erken embriyonik yapılar genellikle gestasyonel kese yaklaşık 10 mm ortalama sac çapına ulaşıncaya kadar görülmez ve sürekli olarak görülebilmesi için 15 mm ortalama çapa ulaşması gerekmektedir. Görülen bu ilk yapı, gelişen amniyotik kese ve yolk sac kombinasyonudur. Embriyo ultrasonografik olarak 2-3,9 mm'lik CRL (Baş-popo mesafesi) varken görülebilir ve bu menstrual yaşa göre 30-40 gün arasıyla uyumludur. Tüm yaşayan embriyolarda CRL 5 mm'ye ulaştığı zaman kardiyak pulsasyon görülebilir. Bu zamanda ortalama kese çapı 15-18 mm ve menstrual yaş 6,5 haftadır (165).

HCG sinsityotrofoblastlarda üretilen bir glikoproteindir. HCG'nin ikiye katlanma zamanı gestasyonel yaşla korelasyon göstermektedir. İlk 6 haftalık amenore boyunca serum hCG seviyesi eksponansiyel olarak artmaktadır. Bu süre zarfında başlangıçtaki seviyeden bağımsız olarak hCG'nin ikiye katlanma zamanı kısmen sabittir. 48 saatten fazla bir süre zarfında hCG'deki %66'lık bir artış %85 güven seviyesi ile viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırıdır (166). Serum progesteronu, hCG seviyelerine bakılma ve ultrasonografi yapma imkanı olmayan yerlerde, normal ve anormal gebeliklerin öngörülmesinde kullanılabilir. 5 ng/ml'den az serum progesteron düzeyleri prediktivitesi %100 olmamakla beraber, kuvvetle anormal gebeliği düşündürmektedir. Serum progesteron seviyesi 5 ng/ml'den az olduğunda normal gebelik olasılığı 1/1500'dür. Bu nedenle serum progesteron düzeyi tek başına nonviable gebelik belirlenmesinde kullanılmamalıdır (167).

2.2.5.ETYOLOJİ:

Abortusların %80'den fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer (168). Etyolojiyi fetal, maternal, paternal nedenler olarak üç bölümde incelenebilmektedir. Fetusa ait sebepler, malformasyonlar ve kromozom anomalileridir.

Maternal faktörler arasında enfeksiyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar, uterus anomalileri, kronik debilizan hastalıklar, ilaç kullanımı, çevresel faktörler, travma ve laparotomi sayılabilir.

2.2.6. TEDAVİ:

Spontan abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra üç yaklaşım uygulanabilir:

- . Cerrahi tedavi
- . Medikal tedavi
- . İzleyici yaklaşım

Cerrahi teknikler:

1) Dilatasyon ve Küretaj: Ülkemizde ve dünyada en sık uygulanan tedavi şeklidir. Gebelik canlı değilse hastanın ateşi, enfeksiyon bulguları, inatçı ve fazla miktarda kanaması varsa veya takip olanakları kısıtlıysa gereklidir. Deneyimli ellerde çok etkili ve güvenli bir yöntemdir. Genel veya lokal anestezi altında, mekanik vakum aspirasyon veya küretaj şeklinde yapılabilmektedir. Uterusun tam boşaltılmaması, perforasyon edilmesi, işlem sonrası enfeksiyon gelişmesi ve anesteziye bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Asherman sendromu riski vakum aspirasyonun ardından keskin küretaj yapılan olgularda en fazladır. Şüpheli olgular dışında rutin antibiyotik profilaksisine gerek bulunmamaktadır. Küretaj materyali patolojik değerlendirmeden geçirilmeli, gerekli durumlarda genetik değerlendirme yapılmalıdır.

2) Histeretomi, histerektomi: Histeretomi prensip olarak küçük bir sezaryen ameliyatıdır. Günümüzde bir abortus yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Histerektomi ise tıbbi endikasyon varsa yapılmaktadır. Histeretomi operasyonunun bir avantajı da sterilizasyon yapma şansını da vermesidir. Bu yöntemler postoperatif morbidite yüksekliği nedeniyle fazla kullanılmamaktadır.

Medikal tedavi: Cerrahi tedaviden kaçınan, spontan rezolusyon için beklemeyen olgular için bir seçimdir. Abortus indüksiyonu sırasında dilatasyon nedeniyle meydana gelebilecek servikal travmaların önüne geçebilmek için serviksın önceden hazırlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla PGE1 (mizoprostol) kullanılması önerilmektedir.

Medikal abortus yaptırmak için kullanılan yöntemler :

1) Oksitosin perfüzyonu

2) İntraamniotik hipertonic maddeler

a) Hipertonik tuz solüsyonu, %20-25 dilüsyonlu olarak hazırlanır ve 150-200 cc intraamniotik verilir. Komplikasyonları; DIC, hipernatremi ve serebral ödemdir.

b) Hipertonik üre, % 30'luk solüsyonu 200 cc intraamniotik olarak verilir.

3) Rivanol: İkinci trimesterde tıbbi tahliye ve intrauterin mort fetus (ölü çocuk) vakalarının sonlandırılmasında intraamniyotik ve ekstraamniyotik olarak kullanılmaktadır. İntraamniyotik rivanol %1'lik olarak kullanılır. Bildirilen nadir komplikasyonlar rivanolün myometrium veya over dokusu içine verilmesinden dolayı oluşan akut nekrozlara bağlıdır. Ekstraamniyotik rivanol %0,1'lik olarak uygulanır. Foley kateter intraservikal yerleştirilir ve ağırlıkla tercihen bacağına asılır.

4) Prostaglandinler: Vaginal misoprostol oral kullanıma göre daha etkilidir ve olguların çoğunda 48 saat içerisinde gebeliğin sonlanmasını sağlayabilmektedir (169). Mifepriston ile bu oran yarı yarıyadır (170). Yedi haftadan küçük gebelerde misoprostol uygulaması ile olguların %90'ından fazlasında tam sonuç alınabilmektedir. Ancak parite arttıkça başarı oranı azalmaktadır (171). Tıbbi tedaviyi tercih eden hastaların bu tedavi sırasında normalden daha fazla vaginal kanama, kasık ağrısı ve bulantı yaşayabileceklerini bilmeleri gereklidir.

5) RU-486 (Mifepriston): Antiprogesteron etkili maddedir. Hayvan deneylerinde erken gebelik haftalarında abortus yaptırdığı saptanmıştır.

İzleyici yaklaşım: Hastada cerrahi girişimi zorunlu kılan komplikasyonların hiçbiri yoksa konservatif kalınabilir. Olguların çoğunda 72 saat içinde olay sonuçlanır.

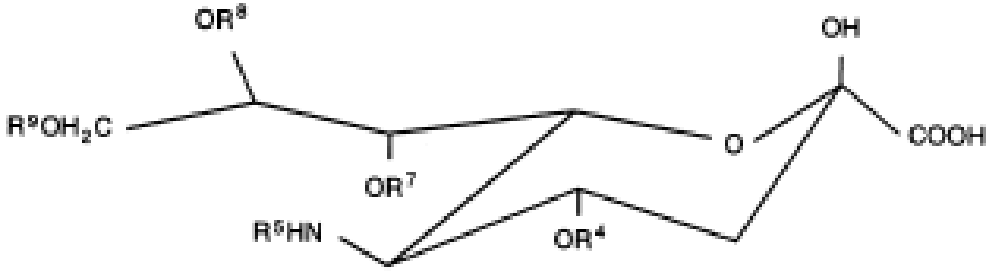
2.3. SİALİK ASİT

2.3.1 Sialik Asit Yapısı

Sialik asit ismi tükürük anlamına gelen yunanca “sialos” kelimesinden türetilmiştir. SA için ana molekül nöraminik asit (Neu) olup doğada serbest formda bulunmamaktadır. SA molekülü ilk kez 1930'ların sonunda dokuz karbonlu N-asetil nöraminik asitin (NANA) keşfiyle ortaya konmuştur (172,173). SA'in isimlendirmesi ilk olarak 1957 yılında Blix ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Nöraminik asitin N ve O açıl türevlerini içeren yapıları doğal biyolojik materyalden izole edilmiştir (173,174).

Molekülün bağlı, serbest formlarının yapısı ve sterokimyasal özellikleri 1960'ların sonunda açıklanabilmiş ve bugüne kadar keşfedilen SA türevleri sürekli artış göstermiştir (172).

Sialik asitler, hücre membranı ve plazmada, diğer hücre bölgelerinde glikoproteinlerin ve glikolipitlerin önemli komponentlerinden olan, aynı zamanda ketozlar sınıfında yer alan dokuz karbonlu nöraminik asitin asetilenmiş ve glikozillenmiş türevleridir (175). İnsan dokularında yer alan temel SA türevi, beşinci karbon atomu asetilenmiş NANA'dır (176)(Şekil 4).



Şekil 4: Sialik asitlerin temel yapısı (176)

Sialik asitler genellikle kompleks karbonhidratların non-redüktan uçlarında yer alırlar. Glikoprotein ve glikolipit oligosakkarit yan zincirlerin terminal pozisyonlarında ve çok değişken sializasyon paternlerinde bulunurlar. Serbest SA'ler organizmalarda çok nadirdir ve genellikle protein ve lipitlere bağlı oligosakkaritlerin terminal ucunda antitripsin, haptoglobulin, seruloplazmin, fibrinojen, kompleman proteinleri ve transferinde bulunur (177,178).

Genellikle dış ve iç lizozomal membranlarda karbonhidrat ana ve yan zincirlerinin terminal pozisyonunda ve C-2-OH yapısıyla bir sonraki sakkaritin (genellikle galaktoz, N-asetil galaktozamin ve sialik asitin kendisidir) C-3, C-4 veya C-6 kısmına bağlanır. Bu nedenle SA'ler hücreyle temasa giren biyokimyasal bileşikler veya diğer hücrelerin karşılaştığı ilk moleküllerdir.

2.3.2 Sialik Asit Metabolizması

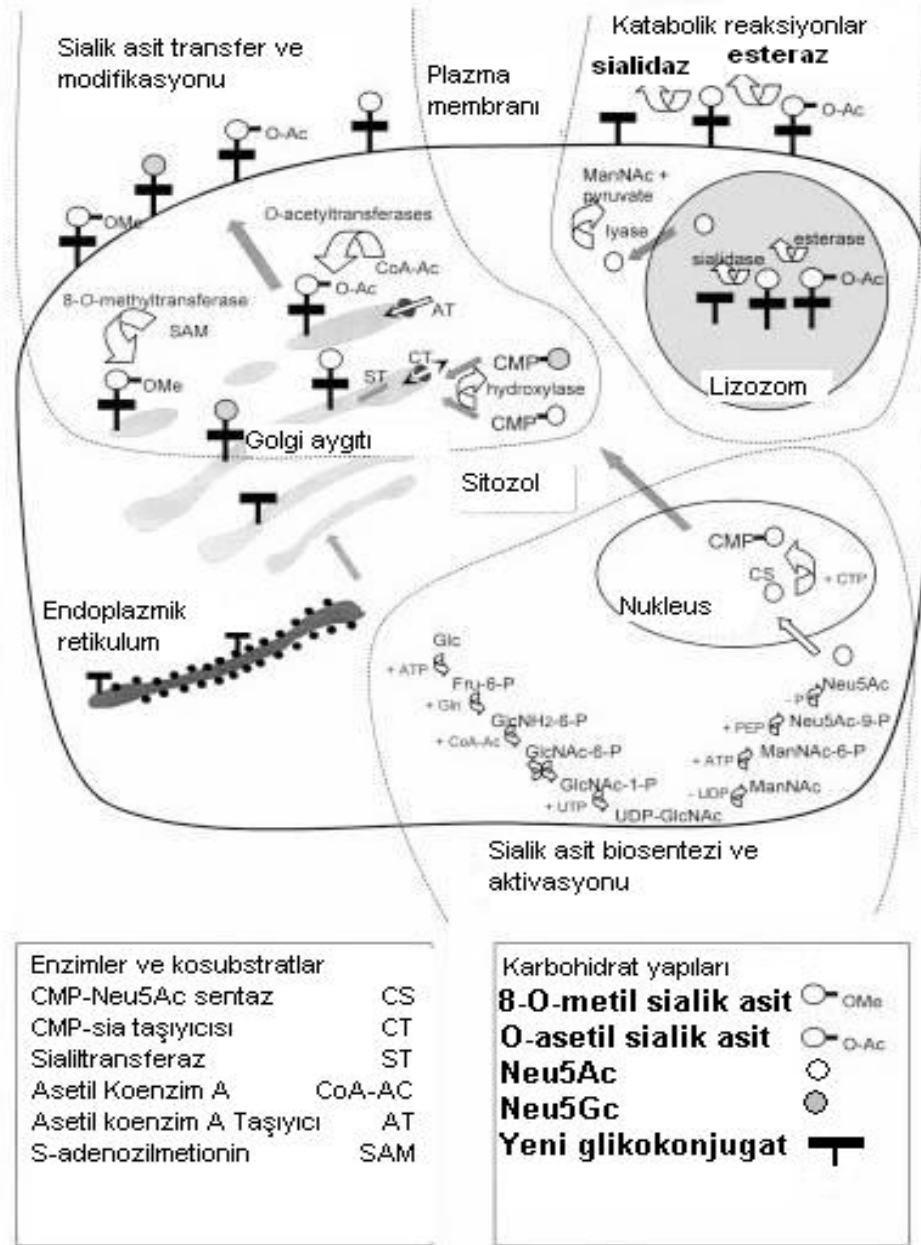
Sialik asit sentezi sitozolde başlar. İlk sentezlenen molekül bir amino şekerdir ve amino şekerin öncüsü fruktoz-6-fosfat'tır. Azot atomları ise glutaminin amid grubundan gelir. Bu reaksiyon glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz tarafından katalizlenir ve geri dönüşümsüzdür. Sialik asit, pirüvik asit ve N-Asetil-D-mannozamin'den N-asetil nöraminik asit aldolazın katalitik aktivitesi ile sentezlenir.

