



T.C

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**EKTOPIK GEBELİKLERDE MEDİKAL TEDAVİ BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE
BETA HCG' DEKİ DEĞİŞİKLİKLERE VE KLİNİK ÖZELLİKLERE DAYALI BİR
TAHMİN MODELİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. EMRE ANDIZOĞLU

İZMİR

2022



T.C

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**EKTOPIK GEBELİKLERDE MEDİKAL TEDAVİ BAşARISINI ÖNGÖRMEDE
BETA HCG' DEKİ DEğİşİKLİKLERE VE KLİNİK ÖZELLİKLERE DAYALI BİR
TAHMİN MODELİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. EMRE ANDIZOğLU

DANIşMAN

DOÇ. DR. İBRAHİM KARACA

İZMİR

2022

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimi boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini bizden esirgemeyen eğitim sorumlumuz sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN' e

Tez çalışmamda danışmanım olarak, çalışmanın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Doç. Dr. İbrahim KARACA' ya

Mesleğimin boyunca uygulayacağım pek çok cerrahi ve klinik beceriyi bana kazandıran, mesleğimin manevi yönlerini bana gösteren, asistanları olarak çalışmaktan her zaman onur duyduğum ve her zaman keyif aldığım sayın hocalarım Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER' e ve Doç. Dr. İbrahim UYAR' a

Usta-çırak ilişkisinin her zaman ön planda olduğu, mesleğimin inceliklerini öğrenme yolunda her zaman bana yol gösteren ustam olmasından onur duyduğum, zaman zaman arkadaşım zaman zaman abim olan, her zaman kendime idol olarak alacağım ve rehber kabul edeceğim sayın değerli hocam Doç. Dr. Aşkın DOĞAN' a

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, derin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocalarım Doç. Dr. Ahmet DEMİR, Doç. Dr. Halil Gürsoy PALA, Doç. Dr. İbrahim Egemen ERTAŞ, Doç. Dr. Gökhan TOSUN, Doç. Dr. Hamdi İNAN, Doç. Dr. Emrah TÖZ, Doç. Dr. Ahkam Göksel KANMAZ, Doç. Dr. Adnan BUDAK'a

Birlikte çalışmış olmaktan her zaman keyif aldığım, kendisine çok şey borçlu hissettiğim abim sayın Doç. Dr. Emrah BEYAN'a

Her zaman tecrübelerinden yararlandığımız, yanımda olup bizden desteğini esirgemeyen klinik uzmanlarımız Op. Dr. Metin BİLDİRİCİ, Op. Dr. Uğur KAZIMOĞLU, Op. Dr. Tayfun VURAL, Op. Dr. Suna YILDIRIM KARACA, Op. Dr. Mehmet ADIYEKE ve Op. Dr. Ömer BAŞOĞUL'a

Tüm asistanlığım boyunca özenerek izlediğim, kendilerine benzemek hayaliyle asistanlık hayatımı geçirdiğim çok kıymetli çok sevdiğim abilerim Op. Dr. Uygur TANYERİ ve Op. Dr. Burak BAYRAKTA'a

Asistanlık yaşamım boyunca ailemden çok gördüğüm, sonrasında ailem olan, her anımızı beraber paylaştığımız, birlikte ağlayıp birlikte güldüğümüz cankıdemlerim, kız kardeşlerim sevgili Dr. Miyase Gizem BAYRAKTAR ve Dr. Kübra KARAKOLCU' ya

Her zaman kader ortağı olduğumuz, birlikte büyüdüğümüz sevgili eş kıdemlilerim Dr. Batuhan SAKA, Dr. Dilber FİLİZ, Dr. Gökçe YILDIRIM, Dr. Doğay ÖZMÜŞ, Dr. Fethiye UMUT' a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm sevgili asistan arkadaşlarıma

Klimiğimiz, ameliathanemiz ve doğumhanemiz hemşirelerine, ebelerine ve yardımcı sağlık personellerine

Hastane dışında hep desteklerini hissettiğim kıymetli arkadaşlarım Melis, Turgay, Gülşah ve miniğimiz Dafne'ye

Bu günlere gelmemde en çok emeği olan, karşılıksız ve sınırsız, sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime

Son olarak en kıymetlim olan, varlığıyla hayatıma anlam katan, hayatımı paylaşmaktan sonsuz mutluluk duyduğum hayat arkadaşım can yoldaşım sevgili ve biricik eşim Uzm. Dr. Emine Zişan ANDIZOĞLU'na

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İzmir, Şubat 2022

Dr. Emre Andizoğlu

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EKTOPIK GEBELİK	3
2.2. TARİHÇE	4
2.3. EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI.....	5
2.4. ETYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.5. PATOFİZYOLOJİSİ.....	9
2.6. KLİNİK SEMPTOMLAR ve BULGULAR.....	11
2.7. TANI YÖNTEMLERİ.....	12
2.7.1. Klinik Belirtiler/öykü/ Fiziksel Muayene.....	14
2.7.2. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.7.2.1. Serum β -hCG konsantrasyonu.....	15
2.7.2.2. Serum Progesteron Konsantrasyonu.....	15
2.7.2.3. Serum Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Konsantrasyonu.....	15
2.7.2.4. Serum Kreatin Kinaz (CK) Konsantrasyonu.....	16
2.7.2.5. Trans-vajinal Sonografi.....	16
2.8 AYIRICI TANI.....	17
2.9 TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	17
2.9.1 Tıbbi Tedavi.....	17
2.9.2. Cerrahi Yönetim.....	20
2.9.2.1 Salpenjektomi ve Salpingotomi.....	20

2.9.2.2. Milking (sağma) Yöntemi.....	20
---------------------------------------	----

III. YÖNTEM ve GEREÇLER

3.1. Çalışmanın Örnekleme.....	21
3.2. Çalışmanın Hipotezi ve Değişkenleri.....	22
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	22
3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	22
3.3.2. Dahil edilmeme kriterleri.....	23
3.4. Çalışmanın İstatistiksel Analizi	23
3.4.1. Örneklem Büyüklüğünün hesaplanması.....	23
3.4.2. İstatistiksel Yöntemler.....	24

IV. BULGULAR 25

V. TARTIŞMA 37

VI. SONUÇ 47

VII. KAYNAKÇA 48

VIII. EKLER..... 60

EK-1: Olgu Rapor Formu 60

ÖZET

Metotreksat (MTX), ektopik gebelik tedavisinde dünya çapında en sık kullanılan ajandır ve tercih edilmesindeki en büyük etkenler ise yan etkisinin düşük, etkinliğinin yüksek olmasıdır.

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2018 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısıyla metotreksat tedavisi yapılan toplam 132 hastanın verileri kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışma ile ektopik gebelik tanısı konulan hastaların 1.ve 4. gün β -hCG (insan koryonik gonadotropin) değişim değerlerini, sosyo-demografik ve klinik özelliklerini ve görüntüleme yöntemlerini kullanarak tek doz MTX tedavisi başarısını ve 2. Doz MTX gereksinimini öngören bir tahmin modeli oluşturmayı amaçladık.

Ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan hastalar ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ikili lojistik regresyon modeline dayalı olarak tahmin edilmiştir. Risk faktörlerinin belirlenmesinde çoklu aşamalı lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında SAS (SAS Institute Inc. 2015. SAS® University Edition: Installation Guide for Windows. Cary, NC: SAS Institute Inc.) programından yararlanılmıştır.

Çalışmadaki bağımsız değişkenlerin anlamlılık düzeyi çoklu lojistik regresyon analizinin adımsal teknik metodu kullanılarak 7 adımda (step) tüm değişkenler incelenmiş ve anlamlı olanlar modelde kalmıştır. Bu anlamlı bulgulara göre MTX 2. dozuna etki eden majör risk faktörleri (değişkenler) yaş, odak ölçüsü, endometrium kalınlığı, dış gebelik öyküsü ve kanama öyküsü olarak belirlenmiştir. Formül ise; *İndeks değeri* = $-3,63 + 0,13 * \text{yaş} + 0,10 * \text{Odak Ölçüsü} - 0,21 * \text{Endometrium Kalınlığı} + 1,15 * \text{Dış Gebelik Öyküsü} + 0,82 * \text{Vajinal Kanama}$ olarak saptanmıştır. Oluşturduğumuz tahmin modeli ile tek doz MTX başarısızlığının

erken belirlenmesi, tedavi protokolünün daha erken değiştirilerek, hastanın hospitalizasyon süresinin ksalmasına ve olası komplikasyonların azaltılmasında yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, Metotreksat, Tahmin Modeli, Risk Faktörleri



ABSTRACT

Methotrexate (MTX) is the most commonly used agent worldwide in the treatment of ectopic pregnancy, and the most important factors in its preference are its low side effects and high efficacy.

This study was conducted using the data of a total of 132 patients who were treated with methotrexate with the diagnosis of ectopic pregnancy between January 2018 and May 2021 at the T.C. Ministry of Health Health Sciences University İzmir Tepecik and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department .

In this study, we aimed to create a prediction model that predicts the success of single-dose MTX treatment and the need for 2nd dose MTX by using the 1st and 4th day β -hCG change values, socio-demographic and clinical characteristics and imaging methods in patients with ectopic pregnancy.

The association between patients who were successful in single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy and the independent variables was estimated based on the binary logistic regression model. Multiple-stage logistic regression analysis was used to identify risk factors. The SAS (SAS Institute Inc. 2015. SAS® University Edition: Installation Guide for Windows. Cary, NC: SAS Institute Inc.) program was used in the analysis.

The significance level of the independent variables in the study was examined in 7 steps (step) using the stepwise technique of multiple logistic regression analysis, and the significant ones remained in the model. According to these significant findings, the major risk factors (variables) affecting the 2nd dose of MTX were determined as age, focal size, endometrial thickness, history of ectopic pregnancy and bleeding history.

The formula is; Index value = $-3.63 + 0.13 * \text{age} + 0.10 * \text{Focal Measure} - 0.21 * \text{Endometrial Thickness} + 1.15 * \text{Ectopic Pregnancy History} + 0.82 * \text{Vaginal Bleeding}$.

Early detection of single-dose MTX failure with the prediction model we have created may be beneficial in shortening the hospitalization time of the patient and reducing possible complications by changing the treatment protocol earlier.

Key words: Ectopic pregnancy, Methotrexate, Prediction model, Risk factors



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Etyolojide Rol Oynayan Faktörler	8
Tablo 2: Ektopik Gebelik Belirtileri.....	12
Tablo 3. Tek Doz Metotreksat Tedavi Tablosu.....	18
Tablo 4. Tekrarlayan Doz MTX Tedavi Tablosu.....	18
Tablo 5. Hastaların Demografik Dağılımları.....	25
Tablo 6. II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Tek Değişkenli Karşılaştırmalar.....	27
Tablo 7: II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Majör Faktörlerin Belirlenmesi.....	29
Tablo 8: Tek Doz MTX tedavisi alan Hastaların Demografik Dağılımları.....	32
Tablo 9: II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Tek Değişkenli Karşılaştırmalar.....	33
Tablo 10: II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Majör Faktörlerin Belirlenmesi.....	34

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Ektopik İmplantasyon.....	3
Şekil 2. Yerleşimine Göre Ektopik gebelik Tipleri.....	10
Şekil 3: Ektopik Gebelik Tanı ve Tedavi Yaklaşım Şeması.....	13



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Tahmin Modelinin Tam Doğruluk Analiz ROC Grafiği.....31

Grafik 2: Tahmin Modelinin Tam Doğruluk Analiz ROC Grafiği.....36
(Tek Doz MTX Tedavisinden Sonra Opere Olan Hastalar Dışlandı)



KISALTMALAR

BMI: Beden kitle indeksi
C/S: Sezaryen
A/C: Abortus küretaj
DNA: Deoksiribonükleik asit
EG: Ektopik Gebelik
HCG: Koryonik gonadotropin
HSG: Histerosalpingografi
IM: İntramusküler
IVF: İnvitro fertilizasyon
KOS: Kontrollü Yumurtalık Uyarımı
L/S: Laparoskopi
MRG: Manyetik rezonans görüntülemesi
MTX: Metotreksat
NSAI: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
OKS: Oral kontraseptif
PID: Pelvik inflamatuvar hastalık
RİA: Rahim içi araç
RNA: Ribonükleik asit
TVUS: Transvajinal ultrasonografi

I. GİRİŞ

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ektopik gebelikler (EG), gebeliklerin yaklaşık %1-2'sinde görülen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilen, birinci trimesterdeki maternal kayıpların en önemli sebeplerindendir. Ektopik gebelikleri, günümüzde ultrasonla rüptüre olmadan önce noninvaziv olarak tespit edebilme, kadınlara tıbbi tedavi seçeneği sunmayı da beraberinde getirmiştir. Stovall ve arkadaşları ilk olarak 1989'da ektopik gebeliği olan kadınları tedavi etmek için metotreksatın güvenliğini ve etkinliğini gösteren çalışmalar yapmış ve bugün bu durumla başvuran kadınların yaklaşık %25-30'u için bir tedavi seçeneği doğmuştur (1,2).

Metotreksat (MTX), günümüzde ektopik gebelik tedavisinde dünya çapında en sık kullanılan ajandır ve tercih edilmesindeki en büyük etkenler ise yan etkisinin düşük, etkinliğinin yüksek olmasıdır (3). MTX tedavisi için tek ve çoklu doz rejimi olmak üzere kabul edilen iki protokol bulunmaktadır (4). Tek doz rejimi, tek bir intramuskuler (IM) MTX dozunun uygulanmasıdır. Bu protokol daha ucuzdur, daha az izlem gerektirir ve kalsiyum folinat desteği gerektirmez (5).

MTX ile tedavi edilen hastaların takibi, MTX'in 50 mg/m²'lik bir dozda uygulanmasından sonraki 0, 4 ve 7. günlerde β -hCG düzeylerinin değerlendirilmesini gerektirir. 4. günden 7. güne kadar β -hCG seviyesindeki %15'lik bir düşüş, takip tedavisi kararlarında temel olarak kullanılabilecek ilk başarıyı gösteren bir faktör olarak tanımlanır (6). Ancak bu 7 günlük takip süreci hastaların hastanede uzun süre yatmasına, tedavi maliyetinin artmasına, hastanın tedavi uyumunun azalmasına ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bu durum, klinisyenleri tedavi başarısını erken dönemde öngörebilecek belirteçleri araştırmaya yönlendirmektedir.

Bu çalışmada amacımız, tek doz metotreksat başarısını öngörebilecek bir tahmin modeli oluşturmaktır. Bu modeli oluşturabilmek için kliniğimizde ektopik gebelik tanısı alan ve tek doz MTX tedavisi uygulanan hastalarda 1.ve 4. gün β -hCG değerlerini, eş zamanlı hastanın klinik karakteristik özelliklerini, ultrasonografik verilerini kullandık. Bu model sayesinde tek doz MTX tedavisinin başarısız olacağı öngörülen hastalarda tedavi protokolü daha erken değiştirilerek hem hastanın hospitalizasyon süresi kısaltılabilecek hem de hastanın uzamış tedavi süresine bağlı komplikasyonlarının azaltılabileceği düşünülmüştür.



II. GENEL BİLGİLER

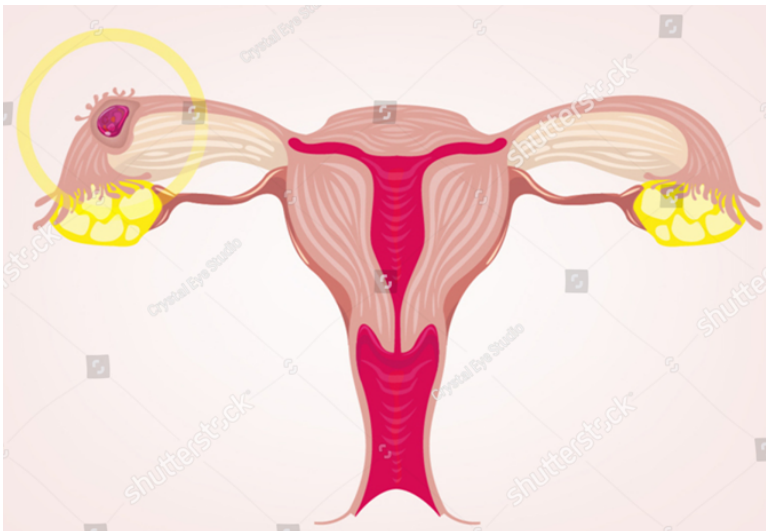
2.1. EKTOPIK GEBELİK

Ektopik gebelik, normal gebelikte uterin kaviteye yerleşen fertilize ovumun, endometriyal kavite dışındaki herhangi bir dokuya implante olmasıdır ve tüm gebeliklerin yaklaşık %1'inde görülebilmektedir.

Yerleşim %95-99 oranıyla en fazla tubal iken diğer lokalizasyonlarda (yumurtalık, servikal, abdominal vb.) daha nadir olarak görülmektedir (7). Zamanında tanı ve tedavi yapılmadığında EG, yaşamı tehdit eden bir durum haline gelebilir. Yunanca; “yerinden uzakta” anlamına gelen "ektopos" kelimesinden gelir. İmplantasyon en fazla fallop tüpüne olur (8). En çok belirtilen risk faktörleri, pelvik inflamatuvar hastalık, Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, sigara, tubal cerrahi, uyarılmış gebelik döngüsü ve endometriozis olup; bu faktörler anneden kaynaklanmaktadır (9).

