



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**EKTOPIK GEBELİKLERDE METOTREKSAT TEDAVİSİNİN
BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE β -hCG DEĞERİNİN VE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ ÖNEMİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

DR. OĞUZHAN KARAKOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
GAZİOSMANPAŞA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**EKTOPIK GEBELİKLERDE METOTREKSAT TEDAVİSİNİN
BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE β -hCG DEğERİNİN VE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ ÖNEMİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

DR. OğUZHAN KARAKOÇ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SÜLEYMAN SALMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin klinik ve cerrahi tecrübeleri ve derin bilgi birikimi ile yoluma ışık tutan, akademik ve kişisel gelişimimde sağladığı imkanlar, bana duyduğu güven, gösterdiği hoşgörü ve anlayış hasebiyle minnettar olduğum değerli hocam, klinik şefim ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Süleyman SALMAN'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimimiz için tecrübelerini bizlere aktaran değerli uzman doktorlarımıza;

Bu zorlu asistanlık yıllarında hep yanımda olduklarını hissettiğim, sıcak ve samimi bir ortamda hep birlikte çalıştığımız tüm asistan hekim arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Beni büyüten, bu günlere gelmemi sağlayan, her konuda destekleyen ve her daim zorluklarla başa çıkmama yardımcı olan canım aileme ve hayatı daha güzel hale getiren sevgili dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuzhan Karakoç

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGE VE KISALTMALAR.....	IV
TABLolar ve ŞEKİLLER	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Risk Faktörleri.....	2
2.3. Ekstrauterin Lokalizasyonlar	3
2.4. Klinik Özellikler ve Seyir	5
2.4.1. Tanısal Değerlendirme	6
2.4.2. Klinik Seyir	9
2.4.3. Özel Durumlar.....	10
2.5. Medikal ve Cerrahi Tedavi.....	12
2.5.1. Medikal Tedavi	12
2.5.1.1. MTX Endikasyonları:	13
2.5.1.2. MTX Kontrendikasyonları:	14
2.5.1.3. Klinik Uygulama Protokolü:	14
2.5.1.4. Tek doz MTX tedavi protokolü:	15
2.5.1.5. İki doz MTX tedavi protokolü:.....	17
2.5.1.6. Çoklu doz MTX tedavi protokolü:	17
2.5.1.7. MTX tedavisi sonrası ağrı:	18
2.5.2. Cerrahi Tedavi.....	18
2.5.2.1. Endikasyonlar:	18
2.5.2.2. Kontrendikasyonlar:	18
2.5.2.3. Cerrahi Planlama:	19
2.5.2.4. Salpingostomi:	20
2.5.2.5. Salpenjektomi:	21

2.5.2.6. Persistan Ektopik Gebelik:	22
2.5.2.7. Postoperatif β -hCG Takibi:	22
2.5.2.8. Doğurganlık Sonuçları:.....	23
2.6. Nötrofil / Lenfosit Oranı Klinik Kullanımları ve Ektopik Gebelikteki Rolü	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	28
KAYNAKÇA	32



SİMGİ VE KISALTMALAR

β-hCG: Beta İnsan Koryonik Gonadotropini

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

TVUS: Transvajinal Ultrasonografi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PID: Pelvik Enflamatuvar Hastalık

IUA: İntrauterin Araç

IVF: İn-vitro Fertilizasyon

mIU: Mili Uluslararası Ünite

IUG: İntrauterin Gebelik

MTX: Metotreksat

DNA: Deoksiribonükleik asit

VYA: Vücut Yüzey Alanı

IM: İntramüsküler

IV: İntravenöz

USG: Ultrasonografik Görüntüleme

CRP: C-reaktif Protein

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 1. Ektopik gebelikte risk faktörleri	3
Tablo 2. Ektopik gebeliklerde metotreksat tedavi protokolleri	16
Tablo 3. Ekstrauterin gebelik tanısı ile MTX tedavisine alınan gebeler	26
Tablo 4. Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan gebelerin ektopik gebelik risk faktörlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 5. Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	27
Şekil 1. Ektopik gebelikte tanısal yaklaşım algoritması	9
Şekil 2. Kadın genital sistem ve fallop tüplerinin anatomik segmentleri	12

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik ilk trimester anne ölümlerinin en önemli sebeplerindendir. İnflamatuvar bir sürecin eşlik ettiği ektopik gebeliklere nötrofil/lenfosit oranında artış olduğu bilinmektedir. Bu çalışmacın amacı ektopik gebeliklerde metotreksat(MTX) tedavisinin başarısını öngörmeye β -hCG değerinin ve nötrofil/lenfosit oranının öneminin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

Metod:Çalışmaya tümü tubal gebelik olan 102 kadın dahil edilmiştir. β -hCG <5000 olan, cerrahi endikasyonu (rüptüre ektopik gebelik, hemodinamik instabilite, fetal kalp atımı pozitif) olmayan hastalara metotreksat tedavisi uygulanmaktadır. 1, 4, 7. günde bakılan β -hCG değerleri ile tedavinin başarılı olup olmadığına karar verilmiştir. Hematolojik parametrelerin rutin olarak bakıldığı gebelerde 1,4, 7. günlerde β -hCG venötrofil/ lenfosit oranı karşılaştırılarak ve ortalama β -hCG,nötrofil/lenfosit oranının tedavinin etkinliğinde yol gösterici olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular:Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması yapıldığında yaş, gravida, parite, abortus, küretaj, gebelik haftası değerlerinde anlamlı fark yok iken ekstrauterin gebelik boyutu ve 1.gün β -hCG değerli anlamlı olarak tek doz başarılı olan grupta daha düşük idi.Tek doz MTX tedavisinin başarılı olduğu grupta 4.ve 7. gün β -hCG değerleri ikinci doz tedaviye ihtiyaç duyan gebelere göre anlamlı olarak daha düşük idi. Bu farkın tedavinin başarılı olmadığı grupta β -hCG değerlerinde yeterli düşüş saptanmaması nedeni ile olduğu gözlemlendi. Nötrofil/lenfosit oranı(NLO) 1. gün tek doz başarılı olan grupta daha düşük idi. 4. ve 7. günlerde tek doz tedavisinin başarılı olduğu grupta anlamlı olarak azalırken tek doz tedavisinin başarılı olmadığı grupta 4.ve 7. günler anlamlı olarak 1. güne göre daha yüksek izlendi.

Sonuç: Tek doz MTX başarılı olan hastalarda 1. gün ortalama β -hCG ve NLO değerleri anlamlı olarak daha düşük idi. Tek doz MTX başarılı olan hastalarda 4. ve 7. günlerde β -hCG ve NLO değerlerinde anlamlı oranda azalma gözlemlendi. İkinci doz tedavi gereken veya cerrahi tedavi ihtiyacı olan hastalarda NLO değerlerinde 4. ve 7. günlerde anlamlı artış mevcuttu.

ABSTRACT

Objective: Ectopic pregnancy is one of the most important causes of first trimester maternal deaths. It is known that there is an increase in the neutrophil/lymphocyte ratio in ectopic pregnancies accompanied by an inflammatory process. The aim of this study is to retrospectively investigate the importance of β -hCG value and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting the success of methotrexate treatment in ectopic pregnancies.

Method: 102 women, all of whom had tubal pregnancy, were included in the study. Methotrexate treatment is applied to patients with β -hCG <5000 and no indication for surgery (ruptured ectopic pregnancy, hemodynamic instability, positive fetal heart rate). It was decided whether the treatment was successful with the β -hCG values measured on the 1st, 4th and 7th days. The β -hCG and neutrophil/lymphocyte ratio will be compared on days 1, 4 and 7 in pregnant women whose hematological parameters are routinely checked, and it will be evaluated whether the mean β -hCG, neutrophil/lymphocyte ratio guides the effectiveness of the treatment.

Results: When the demographic, clinical and laboratory characteristics of pregnant women who were successful in single-dose methotrexate treatment and were not compared, there was no significant difference in age, gravida, parity, abortion, curettage, gestational week values, while extrauterine pregnancy size, 1st day β -hCG valued significantly. It was lower in the group with a successful single dose. In the group in which single dose MTX treatment was successful, the β -hCG values on the 4th and 7th days were significantly lower than the pregnant women who needed a second dose of treatment. It was observed that this difference was due to the insufficient decrease in β -hCG values in the group where the treatment was not successful. The neutrophil/lymphocyte ratio was lower in the group that had a successful single dose on day 1. On the 4th and 7th days, it decreased significantly in the group where single-dose treatment was successful, while the 4th and 7th days were significantly higher than the 1st day in the group where single-dose treatment was not successful.

Conclusion: Mean β -hCG and neutrophil/lymphocyte ratio values on day 1 were significantly lower in patients who were successful in a single dose of MTX. A significant decrease in β -hCG and neutrophil/lymphocyte ratio values was observed on days 4 and 7 in patients who were successful in a single dose of MTX. There was a significant increase in

neutrophil/lymphocyte ratio values on the 4th and 7th days in patients who required a second dose of treatment or needed surgical treatment.



1. GİRİŞ

Ektopik gebelik embriyonun uterin kavitenin dışında yerleşmiş olma durumudur. Birinci trimesterde gebelikle ilişkili maternal mortalitenin önde gelen sebepleri arasında ektopik gebeliğe bağlı hemorajinin bulunduğu bilinmelidir. Erken tanı ve tedaviyi kolaylaştıran tanısal metotlara rağmen bu durum gebelikle ilişkili ölümlerin %4'üne karşılık gelmektedir (1; 2).

Günümüzde tanı konulduktan sonra medikal tedavi (metotreksat) ya da cerrahi ile yönetim yapılmaktadır. β -hCG<5000 olan, cerrahi endikasyonu (rüptüre ektopik gebelik, hemodinamik instabilite, fetal kalp atımı pozitif) olmayan hastalara metotreksat tedavisi uygulanmaktadır. 1, 4, 7. günde bakılan β -hCG değerleri ile tedavinin başarılı olup olmadığına karar verilmektedir. Tedavinin başarısını öngörmeye tedavi öncesi β -hCG cut-off değeri için net bir ortak görüş yoktur. Güncel çalışmalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) sistemik enflamatuvar cevabı gösteren bir marker olarak sıkça kullanılmaktadır (3). Ektopik gebelikte serum β -hCG düzeyleri ve transvajinal ultrasonografi (TVUS) incelemeye ek olarak farklı biomarkerlar erken tanı imkanı için denenmektedir. Ektopik gebelikte enflamatuvar sitokinlerin hem enflamasyon bölgesinde hem de sistemik olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir (4).

Bu araştırmada, ektopik gebelik tanısı konmuş ve metotreksat ile tedavi olmasına karar verilmiş hastalarda kanda bakılan β -hCG değerlerinin ve nötrofil/lenfosit oranlarının tedavi başarısını öngörmedeki yeterliliğini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ekstrauterin gebelik veya ektopik gebelik, gelişmekte olan blastokistin endometrium dışında bir lokalizasyona implantasyonudur. En sık ekstrauterin bölge fallop tüpüdür, ektopik gebeliklerin %96'sı burada gelişir (5). Bu tarz gebeliklerin tedavisi yıllar içerisinde köklü değişimlere uğramıştır (6). Erken tanı yöntemlerinin gelişimiyle birlikte genellikle tercih edilen tedavi yöntemi metotreksat ile medikal tedavi iken cerrahi tedavi de uygulanmaktadır. Birinci trimesterde gebelik ile ilişkili maternal mortalitenin önde gelen sebepleri arasında ektopik gebeliğe bağlı hemorajinin bulunduğu bilinmelidir. Erken tanı ve tedaviyi kolaylaştıran tanısal metotlara rağmen bu durum gebelik ile ilişkili ölümlerin %4'üne karşılık gelmektedir (1; 2).

2.1. Epidemiyoloji

İnsidans:

Ektopik gebelik insidansı zamana ve hasta popülasyonlarına göre değişkenlik göstermektedir. 1997-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada her 1000 gebelikte 20,7 oranında bir insidans bildirilmiştir (7). 2002-2007 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise bu oran 6,4 olarak tespit edilmiş ve yaş ile insidansın arttığı bildirilmiştir (8). 2004-2008 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada ise insidans 14,7 bulunmuştur (9).

Mortalite:

Ektopik gebeliğe bağlı mortalitenin literatürde yıllar geçtikçe azaldığı görülmektedir. 1980-1984 yılları arasında ABD'de 100.000 canlı doğumda 1,15 ektopik gebeliğe bağlı maternal mortalite oranı tespit edilmişken bu oran 2008'e gelindiğinde 0,48'e kadar gerilemiştir (10). Çalışmalarda Afrika kökenli hastalarda mortalite oranının 6,8 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (1).

2.2. Risk Faktörleri

Ektopik gebeliğin temel nedenleri arasında enfeksiyon, cerrahi, konjenital anomaliler veya tümörler gibi faktörler nedeniyle normal tubal anatominin bozulması yer almaktadır. Anatomik bozulmaya siliyer aktivitedeki hasar nedeniyle fonksiyonel yetersizlik de eşlik

edebilir. Geçirilmiş ektopik gebelik veya tubal cerrahi en büyük risk faktörü kabul edilmektedir (11; 12). Tablo 1’de risk düzeyine göre risk faktörleri belirtilmiştir (13).