Sialik asitlerin polisakkaritler, glikoproteinler veya glikoproteinlere transferi sialil transferaz (SİT) ile sağlanır (179) (Şekil 5). Sialil transferazlar aynı zamanda nükleotide bağlı SA'in glikokonjugatlara transferini sağlar. Esterazlar SA'lerdeki O-asetil grubunu hidrolize ederler.

Memeli hücrelerinde, glikokonjugatların terminal ucunda bulunan SA kalıntılarının hidrolizi sialidaz enzimiyle gerçekleşir (180). Sialidaz, SA katabolizmasında anahtar enzimdir ve memeliler gibi yüksek organizmaların yanı sıra protozoalar, virüsler ve bakteriler gibi basit organizmalarda da bulunur (176). Sialidaz enzimi, sialillenmiş glikokonjugatlardaki bağ tiplerine bağlı olarak; 2-3 bağlarını hızlı, 2-6 bağlarını daha yavaş hidroliz eder (180).

Sialidazlar 2 tiptedir: İlki makromoleküllerin içindeki sialik asit rezidülerini hidrolize eder, diğeri ise glikoproteinleri, gangliozitleri, oligosakkaritleri ve polisakkaritleri terminal SA kalıntılarının uzaklaştırılması, sialoglikokonjugatın dolaşımdaki ömrünü, antijenik ekspresyon ve reseptör tarafından tanınma gibi önemli biyolojik süreçleri etkileyebilir (180,181). Subsellular lokalizasyon gösteren sialidazın; substrat spesifikliğı, ısıya dayanıklılık, katyonlar tarafından inhibisyona duyarlılık ve kinetik özellikleri temel alınarak farklı tiplerinin bulunduğu gösterilmiştir (182,183).

Serumdaki sialik asit molekülleri plazmadan böbrekler aracılığı ile glomerüler filtrata geçer ve tübüllerde reabsorbsiyona uğramadan idrar yoluyla atılır (184).



Şekil 5: Sialik asit metabolizması (179)

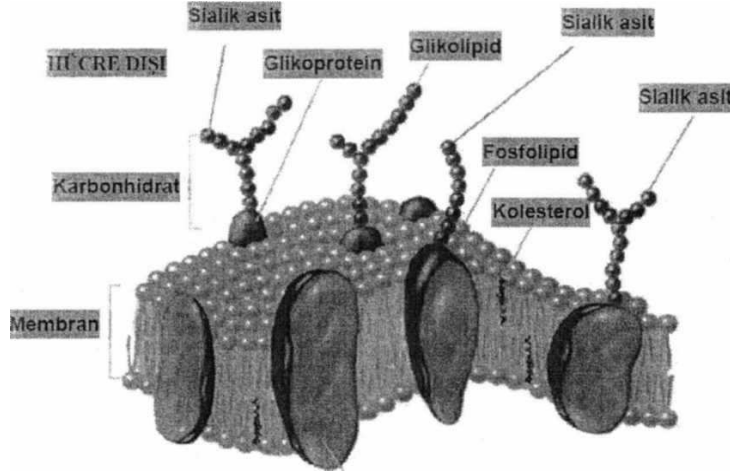
2.3.3. Sialik Asitin Fonksiyonları

Canlı hücre ve organizmalardaki moleküler ve hüresel etkileşimlerin kontrolünde SA'ler önemli görevlere sahiptir. Hücre membranlarındaki eksternal lokalizasyonları ve glukokonjugatlardaki periferel durumları onların önemini artırır (Şekil 6, 185). Sialik asitlerin %98-99'u glikoproteinlere, ufak bir bölümü lipidlere bağlıdır (182).

Sialik asitlerin fonksiyonlarını 4 ana başlık altında toplayabiliriz (176,181,186):

Sialik asitlerin negatif yüklerinden dolayı fonksiyonları: Terminal durumdaki SA'lerin hücre adezyonuna katıldığı kabul edilir (182). Nöraminik asitin birinci pozisyonundaki karboksil grubu, fizyolojik pH'da moleküle güçlü bir organik asit kadar negatif bir yük kazandırır (NANA için $pK_a=2,6$) (176). Sialik asitin negatif yükünün itici elektrostatik gücü; hücre membranının yapısal bütünlüğünün korunmasında etkilidir. Kültür ortamında membran SA'lerinin, elektrostatik itmeden dolayı trombositler, eritrositler ve kanser hücrelerinde hücre agregasyonunu önlediği bildirilmiştir (187). Yapılan çalışmalar; eritrosit membranının sialidaz ile muamele edildikten sonra, eritrositlerin ömrünün 120 günden 2 saate düştüğünü göstermiştir. Bu da SA içeriğinin, bu hücrelerin yaşam süresiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (188). Yeni doğanda eritrositlerin yaşam süresiyle eritrosit membran SA'inin yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (187). Ayrıca SA'in negatif yükünün sinir hücrelerinin aktivitesinde de rol oynadığı ortaya konmuştur (182).

Makromoleküllere ve hücelere katyonik bileşiklerin bağlanmasını da SA'ler kolaylaştırmaktadır. Özellikle kas hücrelerinde, SA kalıntıları Ca^{+2} bağlayıcı olarak görevlidir (189).



Şekil 6 : Hücre membran yapısında sialik asit (185)

Makromoleküler yapılarda ve reseptör bileşeni olarak sialik asitler: Sialik asitler birçok hücre yüzey reseptörünün esansiyel bileşeni olarak bulunurlar. İnsülin, serotonin, opiat, östrojen, interferon ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) reseptörlerinin yapısında SA varlığına rastlanmıştır (176, 182, 190). Hücreye tetanoz,

difteri, botulismus, kolera, tubokürar gibi çeşitli toksinlerin bağlanması ve dolayısıyla birçok viral infeksiyon SA içeren reseptörler aracılığıyla gerçekleşir (182). Makromoleküler yapılarda da SA'lerin çeşitli etkileri vardır. Sialik asit bölgeleri tüm glikoproteinlerin intrinsik akışkanlığını artırır. Bu nedenle solunum, sindirim, ürogenital sistem, göz içi sıvısı ve eklem sıvısı gibi müsin yapıdaki salgıların akışkanlığı üzerine önemli bir etkisi vardır. Submandibularbez glikoproteinlerinden SA'lerin kısmen uzaklaştırılması ile akışkanlıklarının çok azaldığı gözlenmiştir (182). İnsan endometriumunda SA içeren bir glikoproteinin bulunduğu ve sperm membranına spesifik şekilde bağlanarak sperm depolanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (191).

Sialik asitlerin maskeleyen etkisi: Maskeleyen özelliği SA'lerin en önemli görevlerinden birisidir. SA, maskeleyen etkisiyle oligosakkarid zincirlerinin ve glukokonjugat moleküllerinin protein ve lipid kısımlarının antijenikliğini azalturlar. Sialik asit enzimatik olarak uzaklaştırıldığında ya da karboksil grupları bir alkole indirgenğinde antijeniklik değişir veya anlamlı derecede artar (192). Sialik asitler maskeleyen etkisi ile eritrosit, lenfosit ve trombositlerin yaşam süreleri, immunglobulinlerin aktiviteleri, LDL'nin metabolik klirensi gibi birçok biyolojik olayı kontrol ederler. Sialik asitlerin maskeleyen etkisi üreme sisteminde de görülür. Plasentanın trofoblast hücrelerinin yüzeyinde bulunan sialik asitçe zengin glikoprotein tabakasının, fetütle anne arasında bir immün bariyer oluşturduğu ve annenin fetüse karşı antikor oluşmasını önlediği gösterilmiştir (193).

Sialik asitlerin belirteç olarak önemi: Hücre membranları, hücrenin büyümesi ve neoplastik hareketleri için SA'e ihtiyaç duyarlar (182). Yapılan çalışmalar SA'ın normal gebelik süresince doğrusal bir artış gösterdiğini ve bu artışın fetüsün anne tarafından reddedilmesini önleyici bir etken olduğunu göstermiştir (193). Negatif yükü sayesinde SA, hücre biyolojisinde glikoproteinlerin konformasyonlarını etkiler, mikroorganizmalar, toksinler ve hormonlar için reseptör görevi yapar, diğer molekül ve hücrelerin immünolojik tanıma bölgelerini maskeler (176,194). Glikoprotein ve gangliozidlerde yer alan SA kalıntılarının, inflamatuvar hastalıklar ve kanser ile ilişkili hücresel tanıma ve immünolojik reaksiyonlarda önemli rolü olduğu bildirilmiştir (182). Kanserde ve renal hastalıklarda da SA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (184,195).

2.3.4. Sialik Asitin İnsan Vücudunda Tanımlandığı Yerler

2.3.4.1. Serum Ve Plazma:

Serumdaki SA'lerin %80'i N-asetil nöraminik asit, %20'si N-asetil-9-O-L-laktil nöraminik asit şeklindedir. Az miktarda N-asetil-9-O-asetilnöraminik asit de mevcuttur (196,197). Serum ve plazmadaki total sialik asit seviyesi 1.58-2.22 mmol/l (0.52- 0.73 gr/l serbest ve bağlı total SA), serbest sialik asit (SSA) seviyesi 0.5-3 umol/l ve lipide bağlı form 10-50 umol/l (198). Serumdaki SA'lerin çoğu glikoproteinlere bağlıdır (yaklaşık 2 mmol/l). SA bu molekülleri değişik derecelerde asidik yapar ve bu da elektroforetik mikro heterojeniteye neden olur. İnsanda glikoproteinlerde SA oranı genellikle % 3 ve % 7 arasında değişir. Serum ve plazma SA konsantrasyonları arasında gerçek bir farklılık yoktur (196). Bazı çalışmalarda yaşlanmayla beraber serum SA konsantrasyonlarının da hafif bir artış olduğu bildirilmiştir (199,200). Gebelikte de serum SA konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir (201). Menopoza bağlı değişim izlenmemiştir (202).

2.3.4.2. İdrar:

İdrarda 24 saatlik örneklerde serbest, bağlı ve total SA düzeylerinde yaşa bağlı bir artış gözlenmiştir (198). Salla hastalığı SA için defektif lizozomal membran transport sisteminin olduğu ve idrarda serbest SA seviyesinin normalin 5 ila 10 katına çıktığı bir durumdur. Siyalüri ise nadir görülen, aşırı SA sentezi sonucu serbest SA seviyelerinin 70 ila 200 katına çıktığı bir klinik tablodur. Siyalidozis glikoproteinlerdeki terminal SA'leri ayıran lizozomal siyalidazdaki genetik anomaliler sonucunda ortaya çıkan ve yüksek SA seviyeleri ile seyreden bir hastalıktır (203). Böbrek yapılarından köken alan glikoproteinler idrarda da bulunabilir. Tübüllerden köken alan nöraminik asit içeren Tamm-Horsfall proteini buna bir örnektir. Proteinürisi olan hastalarda bu nedenle SA seviyelerinde artış görülebilir (204).

2.3.4.3. Mukoza Epitel ve Sekresyonlar:

Pek çok epitel yapıda ve salgıda SA mevcuttur. Tükürük bezleri mide, kolon, serviks, safra kesesi salgıları, mekonyum, kıkırdak doku, bazal membran, sinoviyal sıvı, sperm ve terde varlığı gösterilmiştir (198).

2.3.4.4. Sinir Sistemi:

Merkezi sinir sisteminde de gangliozitlerdeki glikolipit yapısına bağı olarak bulunur.