Geçtiğimiz 40 yıl boyunca, artan cinsel yolla bulaşan hastalık oranları ile korele olarak görülme sıklığı giderek artmaktadır. Ektopik implantasyonun en yaygın yeri Fallop tüpüdür (Şekil 1).

Şekil 1: Ektopik İmplantasyon



<https://www.shutterstock.com/tr/image-vector/ectopic-pregnancy-concept-vector-illustration-213243907>

Karın, yumurtalık veya serviks gibi diğer bölgeler çok daha az yaygındır ancak daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu yüksek ölüm oranı, daha zor tanı almasından ve bu bölgelerde yırtılmaya neden olabilen yoğun kanamadan kaynaklanmaktadır. Serviks, over, abdominal, sezaryen skarı ve fallop tüpünün interstisyel kısmındaki ektopik gebelikler nadirdir ve ektopik gebeliklerin %10'undan daha azını oluştururlar. Bu durumda oluşan ektopik gebelikleri teşhis etmek aynı zamanda yönetmek de zor olduğundan yüksek morbidite ile ilişkilidir (10,11).

Ektopik gebeliğin kesin tanısı, adnekte yolk kesesi ve/veya embriyonun ultrasonla görüntülenmesiyle konulabilir. Bununla birlikte, çoğu ektopik gebelik bu aşamaya ulaşmaz. Genellikle, seri ultrasonografi ile hasta semptomları ve β -hCG seviyelerindeki eğilimler tanıyı koymak için kullanılır. Lokasyonu bilinmeyen gebelik, gebelik testinin pozitif olduğu ancak ultrasonografinin; intrauterin ve de ektopik gebelik göstermediği geçici bir durumu ifade eder. Seri β -hCG seviyeleri, seri ultrasonografi ve bazen uterus aspirasyonu kesin tanıya ulaşmak için kullanılabilir. Ektopik gebeliğin tedavisi, intramusküler MTX ile tıbbi tedavi, salpingostomi veya salpenjektomi yoluyla cerrahi tedavi ve nadir olarak da bekleme tedavisini içerir. Ektopik gebelik tanısı konan bir hastanın, periton irritasyon bulguları veya hemodinamik instabilitesi varsa hemen opere edilmesi önerilmektedir (12).

2.2. TARİHÇE

Ektopik gebelik kavramı ilk kez 10. yy da Albucasis tarafından ortaya atılmış ve ilk başarılı operasyon 1759 yılında ABD'de gerçekleştirilmiştir (13). 1604 yılında Fransız hekim Jean Riolan tarafından ilk rüptüre ektopik gebelik ve 1693 yılında Paris'te ölen bir kadın mahkûmun otopsisinde rüptüre olmamış ilk ektopik gebelik Busiere tarafından gösterilmiştir (14). 1731 yılında Gifford ektopik gebeliğin tanımını ayrıntılı açıklamış, 1708'de Duverney heterotopik gebelik olgusu bildirmiş ve 1876 yılında Parry ve Lea ektopik gebelikteki mortalite

oranlarının yüksekliğine dikkat çekmişlerdir. 1884 yılında Tait salpenjektomiye ektopik gebelikte yaşam kurtarıcı yöntem olarak belirtmiş ve sonrasında standart bir tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1891 yılında Schauta cerrahi tedavi ile mortalitede %66'lardan %5,7'lere düşüş olduğunu bildirmiş ve Caffier 1941 yılında 10 olgu serisinde konservatif cerrahi tedavi sonuçlarını yayınlamıştır (14). Ektopik gebelikte MTX tedavisi ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark. tarafından kullanılmıştır (13). Başlangıçta MTX multidoz olarak kullanılmış ancak Stovall ve arkadaşları tarafından tek doz MTX tedavisinin daha az yan etki, daha az komplikasyon oranı olduğu saptanmış ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle en tercih edilen tedavi olarak görülmüştür (13,15,16,17).

2.3. EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI

Ektopik gebelik, gelişmekte olan bir embriyonun en yaygın şekli ile fallop tüpünün içinde, uterus boşluğunun endometriyumu dışında bir yere implante olduğunda ortaya çıkar. Ektopik gebelik insidansının tüm gebeliklerin yaklaşık %2'si olduğu tahmin edilse de rüptüre ektopik gebelik en sık karşılaşılan jinekolojik acillerden biridir ve ilk trimesterle ilişkili anne ölümlerinin başında gelmektedir (18,19). Bu nedenle ektopik gebeliğin zamanında teşhisi, anne ölümlerini önlemek ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek açısından önemlidir. Kantitatif beta-insan koryonik gonadotropin (β -hCG) testi, trans-vajinal ultrason ve laparoskopi gibi erken tanıya olanak sağlayan yöntemlerin gelişmesi ile ektopik gebeliğe bağlı anne ölümlerinde son yirmi yılda düşüş olduğu belirtilmektedir (18,20).

2011'den 2013'e kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde gebelikle ilişkili tüm anne ölümlerinde %2,7'sinden rüptüre ektopik gebelik sorumlu bulunmuştur (18). Ektopik gebelikten anne ölümü, gençler, ırksal azınlıklar ve sosyoekonomik durumu kötü olan kadınlar dahil olmak üzere obstetrik bakıma daha az erişimi olan kadınlarda daha yaygın olarak bildirilmiştir (21-23, 32).

Ektopik gebelik, tüm yaş gruplarında, siyah ırkta beyaz ırka oranla 1,4 kat daha sık görülmektedir. Ektopik gebelikler, mevsimsel değişimlere bağlı olarak Haziran ve Aralık aylarında daha sık izlenir. Bunun nedeni net bilinmemekle birlikte, üreme davranışının mevsimsel olduğu öne sürülmekte, sıcaklık ve enlem farklılıklarına bağlı olarak çeşitlilik gösterdiği savunulmaktadır (13).

2.4. ETYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Ektopik implantasyondan sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Dört ana olasılık, zigotun geçişinde anatomik bir tıkanıklık, anormal bir konseptus, tubal motiliteden sorumlu mekanizmalardaki anormallikler ve zigotun transperitoneal migrasyonudur. Fallop tüpünün anatomik distorsiyonu ve obstrüksiyonunun çoğu ektopik implantasyondan sorumlu olduğuna inanılmaktadır (17, 27). Obstrüksiyon pelvisin inflamatuvar hastalıklarından (PID), salpingitis isthmica nodosa, tubal endometriozis veya cerrahi sonrası fibrozisten kaynaklanabilir (30). Endosalpinksin skarlaşması, zigotun sıkışabileceği divertikül oluşumuna veya tüp geçişinin basit tıkanmasına yol açabilir. Anatomik bir nedenin katkısına destek ise, ektopik gebelik vakalarının %30-50'sinde geçmiş enfeksiyonun histolojik ve büyük kanıtlarının gösterilmesidir (27-30). Fonksiyonel nedenlerin içinde, kusurlu bir konseptus, fallop tüpünün motilitesindeki anormallikler veya transperitoneal migrasyon sayılmaktadır (27).

Anormal bir konseptus teorik olarak ektopik bir bölgede erken implantasyonun kusurlu yerleşimine neden olabilir. Bu olasılık, ektopik gebeliklerin kromozomal yapısı incelenerek araştırılmıştır. Bir vaka kontrol çalışmasında, tekrarlayan spontan düşük öyküsü olan kadınlarda ektopik gebelik riskinin (anne yaşı ve pariteye göre ayarlandıktan sonra) dört kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (27).

Bazı ektopik gebelik vakalarının endokrin anormalliklere bağlı olabileceği şüphesi, ovulasyon indüksiyonu için sadece progesteron içeren hap, rahim içi araç, veya insan menopozal gonadotropinleri kullanan hastalarda bir ilişki olduğunu öne süren klinik

gözlemlerden kaynaklanmaktadır. İnsan menopozal gonadotropinleri ile hiperstimülasyon vakalarında kaydedilen yüksek östrojen seviyelerinin tubal transportu engellediği öne sürülmüştür. Alternatif bir açıklama, artan sayıda yumurtanın serbest bırakılması (süperovülasyon) hiperstimüle hastalarda ektopik implantasyon riskinde artışa neden olur. Buna karşılık, yoğun egzersiz ve diyet düzenlerinin ardından normalin altında östrojen seviyelerinin, günümüzün sağlık konusunda daha bilinçli toplumunda artan ektopik oranlara katkıda bulunduğu varsayılmıştır (17, 27,28).

Ektopik gebeliğin ana risk faktörleri, farklı kültürel ve sosyal özellikler nedeniyle çeşitli ülkelerde farklıdır. Ektopik gebeliğin ana risk faktörlerinin belirlenmesi, hızlı bir teşhise ve önleme stratejilerinin iyileştirilmesine yol açar. Önceki ektopik gebelik, geçirilmiş pelvik cerrahi, ovulasyon indüksiyonu, intrauterin araç (RİA) kullanımı, pelvik inflamatuvar hastalık (PID) öyküsü ve gebe kalma anında sigara kullanımı dahil olmak üzere ektopik gebelik için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (30,31).

RİA yüksek etkinlik ve güvenliği, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle uzun etkili geri dönüşümlü kontrasepsiyonun en yaygın kullanılan yöntemidir. RİA, dünya çapında en yaygın kullanılan geri dönüşümlü kontrasepsiyon yöntemidir ve ülkeye bağlı olarak <2 ile >%40 aralığında olmak üzere, kadın kontraseptif kullanıcılarının ortalama %23'ü tarafından kullanılmaktadır (31). Yerinde RİA olan hamilelik, RİA'sız hamilelikten daha sık ektopiktir. Nedenleri incelendiğinde; birincisi, rahim boşluğunda RİA'nın varlığının neden olduğu fallop tüplerinin tahrişi, yumurtanın rahim içine girmesini engelleyebilir. İkincisi, RİA ektopik gebeliği değil, yalnızca intrauterin gebeliği önleyebilir. Üçüncüsü, RİA yerleştirme yoluyla getirilen bakteriler, ektopik gebelik riskini artıran Fallop tüpü enfeksiyonuna neden olabilir. RİA kullanıcıları arasındaki bu risk, kullanmayanlara göre 2,94–4,5 kat daha fazla olarak belirtilmektedir (30,31).

Tablo 1: Etiyolojide Rol Oynayan Faktörler (33)

Mekanik Faktörler	Fonksiyonel Faktörler
• Salpenjit; özellikle endosalpenjit • Peritubal yapışıklıklar; PID, endometriozis • Tubal gelişim bozuklukları; divertikül, aksesuar ostium, hipoplazi vb. • Önceki ektopik gebelik • Önceki tüp operasyonları veya tüp sterilizasyonundan sonra • Önceki pelvik cerrahi; özellikle sezaryen, tubal maligniteler	• Müllerian gelişimsel bozukluklar • Menstrüel reflü • Tubal motiliteyi etkileyen hormonal değişiklikler (sadece progesteron içeren OKS kullanımı, ovulasyon sonrası yüksek doz östrojen kullanımı (ertesi gün hapı), luteal faz defekti) • Yardımcı üreme teknikleri (ovülasyon indüksiyonu vb.) • Anormal embriyo • Sigara İçme • Vajinal duş

Ektopik gebelik için risk faktörleri arasında salpenjit öyküsü, intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı veya tüp ligasyonu ile, vasküler kollaps, pelvik ağrı, izole rektal veya sırt ağrısı, amenore, anormal âdet kanaması, omuz ağrısı, senkop, servikal veya adneksiyal hassasiyet, adneksiyal kitle, anemi ve lökositoz gibi semptomların veya geçmiş verilerin hiçbir kombinasyonu ektopik gebelik için tanısal değildir (18,26).

Teşhisi daha da zorlaştıran bir durum da ektopik gebeliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde normal bir adet öyküsü olmasıdır. İdrarda gebelik testi bazen negatif olabilir (26).

Ektopik gebelik riskini değiştiren faktörler arasında;

- (1) önceki ektopik gebelik
- (2) infertilite tedavisi (örneğin, tüp bebek tedavisi)
- (3) önceki pelvik enfeksiyon (örneğin, pelvik inflamatuvar hastalık ve rüptüre apendiks)
- (4) önceki tuba cerrahisi (ör. tuba ligasyonu veya oklüzyonu)

(5) ileri anne yaşı

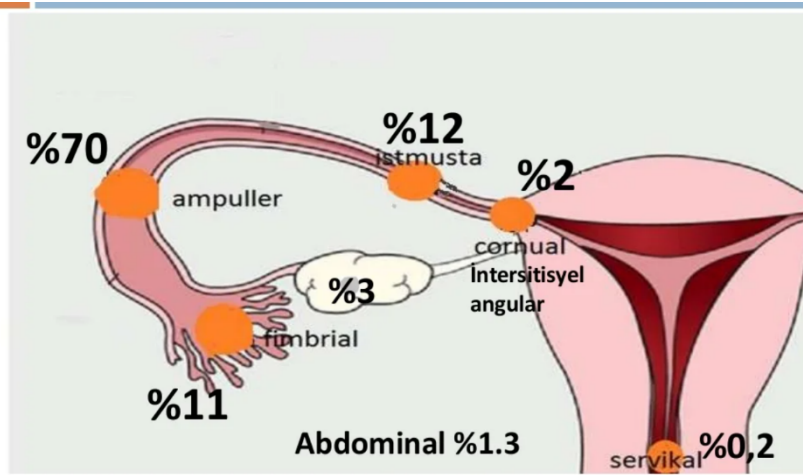
olmakla birlikte, ektopik gebeliği olan hastaların üçte biri tanımlanabilir risk faktörlerine sahip değildir.

RİA bulunan kadınlarda, ektopik gebelik riski genel popülasyona göre daha düşüktür; 1000 kadın yılı başına 0 ila 0,5'tir. Ancak, RİA varken hamileliğin meydana gelmesi gibi nadir durumlarda, ektopik olma olasılığı artmaktadır. Bu nedenle, amenore, karın ağrısı veya düzensiz vajinal kanama ile başvuran üreme çağındaki tüm kadınlarda yüksek şüphe indeksini sürdürmek kritik önem taşımaktadır (24). Daha önce ektopik gebeliği olan kadınların tekrarlama riski genel popülasyona göre 10 kat daha fazladır. Bir ektopik gebelikten sonra, iki veya daha fazla ektopik gebelik geçirmiş kadınlarda nüks olasılığı %10 ile %15 olup %25 oranında artış göstermektedir (18). Jacob ve ark.ı çalışmalarında depresyon, anksiyete, uyum bozukluğu ve somatoform bozukluk gibi ruh sağlığı bozuklukları tanısı alan kadınlarda ektopik gebelik riskinde artışın 1.8 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (25). Bu bulgu ile, kronik pelvik ağrı, endometriozis, tekrarlayan düşükler vb. öyküsü olan kadınlarda artan psikiyatrik bozukluk oranlarının etkisinin olabileceği ya da bu tür bozuklukları tedavi etmek için kullanılan ilaçların fallop tüpü yoluyla embriyo taşınmasını bozmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir (18,25).

2.5. PATOFİZYOLOJİSİ

Ektopik gebeliklerin gelişiminden sorumlu mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İleri sürülen mekanizmalar arasında zigot nakli sırasında tıkanma, anormal konsepsiyon, tubal motilite bozuklukları ve transperitoneal migrasyon yer almaktadır (32,40). Tubal ektopik gebeliklerin yaklaşık %50'sinde tubanın fimbria ve mukozal kısmında hasar görülmektedir (33) (Şekil 2).

Şekil 2: Yerleşimine Göre Ektopik gebelik Tipleri



Kaynak: Candemir A. Erken gebelik kayıpları ve ektopik gebelik. <https://www.slideshare.net/aytaccandemir/erken-gebelik-kayıplar-ve-ektopik-gebelik>

Doğal olan ve In vitro Fertilizasyon ve Embriyo transferi (IVF-ET) sonrasında oluşan tubal gebelikler aynı tubal risk faktörlerini taşıdıkları için ektopik gebelik patogenezinde tubal hasarın baskın bir rolü olduğu düşünülmektedir (35,36). EG'nin patofizyolojisine ilişkin, tüp implantasyonunun ana nedeni embriyonik hasar ve uterin faktörler olmasına rağmen tubal hasara ilişkin de nedenler söz konusu olabilir. Tubal fonksiyon bozukluğu, tubal taşıma mekanizmalarındaki değişikliklerden ve Fallop tüpünde normalde blastosist implantasyonunu engelleyen moleküllerin anormal ekspresyonundan kaynaklanır. Bununla birlikte, embriyonun Fallop tüpü boyunca geçişinin meydana gelmediği IVF-ET sonrası EG durumunda, embriyonun ektopik implantasyonundan önce intrauterin implantasyonu önleyen ek faktörlerin olması gerekir. Doğal ve IVF-ET sonrası tubal gebelikte yer alan mekanizmalar arasında ayırım yapmak zordur. Bir çalışma, implantasyon potansiyelinin bir belirteci olarak E-cadherin'i kullanmış, doğal ve IVF ektopik gebeliklerde tubal patolojiyi karşılaştırmıştır (37). EG'in içerdiği mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla biyolojik çalışma gereklidir.