Tablo 1. Ektopik gebelikte risk faktörleri (13).	
Risk Derecesi	Risk Faktörü
Yüksek	Geçirilmiş ektopik gebelik
	Geçirilmiş tubal cerrahi
	Tubal patoloji
	Sterilizasyon
	IUA kullanımı
	Güncel gebelikte in vitro fertilizasyon
Orta	OKS(östrojen/progestin) güncel kullanımı
	Geçirilmiş CYBH (gonore, klamidy)
	Geçirilmiş PID
	Anne karnında DES maruziyeti
	Sigara kullanımı
	Geçirilmiş pelvik/abdominal cerrahi
Düşük	Geçirilmiş spontan abortus
	Geçirilmiş medikal indüklenmiş abortus
	İnfertilite
	≥40 yaş
	Vajinal duş
	<18 yaş ilk cinsel ilişki
*IUA: intrauterin araç, OKS: oral kontraseptif, CYBH: cinsel yolla bulaşan hastalık, PID: pelvik inflamatuvar hastalık, DES: dietilstilbestrol	

2.3. Ekstrauterin Lokalizasyonlar

Ektopik gebeliklerin büyük bir çoğunluğu (%96) fallopi tüpüne implante olmaktadır. Bunların %70’i ampuller bölgede, %12’si istmusta, %11’i fimbrialar düzeyinde, %3.2’si overlerde %2.4’ü interstisyel lokalizasyonda ve %1.3’ü abdominal yerleşimlidir (5).

Tubal gebelik patogeneğinde çeşitli faktörler rol oynasa da fertilize olmuş oositin uterin kaviteye geçişini önleyen nedenler veya embriyonun prematür implantasyonuna neden olan durumlar temel alınmaktadır.

Çalışmalarda blastokist implantasyonunu etkileyebilecek bir takım faktörler bildirilmiştir. Ektopik gebelik gelişen tüplerde kronik salpenjitin normal tüplere göre 6 kat daha fazla görüldüğü bulunmuştur (14). Salpenjitis istmika nodosa ise tubal gebelik geçiren hastaların %10’unda tespit edilmektedir. Lektin, integrin, prostaglandinler ve sitokinler gibi

bir takım faktörlerin fallop tüplerinde prematür implantasyona neden olabileceği belirtilmektedir (15).

Fallop tüplerinin interstisyel kısmı uterusun musküler duvarı içerisinde gömülü olan segmenttedir. Bu kısımda implante olan gebeliklere interstisyel veya kornual gebelik denir. Bu gebelikler parsiyel olarak endometriuma implante olduğundan intrauterin gebeliklerle karıştırılabilir. Myometrial mantonun ince olması ve eksantrik lokasyon doğru tanı için ipuçlarıdır. Bu gebeliklerde görece erken dönemde rüptür gelişebilmektedir (16). Tüm ektopik gebeliklerin %2-3'ünü oluştururlar (17). Risk faktörleri diğer tubal gebeliklerle benzerdir ancak ipsilateral salpinjektomi interstisyel gebeliğe özgü bir risk faktörüdür. Unikornuat uterusu görülen rudimenter uterin boynuz gebeliği ve angüler gebelik kornual gebeliklerle karışabilen durumlardır.

Heterotopik gebelik, intrauterin gebelik ile eş zamanlı ektopik gebelik bulunması halidir. Heterotopik gebeliğin tahmini insidansı ektopik gebelik ve dizigotik ikizliğin gelişme oranlarına bağlıdır. Asiste reproduktif teknolojilerin kullanımının artmasıyla birlikte heterotopik gebelik insidansında da bir artış görülmektedir.

Endoservikal kanaldaki serviks dokusuna trofoblast implantasyonu olması halinde ektopik gebeliğin nadir bir formu olan servikal gebelik gelişebilir.

Ovaryan gebelik ektopik gebeliklerin %0.5-3'ünde görülebilmektedir (18). Tubal gebeliğin tersine pelvik enflamatuvar hastalık (PID) veya intrauterin araç (IUA) kullanımı ovaryan gebelik riskini artırmamaktadır. Ayrıca infertilite veya rekürren ekstrauterin gebeliklerle ilişkisi bulunmadığı bildirilmektedir.

Abdominal gebelik, blastokistin periton yüzeyine veya abdominal visseraya direkt implantasyonu primer olarak veya embriyonun tüpten ekstrüzyonu vasıtasıyla sekonder olarak gelişebilmektedir. Tek merkezli 20 yıllık bir periyotta yapılan bir çalışmada abdominal gebelik insidansı yaklaşık 1/5000 olarak tespit edilmiştir (19).

Sezaryen doğum hikayesi olan hastalarda gelişen ektopik gebeliklerin %6'sı ve her 2000 gebelikten 1'i sezaryen skarından gelişebilmektedir (20). Bu gebeliklerin geçirilmiş sezaryen doğum sayısı ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Bu tip gebelikler uterin kavitenin dışındaki skarda lokalizedir, myometrium ve bağ doku ile çevrelenmiştir. Mekanizma olarak embriyonun skar içerisindeki defekt boyunca migre olabileceği belirtilmektedir (21).

Intramural gebelik, ektopik gebeliğin nadir bir formudur. Gestasyonel doku myometriumun tamamen veya parsiyel olarak içine gömülü olması ile karakterizedir (22; 23). Myomektomi, küretaj gibi işlemlerle geçirilmiş myometrial yaralanma predispozan bir faktör olabilir. Ayrıca adenomyozis ile bir bağlantısı olabileceği belirtilmektedir.

2.4. Klinik Özellikler ve Seyir

Ektopik gebeliğin en sık klinik prezentasyonu birinci trimesterde vajinal kanama ve/veya abdominal ağrıdır (6). Asemptomatik olarak da seyredebilir. Doğurganlık çağında olan ve vajinal kanama, abdominal ağrısı olan bir hastada ek olarak aşağıda sıralanan durumlarda ektopik gebelikten şüphelenilmelidir:

- İntra uterin gebeliği doğrulanmamış gebeler
- In vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik
- Gebelik durumunun kesin olmaması (özellikle vajinal kanama şikayeti öncesi >4 hafta amenore olması halinde)
- Diğer tanılarla açıklanamayan akut batın ve hemodinamik instabilite

Ektopik gebeliğin klinik göstergeleri son normal menstrual periyottan yaklaşık 6-8 hafta sonra gelişebilir ancak özellikle fallop tüpleri dışında yerleşim gösteren ekstrauterin gebeliklerde bu süreç daha uzun olabilir. Meme ağrısı, sık idrara çıkma veya mide bulantısı gibi normal gebelikte de görülebilen şikayetler de bazen mevcuttur (24; 25; 26).

Başvuruda ektopik gebelik rüptüre olabilir veya olmayabilir. Tubal rüptür hayatı tehdit eden intraabdominal kanama ile sonuçlanır. Bu durumda devam eden hemorajilerde görülen bilinç kaybı, baygınlık hissi gibi semptomlar gelişebilir.

Vajinal kanama şikayetinde kanama hacmi değişkendir. Ektopik gebeliğe özgü bir kanama paterni yoktur. Kanama şiddeti kahverengi renkte boyanmadan aktif hemorajiye kadar değişkenlik gösterebilir. Genellikle intermitandır ancak bir kez veya devamlı görülebilmektedir. Kanama tipik olarak amenore öncesinde gelişir. Bazı hastalar bu kanamayı normal mens olarak algılayabilir. Bu durum özellikle mensleri düzensiz olan kişilerde ön plandadır.

Ektopik gebelikte abdominal ağrı zamanı, karakteri ve şiddeti değişkenlik gösterebilir. Ağrı genellikle pelvistedir ve diffüz veya bir tarafa lokalize olabilir. Tubal gebeliklerde tüp distansiyonu ile birlikte gebeliğin 5-7. Haftaları arasında ağrı gelişmesi beklenir. Hastalar

devamlı veya aralıklı, keskin veya sönük, hafif veya şiddetli ağrı tarifleyebilir. Tubal rüptür olması halinde ani başlangıçlı şiddetli bir ağrı olabilir.

2.4.1. Tanısal Değerlendirme

Ektopik gebelik düşünülen hastalarda:

- Hastanın gebe olduğunun doğrulanması
- Rüptüre ektopik gebeliğin hemorajiye neden olması dolayısıyla hemodinamik instabilitenin değerlendirilmesi
- Gebeliğin yerleşim yerinin belirlenmesi gerekmektedir.

Ektopik gebeliği olan hastalar genellikle fallop tüplerinde implante gebeliğin rüptüre olması ve hemorajiye yol açması nedeniyle hemodinamik olarak anstabil hale gelebilir (5). Ancak, genç hastalarda, postural değişiklikler de dahil olmak üzere vital bulgular kompensatuar mekanizmalar nedeniyle şiddetli bir kanamada dahi erken dönemde normal olabilir (27). Ani başlangıçlı şiddetli ve persistan karın ağrısında veya hemodinamik bozulmayı düşündüren hipotansiyon, bradikardi gibi durumlarda rüptürden şüphelenilmelidir. Peritondaki kan nedeniyle diafragmatik irritasyon sonrası omuz ağrısı da görülebilmektedir. Sonuçta hipotansiyon ve hemorajik şok tablosu gelişebilir.

Batın muayenesinde alt abdominal hassasiyet, şiddetli batın içi kanamada distandü batın ve diffüz, lokalize, ve/veya rebound hassasiyet tespit edilebilir. Rüptürden şüphelenilen hastalar gereklilik halinde resüsitasyon ve ivedi cerrahi uygulanabilecek merkezlere transfer edilmelidir.

Ektopik gebelik şüphesinde bakılması gereken laboratuvar analizler arasında ise tam kan sayımı, Rh kan grubu ve crossmatch analiz bulunur. Rh negatif hastalara anti D immün globülin verilmelidir.

İntraperitoneal kanama açısından hızlı bir değerlendirme yapmak maksadıyla batın ultrasonografisi tercih edilmektedir. Abdominal travma yokluğunda, doğurganlık çağında bir hastada intraperitoneal kanama olması halinde aksi kanıtlanana kadar potansiyel olarak rüptüre ektopik gebelik düşünülmelidir. Bu bulguyla gelen anstabil hastalar ivedi cerrahi konsültasyon ve eksplorasyona gitmelidirler. Batın ultrasonografide intraperitoneal kanama olmaması durumunda ise hemodinamik instabilitenin muhtemel nedeni rüptüre ektopik gebelik olmaktan çıkar. Şiddetli vajinal kanamanın hipovolemiye yol açtığı düşünülen

vakalarda inkomplet abort şüphesiyle uterin aspirasyonla birlikte acil cerrahi müdahale gerekebilir.

Hemodinamik olarak stabil hastalarda ilk aşamada;

- Detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde gestasyonel yaşı belirleyebilmek için menstural hikâye, risk faktörlerine yönelik durumlar (geçirilmiş ektopik gebelik hikayesi gibi) ve olası tedavi seçeneklerini etkileyecek böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı gibi komorbiditeler sorgulanmalıdır.
- Fizik muayenede hemodinamik stabilite değerlendirilmeli ve kapsamlı bir pelvik muayene yapılmalıdır. Bimanuel muayenede rüptür riski nedeniyle hassas olunmalıdır.

İkinci aşamada;

- Gebelik lokasyonunu belirlemede transvajinal ultrasonografi (TVUS) kullanışlı bir araçtır. Ektopik gebelik şüphesinde TVUS bir uzman tarafından yapılmalı, bulgular ve β -hCG düzeyine göre veya rüptür şüphesinde tekrarlanmalıdır. TVUS'de kompleks heterojen adneksiyel kitle, tubal halka bulgusu, rüptüre yönelik Douglas'ta ekojen sıvı birikimi gibi bulgular elde edilebilir.
- Olası heterotopik gebelik veya interstisyel gebelik gibi durumlar nedeniyle gestasyonel kesenin varlığı tek başına ektopik gebeliği ekarte ettirmemektedir. β -hCG>2000 mili-IU/mL olması durumunda TVUS sensitivitesi %10,9 iken spesifitesi %95,2 olarak bildirilmiştir (28).
- Ağrı ve/veya kanaması olan gebelerde serum β -hCG değerlerine bakılmalıdır. β -hCG LH pikinden 6 gün sonra serumda tespit edilebilir. Elde edilen tek bir β -hCG değeri ile kesin tanıya gidilemez. β -hCG seviyeleri ayırıcı zon olarak adlandırılan 2000-3500 mIU/mL düzeylerine ulaştığında TVUS'de intrauterin gestasyonel kese görülmemesi halinde ektopik gebelik düşünülmelidir (29). Normal intrauterin gebeliklerde β -hCG düzeyleri 1500 mIU/mL'ye ulaşan vakaların %80'inde, 2000 mili-IU/mL'ye ulaşanların %91'inde ve 3510 mIU/mL'ye ulaşanların %99'unda TVUS'de gestasyonel kese görülebilmektedir (29). Transabdominal ultrasonografide ise ayırıcı zon yaklaşık 6500 mIU/mL'ye çıkmaktadır.