2.3.5. Desialilasyon

Desialilasyon; SA kalıntılarının sialidaz enzimi aracılığıyla bir glikoproteinden uzaklaştırılmasıdır. Glikoproteinlerin antijenik özellikleri, reseptörler tarafından tanınma, fonksiyonunu yerine getirmedeki yapısal etkinlikleri ve dolaşımında kalma gibi çeşitli biyolojik süreçleri desialilasyondan etkilenebilir (205). Total hücre SA'nin %70'i plazma membranının dış yüzeyindeki glikoproteinlerin ve gangliozidlerin yapısında bulunan SA'tir. SA burada membranının negatif yükünden sorumlu olup katyon bağlanması, transport ve permabilite gibi membranla ilgili birçok temel işlevden sorumludur (186). Sialik asitlerin negatif yüklü karboksil grupları, hücre membranında Ca²⁺'un bağlanma yerlerinden biridir. Kas hücresinin desialilasyona uğraması sonucunda kalsiyumun membrana bağlanması azalır, hücreye girişi artar ve membran polaritesi azalır. Myokard hücrelerinin yüzeyinde bol miktarda SA vardır ve bu SA'ler myokardiyal kastaki Ca²⁺ alışverişini kontrol ederler (182,206).

Sialoglikoproteinlerin çoğu, SA'ten dolayı proteolitik ajanlara karşı dirençlidir. Örneğin; fibronektin ve dopamin-3-hidroksilaz, desialilasyona uğramaları sonucu proteazların etkisine maruz kalırlar ve biyolojik görevlerini yerine getiremezler (182). Sialik asitler hücre yüzeyinin negatif yükünün yaklaşık %50'sinden sorumludurlar. Bu nedenle membran glikolipid ve glikoproteinlerinin karbonhidrat zincirlerinin bileşimindeki en ufak bir değişim membran fonksiyonunda önemli değişikliklere sebep olur (182,206).

2.3.6.Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit Seviyeleri

Kanserlerde Sialik Asit Konsantrasyonları

İleri evre ovarian tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, kolorektal kanserlerde, habis plevral efüzyonlarda, malign melanomda, mide kanserlerinde, meme kanserlerinde, safra kesesi habis tümörlerinde, tiroid kanserlerinde, hodking hastalığında, sarkomlarda ve endometrial kanserlerde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır (182). Tümör yüküyle artış arasında pozitif korelasyon ve hatta bazı

çalışmalarda klinik daha ortaya çıkmadan önce serum SA seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (207). Sialik asit seviyelerinin birçok çalışmada tedavi sonrası normal seviyelere indiği, nüks sonrası ise tekrar yükseldiği bulunmuştur. Bu bulgulara rağmen günümüz ölçüm metotlarıyla SA artışının tespiti ve klinik potansiyeli kısıtlıdır. Ayrıca kanser için spesifitesi düşük olarak bulunmuştur (198).

İnflamatuvar Bozukluklar ve Akut Faz Reaksiyonlarında Sialik Asit Seviyeleri

Kronik glomerulonefrit, böbrek yetmezliği, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, subakut granüloamatöz tiroidit, tip 1-2 Diyabetes Mellitus, myokart infarktüsü, karotiste atheroskleroz ve alkolizmde kandaki seviyelerinde artış saptanmıştır. İnflamasyon sırasında IL-1 (interlökin-1) makrofajlardan salınarak karaciğerden artmış akut faz proteini salgılanmasına neden olur. Akut faz proteinleri olan a-1 asitglikoprotein, a-1 antikomotripsin ve a-2 makroglobulin SA içerirler ve konsantrasyonlarındaki artış total SA konsantrasyonlarındaki artışla sonuçlanır. Başka bir çalışmada da TNF-a (tümör nekroz faktör) ve IL-6'nın endojen kardiyovasküler risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiş ve her iki sitokininde SA ile pozitif ilişkisi tanımlanmıştır, fakat habis hastalıklardakine benzer şekilde inflamatuvar süreçlerdeki artışı da non-spesifik olduğu bulunmuş ve tanısal amaçlı kullanımı kısıtlanmıştır (208).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 30 adet ektopik gebelik tanısı almış hasta (hasta grubu 1), 30 adet missed abort tanısı almış gebe (hasta grubu 2) ve kontrol grubu olarak herhangi bir medikal problemi olmayan 20 adet 12 hafta altında sağlıklı gebe (kontrol grubu) dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları seçilirken sistemik hastalığı olanlar ve sigara kullananlar çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya katılanlara hasta bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 05.03.2013 tarihli 93 no'lu onayı alındı.

Ektopik gebelik tanısı, gebelik ön tanısıyla gelen ve β -hCG düzeylerinde düzenli artış görülmeyen veya β -hCG değerleri 1500 ve üstü olduğu halde intrauterin gestasyonel kesesi gözlenmeyen, ultrasonografide uterus dışı yerleşim gösteren gebelik kesesi izlenen ya da douglasta ve batında yaygın mayi ve hCG pozitifliği ile gelen hastalarda konuldu. Bu hastaların bir kısmı medikal tedavi alırken bir kısmına cerrahi müdahale yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı, sistemik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Tüm sistemik ve obstetrik muayeneler gözlemci farkını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Olguların hepsinin demografik verileri (yaş, gravida, parite, abortus ve kürtaj), şikayetleri, son adet tarihleri, varsa önceki gebelik öyküsü kayıt altına alındı. Her hastadan ayrı ayrı laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı parametreleri (Hemoglobin, beyaz küre, platelet), biyokimyasal testler, progesteron, hCG ve serolojik testlerden CRP istendi.

Yine her hasta vajinal ultrasonografi değerlendirildi. Gestasyonel kese ve fetal kalp atımı olup olmadığına bakıldı.

3.1.Total Sialik Asit Seviyesi Çalışma Prosedürü

Çalışma için hasta, hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra hastalardan ve kontrol grubundan 10-12 saat açlık sonrası 08:00-10:00 arası antekübital venden 5 ml kan alındı. Numuneler 15 dk 1000 g santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Çalışma günü gelinceye kadar -80 °C'de saklandı. Sialik asit ölçümleri kantitatif sandwich enzim immünassay tekniği ile (Cusabio Biotech Co.) ELx 800 cihazında (Biotek Inc, USA) gerçekleştirdi.

Çalışma günü numuneler erimesi için -80 °C'den -20 ve +4 °C alındıktan sonra oda sıcaklığında 30-45 dk bekletildi. 100'er µl standart ve örneklerle spesmenler oluşturuldu. 37 °C'de 2 saat inkübe edildi. Ardından spesmenlerin yerleştirildiği kuyucuklar yıkanmadan temizlendi. Her kuyucuğa 100 µl biotin antikoru eklenip 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Oda sıcaklığına getirilip görüntüsü düzelene kadar karıştırıldı. Kuyucuklar aspire edilip yıkandı. 200 µL wash buffer yıkama tamponu ile yıkandı. İşlem sonrası yıkama tamponu aspire edilip temizlendi. 100 µl HRP avidini kuyucuklara ekleyip 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Yeniden aspirasyon–yıkama işlemi uygulandı. 90 µl TMB substratı kuyucuklara eklenip 37 °C'de 15-30 dakika inkübe edildi. Son olarak 50'şer µl durdurma solüsyonu eklenip 5 dakika içinde her birinin optik yoğunlukları ölçüldü.

3.2.İstatistiksel Yöntem:

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değişkenler için ANOVA ve LSD çoklu karşılaştırma testleri normal dağılıma sahip olmayanlar için Kruskal Wallis t testi ve alt grup karşılaştırmalarında dunn testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 kişi dahil edildi. Bunlar ektopik gebelik tanısı konulmuş 30 hastadan oluşan grup (hasta grubu I), herhangi bir medikal problemi olmayan missed abort tanısı almış 30 hastadan oluşan hasta grubu (hasta grubu II) ve herhangi bir medikal problemi olmayan 20 adet sağlıklı 12 hafta altında gebelerden oluşan kontrol grubudur. Hasta ve kontrol grubu seçilirken sistemik hastalığı bulunanlar ve sigara kullananlar çalışma dışında tutuldu.

4.1. Yaş

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun yaş ortalaması $28,10 \pm 5,647$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 16 ve 40 olarak bulundu. Hasta grubu I'deki ektopik gebelerin yaş ortalaması $29,93 \pm 6,335$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 20 ve 39 iken, hasta grubu II'deki missed abortus olan gebelerin yaş ortalaması $30,13 \pm 6,016$ olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 18 ve 43 olarak bulundu. ANOVA testi ile gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,465$) (Tablo 4).

4.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun VKİ ortalaması $24,2100 \pm 2,84437$ iken hasta grubu I'de VKİ ortalaması $23,5833 \pm 2,76157$, hasta grubu II'de VKİ ortalaması $23,5833 \pm 2,76157$ olarak bulundu. Yapılan ANOVA testi ile gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,685$) (Tablo 4).

Tablo 4. Yaş ve vücut kitle indeksi ortalama değerleri, standart sapmaları

Değişken	Gruplar	N	Mean	Std. Deviation	P
Yaş	Sağlıklı	20	28,10	5,647	0,465
	Ektopik	30	29,93	6,335	
	Missed	30	30,13	6,016	
	Total	80	29,55	6,033	
VKİ	Sağlıklı	20	24,21	2,844	0,685
	Ektopik	30	23,58	2,761	
	Missed	30	23,58	2,761	
	Total	80	23,74	2,760	

4.3. Obstetrik Parametreler

Çalışma kapsamında bulunan gruplar arasındaki obstetrik parametreler farklılık mevcudiyeti açısından Kruskal Wallis t testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlı farklılık saptanan gruplara Dunn çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

Gruplar arasında gravida sayıları, parite sayıları, yaşayan ve abortus sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu, hasta grubu I ve hasta grubu II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Obstetrik parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu medyan (min-max)	Hasta Grubu I medyan (min-max)	Hasta Grubu II medyan (min-max)	P
Gravida	3 [1-13]	3 [1-5]	4 [1-10]	0,441
Parite	1 [0-6]	1 [0-4]	1 [0-5]	0,945
Yaşayan	1 [0-6]	1 [0-4]	1 [0-4]	0,640
Abortus	0 [0-9]	0 [0-3]	1 [0-7]	0,249

4.4. Laboratuvar Bulguları

Hasta ve kontrol gruplarının hemoglobin, kreatin, trombosit, albümin, lökosit, ALT ve AST düzeyleri ANOVA testi ile değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptananlara LSD çoklu alt grup karşılaştırma testi uygulanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama hemoglobin düzeyleri sırayla kontrol grubu; $11,86 \pm 1,38$, hasta grubu I; $11,83 \pm 1,47$ ve hasta grubu II; $12,3 \pm 1,38$ olup ($p=0,892$), yapılan çoklu karşılaştırma testinde hasta grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Beyaz küre, trombosit düzeyleri, CRP, kreatin, ALT, AST ve albümin arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 7). Hasta ve kontrol gruplarının üre ve kreatin düzeyleri Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptananlara Dunn karşılaştırma testi uygulanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama üre düzeyleri sırayla kontrol grubu; $22,75$, hasta grubu I; $25,13$ ve hasta grubu II; $18,11$ olup ($p=0,001$), yapılan alt grup karşılaştırma testinde kontrol grubu ile hasta grubu II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (Tablo 6) .