IVF-ET sırasında EG için başka bir açıklama, kontrollü yumurtalık uyarımı (KOS) nedeniyle endometrium, Fallop tüpü ve embriyo arasındaki normal biyolojik etkileşimlerin başarısızlığını takiben meydana gelen ektopik implantasyon ile tubal fonksiyon ve endometrial

reseptivitenin bozulması ve ardından hormonal ortamda meydana gelen değişiklik olabilir. Bu nedenle, altta IVF yapan kadınlar hem tubal hastalık hem de IVF döngüsü sırasında süperovülasyonun tubal fonksiyon üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle EG riskinde daha fazla risk ile karşı karşıya kalabilirler (35,38,39).

2.6. KLİNİK SEMPTOMLAR ve BULGULAR

EG'nin semptomları, kısa süreli amenore (5-8 hafta), aralıklı, koyu renkli vajinal kanama (lekelenme) ve karın ve omuz ağrısı gibi akut olarak ortaya çıkabileceği gibi; ağrı, uzun süren amenore, alt karın ağrısı, sürekli vajinal kanama, dizüri, idrara çıkmada sıklık veya idrar retansiyonu ve rektal tenesmus atakları gibi kronik semptomlarla da kendini gösterebilmektedir (31). EG, özellikle rüptüre olmadan önce asemptomatik olabilmektedir (23). Bu durumda semptomlar apandisit, salpenjit, korpus luteum kisti rüptürü , abortus , yumurtalık torsiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu gibi diğer genitoüriner ve gastrointestinal bozuklukların semptomlarına benzer olabilmektedir. EG'in klinik sunumu, son normal adet döneminden ortalama dört ile sekiz hafta aralığında ortaya çıkmaktadır. Ultrason veya β -hCG değerlendirmesi yapılmadığında, aşırı vajinal kanama, yanlış düşük teşhisine neden olabilmektedir. Bulantı, kusma ve ishal EG'in daha nadir görülen semptomlarıdır. EG'de rüptür karında şişkinlik, hassasiyet, periton irritasyonu ve hipovolemik şok gibi daha ciddi sonuçlara neden olabilmektedir (41).

Ektopik gebeliğin patolojik mekanizmalarındaki farklılıklar hastalarda farklı semptomlar oluşmasına neden olabilmektedir. Asemptomatik tablodan hemodinamik olarak ciddi bir durumda veya ikisinin arasında bir yerde olabilir. Tipik klinik belirtiler karın ağrısı, amenore ve vajinal kanamayı içerir. Hastaların yaklaşık %50'si vajinal kanama ile, %50'si palpe edilebilen adneksiyal kitle ile ve %80'i ise abdominal hassasiyet ile başvurmaktadır (Tablo 2) (42).

38 derece ve üzeri ateş, hastanın semptomlarının enfeksiyona bağlı olduğunu düşündürmelidir. Yüksek ateş genellikle beklenmez, fakat hemoperitoneuma bağlı olarak ılımlı bir ateş yükselmesi görülebilir (13).

Tablo 2: Ektopik Gebelik Belirtileri

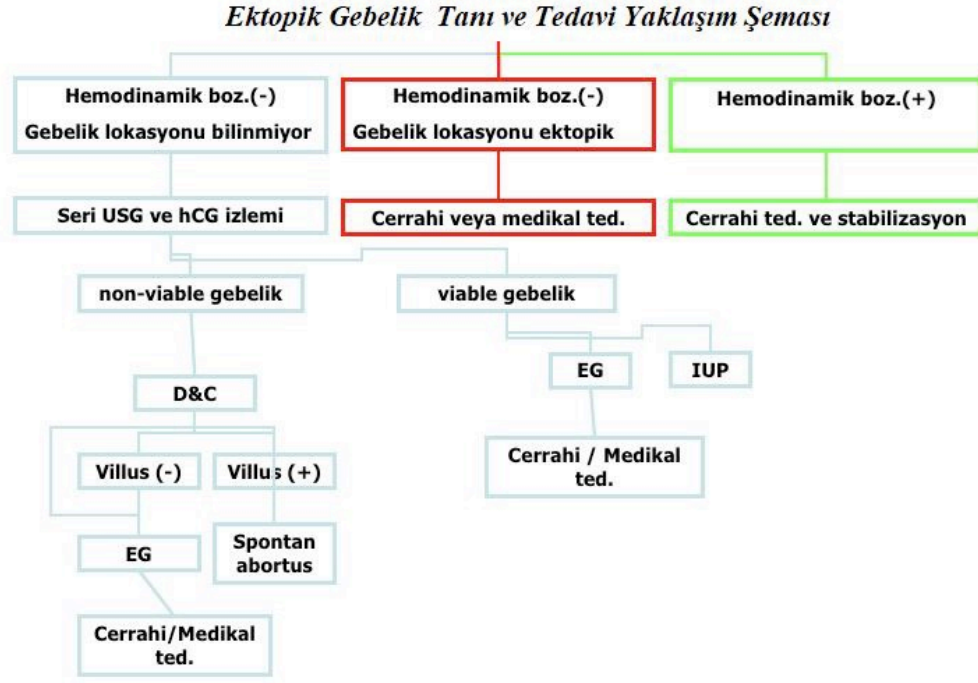
Belirti	Belirti ile Başvuran Ektopik Gebelikler Arasında %
Abdominal ağrı	90-100
Amenore	75-95
Vaginal kanama	50-80
Halsizlik, bayılma	20-35
Defekasyon isteği	5-15
Gebelik belirtileri	10-25
Parça şeklinde kanama	5-10
Adneksiyel duyarlılık	75-90
Abdominal duyarlılık	80-95
Adneksiyel kitle	50
Uterusta büyüme	20-30
Ortostatik değişiklikler	10-15
Ateş	5-10

Görük NY. Ektopik Gebeliklerde MTX ile Tedavi Sonuçları ve Tubal Pasaj Kontrolü. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2009, İstanbul

2.7. TANI YÖNTEMLERİ

EG’de ilk belirtiler birinci trimesterde kanama ve karın ağrısı olsa da, bu semptomlar ilk tanılama için yeterli değildir. Serum β -hCG ve progesteron düzeylerinin yanı sıra vajinal ultrasonografi teknikleri ile başvuru şikayetlerinin desteklenmesi gerekmektedir. Serum β -hCG ve progesteron düzeyleri tek başına hamileliğin nerede geliştiğini söyleyemez, ancak hastaların izlemine yardımcı olabilir (13,43). (Şekil 3)

Şekil 3: Ektopik Gebelik Tanı ve Tedavi Yaklaşım Şeması



Tanyeri U. Ektopik Gebelikte Tek Doz MTX Tedavisinin Başarısını Öngörmeye Tedavi Öncesi B-Hcg Düzeyi ve 24 Saat İçerisindeki B-Hcg Değişiminin Önemi. Tıpta Uzmanlık tezi, 2020, İzmir

2.7.1. Klinik Belirtiler/öykü/ Fiziksel Muayene

EG genelde fallop tüpünde (> %95), özellikle ampullada (distal kısım) (%70) meydana gelir (44). İsthmus (orta kısım) (%12) ve fimbriada (%11) yerleşim daha azdır. Nadiren, servikste (<%1), abdomende (%1) veya overde (%3) büyüyebilir (45,46). EG şüphesi olan hastada öykü önemlidir. Üreme çağındaki tüm kadınlarda gebelik yaşının belirlenmesi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi için menstrüel ve obstetrik anamnez alınmalıdır. EG’de en sık karın ağrısı, vajinal kanama veya her ikisi ile başvuru olabilir (47). Ancak bu şikayetler aynı zamanda, başarısız bir gebeliğin ve/veya anormal şekilde yükselen β - hCG düzeylerinin en yaygın nedeni olan düşük (abortus) belirtileri de olabilmektedir. Ruptüre EG’de de bu belirtiler erken evrede karşımıza çıkabilmektedir. İkincisi, hemodinamik instabilite ve devam eden

kanamayı ele almak için acil cerrahi müdahale gerektiren akut karın ile başvuru olabilir (45). Bu nedenle ilk fiziksel muayene, hamileliğin doğrulanmasını (idrar veya serum β - hCG testi yoluyla) ve yerleşim yerini belirlemek için bir transvajinal ultrasonu (TVUS) içermektedir (47,48).

2.7.2. Laboratuvar Bulguları

2.7.2.1. Serum β -hCG konsantrasyonu

Seri kantitatif serum β - hCG testi, mevcut gebeliğin ektopik olup olmayacağını belirlemede yardımcı olabilir. Normal bir gebelikte, β - hCG seviyesi ilk 4 hafta ani bir şekilde yükseliş gösterir. 10. gebelik haftasına kadar daha yavaş bir artış izler ve sonunda sabit bir seviyede devam eder (49). Normal intrauterin gebeliklerin çoğunda, β - hCG seviyesi yükseliş eğilimindedir (48). β -hCG seviyesi her 48 saatte neredeyse ikiye katlanmalıdır. 48 saat boyunca serum düzeylerinin normal olarak iki katına çıktığının gösterilmesi, fetal canlılık tanısını destekler, ancak EG'yi dışlamaz. Ayrıca embriyo transferinden sonraki 12. günde β -hCG eşik değerlerinin klinik gebeliğin son tipini tahmin etmede yararlı olduğu belirtilmektedir (43). EG için belirtilen eşik değeri olan 91 IU/L'nin duyarlılığı %82,7, özgüllüğü ise %71,1 olarak belirtilmektedir (32,43). Seri β - hCG ölçümleri yapılırken, %5 ila %10 arasında olabilen testler arası değişkenlik için bile riskin en aza indirilmesi için aynı laboratuvarın kullanılması önemlidir (48).

Azalan β - hCG seviyeleri, gebeliğin başarısız olduğunu düşündürür, ancak kesenin yerleşim yerini göstermez. Herhangi bir intrauterin gebelik doğrulanmadıysa, çok düşük β - hCG seviyelerinde bile rüptüre EG olası olduğundan, hastalar yakından izlenmelidir (49). 1980'lerden elde edilen kanıtlar, görünür bir hamilelik olmaksızın 1000 ila 2000 IU/L'lik β - hCG 'nin ektopik olarak kabul edilebileceğini ileri sürmektedir (50). Çoğu ektopik gebelik asla 2000 IU/L düzeyine ulaşmayacağından veya bu eşikten önce rüptüre olabileceğinden, β - hCG

'nin nonspesifik olabileceği artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Tersine, çoğul gebeliği olan kadınların β -hCG seviyeleri, tek bir gebeliği olan kadınlara göre daha yüksektir ve 2000 IU/L'yi ayırıcı bir değer olarak kullanmak bu tür gebelikler için doğru olmayabilir (44).

2.7.2.2. Serum Progesteron Konsantrasyonu

β -hCG konsantrasyonlarının aksine, serum progesteron (P) seviyeleri gebeliğin ilk 8-10 haftasında stabildir (31). 25 ng/ml'nin üzerindeki değerler %97,5'lik bir duyarlılıkla EG'İ dışlarken, 5 ng/ml'nin altındaki değerler ise gebeliğin sağlıklı olmadığını göstermektedir. 5 ng/ml'nin altındaki progesteron değerleri %70-90 duyarlılık ve %30-99 özgüllük ile EG için gösterge kabul edilmektedir (51).

Progesteron hormonu, dış gebelik riskini gösterirken, dış gebelik ile canlı olmayan intrauterin gebelik arasındaki farkı gösteremez (52). Serum Progesteron ölçümü, hamile kadının ektopik gebelik açısından yüksek risk altında olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir (51). Serum Progesteron testi, β -hCG ve transvajinal ultrason yapıldıktan sonra tanı kesin olmadığında seçilmiş hastalarda faydalı olabilir (31).

2.7.2.3. Serum Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Konsantrasyonu

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), endometrium, desidua ve trofoblastta vasküler büyüme, yeniden şekillenme ve geçirgenliğin yanı sıra embriyodaki vasküler gelişim sırasında modülatör olarak görev yapan güçlü bir anjiyojenik faktördür (31). EG'de , uterus kadar kanlanma olmamasına rağmen tubal kanala implantasyon sonucu anjiyogeneze bağlı olarak vasküler endotelyal büyüme faktörü artar (53). İnflamatuvar parametreler, interlekin (IL)-6 ve 8 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa da EG' de yükselir. Tüm bu belirteçler inflamasyon süreci ile ilişkilidir. Ancak halen EG tanısında primer olarak kullanılmamaktadır (31,54).

2.7.2.4. Serum Kreatin Kinaz (CK) Konsantrasyonu

Literatürdeki çalışmalar, yüksek kreatin kinazın (CK) EG tanısı için bir araç olabileceğini belirtmektedir (31,55,56). Ektopik odak, tubal kanalı işgal ederek düz kas hasarına neden olur ve bunun sonucunda kreatin kinaz yükselir. Sonuç olarak, EG sırasında artmış serum CK aktivitesi normaldir (54).

2.7.2.5. Trans-vajinal Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi (TVUS), duyarlılığı %90'ın altında olan EG'nin teşhisi için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Teşhis, intrauterin bir gebeliğin görüntülenememesinden ziyade ektopik bir kitlenin görselleştirilmesine dayanır. Bazı bulgular EG'nin varlığını düşündürebilir, ancak tanısız değildir. Douglas boşluğu içinde ekojenik olmayan sıvı olabilir. Douglas boşluğu içindeki ekojenik sıvı, rüptüre bir EG veya tubal düşüklere sekonder hemoperitonumu düşündürebilir, ancak aynı zamanda hemorajik over kisti rüptüründe de bu görüntü elde edilebilir (31,48,49).

Transvajinal ultrason, erken ilk trimesterdeki gebeliklerin görüntülenmesi için en uygun yöntemdir. Normal bir gebelikte, 5. gebelik haftasında (gebe kaldıktan 3 hafta sonra), çapı 2 ila 5 mm olduğunda bir gebelik kesesi görülür (50). Bunu takiben, gebelik kesesi içinde gelişen en erken yapı yolk kesesidir ve normalde 5 hafta 5 günlük gebelikte görülür (48). Transvajinal ultrasonda intrauterin gebelik (gebelik kesesi artı yolk kesesi veya embriyo) varlığı, nadir görülen heterotopik bir senaryo dışında ektopik gebelik tanısını etkili bir şekilde ortadan kaldırır. (45).

Bununla birlikte, yüksek çözünürlüklü ultrasonda bile, ultrasonun tek başına kesin olması için yeterli olması nadirdir. Yolk kesesi olmadan, intrauterin gebelik doğrulanamaz ve klinisyenler psödosak- desiduanın dökülmesinin neden olduğu endometriyal kavitede sıvı toplanması anlamına gelebileceğinden 7 ila 14 gün içinde bir takip ultrasonu yapılmalıdır

(48,50). Transvajinal ultrason, yolk kesesi/embriyo içeren ekstra uterin gebelik kesesi görünürse ektopik gebeliği kesin olarak teşhis edebilir (44). Bununla birlikte, çoğu ektopik gebelik, görüntülemeye bu kesin özelliklerden yoksundur ve sıklıkla yumurtalıklardan ayrı, homojen olmayan bir adneksiyal kitle olarak tanımlanır (48). Adneksiyal bir kitle, bir kist, korpus luteum veya bağırsağı da temsil edebilir (44,48).

Hemoperiton varlığı (ekojenik intraperitoneal sıvı) ve renkli doppler üzerinde bu kütlenin çevresinde (“ring of fire” bulgusu) plasental kan akışı tanıya yardımcı olabilir (45).

2.8 AYIRICI TANI

Erken gebelik komplikasyonları ektopik gebelik ile karıştırılabilir. Gebeliğin erken evrelerinde vajinal kanama sık görülen bir bulgudur. Hamilelikle ilgili olmayan birçok hastalık da dış gebelik belirtileriyle kendini gösterebilmektedir (13). β -hCG düzeyi bu tanıları dışlamak için kullanılmaktadır. Yumurtalık kistlerinin torsiyonu da akut batına bağlı ektopik gebelik ile ayırıcı tanıya dahil edilebilir. Torsiyone bir yumurtalık kistinin oluşturduğu kitle USG ile net olarak ayırt edilebilirken, ektopik gebelik kitlesinin sınırlanması genellikle daha zordur. Ektopik gebeliğin aynı zamanda akut salpenjit, pyosalpenks ve tubaovaryan apse gibi pelvik enfeksiyonlardan ayırdedilmesi önemlidir (13,44).

2.9 TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Ektopik gebeliğin yönetimi, semptomların klinik olarak çözülmesi, idrarda gebelik testi negatif veya serum β -hCG negatif olana kadar yakın takibi içermektedir.

2.9.1 Tıbbi Tedavi

Ektopik gebeliğin tedavisinde en yaygın seçenek olan MTX ilk kez 1982 yılında kullanılmıştır (13). MTX, gelişmekte olan bir embriyonunki gibi hızla çoğalan hücreleri etkileyen ve DNA replikasyonunu önleyen bir folat antagonistidir (Tek doz. MTX vücut yüzey

alanına göre (50 mg/m²) intramüsküler olarak uygulanır. Etkinliği, tedavi sonrası 4. ve 7. günlerde seri β -hCG ölçümleri ile, daha sonra çözülene kadar haftalık olarak değerlendirilir (Tablo 3). Tedaviden sonraki 4. ve 7. günler arasında β -hCG seviyesinde %15'ten daha az bir azalma, ikinci doz MTX dozu gerektirir. MTX karaciğer fonksiyonunu etkileyebileceğinden normal karaciğer fonksiyon testleri ile izlem gereklidir (13,44) (Tablo 4).