- Ektopik gebelik şüphesi olan hastalarda metotreksat tedavi ihtiyacı olabilir. İlacın güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için tam kan sayımı, renal ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.
- Serum progesteron konsantrasyonları ektopik gebeliklerde normal gebeliğe kıyasla daha düşüktür. Gestasyonel yaşa göre serum β -hCG düzeyleri beklenenden düşük olan ve abdominal ağrısı olan hastalarda serum progesteron değeri tanıya yardımcı olabilir (30).
- Koryonik villusların varlığını veya yokluğunu tespit etmede pipel endometrial biyopsi (%30-60 duyarlılık), küretaj (%70 duyarlılık) ve uterin aspirasyon tercih edilen yöntemlerdir (31; 32; 33). Metotreksat uygulama öncesi tanının doğrulanması veya dışlanması ve hasta prognozunun daha iyi anlaşılabilmesi için bu doğrulama yöntemlerine başvurulabilir ve olası yanlış tanı ve tedaviden kaçınılabilir. Bununla birlikte bu yöntemlerin uterin adhezyon gelişimi gibi bazı komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle klinik tercihi değişkenlik göstermektedir (34).

Takip sürecini içeren üçüncü aşamada ise;

- Ektopik gebelik veya intrauterin gebelik tanısı tek başına başlangıç β -hCG düzeyi ve TVUS ile doğrulanamamaktadır. Seri β -hCG ve ultrasonografik görüntüleme(USG) ile takip gerekmektedir.
- Ektopik gebelik şüphesiyle değerlendirilen hastalarda klinik yaklaşım algoritması şekil 1’de özetlenmiştir.
- Serum β -hCG düzeyi normal veya anormal bir gebelik olduğunu doğrulamak için her 2 günde bir seri olarak takip edilir. Tek bir β -hCG değerinin tanıyı doğrulamada yeterli olmadığı bilinmelidir.
- Normal erken dönem Intrauterin gebeliklerde(IUG) serum β -hCG değerleri 2 günde en az %35 artış gösterir (35; 36). Üç ayrı ölçümde artış miktarı %35’in altında olanlarda ektopik gebelik veya yaşam ile bağdaşmayan gebelik gibi anormal gebelikler düşünülmelidir (37; 38).
- Serum β -hCG değerinin plato çizmesi veya düşüş göstermesi gebelik kaybı (örn. gebelik arresti, tubal abort, spontan gerileyen ektopik gebelik, komplet veya inkomplet abortus) ile uyumlu kabul edilmektedir.

Konsepsiyon ürünlerinin fimbriyalar yoluyla atılmasına tubal abort denilmektedir. Bu yolla atılan konsepsiyon materyalleri rezolve olabilir veya trofoblastların abdominal boşluğa (abdominal gebelik) veya overlere implantasyonuna (ovaryan gebelik) neden olabilir. Tubal abortus neticesinde şiddetli bir intraabdominal kanamadan müdahale gerektirmeyen minimal kanama aralığında değişken tablolar gelişebilir. Nadir olsa da fallop tüplerinde kalan gestasyonel ürünler tubal obstrüksiyona da neden olabilir (40).

2.4.3. Özel Durumlar

Serum β -hCG düzeyleri tanısal zonun üzerinde seyrettiği halde TVUS'de IUG görülemediği takdirde ayırıcı tanıda çoğul gebelikler her zaman düşünülmelidir (41). Örneğin, yapılan bir çalışmada intrauterin üçüz gebeliği olan hastalarda 9000 mIU/mL'yi aşan β -hCG değerlerinde dahi TVUS'de gebelik kesesinin görüntülenemediği bildirilmiştir (42).

Özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) yoluyla gebe kalmış hastalarda TVUS'de IUG görülse bile heterotopik gebelik ihtimali akılda bulundurulmalıdır. Bu hastalarda ekstrauterin gebelikler genellikle fallop tüplerinde yerleşim göstermekle birlikte serviks gibi diğer lokalizasyonlarda da olabilir. Heterotopik gebeliğin erken tanısı zordur, bu nedenle, özellikle IVF tedavisi almış, karın ağrısı veya vajinal kanaması olan hastalarda tanıdan şüphelenilmesi önem arz eder. Tanı konulmadaki zorluklar nedeniyle 16. Gebelik haftasına kadar geç dönemlerde dahi heterotopik tubal gebelikler bildirilmiştir, abdominal veya rudimenter boynuz gebeliklerinde ise gelişim gebeliğin geç dönemlerine kadar devam edebilir (43; 44). Ultrason muayenesinde özellikle IVF tedavisi almış hastalarda adnekslerin de dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ektopik gebelikler tüpler dışında veya bilateral olarak da gelişebilmektedir (45). Tubal gebelik dışında yerleşim yerleri arasında serviks, histerostomi skarı, rudimenter uterin boynuz, interstisyel bölge, overler ve abdomen bulunmaktadır. Yerleşim yerinden bağımsız olarak gebelik ile ilişkili hormonların plasentadan ve overlerden salınımına endometrium cevap verir ve buna bağlı olarak vajinal kanama sık görülen bir semptomdur.

Ovaryan gebelikler tüm gebeliklerin 1/2100 ila 1/60000'inde görülmektedir ve ektopik gebeliklerin %1-3'üne karşılık gelir (18). Hemorajik over kisti ile ovaryan gebeliğin sonografik ayrımı zor olabilmektedir (18). Ovaryan gebelik tanısı tipik olarak cerrahi

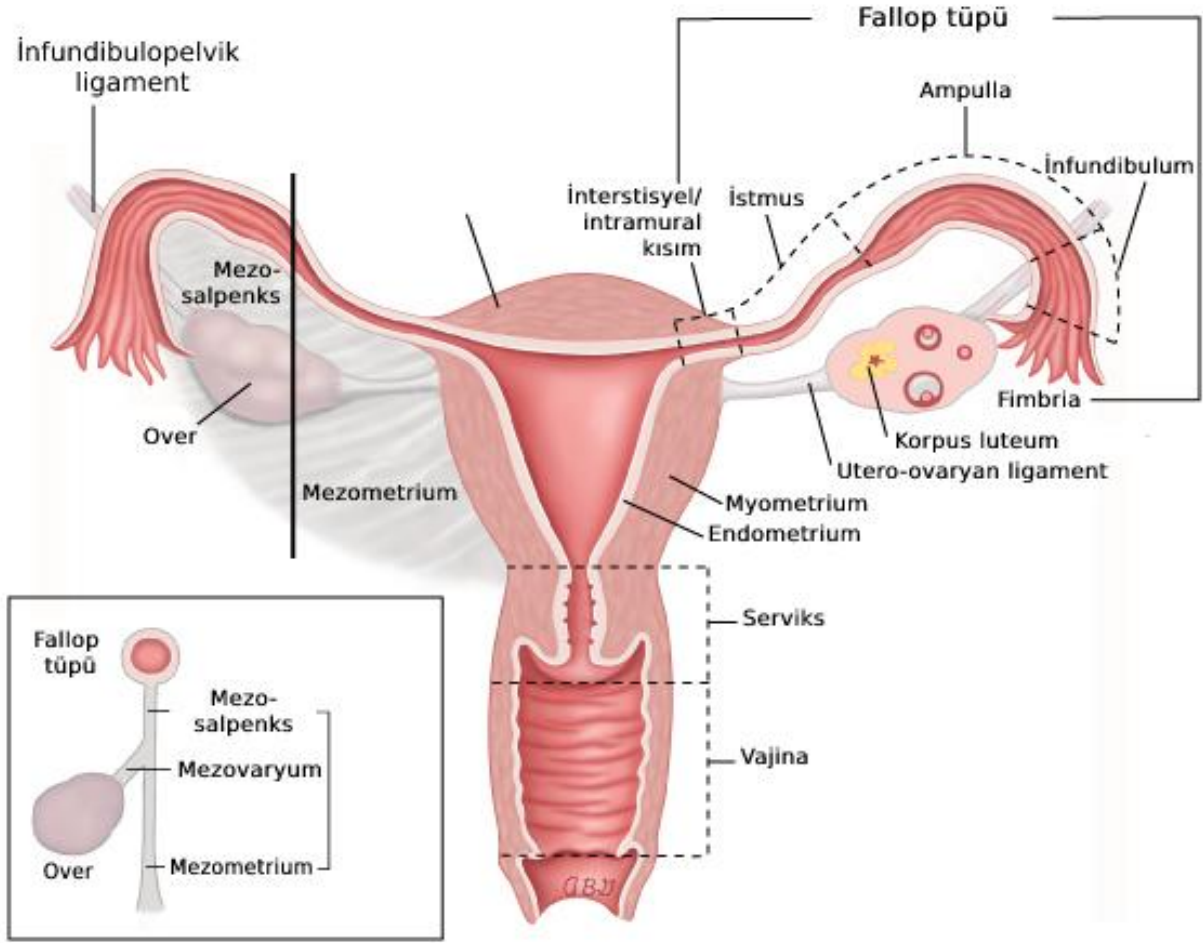
esnasında doğrulanır. Bu gebeliklerde cerrahi yaklaşıma ek olarak metotreksat tedavisinin de başarılı olduğu vakalar bildirilmiştir (46).

Ektopik gebeliklerin %1-3'ünü interstisyel gebelikler oluşturmaktadır (47; 48). Fallop tüpünün interstisyel kesimi uterusun musküler duvarı içine gömülü proksimal segmente karşılık gelir (Şekil 2). Bu kısımda implante olan gebeliğe interstisyel veya kornual gebelik denir.

İnterstisyel gebelikleri ultrasonografide eksantrik yerleşimli IUG'lerden ayırmak zor olabilir. Bu gebeliklerde interstisyel bölgede endometrial kaviteyle bir bağlantısı olmayan şişkinlik görülmektedir. Kabaca, round ligamentin insersiyosu lateralinde bir gestasyonal şişlik olarak izlenirler (48). Kendine has anatomik yerleşimi nedeniyle bu gebeliklerin tanısı genellikle gecikir. Büyük çaplı çalışmalarda tanıda ortalama 4 günlük bir gecikmeye neden olduğu bildirilmiştir (17). Fallop tüpünün interstisyel segmenti diğer segmentlerine kıyasla dilatasyona daha toleranslı olduğundan ağrı genellikle daha geç gestasyonel dönemde (8-10 hafta) görülür ve vakaların %20-50'sinde rüptür gelişebilmektedir (34). Diğer klinik belirtiler ise tüm diğer ektopik gebeliklere benzerdir (pelvik-abdominal ağrı, vajinal kanama gibi) (17). Ek olarak, bu tip gebeliklerde IUG olarak yanlış tanı konulması nedeniyle maternal mortalite oranları %2-2.5 düzeyinde sabit kalmaya devam etmektedir (34).

Myometrium içerisinde implante olan gebeliklere intramural gebelik denilmektedir. Bu tip gebelikler oldukça nadir olup literatürde 50'den az vaka bildirilmiştir (49).

Asemptomatik hastaların taranmasında özellikle ektopik gebelik riski yüksek olan hastalarda (In Vitro Fertilizasyon(IVF) hikayesi, fallop tüpünde rekonstrüktif cerrahi sonrası gebelik, geçirilmiş ektopik gebelik hikayesi) seri serum β -hCG takibi veya erken dönem TVUS fayda sağlayabilmektedir.



Şekil 2: Kadın genital sistem ve fallop tüplerinin anatomik segmentleri.

2.5. Medikal ve Cerrahi Tedavi

2.5.1. Medikal Tedavi

Ektopik gebelik potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur. Cerrahi yaklaşım tedavide dayanak noktasını oluşturmaktayken erken tanıdaki gelişmelerle birlikte pek çok hasta metotreksat (MTX) ile medikal tedavi adayı haline gelmektedir (50). Uygun seçilen hastalarda medikal tedavi başarıları %90'a ulaşabilmektedir (51; 52).

MTX neoplaziler, şiddetli psöriazis ve romatoid artrit tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan bir folik asit antagonistidir. Primer olarak malign hücreler, trofoblastlar ve fetal

hücreler gibi aktif çoğalan hücrelerde DNA sentezini ve hücre çoğalmasını inhibe eder. MTX böbreklerden hızla atılır. Bir intravenöz doz 24 saat içerisinde değişime uğramadan %90 oranında atılmaktadır (53). Ektopik gebelik tedavisinde orta düzeyde bir MTX dozu tercih edilmektedir (50 mg/m² veya 1 mg/kg). Düşük dozlar (haftalık 7,5-25 mg) tipik olarak romatolojik hastalıklarda kullanılmaktayken bazı malignitelerde yüksek dozlar (≥ 500 mg/m²) verilebilmektedir. Bazı protokollerde MTX tarafından oluşturulan metabolik blokajı baypas etmek ve toksisitenin azaltılması için MTX ile kombine lökovorin verilebilmektedir.

MTX sistemik olarak (intravenöz, intramüsküler veya oral) veya ektopik gebelik kesesine transvajinal veya laparoskopik yoldan direkt lokal enjeksiyon ile verilebilir. Tubal gebeliklerde intramüsküler uygulama en sık tercih edilen yoldur (50). Tubal gebeliklerde lokal enjeksiyon, salpingostomiden daha az etkin bulunduğundan genellikle tercih edilmemektedir (54). Laparoskopik cerrahi riskini halihazırda almış hastalarda salpenjektomi veya salpingostomi yoluyla ektopik gebeliğin çıkarılması daha makul bir yaklaşımdır, bu nedenle lokal enjeksiyon servikal gebelik gibi nadir ektopik gebelik yerleşimlerinde ve bazı vakalarda kullanılabilmektedir.