Tablo 6. Üre değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Gruplar	Ortalama	Std. Deviation	P
Üre	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	22,75	7,29	0,001
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	25,13	7,44	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	18,16	4,15	

Tablo 7. Laboratuvar değişkenlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Gruplar	Ortalama	Std. Deviation	P
Hemoglobin	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	11,86	1,38	0,892
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	11,83	1,47	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	12,30	1,38	
Beyaz küre	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	11125	5318	0,103
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	10767	4610	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	9023	2986	
Trombosit	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	253100	72609	0,636
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	249333	69293	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	261800	67882	
AST	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	17,55	6,25	0,398
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	19,60	7,19	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	18,56	5,84	

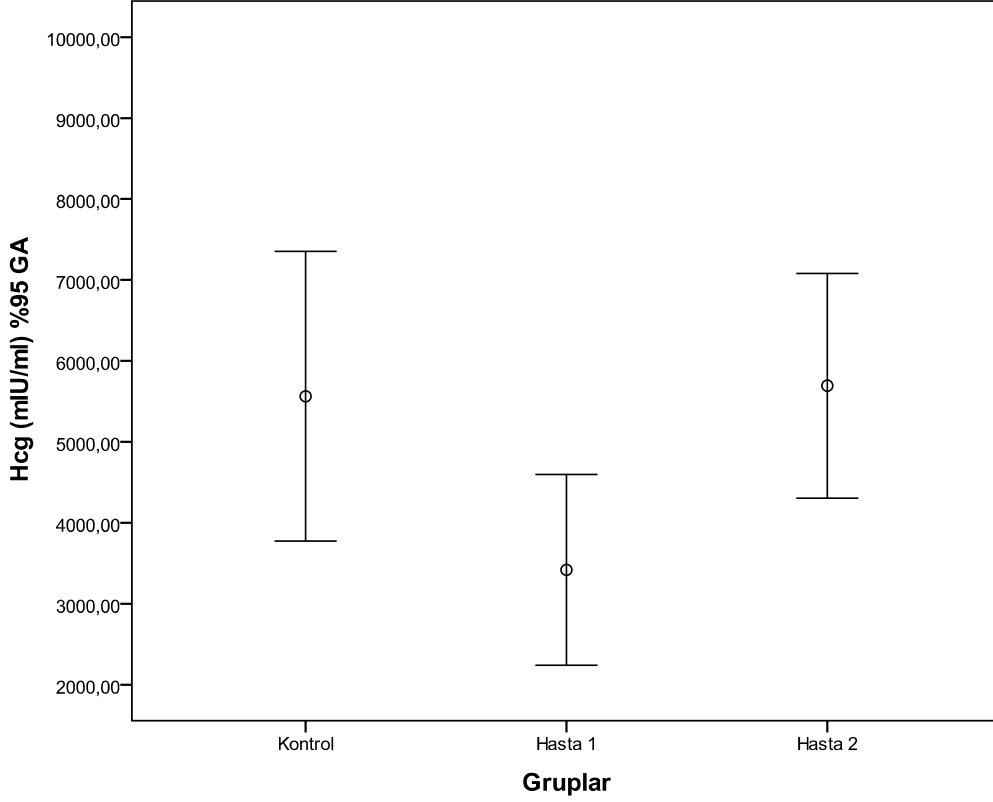
ALT	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	13,90	13,9	0,246
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	18,20	18,2	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	17,56	17,56	
Albumin	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	4,34	0,51	0,660
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	4,33	0,40	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	4,42	0,40	
Üre	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	22,75	7,29	0,001
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	25,13	7,44	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	18,16	4,15	
Kreatin	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	0,98	1,42	0,275
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	0,87	1,16	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	0,62	1,11	
CRP	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	5,81	4,48	0,418
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	7,48	7,43	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	4,34	2,20	

4.5. HCG Seviyesi

HCG seviyesi hasta grubu ve kontrol grupları arasında Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ortalama değer 5563, hasta grubu I'de değer 3418, hasta grubu II'de 5694 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ve hasta grubu II'de hCG değerleri yüksek bulunmuşken, hasta grubu I'de hCG seviyesi düşük bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,036$) (Tablo 8) (Şekil 7).

Tablo 8. HCG değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Gruplar	Ortalama	Std. Deviation	P
HCG	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	5563	3824	0,036
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	3418	3153	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	5694	3715	



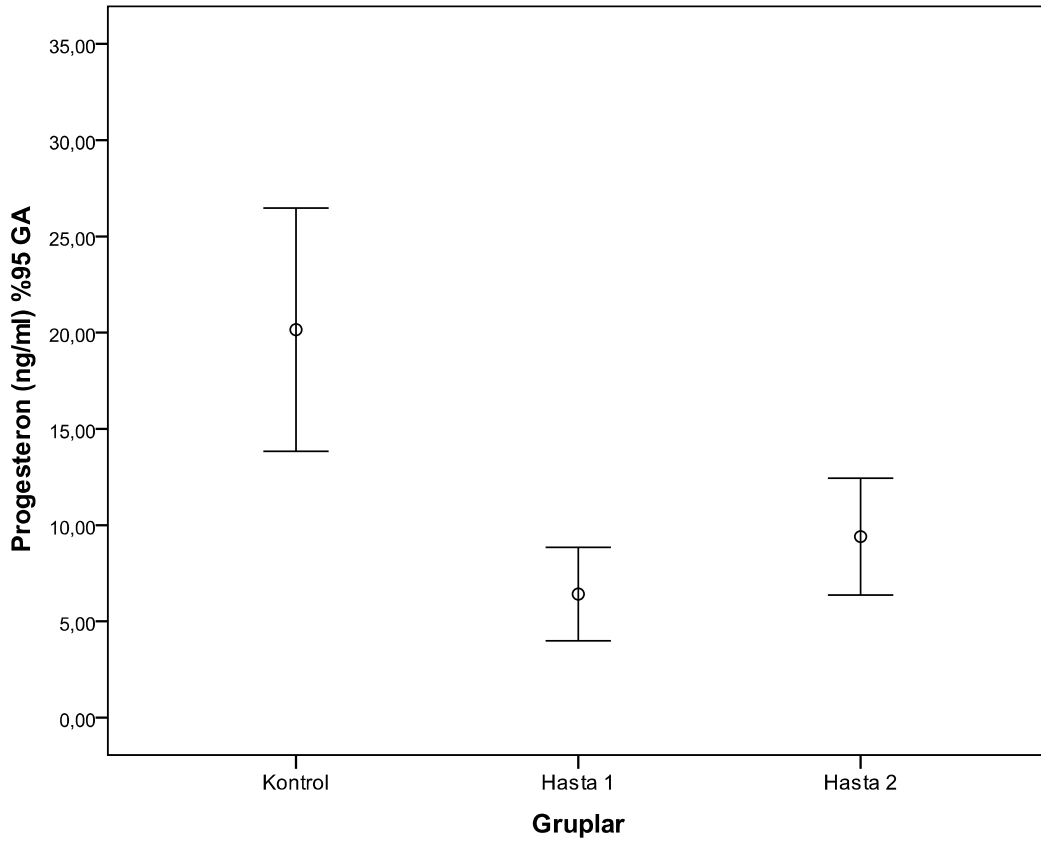
Şekil 7. HCG değerlerinin grafik olarak dağılımı

4.6. Progesteron Seviyesi

Progesteron seviyesi hasta grubu ve kontrol grupları arasında Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ortalama değer 20,15, hasta grubu I'de değer 6,42, hasta grubu II'de 9,40 olarak bulunmuştur. Progesteron seviyesi kontrol grubunda yüksek bulunmuşken, hasta gruplarında düşük bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 9) (Şekil 8).

Tablo 9. Progesteron değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Gruplar	Ortalama	Std. Deviation	P
Progesteron	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	20,15	13,49	0,001
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	6,42	6,50	
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	9,40	8,11	



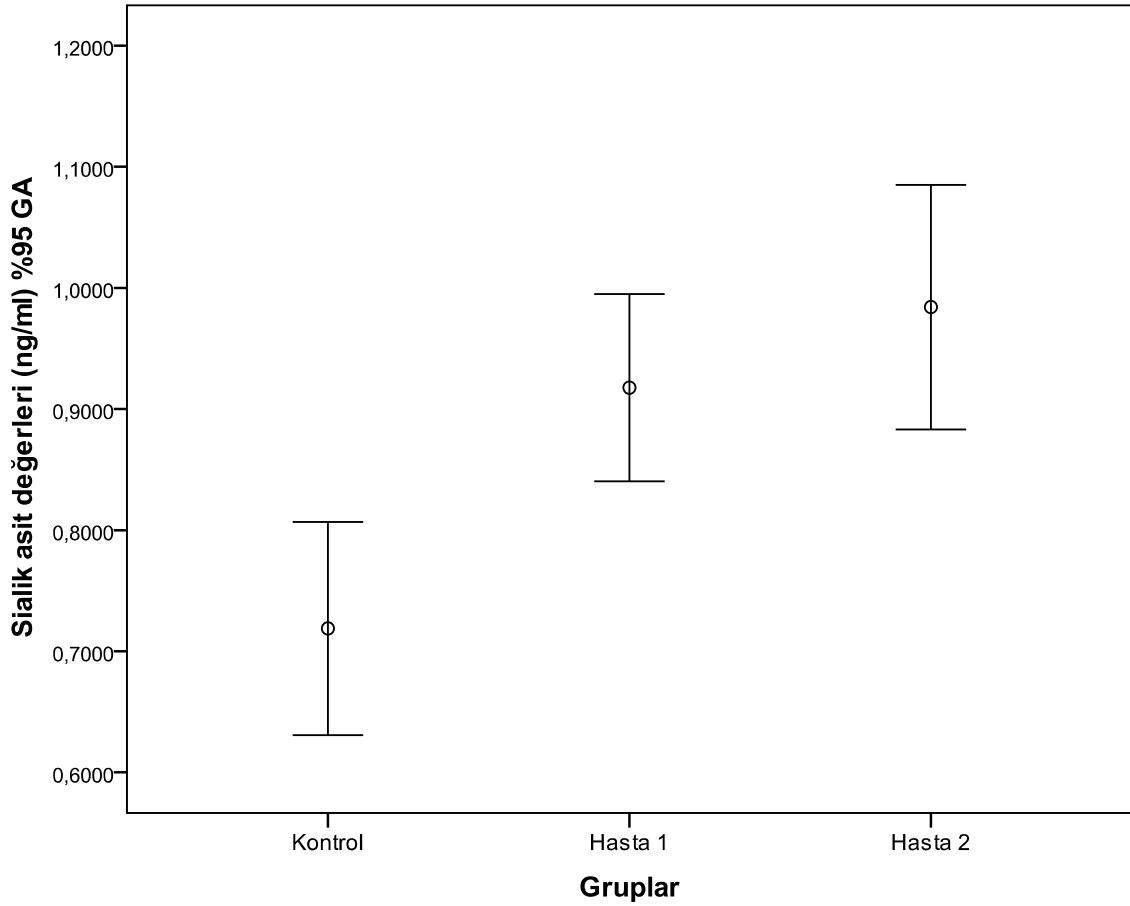
Şekil 8. Progesteron değerlerinin grafik olarak dağılımı

4.7. Sialik Asit Değerleri

Sialik asit (SA) seviyeleri hasta grubu ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda ortalama değer 0,71, hasta grubu I'de değer 0,91, hasta grubu II'de 0,98 olarak bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede hasta grubu I ve II arasında herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 10) ($p=0,264$). Kontrol grubu ile hasta grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 9) (Tablo 11) (Tablo 12).

Tablo 10. Sialik asit değerlerinin hasta grupları arasındaki p değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	Ortalama	Std. Deviation	P
Sialik asit	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	0,91	0,20	0,264
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	0,98	0,27	



Şekil 9. Sialik asit değerlerinin ektopik gebelik, missed abortus ve sağlıklı gebeler arasında dağılımı

Tablo 11. Sialik asit değerlerinin ortalama değerleri

Değişken	Gruplar	Ortalama	Std. Deviation
Sialik Asit	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	0,71	0,18
	Ektopik gebeler (Hasta grubu I)	0,91	0,20
	Missed abortuslar (Hasta grubu II)	0,98	0,27

Tablo 12. Sialik asit değerlerinin kontrol grubu ve hasta grubu arasında karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	Ortalama	Std. Deviation	P
Sialik asit	Sağlıklı gebeler (Kontrol grubu)	0,71	0,18	0,001
	Ektopik gebeler ve missed abortuslar (Hasta grubu I,II)	0,95	0,24	

4.8. Sialik Asit, progesteron ve hCG' nin bazı bulgularla korelasyonları

Sialik asit seviyeleri, hCG ve progesteron ölçümlerinin CRP, lökosit, hemoglobin, trombosit, VKİ, yaş, AST, ALT, üre, kreatin, albümin ile korelasyonları Spearman Rank korelasyon testi ile saptanmıştır. Tablolarda belirtilen R değerleri için yorum Tablo 13'da verilmiştir.

Tablo 13. Spearman Rank korelasyon testi için korelasyon katsayısı yorumları

Korelasyon katsayısı	Yorumu
0,8 - 1,0	Çok güçlü ilişkili
0,6 – 0,8	Güçlü ilişkili
0,4 – 0,6	Orta şiddette ilişkili
0,2 – 0,4	Zayıf ilişkili
0,0 – 0,2	Çok zayıf ya da ilişki yok

Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde CRP, lökosit, hemoglobin, trombosit, VKİ, yaş, AST, ALT, üre, kreatin, albümin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak üre değerleri ile SA değerleri arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon saptanmıştır (Tablo 14) ($p=0,032$, $r=0,481$).

Hasta grubu I'in sonuçları değerlendirildiğinde sialik asit ile CRP ve yaş arasında pozitif yönde zayıf şiddette bir korelasyon gözlenmiştir. Sialik asit ile progesteron, hCG, beyaz küre, hemoglobin, trombosit sayısını, VKİ'i, kreatin, AST, ALT ve albümin arasında korelasyon gözlenmemiştir. HCG ile progesteron, hemoglobin, trombosit sayısını, VKİ'i, kreatin, AST ve ALT arasında korelasyon gözlenmemiştir. HCG ile CRP arasında pozitif yönde, beyaz küre arasında negatif yönde zayıf bir ilişki vardır. Progesteron ile üre arasında negatif yönde zayıf bir ilişki vardır ($R= 0,377$, $p=0,040$).