Tablo 3 : Tek Doz Metotraksat Tedavi Tablosu

Tedavi Günü	Laboratuvar Değerlendirme	Uygulama
Tedavi öncesi	β -hCG,hemogram,karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, kan grubu ve Rh tayini	Rh negatif ise Anti-D uygulanmalı
1	β -hCG	MTX 50 mg/m ² IM
4	β -hCG	
7	β -hCG,hemogram,karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin	MTX 50 mg/m ² IM Eğer 4.ve 7.günler arası β -hCG azalması <%15 ise ikinci doz uygulanır
Haftalık	Serum β -hCG (negatif olana kadar)	

Tablo 4: Tekrarlayan Doz MTX Tedavi Tablosu

Tedavi Günü	Laboratuvar Değerlendirme	Uygulama
Tedavi Öncesi	β -hCG,hemogram,karaciğer fonksiyon testleri,kreatinin, kan grubu ve Rh tayini	Rh negatif ise Rhogam uygulanmalı
1	β -hCG	MTX 50 mg/m ² IM
2		LEU (Folinik asit) 0,1 mg/kg IM
3	β -hCG	Eğer 1.ve 3.günler arası β -hCG <%15 ise MTX 50 mg/m ² IM uygulanır. Eğer >%15 ise, tedavi durdurulur ve izleme geçilir
4		LEU (Folinik asit) 0,1 mg/kg IM
5	β -hCG	Eğer 3.ve 5.günler arası β -hCG <%15 ise MTX 50 mg/m ² IM uygulanır. Eğer >%15 ise, tedavi durdurulur ve izleme geçilir
6		LEU (Folinik asit) 0,1 mg/kg IM
7	β -hCG	Eğer 5.ve 7.günler arası β -hCG <%15 ise MTX 50 mg/m ² IM uygulanır. Eğer >%15 ise, tedavi durdurulur ve izleme geçilir
8		LEU (Folinik asit) 0,1 mg/kg IM
Haftalık	Serum B-HCG (negatif olana kadar)	

Başvurudaki β -hCG seviyesi, tek doz MTX enjeksiyonunun tedavi başarısı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Çoğu kılavuz, β -hCG düzeyi 5000 IU/L'nin altında olan kadınlarda ektopik gebeliği tedavi etmek için MTX kullanılmasını önermektedir. Ektopik kütle > 3.5 cm ve transvajinal ultrasonda fetal kalp atışı varlığı gibi diğer faktörler, daha gelişmiş bir embriyoya işaret edebileceğinden, ve ektopik rüptür riskinin arttığını gösterebileceğinden, tıbbi tedavinin kullanımına kontrendikasyon olarak kabul edilir. Ancak, bu önerileri destekleyecek çok az veri mevcuttur (44,45,48).

Tekrarlayan Doz MTX tedavisi, 4 doz MTX'ın parenteral verilmesini ve her bir dozdan 24 saat sonra leukovarin yapılmasını içerir. Seri β -hCG ölçümleri yapılır. β -hCG değeri, bir önceki değerden %15 oranında bir düşüş göstermez ise (0.gün ile 1.gün arasında veya 1.gün ile 3.gün arasında), ek doz MTX ve leukovarin verilir. İki gün sonra tekrar β -hCG düzeyine bakılır. En fazla 4 doz tedavi verilir ve serum değerleri ölçülemeyinceye kadar β -hCG düzeylerinin haftalık takibi yapılır (13) (Tablo 4).

MTX'in bulantı, ishal, stomatit ve konjonktivit dahil olmak üzere yan etkileri olabilir (44). Anafilaksi, pulmoner hasar ve miyelosupresyon gibi ciddi komplikasyonlar da literatürde bildirilmiştir (45,48). Hastalara ayrıca MTX fonksiyonunu inhibe ettiği için folat içeren takviyeleri kesmeleri tavsiye edilmelidir (45). Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar böbrek kan akışını azaltarak ilacın renal klirensini azaltabilirler (48).

Hepatotoksik ilaçların kombine etkisini önlemek için MTX tedavisi sırasında alkolden kaçınılmalıdır. Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, akciğer hastalığı, hematolojik fonksiyon bozukluğu, immün yetmezlik veya peptik ülser hastalığı olan veya emziren hastalara MTX uygulanmamalıdır. Bunun ayaktan tedavi olduğu ve dış gebeliğin tedavi sırasında rüptüre olabileceği göz önüne alındığında, hastaları rüptüre dış gebelik belirtileri konusunda bilgilendirmek de önem taşımaktadır.

2.9.2. Cerrahi Yönetim

Gelişmiş laparoskopik teknikler ile minimal invaziv cerrahi, ektopik gebeliğin tedavisinde altın standart haline gelmiştir. Laparoskopik cerrahi laparotomiye göre daha güvenli, daha hızlı, daha ucuz ve daha estetik bir seçenek sunmaktadır (45,58). İyileştirilmiş operatör deneyimi ile stabil ancak semptomatik ektopik gebelikler bile laparoskopi ile yönetilebilir, bu da daha hızlı hemostaz ve daha iyi hasta sonuçları ile sonuçlanabilir (48). Bununla birlikte, laparotomi bazen hemodinamik olarak stabil olmayan vakalarda kullanılır, çünkü büyük bir kanamayı yönetirken daha iyi alan görselleştirmesi sağlayabilir (45).

Tubal gebelikleri tedavi etmek için iki laparoskopik teknik mevcuttur: ektopik gebeliği içeren fallop tüpünün çıkarıldığı salpenjektomi ve ektopik kitlenin çıkarılmasından sonra etkilenen fallop tüpünün korunduğu salpingotomi teknikleridir. Tedavi başarısı, gelecekteki doğurganlık ve salpenjektomiye karşı salpingotomi tedavisi sonrası tekrar ektopik gebelik riski hakkında devam eden tartışmalar vardır (58).

2.9.2.1 Salpenjektomi ve Salpingotomi

Tubal gebeliği olan ve sağlıklı bir karşı tüp olan kadınlar için ektopik kitle kalıcılığı riskini en aza indirmesi ve gelecekteki doğurganlığın devam ettirilmesi nedeniyle salpenjektomi uygun bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, karşı taraf tubal patolojisi olan veya kontralateral tüpü olmayan kadınlar için, doğal gebe kalma potansiyelini sürdürmek istiyorlarsa salpingotomi ile konservatif tedavi düşünülmelidir (57). Farklı cerrahi prosedürlerden sonra ektopik gebelik nüksü oranlarına ilişkin veriler hala çelişkilidir (58).

2.9.2.2. Milking (sağma) Yöntemi

Tubal herhangi bir insizyon yapılmadan gebelik ürünü sağılarak fimbrial uçtan dışarı çıkarılır. Bu yöntem sonrasındaki en önemli sorun, trofoblastik dokunun yetersiz çıkarılması sonucu artmış persistan riskidir (13).

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 01.01.2018 ile 01.05.2021 tarihleri arasında başvuran ve ektopik gebelik tanısı alan hastalardan MTX tedavisi uygulanan hastaların verileri incelenerek yapılmıştır.

Çalışmanın etik onayı 15.10.2021 tarihinde 2021/10-37 sayı no ile T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik ve Araştırma Hastanesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurul kararı ve 22.12.2021 tarihinde 112-21 karar nosu ile İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan alınmıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne göre planlanmış retrospektif bir çalışmadır.

3.1. Çalışmanın Örneklemi

Çalışmaya ektopik gebeliğin tanısı konulan ve tek doz MTX protokolü uygulanan hastaların tamamı alınmıştır. Tek doz MTX tedavisi, hastanın EG tanısı aldığı 1. günde IM yol 50mg/m^2 olarak yapılmıştır. Hastalardan β -hCG ölçümü tedavinin 4. ve 7. gününde tekrarlanmış, β -hCG değerinde %15'ten az düşme olan hastalarda tedavi başarısız olarak kabul edilmiş ve 2. Doz MTX tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalar β -hCG değerleri negatif ($<5\text{mIU/ml}$) olana dek takip edilmiştir. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı kabul edilen hastalar (4. ve 7. Günde serum β -hCG değerinde %15 veya daha fazla düşme olan) ile tek doz MTX tedavisi başarısız olup 2. doz MTX tedavisi gereken ve/veya cerrahi tedavi endikasyonu olan hastalarda, bağımsız değişkenler ile 1. ve 4. gün serum β -hCG değerlerinin yüzde olarak değişiminin tedavi başarısını öngörmedeki rolü karşılaştırılmıştır.

3.2. Çalışmanın Hipotezi ve Değişkenleri

H0: Ektopik gebelik tanısıyla izlenen hastalarda tek doz MTX tedavisinde başarıyı 1.ve 4. gün β - hCG değerlerinin yüzdelik farkıyla birlikte hastanın sosyo-demografik özellikleri ve kliniksel değerlendirmeleri de etkiler.

H1: Ektopik gebelik tanısıyla izlenen hastalarda tek doz MTX tedavisinde başarıyı 1.ve 4. gün β - hCG değerlerinin yüzdelik farkı , hastanın sosyo-demografik özellikleri ve kliniksel değerlendirmeleri de etkilemez.

Çalışmanın bağımlı değişkeni; 1. ve 4. gün serum β -hCG değerlerinin yüzde olarak değişimi.

Çalışmanın bağımsız değişkenleri; hastaların sosyo-demografik özellikleri (yaş, kilo, boy, VKİ, sigara kullanımı, gebelik sayısı, doğum sayısı, abortus ve küretaj sayısı, ektopik gebelik öyküsü, ağrı şikayeti, vajinal kanama şikayeti, USG ve fizik muayene bulguları (endometrium kalınlığı, douglas boşluğunda serbest sıvı varlığı, EG ile uyumlu kitle görünümü ve boyutları, kanama varlığı, rüptüre olma durumu, fetal kalp atımı varlığı, β - hCG negatifleşme süresi) olarak belirlenmiştir.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- EG tanısı alıp MTX tedavi endikasyonu olan hastalar
- Hemodinamik olarak stabil olan hastalar (taşikardi, hipotansiyon, hipotermi, filiform nabız bulgusu olmayan hastalar)
- Akut batın bulgusu olmayan hastalar ve batın içi kanaması olmayan hastalar (Abdominal muayene bulgusunda rebound'u olmayan, yaşamsal bulguları stabil olan hastalar)
- Rüptüre olmayan EG

3.3.2. Dahil edilmeme kriterleri;

- EG tanısı alıp başlangıç tedavisi olarak alternatif tedavi yöntemleri (laparoskopi, laparotomi) uygulanan hastalar
- Rüptüre EG olan hastalar
- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar
- Akut batın bulgusu veya batın içi kanaması olan hastalar
- Veri tabanındaki bilgilerine ulaşılmayan hastalar

Yukarıdaki kriterleri karşılayan tüm hastalara 1. günde 50 mg/m² tek doz IM MTX enjeksiyonu yapılmıştır. Serum β -HCG seviyeleri 4., 7. günlerde ve daha sonra haftalık olarak tekrarlandı. β -HCG, 4. güne kıyasla 7. günde %15 ve daha fazla düşerse, tedavi başarılı olarak kabul edildi. Ancak, β -HCG'de %15'lik bir düşüş gözlemlenmediyse ve hasta tıbbi tedavi için uygun bir aday olarak kaldıysa, 7. günde ikinci MTX dozu uygulandı.

3.4. Çalışmanın İstatistiksel Analizi

3.4.1. Örneklem Büyüklüğünün hesaplanması

Bu çalışmada örneklem büyüklüğü; Lee ve arkadaşlarının tubal gebelikte tıbbi tedavi başarısızlığı için risk faktörlerini inceledikleri çalışmalarında, medikal tedavisi başarılı olan hasta sayısı ile medikal tedavisi başarısız hastaların sayısının oranı 2 olarak bulunmuş ve bu çalışma referans alınarak yapılan G-Power güç analizinde örneklem büyüklüğümüz tek doz MTX tedavisi başarılı olan grupta: 111 hasta, tek doz MTX tedavisi başarısız olan grupta :46 hasta (opere olan 21 hasta ,ve ikinci doz MTX tedavisi yapılan 25 hasta) olmak üzere toplam 132 hastadır. Çalışmanın gücü %85, $\alpha=0,05$, etki büyüklüğü $d=0,5$ (medium) olarak

hesaplanmıştır [Lee JH, Kim S, Lee I, Yuna J, HyonYu B, Choi YS, Lee BS, Seo SK.(2018). A risk prediction model for medical treatment failure in tubal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 225:].

3.4.2. İstatistiksel Yöntemler

Ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisi başarılı olan hastalar ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ikili lojistik regresyon modeline dayalı olarak tahmin edilmiştir. Risk faktörlerin belirlenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında SAS (SAS Institute Inc. 2015. SAS® University Edition: Installation Guide for Windows. Cary, NC: SAS Institute Inc.) programından yararlanılmıştır.

İlk adım olarak, tek değişkenli analiz ile bağımsız değişkenler için kaba olasılık oranları (OR) hesaplanmıştır. Daha sonra, Caret paketi tarafından 10 kat 3 kez tekrarlanan çapraz doğrulama ile adım adım eleme yöntemine dayalı olarak çok değişkenli lojistik regresyon tahmin modeli uygulanmıştır. Potansiyel bir aşırı uyum probleminden kaçınmak için çapraz doğrulama tekniği kullanılmıştır.

Modelin tahmin performansı, eğri altındaki alan (AUC) metriği kullanılarak ROC analizi ile değerlendirilmiş, duyarlılık ve özgüllük noktalarının %95 güven aralıkları, ROC grafiğinde 0.1 aralıklarla hesaplanmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır.

IV. BULGULAR

Tablo 5: Hastaların Demografik Dağılımları (n=132)

DEĞİŞKENLER		Sayı	%
Yaş (yıl)(ort±ss)		30.6 ± 6.04	30.0 (26.0 - 34.0)
Ağırlık (kg)		66.1 ± 12.3	65.0 (58.0 - 73.0)
Boy (cm)		1.62 ± 0.0617	1.62 (1.58 - 1.65)
Vücut kütle indeksi		25.3 ± 4.72	24.9 (22.2 - 28.1)
Sigara kullanımı (%)	Var	42	(%32)
	Yok	90	(%68)
Gebelik sayısı	0	0	(% 0)
	1	26	(%20)
	≥2	106	(%80)
Doğum Sayısı	0	41	(%31)
	1	58	(%44)
	≥2	33	(%25)
Abortus Küretaj	0	81	(%61)
	1	36	(%27)
	≥2	15	(%12)
Dış gebelik öyküsü	Var	19	(% 14)
	Yok	113	(%86)
Ağrı	Var	78	(% 59)
	Yok	54	(% 41)
Vajinal Kanama	Var	85	(% 64)
	Yok	47	(% 36)
Odak	Var	126	(% 95)
	Yok	6	(% 5)
Odak ölçüsü ortalama (mm)		19.6 ± 8.56	20.0 (15.0- 23.3)
Fetal kalp atımı	Var	8	(% 6)
	Yok	124	(% 94)
Endometriyum kalınlığı (mm)		8.36 ± 3.72	8.00 (6.00 - 10.0)
Batında serbest sıvı	Var	56	(% 42)
	Yok	76	(% 58)
β-hCG Negatifleşme(gün)		32.1 ± 9.64	32.0 (27.0 - 38.0)
Rüptür varlığı	Var	21	(% 16)
	Yok	111	(% 84)
Yatış süresi		5.77 ± 2.82	5.00 (4.00- 8.00)
1. gün β-hCG (mIU/mL)		3190 ± 3450	1800 (1280- 3760)
4. günβ-hCG(mIU/mL)		3250 ± 3760	1930 (1200- 4500)
7. Gün Beta hCG(mIU/mL)		2610 ± 3410	1410 (752- 3400)
4.-7. Gün β-hCG değişim oranı (%)		42.0 ± 45.4	32.4 (10.1- 65.7)
Toplam		132	

Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri Tablo 5’de verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları 30.6 ± 6.04 yıl, ortalama ağırlıkları 66.1 ± 12.3 kg, boy ortalamaları 1.62 ± 0.06 m, vücut kitle indeksleri ise 25.3 ± 4.72 kg/m² olarak saptanmıştır. Hastaların %32’si sigara kullanmaktadır. Hastaların %44’ünün 1 kez doğum yaptığı, %31’nin ise hiç doğum yapmadığı saptanmıştır. Hastaların %14’ünde daha öncesinde EG öyküsü bulunmaktadır. Hastaların %59’u ağrı, %64’ü kanama şikayetiyle başvuru yapmıştır. Abortus-Küretaj öyküsü olan hasta oranı %39 ‘dur.

Hastaların %59’u ağrı, %64’ü kanama şikayetiyle başvuru yapmıştır. EG Odak ölçüm ortalaması 19.6 ± 8.56 mm olarak saptanmıştır. USG’de Fetal Kalp Atımı (FKA) pozitif saptanan hasta oranı % 6’dır. Hastaların endometrium kalınlık ortalamaları 8.36 ± 3.72 mm, batında serbest sıvı görüntülenmesi olan hasta oranı %42, β -Hcg seviye ortalamaları 32.1 ± 9.64 olarak saptanmıştır.