MTX yan etkileri genellikle hafiftir ve kendini sınırlayıcıdır. En sık görülen yan etkiler stomatit ve konjunktivitir. Nadir yan etkiler arasında gastrit, enterit, dermatit, pnömonit, alopesi, KCFT yükselmesi ve kemik iliği baskılanması bulunmaktadır. Tek doz protokolü uygulanan hastaların %30'unda, çoklu doz protokolü uygulananların ise %40'ında yan etkiler görülebilmektedir (51).

2.5.1.1. MTX Endikasyonları:

Ektopik gebelik için tek doz MTX tedavisi açısından hastanın uygun olması için aşağıda belirtilen şartlar aranmalıdır:

- Hemodinamik stabilite
- MTX tedavisi için kontrendikasyon bulunmaması
- Serum β -hCG konsantrasyonlarının ≤ 5000 mIU/mL olması
- TVUS'de fetal kardiyak aktivite bulunmaması
- Tedavi sonrası takip randevularına katılmaya istekli ve uygun olmak, fallop tüp rüptürü gibi aciliyet oluşturan durumlarda acil tıbbi hizmetlere uygun bir zaman diliminde erişebiliyor olmak

Ektopik kitlenin 3-4 cm'den küçük olması da hasta seçiminde sık kullanılan bir kriterdir ancak tedavi başarısını tahmin ettirici faktör olarak henüz doğrulanmamıştır (34).

2.5.1.2. MTX Kontrendikasyonları:

Aşağıda belirtilen özellikleri taşıyan hastalar MTX tedavisi için uygun değildir ve cerrahi olarak yönetilmelidir (55; 56):

- İstenilen ve canlı intrauterin gebeliği olanlar
- Rüptüre ektopik gebelikler
- Hematolojik, renal veya karaciğere ait laboratuvar değerlerinde klinik olarak önemli anomalileri bulunan hastalar. MTX renal yollardan atılmaktadır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz MTX ölüme veya kemik iliği baskılanması, akut respiratuar distres sendromu ve barsak iskemisi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu hastalarda diyaliz normal renal klirensi sağlayamaz (57). Böbrek ve karaciğer hastalığı MTX metabolizmasını yavaşlatarak pansitopeni ile cilt ve mukozal hastalıklara neden olabilir (58). Kronik kullanımda MTX hepatotoksiktir ve ayrıca kemik iliği baskılanmasına neden olabilmektedir.
- İmmün yetmezliği olan hastalarda MTX toksisitesi artmıştır. MTX pulmoner toksisite ile ilişkili olabilir. Peptik ülseri olan hastalarda MTX hastalığı şiddetlendirebilir.
- Emziren kadınlarda ve MTX hipersensitivitesi olanlarda MTX tedavisi uygun değildir.

2.5.1.3. Klinik Uygulama Protokolü:

Tedavi öncesinde canlı intrauterin gebelik dışlanmalıdır (41). Uygulanacak hastalarda detaylı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Anamnezde kontrendikasyonlara yönelik sorgulama yapılmalıdır. Laboratuvar analizde serum β -hCG değerlerine, kan grubuna, tam kan sayımına, karaciğer ve renal fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Görüntülemeye ise TVUS inceleme yapılmalıdır.

Tubal gebeliği olan pek çok hastada tek doz MTX protokolü uygundur. β -hCG düzeyleri >3000 mIU/mL düzeylerine ulaştığında veya adneksiyel kitlenin boyutları >2 cm olduğunda iki doz MTX protokolü faydalı olabilmektedir (59). Çoklu doz MTX protokolü daha çok interstisyel veya servikal gebeliklerde uygulanmaktadır. Ektopik gebeliklerde hem tek doz hem de çoklu doz tedavi protokollerinde literatürde başarı oranları %90 civarında bildirilmiştir (51; 54; 60). Çoklu doz protokollerin daha çok yan etkiye neden olduğu

bilinmektedir (51). Tek doz yaklaşımı daha ucuz, daha az invazif monitorizasyon gerektiren ve lökovorin gibi ek önlemlere ihtiyaç olmayan bir yaklaşımdır.

2.5.1.4. Tek doz MTX tedavi protokolü:

Bu protokolde tek doz intramüsküler (IM) MTX uygulanmaktadır. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde ikinci bir doz ihtiyacı oluşabilir, bu nedenle hastalar tedavi başlamadan önce bu durum hakkında bilgilendirilmelidirler (51; 61). Vakaların %1'inden azında ikiden fazla doz ihtiyacı oluşabilmektedir (51).

Tek doz protokolünde (tablo 2), 1. gün MTX'in uygulandığı gündür ve β -hCG de ölçülmelidir (50; 62). Kullanılan doz vücut yüzey alanının (VYA) metrekaresi başına 50 mg'dır (63).

Protokoller merkezlere göre bazı değişiklikler gösterebilmektedir. Sıkça tercih edilen bir protokolde 4. ve 7. günlerde serum β -hCG konsantrasyonlarına bakılır (55; 56; 64). 4 ve 7 günler arasında β -hCG düşüşü %15'ten düşükse ikinci doz 50 mg/m² MTX IM verilir. 1. günden 4. güne kadar β -hCG düzeylerinde artış sıkça gözlenebilmektedir ancak bu durum önem arz etmez, bu durum sitotroblastlardaki üretim kesilmesine rağmen sinsityotroblastlarda β -hCG üretiminin devam etmesine bağlıdır (65).

Takipte ise 7 günden sonra β -hCG analizi haftalık olarak yapılır. 7-14. günler arası β -hCG düşüşü $\geq$ %15 ise tespit edilemeyene kadar haftalık β -hCG takibi yapılır. Bu aşamada β -hCG sıfıra inmiyor ise yeni bir gebelik dışlanmalıdır. 7-14. günler arası β -hCG düzeylerinde $<$ %15 azalma varsa ek 50 mg/m² MTX IM verilir. β -hCG artışı olması halinde TVUS inceleme yapılmalıdır. Genellikle takiplerde maksimum üç doz MTX uygulanmaktadır. Üçüncü dozdan sonra haftalık takiplerde β -hCG $<$ %15 düşen nadir vakalarda cerrahi tedavi yöntemlerine geçilmektedir.

Lökovorin, ek dozlar verilebilse bile tek doz tedavi protokolü ile tedavi edilen hastalarda gerekli bulunmamaktadır.

β -hCG konsantrasyonları genellikle MTX enjeksiyonundan 35 gün sonra 15 mIU/mL'nin altına düşer, ancak bu düşüş 109 güne kadar uzayabilmektedir (61; 66). Alternatif olarak bazı hastalarda serum β -hCG klirensi yavaş olabilmektedir. Gestasyonel trofoblastik hastalık riski bu hasta gruplarında düşüktür.

Tablo 2. Ektopik gebeliklerde metotreksat tedavi protokolleri (59; 67; 55)			
Tedavi Günü	Tek doz MTX protokolü	İki doz MTX protokolü	Çoklu doz MTX protokolü
1	*β-hCG ölçümü *IM 50 mg/m ² MTX *Hasta boy ve kilosuna göre vücut yüzey alanı (VYA) ölçümü için bir ölçüm aracı faydalı olabilir	*β-hCG ölçümü *İlk doz 50 mg/m ² MTX verilir	*β-hCG ölçümü *IM veya IV 1mg/kg vücut ağırlığına MTX verilir
2	–	–	*Lökovorin 0,1 mg/kg IM verilir
3	–	–	*β-hCG ölçümü *1. günden 3. güne β-hCG'de <%15 azalma varsa ek 1 mg/kg IM veya IV MTX verilir *1. günden 3. güne β-hCG'de ≥%15 azalma varsa haftalık β-hCG kontrolüne başlanır
4	*β-hCG ölçümü	*İkinci doz 50 mg/m ² MTX verilir	*Lökovorin 0,1 mg/kg IM*
5	–	–	*β-hCG ölçümü *3. günden 5. güne β-hCG'de <%15 azalma varsa ek 1 mg/kg IM veya IV MTX verilir *3. günden 5. güne β-hCG'de ≥%15 azalma varsa haftalık β-hCG kontrolüne başlanır
6	–	–	Lökovorin 0,1 mg/kg IM*
7	*β-hCG ölçümü *4. günden 7. güne β-hCG'de <%15 azalma varsa 50 mg/m ² IM ek MTX dozu verilir *4. günden 7. güne β-hCG'de ≥%15 azalma varsa tespit edilemeyene kadar haftalık β-hCG kontrolü yapılır	*β-hCG ölçümü *<%15 azalma varsa üçüncü doz 50 mg/m ² MTX IM olarak verilir *≥%15 azalma varsa haftalık β-hCG kontrolüne başlanır	*β-hCG ölçümü *5. günden 7. güne β-hCG'de <%15 azalma varsa ek 1 mg/kg IM veya IV MTX verilir *5. günden 7. güne β-hCG'de ≥%15 azalma varsa haftalık β-hCG kontrolüne başlanır
8	–	–	Lökovorin 0,1 mg/kg IM*
11	–	*β-hCG ölçümü *<%15 azalma varsa dördüncü doz 50 mg/m ² MTX IM olarak verilir *≥%15 azalma varsa haftalık β-hCG kontrolüne başlanır	–
14	*β-hCG ölçümü *7. günden 14. güne kadar β-hCG'de <%15 azalma varsa 50 mg/m ² IM ek MTX dozu verilir *7. günden 14. güne β-hCG'de ≥%15 azalma varsa tespit edilemeyene kadar haftalık β-hCG kontrolü yapılır	*β-hCG ölçümü *<%15 azalma varsa cerrahi düşünülür *≥%15 azalma varsa tespit edilemeyene kadar haftalık β-hCG kontrolü yapılır	*β-hCG ölçümü *7. günden 14. güne β-hCG'de <%15 azalma varsa ek 1 mg/kg IM veya IV MTX verilir (15. Günde 0,1 mg/kg lökovorin verilir) *7. günden 14. güne β-hCG'de ≥%15 azalma varsa tespit edilemeyene kadar haftalık β-hCG kontrolüne başlanır
21 ve 28	*Üç doz tedavi verilmiş ve 21. günden 28. güne β-hCG düşüşü <%15 ise cerrahi tedavi uygulanır	–	*Beş doz tedavi verilmiş ve 14. günden 21. güne β-hCG düşüşü <%15 ise cerrahi tedavi uygulanır
Laparoskopi			
• Tubal rüptür düşündürecek şiddetli karın ağrısı veya akut abdomen bulgusu varsa • USG'de 300 ml'den fazla pelvik veya intraperitoneal sıvı varsa			

Rutin seri ultrason muayenesinin klinik faydası gösterilememiştir (68). Tedavi sonrasında, ektopik gebeliğin boyutlarında sıklıkla bir miktar artış gözlenebilir ve haftalar boyunca seri ultrason incelemelerde izlenebilmektedir. Bu durum muhtemelen hematoma gelişimine sekonder olduğundan tedavi başarısızlığını göstermede bir ön gördürücü değildir. Ancak şiddetli karın ağrısı olan hastalarda peritoneal sıvının gösterilebilmesi için ultrason inceleme endikedir.

2.5.1.5. İki doz MTX tedavi protokolü:

İki doz MTX protokolünde 1. günde ve 4. günde 50 mg/m² MTX uygulanır. Serum β -hCG düzeylerine 7. günde tekrar bakılır. Hedef, β -hCG düzeylerinde iki ölçüm arasında %15'ten fazla azalma görmektir. Bu hedefe ulaşılmış ise tedavi durdurulur ve tespit edilemeyene kadar haftalık β -hCG takibi yapılır.

Serum β -hCG düzeylerinin %15'in altında düşüş göstermesi halinde 7. günde üçüncü bir doz MTX verilebilir ve β -hCG 11. günde tekrar bakılır. β -hCG'de yeterli düşüş olmaması halinde 11. günde dördüncü doz MTX verilebilir ve 14. günde tekrar β -hCG kontrolü yapılır. β -hCG düşüşündeki yetersizliğin devamı halinde cerrahi tedavi seçeneklerine geçilmelidir.

2.5.1.6. Çoklu doz MTX tedavi protokolü:

Çoklu doz MTX rejiminde en sık tercih edilen protokolde 1.,3.,5. ve 7. günlerde 1mg/kg IM veya IV MTX verilir ve bu dozları takip eden 2.,4.,6. ve 8. günlerde 0.1 mg/kg IM lökovorin tedavisi uygulanır (69). Serum β -hCG düzeylerine 1.,3.,5. ve 7. günlerde bakılır. β -hCG düzeyinde azalma bir önceki ölçüme göre %15'ten fazla olmuşsa tedavi durdurulur ve gözetim sürecine geçilir. Gözetim sürecinde haftalık β -hCG ölçümleri yapılır. β -hCG düşüşü %15'in altında gerçekleşirse hastaya ek doz olarak 1 mg/kg IM MTX verilir ve takip eden gün 0.1 mg/kg IM lökovorin uygulanır. β -hCG tespit edilemeyene kadar takip edilmelidir.

MTX tedavi sürecinde hastalar (56);

- β -hCG tespit edilemeyen seviyelere ulaşmaya kadar vajinal ilişkiden ve yeni konsepsiyondan kaçınmalıdır,
- Tubal rüptür riski nedeniyle MTX tedavisi gözetiminde pelvik muayeneden kaçınmalıdır,
- Dermatit riski nedeniyle güneşe maruziyetten kaçınmalıdır,
- Folik asit içeren vitamin kullanımından kaçınmalıdır.

2.5.1.7. MTX tedavisi sonrası ağrı:

MTX tedavisi sonrası 6-7. günlerde kısa süreli (1-2 gün), hafif-orta şiddette karın ağrısı sık görülmektedir. Ağrının kaynağı tubal abortus veya hematoma sekonder tubal gerilme olabilir ve genellikle asetaminofen ile kontrol altına alınır. Şiddetli ağrısı olan hastalarda TVUS ile inceleme yapılmalıdır.

Hemoperitonyum ile uyumlu bulgular tubal rüptür klinik şüphesini artırır. Şiddetli ağrısı olan hastalarda hemodinamik değişiklikler yakından izlenmelidir. β -hCG düzeylerinde düşme tubal rüptür olasılığını ortadan kaldırmaz. Tubal rüptür şüphesi güçlenmişse acil cerrahi müdahale gerekli hale gelir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda tek başına şiddetli ağrı cerrahi endikasyonu için yeterli bulunmamaktadır (70).

2.5.2. Cerrahi Tedavi

2.5.2.1. Endikasyonlar:

Hemodinamik instabilite, rüptür için risk faktörü varlığı veya şüphe, MTX'in kontrendike olduğu durumlar veya medikal tedavinin başarısız olması halinde cerrahi tedavi yöntemleri tercih edilmektedir. Buna göre:

Acil cerrahi müdahale;

- Hemodinamik olarak anstabil hastalarda,
- Ektopik kitlenin rüptüre olduğunu veya olmak üzere olduğunu belirten semptom ve bulgulara gereklidir.

Elektif cerrahi yaklaşımlar ise;

- Sterilizasyon isteği olması halinde,
- Hidrosalpenksi olanlarda gelecekte gebelik istemi için in vitro fertilizasyon planlanmışsa,
- Canlı intrauterin gebelikle birlikte heterotopik gebelik varsa,
- MTX tedavisi için kontrendikasyonlar bulunuyorsa,
- MTX tedavisi başarısız olmuşsa uygulanabilir.

2.5.2.2. Kontrendikasyonlar:

Diğer tedavi seçeneklerini karşılamayan hastalarda, tubal rüptür şüphesinde veya diğer seçenekler başarısız olduğunda ektopik gebelik cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Son seçenek tedavi olarak görüldüğünden cerrahi için kontrendikasyonlar oldukça kısıtlıdır.

Genellikle perioperatif komplikasyon riskini artıran hasta karakteristikleri cerrahi için relatif kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Hemodinamik olarak stabil hastalarda, cerrahi müdahale yalnızca TVUS'de tubal ektopik gebelik veya ektopik gebelik düşündüren adneksiyel kitlenin net bir şekilde görülmesi halinde yapılmalıdır. Sonografik olarak bir kitlesel oluşum görülememişse, cerrahi esnasında tubal gebeliğin görülememesi veya palpe edilememesi olasıdır ve cerrahi gereksiz veya başarısız olabilir. Bu durum, ektopik gebeliğin küçük olduğu erken gebelikler veya abdominal gebelikte karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalar medikal tedavi ile veya aktif izlemle konservatif olarak yönetilmelidir. Birkaç gün sonra yapılacak USG kontrolünde anomali net bir şekilde gösterilebilir ve cerrahi işlem mümkün hale gelebilir. Gebeliğin intrauterin veya ektopik olması ile ilgili tanısal şüphe varsa ve gebeliğin yaşamla bağdaşmadığı kesinleşmişse dilate küretaj yapılabilir.

2.5.2.3. Cerrahi Planlama:

Tubal gebeliklerde iki farklı cerrahi yaklaşım şekli vardır. Salpenjektomi (fallop tüpünün çıkarılması) ve salpingostomi (tubal gebeliği çıkarmak için tüpte insizyon yapılması ve kalan tüpün intakt bırakılması) yöntemlerinde fertilitenin korunması ile ilgili sonuçlar benzerdir (71). Yapılan randomize kontrollü iki ayrı çalışmada fertilité açısından salpingostomi ve salpenjektomi sonuçları kıyaslanmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (72; 73). Geleneksel olarak salpenjektomi standart bir yöntem olmakla birlikte salpingostomi konservatif bir seçenek sağlamaktadır (54).

Salpingostomi veya salpenjektomi seçimi birçok farklı faktöre bağlıdır ve hasta ile cerrah arasında ortak kararla seçim yapılmalıdır. Ektopik gebelik bulunan tüp hasar görmüşse, kanama kontrolü sağlanamıyorsa veya salpingostomi ile çıkarmak için büyük bir gebelikse salpenjektomi standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Salpenjektominin diğer bir avantajı ise persistan trofoblastik hastalık için ek tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. Salpingostomide böyle bir risk bulunmakla birlikte tedavide metotreksat güvenli ve etkili bulunmaktadır. Bununla birlikte hasta takibinin uzaması ve bazı potansiyel morbiditelere yol açması dezavantajdır. Özellikle metotreksat tedavisi açısından kontrendikasyonları olan hastalarda salpenjektomi daha uygun bir seçenektir.

Gebelik istemi olmayan hastalarda bilateral salpenjektomi kalıcı sterilizasyon için uygulanabilir. Böylelikle tubal neoplazi riski de azaltılabilir.

Salpingostominin avantajları ele alındığında fertilitenin potansiyel olarak devam etmesi için tüpün korunması önemlidir. Unilateral salpenjektomide bile hastalarda gelecekte fertilite kaybına yönelik anksiyete gelişebilmektedir. Çocuk istemi devam eden hastalarda ve kontralateral tüpü olmayan veya hasarlı hastalarda salpingostomi tercih edilmektedir. IVF imkanlarıyla yüksek oranda intrauterin gebelik sağlanabilmesi hastalıklı fallop tüplerinin korunması ihtiyacını oldukça azaltmaktadır ancak pek çok hasta finansal, jeografik veya dini sebeplerle IVF imkanlarına erişememektedir.

Tubal rüptür olan veya orta-şiddetli düzeyde hasarlı tüplerde, kontrolsüz tubal kanamada, özellikle 3 cm'den büyük tubal gebeliklerde salpenjektomi ihtiyacı vardır. Ayrıca ilerleyen konsepsiyonlarında IVF planlayan hastalarda veya kalıcı sterilizasyon isteyenlerde salpenjektomi cerrahi yöntemi olarak tercih edilebilir.

Laparoskopik cerrahi ektopik gebeliklerde standart yaklaşım haline gelmiştir. Pek çok ektopik gebelik, hemoperitonium varlığında dahi, laparoskopik yaklaşım ile tedavi edilebilir. Ancak akut kanaması olan hastalarda bazı cerrahlar laparotomiye tercih etmektedir. Cerrahi yöntem seçimi anestezi konsültasyonu ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Ek olarak, bazı cerrahlar interstisyel gebeliklerde laparotomiye tercih etmektedir. Nadir görülen bu ektopik gebelik tipinde cerrahın laparoskopik işlem için yeterli deneyimi bulunmayabilir.

Laparoskopik salpingostomide operasyon süresi azalmakta, perioperatif kan kaybı azalmakta, yatış ve iyileşme süreleri kısaltmakta ve neticede maliyet de azalmaktadır (54). Laparoskopik salpingostomi sonrası laparotomiye kıyasla persistan trofoblast gelişim oranı daha yüksek bulunmuştur (54).

2.5.2.4. Salpingostomi:

Salpingostomide fallop tüpüne bir insizyon yapılarak ektopik gebelik çıkarılır. Operasyon adımları şöyledir:

- Ektopik gebelik tespit edilir ve tüp laparoskopik forseps ile immobilize edilir.
- 22 G iğne 5 mm'lik porttan geçirilir ve maksimal distansiyonun olduğu kısımda tüp duvarına vazopressin solüsyonu enjekte edilir; bu şekilde salpingostomi bölgesinde kanama minimize edilir.

- Elektrokoter veya makas kullanılarak ektopik gebeliği kaplayan tüp boyunca 10 mm'lik uzamsal insizyon yapılır. İnsizyon mezosalpenks bağlantısının olmadığı tarafta gerçekleştirilmelidir.
- Yüksek basınçlı solüsyon irrigasyonu vasıtasıyla hidrodiseksiyon ve irrigasyon emme ile dikkatli künt diseksiyonun kombinasyonu sonucu konsepsiyon ürünleri serbestlenir. Spesimen daha sonra laparoskopik poşa alınarak abdomen boşluğundan çıkarılır. Gestasyonun sıvı vasıtasıyla çıkarılması, künt çıkarıma göre daha çok tercih edilir. Forseps ile konsepsiyon ürünlerinin parçalar halinde çıkarılması durumunda, özellikle ektopik gestasyonun proksimalindeki tüp bölgesinde trofoblastik dokuların kalmasına neden olabilir.
- Tüp dikkatli bir şekilde irrigate edilir ve hemostaz kontrolü yapılır. Kanama noktaları basınç uygulayarak veya bipolar koagülasyonun hafif bir şekilde uygulanmasıyla kontrol altına alınır. Tüpte aşırı koagülasyonu engellemek için mikrobipolar forsepsler kullanılabilir. Kanamanın devam etmesi halinde, mezosalpenksteki damarlar 6-0 poliglaktin sütür ile bağlanabilir. Tüpün içerisindeki plasental yatak, tüpe çok fazla zarar verebileceğinden, koagüle edilmemelidir.
- İnsizyon sekonder iyileşmeye bırakılır. Primer iyileşme ile sekonder kıyaslandığında fertilite ve adhezyon formasyonu oranları benzer bulunmuştur (74; 75).

2.5.2.5. Salpenjektomi:

Salpenjektomi, fallop tüpünün bir kısmının veya tamamının çıkarılmasıdır. Ektopik gebelik bulunan tüpe yönelik total veya parsiyel salpenjektomi uygulanabilir. Burada karar hastanın yaşına, diğer tüpün varlığına, işlem yapılacak tüpün durumuna ve hastanın gelecekte gebelik istemine bağlıdır.

Tüp hasarı, ektopik gebeliğin bulunduğu tubal segmentin orta kesimi ile sınırlı ise parsiyel veya total salpenjektomi yapılabilir. Tüpün geri kalan kısmının uzunluğu çok kısa ise veya ektopik gebeliği çıkarırken fimbriyanın da çıkarılması gerekiyorsa total salpenjektomi yapılır.

Hastanın tek tüpü olması durumunda salpenjektomi sterilizasyona yol açar ve hastanın IVF imkanını kısıtlar. Sterilizasyon isteminde veya over kanser riskinin azaltılması açısından hasta istemi bulunması halinde total bilateral salpenjektomi uygulanabilir.

Laparoskopik salpenjektomi uygulamasında farklı metodlar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan birinde fallop tüpü tutucu forsepsler kullanılarak daha önceden bağlanmış bir cerrahi loop boyunca çekilir. Düğüm daraltılır, tüp rezeke edilir ve alınır. Eksize güdük düzeyinde ikinci bir loop oluşturulabilir.

Alternatif olarak elektrokoter veya termal etkileri düşük olan bir aletle mezosalpenkstekki damarlara müdahale edilir, sonrasında spesimen makasla rezeke edilir. Tüpün kornual kesimi uterusu yakın şekilde eksize edilir. Ovaryan vasküler yapılar zarar vermekten kaçınmak için tüpün elevasyonu ve mezosalpenksin tüpe yakın yerden kesilmesi önemlidir.

Laparotomi yapılmışsa, total salpenjektomi mezosalpenks boyunca klemp yerleştirilmesi ve ardından kornual kesime olabildiğince yakın pozisyonda fallop tüpünün proksimaline ikinci bir klemp konulması ile gerçekleştirilir. Klemplerin ucu mezosalpenkstekki damarları tamamen oklüde edecek şekilde yerleşmelidir. Daha sonra tüp eksize edilir ve 2-0 veya 3-0 sentetik çözünebilir suture kullanılarak pediküller bağlanır. Parsiyel salpenjektomide ise klempler ektopik gebeliğin proksimal ve distaline yerleştirilir.

2.5.2.6. Persistan Ektopik Gebelik:

Persistan ektopik gebelik insidansı %4-15 arasında değişken olarak bildirilmiştir (76). Persistan ektopik gebelik riski cerrahi tedavi tekniğine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu risk salpingostomiye göre salpenjektomide, laparoscopiye göre laparotomide daha azdır. Salpingostomi sonrası persistan trofoblastik hastalık risk faktörleri arasında cerrahın tecrübesizliği, gestasyonel dokuların parçalar halinde çıkarılması ve tubal duvarın derinlerine infiltre olan trofoblastların bulunması sayılabilir.

2.5.2.7. Postoperatif β -hCG Takibi:

Salpingostomi geçiren hastalarda serum β -hCG düzeyleri tespit edilemeyene kadar haftalık olarak ölçülmelidir. Yapılan bir çalışmada, salpingostomi geçiren hastalarda serum β -hCG konsantrasyonlarının, preoperatif değerlere kıyasla, postoperatif birinci günde genellikle %50'den fazla azaldığı tespit edilmiştir (77).

Cerrahın, konsepsiyon materyallerini tamamıyla çıkardığından emin olamadığı durumlarda, postoperatif olarak hemen tek doz profilaktik MTX kullanımı önerilmektedir (78).

β -hCG düzeylerinde azalma görülmezse veya makul bir zaman diliminde tespit edilemeyen seviyelere düşmezse metotreksat tedavisi önerilmektedir. Burada MTX rejimi primer medikal tedavi ile aynıdır.

2.5.2.8. Doğurganlık Sonuçları:

Ektopik implantasyon genellikle klinik veya subklinik salpenjit sonrası fallop tüplerinde anatomik ve fonksiyonel değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir. Bu değişiklikler tipik olarak bilateral ve kalıcıdır. Bu nedenle, ektopik gebelik öyküsü olanlarda rekürren ektopik gebelik ve infertilite gelişimi şaşırtıcı değildir.

Ektopik gebelikte doğurganlık sonuçlarına ilişkin literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Ektopik gebelik hikayesi olan farklı popülasyonlardaki hastaların %38-89'unda takip eden intrauterin gebelik gerçekleşebilmektedir (76). Rekürren ektopik gebelik insidansı ise yaklaşık olarak %15 düzeyinde bildirilmektedir, ayrıca salpingostomi veya salpenjektomi sonrası rekürrens oranları da benzer bulunmuştur (76; 72; 73). MTX tedavisi sonrası rekürren ektopik gebelik oranları %10-18 arası değişmektedir (79; 80). Rekürrens riski iki ektopik gebelik sonrasında %30'lara çıkabilmektedir (81).

Bir tubal gebelik sonrasında pek çok faktör hasta fertilitasını etkileyebilmektedir. Önceki infertilite hikayesi, gelecekteki fertilitate riskini tahmin etmede en önemli faktör kabul edilmektedir (82). İnfertilite hikayesi olan hastalarda olmayanlara kıyasla ektopik gebelik sonrası gebe kalma oranları dörtte bire kadar azalmaktadır (83). Önceki tubal hasar olanlarda ise olmayanlara kıyasla gelecekteki gebelik oranları azalmaktadır (%42 vs %79) (84). İpsilateral periadneksiyel adhezyonlar görülmesi tüpün durumunun kötü olduğuna işaret eder (85). Ektopik gebelik tespit edildiği esnada intrauterin kontraseptif aracı olan hastalarda fertilitate beklentisinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (86).

2.6. Nötrofil / Lenfosit Oranı Klinik Kullanımları ve Ektopik Gebelikteki Rolü

Güncel çalışmalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) sistemik enflamatuvar cevabı gösteren bir marker olarak sıkça kullanılmaktadır (3). Tam kan sayımı, tüm gebe kadınlarda rutin olarak değerlendirilen bir laboratuvar analizidir. Bu oran ek bir maliyet gerektirmeden elde bulunan hematolojik parametrelerden, total nötrofil sayısını lenfosit sayısına bölerek elde edilebilmektedir. Enflamatuvar cevapta dolaşımdaki lökosit sayıları değişkenlik göstermektedir. Lökositlerin strese cevabı sonucunda nötrofil sayısı artmakta ve lenfosit sayısı azalmaktadır. Böylelikle, nötrofil ve lenfosit oranları bir enflamasyon belirteci olarak kullanılabilir (87).

Ektopik gebeliklerin birinci trimesterde anne ölümünün en sık sebebi olduğu bilinmektedir (88). Bu nedenle, erken tanı ve doğru tedavi çok önemlidir. Serum β -hCG düzeyleri ve TVUS incelemeye ek olarak farklı biomarkerlar erken tanı imkanı için denenmektedir. Enflamatuvar sinyal mekanizmaları (sitokinler, kemokinler ve integrinler vasıtasıyla) embriyoyu implantasyon bölgesine yönlendirmede etkilidir (89). Ektopik gebelikte enflamatuvar sitokinlerin hem enflamasyon bölgesinde hem de sistemik olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada rüptüre ektopik gebeliklerde NLO düzeyleri rüptüre olmayanlara kıyasla yüksek bulunmuştur (90).

NLO klinik bir biomarker olarak başka hastalıklarda da çalışılmıştır. Şeçkin et.al yaptığı çalışmada pelvik enflamatuvar hastalık tanısında NLO'nun yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip önemli bir belirteç olduğu ve hatta C-reaktif protein(CRP) ölçümüne bir alternatif oluşturduğunu bildirmiştir (91). Endometrioziste, pre-eklampside, epitelyal over kanserleri de dahil olmak üzere pek çok farklı malignitede, ülseratif kolitte ve sistemik enflamatuvar cevabın geliştiği durumlarda NLO'nun bir biomarker olarak kullanımı üzerine literatürde farklı çalışmalar bulunmaktadır (92; 3; 93; 94; 95; 96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Çalışmaya Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 232 sayılı numaralı kararla onay verildi. Ocak 2016-Aralık 2020 yılları arasında hastanemizde dış gebelik tanısı ile tek doz metotreksat tedavisi alan 102 kadın üzerinde yapılmıştır. β -hCG <5000 olan, cerrahi endikasyonu (rüptüre ektopik gebelik, hemodinamik instabilite, fetal kalp atımı pozitif) olmayan hastalara metotreksat tedavisi uygulanmaktadır. 1, 4, 7. günde bakılan β -hCG değerleri ile tedavinin başarılı olup olmadığına karar verilmiştir. Hematolojik parametrelerin rutin olarak bakıldığı gebelerde 1, 4, 7. günlerde β -hCG ve nötrofil/lenfosit oranı karşılaştırılacak ve tedavinin etkinliğinde yol gösterici olup olmadığı değerlendirilecektir. Dahil edilme kriterleri: 18 yaş üstü 50 yaş altı ektopik gebelik tanısı alan hastalar. Dışlama kriterleri: 18 yaş altı - 50 yaş üstü hastalar, Heterotopik gebelik olması, Hemodinamik instabilite, Rüptüre ektopik gebelikler, Tubal gebelik dışında gelişmiş olan ektopik gebelikler, Hastanemizde yatarak takibi tamamlanmayan hastalar.

Verilerin analizinde SPSS 22 versiyon (IBM, IL, Chicago, USA) kullanılacaktır. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma; uymayanlar medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilecektir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarının analizinde Kolmogrov-Smirnov testi kullanılacaktır. Kategorik verilerin karşılaştırılması Chi-square testi ile yapılacaktır. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi veya Student-t testi kullanılacaktır. Parametrelere ait cut-off değeri belirlemek için ROC analizi yapılacaktır. $P<0.005$ anlamlı olarak kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $29,3\pm4,7$, gebelik haftası $5,6\pm1,2$, gravida $1,7\pm1,1$, parite $0,7\pm0,8$, küretaj $3,1\pm0,4$ ve abort $0,3\pm0,5$ idi (Tablo 1). MTX tedavisine karar verilen tüm hastalarda tek doz metotreksat tedavisi, uygulanan 102 hastanın 73'ünde (%71.6) başarılı bulunurken, 29 (%28.4) hastada başarısız bulundu. İlk doz tedavinin başarısız olduğu 20 hastada (%19,6) ikinci doz tedavi yeterli olurken, 9(%8,8) hastaya salpenjektomi tedavisi uygulandı. Tablo 2'de her iki grubun ekstrauterin gebelik risk faktörleri açısından karşılaştırılması verilmiştir. Tüm risk faktörleri genel olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 3:Ekstrauterin gebelik tanısı ile MTX tedavisine alınan gebeler (n:102)

Yaş	29,3±4,7
Gravida	1,7±1,1
Parite	0,7±0,8
Abort	0,3±0,5
Küretaj	0,3±0,4
Gebelik haftası	5,6±1,2
Tanı sırasında β -hCG	2815,8±985
Tedavi öncesi gebelik boyutu	23,2±12,5

Tablo4:Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan gebelerin ektopik gebelik risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Tek doz metotreksat başarılı	Tek doz metotreksat başarısız	p
IUA kullanımı	7(9,6)	4(13,8)	0,325
Geçirilmiş jinekolojik cerrahi	12(16,4)	5(17,2)	0,719
PID öyküsü	6(8,2)	3(10,3)	0,658
Ovulasyon induksiyonu	5(6,8)	3(10,3)	0,172
Ektopik gebelik öyküsü	6(8,2)	3(10,3)	0,525
Sigara	9(12,3)	5(17,2)	

P<0,05

Ki kare test

Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması yapıldığında yaş, gravida, parite, abortus, küretaj, gebelik haftası değerlerinde anlamlı fark yok iken ekstrauterin gebelik kesesi boyutu ve 1.gün β -hCG değerleri anlamlı olarak tek doz başarılı olan grupta daha düşük idi. Tek doz MTX tedavisinin başarılı olduğu grupta 4 ve 7. Gün β -hCG değerleri ikinci doz tedaviye ihtiyaç duyan gebelere göre anlamlı olarak daha düşük idi. Bu farkın tedavinin başarılı olmadığı grupta β -hCG değerlerinde yeterli düşüş saptanmaması nedeni ile olduğu gözlemlendi. Nötrofil/lenfosit oranı 1. gün tek doz başarılı olan grupta daha düşük idi. 4 ve 7. günlerde tek doz metotreksat tedavisinin başarılı olduğu grupta anlamlı olarak azalırken tek doz tedavinin başarılı olmadığı grupta 4 ve 7. günler 1. güne göre anlamlı olarak daha yüksek idi.

Tablo 5: Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan ve olmayan gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Tek doz metotreksat başarılı	Tek doz metotreksat başarısız	p
Yaş	29,5 $\pm$ 4,8	30,3 $\pm$ 5,2	0,982
Gravida	1,8 $\pm$ 1,0	1,7 $\pm$ 1,2	0,425
Parite	0,8 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,6	0,213
Abort	0,3 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,4	0,528
Küretaj	0,3 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,5	0,369
Gebelik haftası	5,5 $\pm$ 0,9	5,8 $\pm$ 1,3	0,115
Tanı sırasında β -hCG 1.gün	1915,8 $\pm$ 985	3255,8 $\pm$ 1289	0,001
Tanı sırasında β -hCG 4.gün	1625,3 $\pm$ 821	3001,6 $\pm$ 1086	0,000
Tanı sırasında β -hCG 7.gün	1015,6 $\pm$ 755	2869,6 $\pm$ 965	0,000
Tedavi öncesi gebelik boyutu	19,2 $\pm$ 13,8	24,2 $\pm$ 14,7	0,082
Nötrofil/lenfosit 1. gün	2,6 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 2,1	0,001
Nötrofil/lenfosit 4. gün	2,2 $\pm$ 1,1	4,3 $\pm$ 3,1	0,000
Nötrofil/lenfosit 7. gün	1,9 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 3,4	0,000

Independent sample t test

Ki kare test

P<0,05

5. TARTIŞMA

Ektopik gebelikler ilk trimester maternal morbidite ve mortalite üzerine ciddi olumsuz katkısı olan en önemli erken gebelik patolojisidir (97). Hasta başvurusunda gecikmenin gelişen ağır bulgular nedeni ile mümkün olmadığı ve halen tanı konulmasında zorluklar yaşandığı açıktır. Batın ağrısı ve diğer genel şikayetler nedeni ile kadın doğum veya erişkin acil tıp polikliniğine başvuran gebelerde eğer ki erken gebelik düşünülmezse elbette tanıda gecikmeler yaşanacağı bilinmektedir (98). Her ne kadar görüntüleme tekniklerinde artışın olması ve β -hCG değerlerinin klinik gözlemlenebilir değerlere ulaştığı durumlarda, gebeliğe ait kitle bulgusu olmasa bile hastaların ektopik gebelik kabul edilip tedaviye başlanması morbidite ve mortalite oranlarında azalmaya yol açmış olsa da hangi gebede hangi tedavinin başarılı olacağını öngörmek halen istenilen seviyelerde değildir (99).

Çalışmamızın amacı tanı konulmuş olan dış gebeliklerin medikal tedaviye verdiği yanıtın başarısını değerlendirmede ortalama β -hCG değerinin belirlenmesine ek olarak yeni bir laboratuvar parametresinin kullanılıp kullanılmayacağını öngörebilmektir. Bu nedenle çalışmamızda hali hazırda gebelerin takiplerinde rutin olarak kullanılan tam kan sayımı parametrelerinden nötrofil ve lenfosit oranındaki değişimlerin β -hCG takibi dışında etkili olup olmayacağını incelemek istedik. Bu değerlerin araştırılmasında hem tedavi izleminde bir başarı olmasını hipotez ederken hem de hasta bakım maliyetlerine ek yük getirmemesi nedeni ile ek bir kazanç sağlamayı amaçladık.

Kanamaya bağlı ilk trimester anne ölümlerinin en sık nedeni olmakla birlikte tüm gebeliklerin %4'ünde mortaliteye neden olan tedavi sonrası sekonder infertiliteye neden olabilen ektopik gebelik olgularının erken tanısı olduğu kadar doğru tedavi protokolünün de seçilmesi önem arz etmektedir (100). Günümüzde tanı konulduktan sonra medikal tedavi (metotreksat) ya da cerrahi ile yönetim yapılmaktadır. Metotreksat folik asit antagonistidir. Folik asitin tetrahidrofolata dönüşümünde rol oynayan dehidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat oluşumunu inhibe eder (101). MTX tedavisinin tercih edilebilmesi için belirli şartlar gerekmektedir. Bunlar özetle β -hCG seviyesinin <5000 I/U altında olması; rüptüre ektopik gebelik, hemodinamik instabilite, fetal kalp atımı ve heterotopik gebeliğin olmamasıdır (102).

Tüm ırklar içinde, ektopik gebelik insidansı yaşla birlikte giderek artar ve 15-24 yaş arası kadınlara göre 35-44 yaş arası kadınlarda risk 3-4 kat daha fazladır (103). Çalışmamızda gebelerimizin ortalama yaşları MTX tedavisini tek doz alan veya 2 doz alan gebelerde anlamlı olarak farklı olmamakla birlikte ortalama olarak $29,3 \pm 4,7$ idi.

Spontan abortus ile ektopik gebelik arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur. Spontan abortuslarda ektopik gebelik riskinin arttığı gösterilmemiş olsa da tekrarlayan gebelik kayıplarından sonra ektopik gebelik riskinin arttığının gösterildiği bilinmektedir (104). Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgili yapılan çalışmalarda da ektopik gebeliklerin de gebelik kaybı sınıflamasında yer alması gerektiğini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Gebelik kayıplarında %10 oranda kesin neden bulunamadığı göz önüne alınacak olursa ortak patolojik nedenlerin örneğin Luteal faz defektinin rol alması muhtemeldir (105). Hastalara, gebelik kayıplarından sonra cerrahi küretaj sonrası ektopik gebelik riskinin artmadığının bilgisinin verilmesi de bu nedenle artan anksiyete gibi olumsuz duyguların azaltılmasına yardım edecektir (106). Olası heterotopik gebelik veya interstisyel gebelik gibi durumlar nedeniyle gestasyonel kesenin varlığı tek başına ektopik gebeliği ekarte ettirmemektedir (107).

β -hCG > 2000 mIU/mL olması durumunda TVUS sensitivitesi %10,9 iken spesifitesi %95,2 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ortalama β -hCG seviyesi $2815,8 \pm 985$ olup tek doz MTX tedavisi alan ve iki doz tedavi alan grupta anlamlı olarak farklı idi.

Çalışmamızın metodolojisinde sağlıklı gebelerle karşılaştırılmağı için risk faktörleri çalışma grupları arasında karşılaştırılmıştır. β -hCG değerleri tek doz MTX tedavisi alan grupta ortalama olarak $1915,8 \pm 985$ iken iki doz tedavi alan veya cerrahi tedavi alan gebelerde $3255,8 \pm 1289$ idi ve tek doz MTX başarısız olan grupta β -hCG değeri anlamlı olarak daha yüksek idi. Lipscomb ve arkadaşları β -hCG değerleri ile tedavi başarısı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (108). Tawfig ve ark β -hCG değerlerinin 5000 I/U altında olmasının medikal tedavi için önemli bir sınır olduğunu ve tek doz MTX tedavisinin β -hCG seviyesi ile korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (109). Çalışmamızda tek doz MTX tedavisi başarılı olan grupta β -hCG seviyesi anlamlı olarak daha düşük idi.

Ektopik gebeliklerin medikal tedavisinin başarı öngörüsünü sağlayan klinik bulguların yanı sıra laboratuvar bulguları birlikte özetlenecek olursa hemodinamik stabilite, MTX tedavisi için kontrendikasyon bulunmaması, Serum β -hCG konsantrasyonlarının ≤ 5000 mIU/mL olması, TVUS'de fetal kardiyak aktivite bulunmaması, cerrahi aciliyet oluşturan durumlarda acil tıbbi hizmetlere uygun bir zaman diliminde erişebiliyor olmak gibi kriterlerin sağlanmasının ardından 50 mg/m² MTX IM tedavisi sonrası β -hCG değerlerinde 4 ve 7. günler arasında %15'ten yüksek bir düşüş olması beklenmektedir. Eğer bu düşüş sağlanamazsa ikinci doz MTX tedavisi seçeneği uygulanabilir (110). Günümüzde halen β -hCG düşüşünün %15'ten yüksek olması laboratuvar kriterlerinden en önemlisi iken yeni bir laboratuvar kriterinin de tedavi izlemine eklenmesi amacı ile çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda tedavi başarısının izleminde ektopik gebelik olgularının izleminde rutin olarak kullanılan tam kan sayımı parametrelerinde nötrofil ve lenfosit değerlerinin oranlarının izlemde başarıyı gösterip göstermeyeceğini değerlendirmeye çalıştık. Uterus dışında trofoblastik yerleşim ve buna bağlı oluşan sistemik yanıtın yanı sıra tubal dokuda meydana gelen hasarın inflamasyona yol açtığı bilinmektedir (111). Akut stres yanıtı olarak nötrofil artışı olurken lenfosit oranında azalma olması nedeniyle çalışmada β -hCG değerlerinden sonra kullandığımız nötrofil/lenfosit oranında, azalan sistemik inflamatuvar yanıt nedeni ile, tedavi başarısı ile uyumlu olarak azalma olup olmadığını gözlemledik.

Bulgularımıza göre tek doz MTX tedavisinin başarılı olduğu grupta, Serum β -hCG değerlerinde 4. ve 7. günlerde azalma olmasının yanı sıra NLO'da anlamlı azalma olduğu fakat tedavinin başarılı olmadığı ve 2. doz MTX tedavisine veya cerrahi tedaviye ihtiyacın duyulduğu vakalarda NLO'da azalma olmadığı aksine anlamı bir artış olduğunu gözlemledik.

NLO'nun gebelikle ilgili yapılan çalışmalarda katkılarını incelemeye çalışırsak: Christoforaki erken gebelik döneminde NLO'nun gebelik sonuçlarını öngörüp öngörmediğini değerlendirdikleri çalışmalarda $NLO > 5,8$ ise erken gebelik kayıplarının anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir (112). Yılmaz ve arkadaşları artan NLO'nun gebelikte gestasyonel diyabeti öngörmede etkili olabileceğini belirtmişlerdir (113). Yazar ve arkadaşları gebelikte gelişen apandisit vakalarını öngörmede artan NLO'nun etkin olabileceğini belirtmişlerdir (114). Kırbaş ve arkadaşları gebelik kolestazı tanısı konulan hastalarda safra asit düzeyi ile NLO arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (115). Yılmaz ve arkadaşları rüptüre ektopik gebeliklerde NLO düzeyleri rüptüre olmayanlara kıyasla yüksek bulunmuş ve artan NLO'nun prognozu ön görmede etkili olabileceğini belirtmiştir (90). Doğru ve arkadaşları

tubal ektopik gebeliklerde MTX tedavisinin başarısını öngörmeye NLO'yu incelemişler ve tedaviye başarılı yanıt veren grupta NLO'nun anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (116). Turan ve arkadaşları ise Doğru ve arkadaşlarından farklı olarak NLO'nun tedavi etkinliğinde anlamlı bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (117). Tek doz MTX tedavisi başarılı olan grupta başarılı olmayan gruba göre düşük olması literatürden farklı izlenirken aynı zamanda başarılı olan grupta 4. ve 7. günlerde NLO azalması da çalışmamızın diğer bulgularındandır.

SONUÇ

Tek doz MTX başarısı 1. gün β -hCG değerlerinin daha düşük olması ve β -hCG düzeyinde azalma ile anlamlı oranda etkindir. NLO tek doz MTX tedavisinin başarılı olduğu gebelerde anlamlı olarak daha düşüktür. Tek doz MTX tedavisinin başarılı olduğu grupta 4. ve 7. günlerde NLO ve β -hCG azalma göstermeye devam ederken, ikinci doz tedavi gereken veya cerrahi tedavi ihtiyacı olan hastalarda NLO değerlerinde 4. ve 7. günlerde anlamlı artış vardır. Ektopik gebeliklerde hem klinik seyir ile takip edilen hastalarda hem de medikal tedavinin başarısının değerlendirildiği çalışmalarda NLO seviyesinin 1. gün değerinin ve 4. ve 7. günlerdeki seyrinin değerlendirilmesinin tedavi planlanması ve tedavinin gözlemine katkıda bulunabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Creanga, A. A., Shapiro-Mendoza, C. K., Bish, C. L., Zane, S., Berg, C. J., & Callaghan, W. M. (2011). Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*, 117(4), 837-843.
2. Berg, C. J., Callaghan, W. M., Syverson, C., & Henderson, Z. (2010). Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstetrics & Gynecology*, 116(6), 1302-1309.
3. Imtiaz, F., Shafique, K., Mirza, S. S., Ayoob, Z., Vart, P., & Rao, S. (2012). Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International archives of medicine*, 5(1), 1-6.
4. Shaw, J. L. V., Dey, S. K., Critchley, H. O. D., & Horne, A. W. (2010). Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human reproduction update*, 16(4), 432-444.
5. Bouyer, J., Coste, J., Fernandez, H., Pouly, J. L., & Job-Spira, N. (2002). Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human reproduction*, 17(12), 3224-3230.
6. Alkatout, I., Honemeyer, U., Strauss, A., Tinelli, A., Malvasi, A., Jonat, W., ... & Schollmeyer, T. (2013). Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*, 68(8), 571-581.
7. Van Den Eeden, S. K., Shan, J., Bruce, C., & Glasser, M. (2005). Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstetrics & Gynecology*, 105(5), 1052-1057.
8. Hoover, K. W., Tao, G., & Kent, C. K. (2010). Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 115(3), 495-502.
9. Stulberg, D. B., Cain, L. R., Dahlquist, I., & Lauderdale, D. S. (2014). Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004–2008. *Fertility and sterility*, 102(6), 1671-1676.

10. Stulberg, D. B., Cain, L., Dahlquist, I. H., & Lauderdale, D. S. (2016). Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women, 2004–2008. *Human Reproduction*, 31(3), 666-671.
11. Murray, H., Baakdah, H., Bardell, T., & Tulandi, T. (2005). Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Cmaj*, 173(8), 905-912.
12. Bouyer, J., Coste, J., Shojaei, T., Pouly, J. L., Fernandez, H., Gerbaud, L., & Job-Spira, N. (2003). Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *s.l.: American journal of epidemiology*, 157(3), 185-194.
13. Tulandi, T. (2020) Ectopic pregnancy: Epidemiology, risk factors and anatomical sites. UpToDate.
14. Kutluay, L., Vicdan, K., Turan, C., Batioğlu, S., Oğuz, S., & Gökmen, O. (1994). Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 57(2), 91-94.
15. Attar, E. (2004). Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 31(4), 779-794.
16. Tulandi, T., & Al-Jaroudi, D. (2004). Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstetrics & Gynecology*, 103(1), 47-50.
17. Larrain, D., Marengo, F., Bourdel, N., Jaffeux, P., Aublet-Cuvelier, B., Pouly, J. L., ... & Rabischong, B. (2011). Proximal ectopic pregnancy: a descriptive general population-based study and results of different management options in 86 cases. *s.l.: Fertility and sterility*, 95(3), 867-871.
18. Comstock, C., Huston, K., & Lee, W. (2005). The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 105(1), 42-45.
19. Martin Jr, J. N., Sessums, J. K., Martin, R. W., Pryor, J. A., & Morrison, J. C. (1988). Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstetrics and Gynecology*, 71(4), 549-557.

20. Rotas, M. A., Haberman, S., & Levгур, M. (2006). Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstetrics & Gynecology*, 107(6), 1373-1381.
21. Ash, A., Smith, A., & Maxwell, D. (2007). Cesarean scar pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 114(3), 253-263.
22. Kirk, E., McDonald, K., Rees, J., & Govind, A. (2013). Intramural ectopic pregnancy: a case and review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 168(2), 129-133.
23. Memtsa, M., Jamil, A., Sebire, N., Jauniaux, E., & Jurkovic, D. (2013). Diagnosis and management of intramural ectopic pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 42(3), 359-362.
24. Zou, S., Li, X., Feng, Y., Sun, S., Li, J., Egecioglu, E., ... & Shao, R. (2013). Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *Journal of translational medicine*, 11(1), 1-12.
25. Feng, C., Chen, Z. Y., Zhang, J., Xu, H., Zhang, X. M., & Huang, X. F. (2013). Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. . s.l. : *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(2), 528-535.
26. Wu, G., Yang, J., Xu, W., Yin, T., Zou, Y., & Wang, Y. (2014). Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*, 59(3-4), 161-166.
27. Parks, J. K., Elliott, A. C., Gentilello, L. M., & Shafi, S. (2006). Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. s.l. : *The American journal of surgery*, 192(6), 727-731.
28. Condous, G., Kirk, E., Lu, C., Van Huffel, S., Gevaert, O., De Moor, B., ... & Bourne, T. (2005). Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. s.l. : *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 26(7), 770-775.

29. Connolly, A., Ryan, D. H., Stuebe, A. M., & Wolfe, H. M. (2013). *Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy*. *Obstetrics & Gynecology*, 121(1), 65-70.
30. Verhaegen, J., Gallos, I. D., Van Mello, N. M., Abdel-Aziz, M., Takwoingi, Y., Harb, H., ... & Coomarasamy, A. (2012). *Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies*. s.l. : Bmj, 345.
31. Hock, D. L., Amenta, P. S., & Kemmann, E. (1997). *Is the endometrial suction curette useful in the detection of chorionic villi during the first trimester?*. s.l. : Early pregnancy: biology and medicine: the official journal of the Society for the Investigation of Early Pregnancy, 3(3), 225-227.
32. Ries, A., Singson, P., Bidus, M., & Barnes, J. G. (2000). *Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations*. *Fertility and sterility*, 74(3), 593-595.
33. Barnhart, K. T., Gracia, C. R., Reindl, B., & Wheeler, J. E. (2003). *Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(4), 906-909.
34. Tulandi, T., Barbieri, R. L., & Falk, S. J. (2020). *Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis*. UpToDate.
35. Seeber, B. E., Sammel, M. D., Guo, W., Zhou, L., Hummel, A., & Barnhart, K. T. (2006). *Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy*. *Fertility and sterility*, 86(2), 454-459.
36. Morse, C. B., Sammel, M. D., Shaunik, A., Allen-Taylor, L., Oberfoell, N. L., Takacs, P., ... & Barnhart, K. T. (2012). *Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules*. . s.l. : Fertility and sterility, 97(1), 101-106.
37. Silva, C., Sammel, M. D., Zhou, L., Gracia, C., Hummel, A. C., & Barnhart, K. (2006). *Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy*. *Obstetrics & Gynecology*, 107(3), 605-610.

38. Kadar, N., DeVORE, G. R. E. G. G. O. R. Y., & Romero, R. (1981). Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 58(2), 156-161.
39. Anderson, F. W., Hogan, J. G., & Ansbacher, R. (2004). Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstetrics & Gynecology*, 103(6), 1218-1223.
40. Tulandi, T., Ferenczy, A., & Berger, E. (1988). Tubal occlusion as a result of retained ectopic pregnancy: a case report. *American journal of obstetrics and gynecology*, 158(5), 1116-1117.
41. Doubilet, P. M., Benson, C. B., Bourne, T., & Blaivas, M. (2013). Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *New England Journal of Medicine*, 369(15), 1443-1451.
42. Ko, J. K., & Cheung, V. Y. (2014). Time to revisit the human chorionic gonadotropin discriminatory level in the management of pregnancy of unknown location. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33(3), 465-471.
43. Onan, M. A., Turp, A. B., Saltık, A., Akyurek, N., Taskiran, C., & Himmetoglu, O. (2005). Primary omental pregnancy: case report. *Human Reproduction*, 20(3), 807-809.
44. Shinohara, A., Yamada, A., & Imai, A. (2005). Rupture of noncommunicating rudimentary uterine horn at 27 weeks' gestation with neonatal and maternal survival. *International journal of gynaecology and obstetrics*, 88(3), 316-317.
45. José, F., Castañeda, J. D., & Miryam, A. (2007). Bilateral ectopic pregnancy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 14(4), 419-427.
46. Habbu, J., & Read, M. D. (2006). Ovarian pregnancy successfully treated with methotrexate. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 26(6), 587-588.
47. Dilbaz, S., Katas, B., Demir, B., & Dilbaz, B. (2005). Treating cornual pregnancy with a single methotrexate injection: a report of 3 cases. *The Journal of reproductive medicine*, 50(2), 141-144.
48. Lau, S., & Tulandi, T. (1999). Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 72(2), 207-215.

49. Bernstein, H. B., Thrall, M. M., & Clark, W. B. (2001). Expectant management of intramural ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 97(5), 826-827.
50. Lipscomb, G. H. (2007, March). Medical therapy for ectopic pregnancy. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 25, No. 02, pp. 093-098). Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA..
51. Barnhart, K. T., Gosman, G., Ashby, R., & Sammel, M. (2003). The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstetrics & Gynecology*, 101(4), 778-784.
52. Morlock, R. J., Lafata, J. E., & Eisenstein, D. (2000). Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 95(3), 407-412.
53. Bleyer, W. A. (1978). The clinical pharmacology of methotrexate. New applications of an old drug. *Cancer*, 41(1), 36-51.
54. Hajenius, P. J., Mol, F., Mol, B. W. J., Bossuyt, P. M., Ankum, W. M., & Van der Veen, F. (2007). Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2008). ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 111(6), 1479-1485.
56. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 100(3), 638-644.
57. Kelly, H., Harvey, D., & Moll, S. (2006). A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 107(2), 439-441.
58. Willner, N., Storch, S., Tadmor, T., & Schiff, E. (2014). Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*, 70(3), 261-263.

59. Alur-Gupta, S., Cooney, L. G., Senapati, S., Sammel, M. D., & Barnhart, K. T. (2019). Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(2), 95-108.
60. Lipscomb, G. H., Givens, V. M., Meyer, N. L., & Bran, D. (2005). Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(6), 1844-1847.
61. Lipscomb, G. H., Bran, D., McCord, M. L., Portera, J. C., & Ling, F. W. (1998). Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(6), 1354-1358.
62. Stovall, T. G., Ling, F. W., Gray, L. A., Carson, S. A., & Buster, J. E. (1991). Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstetrics and gynecology*, 77(5), 749-753.
63. Stovall, T. G., & Ling, F. W. (1993). Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 168(6), 1759-1765.
64. Kirk, E., Condous, G., Van Calster, B., Haider, Z., Van Huffel, S., Timmerman, D., & Bourne, T. (2007). A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. . s.l. : Human Reproduction, 22(3), 858-863.
65. Natale, A., Candiani, M., Barbieri, M., Calia, C., Odorizzi, M. P., & Busacca, M. (2004). Pre-and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. . s.l. : European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology, 117(1), 87-92.
66. Saraj, A. J., Wilcox, J. G., Najmabadi, S., Stein, S. M., Johnson, M. B., & Paulson, R. J. (1998). Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. . s.l. : Obstetrics & Gynecology, 92(6), 989-994.
67. Barnhart, K. T. (2009). Ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 361(4), 379-387. .

68. Gamzu, R., Almog, B., Levin, Y., Pauzner, D., Lessing, J. B., Jaffa, A., & Bar-Am, A. (2002). The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Human reproduction*, 17(10), 2585-2587.
69. Stovall, T. G., Ling, F. W., & Buster, J. E. (1989). Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 51(3), 435-438.
70. Lipscomb, G. H., Puckett, K. J., Bran, D., & Ling, F. W. (1999). Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 93(4), 590-593.
71. Tulandi, T. (2020). Ectopic pregnancy: Surgical treatment. UpToDate.
72. Fernandez, H., Capmas, P., Lucot, J. P., Resch, B., Panel, P., Bouyer, J., & GROG. (2013). Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Human Reproduction*, 28(5), 1247-1253.
73. Mol, F., Van Mello, N. M., Strandell, A., Strandell, K., Jurkovic, D., Ross, J., ... & European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group. (2014). Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): . s.l.: an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 383(9927), 1483-1489.
74. Tulandi, T., & Guralnick, M. (1991). Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertility and sterility*, 55(1), 53-55.
75. Fujishita, A., Masuzaki, H., Khan, K. N., Kitajima, M., Hiraki, K., & Ishimaru, T. (2004). Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Human Reproduction*, 19(5), 1195-1200.
76. Farquhar, C.M. (2005). Ectopic pregnancy. *Lancet*, 366(9485):583. .
77. Spandorfer, S. D., Sawin, S. W., Benjamin, I., & Barnhart, K. T. (1997). Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. . s.l. : *Fertility and sterility*, 68(3), 430-434.
78. Gracia, C. R., Brown, H. A., & Barnhart, K. T. (2001). Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertility and sterility*, 76(6), 1191-1195.

79. Ego, A., Subtil, D., Cosson, M., Legoueff, F., Houfflin-Debarge, V., & Querleu, D. (2001). Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 75(3), 560-566.
80. Gervaise, A., Masson, L., de Tayrac, R., Frydman, R., & Fernandez, H. (2004). Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertility and sterility*, 82(2), 304-308.
81. Tulandi, T. (1988). Reproductive performance of women after two tubal ectopic pregnancies. *Fertility and sterility*, 50(1), 164-166.
82. Ory, S. J., Nnadi, E., Herrmann, R., O'Brien, P. S., & Melton III, L. J. (1993). Fertility after ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 60(2), 231-235.
83. Sultana, C. J., Easley, K., & Collins, R. L. (1992). Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies. *Fertility and sterility*, 57(2), 285-289.
84. Silva, P. D., Schaper, A. M., & Rooney, B. (1993). Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 81(5 (Pt 1)), 710-715.
85. Pouly, J. L., Chapron, C., Manhes, H., Canis, M., Wattiez, A., & Bruhat, M. A. (1991). Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. *Fertility and sterility*, 56(3), 453-460.
86. Bernoux, A., Job-Spira, N., Germain, E., Coste, J., & Bouyer, J. (2000). Fertility outcome after ectopic pregnancy and use of an intrauterine device at the time of the index ectopic pregnancy. *Human reproduction*, 15(5), 1173-1177.
87. Zahorec, R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 102(1), 5-14.
88. Varma, R., & Gupta, J. (2009). Tubal ectopic pregnancy. *BMJ clinical evidence*, 2009.
89. Dominguez, F., Yáñez- Mó, M., Sanchez- Madrid, F., & Simon, C. (2005). Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players?. *The FASEB journal*, 19(9), 1056-1060.

90. Yilmaz Dogru, H., Kunt Isguder, C., Ozsoy, A., Delibas, I., Cakmak, B., & Arici, A. (2016). Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio on the prediction of methotrexate treatment success in tubal ectopic pregnancy. *J Contemp Med*, 6, 25-29.
91. Seçkin, K. D., Karşlı, M. F., Yücel, B., Özköse, B., Yıldırım, D., Çetin, B. A., & Aslan, H. (2015). Neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio and mean platelet volume; which one is more predictive in the diagnosis of pelvic inflammatory . s.l. : disease?. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*, 21(3), 150-154.
92. Celikbilek, M., Dogan, S., Ozbakır, O., Zararsız, G., Küçük, H., Gürsoy, S., ... & Yücesoy, M. (2013). Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 27(1), 72-76.
93. Proctor, M. J., Morrison, D. S., Talwar, D., Balmer, S. M., Fletcher, C. D., O'Reilly, D. S. J., ... & McMillan, D. C. (2011). A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. s.l. : European journal of cancer, 47(17), 2633-2641.
94. Raunkaewmanee, S., Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Srijaipracharoen, S., & Thavaramara, T. (2012). Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*, 23(4), 265.
95. Yavuzcan, A., Çağlar, M., Üstün, Y., Dilbaz, S., Özdemir, İ., Yıldız, E., ... & Kumru, S. (2013). Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma. . s.l. : Journal of the Turkish German Gynecological Association, 14(4), 210.
96. Oylumlu, M., Ozler, A., Yildiz, A., Oylumlu, M., Acet, H., Polat, N., ... & Ertas, F. (2014). New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. . s.l. : Clinical and experimental hypertension, 36(7), 503-507.
97. Barnhart, Kurt T. "Ectopic pregnancy." *New England Journal of Medicine* 361.4 (2009): 379-387. Barnhart, Kurt T. "Ectopic pregnancy." *New England Journal of Medicine* 361.4 (2009): 379-387.
98. Murray, H., Baakdah, H., Bardell, T., & Tulandi, T. (2005). Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Cmaj*, 173(8), 905-912.

99. Lozeau, Anne-Marie, and Beth Potter. "Diagnosis and management of ectopic pregnancy." *American family physician* 72.9 (2005): 1707-1714.

100. Sivalingam, Vanitha N., et al. "Diagnosis and management of ectopic pregnancy." *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 37.4 (2011): 231-240.

101. Hoover, Karen W., Guoyu Tao, and Charlotte K. Kent. "Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States." *Obstetrics & Gynecology* 115.3 (2010): 495-502. Hoover, Karen W., Guoyu Tao, and Charlotte K. Kent. "Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States." *Obstetrics & Gynecology* 115.3 (2010): 495-502.

102. Rana, Poonam, et al. "Ectopic pregnancy: a review." *Archives of gynecology and obstetrics* 288.4 (2013): 747-757.

103. Alkatout, Ibrahim, et al. "Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy." *Obstetrical & gynecological survey* 68.8 (2013): 571-581.

104. Bouyer, Jean, et al. "Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France." *American journal of epidemiology* 157.3 (2003): 185-194.

105. Panelli, Danielle M., Catherine H. Phillips, and Paula C. Brady. "Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review." *Fertility Research and Practice* 1.1 (2015): 1-20.

106. Farren, Jessica, et al. "Post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: a prospective cohort study." *BMJ open* 6.11 (2016). Farren, Jessica, et al. "Post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: a prospective cohort study." *BMJ open* 6.11 (2016).

107. Mukul, Liberato V., and Stephanie B. Teal. "Current management of ectopic pregnancy." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 34.3 (2007): 403-419.

108. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341(26):1974-8. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera

SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341(26):1974-8.

109. Tawfig A, Agomeya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single - dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000;74(5):877.

110. Mann, Laura M., et al. "Trends in ectopic pregnancy diagnoses in United States emergency departments, 2006–2013." *Maternal and child health journal* 24.2 (2020): 213-221.

111. Zakizadeh, Fatemeh, et al. "Upregulation of elafin expression in the fallopian tube of ectopic tubal pregnancies compared to the normal tubes." *Journal of reproductive immunology* 141 (2020): 103136.

112. Christoforaki, Viktoria, et al. "First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 40.1 (2020): 59-64.

113. Yilmaz, H., et al. "Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 122.01 (2014): 39-43. Yilmaz, H., et al. "Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 122.01 (2014): 39-43.

114. Yazar, Fatih Mehmet, et al. "Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy." *The Kaohsiung journal of medical sciences* 31.11 (2015): 591-596.

115. Kirbas, Ayse, et al. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 180 (2014): 12-15. Kirbas, Ayse, et al. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 180 (2014): 12-15.

116. DOĞRU, Hatice YILMAZ, et al. "Tubal ektopik gebeliklerde metotreksat tedavi başarısını öngörmeye nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı." *Çağdaş Tıp Dergisi* 6.1 (2016): 25-29.

117. TURAN, Gökçe, et al. "Tubal Ektopik Gebelik Tanısında Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi." *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 17.1 (2020): 65-69.