Hasta grubu 2'in sonuçları değerlendirildiğinde ise sialik asit ile ALT ve kreatin arasında pozitif yönde zayıf şiddette bir korelasyon gözlenmiştir. Sialik asit ile progesteron arasında pozitif yönde orta şiddette bir korelasyon gözlenmiştir ($R=0,402$, $p=0,028$). Sialik asit ile hCG, beyaz küre, hemoglobin, trombosit sayısını, VKİ'i, yaş, üre, AST, CRP ve albümin arasında korelasyon gözlenmemiştir. HCG ile progesteron, hemoglobin, trombosit sayısını, beyaz küre, VKİ'i, yaş, kreatin, albümin, AST ve ALT arasında korelasyon gözlenmemiştir. HCG ile üre arasında pozitif yönde orta şiddette ilişki vardır. Progesteron ile üre, kreatin ve beyaz küre arasında negatif yönde zayıf şiddette bir ilişki, progesteron ile albümin arasında orta şiddette bir ilişki vardır.

Progesteron ile sialik asit arasında pozitif yönde orta şiddette, trombosit ve ALT arasında zayıf şiddette bir ilişki vardır (Tablo 14).

Kontrol grubu, hasta grubu I ve hasta grubu II'de hCG, progesteron değerleri ile sialik asit değerleri karşılaştırıldığında sialik asit ile hasta grubu II arasında orta şiddette pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak diğer gruplar arasında anlamlı olabilecek korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 14. Kontrol grubu, hasta grubu I ve hasta grubu II'de sialik asit, hCG ve progesteron verilerinin korelasyonu

Veriler	P-R Değerleri	Sialik Asit	hCG	Progesteron
Kontrol grubu hCG (mIU/ml)	R	-0,406	1,000	0,326
	P	0,075		0,160
Hasta grubu I hCG (mIU/ml)	R	-0,124	1,000	0,106
	P	0,515		0,579
Hasta grubu II hCG (mIU/ml)	R	0,299	1,000	0,225
	P	0,108		0,232
Kontrol grubu Progesteron (ng/ml)	R	-0,035	0,326	1,000
	P	0,882	0,160	
Hasta grubu I Progesteron (ng/ml)	R	0,020	0,106	1,000
	P	0,914	0,579	
Hasta grubu II Progesteron (ng/ml)	R	-0,402*	0,225	1,000
	P	0,028	0,232	.

5. TARTIŞMA

Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterin kaviteden farklı bir dokuda implante olmasıdır. Son yıllarda erken tanı yöntemlerindeki ilerlemelere, risk faktörlerindeki artışa ve yardımcı üreme tekniklerinin giderek daha fazla kullanılıyor olmasına bağlı olarak tanı sıklığı artmıştır. Buna paralel olarak gelişen modern tedavi metodları sayesinde artık esas amaç hayat kurtarmanın ötesinde fertilitenin korunmasına doğru yönelmiştir. Ne var ki, ektopik gebelikler günümüzde halen birinci trimesterdeki anne kayıplarının en önemli sebebi olup, Amerika'da halen tüm anne ölümlerinin %5-6'sından sorumludur. Genel bir sıklık vermek gerekirse tüm gebeliklerin % 1-2'si ektopik gebeliktir. IVF teknikleri sonrası oluşan gebeliklerde bu oran %2-11'lere yükselir. Ektopik gebelik insidansı yaşla birlikte artmakta, tüm yaş gruplarında beyaz ırka oranla siyah ırkta 1,4 kat daha sık izlenmektedir. 35-44 yaş arası kadınlarda ise risk artışı en fazla olmaktadır. Geçirilmiş bir ektopik gebeliği takiben, spontan konsepsiyon sonrası canlı bebek doğurma şansı %50-85 arasında değişir. İki ektopik gebelik sonrası tekrar ektopik gebelik geçirme oranı ise, bir ektopik gebelik geçirenlere göre 10 kat artmış olarak bulunmuştur.

Ektopik gebelik erken tanısı ve tedavisinde hastanın risk faktörlerinin bilinmesi önemli yer tutar. Bunlar olguların %25-50'sinde bulunur. Bu risk faktörleri; geçirilmiş tubal cerrahi, geçirilmiş ektopik gebelik, inutero DES maruziyeti, RİA kullanımı, tubal patoloji, infertilite, geçirilmiş genital enfeksiyon, birden fazla eş, sigara, vajinal duş, erken koitusdur (<18 y). Ektopik gebelik tedavisinde gözlem tedavisi, tıbbi ve cerrahi yöntemler (konservatif ve radikal cerrahi) kullanılmaktadır. Gözlem tedavisi uygulanan kadınların %57'sinde gebelik spontan rezorbe olur. Gözlem tedavisini takiben intrauterin gebelik oranı %46, tekrarlayan ektopik gebelik oranı %15'dir ve bu oranlar cerrahi tedavi gören olgularla benzerdir. Bu tedaviyi gören olgularda tubal açıklık %52 oranında bulunmuş olup gözlem tedavisinin başarılı olduğu ve olmadığı kadınlarda fertilitenin sonuçlarının benzer olduğu saptanmıştır.

Tanı süresini minimize etmek ve tubal rüptür ihtimalini azaltmak için ektopik gebeliğin erken tanısında kullanılmak üzere birçok yeni marker arayışına girilmiştir.

Birçok çalışmada plasental (PAP-A, ssp-1, HPL, LIF) ve plasental olmayan markerlara (glikodelin ve vasküler endotelial büyüme faktörü) bakılmış ve bakılan değerler intrauterin gebeliklerle karşılaştırılmıştır.

Son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı SA, serum ve dokularda bulunan glikolipid ve glikoproteinlerin terminal oligosakkarit zincirlerinin önemli bir komponentidir (187). SA büyük bir çoğunluğu proteinlere (%85-90), ufak bir kısmı ise lipidlere bağlı (LSA) olarak bulunur (182). Bu iki fraksiyon total sialik asidi oluşturur (170,209,210).

Sialik asit, hücre-hücre ya da hücre-matriks etkileşimlerinde ve biyolojik bilginin transferinde rol oynarlar. Spesifik hücresel tanıma bölgelerini maskeleyen yeteneğine de sahip olan SA'ler, glukokonjugatların makromoleküler yapısını etkileyebilir, glikolipid ve glikoproteinlere antijenik özellik kazandırabilirler (211).

Sialik asit miktarları cinsiyete bağımlı değildir. Serum ve plazmada farklılık göstermez (212,213). Normal bireyin SA düzeyleri değişiklik göstermez ancak çeşitli hastalıklar, gebelik ve özellikle kanser gibi hücre dejenerasyonuna neden olan durumlarda SA düzeyleri artar (214).

Sialik asitlerin plasenta ve fetüsü, annenin immün sisteminin reddetmesine karşı koruduğu gösterilmiş ve hamilelikteki SA artışı buna bağlanmıştır (215-217). Bunun yanı sıra yaşlı eritrositlerin yıkımına bağlı olarak plazma SA düzeyi artmaktadır (218-220). Çeşitli ilaçların da plazma SA düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (220).

Plazmada SA artışı habis hücre yıkımının bir yansıması olarak kabul edilmektedir. Çoğalan tümör hücresi dokuda kısa bir süre içinde ölmektedir. Sonuçta hücre kaybı faktörü fazla olan tümörde, hücrede fazla miktarda bulunan glikoproteinlerin plazmaya ve doku sıvılarına yansıması doğaldır (222). Benzer şekilde hızlı hücre sentezinin olduğu durumlarda, karaciğerinin bir kısmı çıkartılan hastalarda karaciğer rejenerasyonuna, hamilelerde hızla büyüyen fetüsa, laktasyonda meme dokusundaki epitel proliferasyonuna bağlı olarak SA'in plazmada arttığı gösterilmiştir. Hastalıklarda SA'in yüksekliğinin patojenitenin şiddetini yansıttığı savunulmaktadır (215,217).

Sialik asitin kana salıverilmesi spontan ya da sialidaz aracılığı ile olabilir. Tümörlü hastalarda gözlenen serum SA düzeylerindeki artıştan, hücre yüzeyindeki SA içeren glukokonjugatlardan SA'in spontan olarak salıverilmesinin sorumlu olduğu

gösterilmiştir (223). Myokart infarktüsülü hastaların serum SA düzeylerindeki artıştan sialoglikokonjugatların terminal ucundan SA kalıntılarını ayıran sialidaz aktivitesindeki artış da sorumlu olabilir (224). Akut myokart infarktüsünden sonra sialidaz enzim aktivitesinde önemli bir artışın olduğu gösterilmiştir (225).

Bununla birlikte sialidaz aktivitesinde herhangi bir artış olmaksızın, tek başına oksidatif stresin de hücre yüzeyindeki oligosakkaritlerden SA salıverilmesini başlatabileceği gösterilmiştir (226). Reaktif oksijen türlerinin myokardiyal iskemi sonrası üretiminin arttığı ve bunun da akut inflamatuvar yanıtta ve post-iskemik doku nekrozunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (227,228). Bu nedenle myokardiyal iskemideki doku zedelenmesine eşlik eden oksidatif hasarın myokardiyal hücreden ve/veya hücre membranından SA'lerin dolaşıma salıverilmesinde ve böylece akut myokart infarktüsü sonrası serumda gözlenen SA artışında rolü olabilir. Bu durumda oksidatif hasarı önleyici etkiye sahip olan bir molekülün, serum TSA düzeylerinde gözlenen artışı önleyebileceği açıktır. Mathew ve ark. tarafından isosorbitol ile myokart infarktüsü oluşturulmuş sıçanların serum ve kalp dokusu TSA düzeylerinde bir artış olduğu, antioksidan etkiye sahip karnitinin verilisinin de SA düzeylerinde bir azalmaya neden gösterilmiştir (229).

Fındık ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada, gestasyonel diyabetik hastalarda kan sialik asit seviyesinin potansiyel bir marker olarak kullanılması amaçlanmıştır. Çalışmada gestasyonel diabetes mellitus (GDM) hastalar, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar ve OGTT(50) testi normal olan gebelerden alınan kan örnekleri in vitro olarak incelenmiş, sialik asit salınımı n-butanol kullanılarak 580 nm'de kromofor uygulanarak ölçülmüş, Kruskal–Wallis test yöntemiyle sonuçlar onaylanmıştır. Sialik asit salınımının in vitro olarak GDM hastalarda ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda arttığı gözlenmiştir (230).

Ugur ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada, erken doğum tehtidi olan ve term gebe karşılaştırılmıştır (231). Çalışmada; 30 adet 24-36 hafta tekil gebelik olup erken doğum tehtidi olan, 30 adet 24 -36 hafta tekil gebelik olup erken doğum tehtidi olmayan kontrol grubu ve 30 adet tekil term olan hasta ve 30 adet kontrol grubunda total siyalik asit seviyeleri bakılarak erken doğum ile siyalik asit arasında ilişki olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak serum TSA'in 24-36 hafta tekil

gebelik olup erken doğum tehdidi olan grupta diğer kontrol gruplarına göre yüksek olduğu gözlenmiştir.

Pawłowicz ve arkadaşlarının (232) 2012 yılında yaptığı çalışmada, normal gebelerde serumunda sialik asit ve amnion mayi Ig G antijeni seviyesini ölçülmüştür. Gebelik boyunca amniotik Ig ve sialik asit seviyelerinin ilerleyişini tespit edilerek, bunların prognostik ve/veya diagnostik marker olarak potansiyel rolleri araştırılmıştır. Normal gebelikte maternal ve amniotik alfa 2,6 sialasyon ve alfa 1,6 fucolasyonun değişmediği gösterilmiştir. 35-37. gebelik haftasında tüm parametreler artar ancak 37-42. Haftalarda aynı seviyede kalmıştır. Buna rağmen postpartum dönemde önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Oztürk LK ve arkadaşlarının (233) 2009 yılında yaptığı çalışmada, sağlıklı gebelik ve doğum yapan kadınlarda doğum sonrası tükürükte lipid peroksidasyonu ve total sialik asit düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, gebelik sırasında ve postpartum dönemde bir oksidatif stres belirteci olarak tükürük lipid peroksidasyonu (LPO) ve bir inflamatuvar yanıt olarak total sialik asit olarak araştırılmıştır. Bu çalışma tükürük LPO ve TSA seviyeleri, Ledwozyw ve Warren yöntemleri kullanarak; gebelerde, 6-8 hafta postpartum dönemde sağlıklı lohusalarda ve sağlıklı gebe olmayan kadınlardan oluşan gruplarda araştırılmıştır. LPO seviyeleri postpartumda ve 2. trimesterde 3. trimesterden anlamlı olarak yüksek bulundu. TSA 2 trimesterde diğer gruplarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Vural P. ve arkadaşlarının (234) 2001 yılında yaptığı çalışmada, rekürren abort tanısı konan hastalarda total plazma sialik asit seviyesi ve lipid bağımlı sialik asit (LSA) seviyesi ölçümünün diagnostik yararının kanıtlanması amaçlanmıştır. 25 adet gebe olmayan sağlıklı kadınlarda, 25 adet sağlık sorunu olmayan gebelerde, 120 adet rekürren abort tanısı konan hasta grubunda TSA, LSA, total protein (TP) ve TSA/TP seviyelerine bakılmış. Rekürren abort olan hastalar etyolojiye göre 4 subgruba ayrılmış; 25 otoimmün, 25 luteal faz defeti, 20 anatomik defekt, 50 açıklanamayan sebep. Sonuç olarak; otoimmün abort olan hastalarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda TSA ve LSA seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Buna göre TSA ve LSA seviyelerindeki artış otoimmün grupta immunolojik anomalileri tetikleyebilir veya altta yatan otoimmün hastalığına sekonder TSA ve LSA seviyeleri artış gösterebilir.