Rüptüre EG ile gelen hasta oranı %16, hastanede kalış süreleri ortalaması 5.77 ± 2.82 gün bulunmuştur.

Hastaların yatış sırasında β - hCG seviyeleri ölçülmüş; 1. gün β - hCG değeri ortalamaları 3190 ± 3450 mIU/mL , 4. gün β -HcG değeri ortalamaları 3250 ± 3760 mIU/mL, 7. gün β -HcG değeri ortalamaları 2610 ± 3410 mIU/mL saptanmıştır.

Aynı değişkenler 1. Doz MTX tedavisinden sonra opere olan 21 hasta dışlanarak yapılmış ve Tablo 8’te gösterilmiştir.

Tablo 6. II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Tek Değişkenli Karşılaştırmalar

DEĞİŞKENLER		Tek Doz (n=107)	iki Doz (n=25)	p
Yaş (yıl)(ort±ss)		31.2 ± 6.24	28.1 ± 4.38	0.016
Ağırlık (kg)		65.8 ± 12.2	67.3 ± 12.8	0.71
Boy (cm)		1.61 ± 0.0650	1.63 ± 0.0445	0.397
Vücut kütle indeksi		25.3 ± 4.61	25.5 ± 5.27	0.963
Sigara kullanımı (%)	Var	32 (30 %)	10 (40 %)	0.461
	Yok	75 (70 %)	15 (60 %)	
Gebelik sayısı	0	0 (% 0)	0 (% 0)	0.383
	1	24 (22 %)	2 (8 %)	
	≥2	83(%79)	23 (%92)	
Doğum Sayısı	0	36 (34 %)	5 (20 %)	0.618
	1	45 (42 %)	13 (52 %)	
	≥2	26(%24)	7 (%28)	
Abortus Küretaj	0	65 (61 %)	16 (64 %)	0.566
	1	28 (26 %)	8 (32 %)	
	≥2	14(%13)	1 (%4)	
Dış gebelik öyküsü	Var	13 (12 %)	6 (24 %)	0.229
	Yok	94 (88 %)	19 (76 %)	
Ağrı	Var	62 (58 %)	16 (64 %)	0.742
	Yok	45 (42 %)	9 (36 %)	
Vajinal Kanama	Var	67 (63 %)	18 (72 %)	0.516
	Yok	40 (37 %)	7 (28 %)	
Odak	Var	102 (95 %)	24 (96 %)	1
	Yok	5 (5 %)	1 (4 %)	
Odak ölçüsü ortalama (mm)		16.6 ± 5.76	20.3 ± 8.97	0.079
Fetal kalp atımı	Var	7 (7 %)	1 (4 %)	0.989
	Yok	100 (93 %)	24 (96 %)	
Endometriyum kalınlığı (mm)		7.97 ± 3.58	10.0 ± 3.90	0.014
Batında serbest sıvı	Var	44 (41 %)	12 (48 %)	0.688
	Yok	63 (59 %)	13 (52 %)	
β-hCG Negatifleşme(gün)		31.5 ± 9.07	34.2 ± 11.4	0.291
Rüptür varlığı	Var	19 (18 %)	2 (8 %)	0.37
	Yok	88 (82 %)	23 (92 %)	
Yatış süresi		5.87 ± 2.89	5.36 ± 2.51	0.375
1. gün β-hCG (mIU/mL)		2940 ± 3400	4250 ± 3540	0.018
4. günβ-hCG(mIU/mL)		2900 ± 3670	4770 ± 3840	0.002
7. Gün Beta hCG(mIU/mL)		2120 ± 3160	4760 ± 3670	<0.001
4.-7. Gün β-hCG değişim oranı (%)		51.0 ± 45.7	2.64 ± 8.88	<0.001
Toplam		107	25	

Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri ile MTX dozu ihtiyacı arasındaki ilişki Tablo 6’de gösterilmiştir.

Bu bulgulara göre, tek doz ve çift doz MTX uygulaması ile hastaların yaşı, endometrium kalınlığı, 1. Gün β - hCG değeri ortalamaları, 4. Gün β - hCG değeri ortalamaları, 7. Gün β - hCG değeri ortalamaları ve 4. Gün ile 7. Gün β - hCG değişim oranı arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). EG odak ölçüsü ise istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yaklaşmıştır ($p=0,079$).

Aynı değişkenler 1. Doz MTX tedavisinden sonra opere olan 21 hasta dışlanarak yapılmış ve Tablo 9’te gösterilmiştir.

Tablo 7. II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Majör Faktörlerin Belirlenmesi

MODEL	DEĞİŞKENLER	KATSAYILAR	STANDARD HATA	ODDS ORANI	Z	WALD TEST İSTATİSTİĞİ	P
TÜM DEĞİŞKENLER	Sabit	-2,91	2,96	0,05	- 0,98	0,97	0,33
	Yaş	0,13	0,05	1,14	2,50	6,23	0,01
	VKİ	-0,03	0,05	0,97	- 0,53	0,28	0,59
	Odak Ölçüsü (Ortalama)	0,10	0,04	1,11	2,29	5,24	0,02
	Endometrium Kalınlık	-0,20	0,07	0,82	- 2,78	7,73	0,01
	Dış Gebelik Öyküsü	1,14	0,69	3,13	1,66	2,75	0,10
	Ağrı	0,27	0,56	1,31	0,48	0,23	0,63
	Kanama	0,88	0,62	2,40	1,42	2,01	0,16
	Odak	0,74	1,45	2,09	0,51	0,26	0,61
	FKA	0,26	1,30	1,29	0,20	0,04	0,84
	MAİ	0,17	0,56	1,18	0,30	0,09	0,77
	Rüptür Varlığı	-0,54	0,88	0,58	- 0,61	0,38	0,54
FORMÜLE ALINAN ANLAMLI DEĞİŞKENLER	Sabit	-3,63	1,85	0,03	- 1,96	3,85	0,05
	Yaş	0,13	0,05	1,14	2,63	6,89	0,01
	Odak Ölçüsü (Ortalama)	0,10	0,04	1,10	2,68	7,20	0,01
	Endometrium Kalınlık	-0,21	0,07	0,81	- 2,97	8,83	<0,01
	Dış Gebelik Öyküsü	1,15	0,65	3,16	1,78	3,17	0,07
	Kanama	0,82	0,57	2,28	1,44	2,06	0,15

FKA:fetal kalp atımı,MAİ:intraabdominal sıvı,VKİ:vücut kitle indeksi

Çalışmaya alınan hastaların çift doz MTX ihtiyacı ile ilgisi olabileceği düşünülen değişkenlerin (Tablo 6’de $p<0,05$ bulunan değişkenler) çoklu, aşamalı lojistik regresyon model sonuçları Tablo 7’te gösterilmiştir.

Çoklu lojistik regresyon analizi ile tüm değişkenlerin (yaş, sigara, endometrium kalınlığı vs) MTX yapılma sıklığına etkileri aynı anda hesaplanmıştır. Bu etki hesaplanırken lojistik regresyon modelinde bağımsız değişkenlerin değerleri 1. ve 4. Gün β -hCG değişim oranlarına göre gerçek değerleri (ham değerleri) yerine tahmini (düzeltilmiş) değerleri ile modele yerleştirilmiştir. Bunun nedeni elde etmek istenilen tahmin modeli olan denklemin 1. ve 4. gün β -hCG değişim oranlarına göre formülize edilmesidir.

Çalışmadaki bağımsız değişkenlerin anlamlı olup olmadığını anlamak amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi adımsal teknikleri kullanılarak ileriye doğru eleme metodu ile yapılan

uygulama sonucunda 7 adımda (step) tüm değişkenler incelenmiştir ve anlamlı olanlar modelde kalmıştır. Bu anlamlı bulgulara göre MTX 2. dozuna etki eden moör risk faktörleri (değişkenler) yaş, odak ölçüsü, endometriyum kalınlığı, dış gebelik öyküsü ve kanama öyküsü olarak belirlenmiştir.

Formül ise;

“İndeks değeri (α) = -3,63 + 0,13*yaş + 0,10*Odak Ölçüsü -0,21*Endometrium Kalınlığı + 1,15*Dış Gebelik Öyküsü + 0,82*Vajinal kanama varlığı “ olarak saptanmıştır.

Modeldeki değişkenlerin birimleri farklı olduğu için (yıl,mm gibi) standart bir formülasyonda birimsiz değeri olan indeks elde edilmiş ve elde edilen katsayı değeri (indeks) lojistik regresyon fonksiyonuna konularak olasılık değeri saptanmıştır.

Lojistik regresyon fonksiyonu = $\exp(\alpha) / 1 + \exp(\alpha)$.

Bu olasılık değeri ve bu değerin Lojistik Regresyon analizinde p olasılık anlamlılık değeri kesme noktası 0,15915 olarak bulunmuştur. (Bu kesme noktası değeri tek doz MTX tedavisinden sonra opere olan hastaların da (n=21) dahil olduğu kesme noktasıdır.) Bu değerin ($p > 0,15915$) üstünde kalan olanlar ikinci MTX dozu gerekli olan hastalardır. Bu değerin ($p < 0,15915$) altında ise 2. Doz MTX ihtiyaç duyulmamaktadır.

Lojistik regresyon analizinde Wald değeri de değişkenlere ilişkin bir değerlendirme ölçütüdür. Wald ‘ın 2’den büyük değerler için önemli olduğu kabul edilmekle beraber Wald değeri büyüdükçe olasılık değeri (p) küçülür. Çalışmamızda model denkleminde kalan anlamlı olan her bir değişkene ilişkin Wald değerleri oldukça büyük değerlerdir ve her bir değere ilişkin p değeri $< 0,01$ ’dir.

Odds oranı risk katsayısı incelendiğinde kişinin yaşı 1 yıl ilerlerse kişinin 2. doz Metotreksat ihtiyaç duyma olasılığının 1,14 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Grafik 1: Tahmin Modelinin Tam Doğruluk Analiz ROC Grafiği

Performance Diagnostics ▼

Confusion matrix ▼

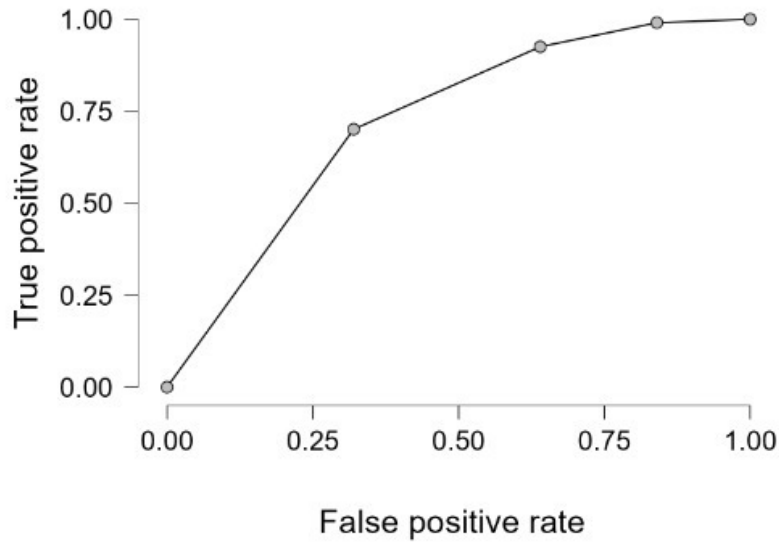
Observed	Predicted		Total
	1	2	
1	7	18	25
2	4	103	107
Total	11	121	132

Performance metrics

	Value
AUC	0.800
Sensitivity	0.963
Specificity	0.280
Precision	0.851

Performance plots

ROC plot



Grafik 1’de elde edilen tahmin modelinin tam doğruluk analizi gösterilmektedir. Bu grafik elde edilen indeks değeri ile olasılık değerinin grafiğidir. Bu analize göre testin duyarlılığı %96, özgüllüğü %28, tam doğruluk tahmini ise %85’tir. AUC değeri %80, AUC kesme noktası olasılık değeri 0,15915 olarak saptanmıştır.

Model denklemi kullanıldığında bu değerın üstünde bir değer sonucuna sahip hastalarda 2. Doz MTX kullanım gerekmektedir ve %96 olasılıkla karar doğru kabul edilmektedir. Belirlenen değerin (0,15915) altında bir olasılık hesaplanırsa 2. Doz MTX verilmesi uygun olmamaktadır

Tablo 8. Tek Doz MTX tedavisi alan Hastaların Demografik Dağılımları

DEĞİŞKENLER		Sayı	%
Yaş (yıl)(ort±ss)		30.7 ± 6.25	30.0 (26.0 - 34.0)
Ağırlık (kg)		66.1 ± 12.7	65.0 (57.0 - 74.0)
Boy (cm)		1.62 ± 0.06	1.62 (1.58 - 1.65)
Vücut kütle indeksi		25.4 ± 4.88	24.9 (22.1 - 28.1)
Sigara kullanımı (%)	Var	36	(32 %)
	yok	75	(68 %)
Gebelik sayısı	0	0	(% 0)
	1	21	(19 %)
	≥2	90	(%82)
Doğum Sayısı	0	32	(29 %)
	1	48	(43 %)
	≥2	31	(%28)
Abortus Küretaj	0	72	(65 %)
	1	29	(26 %)
	≥2	10	(%10)
Dış gebelik öyküsü	Var	15	(14 %)
	Yok	96	(86 %)
Ağrı	Var	65	(59 %)
	Yok	46	(41 %)
Vajinal Kanama	Var	73	(66 %)
	Yok	38	(34 %)
Odak	Var	105	(95 %)
	Yok	6	(5 %)
Odak ölçüsü ortalama (mm)		19.3 ± 8.50	19.0 (15.0 - 22.5)
Fetal kalp atımı	Var	5	(5 %)
	Yok	106	(95 %)
Endometriyum kalınlığı (mm)		8.32 ± 3.71	8.00 (6.00 - 10.0)
Batında serbest sıvı	Var	45	(41 %)
	Yok	66	(59 %)
β-hCG Negatifleşme(gün)		32.3 ± 9.65	32.0 (28.0 - 38.0)
Rüptür varlığı	Var	3	(3 %)
	Yok	108	(97 %)
Yatış süresi		5.85 ± 2.71	5.00 (4.00 - 8.00)
1. gün β-hCG (mIU/mL)		2890 ± 3220	1780 (1150 - 3560)
4. günβ-hCG(mIU/mL)		2740 ± 3040	1810 (919 – 3140)
7. Gün Beta hCG(mIU/mL)		2130 ± 2550	1300 (636 - 2480)
4.-7. Gün β-hCG değişim oranı (%)		27.0 ± 18.3	27.8 (15.9 - 40.8)
Toplam		111	

Tablo 5’ de karşılaştırması yapılan tüm değişkenler Tablo 8’te tek doz MTX tedavisinden sonra opere olan 21 hasta dışlanarak tekrarlanmıştır. Tek doz MTX tedavisi alan ve başarılı kabul edilen 86 hasta ile, II. Doz MTX tedavisi uygulanan ve başarısız kabul edilen 25 hasta olmak üzere 111 hastanın sosyo-demografi ve klinik özellikleri incelenmiştir.