Sriharan M ve arkadaşlarının (235) 2002 yılında yaptığı çalışmada, geçmişte gestasyonel diyabet olan ve olmayan kadınlarda TSA ve metabolik sendrom unsurları karşılaştırıldı. Gestasyonel diyabetli kadınlarından gebelikten 7 yıl sonra rastgele örnekleme yapıldı. Oral glukoz tolerans testi ve antropometri yapıldı. GDM öyküsü olan 46 kadın ve GDM öyküsü olmayan 50 kadın çalışmaya dahil edildi. Ortalama TSA seviyeleri GDM öyküsü olan kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. TSA seviyeleri ile metabolik sendromun bireysel bileşenleri arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur ($r = 0.55$, $p < 0.001$).

2010 yılında Dr. Günay CAN'ın tez çalışmasında serum CA-125, CA 19-9, total sialik asit ve serbest sialik asit seviyeleri endometriozis tanısında araştırılmıştır. Çalışma sonucunda CA 125 ile total sialik asit seviyelerinin özellikle ileri evre endometriozis hastalarında yükseldiği ve aralarında pozitif yönde güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

2013 yılında Dr. Sevgi SARIDEMİR'in tez çalışmasında hiperemezis gravidarum etyopatogenezinde total sialik asitin yeri araştırılmıştır. Sağlıklı gebeler ile karşılaştırıldığında hiperemezis gravidarumlu gebelerde TSA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmadaki amacımız; gebelikte ve inflamasyona sekonder ortaya çıkan oksidatif strese yüksek çıkan SA'in, ektopik gebelik ve erken dönem missed abortuslu gebeler arasında farklı olup olmadığını tespit etmek, ektopik gebelik ve missed abortusun erken dönem ayırıcı tanısında SA'in yeri olup olmadığını araştırmaktır. Ektopik gebelik ile missed abortus arasında total sialik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark olabilir hipotezinden yola çıkılarak yaptığımız çalışmada bulduğumuz sonuçlarda; ektopik gebelik ve missed abortus arasında SA seviyelerinde herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir.

Literatürde ektopik gebelik, missed abortus ve sialik asit arasındaki ilişkiyi araştıran henüz başka bir çalışma bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar sialik asitin ektopik gebelik veya missed abortus etyopatogenezinde rol almadığını ortaya koymuştur. Sialik asitin ektopik gebelik ve missed abortus tanısında ek katkısı olmadığı gibi maliyeti arttırdığından dolayı, araştırılmasının uygun olmadığı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Fertilize ovumun uterin kaviteden farklı bir dokuda implante olması olarak tanımlanan, günümüzde halen birinci trimesterdeki anne kayıplarının en önemli sebebi olduğu ektopik gebelikte TSA seviyelerini tespit edip, sonuçların serum hCG, progesteron, CRP gibi biyokimyasal parametreler ve VKİ ile ilişkilerini değerlendirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

1-Ektopik gebelik ve missed abortus grupları karşılaştırıldığında TSA seviyeleri arasında farklılık izlenmedi. Ancak ektopik gebelik ve missed abortus ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda TSA seviyeleri daha düşük saptanmıştır. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve VKİ arasında farklılık izlenmedi.

2-Her üç grupta tam kan sayımı ve CRP arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

3-Gravida sayısı ile ektopik gebelik kliniği gelişmesi arasında ilişki olduğu saptanmadı.

4- Ektopik gebelik, missed abortus ve kontrol grubunda ortalama üre düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile missed abortuslu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Missed abortuslu grupta üre düzeyleri düşük çıkmıştır. Üre seviyeleri dışında diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

5-HCG seviyeleri, ektopik gebelik tanısı almış hastalarla karşılaştırıldığında kontrol grubu ve missed abortuslu hastalarda yüksek, ektopik gebelik tanısı almış hastalarda düşük çıkmıştır ($p=0,036$).

7-Progesteron seviyeleri kontrol grubu, ektopik gebelik ve missed abortuslu hastalarda karşılaştırıldığında kontrol grubunda yüksek, ektopik gebelik ve missed abortuslu hasta grubunda düşük bulunmuştur ($p= 0,001$).

8-Sialik asit seviyeleri kontrol grubu, ektopik gebelik ve missed abortuslu hastalarda karşılaştırıldığında kontrol grubunda düşük, ektopik gebelik ve missed abortuslu hasta grubunda yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).

9-Kontrol grubunda sialik asit ile üre değerleri arasında orta şiddette pozitif korelasyon bulunurken, ektopik gebelikte progesteron ve üre değerleri arasında zayıf şiddette negatif korelasyon bulunmuştur. Missed abortusta sialik asit ve progesteron seviyeleri arasında orta şiddette pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; inflamasyonda ve oksidatif strese yüksek çıkan SA'in, ektopik gebelik ve erken dönem missed abortuslu gebeler arasında farklı olup olmadığını tespit etmek, ektopik gebelik ve missed abortusun erken dönem ayırıcı tanısında SA'in yeri olup olmadığını araştırmaktır. Ektopik gebelik ile missed abortus arasında total sialik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark olabilir hipotezinden yola çıkılarak yaptığımız çalışmada bulduğumuz sonuçlarda; ektopik gebelik ve missed abortus arasında SA seviyelerinde herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Literatürde ektopik gebelik, missed abortus ve sialik asit arasındaki ilişkiyi araştırır henüz başka bir çalışma bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar sialik asitin ektopik gebelik veya missed abort etyopatogenezinde rol almadığını ortaya koymuştur. Sialik asitin ektopik gebelik ve missed abortus tanısında ek katkısı olmadığı gibi maliyeti arttırdığından dolayı araştırılmasının uygun olmadığı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Malatyahoğlu E. Ektopik Gebelik. Bekaş S. (ed.) Obstetrik Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1.baskı İstanbul, Medical Network, 2001;1086–1113.
2. Stovall TG, McCord ML. Early pregnancy lost and ectopic pregnancy. In:Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (eds). Novak's Gynecology (12th ed). Maylar Williams&Wilkins, 1996;487–423.
3. Cunningham FG, MacDonald, Clark SL et al. Williams Obstetrics (20th ed).New Jersey, Prentice-Hall International, Inc., 1997;607–634.
4. Farquar MC: Ectopic Pregnancy. The Lancet. 2005;366:583-591.
5. Nguyen PKP, Wallach EE. Contemporary diagnosis and management of ectopic pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 1997;17: 1–5.
6. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. Obstet Gynecol. 2004;103:1278-1223.
7. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. N Engl j Med. 1993;329:1174-1181.
8. Chang J, Elam-Evens LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance-United States,1991-1999. MMWR. 2003;52(SS02):1-8.
9. National Center for Health Statistics. Advance report of final mortality statistics, 1992. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services,Public Health Service, CDC. Mon Vital Stat Rep. 1994;43(suppl):39-46.
10. Graczykowski JW, Seifer DB. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1992;42:9-22.
11. Lemus JF. Ectopic pregnancy: an update. Curr Opin Obstet Gynecol.2000;12:369-75.
12. Pansky M, Golan A, Bukovsky I, et al. Nonsurgical management of tubal pregnancy: Necessity in view of the changing clinical appearance. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:888-95.
13. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, et al. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: Natural history. Fertil Steril. 1997;68:1043-6.
14. Rantala M, Makinen J.Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. Fertil Steril. 1997;68:1403-6.
15. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. Fertil Steril. 1997;67:421-33.

16. Lundorff P, Thorburn J, Lindblom B. Fertility outcome after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy evaluated in a randomized trial. *Fertil Steril.* 1992;57:998-1002.
17. Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, et al. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: A prospective trial. *Fertil Steril.* 1992;57:1180-5.
18. Vermesh M, Presser SC. Reproductive outcome after linear salpingostomy for ectopic gestation: A prospective 3-year follow up. *Fertil Steril.* 1992;57:682-684.
19. Sillanauke P, Ponnio M, IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:413-425.
20. Laphorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, Lustbader JW, Canfield RE, Machin KJ, Mogan FJ, Isaacs NW, Crystal structure of human chorionic gonadotropin, *Nature* 1994 369:455.
21. Graham H, *Eternal Eve, The History of Gynaecology-Obstetrics*, Doubleday-Company, Inc., Garden City, NY, 1951;269-305..
22. John D. Thompson, MD: *Operative Gynecology. Ectopic Pregnancy* John A. Rock Te Linde's 2005, s 476.
23. Howard W Jones, Georgeanna Seegar Jones: Novak. 1985, s 780-804.
24. Tait RL, Five cases of extra-uterine pregnancy operated upon at the time of rupture, *Br Med J.* 1884, i:1250.
25. Speroff I. Fritz MA: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7. Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005;1013-1067.
26. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK, Surveillance for ectopic pregnancy-United States.1970-1989, *MMWR CDC Suneill Summ.*1993;42:73.
27. Center for Disease Control and Prevention, Ectopic pregnancy-United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44:46.
28. Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE, Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy, *Hum Reprod* 1992;7:723.
29. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA, Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol.*1999;94:583.
30. Stabile, I., Grudzinkas, J.G., Ectopic pregnancy: What's new I *Prog.,Obstet Gynecol.* 1994;11:281- 310.

31. Steptoe, P., Edwards, R., Reimplantation of a human embryo witsubsequent tubal pregnancy, *Lancet*. 1976;1: 830–832.
32. Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: A population-based prospective cohort study. *Obstet Gynecol*.1998;91:129-35.
33. Centers for Disease Control, Abortion surveillance: Preliminary analysis-United States 1995, *MMWR*. 1998;46:1133.
34. Ory, S.J., New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy,*JAMA*. 1992; 267:534 –537.
35. Pansky, M., Bukowsky, J., Golan, A., Avrech, O., Langer, R., Reproductive outcome after laparoscopic local methotrexate injection for tubal pregnancy,*Fertil Steril*. 1993;60:85–87.
36. Green LK, Kott ML, Histopathologic findings in ectopic tubal pregnancy, *Int J Gynecol Pathol*. 1989;8:255.
37. Stock RJ, Tubal pregnancy. Associated histopathology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991;18:73.
38. Breen JL, A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies, *Am J Obstet Gynecol*. 1970;106:1004.
39. Bouyer j, Coste j, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N, Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases, *Hum Reprod*.2002;17:3224.
40. Senterman M. Jibodh R, Tulandl T, Histopathologic study of ampullar, and isthmic tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159:939.
41. Budowick M, Johnson TR, Jr., Genadry R, Parmley TH, Woodruff JD. The histopathology of the developing tubal ectopic pregnancy. *Fertil Steril*.1980;34:169.
42. Dietl J, Buchholz F, Kindler PA, Histopathology of tubal pregnancy, *J Int Gynecol Obstet*. 1988;27:385.
43. Chi IC, Potts M, Wilkens L. Rare events associated with tubal sterilizations:an international experience. *Obsted Gynecol Surv*. 1986;41:7-19.
44. Lavy G, Diamond MP, DeCherney AH. Ectopic pregnancy: its relationship to tubal reconstructive surgery. *Fertil Steril*. 1987;47:543-556.
45. Cartwright PS, Entman SS. Repeat ipsilateral tubal pregnancy following partial salpingectomy: a case report. *Fertil Steril*. 1984;42:647-648.
46. 46-Richardson DA, Evens MI, Talerman A, et al. Segmental absence of the mid-portion of the fallopian tube. *Fertil Steril*. 1982;37:577-579.

47. Wanerman J, Wulwick R, Brenner S. Segmental absence of the fallopian tube. *Fertil Steril*. 1986;46:525-527.
48. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, et al. Ectopic pregnancy-a new surgical epidemic. *Obstet Gynecol*. 1983;61:698-701.
49. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1987;30:164-172.
50. Coste J, Fernandez H, Joye N, et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2000;74:1259-1260.
51. Diquelou JY, Pia P, Tesquier L, et al. The role of Chlamydia trachomatis in the infectious etiology of extra-uterine pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1988;17:325-332.
52. Chow WH, Dailing JR, Cates W Jr, et al. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev*. 1987;9:70-94.
53. Marchbanks PA, Annegers JF, Coulam CB, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a population-based study. *JAMA*. 1988;259:1823-1827.
54. Schoen JA, Nowak RJ, Repeat ectopic pregnancy: a 16-year clinical survey, *Obstet Gynecol*. 1975;45:542.
55. Hallat JG, Repeat ectopic pregnancy: a study of 123 consecutive cases *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122:520.
56. Sandvei R, Bergsjø P, Ulstein M, Steier JA, Repeat ectopic pregnancy. A twenty-year hospital survey, *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66:35.
57. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnharts K, Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study, *Fertil Steril*. 2003;80:1340.
58. Ni H, Dailing J, Chu J, Stergachis A, Voight L, Weiss N, Previous abdominal surgery and tubal pregnancy, *Obstet Gynecol*. 1990;75:919-922.
59. Dailing J, Chow W, Weiss N, Metch BT, Soderstrom R, Ectopic pregnancy in relation to previous induced abortion, *JAMA*. 1985;253:1005.
60. Lalos O, Risk factors for tubal infertility among infertile and fertile women, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1988;29:129.
61. Trimpos-Kemper T, Trimpos B, van Hall E. Etiological factors in tubal infertility. *Fertil Steril*. 1982;37:384-388.

62. Weinstein D, Polishuk WZ. The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;141:417-418.
63. Lavy G, DeCherney AH. The hormonal basis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30:217-224.
64. Ankum WM, Mol BWJ, Van der veen F, Bossuyt PMM, Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis, *Fertil Steril.* 1996;65:1093.
65. Job Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J, Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: result of a population-based study in France, *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:938.
66. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job Spira N, Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France, *Am J Epidemiol.* 2003;157:185.
67. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE, Pelvic inflammatory disease and fertility. *Sex Trans Dis.* 1992, 19:185.
68. Coste J, Job Spira N, Fernandez H, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious factors. *Am J Epidemiol.* 1991;133:839-849.
69. Svensson L, Mardh P-A, Ahlgren M, et al. Ectopic pregnancy and antibodies to *Chlamydia trachomatis*. *Fertil Steril.* 1985;44:313-317.
70. Brunham RC, Binns B, McDowell J, et al. *Chlamydia trachomatis* infections in woman with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1986;67:722-726.
71. Miettinen A, Heinonen PK, Teisala K, et al. Serologic evidence for the role of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma Hominis* in the etiology of tubal factor infertility and ectopic pregnancy. *Sex Transm Dis.* 1990;17:10-14.
72. Berenson A, Hamil H, Martens M, et al. Bacteriologic findings with ectopic pregnancy. *J Reprod Med.* 1991;36:118-120.
73. Chow JM, Yonekura L, Riehwald GA, Greenland S, Sweet RL, Schachter J. The association between *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy: a matched-pair, case-control study. *JAMA.* 1990;263:3164.
74. DeCherney AH, Cholst I, Naftolin F, Structure and function of the fallopian tubes following exposure to diethylstilbestrol (DES) during gestation, *Fertil Steril.* 1981;36:741.

75. Haney AF, Newbold RR, Fetter BF, McLachlan JA, Paraovarian cysts associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. Comparison of the human with a mouse model, *Am J Pathol.* 1986;124:405
76. Goldberg JM, Falcone T, Effect of diethylstilbestrol on reproductive function, *Fertil Steril.* 1999;72:1.
77. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, Hoover RN, Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol exposed offspring, *Obstet Gynecol.* 2000;96:483.
78. Thorborn J, Philipson M, Lindblom B, Background factors of ectopic pregnancy. II. Risk estimation by means of a logistic model *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986;23:333.
79. Yang CP, Chow WH, Dailing JR, Weiss NS, Moore DE, Does prior infertility increase the risk of tubal pregnancy? *Fertil Steril.* 1987;48:62.
80. Tuomiavaara L, Kauppila A, Ectopic pregnancy: a case-control study of aetiological risk factors, *Arch Gynecol Obstet.* 1988;243:5.
81. Varma TR, Patel RH, Bhathenia RK, Outcome of pregnancy after infertility, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67:115.
82. Nordenskjold F, Ahlgren M, Risk factors in ectopic pregnancy. Result of a population-based case-control study *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70:575.
83. Fernandez H, Coste J, Job Spira N, Controlled ovarian hyperstimulation as a risk for ectopic pregnancy, *Obstet Gynecol.* 1991;78:656.
84. Marcus SF, Brinsden PR, Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer, *Hum Reprod.* 1995;10:199.
85. Braude P, Rowell P, Assisted conception. III-problems with assisted conception. *Br Med J.* 2003;327:920.
86. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD, Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1999;72:305.
87. Coste J, Job Spira N, Fernandez H, Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health.* 1991;81:199-201.
88. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:493.
89. Chow WH, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Soderstrom R, Vaginal douching as a potential risk factor for tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:727.

90. Zhang J, Thomas AG, Leybovich E, Vaginal douching and adverse health effects: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1997;87:1207.
91. Monif GR, The great douching debate: to douche, or not to douche, *Obstet Gynecol.* 1999;94:630.
92. WHO Special -Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation, A multinational case-control study of ectopic pregnancy, *Clin Reprod Fertil.* 1985;3:131.
93. Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM. Van der Veen F, Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis, *Contraception.* 1995;52:337.
94. Franks AL, Beral V, Cates W, Jr., Hogue CJ, Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1120.
95. Furlong LA, Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review, *J Reprod Med.* 2002;47:881.
96. Sivin I, el Mabgoub S, McCarthy T, Mishell OR, Jr., Shoupe D, Alvarez F, Brache V, Jimenez E, Diaz J, Faundes A, et al., Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. *Contraception.* 1990;42:361.
97. Cox M, Blacksell SE, Clinical performance of the Nova-T380 IUD in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 12-month report. *Br J Fam Plann.* 2000;26:148.
98. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M, Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system, *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:50.
99. Nielsen CL, Miller L, Ectopic gestation following emergency contraceptive pill administration. *Contraception.* 2000;62:275.
100. Jian Z, Linan C, Ectopic gestation following emergency contraception with levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2003;8:225.
101. Sheffer-Mimouni G, Pazner D, Maslovitch S, Lessing. IB. Gamzu R, Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception.* 2003;67:267..
102. Grimes DA, Raymond EG, Emergency contraception, *Ann Intern Med.* 2002;137:180.
103. Vessey M, Meisler L, Flavel R. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynecol.* 1979;86:548-56.

104. Trussell J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of literature, *Stud Fam Plann.* 1987;18:237-83.
105. Stovall, T.G., Ling, F.W., Carson, S.A., Buster, J.E., Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy, *Fertil Steril.* 1990;54:537-538.
106. Barnhart, K., Mennuti, M.T., Benjamin, I., Jacobson, S., Goodman, D., Coutifaris, C., Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting, *Obstet Gynecol.* 1994;84:1010–1015.
107. Gracia, C.R., Barnhart, K.T., Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies, *Obstet Gynecol.* 2001;97:464–470.
108. Kadar N, Caldwell BV, Romero R, A method of screening for ectopic pregnancy and its indications, *Obstet Gynecol.* 1981;58:162.
109. Kadar N, Romero R, Observations on the log human chorionic gonadotropin time relationship in early pregnancy and its practical implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:73.
110. Fritz MA, Guo S, Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age. *Fertil Steril.* 1987;47:584.
111. Kadar N, Freedman M, Zacher M, Further observations on the doubling time of human chorionic gonadotropin in early asymptomatic pregnancies. *Fertil Steril.* 1990;54:783.
112. Pittaway DE, Reish RL, Wentz AC, Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:299.
113. Kadar N, Romero R, Further observations on serial human chorionic gonadotropin patterns in ectopic pregnancies and spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 1988;50:367.
114. Shapiro BS, Escobar M, Makuch R, Lavy G, DeCherney AH, A model based prediction for transvaginal ultrasonographic identification of early intrauterine pregnancy, *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1495.
115. Kadar, N., Bohrer, M., Kemmann, E., Shelden, R., The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: A prospective randomized study, *Fertil Steril.* 1994;61:1016.
116. Chambers, S., Muir, B., Haddad, N., Ultrasound evaluation of ectopic pregnancy including correlation with human chorionic gonadotropin levels, *Br J Radiol.* 1996;63:246.

117. Hubinont CJ, Thomas C, Schwers JF, Luteal function in ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:669.
118. Wang L, Warnes GM, Kirby CA, Matthews CD, Norman RJ, Luteal function associated with single, multiple and ectopic embryo implantation in natural cycles or after ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod.* 1990;5:476.
119. Mantzavinos T, Phocas I, Chrelas H, Sarandakou A, Zourias PA, Serum levels of steroid and placental protein hormones in ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;39:117.
120. Lower AM, Yovich JL, Hancock C, Grudzinskas JG, Is luteal function maintained by factors other than chorionic gonadotrophin in early pregnancy?. *Hum Reprod.* 1993;8:645.
121. Gelder MS, Boots LR, Younger JB, Use of a single random serum progesterone value as a diagnostic aid for ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1991;55:497.
122. McCord ML, Murara D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TC, Carson SA, Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. *Fertil Steril.* 1996;66:513.
123. Stovall, T.G., Ling, F.W., Carson, S.A., Buster, J.E., Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1992;57:456.
124. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med.* 1993;329:1174-1181.
125. Gruber K, Gelven PL, Austin RM, Chorionic villi or trophoblastic tissue in uterine samples of four women with ectopic pregnancies, *Int J Gynecol Pathol.* 1997;16:28.
126. Romero R, Copel JA, Kadar N, Jeanty P, Decherney A, Hobbins JC, Value of culdocentesis in the diagnosis of ectopic pregnancy, *Obstet Gynecol.* 1985;65:519.
127. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV, Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:411.

128. Ylostalo,P., Cacciatore,B., Sjoberg, J.Kaarianien, M., Tenhunen, A., Stenman,U.H., Expectant management of ectopic pregnancy, *Obstet Gynecol.*1992;80:345.
129. Mol BW, Van der Veen F, Results of expectant management of women early pregnancy and unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:265.
130. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M, Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history, *Fertil Steril.* 1995;63:15.
131. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski R, Ghidioni A, Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy, *Fertil Steril.* 1995;63:469-472.
132. Alexander JM, Rouse DJ, Vamer E, Austin JM, Jr., Treatment of the small unruptured ectopic pregnancy: a cost analysis of methotrexate versus laparoscope *Obstet Gynecol.* 1996;88:123.
133. Pisarska, M.D, Carson, S.A., Buster, J.E. Ectopic pregnancy, *Lancet.*1998;351:1115– 1120.
134. Libscomb, G.H., Stovall, T.G., Ling, F.W., Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy, *N Engl J Med.* 2000;343:1325–1329.
135. Barnhart, K, Coutifaris, C, Esposito, M, The pharmacology of methotrexate, *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2: 409 –417.
136. *Fertil Steril.* 2004 Nov;82(5):1374-8. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. Dudley PS1, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE.
137. Fernandez H, Pauthier S, Daimerc S,et al. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomybnin ectopic pregnancy .*Fertil Steril.* 1995;63:25-29.
138. Oelsner G, Admon D,Shalev E, et al. A new approach fort he treatment of interstitial pregnancy. *Fertil Steril.* 1993;59:924-925.
139. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Transvaginal injection of potassium chloride and methotrexate for the treatment of tubal pregnancy with a live fetus. *Hum Reprod.* 1990;5:887-888.
140. Feichtinger W, Kemeter P.Treatment of unruptured ectopic pregnancy by needling of sac and injection of methotrexate or PG E2 under transvaginal sonography control. *Arch Gynecol Obstet.* 1989;246:85-89.
141. Hagstrom HG, Hahlin M, Sjöblom P, et al. Prediction of persistent trophoblastic activity after local prostoglandin F2 alfa injection for ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1994;9:1170-1174.

142. Laatikainen T, Tuomivaara L, Kauppila K. Comparison of a local injection of hyperosmolar glucose solution with salpingostomy for the conservative treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril*. 1993;60:80-84.
143. Kojima E, Abe Y, Morita M, et al. The treatment of unruptured ectopic pregnancy with intratubal methotrexate injection under laparoscopic control. *Obstet Gynecol*. 1990;75:723-725.
144. Keingsberg D, Porte J, Hull M, et al. Medical treatment of residual ectopic pregnancy: RU 486 and methotrexate. *Fertil Steril*. 1987;47:702-703.
145. Frydman R, Fernandez H, Troalen F, et al. Phase I clinical trial of monoclonal anti-human chorionic gonadotropin antibody in women with an ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1989;52:734-738.
146. Gray, D.T, Thorburn, J., Lundorff, P, Strandell, A, Lindblom, B, Acosteffectiveness study of a randomised trial of laparoscopy versus laparotomy for ectopic pregnancy. *Lancet*. 1995;345:1139-1143.
147. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics* 20 th edition.
148. John O. Schorge, MD. Joseph I. Schaffer, MD. Lisa M. Halvorson, MD. Barbara L. Hoffman, MD. Karen D. Bradshaw, MD. F. Gary Cunningham, MD. *Williams Gynecology*, 2010, 6:141-142.
149. Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, et al: Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. 1987, *JAMA* 258:2555.
150. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, et al: Risk of spontaneous abortion in ultrasonically normal pregnancies. 1984, *Lancet* 2:920.
151. Hoesli IM, Walter-Gobel I, Tercanli S, et al: Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* 2001, 100:106.
152. Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson, *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies*. 5 th edition, 24:629.
153. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7 th edition, 10:179.
154. Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1995;12:11-16.
155. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N.Engl.j Med* 1998;319:189-194.