Tablo 9. II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Tek Değişkenli Karşılaştırmalar

DEĞİŞKENLER		Tek Doz (n=86)	iki Doz (n=25)	p
Yaş (yıl)(ort±ss)		31.5 ± 6.52	28.1 ± 4.38	0.017
Ağırlık (kg)		65.7 ± 12.7	67.3 ± 12.8	0.654
Boy (cm)		1.61 ± 0.0697	1.63 ± 0.0445	0.356
Vücut kütle indeksi		25.3 ± 4.79	25.5 ± 5.27	0.994
Sigara kullanımı (%)	Var	26 (30 %)	10 (40 %)	0.499
	Yok	60 (70 %)	15 (60 %)	
Gebelik sayısı	0	0 (% 0)	0 (% 0)	0.437
	1	19 (22 %)	2 (8 %)	
	≥2	67(%78)	23 (%92)	
Doğum Sayısı	0	27 (31 %)	5 (20 %)	0.695
	1	35 (41 %)	13 (52 %)	
	≥2	24(%28)	7 (%28)	
Abortus Küretaj	0	56 (65 %)	16 (64 %)	0.701
	1	21 (24 %)	8 (32 %)	
	≥2	9(%10)	1 (%4)	
Dış gebelik öyküsü	Var	9 (10 %)	6 (24 %)	0.159
	Yok	77 (90 %)	19 (76 %)	
Ağrı	Var	49 (57 %)	16 (64 %)	0.691
	Yok	37 (43 %)	9 (36 %)	
Vajinal Kanama	Var	55 (64 %)	18 (72 %)	0.612
	Yok	31 (36 %)	7 (28 %)	
Odak	Var	81 (94 %)	24 (96 %)	1
	Yok	5 (6 %)	1 (4 %)	
Odak ölçüsü ortalama (mm)		16.6 ± 5.76	20.1 ± 9.02	0.0937
Fetal kalp atımı	Var	4 (5 %)	1 (4 %)	1
	Yok	82 (95 %)	24 (96 %)	
Endometriyum kalınlığı (mm)		7.81 ± 3.52	10.0 ± 3.90	0.012
Batında serbest sıvı	Var	33 (38 %)	12 (48 %)	0.528
	Yok	53 (62 %)	13 (52 %)	
β-hCG Negatifleşme(gün)		31.7 ± 9.08	34.2 ± 11.4	0.346
Rüptür varlığı	Var	1 (1 %)	2 (8 %)	0.248
	Yok	85 (99 %)	23 (92 %)	
Yatış süresi		5.99 ± 2.76	5.36 ± 2.51	0.219
1. gün β-hCG (mIU/mL)		2500 ± 3030	4250 ± 3540	0.002
4. günβ-hCG(mIU/mL)		2150 ± 2500	4770 ± 3840	<0.001
7. Gün Beta hCG(mIU/mL)		1390 ± 1470	4760 ± 3670	<0.001
4.-7. Gün β-hCG değişim oranı (%)		34.0 ± 13.2	1.75 ± 10.0	<0.001
Toplam		86	25	

Tablo 6’ de karşılaştırması yapılan tüm değişkenler Tablo 9’da tek doz MTX tedavisinden sonra opere olan 21 hasta dışlanarak tekrarlanmıştır. Tek doz MTX tedavisi alan ve başarılı kabul edilen 86 hasta ile, II. Doz MTX tedavisi uygulanan ve başarısız kabul edilen 25 hasta tek değişkenler açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. II. Doz Metotreksat İhtiyacını Etkileyen Majör Faktörlerin Belirlenmesi

MODEL	DEĞİŞKENLER	KATSAYILAR	STANDARD HATA	ODDS ORANI	Z	WALD TEST İSTATİSTİĞİ	P
TÜM DEĞİŞKENLER	Sabit	-9,56	4,19	0,00	- 2,28	5,20	0,02
	Yaş	0,15	0,06	1,16	2,66	7,09	0,01
	VKI	-0,03	0,06	0,97	- 0,53	0,28	0,60
	Ağrı	0,16	0,62	1,18	0,26	0,07	0,79
	Kanama	0,47	0,67	1,59	0,70	0,49	0,49
	Odak Ölçüsü (Ortalama)	0,14	0,06	1,15	2,38	5,68	0,02
	Endometrium Kalınlık	-0,21	0,08	0,81	- 2,66	7,05	0,01
	FKA	1,92	1,62	6,82	1,18	1,40	0,24
	MAİ	-0,15	0,62	0,86	- 0,24	0,06	0,81
	Rüptür Varlığı	3,32	1,52	27,79	2,18	4,77	0,03
	Odak	1,17	1,56	3,21	0,75	0,56	0,46
	Dış Gebelik Öyküsü	1,67	0,78	5,34	2,13	4,55	0,03
	Sabit	-7,35	2,74	0,00	- 2,68	7,19	0,01
FORMÜLE ALINAN ANLAMLI DEĞİŞKENLER	Yaş	0,14	0,05	1,15	2,64	6,96	0,01
	Odak Ölçüsü (Ortalama)	0,10	0,04	1,11	2,53	6,38	0,01
	Endometrium Kalınlık	-0,20	0,07	0,82	- 2,73	7,47	0,01
	Rüptür Varlığı	3,13	1,41	22,90	2,22	4,94	0,03
	Dış Gebelik Öyküsü	1,57	0,70	4,80	2,23	4,96	0,03

FKA:fetal kalp atımı,MAİ:intraabdominal sıvı,VKI:vücut kitle indeksi

Çalışmaya alınan hastaların çift doz MTX ihtiyacı ile ilgisi olabileceği düşünülen değişkenlerin (Tablo 9’da $p<0,05$ bulunan değişkenler) çoklu aşamalı lojistik regresyon model sonuçları Tablo 10’ da tek MTX tedavisinden sonra opere edilen 21 hasta dışlanarak gösterilmiştir. Analiz sonrasında aşağıdaki formülde olan tüm değişkenler anlamlı olarak modelde kalmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda matematiksel model;

“İndeks Değer(α) = -7,35 + 0,14*yaş + 0,10*Odak Ölçüsü -0,20*Endometrium Kalınlığı + 3,13*Rüptür varlığı+ 1,57*Dış Gebelik Öyküsü “olarak saptanmıştır.

Modeldeki değişkenlerin birimleri farklı olduğu için (yıl,mm gibi) standart bir formülasyonda birimsiz değer olan indeks elde edilmiş ve elde edilen katsayı değeri (indeks) lojistik regresyon fonksiyonuna konularak olasılık değeri saptanmıştır.

Lojistik regresyon fonksiyonu = $\exp(\alpha) / 1 + \exp(\alpha)$

Elde ettiğimiz modele göre; kişinin yaşı 1 yıl ilerlerse kişinin 2. doz MTX' ihtiyaç duyma olasılığı Odds=1,15 kat, odak ölçüsü 1mm artarsa Odds= 1,11 kat, endometriyum kalınlığı 1 mm azalırsa Odds=0,82 kat, rüptür yoksa Odds= 22,90 kat, dış gebelik öyküsü yoksa Odds=4,80 daha fazla 2. doz MTX tedavisine ihtiyaç duyma olasılığı bulunmaktadır.



Grafik 2: Tahmin Modelinin Tam Doğruluk Analiz ROC Grafiği (Tek doz MTX tedavisinden sonra opere edilen 21 hasta dışlanmıştır)

Performance Diagnostics

Confusion matrix

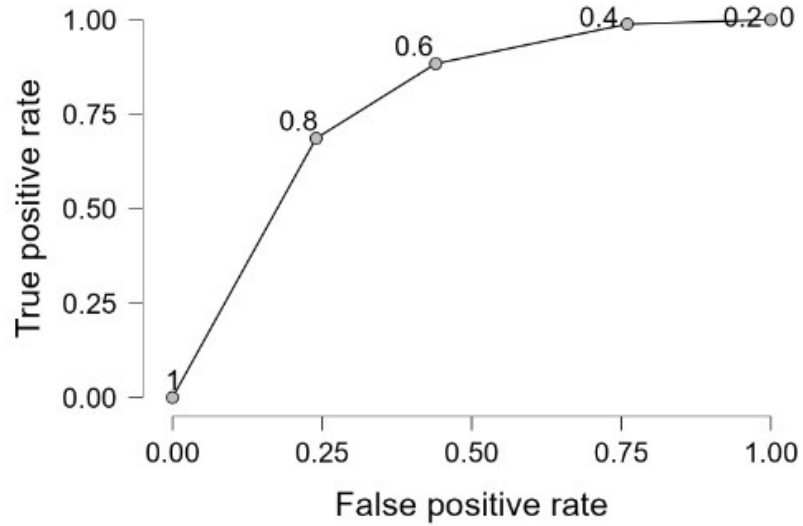
Observed	Predicted		Total
	1	2	
1	11	14	25
2	4	82	86
Total	15	96	111

Performance metrics

	Value
AUC	0.827
Sensitivity	0.953
Specificity	0.440
Precision	0.854

Performance plots

ROC plot



Grafik 2’de elde edilen tahmin modelinin tam doğruluk analizi gösterilmektedir. Bu grafik elde edilen indeks değeri ile olasılığın değerinin grafiğidir. Bu analize göre testin duyarlılığı %95, özgüllüğü %44, tam doğruluk tahmini ise %85’tir. AUC değeri %82, AUC kesme noktası olasılık değeri 0,36149 olarak saptanmıştır.

Model denklemi kullanıldığında 0,36149’un üstünde bir değer sonucuna sahip hastalarda 2. Doz MTX kullanımı gerekmektedir ve %95 olasılıkla karar doğru kabul edilmektedir. 0,36149’ın altında bir olasılık hesaplanırsa 2. Doz MTX verilmesi uygun olmamaktadır ve tek doz MTX verilmesinin yeterli olması %44 olasılıkla doğrudur olarak yorumlanmaktadır.

IV. TARTIŞMA

Üreme çağındaki tüm kadınlarda ektopik gebelik olasılığının farkında olmak ve erken tanı, anne ölümlerini azaltmak ve tedavi başarı oranlarını artırmak adına kritik öneme sahiptir. Tedavilerin geliştirilmesi, uygunluk kriterleri, gerekli takip ve her bir tedavi seçeneğinin artıları ve eksileri, klinisyenlerin hasta güvenliğini ve özerkliğini sağlamasına yardımcı olabilecektir.

Ektopik gebeliğin yönetimindeki en büyük gelişmelerden biri, 1980'lerin ortalarında kullanıma sunulan tıbbi tedavinin gelişmesi olmuştur. Tıbbi tedavi için ilk protokoller, uzun süreli hastanede yatış ve çoklu doz MTX gerektirmiş ve ne yazık ki önemli yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (59). Bununla birlikte, bu protokollerin modifikasyonu ve iyileştirilmesi için bilimsel çalışmaların devam ettirilmesi de yadsınmayacak bir gerçeklik olmuştur. Hastaların tedaviye uyumunu olumsuz etkileyen hastaneye yatış, ilk dozdan sonra diğer dozlar için izlem ve tetkiklerin artması, ekonomik ve iş gücü kayıplarının yeni protokoller geliştirilerek en aza indirgenmesi gerekmektedir (59,60).

Bu çalışmamızda , kliniğimize başvuran ektopik gebelik tanısıyla tek doz MTX tedavisi uygulanan hastalarda 1.ve 4. gün β - hCG değerlerini ve eş zamanlı hastanın klinik karakteristik özelliklerini kullanarak tek doz MTX tedavisinin başarılı olup olamayacağını öngören bir tahmin modeli oluşturduk.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları 30.6 ± 6.04 yıl olarak saptanmıştır. Polatoğlu ve ark. nın çalışmasında da bulgularımıza benzer olarak EG hastalarının yaş ortalamaları 30.6 ± 5.8 yıl olarak saptanmıştır (60). Obut ve ark.ın çalışmasında hastaların yaş ortalamaları 29.4 ± 5.6 yıl, Sindiani'nin çalışmasında ise $30,74 \pm 5,244$ yıl olarak bulunmuş olup bulgularımız literatürle uyumlu olarak görülmüştür (61,62).

Çalışmamızdaki hastalarımızın ortalama ağırlıkları $66,1 \pm 12,3$ kg ,boy ortalamaları 1.62 ± 0.06 m ve VKİ 25.3 ± 4.72 kg/m² olarak saptanmıştır .Dünya sağlık Örgütü (DSÖ) VKİ

kriterlerine göre düşük ($<18.5 \text{ kg/m}^2$), normal ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) ve yüksek ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırılmıştır. Bulgumuz DSÖ sınıflandırmasına göre normal ve yüksek sınırında kalmaktadır. Cai ve ark. nın çalışmasında VKİ düşük olan kadınlarda EG oranı anlamlı olarak artış göstermiştir. Çalışmada VKİ düşük kadınlarda embriyo transferi sonrası dış gebelik oranının normal kilolu kadınlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (63). Buna karşın Xie ve ark. ı çalışmalarında düşük VKİ'nin, normal bir gebelik seyri için olumlu etkisi olduğunu belirtmiştir (64). VKİ bulgumuzu etnik özelliklerin de etkilediği düşünülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre Türk toplumunda 2019 yılında kadınların %24,8'inin obez ve %30,4'ünün obez öncesi sınırlar içinde saptanmıştır (65). Bu veriler çalışma bulgumuzla uyumludur. VKİ'nin EG üzerindeki etkileri için çok merkezli çalışmaların, bu alandaki eksiklik olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Diğer bir değişkenimiz ise sigara kullanımıdır. Günümüzde, çalışmalar, hamilelik sırasında sigara içmenin çeşitli genel sağlık etkilerinin yanı sıra hem anne hem de fetal sağlık bozukluklarından sorumlu olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte, moleküler mekanizması da belirsizliğini korumakta ve anormal epigenetik modifikasyonlarla ilişkili olduğu savunulmaktadır (66-70). Çalışmamızda hastaların %32'sinin sigara kullanması bulgumuz literatür bilgileri ile benzerlik göstermekteydi.

Çalışmada hastaların %44'ünün primipar olduğu , %31'nin ise nullipar olduğu saptanmıştır. Hastaların %14'ünde daha öncesinde EG öyküsü bulunmaktadır. Li ve ark. nın çalışmasında yakın bulgularla %48,29'u hiç doğum yapmayan, %13.19'u daha önce EG öyküsü olan hastalardan oluşmaktaydı. Benzer şekilde Moini ve ark. nın çalışmasında da daha önce doğum yapmayan hasta oranı %45,8 saptanmıştır (70,71). Awoleke'nin çalışmasında ise doğum yapmayan hasta oranı %31,7, daha önce EG öyküsü %5 oranında saptanmıştır (85).

Hastalarımızın %59'u ağrı, %64'ü kanama şikayetiyle başvuru yapmıştır. Kadjy ve ark. 10 yıllık süredeki vakaların analizlerini açıkladıkları çalışmalarında toplam 509 hastada, semptomatik hastaların %66'sında karın ağrısı (185 vaka) ve %42'sinde vajinal kanama (121 vaka) görülmüştür (72). Chundakkadan ve ark. 1 benzer bulgularla en sık başvuru semptomlarını amenore (%99), karın ağrısı (%70.6) ve kanama (%56.9) olarak belirtmiş, Wakankar ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçları da bulguları benzer olarak desteklemiş ve az da olsa oransal farklılıkların çalışma yapılan hasta sayısındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (73,74). EG'de başvuru şikayetlerinin çoğunluğunu oluşturan vajinal kanama, pelvik ağrı ve her ikisinin birlikteliği literatürde de sık görülen belirtiler olarak bildirilmiştir (75,76).

Ektopik gebelik, ultrasonda fetal kalp atışı veya rahim dışında bir embriyo tespit edilirse teşhis edilir. Ancak bu durumun β -hCG seviyesi ile desteklenmesi gerekir. β -hCG belirli bir seviyenin üzerindeyse (genellikle 3500 mIU/mL) ancak ultrasonda gebelik görülüyorsa da EG'den şüphelenilir. β -hCG 3500 mIU/mL'nin altındaysa ve ultrasonda gebelik görülüyorsa, bu ya dış gebelik ya da erken intrauterin gebeliğin göstergesi olabilir. Ektopik gebelik için orta veya güçlü risk faktörleri olan ve tüp bebekten sonra gebe kalan kadınlar, olası bir ektopik gebeliği tespit etmek ve tedavi etmek için genellikle ilk adet gecikmesinden sonra ultrason ve kan testi ile izlenir (29). Ultrason ve β -hCG, EG doğrulanana veya ekarte edilene kadar iki günde bir ölçüm tekrarlanır (31). Transvajinal ultrasonografide boyutu 4 cm'den büyük olan ektopik gebelik rölatif kontrendikasyonlar olarak ifade edilmekte ve MTX tedavisinin etkinliğinin azalttığı belirtilmektedir (77,78). Aynı zamanda fetal kardiyak aktivitenin varlığı da göreceli olarak kabul edilmiş ancak üç yüz on beş ektopik gebeliği inceleyen bir meta-analizde, fetal kardiyak aktivite varlığında başarı oranı 88'e kadar çıktığı belirtilmekte ve bu faktörleri tedavide kontrendikasyon olarak kabul etmemektedir (77,79). Literatürde bir vaka sunumunda sol adneksiyal ektopik gebelik, baş-popo uzunluğu 41 mm üzerinde, 2019 yılındaki

başka bir vaka sunumunda β - hCG seviyesi 55713 mIU/ml ve sağ adneksiyal kitle ölçümü biparietal çapı 2.2 cm olarak literatürde bildirilmiştir (80,81). Başka bir vaka sunumunda ise β -hCG seviyesi 56748.0 mIU/ml, biparietal çapı 2.47 cm olarak saptanmıştır (82). Çalışmamızda odak ölçüm ortalaması $19,6 \pm 8.56$ mm olarak saptanmıştır. Fetal Kalp Atımı (FKA) olan hasta oranı %6'dır. Hastaların endometrium kalınlık ortalamaları 8.36 ± 3.72 mm , sıvı görüntülemesi olan hasta oranı %42, β -hCG seviye ortalamaları 32.1 ± 9.64 ve 1. Gün β -hCG değeri ortalamaları 3190 ± 3450 olarak saptanmıştır. Hemodinamisi stabil olan bir kadında gebeliğin ekstrauterin lezyon olarak görüldüğü durumlarda kese genelde 3 cm'den küçüktür. Hastalar tıbbi veya noninvaziv tedavi için uygundur. Ancak hasta hemodinamik olarak stabil değilse ve ekstrauterin lezyon 3,5 cm'den büyükse olguya cerrahi tedavi ile yaklaşılması önerilmektedir (80). Bulgularımız literatür bilgileriyle benzerlik göstermekte olup, model belirleme için aynı zamanda, tek doz MTX tedavisi sonrası operasyon gerekliliği olan 21 hasta dışlanarak ayrı bir analiz yapılmıştır (Tablo 10).

EG cerrahisi için genel anestezi gerektiren operasyon gerekmektedir. Laparoskopik ya da açık cerrahi olan laparotomi için hastanede kalış süreleri değişmekle birlikte hastaların hemodinamik stabilliği de bu kalış süresini etkilemektedir (83). Laparoskopide hospitalisasyon 24-36 saat, laparotomi de ise 2 ile 4 gün arasında değişebilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastanede kalış süreleri ortalaması 5.77 ± 2.82 gün bulunarak literatüre uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (81,83).