156. Regan L, Braude PR, Trembath PL, influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion, *Br med J* 1989; 299:541-545.
157. Stirrat GM, Recurrent miscarriage, clinical associations, causes and management; *lancet* 1990, 336:728.
158. Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E, Reproductive failure due to spontaneous abortion Recurrent miscarriage, *Hum reprod update* 1996, 2:118.
159. Jonathan S. Berek. *Novak's Gynecology* 13. Edition 2011, 4:216.
160. Maurilus GB, Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars reprod endocrinol.* 1991,9:165.
161. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Cristens P, Olsen J, Melbye M, Maternal age and fetal loss: *BR Med J* 2000, 320:1708.
162. Speroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 5th edition, Jun;19: 277-98.
163. De Crispigny LC, Cooper D, McKenna M: Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. *J Ultrasound Med* 1988;7.
164. Transvaginal sonography in the first trimester: embryology, anatomy, and hCG correlation. *Semin ultrasound CT MRI* 1990;11:12-21.
165. Peter W. Callen *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* 6:73 1997.
166. Kadar N, Caldwell BV, Romera R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet gynecol* 1981;58:162-165.
167. Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA, et al. Receiver operator characteristics, efficiency analysis, and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *Am J obstet gynecol* 1992;166:1729-1734.
168. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S: A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables: human Embryonic and fetal death. *Academic press*, 1980, p 145.
169. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-4.
170. Schauer R. Chemistry, Metabolism and Biological Function of Sialic Acids. *Adv Carbohydr Chem Biochem*, 1972;40:131-234.

171. Aerts LAGJM, Klaasboer HH, Postma NS, Pertijs JCLM, Eskes TKAB: 1993,21:101.Stereospecific in vitro embryotoxicity of L-homocysteine in pre-and post-implantation rodent embryos.
172. Schauer, R. , Kamerling, J.P. :Chemistry, biochemistry and biology of sialic acids.Elsevier. Sci. 1997, 243-402.
173. Schauer, R.: Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. Avdan. Carboh. Biochem. 1982, 40 :131-234.
174. Carter, A., Martin, N.H.:Serum sialic acid levels in health and disease. J. Clin. Pathol. 1962, 15: 69-72.
175. Surangkul, D., Pothachareon, P., Suttajit, M., Kongtawelert, P.: A Periodate-Resorcinol Microassay for the Quantitation of Total Sialic Acid in Human Serum. Chiang. Mai. Med. Bull. 2001, 40(3): 111-118.
176. Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. Cell Mol Life Sci. 1998;54(12): 1330-49.
177. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto N. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactant. Kobe J Med Sci. 1981;27:91-102.
178. Petren S, Vesterberg O. The N-acetylneuraminic acid content of five forms of human transferrin. Biochim Biophys Acta. 1989; 994: 161-165.
179. Achyuthan KE, Achyuthan AM. Comparative enzymology, biochemistry and pathophysiology of human exo-alpha-sialidases (neuraminidases). Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2001;129(1):29-64.
180. Fingerhut R, van der Horst GT, Verheijen FW, Conzelmann E. Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. Eur J Biochem. 1992;208(3):623-9.
181. Miyagi T, Tsuiki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. J. Biol. Chem. 1985;26:6710-6.
182. Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. In: Stuart T, Horton D (Eds.). Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry. Vol. 40. New York: Academic Press Inc; 1982: p. 131-234.
183. Miyagi T, Tsuiki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. J. Biol. Chem. 1985;26:6710-6.
184. Ozben T. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases. Ann Clin Biochem. 1991;28:44-48.

185. The Chemistry of Health. Chapter 3: Sugars and Fats: Are We What We Eat? Cell Membrane. 2004: p. 34-38.
186. Schauer R, Keim S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A (Ed.). Biology of Sialic Acids. Chapter 2. New York: Plenum Press; 1995: p.7-67.
187. Ng SS, Dain JJ. Biological roles of sialic acid. In: Rosenberg A, Schengrund CL (Eds.). Biochemistry. New York: Plenum Press; 1976: p.59-102.
188. Jancik J, Schauer R, Streicher HJ. Influence of membrane-bound N-acetylneuraminic acid on the survival of erythrocytes in man. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 1975;356(8):1329-31.
189. Harding SE, Halliday J. Removal of sialic acid from cardiac sarcolemma does not affect contractile function in electrically stimulated guinea pig left atria. Nature. 1980;21;286(5775):819-21.
190. Crook M. The determination of plasma or serum sialic acid. Clin Biochem. 1993;26:31-8.
191. Banerjee M, Chowdury M. Induction of capacitation in human spermatozoa in vitro by an endometrial sialic acid binding protein. Hum Reprod. 1995;10(12):3147-53.
192. Schauer R. Sialic acid as antigenic determinants of complex carbohydrates. Adv Exp Med Biol. 1988;228:47-72.
193. Kelley LK, Ling BF, Johnson LW, Smith CH. Protein composition and structure of human placental microvillous membrane. External surface sialic acid containing extrinsic and intrinsic components. Exp Cell Res. 1979;123:167-76.
194. Kelm S, Schauer R. Sialic acids in molecular and cellular interactions. Int Rev Cytol. 1997;175:137-240.
195. Kazezoğlu C, Süer Gökmen S, Sunar B, Aygıt C, Çakır B. Benin ve melanom dışı malin deri tümörlü hastalarda serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri. Türk Biyokimya Dergisi. 2007;32(1):17-21.
196. Corfield AP, Wember M, Schauer R, Rott R. The specificity of viral sialidases. The use of oligosaccharide substrates to probe enzymic characteristics and strain-specific differences. Eur J Biochem. 1982;124:521-525.
197. Haverkamp J, Schauer R, Wember M. Neuraminic acid derivatives newly discovered in humans: N-acetyl-9-O-L-lactoylneuraminic acid, N,9-O-Diacetylneuraminic acid and N-acetyl-2,3-dehydro-2-deoxyneuraminic acid. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 1976: 357(12): 1699-705.
198. Sillanauke P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. Eur J Clin Invest. 1999; 29(5):413-25.

199. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA, Törnberg S. Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ*. 1991 23; 303: 1306,1307.
200. Crook M, Collins D, Lumb P. Serum total sialic acid and acute phase proteins in elderly objects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994; 32: 745-747.
201. Khadapkar SV, Sheth NA, Bhide SV. Independence of sialic acid levels in normal and malignant growth. *Cancer Res*. 1975;35(6): 1520-3.
202. Crook M, Collins D, Lumb P, Fogelman I, Treloar A. The relationship between the female menopause and serum sialic acid, a known cardiovascular risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;76(2): 185-7.
203. Suzuki K. Sialic acid in biochemical pathology. In: Rosenberg, A ed. *Biology of the sialic acids*. New York: Plenum; 1995: 10-37.
204. Fabricius T, Scott DM, Kinne RK. Rabbit urinary tamm-horsfall glycoprotein. Chemical composition and tentative carbohydrate structure. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1989;370(2):151-8.
205. Yogeswaran G. Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res*. 1983;38:289-350.
206. Frank JS, Langer GA, Nudd LM, Seraydarian K. The myocardial cell surface, its histochemistry, and the effect of sialic acid and calcium removal on its structure and cellular ionic Exchange. *CircRes*. 1977;41(5):702-714.
207. Polivkova J, Vosmikova K, Horak L. Utilization of determining lipid-bound sialic acid for the diagnosis and further prognosis of cancer. *Neoplasma*. 1992;39(4):233-6.
208. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78(3):273-7.
209. Shamberger Rj. Serum Sialic Acid in Normals and in Cancer Patients. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1984;22:647-51.
210. Smellie RM, Beeley JG. Sialic Acids: Their Analysis and Enzymic Modification. *Biochem Soc Symp*. 1974;40:87-116.
211. Schauer R. Sialic acids and their role as biological masks. *Trends Biochem Sci*. 1985;10:357-60.
212. Dnistrian AM, Mimdicino H, Schwartz D, Schwartz MK. Biochemical Markers in Cancer. *Clin Chern*. 1984;30:1000-1.
213. Horgan IE. Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels in Sera from Patients with Cancer. *Clmea Chemica Acta*. 1982;118:327-31.

214. Shamberger Rj. Serum Sialic Acid in Normals and in Cancer Patients. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1984;22:647-51.
215. Khadapkar SV, Sheth NA, Bhide SV. Independence of sialic acid levels in normal and malignant growth. *Cancer Res.* 1975;35(6):1520-3.
216. Brozmanova E, Skrovina B. Sialic Acid and Bone Tumors. *Neoplasma.* 1972:115-24.
217. Doğan P, Muhtaroğlu S. Pre-Eklampsi ve Eklampside Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asid Seviyeleri. *Erciyes Tıp Dergisi.* 1990;12:10-6.
218. Dunzendorfer U, Katopois N, Dnistrian AM. Et al. Plasma Lipid Bound Sialic Acid in Patients with Prostate and Blader Cancer. *Investigative Urology.* 1981;19:194-6.
219. Plucinsky MC, Riley MM, Prorok JJ, Alhadeff JA. Total and Lipid Associated Serum Sialic Acid Levels in Cancer Patients with Different Primary Sites and Differing Degrees of Metastatic Involvement. *Cancer.* 1986;58:234-8.
220. Streichman S, Segal E, Tatarsky I, et al. Moving Boundary Electrophoresis and Sialic Acid Concent of Normal and Polycythaemic Blood Cells. *Br J Haematol.* 1981;48:273-9.
221. Tibil KM, Jones JD, Klee GG. Use and Limitation of Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Concentration as Markers for Colorectal Cancer. *Cancer.* 1985;55:404-9.
222. Uigen Alp I. Kadın Genital Kanserlerinde Serum Lipid-Bağlı Sialik Asit (LSA) Ölçümlerinin Yeri. *GATA Bülteni.* 1984;26:63-6.
223. Ogoshi K, Iwata Y, Hara S, et al. Concentrations of alpha-1 -antichymotripsin and other Acute Phase Reactants in Patients with Gastric Cancer. *Tokai J Exp Clin Med.* 1988;13:355-60.
224. Miyagi T, Tsuiki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J. Biol. Chem.* 1985;26:6710-6.
225. Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadijcka MD. Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1987;114(1Pt1):59-63.
226. Eguchi H, Ikeda Y, Ookawara T, Koyota S, Fujiwara N, Honke K, Wang PG, Taniguchi N, Suzuki K. Modification of oligosaccharides by reactive oxygen species decreases sialyl lewis x-mediated cell adhesion. *Glycobiology.* 2005;15(11):1094-101.
227. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med.* 2000;109(4):315-23.

228. McCord JM. Free radicals and heart disease. *Bibl Nutr Dieta*. 1989;43:327–37.
229. Mathew S, Menon PVG, Kurup PA. Effect of administration of carnitine on the severity of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1986;64(Pt1):79-87.
230. Sialic acid levels in the blood in pregnant women with impaired glucose tolerance test. Rahime Bedir Findik, Fatma Meric Yilmaz, Gulsen Yilmaz, Hinc Yilmaz, Jale Karakaya.2012, *Arch Gynecol Obstret*.
231. Mete Gurol Uğur, Naciye Kurtul, Ozcan Balat, Melek Ekici, Seval Kul. Assesment of maternal serum sialic acid levels in Preterm versus term labor: a prospective-controlled clinical study 2012;286(5):1097-102, *Arch Gynecol Obstret*.
232. Degree of sialylation and fucosylation of plasma and amniotic immunoglobulin G changes progressively during normal pregnancy. Magdalena Orczyk-Pawiłowicz, Daria Augustyniak, Lidia Hirnle and Iwona Kałtnik-Prastowska, *Prenant Diagn*. 2012, 32(5):432-9.
233. Oztürk LK1, Akyüz S, Yarat A, Koç S, Gül N, Doğan BN. Salivary lipid peroxidation and total sialic acid levels during healthy gestation and postpartum: a longitudinal study. 2010, 43(4-5):430-4.
234. Altertions of total and lipid-bound sialic acid levels in recurrent abortion. Vural P, Akgül C, Canbaz M.*Int J Fertil Women Med*. 2001, 46(6):315-9.
235. Sriharan M1, Reichelt AJ, Opperman ML, Duncan BB, Mengue SS, Crook MA, Schmidt MI. Total sialic acid and associated elements of the metabolic syndrome in women with and without previous gestational diabetes. 2002;25(8):1331-5.