Çalışmamızda batında sıvı görüntülemesi olan hasta oranı %42, β - hCG seviye ortalamaları $32.1 \pm 9,64$ olarak saptanmıştır. Douglas boşluğunda sıvı veya kan yırtılmış veya sızıntı yapan bir ektopik gebelikten ve/veya yırtılmış bir korpus luteumdan çıkabilir ve rüptüre olmuş bir tubal gebeliğin bir özelliği olabilir (84). Douglas boşluğunda, serbest sıvı, Douglasta serbest sıvı batın içi kanamayı düşündürür. TVUS douglas boşluğundaki 50 ml kadar az sıvıyı belirlese de transabdominal sonografi ile sağ üst kadranın değerlendirilmesi, periton içi

kanamanın boyutlarının belirlenmesinde son derece önemlidir. Ayrıca adneksiyel kitle ile beraber peritoneal sıvı saptanması, dış gebelik için yüksek duyarlılığa sahiptir (13). Awoleke'nin çalışmasında hastaların başvurusu sırasında %26,7'sinde masif hemoperiton (≥ 2000 mililitre) bulgusuna rastlanmıştır (85). Çalışmamızda bu bilgiler dahilinde bir diğer çıkarım ise, sıvı miktarı ve özelliğinin çalışma verilerine alınmayışı, kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda bu verinin de eklenmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda 1. gün β -hCG değeri ortalamaları 3190 ± 3450 , 4. gün β -hCG değeri ortalamaları 3250 ± 3760 , 7. gün β -hCG değeri ortalamaları 2610 ± 3410 saptanmış, MTX tedavisi sonrası 4. gün ile 7. gün β -hCG değişim oranı ortalaması (%) $42.0 \pm 45,4$ olarak bulunmuştur. 1. Doz MTX alan hastalarda bu oran %43,6, 2 doz alanlarda (25 hasta) %4.25'tir. 1. Gün Beta hCG değeri ortalamaları, 4. Gün β -hCG değeri ortalamaları arasındaki düşüş anlamlı olarak saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 6). Ektopik gebelik için tek doz MTX' in tedavi etkinliğinin mevcut ölçüsü, tedavinin 4-7 günleri arasında serum β -hCG'sinde ≥ 15 'lik bir düşüş olup, tedavi başarısı için %93'lük bir pozitif prediktif değere sahiptir (Tablo 5-6). Bu sonuca göre tek doz MTX tedavisi alanlarda başarı oranımız oldukça yüksek bulunmuştur. Cohen ve ark. 1 ek MTX dozu gereken hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörleri araştırmışlar ve bizim sonuçlarımıza benzer olarak başarı ve başarısızlık gruplarının başlangıç β -hCG değerleri arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişler ve ek MTX dozunun başarı oranının daha düşük olduğunu öne sürmüşlerdir. β -hCG kesme değeri 2234 mIU/mL olarak belirtmişlerdir (86). Ancak Doğan ve ark. nın çalışmasında ek MTX dozu alan hastaların grup içi analizinde, başlangıç β -hCG seviyeleri açısından başarı ve başarısızlık grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (87).

Çalışmamızda hastaların sosyo-demografik ve klinik özelliklerindeki farklılıkların MTX dozu sıklığına göre analizleri yapılmıştır. Bu sonuçlara göre MTX yapılma dozlarının

sıklığına göre hastaların yaşları değerlendirildiğinde; tek ve iki doz MTX yapılanlar arasında önemli düzeyde fark bulunmuştur ($p=0.01$) (Tablo 5). Bu sonuç opere olan hastalar dışlandığında da değişmemiştir (Tablo 9). Yaşları küçük olanların ikinci doz MTX yapılma olasılığı tek doz MTX yapılma olasılığına göre önemli düzeyde yüksektir. Yaş küçüldükçe tek doz MTX'in başarısının yeterli olmadığı saptanmıştır. Literatürde MTX tedavisinin başarı/başarısızlığında farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Sidiyani ve ark.1, Obut ve ark.1, Pulatoğlu ve ark.1 MTX tedavisinin yaş ortalamasının daha yüksek olan grupta başarısız olduğunu bildirmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptamamışlardır (60,61,62). Gnisci ve ark.1 bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak MTX tedavisi başarısız grupta yaş ortalamasını daha düşük bulmuştur (88). Bizim bulgumuzun aksine Eskandar'ın çalışmasında ise yaş ortalaması yüksek olan grupta MTX tedavisi başarısız saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (89). Aybatlı ve ark.1 çalışmalarında MTX tedavisinin yaş ortalamasının daha yüksek olan grupta başarısız olduğunu bildirmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptamamışlardır (90). Yaşa ilişkin bulgu farklılıklarında örneklem sayılarının etkili olduğu, özellikle MTX tedavisi başarısız olan hasta gruplarında sayısal azlığın yaş ortalamasını çalışmaya göre değiştirebileceği yönünde düşünülmüştür.

Yaş değişkeni dışında, 1., 4. 7. gün β -hCG düzeyleri ve 4.gün-7.gün β -hCG değişimleri arasındaki farklılık da $p<0,05$ değerinde anlamlı saptanmıştır. Endometrium kalınlığı 2. Doz MTX yapılan hastalarda daha fazla bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır (Tablo 6). Doğan ve ark. nın çalışmasında bizim bulgularımızdan farklı olarak tek doz MTX alanlar ile ek MTX tedavisi uygulanan hastalarda yaş değişkeni ve başlangıç β -hCG seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak aynı çalışmada 4. 7. gün β -hCG düzeyleri ve 4.gün-7.gün β -hCG değişimleri arasındaki farklılık benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (87).

Transvaginal Ultrasonografi (TVUS) birçok tanısal özelliği kolayca görselleştirilebildiğinden, EG şüphesi olan hastaların değerlendirmesini kolaylaştırmıştır. EG’de desidualize endometriumun lokal olarak bozulmasının bir sonucu endometriyal kavite içinde bir sıvı topluluğu olan “psödo kesesi” ve endometrium dokusunda artış eşlik edebilir. 6621 hasta üzerinde yapılan geniş bir prospektif çalışmada, TVUS'nin ektopik gebeliği %90,9 duyarlılık ve %99,9 özgüllük ile teşhis edebileceği bildirilmiştir (62). Çalışmamızda 2. Doz MTX uygulanan hastalarda endometriyum kalınlığı $10.0 \pm 3.90\text{mm}$, tek doz MTX uygulananlarda $7.81 \pm 3.52\text{ mm}$ olarak saptanmıştır (Tablo 9). Spandorfer ve Barnhart, ekstrauterin implantasyon için klinik olarak şüpheli hastalarda intrauterin gebelik, spontan düşük ve ektopik gebelik arasında ayırım yapmada yararlı bir ölçüm olarak endometrial kalınlığı tanımlayan ilk çalışmayı yapmışlardır. Çalışmalarında, ektopik gebelikler daha ince bir endometrium ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuç daha sonra Levгур ve ark.1 tarafından doğrulanmıştır. Mehta ve ark.1 ektopik bir gebeliğin varlığını öngörmeye endometriyal kalınlıkta duyarlılık eksikliği bulmuş, ancak endometriyal kalınlıkla spontan düşük arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır (91,92,93). Gnisci çalışmasında bulgumuza benzer şekilde MTX tedavisi başarısız olanlarda endometriyum kalınlığını artmış olarak saptamış ve farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (88). Spesifik olarak bakıldığında, endometriyal kalınlık tipik olarak lojistik regresyon modellerinin geliştirilmesinde ayırt edici bir değişken olarak az yer aldığı görülmüştür.

Çalışmamızın amacı olan, hastalarda 1.ve 4. gün β - hCG değerlerini ve eş zamanlı hastanın klinik karakteristik özelliklerinin tek doz MTX tedavisin başarılı olup olmayacağını öngören bir tahmin modeli geliştirebilmek için tüm değişkenler lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş ve çoklu ve aşamalı olarak birden çok değişken birlikte değerlendirilip MTX dozununa etkisi (etkileşim etkisi) hesaplanmıştır (Tablo 7). Modelin tam karşılayıcı olması için 1.doz MTX tedavisinden sonra opere edilen hastaların dışlandığı analiz ile tekrarı ve bu

hastalarda 2. Doz MTX gereksiniminin doğrulaması yapılmıştır (Tablo 6). Bu tez çalışmasında 7. adımda (step) tüm değişkenler anlamlı olarak modelde kalmıştır. Bu anlamlı modele göre MTX 2. dozuna etki eden mojör risk faktörleri yaş, odak ölçüsü, endometriyum kalınlığı, dış gebelik öyküsü ve kanama öyküsü olarak belirlenmiştir. Kurulan matematiksel model (1.doz MTX alıp opere olanlar dışlanmadığında):

$$\text{“MTX(indeks değeri)} = -3,63 + 0,13 \cdot \text{yaş} + 0,10 \cdot \text{Odak Ölçüsü} - 0,21 \cdot \text{Endometrium Kalınlığı} + 1,15 \cdot \text{Dış Gebelik Öyküsü} + 0,82 \cdot \text{Kanama Öyküsü} \text{“ ;}$$

MTX alıp opere olanlar dışlandığında:

$$\text{“MTX(indeks değeri)} = -7,35 + 0,14 \cdot \text{yaş} + 0,10 \cdot \text{Odak Ölçüsü} - 0,20 \cdot \text{Endometrium Kalınlığı} + 3,13 \cdot \text{Rüptür Varlığı} + 1,57 \cdot \text{dış gebelik Öyküsü} \text{“}$$

olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Elde ettiğimiz modele göre; kişinin yaşı 1 yıl ilerlerse kişinin 2. doz MTX' ihtiyacı duyma olasılığı Odds=1,15 kat, odak ölçüsü 1mm artarsa Odds= 1,11 kat, endometriyum kalınlığı 1 mm azalırsa Odds=0,82 kat, dış gebelik öyküsü yoksa Odds=4,80 daha fazla 2. doz MTX tedavisine ihtiyaç duyma olasılığı bulunmaktadır.

Chen ve ark.nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde kademeli lojistik regresyon analizi ile bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmada tek doz MTX ile tedavi edilen tubal gebeliği olan hastaların tedavi başarısızlığını tahmin etmek için bir model geliştirilmiştir. Modelde önceki pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, 1. günde β -hCG, 1. günde progesteron, 4. günde β -hCG, bir yolk kesesinin varlığı ve endometriyal kalınlık prediktif değişkenler olarak saptanmıştır (94). Lin ve ark. nın çalışmasında MTX tedavisinin başarı oranını artıran yeni bir tahmin modeli çalışılmış, bizim tek değişkenli analiz bulgularımıza benzer şekilde; yaş ile MTX tedavisinin başarı sonucunda anlamlı bir korelasyon görülmüş ancak bizim bulgumuzun aksine model için çoklu regresyon analizinde yaş değişkeninin MTX tedavisi başarı olasılığını

etkilemediği belirtilmiştir (95). Zhang ve ark. nın EG için MTX tedavisinin öngörücüleri ve klinik özelliklerini araştırdıkları çalışmada, ektopik gebelik için MTX tedavisi, başlangıç serum β -hCG düzeyleri veya adneksiyal kitle boyutlarına bakılmaksızın asemptomatik ve hemodinamik olarak stabil olan ektopik gebeliği olan kadınlar için güvenli, etkili ve üstün bir seçim olarak belirtilmiş ve 1. gün ile 4. gün arasındaki β -hCG seviyesindeki değişikliğin, tedavi sonucunun iyi bir göstergesi olduğu savunulmuştur (96).

Birçok çalışma, MTX ile tedaviye başlamadan önce başarı oranını etkileyen, başlangıç β -hCG konsantrasyonu, ektopik kütlenin boyutu ve önceki ektopik gebelik öyküsü gibi faktörleri belirlemeye çalışmıştır (96,97). Çoğu çalışma, ektopik gebeliği olan hastalarda yalnızca başlangıç β -hCG seviyesinin başarılı MTX tedavisinin bir göstergesi olabileceğini belirtmiş buna karşılık Natale A ve ark. başarılı ve başarısız tedavi grupları arasında başlangıç β -hCG seviyelerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır (98,99,100,101).

Çalışmamızın sonuçları önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermekle birlikte modeldeki bazı değişkenler açısından farklılık göstermektedir. Ancak bu çalışmada amaçlanan model başarıyla oluşturulmuş ve doğrulanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda ektopik gebelik risk faktörleri ve medikal tedavi başarısı ile ilgili çalışmalar olsada ,medikla tedavi başarısını tahmin eden model ile ilgili çalışma bulunmamaktadır (95,96)

Bu model, bir hastada 2. Doz MTX tedavisinin gerekli olma riskini doğru bir şekilde tahmin etme üzerine oluşturulmuştur. Elde ettiğimiz model çeşitli avantajlar sunmaktadır;

İlk olarak, bu modele dahil edilen öngörücüler, klinik uygulamada rutin olarak kullanılan klinik faktörleri doğru bir şekilde tanımlamış ve modelin potansiyel kullanım kolaylığını artıran, kullanımı kolay bir hesap makinesi niteliğinde olmuştur.

İkinci olarak, tam model tarafından oluşturulan tahmin modelleri, tahmin edilen regresyon katsayılarında yanlışlık yaratabileceği ve çoklu doğrusallığı maskeleyebileceği için,

bu model çoklu bağlantı olasılığına odaklanmıştır (Çoklu Lojistik Regresyon). Gerekli öngörücü faktörlerin atlanması, regresyon katsayılarının yanlış tahmininden dolayı hatalı bir tahmine yol açacağından gereksiz değişkenleri filtrelemek ve daha doğru bir model geliştirmek için kademeli model kullanılmıştır (102). Sonuç olarak model, çoklu aşamalı analizle oluşturulduğundan, sunulan tahmin daha sağlam ve kararlıdır.

Üçüncüsü, bazı araştırmalar sadece tek bir faktör ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiyi dikkate almıştır veya laboratuvar testleri / ultrason ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiye odaklanmışlardır (103-107). Bu nedenle bu çalışmanın tahmin modeli önceki çalışmalara kıyasla farklılığı, 1. ve 4.gün β -hCG değişimleri olanlarda belirlenen risk faktörlerinin 2. Doz MTX gereksinimi üzerindeki etkisini öngörebilecek yeni bir tahmin modeli sunmuştur.

Bu çalışma da önceki çalışmalardan farklı olarak önemli ikincil bulgulara sahiptir, 4. gündeki β -HCG'nin ve 4.gün ile 7. gün MTX değişim oranı yüzdesinin, 2. doz MTX tedavi ihtiyacının potansiyel bir öngörücüsü olduğu ve başarı olasılığı saptanmıştır.

VI. SONUÇLAR

Bu çalışma 1. ve 4.gün β -hCG değişimleri olanlarda, değişim yüzdelерinin belirlenen risk faktörleri ile 2. Doz MTX gereksinimi üzerindeki etkisini öngörebilecek yeni ve başarılı bir tahmin modeli sunmuştur.

Bu modelde hastalarda 1.ve 4. gün β - hCG değerlerini ve eş zamanlı hastanın klinik karakteristik özelliklerinin 2. Doz MTX tedavisine ihtiyaç olup olamayacağını öngören bir tahmin modeli geliştirebilmek için, tüm değişkenler çoklu ve aşamalı lojistik regresyon analizi ile değerlendirilip MTX dozununa etkisi (etkileşim etkisi) hesaplanmıştır. Modelin tam karşılayıcı olması için 1.doz MTX tedavisinden sonra opere edilen hastaların dışlandığı analiz ile tekrarı ve bu hastalarda MTX 2.doz gereksinimi doğrulaması yapılmıştır. Elde edilen modele göre MTX 2. dozuna etki eden moör risk faktörleri yaş, odak ölçüsü, endometriyum kalınlığı, dış gebelik öyküsü ve kanama öyküsü olarak belirlenmiştir. Kurulan matematiksel model (1.doz MTX alıp opere olanlar dışlanmadığında: “İndeks değeri(α) = -3,63 + 0,13*yaş + 0,10*Odak Ölçüsü -0,21*Endometrium Kalınlığı + 1,15*Dış Gebelik Öyküsü + 0,82*Kanama Öyküsü “, tek doz MTX alıp opere olanlar dışlandığında: “İndeks değeri(α) = -7,35 + 0,14*yaş + 0,10*Odak Ölçüsü -0,20*Endometrium Kalınlığı + 3,13*Rüptür Varlığı (Yok) + 1,57*dış gebelik Öyküsü (Yok) “olarak saptanmıştır.

Çalışma sonuçlarımız yorumlanırken çeşitli sınırlamalar da göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü küçük olmasına rağmen, bu çalışma daha sonraki ilgili araştırmalar için güçlü klinik kanıtlar sunmaktadır. Daha iyi tahmin modelleri için, örneklem büyüklüğü ve hastaların sadece bir merkezden alınması gözönüne alındığında, daha büyük örneklem büyüklükleri ile daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

VII. KAYNAKLAR

1. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Horne AW, Tong S. Using a decline in serum hCG between days 0–4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, 13:30
2. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW: Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011,37(4):231–240.
3. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290 (3):417-23. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3266-9>
4. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, et al. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1844–7
5. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):95-108.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.002>
6. Zhang, J., Zhang, Y., Gan, L. et al. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 654 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03350-8>
7. Yenen MC, Dede M, Göktolga Ü, Küçük T, Alanbay İ, Pabuçcu R. Ektopik Gebelikte Risk Faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45 (3) : 244 - 248
8. Abdulkareem TA, Eidan SM. Ectopic Pregnancy: Diagnosis, Prevention and Management. Chapter III. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71999> Erişim T: 18.11.2021
9. Marion LL, Meek JR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology and risk factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2012; 55:376-386
10. Barnhart KT. Ectopic pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361, 370–387

11. Orazulike NC, Konje JC. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Women's Health* 2013; 9(4), 373–385
12. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020; 15,101(10):599-606
13. Tanyeri U. Ektopik Gebelikte Tek Doz Metotreksat Tedavisinin Başarısını Öngörmede Tedavi Öncesi B-Hcg Düzeyi ve 24 Saat İçerisindeki B-Hcg Değişiminin Önemi. *Tıpta Uzmanlık tezi*, 2020, İzmir
14. Oral E. Tubal Gebelikte Klinik ve Laboratuvar Verilerin Tanısal Belirleyicilik Değerleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, 1992, İstanbul
15. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichino K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37(6):851-2
16. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77(5):754
17. Yuk JS, Kim YJ, Hur JY, Shin JH (August 2013). "Association between socioeconomic status and ectopic pregnancy rate in the Republic of Korea". *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 122 (2): 104–7. doi:10.1016/j.ijgo.2013.03.015
18. Ranchal S, Dunne C. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *BCM J* 2021; 63 (3): 112-116
19. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Amerika Birleşik Devletleri'nde ektopik gebelik mortalitesindeki eğilimler: 1980-2007. *Obstet Gynecol* 2011;117:837-843.
20. Barnhart KT, Franasiak J. ACOG Uygulama Bülteni No. 193: Tubal ektopik gebelik. *Obstet Gynecol* 2018;131: e91-e103
21. Heinberg EM. Ectopic Pregnancy -Chapter 11. *General Gynecology* 2007: 257-285

22. Osaheni L, Lawani, Okechukwu B, Anozie, Paul O Ezeonnu; Ectopic Pregnancy a life-threatening gynaecological emergency, Int. J. of Women's Health. 2013
23. Adeyemo M, Arowojolu AO, Damole I, Ajayi M, Shittu A, Gbala M. Management Outcome Of Ruptured Ectopic Pregnancy At A Secondary Level Of Health Care Delivery In South-West, Nigeria. NigerJmed 2020: 147-151
24. Ramakrishnan K, Scheid DC. Ectopic pregnancy: Forget the “classical presentation” if you want to catch it sooner. J Fam Pract 2006;55:388-395
25. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: A retrospective study of 100,197 patients. Ger Med Sci 2017; 15:9
26. Braen GR , Kiel J. Gynecologic Procedures. Chapter 57. Roberts and Hedges’ Clinical Procedures in Emergency Medicine and Acute Care 2019, 1211-1224.e1
27. DeCherney, A, Agel, W, et al. Ectopic Pregnancy. Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10047
28. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Mar;131(3):e91-e103
29. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-clinical-manifestations-and-diagnosis> Erişim T: 21.01.2022
30. Mummert T, Gnugnoli DM. Ectopic pregnancy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539860/> Erişim T: 21.01.2022
31. Abdulkareem TA, Eidan SM. Ectopic Pregnancy: Diagnosis, Prevention and Management, Obstetrics, Hassan Salah Abduljabbar, IntechOpen, 2017. DOI: 10.5772/intechopen.71999. <https://www.intechopen.com/chapters/57672> Erişim T: 21.01.2022

32. Peker N. Kliniğimize Başvuran Ektopik Gebelik Olgularının 3 Yıllık Analizi. Tıpta Uzmanlık tezi, 2014.
33. Yücel KG. Tubal Ektopik Gebelik Olgularında β -Hcg Değerleri ile Tubal Trofoblastik İnvazyon Arasındaki İlişki. Tıpta Uzmanlık tezi, 2014, Bursa.
34. Sherieh M, Cottrell DB, Mancuso P. Medical Management of Ectopic Pregnancy Early Diagnosis is Key. Clinician Reviews. 2014;24(7):29-38
35. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. Biology and Endocrinology (2015) 13:30 DOI 10.1186/s12958-015-0025-0
36. Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? Curr Opin Obstet Gynecol. 2010; 22:202–7.
37. Revel A, Ophir I, Koler M, Achache H, Prus D. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. Hum Reprod. 2008; 23:1372–6.
38. Shao R, Nutu M, Weijdegard B, Egecioglu E, Fernandez-Rodriguez J, Karlsson-Lindahl L, et al. Clomiphene citrate causes aberrant tubal apoptosis and estrogen receptor activation in rat fallopian tube: implications for tubal ectopic pregnancy. Biol Reprod. 2009; 80:1262–71.
39. Jia-Rong Z, Shuang-Di L, Xiao-Ping W. Eutopic or ectopic pregnancy: a competition between signals derived from the endometrium and the fallopian tube for blastocyst implantation. Placenta. 2009; 30:835–9.
40. Sorelle N, Chang R, Chen H. Ectopic / tubal pregnancy. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/fallopiantubesectopicpregnancy.html>. Erişim T: 21.01.2022
41. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. "Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location". Human Reproduction Update. 2014; 20 (2): 250–61.

42. Görük NY. Ektopik Gebeliklerde Metotreksat ile Tedavi Sonuçları ve Tubal Pasaj Kontrolü. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2009, İstanbul
43. Wu G, Yang J, Xu W, Yin T, Zou Y, Wang Y. 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. 2014; 59:161-166
44. Barnhart KT, Franasiak J. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2018;131: e91-e103.
45. Ectopic pregnancy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al., editors. Williams gynecology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
46. Mullins E, Agarwal N, Oliver R, Odejinmi JF. Implications of perihepatic adhesions in women undergoing laparoscopic surgery for ectopic pregnancy. Int J Gynecol Obstet 2015; 130:247-249
47. Dunne C, Havelock JC. Ovarian ectopic pregnancy after in vitro fertilization. J Obstet Gynaecol Can 2012; 34:409
48. Ranchal S, Dunne C. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. BC Medical Journal. 2021; 63(3):112-116
49. Morin L, Cargill YM, Glanc P. Ultrasound evaluation of Clinical Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy first trimester complications of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2016; 38:982-988
50. Doubilet PM, Benson CB. Further evidence against the reliability of the human chorionic gonadotropin discriminatory level. J Ultrasound Med 2011; 30:1637-1642
51. Yavuz A, Akkurt MÖ, Karakoç G, Doğan MM, Yalçın Y, Tatar B. Histopatolojik Olarak Ektopik Gebe Olduğu Kanıtlanan Hastalarda Serum Ca-125, Östradiol ve Progesteron Düzeyleri. Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2015; 12 (4): 140-143

52. Malatyalioglu E, Ozer S, Kokcu A, Cetinkaya MB, Alper T, Tosun M. CA-125 levels in ruptured and unruptured tubal ectopic pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32:422-7
53. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):418-23
54. Turan G, Çetin BA, Demirezen G, Peker N. Tubal Ektopik Gebelik Tanısında Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2020;17(1):65-69. DOI: 10.35440/hutfd.661424
55. Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E, Kallitsaris A, Lialios G, Maniatis AN, Messinis LE. The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy. *Human Reproduction.* 2005;20:3163-3166
56. Katsikis I, Rouso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti KE, Zournatzi KV. Creatine phosphokinase in ectopic pregnancy revisited: Significant diagnostic value of its MB and MM isoenzyme fractions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006;194:86-91
57. Chen L, Zhu D, Wu Q, Yu Y. Fertility outcomes after laparoscopic salpingectomy or salpingotomy for tubal ectopic pregnancy: A retrospective cohort study of 95 patients. *Int J Surg* 2017;48:59-63
58. Cohen A, Almog B, Satel A, et al. Laparoscopy versus laparotomy in the management of ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 123:139-141
59. Skubisz MM, Horne AW, Johns TG, Nilsson UW, Duncan WC, Wallace EM, Critchley HO, Tong S. Combination gefitinib and methotrexate compared with methotrexate alone to treat ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Oct;122(4):745-51
60. Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, Ellibes Kaya A, Yildiz A, Temizkan O. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. *North Clin Istanbul* 2018;5(3):227–231

61. Obut M, Bademkiran MH, Akgöl S, Kahveci B, Bağlı İ, Oğlak SC, Budak MŞ. Assessment Of Methotrexate Efficacy In The Treatment Of Ectopic Pregnancy. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2019; 7(1): 25-30
62. Sindiani AM, Alshdaifat E, Obeidat B, Obeidat R, Rawashdeh H, Yaseen H. The Use of Single Dose Methotrexate in the Management of Ectopic Pregnancy and Pregnancy of Unknown Location: 10 Years' Experience in a Tertiary Center. *Int J Womens Health*. 2020;12:1233-1239 <https://doi.org/10.2147/IJWH.S279426>
63. Cai J, Liu L, Jiang X, Li P, Sha A, Ren J. Low body mass index is associated with ectopic pregnancy following assisted reproductive techniques: a retrospective study. *BJOG*. 2021 Feb;128(3):540-550. doi: 10.1111/1471-0528.16378
64. Xie, D., Yang, W., Wang, A. et al. Effects of pre-pregnancy body mass index on pregnancy and perinatal outcomes in women based on a retrospective cohort. *Sci Rep* 11, 19863 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98892-y>
65. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. Sayı: 3366104 Haziran 2020 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661>
66. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Development and Psychopathology*. 2012;24(4):1377-1390
67. Levis DM, Stone-Wiggins B, O'Hegarty M, Tong VT, Polen KN, Cassell CH, et al. Women's perspectives on smoking and pregnancy and graphic warning labels. *American Journal of Health Behavior*. 2014;38(5):755-764
68. Xia Q, Yang J, Tang Q. Smoking: An Important Environmental Risk Factor in Pregnancy. In: Wu W, editor. *Pregnancy and Birth Outcomes* [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Feb 05]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/57907#B65> doi: 10.5772/intechopen.72209

69. Shannon L, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta- analysis. *The Lancet Global Health*, 2018; 6(7): e769 - e776
70. Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *J Res Med Sci*. 2014;19(9):844-849.
71. Li, C., Zhao, WH., Zhu, Q. et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 15, 187 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0613-1>
72. Kajdy A, Muzyka-Placzyńska K, Filipecka-Tyczka D, Modzelewski J, Stańczyk M, Rabijewski M. A unique case of diagnosis of a heterotopic pregnancy at 26 weeks – case report and literature review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2021; 21:61 <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03465-y>
73. Chundakkadan MS, Chandramathy K, Selvest N. Clinical presentation and outcome of ectopic pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2021;10
74. Wakankar R, Kedar K. Ectopic pregnancy-rising trend at Indira Gandhi Government Medical College, Nagpur. *Int J Sci Stud*. 2015;3(5):18-22
75. Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:89–99.
76. Kuşgöz AG, Aka N, Coşkun ADE, Köse G, Tüfekçi EC, Vural F. Ektopik Gebelik Olgularında Risk Faktörleri ve Tedavi Yöntemleri. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2017; 57 (1)
77. Maleki A, Maleki S, Zadeh KH. Successful Management of Live Ectopic Pregnancy with High B-Hcg Titres by Systemic Methotrexate Injection: A Case Report. *Journal of Women's Health and Development* 3 (2020): 243-246.

78. Cepni I, Güralp O, Ocal P, Salahov R, Gurleyen H, Idil M. An alternative treatment option in tubal ectopic pregnancies with fetal heartbeat: aspiration of the embryo followed by single-dose methotrexate administration. *Fertil Steril* 96 (2011): 79-83.
79. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *New England Journal of Medicine* 341 (1999): 1974- 1978
80. C. Gauvin, M. Amberger, K. Louie, and O. Argeros, “Previously asymptomatic ruptured tubal ectopic pregnancy at over 10 weeks' gestation: Two case reports,” *Case Reports in Women's Health* 2019; 21: e00089
81. M. Kim, K. Hiramatsu, K. Fukui, and K. Amemiya, “Unexpected tubal pregnancy at 13 weeks' gestation that was treated with laparoscopic surgery under massive hemoperitoneum, *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 2019; 8(1): 30-32
82. Elmoheen A, Salem W, Eltawagny M, Elmoheen R, Bashir K. The Largest Tubal Pregnancy: 14th Week. *Hindawi Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2020 <https://doi.org/10.1155/2020/4728730>
83. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Ectopic pregnancy. 2016. <https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/ectopic-pregnancy/> Erişim T:06.02.2022
84. Casikar I & Condous G. How to effectively diagnose ectopic pregnancy using ultrasound? *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 2013; 8:6, 493-495, DOI:10.1586/17474108.2013.847620
85. Awoleke JO, Akintayo AA (2017) The Use of Abdominal Paracentesis in the Diagnosis of Ectopic Pregnancy in a Resource – Limited Setting. *J Gynecol Res Obstet* 3(2): 019-024.
86. A. Cohen, G. Bibi, B. Almog, Z. Tsafirir, I. Levin. Second-dose methotrexate in ectopic pregnancies: the role of beta human chorionic gonadotropin *Fertil Steril*, 2014; 102:1646-1649

- 87.** Doğan A, Gulhan İ, Uyar İ, Ekin A, Gezer C, Bilgin M, Taner CE, Ertas İE. Methotrexate treatment in progressive tubal ectopic pregnancies and hCG-related clinicosurgical implications. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2016; 32, 317e322 <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2016.05.004>
- 88.** A. Gnisci, L. Stefani, P. Bottin, A. Ohannessian, M. Gamberre, A. Agostini. Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: an observational comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43: 698 – 701
- 89.** Eskandar M. Single dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: risk factors for treatment failure. *Middle East Fertility Society Journal*, 2007;12 (1).
- 90.** Aybatlı A, Kaplan PB, Alicik M, Sayın NC, Yüce MA. Single Dose Methotrexate in Treatment of Ectopic Pregnancy: Review of 32 Case. *Balkan Med J* 2011; 28: 10-3
- 91.** Spandorfer SD, Barnhart KT. Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 66: 474– 477.
- 92.** Mehta TS, Levine D, McArdle CR. Lack of sensitivity of endometrial thickness in predicting the presence of an ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 117– 122.
- 93.** Levгур M, Tsai T, Kang K, Feldman J, Kory LA. Endometrial stripe thickness in tubal and intrauterine pregnancies. *Fertil Steril* 2000; 74: 889– 891.
- 94.** Chen S, Zhu F, Zhang Y, Li J, Gao J, Deng G. A Model to Predict Treatment Failure of Single- Dose Methotrexate in Patients with Tubal Pregnancy. *Med Sci Monit.* 2020;26:e920079. Published 2020 May 8. doi:10.12659/MSM.920079
- 95.** Lin Q, Lin N, Wang G, Zheng X, Hua R. A novel predict factor that increases the success rate of methotrexate treatment in fallopian tube pregnancy. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):146. doi:10.21037/atm-20-7914

- 96.** Zhang, J., Zhang, Y., Gan, L. et al. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 654 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03350-8>
- 97.** Cirik DA, Kinay T, Keskin U, Ozden E, Altay M, Gelisen O. Success rates of single-dose methotrexate and additional dose requirements among women with first and previous ectopic pregnancies. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;133:49–52. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.08.017
- 98.** Kirk E, Bourne T. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(6):587–593. doi: 10.1097/GCO.0b013e3280105886
- 99.** Natale A, Busacca M, Candiani M, Gruft L, Izzo S, Felicetta I, et al. Human chorionic gonadotropin patterns after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;100(2):227–230. doi:10.1016/s0301-2115(01)00480-8
- 100.** Richardson A. Medical management of ectopic pregnancy: a 10-year case series[J] *Human Fertility (Camb)* 2012;15(3):116–120. doi:10.3109/14647273.2012.694571
- 101.** 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):1974–1978. doi: 10.1056/NEJM199912233412604
- 102.** Hurvich CM, Tsai CL. The impact of model selection on inference in linear regression. *Am Stat.* 1990;44(3):214–17.
- 103.** Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2005;24(5):591–98
- 104.** Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, et al. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):338.e1–4.

- 105.** Rombauts L, McMaster R, Motteram C, et al. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2846–52
- 106.** Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(2):197–205.
- 107.** Moschos E, Twickler DM. Endometrial thickness predicts intrauterine pregnancy in patients with pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):929–34.



VIII. EKLER

Ek 1: Olgu Rapor Formu

Yaşı: Hasta No: Protokol No: Telefon:	Boy: Kilo: BMI: Gravide: Parite: Yaşayan: Abortus: Ektopik Gebelik (EU):
USG Endometrium Kalınlığı: Odak (Var/Yok): Vajinal Kanama (Var/Yok): Odak Büyüklüğü (mm): Serbest Sıvı(Var/Yok):	MTX 1.DOZ Beta HCG (1.gün): Beta HCG (4.gün): Beta HCG (7.gün): MTX 2.DOZ(Var/Yok): Cerrahi gereksinimi: