



T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

EKTOPIK GEBELİK TANILI OLGULARDA TEK DOZ VE ÇİFT DOZMETOTREKSAT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Leyla HÜSEYNLİ

TIPTAUZMANLIKTEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr.Mustafa Gazi UÇAR

KONYA-2024

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim sürecinde cerrahi yeteneği, deneyimi ve bilgi birikiminden faydalandığım, etik anlamda bize büyük örnek olan sevgili danışman hocam Prof.Dr.Mustafa Gazi Uçar'a saygılarımı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitime ilk başladığım günden beri klinik tecrübeleri, üstün cerrahi becerileri ve derin bilgi birikimleri sayesinde doktorluk nosyonunu kazanmamı sağlayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Çetin Çelik, Prof. Dr. Setenay Arzu Yılmaz, Prof. Dr. Aybike Pekin, Prof.Dr.ÖzlemSeçilmiş, Prof.Dr.Ayşegül Kebapçılar Doç. Dr. Mehmet Kulhan,Doç. Dr. Gökçen Örgül, Doç. Dr. Ahmet Bilgi, Doç. Dr. Ersin Çintesun ve Dr. Öğr. Üyesi Mete Bertizlioğlu' na yürekten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Her sorunumuzda her zaman yanımızda olan, deneyim, bilgi ve becerileri ile her zaman yolumuza ışık tutan,asistanlığın yorucu ve zorlu günlerinden bu yana her türlü yardımımıza koşan, ilgi ve desteklerini hep gördüğüm sevgili abla ve abi yerine koyduğumuz Doç. Dr. Fazıl Avcı, Uzm. Dr. Ayşe Yılmaz, Uzm. Dr. Ayşe Ceren Duymuş, Uzm. Dr. Nizamettin Bozbay, Uzm. Dr. Yasin Altekin ,Uzm. Dr. Ahmet Yanar, Uzm.Dr.Belma Gözde Özdemir, Uzm. Dr. Hasan Beyhekim, Uzm. Dr. Mercan Aslan' na teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman dev bir aile gibi olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerine ve yardımcı sağlık personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

En yakın sırdaşım olan ve her zaman sevgisini ,dostluğunu esirgemeyen Dr.Leyla Aghakisiyeva ya teşekkürlerimi sunarım.Yaşamımın her anında hep yanımda olan, karşılıksız ve sınırsız, sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman en yakın arkadaşım olan, varlığıyla hayatıma anlam katan, hayatımı paylaşmaktan dolayı onur ve mutluluk duyduğum eşim Dr.Hüseyin Hüseyinli'ye, varlığından dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim, en büyük mutluluk kaynağım canım kızım ve oğluma sevgilerimi sunarım. Dr.Leyla Hüseyinli

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.1. Ektopik gebeliğin insidansı	4
2.2.2. Ektopik gebelikle ilgili mortalite.....	4
2.3. Etiyoloji ve patogenezi	5
2.4. Prevalans ve Risk Faktörleri.....	7
2.4.1. Tubal Faktörler	10
2.4.1. Pelvik İnflamatuvar Hastalık.....	11
2.4.3. Kontrasepsiyon ve ektopik gebelik riski	12
2.5. Histopatoloji	14
2.6. Ektopik gebeliği değerlendirme ve tanı yöntemleri	16
2.7.Ektopik gebeliğin anatomik yerleşim yerleri	17
2.8. Ekstrauterin gebeliklerin sınıflandırılması	17
2.8.1. Tubal ektopik gebelikler.....	17
2.8.2. Tubal olmayan ektopik gebelikler.....	19
2.9. Ektopik gebelik tanı yöntemleri	31
2.9.1. Ultrasonografi.....	31
2.9.2. Human koryonik gonadotropin	32
2.9.3. Serum progesteron.....	33
2.10. Ektopik gebelikte ayırıcı tanı.....	34
2.11. Prognoz.....	34
2.12. Komplikasyonlar	34
2.13.Ektopik gebelikte tedavi yöntemleri ve yönetimi.....	35
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. Araştırmanın tipi.....	40
3.2. Araştırmanın popülasyonu	40

3.3. Araştırmanın evreni, hasta seçimi ve toplanması	40
3.4. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	69
7.KAYNAKLAR	71
ÖZET.....	81
ABSTRACT	82
8.EKLER.....	83
EK-A Etik Kurul Onay Formu	83



TABLÖLAR

Tablo 1:Gruplar ve hasta sayısı dağılımı	43
Tablo 2: Grupların yaş ortalamaları	43
Tablo 3:Gruplardaki gravida dağılım verileri	43
Tablo 4:Gruplardaki parite dağılım verileri	44
Tablo 5:Tedavi gruplarında hastaların hastaneye başvurdıkları endometrium kalınlığının dağılımı.....	44
Tablo 6:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	44
Tablo 7:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	45
Tablo 8:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	46
Tablo 9:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	46
Tablo 10:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	47
Tablo 11:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	47
Tablo 12:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	48
Tablo 13:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	49
Tablo 14:Tek doz ilaç kullanılan hastalarda 1. 4. Ve 7. Günlerde beta HCG ölçüm sonuçları ve standart sapmaları	49
Tablo 15:Grup içi etkiler için testler	50
Tablo 16:Çift doz beta HCG günlerinin grup istatistik dağılımı.....	51
Tablo 17:Grup içi etkiler için testler	52
Tablo 18: Eşleştirilmiş örnek istatistikler	52
Tablo 19:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	53
Tablo 20:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	53
Tablo 21:Eşleştirilmiş örnek istatistikler	54
Tablo 22:Gruplarda ilaç yan etki dağılımı.	54

Tablo 23: Tek doz ve çift doz tedavinin başarı ve başarısızlık oranlarının hastaların cerrahi olasılık açısından karşılaştırılması.....	55
Tablo 24: Tek doz ve çift doz beta HCG negatifleşme süresinin karşılaştırılması...	56
Tablo 25: Tek doz ve çift doz tedavide risk faktörlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 26 :Tablo Tek doz ve çift doz tedavi başarı ve başarısızlık oranlarının karşılatırılması .Ki –Kare testi	57



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

β-hCG:beta-human koryonik gonadotropin

TVUSG :Transvajinal Ultrasonografi

TAUS :Transabdominal Ultrasonografi

USG :Ultrasonografi

DES :in utero dietilstilbesterol (DES)

PİD :Pelvik İnflamatuvar Disease(Pelvik İnflamatuvar Hastalık)

YÜT :yardımcı üreme teknikleri

(PROKR1) :prokinetin reseptör 1

RİA :Rahim İçi Araç

KOK :Kombine Oral Kontraseptif

İVF :İn Vitro Fertilizasyon

(OI) :ovülasyon indüksiyonu

(CT) :Chlamydia trachomatis

Tep :tubal ektopik gebelik

MTX :Metotreksat

(IBD) :inflamatuvar bağırsak hastalığı

(HP) :Heterotopik gebelikler

(CSSP) :Sezaryen skar gebelikleri

(IUGS) :intrauterin gebelik

PUL :yeri bilinmeyen gebelik

HSG :Histerosalpingografi

SIN :Salpenjitis İstmika Nodoza

LH :Lüteinizan Hormon

FSH :Folikül Stimulan Hormon

D&C :Dilatasyon&Küretaj

AFP :Alfa-Fetoprotein

ACOG :TheAmerican College of Obstetricians and Gynecologists

CBC :Complete Blood Count(Tam Kan Sayımı)

KCFT :Karaciğer fonksion testleri

ALT :Alanin amin transferaza

AST :Aspartat amin transferaza

(AAFP) :Amerikan Aile Hekimliği Akademisi

Std :Standart

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, diğer bir adıyla ekstrauterin gebelik, anormal bir gebelik türüdür. Ektopik gebelik, döllenmiş fetal dokunun uterin kavite dışında, en yaygın olarak fallop tüplerinde, ancak yumurtalıklar, karın boşluğu veya uterusun skar hattına sahip bölgelerinde de yerleşmesi durumudur.Ektopik gebelik durumunda gelişen blastokist, uterin kavite dışında,yani uterusun endometriyal boşluğunun dışında bir bölgeye yerleşir[1]. Ektopik gebeliklerin görülme sıklığı, doğrulanmış her 1000 gebelikten yaklaşık 20'sinde meydana geldiği tahmin edilmektedir[2].Ektopik gebeliklerin yaklaşık %90'ı fallop tüplerinde oluşurken, geriye kalan %10'u karın boşluğu, serviks, overler, fallop tüplerinin interstisyel kısmı, intraligamentler, uterin kornu veya sezaryen kesi hattında görülebilir[3].

Ektopik gebelik tanılı hastalarda maternal mortalite ve morbidite oranları oldukça yüksektir.Ektopik gebelik, ilk trimesterde anne ölümlerinin en yaygın nedenlerinden biridir[4]. Ektopik gebeliğin etyolojisi çok faktörlüdür, ancak kadınların yaklaşık %50'sinde belirli bir neden tespit edilememektedir. Blastokistin endometriyal kaviteye implantasyonunu engelleyen veya geciktiren durumlar, bu duruma yol açan risk faktörleri arasında yer alır.Özellikle, tubal patolojiler en önemli risk faktörlerinden biridir. Diğer risk faktörleri arasında konjenital anomaliler, endometriozis, tubal cerrahi geçmişi, rahim içi araç kullanımı, progesteron içeren kontraseptifler, geçmişteki düşükler ve yardımcı üreme teknikleri bulunmaktadır[4, 5].

Hastalığın klinik belirtileri arasında amenore, vajinal kanama ve pelvik ağrı yer almaktadır. Bu üç belirtiye ek olarak, hastalar bulantı, karın ağrısı ve omuz ağrısı gibi şikayetlerle de başvurabilirler[6].

İlk adım, pozitif gebelik testi olan hastanın intrauterin veya ekstrauterin gebelik durumunun belirlenmesidir. Bu testlerin duyarlılığı %95-100 arasındadır. İntrauterin gebelik kesesinin görünmesi, genellikle dış gebeliği ortadan kaldırır. Heterotopik ektopik gebelik, her 10.000-30.000 gebelikte bir kişide rastlanmaktadır[7].

Ektopik gebelikte tek bir etkili tedavi seçeneği yoktur.Uygun tedavi, gebeliğin yerleşim yeri ve hastanın genel durumu dikkate alınarak belirlenir.Bu durumda, hem ilaç tedavisi, hem de farklı cerrahi yöntemler kullanılmaktadır[8].

Son yıllarda serum beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) seri ölçümleri ve transvaginal ultrasonografi (TVUSG) kullanımının artması, hastaların ektopik gebelik tanısını daha erken almalarını sağlamıştır. Hızlı tanı koymanın bir diğer avantajı ise tedavide konservatif yaklaşımlara olanak tanınmasıdır[9].

Belli sayıda ektopik gebelik, kendiliğinden reabsorbe olabildiğinden bekleyici bir yönetim seçeneği olarak hastanın izlenmesi ve β -human koryonik gonadotropin (β -hCG) seviyelerinin takibi yapılabilir.

Ektopik gebelik yönetiminde üç ana yaklaşım bulunmaktadır: ekspektan yönetim, medikal tedavi ve cerrahi tedavi[10, 11].

Medikal tedavi yönteminde kullanılan ilaç metotreksattır. Farmakolojik tedavi gereksinimi, ektopik gebeliğin atipik yerleşimi ve cerrahi müdahaleye yönelik kontrendikasyonlar durumunda, tek doz veya çoklu doz metotreksat (MTX) uygulamasını içermektedir[8]. Çoklu doz protokolü, daha fazla etki sağlarken, daha fazla yan etki de oluşturabilmektedir[12]. Hasta MTX tedavisi için uygun değilse, farmakolojik tedavi etkisiz kalıyorsa veya fallop tüpünde rüptür olma gibi hayati tehlike arz eden komplikasyonlar ortaya çıkıyorsa, cerrahi tedavi gereklidir[13].

Bu çalışmadaki amaç; kliniğimizde tedavi edilen ektopik gebelik tanılı olgularda tek doz ve çift doz metotreksat tedavisinin yaş, gravide, parite, geçirilmiş cerrahi, özgeçmiş özellikleri, başlangıç ultrason bulguları, laboratuvar değerleri, başarı oranları, yan etkileri, komplikasyonlar, demografik veriler ve ultrason bulguları yönünden karşılaştırılarak nasıl etkilediğini tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve tarihçe

Ektopik kelimesi, yunanca kökenli olup "ektopos" teriminden üretilmiştir. Bu terim, "ex" (dışında) ve "topos" (yer) kelimelerinin birleşiminden oluşur.Yani "yer değiştirmiş" veya "yeri dışında" anlamına gelir[14].

İslami toplumlarda ünlü bir cerrah olan Abulcasis, 963 yılında ilk ektopik gebelik vakasını tanımlamıştır. Karın şişliği şikayetiyle gelen hastaya, karnından drenaj yaparak fetal iskelet yapılarına ulaşmayı başarmıştır[15].

1563'te Horstius adlı bir araştırmacı,bir kadının üçüncü çocuğuna hamile kaldıktan 16 yıl sonra karın içinde fetal kalıntılar keşfetmiştir. 1594'te Primrose ise ilk kez ikiz abdominal gebeliği tanımlamıştır [5].

1604 yılında Paris'te Jean Riolan, tarihteki ilk rüptüre tubal ektopik gebelik vakasını rapor etmiştir. Hastanın sekizinci gebeliğinin dördüncü ayında rüptüre bağlı şikayetleri başlamış ve bir gün sonra vefat etmiştir. 1682'de De Saint Maurice, ovaryan ektopik gebeliği ilk kez postmortem olarak keşf ederek not etmiştir[15].

1700'lü yıllarda, ünlü hollandalı cerrah Cyprianus, yaşayan bir kadında terme ulaşmış abdominal ektopik gebelik tanımlamış ve ölü doğumunu karnından gerçekleştirmiştir[5].

1708 yılında, ilk heterotopik gebelik otopsi sırasında tespit edilmiştir[5].

1883 yılında, ilk kez laparotomi ile salpenjektomi ameliyatı yapılmış ve bu cerrahi işlem, rüptüre ektopik gebelik tedavisinde kayda değer bir dönüm noktası olmuştur [5].

1921 yılında Schuman tarafından yapılan bir çalışmada, salpenjektomi ile tedavi edilen ektopik gebelik vakalarının %47,8'inde gebelik oluşmuş, ancak %12,5 oranında ektopik gebeliğin yeniden meydana geldiği tespit edilmiştir[16].

1982 yılında Stove ve arkadaşları, ilk kez ektopik gebelik tedavisinde tek doz metotreksat kullanmıştır. Tanaka ve ekibi ise multidoz metotreksatı interstisyel ektopik gebelik üzerinde denemiştir[17].

2.2.Epidemiyoloji

Ektopik gebelik bildirilen olgu sayıları, zaman içinde ve farklı hasta popülasyonlarına göre değişiklik göstermektedir. Ektopik gebeliğin insidansını mevcut verilerle (hastaneye yatışlar, sigorta fatura kayıtları) doğru bir şekilde tahmin etmek oldukça zordur.Çünkü ektopik gebelik tedavisi için hastaneye yatış oranları azalmıştır[18].

2.2.1.Ektopik gebeliğin insidansı

Ektopik gebeliğin oranlarına ilişkin çeşitli çalışmaların bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- 1997 ile 2000 yılları arasında gerçekleştirilen ve tek bir büyük sağlık ağına dayanan bir çalışmada, her 1000 gebelikte 20.7 oranında ektopik gebelik saptanmıştır[19].
- 2002 ile 2007 yılları arasında, 200'den fazla Amerikan ticari sağlık planını kapsayan başka bir çalışmada ise ektopik gebelik oranı, her 1000 gebelikte 6.4 olarak bildirilmiştir[20].
- 2004 ile 2008 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada, 14 eyaletteki Medicaid alıcıları incelenmiş ve her 1000 gebelikte 14.7 oranı bulunmuştur. Bu çalışmada yer alan üç eyaletin verileri, 2000 ile 2008 yılları arasında ektopik gebelik insidansında bir azalma olduğunu göstermektedir [21].
- 2006 ile 2013 yılları arasında acil servislerden elde edilen verilere dayanan bir diğer çalışmada ise ektopik gebelik insidansının her 1000 canlı doğumda 11'den 13.7'ye ve her 1000 gebelikte ektopik gebelik oranının yüzde 7'den yüzde 8.3'e yükseldiği belirtilmiştir[22].

2.2.2. Ektopik gebelikle ilgili mortalite

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından sağlanan 2012-2019 dönemi arasındaki Gebelik Mortalite Gözetim Sistemi verilerine göre, kanama nedeniyle gerçekleşen 606 gebelikle ilişkili ölüm vakası arasında, rüptüre ektopik gebelik en sık görülen ölüm nedeni olarak kaydedilmiştir (yüzde 22,9; 139 vaka). Bu ölüm nedeninin gebelikle ilişkili mortalite oranı her 1.000.000 canlı doğum başına düşen gebelikle ilişkili ölüm sayısı0.45 olarak belirlenmiştir[23].Kanama kaynaklı diğer önemli ölüm nedenleri arasında postpartum kanama (0.41) ve plasenta akreta

spektrumu (0.25) yer almaktadır. Bu bulgular, 2004 ile 2008 yılları arasında 14 eyaletteki Medicaid alıcıları üzerinde yapılan bir başka çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.[21].Ektopik gebelikten kaynaklanan ölüm riski, siyahiamerikalılar için beyaz amerikalılara kıyasla daha yüksek düzeydedir [21].

2003 ile 2007 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ne ait doğum ve ölüm sertifikalarına dayanan bir çalışmada, siyahiamerikalıların ektopik gebelik komplikasyonları sonucu ölüm riski, beyaz amerikalılara kıyasla yaklaşık yedi kat daha fazla bulunmuştur(mortalite oranı 6.8).Ayrıca, ölüm riski yaşla birlikte artmaktadır. Aynı çalışmada, 2003 ile 2007 yılları arasındaki doğum ve ölüm sertifikaları verilerini analiz eden araştırmada, 35 yaş ve üzerindeki hastaların, 25 yaş altı hastalara göre ektopik gebelik nedeniyle ölüm riskinin üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (mortalite oranı 3.5) [24].

2.3.Etiyoloji ve patogeneze

• **Kronik Salpingit** – tüplere yerleşen gebeliklere ait cerrahi örneklerin incelendiği çalışmalarda, tüp patolojisi, özellikle kronik salpingit, vakaların %90'ında gözlemlenmiştir. Kronik salpingit, ektopik gebelik içeren tüplerde, normal tüplere kıyasla altı kat daha yaygın olarak tespit edilmiştir [25]. Kronik salpingitin histolojik özellikleri tüp duvarında plazma hücreleri ve lenfositlerin infiltrasyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Ektopik gebelik tanısı konmuş 231 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, transvajinal ultrasonografi, hastaların %95'ine yakınında adneksiyal anormallikler göstermiştir.En yaygın olarak ise spesifik olmayan adneksiyal kitleler tespit edilmiştir [25].

• **Salpingitis isthmika nodosa**– tubalgebeliği olan hastaların yaklaşık yüzde 10'unda tespit edilen bir durumdur. Salpingitis isthmika nodosanın makroskopik görüntüsü, tüpün isthmik kısmında bilateral nodüler oluşumların varlığı ile karakterizedir. Histolojik incelemelerde, tubal mukozasının miyosalpinkse doğru penetrasyon yaparak çevresindeki kas tabakalarında hipertrofiye yol açtığı gözlemlenmiştir. Salpingitis isthmika nodosanın etiyolojisi ise tam olarak bilinmemektedir[26].

• **Gebelik kesesinin impantasyon derinliği** – ektopik gebeliklerin fallop tüpündeki yerleşim yerine bağlı olarak gebelik kesesinin fallop tüp duvarına olan yerleşim derinliği değişkenlik göstermektedir. 84 tubal gebeliği olan vakada

yapılan bir histopatolojik çalışmada, ampuller gebeliklerde gebelik kesesinin tubal lümeninde bulunduğu, bu vakaların yarısında tüpün kas tabakasının korunduğu bildirilmiştir[26]. Buna karşılık, isthmik gebeliklerde gebelik kesesinin genellikle lümen dışında ya da her iki alanda, yani hem lümen içinde, hem de dışında yerleştiği ve fallop tüp duvarındaki tahribatın daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, trofoblastın isthmik gebeliklerde tüp duvarını erken dönemde penetre ettiğini düşündürmektedir.

• **Serum ve ekstraselüler faktörler** – birçok faktör, örneğin lektin, integrin, matriks yıkıcı kumulus, prostaglandinler, büyüme faktörleri, sitokinler ve modülatör proteinler fallop tüpünde erken implantasyonu tetikleyebilir[27].

• **Embriyonik faktörler** – yapılan bir çalışmada, tüp gebeliklerinin yüzde 10'undan daha azında embriyonik kalp atışı tespit edilmiştir [28]. Ayrıca, fetal kromozomal ve anatomik anormalliklere de rastlanmıştır. Ancak, kromozomal anormalliklerin ektopik gebeliğin önemli bir etiyolojik faktörü olmadığı düşünülmektedir [29].

Ektopik gebelik, temel olarak bir embriyonun uterin kavite dışında, en sık fallop tüplerinde yerleşim göstermesidir. Fallop tüplerindeki düz kas kasılmaları ve silia hareketi, oosit ve embriyonun taşınmasına yardımcı olmaktadır. Fallop tüplerinin hasar görmesi, genellikle iltihaplanma kaynaklıdır. Bu durumda tüplerin fonksiyonunu bozarak oosit veya embriyonun tutulmasına yol açabilir. Enflamasyonu tetikleyen bir dizi yerel faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında toksinler, enfeksiyonlar, immün yanıtlar ve hormonal değişiklikler yer almaktadır. Tüp hasarının ardından pro-inflamatuar sitokinlerin artışı gözlemlenmektedir. Pro-inflamatuar sitokinlerin artışı embriyonun implantasyonunu, invazyonunu ve angiogenezi desteklemektedir. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, tüp epitel hücrelerinde interlekin 1 üretimini artırır. Bu da endometriumda embriyonun implantasyonu için kritik bir göstergedir. Interlekin 1, aynı zamanda nötrofillerin çekilmesinde rol oynar. Bu sebepten sitokin artışı fallop tüplerinin daha fazla hasar görmesine katkıda bulunabilir. Sigara içimi ve enfeksiyonlar, silia hareket sıklığını olumsuz etkiler. Ektopik implantasyon, servikal bölgede, uterin kornuda, myometriumda, overlerde veya karın boşluğunda meydana gelebilir. Tüp ligasyonu veya fallop tüplerinde gerçekleştirilen diğer cerrahi işlemler, ektopik gebelik riskini artırmaktadır[30].

Ektopik gebeliklerin oluşumunda fallop tüpünün zarar görmesi temel mekanizmayı oluşturur. Tubanın hasar görmesinin en önemli sebeplerinden biri pelvik inflamatuvar hastalıklar olmakla yanaşı uzun bir süre boyunca, gonokokların pelvik enfeksiyonların başlıca nedeni olduğu düşünülmüştür. Ancak yapılan taramalar, gonokokk dışında aerop ve anaerobik mikroorganizmaların, klamidyal ve mikobakteriyum tuberkülozis gibi etkenlerin de pelvik enfeksiyonlara neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu patojenler ile temas salpenjit atakları yoluyla tubal mukozada hasara yol açar. Etkenlerin sebep olduğu bu durum, fallop tüpünün daralması, divertikül oluşumları ve yapışıklıklarına neden olabilir[31]. Fallop tüpünün anatomisini bozan diğer etkenler arasında geçirilmiş tubal cerrahiler, tümörler, konjenital anomaliler, in utero diethylstilbesterol (DES) maruziyeti gibi durumlar da tubal hasara sebep olarak ektopik gebelik oluşumunda katkı sağlar[32].

Ektopik ve ya dış gebelik etyolojisindeki nedenler iki ana grupta incelenir[33].

- **Mekanik Faktörler:** Fertilize olmuş ovumun endometriyal kaviteye geçişini engelleyen durumlardır. Tubal yapının fiziksel hasarları veya tıkanıklıklar bu kategoriye girer. Endosalpinjit, peritubal adezyonlar; PID (pelvik inflamatuvar hastalık), geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, tubal cerrahiler, maligniteler ve tubal sterilizasyon dahildir.

- **Fonksiyonel Faktörler:** Tubanın aktivitesini engelleyen durumlar, örneğin myoelektriksel aktivitedeki bozukluklar veya hormon dengesizlikleri, fonksiyonel faktörler arasında değerlendirilir. Bunlara Müllerian gelişim bozuklukları, pelvik cerrahi geçirme öyküsü, tubal motiliteyi etkileyen hormonal ilaçlar, sadece progesteron içeren oral kontraseptif (OKS) kullanması, postovulatuvar yüksek doz östrojen kullanımı, luteal faz defekti, yardımcı üreme teknikleri (YÜT), ovulasyon indüksiyonu, embriyo transferi risk faktörü oluşturmaktadır.

Bu iki grup faktör, ektopik gebeliğin gelişiminde önemli rol oynar ve tedavi yaklaşımları genellikle bu nedenlerin yönetilmesine odaklanır.

2.4. Prevalans ve Risk Faktörleri

Fallop tüplerinin dışında gerçekleşen ektopik implantasyonlar, tüm ektopik gebeliklerin yüzde 10'undan daha azını oluşturmaktadır. Skar gebelik olarak

isimlendirdiğimiz ektopik gebelikler ise tüm vakaların %4'ünü kapsamaktadır[30].Skar gebelik, gelişen vakalarda en az bir sezaryen geçirmiş kadınlar arasında her 500 gebelikten biri olarak görülmektedir [34].İnterstisyel ektopik gebelikler ise, tüm ektopik implantasyon yerlerinin yüzde 4'üne kadar rapor edilmiştir. Bu artış, interstisyel ektopik gebeliklerde sıklıkla görülen yüksek kanama oranları ile ilişkilidir.İntramural ektopik gebelikler, ektopik vakaların yüzde 1'ini temsil etmekte ve myometriumda gelişir.Abdominal, yani karın boşluğunda yerleşen ektopik gebelikler ise, ektopik implantasyon alanlarının yüzde 1,3'ünü oluşturarak en çok, adnekslerin ve uterusun serozasında bulunmaktadır.Bu alanlar omental, retroperitoneal, splenik ve hepatik bölgelerde de implantasyon yerleri bildirilmektedir[30].Ektopik gebeliğe yol açan birçok faktör bulunmasına rağmen, kadınların yaklaşık yüzde 50'sinde belirgin bir risk faktörü saptanamaz. Bir hastada birden fazla risk faktörü de mevcut olabilir. Bu risk faktörlerinin bilinmesi, tanı sürecinde ve sonraki gebeliklerin sağlıklı ve canlı doğumla sonuçlanmasında önemli bir rol oynar[5].

Ektopik gebeliğin görülme sıklığının artmasına neden olan birçok faktör bulunmaktadır. En yaygın olanları arasında yaş, sigara içimi, doğum sayısı, önceki ektopik gebelik, düşük, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve düşük sonrası sepsis yer alır.In vitro fertilizasyon (IVF) da ektopik gebelik için önemli bir risk faktörü olarak bilinir[35].

Yaş, ektopik gebelik riskinin ilerleyen anne yaşıyla birlikte arttığını göstermektedir. 35 yaş üzerindeki kadınlar için bu risk belirgindir. Bu ilişki için öne sürülen hipotezler arasında, ilerleyen yaşla birlikte diğer risk faktörlerine maruz kalma olasılığının artması yer alır.Trofoblastik dokuda kromozomal anormalliklerin artışı ve fallop tüplerinin çalışması sürecinde yaşa bağlı değişikliklerin oosit transferini geciktirmesi gibi nedenler bulunmaktadır. Ektopik gebelik insidansı, 21 yaşındaki kadınlarda tüm gebeliklerin yüzde 1.4'ünden, 44 yaş ve üzerindeki kadınlarda yüzde 6.9'a kadar artış göstermektedir [36].

Sigara içimi, ektopik gebelik vakalarının üçte birinin ana nedenidir. Sigaranın fallop tüpleri üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma, genellikle kemirgenlerde gerçekleştirilmiş olup, sigara dumanının silia hareket frekansı ve düz kas kasılmaları üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Ayrıca, sigaranın neden olduğu tubal

ektopik gebeliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Tubal ektopik gebeliğin, fallop tüpünde embriyo bekletmesisonucunda, düz kas kasılmasındaki bozulmalar ve tüp mikroortamındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sigara içimi, prokinetin reseptör 1 (PROKR1) transkripsiyonunu artırmaktadır. PROKR'ler, angiogenezi bilinen PROK1 molekülünün reseptörleridir.Düz kas kasılmasını kontrol etme, intrauterin implantasyon için önemli genleri düzenleme gibi işlevleri vardır. Ektopik gebelik, tubal hastalığı olmasa bile infertilite kliniklerine başvuran kadınlarda daha yaygındır. Ayrıca, yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) kullanımı, ektopik gebelik oranını artırmaktadır[37].

In vitro fertilizasyon (IVF) sonrası tüp ektopik gebelik oranı (yüzde2-5), spontan gebelikteki tüp ektopik gebelik oranından (yüzde1-2) hala yüksektir. IVF ile tüp ektopik gebelik insidansındaki artışın nedeni belirsizdir. Embriyo transferi tekniği potansiyel bir sebep olarak öne çıkmakta, ancak bunu destekleyecek çok az kanıt bulunmaktadır.Ayrıca,IVF tedavisi sırasında transfer edilen embriyo sayısıylabirlikte tubal ektopik gebelik riskinin de arttığı bildirilmiştir [37].

In vitro fertilizasyon (IVF) uygulayan kadınlar, eş zamanlı intrauterin gebelik ile birlikte ektopik gebelik geliştirme riski taşımaktadır.Bu duruma heterotopik gebelik adı verilir. IVF sürecini takip eden kadınlarda bu riskin 1:100 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Heterotopik gebelik geliştirme riski de, IVF tedavisi gören kadınlarda 1:100 kadar yüksek olarak öngörülmektedir[30].

Önceki ektopik gebelik öyküsü olan kadınlar, genel nüfusa kıyasla on kat daha fazla risk altındadır. Önceki bir ektopik gebelik öyküsü olan kadınların riski de artmakta olup, önceki ektopik gebelik sayısıylarantılı olarak daha da yükselmektedir. Shaw ve ark. çalışmasında, bir önceki ektopik gebelik sonrası ektopik gebelik olma oranı yüzde12.5 ve iki önceki ektopik gebelik sonrası yüzde76.6 olarak bulunmuştur[38].

Önceki tüp cerrahileri (salpingostomi, neosalpingostomi, fimbrio plasti, tubal reanastomozu ve paratubalveya periovaryen adezyonların ayrıştırılması) ektopik gebelik riskini artırmaktadır. Bu artış, cerrahinin neden olduğu hasarın derecesi ve anatomik değişikliklerin boyutuna bağlı olarak değişir [37].

Bazı doğum kontrol yöntemleri, özellikle yalnızca progestojen içeren yöntemler ve rahim içi araçlar (RİA), doğum kontrolü başarısız olduğunda ektopik gebelik insidansını artırabilir. Ancak bu, mutlak ektopik gebelik riskinin de yükseldiği anlamına gelmez. Patil ve ekiplerinin yaptığı araştırmaya göre, klomifen sitrat veya enjekte edilebilir gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu (OI) uygulanan kadınlarda ektopik gebelik riski dört kat artmaktadır [37].

Risk faktörlerini yüksek, orta ve düşük olmak üzere üç kategoriye ayırabiliriz[39].

Yüksek risk faktörleri -önceki gebeliğinde ektopik gebelik öyküsü, tubal cerrahi öyküsü, tubal patolojiler, tubal sterilizasyon, rahim içi araç kullanımı(RİA),önceden kullanmış olması ve ya mevcut kullanımı, levonergestrel içeren RİA, mevcut olan gebelikte yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmış olması

Orta risk faktörleri-östrojen/progesteron içeren oral kontraseptif kullanımı,cinsel yolla bulaşan enfeksiyonhikayesi(gonore, klamidy),pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü,inutero DES maruziyeti,geçmişinde sigara içmek ve ya halen sigara içmek,spontan abort öyküsü,pelvik ve ya abdominal cerrahi öyküsü

Düşük risk faktörleri-tubbi küretaj öyküsü,infertilite,yaş ≥ 40 olması,vajinal duş,ilk cinsel ilişki yaşının ≤ 18 olması,appendektomi öyküsü

2.4.1.Tubal Faktörler

Tubal faktörler, ektopik gebeliklerin önemli nedenlerinden biridir.Tubal anatomideki bozulmalar, enfeksiyonlar, inflamasyonlar ve cerrahi müdahaleler sonucu oluşabilir. Bu faktörlerin detayları şu şekildedir:

- **Enfeksiyon ve infamasyon**-tubal lümen üzerinde tam bir obstrüksiyona yol açmadan, tubayı hasarlandıran enfeksiyonlar ve inflamatuvar olaylar ektopik gebelik riskini artırabilir. Özellikle salpenjit gibi inflamatuvar hastalıklar, tüplerin mukozasını ve işlevini bozar, bu da yumurtanın tüpe geçişini engelleyebilir ve ektopik gebelik riskini artırabilir[40].

- **Tubal cerrahiler**örneğin parsiyel salpenjektomi, inkomplet tubal ligasyon veya tubal infertilite cerrahileri, tubanın lümeninde tam bir tıkanıklığa neden olabilir.

Bu tür müdahaleler, tüplerin normal fonksiyonlarını bozar ve ektopik gebelik oluşma riskini artırır[41].

- **Konjenital tubal anomaliler** tüplerin normal anatomisini ve fonksiyonunu bozarak ektopik gebelik riskini artırabilir[42].

- **Fimriyal hasar** ovumun tubaya geçişini engelleyebilir ve bu da ektopik gebeliklerin oluşmasına neden olabilir. Ayrıca, tubal hasar sonucu oluşan divertiküller (tuba lümenindeki çıkıntılar) risk artışına sebep olabilir.

- **Tubal sterilizasyon** etkili bir kontraseptif yöntem olarak bilinir. Ancak bu yöntemle bağlı başarısızlıklar görülebilir. Sterilizasyon sonrası 10 yıl içinde ektopik gebelik oluşma ihtimali 1000 kadın başına 18,5'tir[43]. Elektif tubal sterilizasyon sonrası oluşan gebeliklerin yaklaşık %16'sı risk artışı bulunur[44]. Sterilizasyon enerjisi ile, yani elektrokoter ile yapıldığında risk daha yüksektir. Halka veya klips kullanıldığında bu oran yüzde 10'a düşer[16].

- **Tubal reanastomoz ve salpingostomi** dönemlerde sık uygulanmaya geçilen ve tuballigasyonu, obstrüksiyonlarını açmak için yapılan cerrahiler sonrası da ektopik gebelik riski artar. Tubal reanastomoz sonrası ektopik gebelik riski yüzde 3-17, salpingostomi sonrası ise yüzde 7-27 arasında değişmektedir[45].

- **Genel risk** tubal cerrahi geçiren kadınların ektopik gebelik riski, diğer kadınlara göre 20 kat daha fazladır[46].

Bu tubal faktörlerin etkileri, ektopik gebelik riskini artırabilir. Bu nedenle bu tür risklerin belirlenmesi ve yönetilmesi, ektopik gebeliklerin önlenmesi ve tedavisi açısından büyük önem taşır.

2.4.1. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Pelvik enfeksiyon öyküsü veya pelvik inflamatuvar hastalık (PID), özellikle Chlamydia trachomatis (CT) enfeksiyonu sonrasında, tüplerin zarar görmesine yol açarak ektopik gebelik riskini artıran önemli bir faktördür. CT enfeksiyonu geçiren kişilerde tubal ektopik gebelik insidansı, her 1000 kadında 1.2 olarak kaydedilmiştir[47]. Tekrarlayan enfeksiyonlar tubal ektopik gebelik (tEP) riskini yükseltirken, asendan geçirilen enfeksiyonlar salpingite (Fallop tüpünün iltihabı) neden olabilir. Bu durum tubal bozukluğu ile anormal embriyo yerleşimine yol açar. Ayrıca, CT enfeksiyonu ve sonrasında gelişen PID'nin over kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu da CT'nin Fallop tüpünde epitel-mesenkimal geçişe neden olarak

fallop tüpünün mikroortamını değiştirerek enfeksiyon oluşturur[48].PID'nin ektopik gebelik tEP riskini 2.1 kat artırdığı bildirilmiştir[49].

İnflamatuvar bağırsak hastalığıektopik gebelik (tEP) için yeni bir risk faktörü olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ön plana çıkmıştır. Daha önceden , küçük örnekleme boyutları nedeniyle IBD ve tEP ilişkisi hakkında sınırlı bilgiler mevcut idi. Ancak bir popülasyon tabanlı kohort çalışması, Crohn hastalığı olan kadınların tEP riski açısından IBD'si olmayan kadınlara göre daha yüksek bir orana sahip olduğunu ortaya koymuştur.Ayrıca, IBD nedeniyle cerrahi müdahale geçiren hastaların tEP riskinin arttığı belirtilmiştir. Cerrahi adezyonların dışında, IBD hastalarında gözlemlenen tEP riskinin artışı, hastaların perforasyon ve fistül oluşumu gibi non-cerrahi adezyonlara sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir[50].

2.4.3.Kontrasepsiyon ve ektopik gebelik riski

2.4.3.1.Estrojen/progestin kontraseptifler ve ektopik gebelik riski

Estrojen ve progestin içeren oral kontraseptifler, gebeliği önleme konusunda son derece etkili olmakla birlikte, genel olarak ektopik gebelik riski düşüktür. Bununla birlikte, bu kontraseptifleri kullanırken gebelik gelişen hastalarda, ektopik gebelik riski, kontraseptif kullanmayan diğer gebelere oranla iki ila beş kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [51].

2.4.3.2.Sadece progesteron içeren kontraseptifler ve ektopik gebelik riski

Progestin yalnızca enjeksiyon ve implant kontraseptifleri, ektopik gebelik insidansının düşük olduğu yöntemler arasında yer almaktadır. Bir retrospektif çalışmada, depo medroksiprogesteron asetat, implant kontraseptifler ve progestin yalnızca hapları kullanan kadınlarda ektopik gebelik insidansı sırasıyla 1.8 2 ve 15.2 olarak hesaplanmıştır [51].

2.4.4.4.Endometriozis ve ektopik gebelik riski

Endometriozis, ektopik gebelik riski ile ilişkili olabilmektedir. 15 kohort ve vaka-kontrol çalışmasından oluşan bir meta-analiz, endometriozis varlığının ektopik gebelik riskini artırdığını göstermiştir (odds oranı [OR] 2.16-2.66, %95 güven aralığı

[CI] 1.67-2.79 ve 1.14-6.21). Bununla birlikte, çalışmalarda yüksek düzeyde heterojenlik bulunduğu vurgulanmıştır[52].

2.4.4.5.Sterilizasyon ve ektopik gebelik riski

Sterilizasyon işlemi uygulanan ve sterilizasyon başarısızlığı yaşayan hastalarda, ektopik gebelik riski diğer gebelere oranla 5 ila 19 kat daha yüksek olmaktadır. Bu konuda yapılmış olan en büyük çalışmalardan bazıları şunlardır:

- 1990 ile 2010 yılları arasında Batı Avustralya’da tüp sterilizasyonu yapılan 44.829 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, 89 hastada sonrasında ektopik gebelik gelişmiş olup, bu durum beş yıl sonunda her 1000 prosedürde 1.7, on yıl sonunda 2.4 ve on beş yıl sonunda 3 ektopik gebelik oranı ile sonuçlanmıştır [53]. Ektopik gebelik olasılığı, hastaların yaşına bağlı olarak değişim göstermekte olup, genç hastalarda risk daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kullanılan cerrahi yöntemler arasında da farklılıklar gözlemlenmiştir. Örneğin, laparoskopik bipolar elektrosürji uygulanan hastalarda, ektopik gebelik riski beş ve on yıl sonunda sırasıyla her 1000 prosedürde 8.4 olarak bildirilmiştir. Filshie klipsi ile yapılan laparoskopik tüp oklüzyon işlemi sonrasında ise, beş yıl sonunda her 1000 prosedürde 1.7, on yıl sonunda ise 2 ektopik gebelik oranı saptanmıştır.Histeroskopik sterilizasyon işlemi de ektopik gebelik riski ile ilişkilidir. Ancak, bu risk laparoskopik yöntemlere kıyasla daha düşük seviyelerde kalmaktadır. En büyük çalışmalardan birinde, 27.000'den fazla hasta üzerinde yapılan sigorta verilerine dayalı bir araştırmada, ektopik gebelik oranı yüzde 1.3 olarak bulunmuştur [54].

2.4.4.6.Yardımcı üreme tekniklerive ektopik gebelik riski

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT), örneğin in vitro fertilizasyon (IVF), ektopik gebelik (tEP) için önemli risk faktörlerindendir.IVF sonrası tEP oranları yüzde 1.6 ile %8.9 arasında değişiklik göstermektedir. IVF sırasında ektopik gebelik için hesaplanan risk oranları farklılıklar göstermektedir.Tubal faktör infertilitesi, IVF sırasında en yüksek tEP riskiyle (OR 3.9) ilişkilendirilirken, endometrial kalınlık >12 mm olan durumlar ise riskin azalmasıyla (OR 0.6) bağlantılıdır.Embriyo transferinin bölünme aşamasında gerçekleştirilmesinin, blastosist aşamasındaki transferle kıyaslandığında tEP oranlarını önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Bu durum,

IVF'nin bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, IVF sonrası tEP'nin endometriumda implantasyon başarısızlığını temsil etmesi, uterusun hormonal veya moleküler ortamındaki farklılıkların tEP riskinin artmasına neden olabileceği hipotezini doğurmuştur[55].

2.4.4.7.Gebelik öncesi DES maruziyeti

Gebelik öncesi dietilstilbestrol (DES) maruziyeti öyküsü bulunan hastalarda, ektopik gebelik riski dört kat artmıştır. Bu artış, tüp morfolojisindeki anormallikler ve muhtemelen fimbrial fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. 4653 DES maruziyeti bulunan kadın ve 1927 kontrol grubundan oluşan bir uzunlamasına çalışmada, DES maruziyeti olan bireylerin, DES maruziyeti olmayanlara kıyasla ektopik gebelik riskinin 3.7 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [56].

2.4.4.8.Hava kirliliği ve ektopik gebelik riski

Son zamanlarda hava kirliliği ve buna bağlı olarak meydana gelen olumsuz gebelik sonuçları, örneğin spontan abortus, erken doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve ölü doğum konusunda artan bir endişe bulunmaktadır[57, 58].

Yeni araştırmalar, hava kirliliğine maruz kalmanın tEP (ektopik gebelik) riskini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. IVF (in vitro fertilizasyon) hastalarında bu riskin 2.68 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Hava kirliliğinin neden olduğu bu artış, nikotin dışındaki sigara dumanı bileşenlerinin de tEP riskini artırabileceğini düşündürmektedir[59].

2.5.Histopatoloji

Ektopik gebelikte, normal intrauterin gebelikte görülen bazı fizyolojik değişiklikler gerçekleşir. Bu değişiklikler arasında serviksin yumuşaması, renk değişiklikleri ve uterusun büyümesi yer alır. Literatürde ifade edildiği gibi ektopik gebeliklerin %95'ini oluşturan tubal gebelikler zamanı, implantasyon fallop tüpü lümeninde başlar, ardından lamina propria ve muskularis tabakasına geçerek ekstraluminal bir şekilde devam eder[60].

Ektopik gebelik sebebiyle çıkarılan fallop tüplerinin histopatolojik incelemesi zamanı , yüzde90 oranında inflamatuvar olayların ardından oluşan değişiklikler, yani

kronik salpenjit ve salpenjitis istmika nodosa tespit edilmiştir[61, 62].Meydana gelen trofoblastik invazyon, fallop tüpünün hasar görmesine neden olur. Ektopik gebeliklerin histopatolojik özellikleri, yerleşim yeri açısından farklılık gösterebilir. Ampullar bölgedeki ektopik gebeliklerin yüzde50'sinde, trofoblastik proliferasyon tüp lümeninin tamamını etkilerken, kas tabakası genellikle sağlıklı kalır[63]. Diğer ektopik olgularda trofoblastlar,tüp duvarını aşarak kas dokusu ile seroza arasında çoğalma gösterir[64, 65]. Yerleşim alanına göre istmik bölge ektopik gebeliklerde kas tabakası daha incedir.Bu sebepten trofoblastlar burada daha hızlı invazyon yapar. Ektopik gebeliklerin hepsi rüptüre olmamaktadır.Birçok durumda spontan regresyon gerçekleşir veya tubal abort ile karın boşluğuna atılarak kendiliğinden iyileşir[66].

Ektopik gebeliğin tanısı patolojik incelemede , tubal lümende bulunan koryonik villüslerin görülmesiyle konulur. Hastaların yaklaşık üçte ikisindepatolojik incelemede embriyo, mikroskopik ya da makroskopik olarak gözlemlenir. Eğer tüp rüptüre olmamışsa, tüpte düzensiz dilatasyon ve hematosalpeks nedeniyle mavimsi bir renk ile karakterize edilir. Tubal gebeliklerde hematosalpenks şeklinde intraluminal (fimbriyal uçtan) veya genellikle ekstraluminal kanama görülebilir.Genellikle douglas alanında sınırlı kalır. Bazı durumlarda kan pıhtısı içeren genişlemiş bir ektopik kitle bulunur.Bu da tubal gebeliklerin kendiliğinden gerilediği hastalarda ve metotreksat tedavisi uygulananlardagörülür[67].

Doğal seyrinde tubal gebelikler, involüsyona uğraya bilir.Eğer involüsyona uğramazsa tubal abortus veya rüptürle de sonuçlanabilir. Tubal rüptür, ektopik gebeliğin yerleşim yerine bağlı olarak 6. ile 12. haftalar arasında meydana gelir. Tubal gebeliklerin en sık görülen türü olan ampuller gebelikte, rüptür genellikle 12. gebelik haftasında gerçekleşir.Bu zaman rüptür materyalinin serozal yüzeyden abdominal boşluğa atılmasıyla sonuçlanır. Bu durum, ovaryen veya abdominal gebeliklerin bazılarının sebebi ola bilir[68].

İmplantasyonun ikinci en sık gerçekleştiği yer istmus bölgesinde rüptür ise daha erken gebelik haftalarında meydana gelir.Bu durumda gebelik ürünü genellikle serozal yüzeyden peritoneal boşluğa geçer. Tüm tubal gebeliklerin yüzde2-3'ünü oluşturan kornual gebeliklerde, myometriumun daha fazla gerilir.Bu sebepten rüptür gebeliğin dördüncü ayına kadar gecikebilir. Şiddetli kanama kliniği olan kornual gebeliklerdeki ise histerektomi gerekebilir. Yaklaşık 8. gestasyonel hafta civarında,

tubal gebeliklerde tubal abort, konsepsiyonun gerilemesi veya rüptüre olması beklenir. Salpenjit ve salpenjitis istmika nodosa (SIN) gibi diğer patolojik bulgular da bu duruma eşlik edebilir[67].

SIN (salpenjitis istmika nodosa), durum ise tubal mukozanın kas tabakasına doğru büyüyüp kas tabakasında kalınlaşma oluştuğunda tubal lümende gerçek bilateral divertikül oluşumuna katkıda bulunur. Bu durum da hem infertilite, hem de ektopik gebelik nedenidir[39]. Salpenjit oluştuğunda, inflamasyon nedeniyle fibrin birikimi adezyonlara sebep olur. Resorbsiyon sürecinde bu durum skar bırakarak iyileşir. Bu skarlar sperm geçişine izin verirken, blastokist geçişini engeller. Tubal ektopik gebelik sebeble yapılan patolojik incelemelerin yüzde 45'inde salpenjit bulguları tespit edilmektedir[67]. Endometriyal dokuda oluşan değişiklikler Arias Stella reaksiyonu ve hipersekretuar endometriyal glandların fokal hiperplazisi ile ilişkilidir. Arias Stella reaksiyonu bir endometriyal değişikliktir. Bu zaman endometriumda belirgin nükleer pleomorfizm, genişleme, hiperkromazi ile karakterize olan glandüler epitel hücrelerinin hipertrofisi ve vakuolizasyonu görülür[69]. Ektopik gebeliklerde ortaya çıkan tarif edilen bu endometrial değişiklikler 1954'de Arias-Stella tarafından gözlemlenmiştir[68, 70]. Bu reaksiyon hem intrauterin gebeliklerde, hem de ektopik gebeliklerin yüzde 20-30'unda gözlemlenir[71].

2.6. Ektopik gebeliğideğerlendirme ve tanı yöntemleri

Transvajinal ultrason, ektopik gebelik şüphesi olan hastaların tanısında hayati bir öneme sahiptir. Kesin tanı için transvajinal ultrason incelemeleri, serum beta hCG düzeyi ölçümleri veya her ikisinin birlikte yapılması gereklidir. Ultrasonografide görünen bulgular arasında intrauterin gebeliğin ilk işareti, desidua içinde eksantrik bir konumda bulunan küçük bir kesedir. Bu kesenin etrafında iki doku halkası oluştuğunda, bu duruma "çift desidual halka" işareti denir. Çift desidualhalka işareti genellikle, gebeliğin beşinci haftasında abdominal ultrason ile gözlemlenebilir. Embriyonik pol, gebeliğin altıncı haftasında transvajinal görüntüleme ile görünmeye başlar. Ektopik gebeliğin en güvenilir tanı yöntemi, ultrason ile uterin kavite dışında fetal kalp atışının tespit edilmesidir. Bununla birlikte, fetal kalp atışının yokluğu yanıltıcı olabilir. Bazı ektopik gebeliklerde kalp atışı gelişmeyebilir. Ektopik gebelik ile ilgili diğer bulgular arasında ektopik bölgede gebelik kesesinin görülmesi ve kanamalı korpus luteum görünümünden farklı bir

karmaşık adneksiyal kitlenin belirlenmesidir. Radyolojik görüntüleme, ektopik gebeliğin varlığını yeterince doğrulamakta başarısız olursa, şüpheli kitlenin doğrudan görselleştirilmesi için tanısal laparoskopi gerçekleştirilebilir. Bazen laparoskopik müayine çok küçük ektopik gebelikleri, servikal gebelikleri veya sezaryen skar gebelikleri tespit edemeyebilir[72].

2.7.Ektopik gebeliğin anatomik yerleşim yerleri

Ektopik gebeliklerin büyük bir kısmı, fallop tüpüne yerleşir. Bu oran yaklaşık olarak yüzde 96'dır. 1800 cerrahi müdahale gerektiren ektopik gebelik vakasının analiz edildiği bir çalışmada, gebeliğin anatomik yerleşim yerlerinin dağılımı şu şekilde rapor edilmiştir: ampuller yüzde 70, isthmik yüzde 12, fimbrial yüzde 11.1, over yüzde 3.2, interstisyel yüzde 2.4 ve abdominal yerleşim ise yüzde 1.3 oranında bulunmuştur[73]. Ektopik gebeliklerin yüzde 95'i, fallop tüpünün farklı segmentlerinde oluşur. En sık implantasyonun gerçekleştiği bölge tubanın ampulyar kısmıdır, bunu istmus bölgesi takip eder. Geriye kalan yüzde 5'lik kısımda ise tubal olmayan ektopik gebelikler olarak bilinen overler, peritoneal boşluk, serviks ve eski sezaryen skarı gibi alanlardır. Nadiren, sağlıklı bir intrauterin gebeliğe eşlik eden heterotopik olarak isimlendirilen ektopik gebelik olguları da tespit edilmiştir[74].

2.8.Ekstrauterin gebeliklerin sınıflandırılması

- Servikal gebelikler her 2,000–18,000 gebelikten birinde meydana gelir. Ovaryan gebelikler ise yüzde 2 ile en yaygın tubal olmayan ektopik gebelik türüdür[75].

- İntramural gebelik (myometriyum içinde oluşan gebelikler) ektopik gebeliklerin yüzde 1'ini oluştururken, abdominal gebelik (AP) ektopik gebeliklerin yüzde 1,3'ünü kapsamaktadır[76].

- Heterotopik gebelikler (HP), genel nüfusta 1/4,000–1/30,000 oranında görülmektedir.

- Sezaryen skar gebelikleri (CSSP), artan sezaryen oranlarıyla birlikte 1/1,800–1/2,216 gebelikte meydana gelmektedir[77].

2.8.1.Tubal ektopik gebelikler

Tubal gebelikler ektopik gebeliklerin yüzde 90'ından fazlasını oluşturur.

Bu vakaların yüzde80'inde gebelik, fallop tüpünün ampullar bölgesinde gerçekleşir.

Bununla birlikte tüpün isthmus, fimbria veya interstisyel kısımlarında da görülebilir. Ektopik gebelikler, 3 aya kadar sürebilir ve kendiliğinden involyusyona uğraya bilir.

Tubal gebeliklerin sonuçları şunlardır:

- Tubal abortus-fallop tüpüne yerleşmiş olan gebelik materyalinin, lümeninden kas lifleri aracılığıyla peritoneal boşluğa atılmasıdır. Bu atılma işlemi inkomplet (tam olmayan) veya komplet (tam) şekilde gerçekleşebilir[78].

- Tubal rüptür, genellikle gebeliğin 8-10. haftalarında görülen bu durumda hipotansiyona bağlı senkop, taşikardi, karın ağrısı, servikal hassasiyet, hematokritte düşme ve şoka giden tablolar ortaya çıkabilir. İsthmik bölgedeki rüptürlerde ise kanama daha hızlı ve daha fazla miktarda gerçekleşir. Tubal rüptür genellikle peritoneal boşluğa olur.Nadiren ligamentum latumun yaprakları arasına da rüptür gerçekleşirse, intraligamentar gebelik olarak isimlendirilir[79].

- Sekonder abdominal gebelik

- Mol veya koriokarsinoma dönüşüm

- Kronik ektopik gebelik, tubal abort veya tubal rüptür nedeniyle vücuttan atılan trofoblastik dokunun peritonda gelişimini devam ettirmesi durumudur. Bu duruma "kronik ektopik gebelik" denir. Gözlem altında takip edilen hastalarda, gebeliğin tam olarak gerilememesi nedeniyle pelvik kitle oluşabilir. İlerleyen dönemlerde fallop tüpünün duvarları hasar görebilir. Bu durumda fallop tüp duvarında kanama meydana gelir.Koryon villüsleri bu bölgelere yerleşerek rüptür olmadan büyümeye devam eder.Fimriyalardan kanama olursa hematoma dönüşebilir. Etrafında kan pıhtıları ve adezyonlar bulunan inflamatuvar pelvik kitle klinik bulgular oluşturur. TVUSG'de adneksiyal alanda veya douglasta kompleks kitle görüntüsü verir.Bu kitle bası etkisi yapabilir. Pelvik inflamatuvar hastalık, myom veya endometrioma ile mutlaka ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir[80].

•Persistan ektopik gebelik, ektopik gebeliğin cerrahi tedavisinin ardından büyümeye devam eden trofoblastik dokunun varlığına denir. Tüp koruyucu cerrahi tekniklerin gelişimiyle birlikte persiste gebelik tedavi sonrasında β -hCG seviyesinin yükselmesiyle tanı alır. Tanı, postoperatif 6. günde ve sonrasında üçer günlük aralıklarla β -hCG ve progesteron seviyeleri değerlendirilerek konulur. Genellikle salpenjektomi tercih edilir. Eger hasta stabilse metotreksat uygulanabilir[81].

2.8.2.Tubal olmayan ektopik gebelikler

Her 1000 gebelikten 11'i ektopik (NICE Rehberleri, 2012) olup, bu ektopik gebeliklerin yüzde95'i tubal kökenlidir ve bunların yüzde80'i ampulada gerçekleşmektedir. Bu durumda, yüzde5'inin non-tübüler olduğu anlaşılmaktadır.Ektopik gebelik, annede morbidite ve mortalitenin önde gelen doğrudan sebeplerinden biri olup, her yıl 10-15 kadının yaşamını kayb etmesine neden olmaktadır. Son 20 yıl boyunca (1985-2005) ektopik gebelik oranları sabit kalmış, ancak son dönemde (2006-2008 arasında 6 ölüm) bu oranlarda bir düşüş gözlemlenmiştir.Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu gelişmenin arkasında, tanı tekniklerindeki ilerlemeler ve daha fazla farkındalık ile erken tanı koyma çabaları yatmaktadır [82].Tubal olmayan ektopik gebelikler oldukça nadirdir ve tüm ektopik gebeliklerin yüzde7-10'unu kapsar [83]. Ancak, bu tür gebelikler genellikle geç tanı alması ve tanıda karşılaşılan zorluklar nedeniyle daha yüksek morbidite riskine sahiptir.Tubal olmayan ektopik gebeliklerin altı alanı vardır. Serviks, interstisyel, kornual, sezaryen skar hattı, overyan ve abdominal alan[84, 85].

2.8.2.1.Servikal gebelik

Servikal gebelikler nadir olup, ektopik gebeliklerin Tubal olmayan ektopik gebeliklerin altı alanı vardır. Serviks, interstisyel, kornual, sezaryen skar hattı, overyan ve abdominal alan.

Yüzde 1'inden azını oluşturur.İnsidansı 1:2500-18,000 arasında değişir [83, 86, 87]. Bu tür gebelikler, trofoblastın servikal duvarı aşarak uterin damarlara sızma riski nedeniyle oldukça tehlikeli bir durumdur. Önceleri tüm vakalar, ya önleyici amaçla ya da kontrol edilemeyen kanama nedeniyle acil histerektomi ile tedavi edilmiştir. Servikal ektopik gebelikler, blastosistin uterin kaviteye geçerek endoservikal kanalın mukoza tabakasına yerleşmesi sonucunda meydana gelebilir [88, 89].Servikal ektopik gebelik için en önemli risk faktörlerinden biri, dilatasyon

ve küretaj ile gerçekleştirilen önceki düşüklerdir. Bu durum, vakaların yüzde 70'ine kadar katkıda bulunmuştur [87]. Hastaların çoğu, vajinal kanama ve karın ağrısı ile başvurur. Müayene sırasında genellikle şişkin veya kanlanmış bir serviks ile açık bir servikal kanal gözlemlenir [90]. Bu durum, servikal gebeliğin yanlışlıkla düşük tehdidi olarak tanı almasına yol açabilir [91]. İzlem altında bırakıldığında, servikal gebelik rüptüre olabilir. Bu sebepten ölümcül bir kanamaya neden olabilir. Bu sebepten klinisyenlerin bu tanıyı her zaman göz önünde bulundurması önemlidir. Risk faktörleri arasında servikal kanalda daha önce yapılan işlemler, anatomik anormallikler (myomlar, adezyonlar), dietilstilbestrol maruziyeti ve IVF uygulamaları sayılmaktadır [92, 93].

TVUSG, tanıda temel bir yöntemdir. Servikal gebelik, hemorajik kitle, gestasyonel kese veya fetal pol (kalp atışı olup olmadığına bakılmaksızın) şeklinde görünebilir [88, 94]. Uterus, tipik bir kum saati görünümüne veya genişlemiş, silindirik bir servikse sahiptir. Gebelik ürünleri ve gestasyonel kese internal servikal osun altında yer alır [87, 88, 95, 96]. Ancak, servikal ektopik gebelik, düşük yapma tehdidi olan bir intrauterin gebelik veya başarısız bir gebelik olarak yanlış tanı alabilir. Negatif "kayma işareti", servikal ektopik gebeliğin serviste gebelik ürünleri bulunan bir düğüpten ayırt edilmesine yardımcı olur. Kayma işareti, transvajinal ultrason sırasında sonografinin hafif basıncı ile gebelik ürünlerinin endoservikal kanala kaydırılmasıyla ortaya çıkar [84, 87, 95, 97]. Nadir veya karmaşık durumlarda MRI kullanılabilir [91].

Yönetim

Servikal ektopik gebelikte en etkili tedavi yöntemi net değildir.

Konservatif yaklaşım fertilitiyi korumak isteyen kadınlar için bu yöntem tercih edilmektedir. Gebelik süresi 12 hafta veya daha kısa olduğunda, fetal kalp atışı yoksa ve β -hCG seviyeleri düşükse en iyi sonuçları sağlar [93, 98]. Kemoterapötik ajanlar, özellikle metotreksat, aktinomisin D ve etopozid, lokal veya intramüsküler enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilir [83, 87, 99]. 1999 yılında yapılan bir meta-analiz, servikal ektopik gebeliklerin tedavisinde tek veya çok doz metotreksatın yüzde 91 etkinlik sağladığını bildirmiştir [100]. Daha yeni araştırmalar da bu bulguları desteklemekte ve [99] tarafından gerçekleştirilen bir vaka serisinde, fetal kalp atışı olup olmadığına bakılmaksızın, 27 servikal ektopik vaka tek veya çok doz metotreksat ile başarıyla yönetilmiştir. Genel olarak, lokal veya sistemik metotreksat

uygulamalarında bildirilen başarı oranları yüzde 60 ile yüzde 90 arasında değişmektedir[87, 99].Metotreksat, yüksek infertilite ve nulliparite oranları olan bu hasta grubunda fertilitiyi koruyucu bir tedavi seçeneği sunmaktadır.Ancak, metotreksatın 9 haftadan fazla gebeliklerde β -hCG seviyeleri 10,000 mIU/mL'den yüksek olduğunda, CRL 10 mm'den fazla olduğunda ve fetal kalp atışı mevcut olduğunda daha az etkili olabileceği öne sürülmektedir [87, 101].

Medikal yönetim

Tıbbi yönetim, yalnızca hastanın hemodinamik olarak stabil olduğu durumlarda denenmelidir. Bu yaklaşım, servikal küretaj ve balon tamponadı, uterin arter ligasyonu, serklaj, servikal dikişler ve prostaglandin F2 α enjeksiyonu gibi hemostatik yöntemlerle desteklenebilir[83, 87, 99, 102].

Cerrahi YönetimCerrahi seçenekler arasında dilatasyon ve evakuasyon, histeroskopik rezeksiyon ve histerektomi bulunmaktadır. Bu yöntemlerin en ciddi komplikasyonu ağır kanamadır.Bu nedenle hemostatik önlemler olarak servikal arterlerin ligasyonu, anjiyografik uterin arter embolizasyonu, intrakervikal vazopressin enjeksiyonu veya balon tamponadı gibi yöntemler uygulanabilir [89].Kanama riski nedeniyle dilatasyon ve küretaj genellikle tek başına veya ilk tedavi olarak tercih edilmez. Cerrahi müdahalelerin en büyük sorunu, gelecekteki fertilité üzerinde olumsuz etkiler yaratma ihtimali nedeniyle bu yöntemler genellikle kanama veya hemodinamik bozulma ile gelen hastalar için tercih edilmelidir[87, 99].

2.8.2.2.İntersitisyal ektopik gebelik

İntersitisyal ektopik gebelik fallop tüpünün interstisyel kısmıyla uterin myometriumun kesişiminde yerleştiği durumdur. Hem klinik ,hem de ultrasonografik olarak tanı koymak oldukça zordur.Bu nedenle yüksek komplikasyon ve maternal mortalite oranlarına sahiptir.Ektopik gebeliklerin neden olduğu ölümlerin yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur [86, 103].İntersitisyal gebelikler, yüksek vasküler myometriumda bulundukları için şok ve hemoperitonyum riski taşır.Bu yüksek risk hem uterin, hem de over damarlarından gelen kan akışına bağlıdır [97]. Bu nedenle, özellikle daha önce tüp cerrahisi geçiren hastalarda klinisyenlerin dikkatli olmaları önemlidir. İntersitisyal ektopik gebelik için en büyük risk faktörü, ipsilateral salpinjektomi geçirmiş olmaktır.Bu zaman kalan tüp kısmı ektopik gebelik gelişimi

için odak noktası haline gelebilir. Belirtiler genellikle ,amenore ile başlar. Ardından karın ağrısı ile birlikte veya olmadan vajinal kanama görülebilir. Tanı, transvajinal ultrason ve laparoskopik değerlendirme ile konulur.

İntersitisyal Ektopik Gebelik Ultrason Özellikleri:

İntersitisyal çizgi gestasyonel kese ile endometrial kavite arasında ekojenik bir çizgi bulunması. Bu bulgunun duyarlılığı yüzde80, özgüllüğü ise yüzde98'dir[84, 86, 95, 96].

Eksantrik yerleşim myometrial dokunun kalınlığı <5 mm olan eksantrik olarak yerleşmiş gestasyonel kesesi [104].

Gestasyonel kese intersitisyal (intramyometrial) bölümde, sürekli bir myometrium halkası ile çevrili şekilde yer alır [86, 95, 97].

Yönetim

Konservatif yönetim hemodinamik olarak stabil hastalarda uygulanabilir. Giderek düşme eğiliminde olan beta hCG değerine sahip kadınlarda etkili sonuçları verir, ancak önemli bir başarısızlık riski vardır[86]. Fertiliteyi korumak isteyen kadınlar için bir seçenek olsa da, zayıflamış myometrial duvar nedeniyle uterin rüptür riski bulunmaktadır.

Medikal yönetim

Metotreksat, etopozid veya potasyum klorür gibi ajanların lokal (intra-amniyon) veya sistemik olarak kullanılması mümkündür [87, 105]. Tek veya çok doz metotreksat rejimleri yüzde66 ile yüzde100 arasında başarı oranlarına sahiptir [87]. Hasta seçimi son derece önemlidir. Bazı çalışmalarda, artan vaskülarite, yüksek beta HCG düzeyleri ve daha büyük gestasyonel kese olması nedeniyle metotreksatın daha düşük başarı oranları bildirilmiştir. Son çalışmalar, sistemik metotreksatın oral epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü olan Gefitinib ile birlikte kullanılmasını başarılı bir şekilde göstermiştir[106]. Pre-klinik çalışmalarda ve Aşama 1 araştırmalarında, Gefitinib'in metotreksatın etkinliğini artırdığı ve medikal olarak yönetilen ektopik gebeliklerin çözümünü hızlandığı önerilmiştir. Bu

birleşik tedavi, tedavi öncesi hCG düzeyleri >45,000 IU/l olan hastalarda bile etkili olmuştur [106].

Cerrahi Yönetim

Laparoskopik rezeksiyon veya laparotomi seçenekleri mevcuttur. Fakat instabil bir hastada interstisyel gebelik rüptürü şüphesi varsa laparotomi tercih edilmelidir. Cerrahi yaklaşımlar arasında, kanama kaybını azaltmak amacıyla kornual bölgesinedilusyonel vazopressin enjekte edilerek yapılan kornostomi, koronal rezeksiyon ve salpingostomi yer alır. Salpingostomi, 3.5 cm veya daha küçük interstisyel ektopik gebelikler için uygundur. 3–4 cm veya daha büyük interstisyel ektopik gebelikler için kornual rezeksiyon ve komşu fallop tüpünün çıkarılması gereklidir[87, 96]. Kontrolsüz kanama durumunda histerektomi son çare olarak düşünülmektedir[86].

Histeroskopik rezeksiyon, bazı merkezlerde laparoskopik rehberlik ile veya olmadan uygulanmıştır [86, 107, 108]. Ayrıca, koronal rezeksiyon veya kornuostomi sonrası vajinal doğumlar bildirilmiştir. Sonrakı gebelikler, uterin rüptür riski taşır [39]. En uygun doğum yöntemi henüz kesin olarak belirlenmemiştir [87]. Daha yeni çalışmalar uterin arterden metotreksat infüzyonu ve embolizasyonu sistemik metotreksat ile birleştirerek yüzde 96 başarı oranı ve tedavi sonrası yüzde 83 yüksek kavuşma oranları elde edilmiştir[109].

2.8.2.3. Kornual ektopik gebelikler

Çok nadir görülen kornual ektopik gebelikler, ektopik gebeliklerin %0.2–2'sinde teşkil etmektedir[86, 110]. Ancak buna rağmen çok ciddi bir durumdur. Bu tür gebelikler, trofoblastın bikornuat uterusun kornua kısmına veya unicornuat uterusun rudimenter kornuna yerleşmesiyle oluşur[86, 87]. Uterin kaviteye[111] yakın olmaları nedeniyle sıkça intrauterin gebelik olarak yanlış tanınabilirler. Ancak, kornual ektopik gebeliklerin rüptür riski bulunur. Genellikle gebeliğin 9 ila 20. haftaları arasında meydana gelir[112]. Bu durum önemli kanamalara yol açabileceğinden, erken teşhis ve doğru yönetim büyük önem taşır.

Kornual ektopik gebelikte ultrason bulguları :

Tek bir interstisyel fallop tüpü bölümünün olması

Uterustan ayrılmış, fakat myometrium ile çevrelenmiş hareketli bir gebelik kesesinin görülmesi

Gebelik kesesini unicornuat uterus ile bağlayan vasküler bir pedikül olması [86][95][96].

Yönetim

Geç teşhisler nedeniyle, yüksek beta HCG seviyelerine sahip ilerlemiş gebeliklerde metotreksat tedavisi genellikle etkisiz kalmaktadır.

Bunedenle kornual ektopik gebeliklerin yönetiminde cerrahi müdahale temel yaklaşım olarak kabul edilir[83, 86].Tedavi yöntemleri arasında yırtılmamış ektopik gebelikler için myomektomi, laparoskopik kornuotomi, kornual rezeksiyon veya rudimenter kornun çıkarılması yer almaktadır[86][112, 113][114].Histerektomi de bazı durumlarda zorunlu olabilir.Uterin dokunun korunması ve minimal rezeksiyon amaçlansa da, sonraki gebeliklerde uterin yırtılma riski hakkında önemli endişeler bulunmaktadır.Bu nedenle planlı sezaryen doğum önerilmektedir.Daha iyi tedavi seçenekleri ve sonraki doğum yöntemleri ile ilgili daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı kornual ektopik vakalarda koruyucu önlemler alınsa da, bu tedbirlerin başarısızlık oranları oldukça yüksektir[86].

2.8.2.4.Ovaryan gebelik

Ovaryan ektopik gebelikler, ektopik gebeliklerin yüzde1–6'sını [86, 96, 97, 113, 115]oluşturmaktadır. Genellikle tek taraflı karın ağrısı ve vajinal lekelenme ile kendini gösterir. Yüksek vaskülariteye sahip olmaları nedeniyle, ovaryan ektopik gebelik rüptürü kollaps ve dolaşım bozukluğu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir[87, 97, 113].Vakaların yaklaşık üçte biri bu durumla karşılaşır. Endometriozis, bu tür gebelikler için önemli bir risk faktörüdür. Ovaryan ektopik gebelikler, intrafoliküler ve ektrafoliküler olarak sınıflandırılmaktadır[116].

Ektrafoliküler olanlar en yaygın türdür. Ektrafoliküler gebelikler ise interstisyel, kortikal, yüzeyel ve juxtafoliküler olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Fallop tüpü disfonksiyonu ve tunika albuginea'nın inflamasyonu gibi [117]etiyolojik faktörler eşlik etmektedir. Ayrıca, ovaryan ektopik gebeliklerin fallop tüpü olmayan hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir[118].

Transvajinal ultrason (TV USG), bu durumun tanısında en önemli araçtır. Ancak ovaryan ektopik gebelikleri, kanamalı korpus luteum kisti ve ya tubal ektopik gebelikten ayırt etmek, klinik ve sonografik olarak zor olabilir. Pozitif bir gebelik testi, boş bir uterus ve yüksek vaskülariteye sahip kalın duvarlı, kistik bir over, ovaryan ektopik gebeliği düşündürmelidir[86, 87, 116].

Ek Tanısal Kriterler

Overden ayrı, intakt olan fallop tüplerinin görülmesi

Gebelik kesesinin, overin normal konumunda yer alması

Over ve gebelik kesesinin, over ligamenti aracılığıyla uterusla bağlantılı olması

Over korteksine bağlı trofoblastik dokunun histolojik olarak doğrulanması[86, 95].

Tubal ektopik gebelikten farklı olarak, ovaryan ektopik gebeliklerde hafif baskı uygulandığında overden ayrı bir hareket gözlemlenmez [97]. Genellikle tanısal laparoskopi ve kısmi over çıkarılması gerekmektedir. Tanı çoğunlukla histolojik inceleme ile doğrulanır[87, 102].

Yönetim

Medikal Yönetim Ovaryan ektopik gebeliklerde metotreksatın etkinliği henüz netlik kazanmamıştır. Genellikle ovaryan ektopik gebeliklerin tipik sunum şekli nedeniyle uygulanması pratik değildir[86][96][113]. Sadece birkaç vaka çalışmasında bu yöntem rapor edilmiştir. Metotreksat, hCG seviyeleri 5200 mIU/mL'ye kadar olan stabil hastalar için tek doz ve çoklu doz rejimleri ile başarılı bir şekilde kullanılmıştır. En yaygın kullanım alanı, cerrahi müdahale sonrasında yüksek beta hCG seviyelerinin tedavisidir[87][96][119].

Cerrahi yönetim

Tedavinin temel yöntemi olmakla yanaşı kısmi veya tam laparoskopik ooferektomi ya da over wedge rezeksiyonu uygulanır [86][96][113]. İleri gebelik durumlarında ooferektomi gerekliliği yüksektir. Fertilitesini korumak isteyen hastalarda koruyucu rezeksiyon (vedge rezeksiyonu) yapılabilir. Vaka raporları, bu

hastaların cerrahiden sonra başarılı bir şekilde gebelik oluştuğunu göstermektedir[87][96][119].

2.8.2.5.Abdominal ektopik gebelikler

Abdominal ektopik gebelikler, ektopik gebeliklerin en nadir türüdür.Bu durum, ektopik gebeliklerin yüzde0.9–1.4'ünü oluşturur. Bu gebelikler, abdominal bölgelerde, omentumda, karaciğer, dalak ve bağırsak gibi organlarda, büyük damarlar, pelvik cul-de-sac, geniş ligament ve pelvik yan duvar gibi alanlarda implantasyona bağlı olarak gelişir [86][96, 120-122].Birincil abdominal ektopik gebelikler, fimbrial ucun ovüle olan folikülü “almadığı” durumlarda ortaya çıkar.İkincil abdominal ektopik gebelikler ise, tubal abortusun fimbria yoluyla gerçekleşmesi ve peritoneal implantasyon ile ilişkilidir[86][96].Gebeliğin devam etme şansı, implantasyon yerinin durumuna bağlı olmasına rağmen ,maternal mortalite yüzde20'ye kadar çıkabilir [123].Bu tür gebelikler, büyük kanama, yaygın intravasküler koagülasyon, bağırsak tıkanıklığı ve fistül oluşumu gibi komplikasyonlar riski taşımaktadır. Ayrıca, bu vakalar genellikle ileri gebelik döneminde tespit edilen canlı bir fetus ile birlikte karmaşık hale gelir.

Tanısal Ultrason Kriterleri

İntrauterin gebelik kesesinin bulunmaması

Tubal veya adneksal kitleye rastlanmaması

Bağırsaklar tarafından çevrelenmiş ve peritoneum ile ayrılmış gebelik kesesi

Kesedeki hareketliliğin geniş dalgalanma göstermesi[86][95][87, 96].

Belirtiler ve Tanı

Abdominal ektopik gebeliklerde sık görülen belirtiler arasında karın ağrısı, ağrılı fetal hareketler, vajinal kanama, bulantı ve kusma bulunmaktadır. Klinik muayenede uterus hissedilmez. Tanı, abdominal X-ray, ultrason veya tanısal laparoskopi ile konur. MRI'nın faydalı olabileceği düşünülmektedir. Üzücü bir şekilde, bazı vaka raporlarında tanı yalnızca sezaryen sırasında konulabilmektedir. Abdominal gebeliklerde yükselmiş alfa-fetoprotein seviyelerinin ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir[124].Risk faktörleri, daha önce yaşanan pelvik inflamatuvar

hastalık, endometriozis ve yardımcı üreme yöntemleri gibi tubal ektopik gebeliklerle benzerlik göstermektedir.

Yönetim

Cerrahi müdahale, tedavinin temel unsuru olarak öne çıkmaktadır[83][86].Herhangi bir anda fetal ölüm meydana gelebileceğinden, tanı konduğunda genellikle laparotomik doğum yapılması gereklidir. Laparoskopik tekniklerin sayısı giderek artmaktadır.Bu durum, maternal iyileşmeyi hızlandırarak hastaneden çıkış süresini kısaltmaktadır. Maternal komplikasyonların, gebelik ilerledikçe implantasyon yeri genellikle büyük damarlar ve hayati organları etkileyebileceği için artma olasılığı yüksektir.Bazı Alman verileri, 24. haftadan sonra tanı konulursa ve fetus canlıysa, gebeliğin 34–36. haftaya kadar sürdürülmesinin fetal sağkalımı artırabileceğini ve birinci kez doğum yapacak kadınlar için tercih edilebileceğini önermektedir.Fakat annelerin, bu durumun beraberindeki riskler hakkında bilgilendirilmesi önemlidir[125].Abdominal ektopik gebelik sonrası gelecekteki gebelik oranları hakkında oldukça az veri bulunmaktadır.

2.8.2.6.Sezaryen skar gebeliği

Sezaryen skar gebelikleri son derece nadir olup, tüm gebeliklerin 1:2226'sını oluşturmaktadır. Ancak, Birleşik Krallık'taki sezaryen oranlarının 1990'dan 2008'e yüzde 12'den yüzde 24'e çıkmasıyla birlikte, bu tür ektopik gebeliklerin gelecekte önemli ölçüde artması beklenmektedir[86][96, 126][127].Sezaryen skar ektopikleri, en az bir kez sezaryen geçirmiş kadınlarda tüm ektopik gebeliklerin yaklaşık %6'sını temsil edebilir[86].Patogenezinin nedenleri tam olarak bilinmemektedir.Teoriler blastosistin uterin skar hattı dediğimiz mikroskopik bir kanala girdiğini ve yetersiz uterin duvara yerleştiğini öne sürmektedir[128-130].

Risk faktörleri arasında önceki sezaryen, myomektomi, plasentanın manuel çıkarılması, adenomyosis, in vitro fertilizasyon (IVF) ve dilatasyon-küretaj yer almaktadır[96][130].Daha önceki sezaryen sayısının artmasının sezaryen skar ektopik gebelik riskini artırıp artırmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Tekrarlanan sezaryen işlemleri ile yara yüzey alanı büyümesiyle fibröz doku, zayıf kan akışı ve cerrahi iyileşme nedeniyle giderek yetersizleşir.Bu olay da da blastosistin implantasyon oranını artırır [129].Sezaryen skar ektopik gebelikleri, uterin rüptür ve büyük kanama riskleri ile ilişkilidir. Sezaryenler arasındaki zaman

aralığının, yara implantasyonu üzerindeki etkisi belirsizdir. Ayrıca, Birleşik Krallık Erken Gebelik İzleme Servisi, sezaryen skar ektopik gebelikler hakkında daha fazla bilgi edinmek için yeni bir inceleme başlatmıştır[84].

Gebelik Süreci ve Belirtiler

İlk trimesterin ötesine geçen gebeliklerin sayısı sınırlıdır ve tespit edilen gebelikler genellikle 6 ile 12 hafta arasında olmaktadır[131].Gebelik, skar hattına uzanarak çevresindeki hayati yapılarla birleşebilir. Devam eden intrauterin büyüme, plasenta akretası oranını 3-5 kat artırmaktadır[132].Kadınlar genellikle karın ağrısı ve hafif vajinal kanama ile başvururlar. Fakatyüzde37'si asemptomatik olarak tesadüfen tespit edilmektedir[133].

Tanısal Yaklaşım

Transvajinal ultrason (TV USG), ilk tanı aracı olarak kullanılmakta olup, sezaryen skar gebeliğine dair özellikler şunlardır:

Keseyle teması olmayan boş bir uterin kavite

Ön uterin isthmus bölgesinde, önceki yara yerini kaplayan ya da tamamen myometrial dokunun içinde bulunan gebelik kesesi

Mesane ile kesesi arasında arayüz bulunmaması[84][134][130].

Renkli Doppler ultrason, 3D ultrason ve MRI, ek tanı araçları olarak kullanılabilir.Bazı uzmanlar sezaryen skarı bölgesinde uterus serozasının kabarık görünümünü tespit etmek için tanısal laparoskopi yapmışlardır [96].Tanı koymak zor olabilir çünkü skar ektopikleri, kesenin uterin kavitedeki düşük konumu nedeniyle düşükle karıştırılabilir[84].

Yönetim

Yaşamı tehdit eden komplikasyonları önlemek ile gelecekteki doğurganlığı korumak amacıyla ilk trimesterde gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir.

Konservatif tedavi

Bekleyici yönetim ile ilgili bazı izole vaka raporları mevcut olmasına rağmen bu vakaların yüzde80'i ek tıbbi veya cerrahi müdahale gerektirmiştir. Ayrıca, gebelik

ilk trimesterin ötesine geçerse acil histerektomi riski önemli ölçüde artmaktadır[96].Eğer kadın gebeliği sürdürmek istiyorsa, ona uygun şekilde danışmanlık yapılmalıdır. 28–30. haftada planlı sezaryen düşünülmesi gerektiği değerlendirilebilir[131].

Medikal yönetim

Sistemik metotreksat tedavisi, 8 haftadan daha kısa sürede, hemodinamik olarak stabil olan ve mesane ile gebelik arasında 2 mm'den ince myometrial kalınlığa sahip kadınlarda uygulanabilir[135].Sezaryen skarı gebelikleri, özellikle beta hCG seviyesi <5000 IU/L olduğunda sistemik metotreksata iyi yanıt verir. Jurkovic ve ekibi, kalp atışı olan sezaryen skarı gebeliklerinde metotreksattan önce lokal potasyum klorür uygulamıştır[86, 96][113][135].Bilateral uterin arterlere metotreksat enjeksiyonu ve embolizasyon kombinasyonu, sezaryen skarı gebeliklerinde başarıyla uygulanmıştır.Daha yakın bir çalışmada,Horne ve arkadaşları, sezaryen skarı ektopiklerinde sistemik metotreksatla birlikte gefitinib kullanarak üç hastayı başarıyla tedavi etmiştir. Bu tekniğin etkinliği ve uzun dönem güvenliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Cerrahi yönetim

Yönetim seçenekleri arasında uterin küretaj, histeroskopik rezeksiyon ve laparoskopi ya da laparotomi ile çıkarma bulunmaktadır. Küretaj, kemoterapi sonrasında kullanılabilir.Ancakbüyük kanama riski nedeniyle ilk tercih olarak düşünülmemelidir. Uterin rüptür veya daha ileri gebelik durumlarında histerektomi gerekebilir[106].

2.8.2.7.Heterotopik gebelik

Heterotopik gebelik, intrauterin bir gebelik ile birlikte ektopik gebelik yerleşiminin varlığını ifade etmektedir. Geçmişte nadir görülen bir durum olan heterotopik gebelik, yardımcı üreme teknolojilerinin YÜT (süperovülasyon, intrauterin inseminasyon ve in vitro fertilizasyon [IVF] dahil) gelişmesiyle birlikte görülme sıklığı artmıştır [136, 137].

1999-2002 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde kaydedilen tüm YÜT gebeliklerinin incelendiği bir çalışmada, heterotopik gebelik insidansı 1000 YÜT gebeliği başına 1.5 olarak belirlenmiştir [137].

2005-2018 yılları arasında IVF tedavisi gören 97.000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir retrospektif çalışmada ise heterotopik gebelik insidansı yüzde0.2 olarak saptanmıştır [138].

YÜT tedavisi gören kadınlarda heterotopik gebelik insidansındaki artış, bu popülasyondaki tüp hastalıkları oranının yüksekliği, estradiol ve progesteron düzeylerinin yüksekliği, ya da transfer edilen embriyo sayısı ve ovulasyonla elde edilen oosit sayısının fazla olmasıyla ilişkili olabilir [139, 140]. Heterotopik gebelik, hem uterin kavite ,hem de dışındaki gebeliklerin bir arada bulunması olarak tanımlanır. YÜT le oluşan gebeliklerin yaklaşık yüzde 1'inde heterotopik gebelik görüldüğü belirtilmektedir. Maalesef, bu tür gebeliklerin yaklaşık yüzde50'si akut rüptür belirtileriyle kendini gösterir. Heterotopik gebelik tanısı konulduğunda genellikle cerrahi müdahale gereklidir. MTXbu durumlarda kullanılamamaktadır[141, 142].

2.8.2.8.İntramural ektopik gebelik

İntramural ektopik gebelik tedavisi, tanı anındaki hastanın durumuna bağlı olarak değişmektedir. Literatürdeki vakalarda, intramural EP'ler genellikle cerrahi yöntemlerle tedavi edilmiştir[77].Bazı durumlarda, başlangıç β -hCG seviyesi 74,872 mIU/mL olan hastalarda lokal metotreksat (MTX) ve potasyum klorür enjeksiyonları uygulanmıştır [143].Ayrıca, başlangıç β -hCG seviyesi 12,250 mIU/mL olan vakalarda uterin arter embolizasyonu da gerçekleştirilmiştir[144].

Klinik Bulgular

Ektopik gebelik (EP), belirti göstermemekten ciddi dolaşım bozukluğuna kadar değişen bir semptom yelpazesine sahip olabilir. İlk trimesterde en yaygın semptomlar, vakaların yaklaşık üçte ikisinde karın ağrısı ve vajinal kanama olarak görülmektedir. Sadece kanama olması, yalnızca ağrı olmasından daha yaygındır. Ancak bu semptomlar yaygın olduğu için, tanı koymak amacıyla daha ileri incelemeler gereklidir[145].Ektopik gebelikle ilişkili jinekolojik olmayan belirtiler arasında ishal, bulantı ve baş dönmesi bulunmaktadır.Bu semptomlar başlangıçta tEP

ihhtimali olarak düşünölmeyebilir, dolayısıyla ilk değeriendirmede gebelik testi yapılmayabilir. tEP nedeniyle başvuran kadınların yaklaşık yüzde20'si, ruptüre olmuş bir tEP'nin işareti olan omuz ağrısı, bayılma ve şok gibi belirtilerle gelmektedir.Üreme çağındaki kadınların acil durumlarda derhal gebelik testi yapılması, bu semptomların altında yatan gebelik olasılığını doğrulamak veya dışlamak için önemlidir[145, 146].

EP'lerin yaklaşık yüzde70'i ilk transvajinal ultrason (TVUSG) ile teşhis edilmektedir[147].Transvajinal ultrason TVUSG, normal yerleşimli ya da ektopik gebelikleri kesin olarak belirlemediğinde, yeri belli olmayan gebelik ön tanısı konulur.Serum β -hCG pozitif olarak bulunur[148].Bu vakalarının yaklaşık yüzde30'u normal yerleşimli gebelikle sonuçlanırken, geri kalan yüzde50-70'i ise genellikle başarısız bir gebelik, yani tEP veya düşük ile tanı alır[149]. Devam eden normal yerleşimli bir gebelik, β -hCG konsantrasyonu 1500-2000 IU/mL'nin üzerine çıktığında transvajinal ultrasonla genellikle tespit edilebilir [150].Normal yerleşimli gebelikte beklenen β -hCG konsantrasyonu, gebeliğin ilk 4 haftasında belirgin bir artış gösterir.10. haftaya kadar daha yavaş bir yükselişle devam eder. Ancak yeri belli olmayan gebelikte ultrason ile normal yerleşimli gebelik görünmesi gereken dönemde β -hCG ayırıcı seviyelerinin kullanılmaması önerilmektedir. β -hCG ölçümleri spesifik olmayabilir ve bazı tEP'ler ayırıcı seviyelerin altında β -hCG konsantrasyonlarıyla da meydana gelebilir [147, 151].Ayrıca, düşük hikayesi olmayan ve β -hCG seviyeleri ayırıcı aralığın üzerinde olan boş bir uterusun varlığı endişe yaratmaktadır. Eğer bir tEP'den şüpheleniliyorsa ancak invaziv olmayan tanı testleri kesin sonuç vermemişse, hastanın dikkatle izlenmesi ve güvenlik önlemleriyle desteklenmesi önemlidir, çünkü çözülmekte olan tEP'lerde rüptür riski mevcuttur[151].

2.9.Ektopik gebelik tanı yöntemleri

2.9.1.Ultrasonografi

Ultrasonografiintrauterin gebelik gösteriyorsa, eşzamanlı bir ektopik gebelik (heterotopik gebelik) olasılığı çok düşüktür, özellikle yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan hastalarda (heterotopik gebelik riski artmış olsa da yine de nadir görülür). Ancak kornual ve interstisyel gebelikler, ultrasonografi ile intrauterin gebelik gibi görünebilir.Intrauterin gebelik tanısı için ultrasonografik bulgular, uterin kavitede bir

gestasyonel kese,yolk salk veya embriyo (kalp atışı olup olmadığına bakılmaksızın) tespit edilmesidir. İntrauterin gebelik olmaması halinde, ektopik gebeliği düşündüren ultrasonografik bulgular arasında adneksal bölgede, özellikle karışık (katı ve kistik) yapıda bir pelvik kitle ve kul-de-sak bölgesinde ekojenik serbest sıvı bulunması sayılabilir.

Ektopik gebelik şüphesi olan kadınlar için ayırıcı bölge eşik değeri yeniden gözden geçirilmiştir. Ektopik gebeliklerin aşırı teşhis edilmesini engellemek ve istenilen intrauterin gebeliklerin korunmasını sağlamak amacıyla, bu eşik değeri 3500 mIU/mL olarak belirlenmiştir[152].

Transabdominal(TAUS) ve transvajinal US (TVUS), yeri belli olmayan gebeliğin sonografik değerlendirilmesinde kullanılan temel yaklaşımdır. TVUS, intrauterin veya ektopik gebeliğin daha erken ve daha güvenilir bir şekilde tespit edilmesini sağlar (abdominal gebelikler bir istisnadır). TAUS ile karşılaştırıldığında çok erken gebelik yaşlarında embriyonik kardiyak aktiviteyi tespit etmede daha hassastır[140].TAUS, transvajinal taramadan daha geniş bir görüş alanı sağladığı için ilk çalışma olarak faydalıdır. Pelvik anatomisinin genel bir görünümünü elde etmek ve ayrıca üst karın bölgesini taramak için bir TAUS ile başlıyoruz. Ön yumuşak dokulara nüfuz etmeyi sağlayan düşük frekanslı bir dönüştürücü (genellikle 2 ila 5 MHz) kullanılır. Üst karın bölgesinin görüntülenmesi öncelikle serbest sıvı olup olmadığını kontrol etmek için kullanılır.Bir sonraki adım, daha yüksek frekanslı bir dönüştürücüyle (tipik olarak 5 ila 12 MHz) gerçekleştirilen bir TVUS'dir. İlgi alanı proba daha yakın olduğundan, daha az penetrasyona ihtiyaç duyulur.Doppler ultrasonografi, doppler renkli akış US'nin ektopik gebelik tanısında sınırlı bir değeri vardır. Trofoblastik doku yüksek hızlı sistolik akışa ve düşük empedanslı diyastolik akışa sahiptir.Bu özellikler doppler ile vurgulanır[140].Ancak, karmaşık bir adneksiyal kitlede renkli akış doppler bulgusunun olmaması ektopik gebeliği dışlamaz [153].Yeri belli olmayan gebeliği olan hastalarda doppler'in birincil katkısı, ara sıra gri tonlamalı US'de tespit edilemeyen bir adneksal kitleyi tanımlamasıdır. Ek olarak, doppler US, yüksek hız ve düşük dirençle karakterize edilen ektopik bölgelerdeki plasental kan akışı modellerinin belirlenmesine yardımcı olabilir [154].

2.9.2.Human koryonik gonadotropin

Ektopik gebelik (EP) şüphesi, pozitif bir gebelik testinin ardından ultrasonla kesin intrauterin gebelik (IUGS) görülmediğinde başlar. Bu gebelikler yeri bilinmeyen gebelik olarak isimlendirilen gebeliklerdir. Kesin intrauterin gebelik IUGS veya embriyo içeren bir gebeliği ifade eder [76, 155]. Bilinmeyen yerleşimli gebelik (PUL) tanısının, ultrasonla kesin intrauterin gebelik (IUGS) tespit edildikten sonra yaklaşık yüzde 30 oranında intrauterin gebeliğe dönüşmesi beklenirken, PUL durumlarının büyük bir kısmı (yüzde 50–70) düşük ya da ektopik gebelik (EP) ile sonuçlanmaktadır. β -hCG, sinsitiotrofoblast hücreleri tarafından üretilir ve gebeliğin ikinci haftasında kanda saptanabilir. Bu ölçüm, gebeliğin yeri ve prognozunu belirlemek açısından kritik bir rol oynamaktadır [77]. Erken gebelik prognozunu değerlendirmek için yalnızca tek bir β -hCG testi yeterli değildir. Genellikle ardışık β -hCG testleri kullanılarak erken gebelikler takip edilmektedir [156]. β -hCG seviyesindeki artışa dair öneriler, bilinmeyen yerleşimli gebeliklerin (PUL) geriye dönük incelenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu incelemeler, kesin intrauterin gebelik tanısı koymak için 48 saat içinde β -hCG'nin en az yüzde 35 oranında artmasının gerektiğini önermektedir. 48 saat içinde yüzde 35'in altında bir artış, ektopik gebelik (EP) tahmininde yüzde 96.2 pozitif prediktif değer (PPV), yüzde 69.7 negatif prediktif değer ve yüzde 80.2 genel doğruluk sağlamaktadır [156].

Ektopik Gebelik Tanısı

Ektopik gebelik tanısı koymak için çeşitli testler ve yöntemler kullanılmaktadır:

- Kantitatif serum beta-HCG testi
- Pelvik ultrasonografi
- Bazen laparoskopi kullanılır.

Ektopik gebelik, pelvik ağrı, vajinal kanama, açıklanamayan senkop veya hemorajik şok şikayetleri ile başvuran üreme çağındaki her kadın hastada şüphelenilmelidir.

2.9.3. Serum progesteron

Serum progesteron seviyesinin <10 ng/mL olması, geçersiz gebelikleri yüzde66,5 duyarlılık ve yüzde96,3 özgüllükle tahmin ettiğini gösteren bir meta-analiz bulunmaktadır[157]. Bununla birlikte, serum progesteron, dış gebelikleri öngörmede yararlı değildir ve dış gebelik ile erken düşük arasında bir ayırım yapamaz[158].

2.10.Ektopik gebelikte ayırıcı tanı

Hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları dikkate alındığında, farklı tanı seçeneklerini oluşturmak önemlidir. Ektopik gebelik ile ilişkilendirilmesi gereken önemli farklı tanımlar arasında over torsiyonu, tubo-ovaryan apse, apandisit, hemorajik korpus luteum, over kisti rüptürü, düşük tehdidi, inkomplet düşük, pelvik inflamatuvar hastalık ve üreter taşı yer almaktadır. Hastanın tıbbi geçmişi ve klinik sunumdaki hemodinamik durumu, bu farklı tanımların önceliğini ve bu tanımları dışlamak için gereken testleri etkileyen kritik faktörlerdir[159].

2.11.Prognoz

Göreceli olarak düşük beta HCG seviyesine sahip hastaların, tek doz metotreksat ile tedavi başarısı açısından daha iyi bir prognoza sahip olacağı muhtemeldir[159].Ektopik gebeliğin ne kadar ilerlediği, tek doz metotreksat tedavisinin yeterli olma olasılığını azaltır. Aşırı kötü durumda veya hemodinamik instabilite ile başvuran hastaların, hemorajik şok veya diğer perioperatif komplikasyonlar gibi bozulma riski daha fazladır. Bu nedenle, prognoz erken tanıya ve zamanında müdahaleye bağlıdır. Bazı veriler tüp koruyucu cerrahileri arasında salpinjektomi ile intrauterin gebelik oranlarında belirgin bir fark olmadığını önermektedir[160].

2.12.Komplikasyonlar

Gebeliğin erken döneminde başvuran kadınlara metotreksat verilmesi durumunda intrauterin gebeliğin sağkalımını tehlikeye atabilirler [159].Tek doz metotreksat tedavisi alan kadınlar, hCG seviyesinin 4. günden 7. güne kadar yüzde 15 azalmaması durumunda tedavi başarısızlığı riski taşımaktadır [160].Beta hCG seviyesinin bu şekilde düşüşü ikinci doz tedavi gereksinimini doğurur. Vajinal kanama ve pelvik ağrı ile başvuran kadınlar, ektopik gebelik servikal os bölgesindeyse, düşük tehdidi olarak yanlış teşhis edilebilir. Bu kadınlar servikal ektopik gebelik riski taşıyabilir. Servikal gebelik mevcut kadınlara dilatasyon ve

küretaj işlemi yapılırsa, kanama ve potansiyel hemodinamik instabilite riskiyle karşılaşabilirler. Bu sebepten hastaların tedavi yönetimi önemlidir. Yönetimle ilgili komplikasyonlar, tedavi başarısızlığına kadar uzanmaktadır. Bazı kadınlar hemodinamik instabilite ile başvurabilir ve erken cerrahi müdahalelere rağmen ölüme yol açabilir[159].

2.13.Ektopik gebelikte tedavi yöntemleri ve yönetimi

Erken tanı ve etkili tedavi, ektopik gebelik ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltma potansiyeline sahiptir. Geleneksel olarak cerrahi tedavi standart bir yaklaşımken, ektopik gebeliğin erken teşhisindeki gelişmeler, metotreksat ile medikal yönetim imkanı sunmaktadır. Metotreksat, hızlı çoğalan dokular üzerinde yüksek derecede toksik etkisi olan bir folik asit antagonistidir. Uygun hastalarda cerrahi ile benzer başarı oranları sağlamak ve günümüzde yaygın olarak tercih edilmektedir[161]. Ektopik gebeliklerin medikal ve cerrahi yönetiminde, her iki yöntemin avantajları ve dezavantajları dikkate alınmalı ve hangi tedavi seçeneğinin uygun olduğu belirlenmelidir. Medikal tedavi her hasta için ideal bir seçenek olmayabilir. Afrika'daki birçok ülke, ektopik gebeliklerin prevalansında belirgin bir artış yaşamaktadır. Etuknwa ve ekibinin çalışmasına göre, son 30 yıl içinde insidans üç katına çıkmıştır. Ancak, tanıdaki gecikmeler nedeniyle, kaynak yetersizliği yaşayan Afrika'da cerrahi tedavi hala öncelikli yöntem olarak kalmıştır[162]. Metotreksat için medikal yönetim protokolleri, 1980'lerin sonlarında oluşturulmuş ve komplikasyonsuz ektopik gebeliklerin birincil tedavi yöntemi olarak geniş bir kabul görmüştür[163]. Amerikan Jinekologlar ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) tubal gebeliği olan hastaların aşağıdaki mutlak kontrendikasyonlar bulunmadığı takdirde metotreksat ile tedavi edilebileceğini önermektedir.

Mutlak Kontrendikasyonlar:

- İnuterin gebelik
- Rüptüre ektopik gebelik
- Hemodinamik instabilite
- Metotreksat'a karşı aşırı duyarlılık
- İmmüsupresyon durumu
- Anemi, lökopeni veya trombositopeni
- Aktif akciğer hastalığı veya peptik ülser hastalığı

- Önemli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu
- Laktasyon süreci

Rölatif Kontrendikasyonlar:

- Transvajinal ultrasonografi ile embriyonik kalp aktivitesi tespiti
- Yüksek başlangıçbeta HCG konsantrasyonu
- Ektopik gebelik > 4 cm boyutunda (transvajinal ultrasonografi ile görüntülenmiş)
- Kan için donör reddi[152].

Metotreksat ile medikal yönetim için ideal bir vaka, aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

- Hemodinamik stabilitenin sağlanmış olması
- Şiddetli veya sürekli karın ağrısının bulunmaması
- Takip sürecine bağlılık
- Gestasyonel kesenin boyutunun 3 veya 4 cm'den küçük olması
- Fetal kalp atışının olmaması
- Serum beta-hCG seviyesinin 5000 mIU/ml'den düşük olması

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal değerlerde olması gerekmektedir[161].

İlk değerlendirme, klinik bulguların analiziyle başlar. Eğer hastada instabil durumlar veya akut karın bulguları varsa, acil cerrahi müdahale gerekmektedir. Medikal yönetim, gecikmiş gebelik veya daha önce ektopik gebelik geçiren kadınlar için önemli avantajlar sunar ve fertilitenin korunması açısından daha fazla yarar sağlar[164].

Metotreksatın ilk dozundan önce, hastanın tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, serum kreatinin düzeyi ve kan grubu kontrol edilmelidir. Pulmoner hastalık öyküsü olan kadınların, metotreksatın olası yan etkilerinden biri olan interstisyel pnömoni riskini azaltmak için göğüs röntgeni çekirtmeleri önerilir[165]. Ayrıca, hastaların alkol tüketiminden ve folik asit içeren takviye veya gıda ürünlerinden kaçınmaları önemlidir[166].

Hemodinamik olarak stabil kadınlarda, rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin tedavisinde intramusküler metotreksat uygulanması veya laparoskopik cerrahi yöntemleri güvenli, etkili tedavi seçenekleridir. Hangi tedavi yönteminin tercih edileceği, hastanın klinik durumu, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntülemeleri ile birlikte, hastanın riskleri ve faydaları gözden geçirerek yapacağı bilinçli seçimle yönlendirilir. Göreceli olarak düşük beta HCG seviyelerine sahip hastalar, tek doz metotreksat protokolünden fayda sağlayabilir. Daha yüksek hCG seviyelerine sahip hastalar için ise iki doz uygulamaları gerekebilir. Metotreksat tedavisinin over rezervi veya doğurganlık üzerinde olumsuz etkileri olmadığına dair literatürde kanıtlar bulunmaktadır[167]. Metotreksat uygulandıktan sonra, hCG seviyeleri, gebelik olmayan bir düzeye ulaşana kadar izlenmelidir[160].

Bekleme yönetimi için kriterler:

Hemodinamik olarak stabil hastaların belirgin bir stres veya istikrarsızlık belirtisi göstermemesi gerekir.

Ağrısız Karın ağrısının olmaması, riskin daha düşük olduğunu gösterir.

tEP boyutu-ektopik kütle 35 mm'den küçük olmalı ve görünür bir kalp atışı olmamalıdır.

β -hCG seviyeleri-bu seviyelerin düşük veya düşüş göstermesi gerekir, bu da gebeliğin çözülmekte olduğunu gösterir.

Rüptür riski düşük- kapsamlı bir değerlendirme, tubal rüptür riski için minimal bir endişe göstermelidir.

Bekleme yönetim altında olan hastaların, β -hCG seviyelerini[168] takip yaklaşımı metotreksat ile tedavi edilen hastalar için takip ile benzerlik gösterir ve iyileşme ile çözülmeye odaklanır[150, 168, 169]. Bekleme yönetimin, sonraki cerrahi müdahale ihtiyacını azaltmadaki etkinliği konusunda bazı çelişkili kanıtlar bulunsa da, son çalışmalar, uygun şekilde seçilmiş hastalarda metotreksat tedavisi kadar güvenli ve etkili olabileceğini önermektedir. Bu, bireyselleştirilmiş hasta değerlendirmesinin ve dikkatli izlemenin önemini vurgulamaktadır[168, 169].

Medikal Tedavi

Ektopik gebelik tedavisinin ana yöntemini cerrahi müdahale olmuştur. Ancak 1980'lerin başında metotreksat (MTX) ile tıbbi bir alternatifin ortaya çıkmıştır. Bu ilaın ortaya çıkması ektopik gebelik olgularında önemli değişim yaratmıştır. İlk olarak gestasyonel trofoblastik neoplazi tedavisinde onaylanan MTX, daha sonra ektopik gebelik tedavisindeki etkisi ile dikkat çekmiştir[170]. MTX, dihidrofolik asidi engelleyerek, özellikle hızlı bölünen trofoblast dokularında DNA sentezini bozar. MTX tedavisi için önerilen protokol, 50 mg/m² dozunda tek bir intramüsküler enjeksiyon uygulanmasını öngörmektedir. Yaygın kullanımına rağmen, tek doz MTX tedavisinin başarı oranları değişkenlik göstermektedir. Yapılan bir meta-analiz, bu oranların %65 ile %95 arasında değiştiğini ortaya koymuştur. Bu değişkenlik, tedavi sonuçlarını etkileyen öngörücü faktörlerin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır[171]. MTX, son kırk yıldır hidatidiform mol ve koryokarsinom tedavisinde başarıyla kullanılan bir ilaçtır [172] ve ektopik gebeliklerin yönetiminde önemli bir değişim yaratmıştır[173]. MTX'nin sağladığı sürekli yüksek başarı oranları, onu ektopik gebelik için birincil tedavi seçeneği olarak belirlemiştir. Özellikle akut batın veya aktif iç kanama olmayan vakalarda etkili bir çözüm sunmaktadır. 1980'lerin başından itibaren bu tıbbi yönetim yaklaşımına geçiş, geleneksel cerrahi yöntemlerden uzaklaşmayı simgelemektedir[174]. MTX tedavisi genellikle tek doz halinde uygulanmakla birlikte, iki dozlu veya çoklu doz protokolleri de araştırılmıştır. Tek doz rejiminin yaygın olarak tercih edilmesi, onun basit ve pratik olmasından kaynaklanmakta ve bu da MTX'in dış gebelik tedavisindeki yüksek başarı oranına katkıda bulunmaktadır. Ancak, MTX uygulamasının bazı olumsuz etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Genelde iyi tolere edilse de, bu tedavi kemik iliği baskısı, böbrek yetmezliği veya mide perforasyonu gibi ciddi sonuçlara neden olabilir. Bu risklerin bilinmesi, uygun hasta seçimi ve MTX tedavisi sırasında ve sonrasında dikkatli bir izleme gerektirdiğini ortaya koyar[172].

Cerrahi Müdahale

Cerrahi müdahale, aşağıdaki durumları gösteren hastalarda gereklidir.

İntraperitoneal kanama belirtisi

Devam eden rüptüre ektopik kitleye yönelik belirtiler veya hemodinamik instabilite.

Cerrahi yönetim, salpingostomi veya salpingektomi gibi yöntemleri içerir. Salpinjektomi, fallop tüpünün kısmen veya tamamen çıkarılmasını ifade ederken, salpingostomi (veya salpingotomi), ektopik gebeliğin fallop tüpü kesilerek çıkarılması ve tüpün yerinde bırakılması anlamına gelir[30]. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, acil laparotomi ve hemorajik şok tedavisi gerektirir. Stabil olan hastalar için cerrahi tedavi genellikle laparoskopik olarak gerçekleştirilir. Bazı durumlarda laparotomi yapılması gerekebilir. Eğer mümkünse, tüp korunarak salpingotomi yapılır ve ektopik gebelik çıkarılır.

Salpingektomi aşağıdaki durumlarda uygulanmalıdır:

- Ektopik gebelik rüptüre olması
- Salpingotomi sonrası kanama durmaması
- Tüpte yeniden yapılandırma yapılması
- Ektopik gebelik, özellikle daha önce yapılmış bir sterilizasyon prosedürünün başarısız olduğu durumlarda, özellikle kör uçlu distal segmentte yer alması ve hastada önceki kısmi salpingektomi öyküsü olması

Yalnızca geri dönüşümsüz şekilde hasar gören tüp kısmı çıkarılır, böylece tüp onarımının fertiliteyi geri kazandırma olasılığı artırılır. Tüp onarılabilir ya da onarılamayabilir. Kornual gebelik durumunda, fallop tüpleri ve overler genellikle korunabilir. Bazı durumlarda onarım mümkün olmayabilir ve histerektomi gerekebilir. Rh-negatif olan tüm hastalara, ister metotreksat ister cerrahi tedavi uygulanmış olsun, Rho(D) immün globulin verilir[175].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Araştırmanın tipi

Bu çalışma ektopik gebelik tanısı alan hastaların, medikal tedavisinde tek doz ve çift doz metotreksat tedavisini karşılaştıran retrospektif bir çalışmadır.

3.2.Araştırmanın popülasyonu

Bu tez çalışması, Selçuk Üniversitesi tıp fakultesi Etik Kurul onayı (12.03.2024, toplantı kararı 2024-172)etik kurul komitesi tarafından alındıktan sonra, Ocak 2015-Aralık 2024 tarihleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ektopik gebelik tanısı ile tedavi edilen hastaların retrospektif incelenmesine dayanarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar etik kurul izni ve hasta onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.3. Araştırmanın evreni, hasta seçimi ve toplanması

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi tıp fakultesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2015-Aralık 2024 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı ile takip tedavi edilen hastalar alındı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak düzenli takipleri yapıla bilen ,hemodinamik olarak stabil hastalar, serum kantitatif [Beta-human karyonik gonadotropin hormon (B-HCG)] değerleri ≤ 6000 mIU/mL , gestasyonel adneksiyal kitle ≤ 4 cm olan, gestasyonel kesede kardiak aktivitesi olmayan ve transvajinal ultrason değerlendirilmesinde serbest sıvı ve ya hemoperitoneum olmayan hastalar alındı.

Çalışma dışı bırakılma sebepleri arasında metotreksat tedavisi için uygun olmayan, metotreksat tedavisini istemeyen hastalar, serum β -hCG konsantrasyonu düşüş göstermiş, tanı belirsizliği olan hastalar, dış merkezde tedaviye devam edenler, takip programını aksatanlar, emzirme, immunsupresyon veya kortikosteroid kullanımı olan kadınlar, metotreksat allerjisi olanlar, hemodinamik olarak instabil hastalar, klinik olarak şüpheli ektopik gebelik rüptürü metotreksatın organ fonksiyonlarına zarar verebileceğini gösteren herhangi bir anormal laboratuvar testi (trombositopeni, lökopeni, yükselmiş serum kreatinin veya karaciğer enzimleri), servikal, kornual, ovaryan veya heterotopik ektopik gebeliği ultrasonla teşhis edilmiş hastalar mevcut idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, ektopik gebelik tanısı almış ve dahil edilme kriterlerini karşılayan, hariç tutulma kriterlerini göz önünde bulundurarak incelendi.

Yaklaşık 165 ektopik gebelik tanılı hastadan çalışma kriterlerine uyan yaklaşık 68 hasta değerlendirilmeye alındı. Değerlendirilen bu süreçte yaklaşık 165 hastadan 26'sı bekleme tedavisi ile takip edilmiştir. 71 hasta ise ektopik gebelik rüptürü sebebiyle acil cerrahi müdahale kararı alınarak opere edilmiştir. Çalışmada ektopik gebelik tanılı olguların yaş, gravide, parite, endometrium kalınlığı, pelvik kitle çapı, hemogram, lökosit, trombosit, geniş biokimya, üre, kreatinin, serum beta HCG, ALT, AST verileri dosyada kaydedildi.

Ektopik gebelik tanısı konulup hastaneye yatırılan hastalardan tam olarak bilgi verildikten sonra onam alınmıştır. Sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamı alınan hastalar, vücut yüzey alanı hesaplandıktan sonra intramüsküler olarak tek doz veya iki doz metotreksat rejimi alacak şekilde retrospektif olarak karşılaştırıldı. Hastalardan tam obstetrik ve jinekolojik öykü alınmıştır. Klinik müayene yapılarak vajinal kanama, pelvik ağrı, adneksiyal kitle, hassasiyet ve genişlemiş yumuşak uterus değerlendirilmiştir. Ektopik gebelik tanısı fiziki muayene, serum kantitatif [Beta-human karyonik gonadotropin hormon (B-HCG)] değerleri ve transvajinal ultrasonografi (USG) değerlendirilmesi ile birlikte kombine edilerek konuldu. β -hCG örnekleri aynı laboratuvar da analiz edildi. Bu süreçte medikal tedavi planlanan hastalarda tekli doz uygulama tek doz vücut yüzey alanına göre sistemik 50 mg/m² i.m. metotreksat tedavisi kullanıldı. Çoklu doz tedavisinde 1. Ve 4. günler iki doz 50 mg metotreksat tedavisi uygulandı. Tek doz metotreksat rejimi uygulanan hastalar grup 1, çift doz metotreksat rejimi alanlar grup 2 olarak belirlendi.

Her iki grupta klinik ve laboratuvar değerleri dikkate alınarak izlendi. Her 2 hasta grupunda tedaviye başlamadan önce serum β -hCG, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Laboratuvar testleri değerlendirilerek hastanın metotreksat açısından uygunluğu araştırıldı. Serum β -hCG ve TVUSG bulguları kaydedildi. 1 grupta metotreksat tedavisinin 14 ve 7 günleri β -hCG bakıldı. 1 ve 7 günler arasındaki düşüş % 15 üzerinde ise başarılı kabul edildi. Çoklu doz uygulanan hastalarda 1 ve 4 gün metotreksat tedavisi yapılarak 147 günlerde bakıldı. 1 ve 7 günler arasındaki düşüş % 15 üzerinde ise başarılı kabul edildi. Başarılı tedavi sonrası her 2 grupta da β -hCG negatif değer (<15 mIU/mL) , seviyeler saptanamaz

hale gelene kadar haftalık β -hCG takipleri yapıldı. Medikal tedavinin başarısız olduğu vakalara cerrahi tedavi uygulandı.

Hastaların demografik verileri ,gravide, parite,başlangıç ultrason bulguları,laboratuvar değerleri için hastanemizin hasta dosyaları ve elektronik ENLYL EBYS programıkullanılarak değerlendirildi. Araştırmada kullanılan parametrelerin tümü gebelik, ektopik gebelik ve rüptüre ektopik gebelik hastalarının rutin olarak takip ve tedavisinde kullanılan parametrelerdir. İstatistiksel değerlendirme için T-testi ,Paried Ttesti ve Mann-Whitney U testi,Ki-Kare testi kullanıldı..Hastaların yaş, gravide, paritesi, geçirilmiş cerrahi, özgeçmiş, soygeçmiş, özellikleri , başlangıç ultrason bulguları , laboratuvar değerleri ,başarı oranları, yan etkileri belirlendi.Her 2 grup tedavi başarısı, yan etkiler, komplikasyonlar, demografik veriler ve ultrason bulguları yönünden karşılaştırıldı.

3.4.İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra tek doz ve çift doz kullanılan hastalarda önceki ve sonraki verilerin kıyaslanmasında normal dağılım gösteren verilerde Paried T testi , normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U test kullanıldı.2 grup arasındaki başarı oranlarının karşılaştırılmasında Fisherin Ki-Kare testi kullanıldı. β -hCG değerlerinin başlangıç değerleri ve sonraki değerleri tekrarlayan ölçümlerde Anova testi işe karşılaştırıldı.İstatistiksel anlamlılık için p-değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Katılımcılar 1. Grup (n =30) tek doz metotreksat tedavisi ve 2.Grup (n =38)çift doz metotreksat gruplarına dağıtıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan tek doz metotreksat ile tedavi edilen hasta sayısı 30, çift doz metotreksat ile medikal tedavi edilen hasta sayısı 38 dir.

Tablo 1:Gruplar ve hasta sayısı dağılımı

Mtx 1	n=30	44117%
Mtx 2	n=38	55882%
Toplam	n=68	100%

Tablo 1'de gruplar ve hasta sayısı dağılımı gösterilmiştir.30 kadın tek doz metotreksat dozu aldı ve β -hCG değeri saptanamaz hale gelene kadar izlendiler. 38 kadın çift doz ,yani 1. Ve 4 .gün metotreksat dozu aldı ve ve β -hCG değeri saptanamaz hale gelene kadar izlendiler.

Tablo 2: Grupların yaş ortalamaları

Grup	Yaş Ortalaması	Standart Sapma
Mtx 1(n=30)	29.99	± 5.84
Mtx 2(n=38)	30.53	± 5.31

Tablo2'de grupların yaş ortalaması belirtilmiştir. Tek doz metotreksat tedavisi alan hastaların yaş ortalaması değeri 29.99(± 5.84) ve çift doz metotreksat tedavisi alan hastaların yaş ortalaması değeri 30.53(± 5.31) $p=0.326$ olarak hesaplanmıştır. Tek doz ve çift doz metotreksat tedavisi alan gruplardaki yaş ortalaması istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Tablo 3:Gruplardaki gravida dağılım verileri

Grup	Ortanca değeri Minium - Maximum	Standart Sapma
Mtx 1(n=30)	2	1-7
Mtx 2(n=38)	2.5	1-5

Tablo 3'de grupların gravide dağılım verilerinin ortanca değeri belirtilmiştir. Tek doz metotreksat tedavisi alan hastaların gravide dağılım verilerinin ortanca değeri 2(1-7) ve çift doz metotreksat tedavisi alan hastaların gravide dağılım verilerinin ortanca değeri 2.5(1-5) $p=0.819$ olarak hesaplanmıştır. Tek doz ve çift doz metotreksat tedavisi alan

gruplardaki gravide dağılımındaki ortalama değeri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Tablo 4: Gruplardaki parite dağılım verileri

Gruplar	Ortalama değeri Minimum - Maximum	Standart Sapma
Mtx 1(n=30)	1	0-3
Mtx 2(n=38)	1	0-3

Tablo 4’de grupların parite dağılım verilerinin ortalama değeri belirtilmiştir. Tek doz metotreksat tedavisi alan hastaların parite dağılım verilerinin ortalama değeri 1(0-3) ve çift doz metotreksat tedavisi alan hastaların parite dağılım verilerinin ortalama değeri 1(0-3) $p=0.871$ olarak hesaplanmıştır. Tek doz ve çift doz metotreksat tedavisi alan gruplardaki parite dağılımındaki ortalama değeri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Tablo 5: Tedavi gruplarında hastaların hastaneye başvurdıkları endometrium kalınlığının dağılımı

Gruplar	Ortalama Değer	Standart Sapma
Mtx 1(n=30)	8,63	$\pm 4,75$
Mtx 2(n=38)	9,45	$\pm 4,5$

Tablo 5’de grupların endometrium kalınlık ortalama değeri belirtilmiştir. Tek doz metotreksat tedavisi alan hastaların endometrium kalınlığının ortalama değeri 8.63(± 4.75) ve çift doz metotreksat tedavisi alan hastaların endometrium kalınlığının ortalama değeri 9.45(± 4.5) $p=0.810$ olarak hesaplanmıştır. Tek doz ve çift doz metotreksat tedavisi alan gruplardaki endometrium kalınlık ortalama değeri istatistiksel olarak değeri benzer bulunmuştur.

Tablo 6: Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. Ortalama hata
Tek doz Lökosit değerleri	Başlangıç değeri	8,9365	38	2,98174	,49019
	Tedavi sonrası değeri	8,3432	38	2,92784	,48133

Tablo 6 'da tek doz MTX tedavi öncesi lökosit değerleri 8,9 (8,93±2,98) ve tedavi sonrası ölçülen lökosit değerleri 8.4 (8,34±2,92) gösterilmiştir. Tek doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. $p=0.062$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7:Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. ortalama hata
Çift doz lökosit değerleri	Başlangıç değer	8,4447	30	1,80182	, 32897
	Tedavi sonrası değer	7,4623	30	2,26640	, 41379

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değer
Çift doz lökosit Başlangıç ve tedavi sonrası	30	, 127	, 503

Tablo 7 'deçift doz MTX tedavi öncesi lökosit değerleri (8,44±1,80) ve tedavi sonrası ölçülen lökosit değerleri (7,46±2,26) gösterilmiştir.Çift doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımındaki değer istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. $p=0.503$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 8:Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. Ortalama hata
Tek doz trombositdeğerleri (PLT)	Başlangıç değer	264,2162	38	±71,32014	11,72496
	Tedavi sonrası değer	254,3784	38	±65,57919	10,78115

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değer
Tek doz trombosit (PLT)değerleri	30	, 727	0,740

Tablo 8’detek doz MTX tedavi öncesi trombosit(PLT) değerleri (264,216±71,320) ve tedavi sonrası ölçülen trombosit(PLT) değerleri değerleri (254,378±65,579) gösterilmiştir. Tek doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. p=0.740olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9:Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. Ortalama hata
Çift doz trombosit (PLT) değerleri	Başlangıç değer	271,8333	38	±84,34825	15,39981
	Tedavi sonrası değer	253,5333	38	±81,90943	14,95455

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değer
Çift doz trombosit (PLT) değerleri	38	, 859	.277

Tablo 9’daçift doz MTX tedavi öncesi trombosit(PLT) değerleri (271,833±84,348) ve tedavi sonrası ölçülen trombosit(PLT) değerleri değerleri (253,533±81,909) gösterilmiştir.Çift doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi

öncesi ve tedavi sonrası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. $p=0.277$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10:Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. Ortalama hata
Tek doz üre değerleri	Başlangıç değeri	21,4333	30	5,75256	1,05027
	Tedavi sonrası değeri	20,0133	30	5,31567	, 97050

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
Tekdoz üredeğerler öncekivesonrakı değerler	30	, 504	0,462

Tablo 10’da tek doz MTX tedavi öncesi üre değerleri ($21,43 \pm 5,75$) ve tedavi sonrası ölçülen üre ortalama değerleri ($20,01 \pm 5,31$) gösterilmiştir. Tek doz MTX tedavisi alan gruptaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. $p=0.462$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11:Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. Ortalama hata
Çift doz üre değerleri	Başlangıç değeri	22,0214	38	8,65201	1,63508
	Tedavi sonrası değeri	19,7393	38	3,63821	, 68756

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
Çift doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası üre ortalama değerleri	38	,417	0,300

Tablo 11’de çift doz MTX tedavi öncesi üre ortalama değerleri ($22,02 \pm 8,65$) ve tedavi sonrası ölçülen üre ortalama değerleri ($19,73 \pm 3,63$) gösterilmiştir. Çift doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. $p=0.300$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12: Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. Ortalama hata
Tek doz kreatinin değerleri	Başlangıç değeri	,6361	30	,09861	,01771
	Tedavi sonrası değeri	,6058	30	,10465	,01880

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
Tek doz kreatinin önceki ve sonraki değerler	30	,717	0,476

Tablo 12’de tek doz MTX tedavi öncesi kreatinin ortalama değerleri ($0,63 \pm 0,09$) ve tedavi sonrası ölçülen kreatinin ortalama değerleri ($0,60 \pm 0,10$) gösterilmiştir. Tek doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. $p=0.476$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 13:Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. Ortalama hata
Çift doz Kreatinin değerleri	Başlangıç değeri	,5982	38	,07986	,01509
	Tedavi sonrası değeri	,5839	38	,09195	,01768

Eşleştirilmiş örnek korelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
Çift doz kreatinin değerleri Başlangıç ve Tedavi sonrası değeri	38	,427	,876

Tablo 13’de çift doz MTX tedavi öncesi kreatinin ortalamadeğerleri ($0,59 \pm 0,07$) ve tedavi sonrası ölçülen kreatinin ortalamadeğerleri ($0,58 \pm 0,09$) gösterilmiştir. Çift doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. $p=0.876$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14: Tek doz ilaç kullanılan hastalarda 1. 4. Ve 7. Günlerde beta HCG ölçüm sonuçları ve standart sapmaları

Tanımlayıcı istatistik			
	Ortalama	Standart Sapma	N
1. Gün	3175,645	3575,2252	30
4. Gün	3091,857	4368,1782	30
7. Gün	1993,729	9371,7594	30

Tablo 14’de tek doz ilaç kullanılan hastalarda 1. 4. Ve 7. günlerde beta HCG ölçüm sonuçları ve standart sapmaları gösterilmiştir.

Mauchly nin Küresellik kriteri							
Grup içi etki	W Mauchly	Ki-KARE	St.	Örnek	Gringaa-Geiser	Epsilon Feldt	Alt sınır
Zaman	0,589	14,864	2	0,001	0,709	0,734	0,5

Tekrarlayan ölçümlerde Anova testinden alınan küresellik sonucuna göre $p < 0.05$ olduğu için ikinci satırdaki p değeri değerlendirilmiştir.

Ortalama anlamlılık testleri serbestlik derecelerini ayarlamak için kullanılabilir. Düzeltilebilir kriterler aşağıdaki grup içi kriterler tablosunda gösterilmektedir.

Tablo 15: Grup içi etkiler için testler

Grup içi etkiler için testler							
		Tip ıı kareler toplamı	St.	Orta kare	F	P değeri	Kısmı kare
Zaman	Varsayılan küresellik	26098307,97	2	13049153,98	4,4	0,017	0,132
	Gringaua-Geisser	26098307,97	1,417	18415890,93	4,4	0,3	0,132
	Hunya-Feldt	26098307,97	1,469	17767919,07	4,4	0,028	0,132
	Alt sınır	26098307,97	1	26098307,98	4,4	0,045	0,132
Hata (zaman)	Varsayılan küresellik	172007090,9	58	2965639,498			
	Gringaua-Geisser	172007090,9	41,098	4185318,369			
	Hunya-Feldt	172007090,9	42,596	4038058,149			
	Alt sınır	172007090,9	29	5931278,995			

Tekrarlayan ölçümlerde Anova testine göre 3 farklı zamanda yapılan beta HCG ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. $P=0.030$ Yani, 3 farklı zamanda değerlendirilmede 1 ölçüm diğerlerinden farklıdır. Fakat bazı hastalar tek doz MTX tedavisinden fayda görmemiş, 30 hastanın 11 i ektopik gebelik rüptürü sebebiyle acil cerrahi müdahaleye alınmıştır. 11 hastanın 9 na laparoskopik salpinjektomi, 2 ne laparatomik salpinjektomi uygulanmıştır. Görüldüğü gibi hastaların 1.gün ortalama beta HCG değeri 3175,64, 4.gün ortalama beta HCG değeri 3091,85, 7.gün ortalama beta HCG değeri 1993,72 olarak görülmüştür.

Çift doz ilaç alan kullanılan hastalarda tedavinin 1. Ve 4 .gününde ilaç kullanılmış ve çift dozun 1,4,7, günlerinde de beta HCG ölçüm verileri sonuçları ve standart sapmaları gösterilmiştir .Çift doz tek dozun 4.gününde başladığı için çift dozun 1.günü tek dozun 4.gününe,çift dozun 4 .günü tek dozun 7.gününe ve çift dozun 7.günü tek dozun 11. gününe denk gelmiştir.Aşağıdaki tabloda dört ölçüm verilmiştir.İlk sıradaki beta HCG değerleri ise metotreksat ilk dozun 1.gününü gösteriyor.

Tablo 16:Çift doz beta HCG günlerinin grup istatistik dağılımı

Grup istatistikleri			
	Ortalama	Standart sapma	N
1.doz 1.gün	3074,462	3160,5396	38
2doz 1.gün	3743,399	4708,0671	38
2.doz 4.gün	3440,165	4988,8626	38
2.doz 7.gün	1513,515	2619,055	38

Mauchly nin küresellik kriteri

Mauchly nin küresellik kriteri						
Grup içi etki	Mauchley	Yaklaşık Kİ-Kare	P değeri	Greenhaus-Geiser	Epsilon Hunya - Feldt	Alt sınır
Zaman	0,152	65,506	0	0,529	0,549	0,333

Tekrarlayan ölçümlerde Anova testinden alınan küresellik sonucuna göre $p<0.05$ olduğu için ikinci satırdaki p değeri değerlendirilmiştir.

Tablo 17:Grup içi etkiler için testler

Grup içi etkiler için testler							
Kaynak zaman		Karelerin toplam küürü	St.	Orta kare	F	P değeri	Bu kare
zaman	dogrusal	45992753,70	1	45992753,70	10,417	0,003	0,224
	kare	62317903,16	1	62317903,16	7,086	0,012	0,164
	kubik	784619,813	1	784619,813	0,968	0,332	0,026
Hata zaman	dogrusal	158945267,6	38	4415146,322			
	Kare	316618740,0	38	8794965,001			
	Kubik	29195058,61	38	810973,850			

Tablo 17 'de+Ö

Tablo 18: Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. ortalama hata
Tek doz ALT değerleri	Başlangıç değerler	15,7097	30	±7.95065	142.798
	Tedavi sonrası değerler	16,9355	30	±8.61756	154.776

Eşleştirilmiş örnek korelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
TekdozALTbaşlangıç vetedavisonrası değerler	30	, 436	, 131

Tablo 18'de tek doz MTX tedavi öncesi ALT ($15,70 \pm 7,95$) ve tedavi sonrası ölçülen ALT ortalama değerleri ($16,93 \pm 8,61$) gösterilmiştir. Tek doz MTX tedavisi alan gruptaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımında ortalama

değerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. $p=0,131$ olarak hesaplanmıştır. Fakat 1 hastada ALT değeri 75 olmuştur. Bu değer de istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

Tablo 19: Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. ortalama hata
Çift doz ALT değerleri	Başlangıç değerle	20,7143	38	$\pm 14,82205$	2,80110
	Tedavi sonrası değerler	20,8571	38	$\pm 21,29982$	4,02529

Eşleştirilmiş örnek korelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
Çift doz ALT başlangıç ve tedavi sonrası değerler	38	,287	,138

Tablo 19’da çift doz MTX tedavi öncesi ALT ($20,71 \pm 14,82$) ve tedavi sonrası ölçülen ALT ortalama değerleri ($20,85 \pm 21,29$) gösterilmiştir. Çift doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımı ortalama değeri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. $p=0.138$ olarak hesaplanmıştır. Fakat 2 hastada ALT değeri 62 ve 45 olmuştur. Bu değer de istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

Tablo 20: Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. ortalama hata
Tek doz AST değerleri	Başlangıç değeri	192.258	30	± 5.35232	,96130
	Tedavi sonrası değeri	186.452	30	± 5.55307	C

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
TekdozASTbaşlangıç ve tedavi sonrası değerler	30	, 094	, 616

Tablo 20’de tek doz MTX tedavi öncesi AST ($19,22\pm5,35$) ve tedavi sonrası ölçülen AST ortalama değerleri ($18,64\pm5,55$) gösterilmiştir. Tek doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımındaki ortalama değer istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. $p=0.616$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 21:Eşleştirilmiş örnek istatistikler

		Ortalama	N	Std. Sapmalar	Std. ortalama hata
Çift doz AST değerleri	Başlangıç değeri	22,8214	38	±9.12893	1,72520
	Tedavi sonrası değeri	19,4286	38	±9.81846	1,85551

Eşleştirilmişörnekkorelasyonlar

	N	Korelasyon	P değeri
Çift dozASTbaşlangıç ve tedavi sonrası değerler	38	, 257	, 187

Tablo 21’deçift doz MTX tedavi öncesi AST ($22,82\pm9,12$) ve tedavi sonrası ölçülen AST ortalama değerleri ($19,42\pm9,81$) gösterilmiştir.Çift doz MTX tedavisi alan gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımındaki ortalama değer istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. $p=0.187$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 22:Gruplarda ilaç yan etki dağılımı.

YAN ETKİ	HASTA SAYI	HASTA YÜZDESİ%	HASTA SAYI	HASTA YÜZDESİ %	
	Grup1(n=30)		Grup2 (n =38)		P değeri
Abdominal ağrı	2	6,66%	6	15,78%	0,288
GİSsemptomları (bulantı,kusma ,diareya)	3	10%	7	18,48%	0,494
Pelvik ağrı	1	3,33%	2	5,26%	1
Mukozit	-		2	5,26%	0,5
KCFT yüksekliği	-		4	10,52%	0,124
Trombositopeni	-		2	5,26%	0,5
Leukopeni	-		-	-	1
Böbrek fonksion testleri BFT	1	3,33%	2	5,26%	1
Saç dökülmesi	-		-	-	1

Hastalarda ilaç yan etkileri olarak tek doz MTX alan 30 hastadan 2’de abdominal ağrı(yüzde6,66),1 hastada pelvik ağrı(yüzde3,33),3 hastada bulantı,kusma,diareya(yüzde 10) olarak gastrointestinal semptomlar tariflenmiş ve 1 hastada böbrek fonksion testlerinde(yüzde3,33) değişiklik izlenmiştir.

Hastalarda ilaç yan etkileri olarak çift doz MTX alan 38 hastadan 6’da abdominal ağrı(yüzde15,78),2 hastada pelvik ağrı(yüzde5,26),7 hastada bulantı,kusma,diareya(yüzde18,48),mukozit(yüzde5,26), olarak gastrointestinal semptomlar tariflenmiş,2 hastada trombositopeni (yüzde5,26), ve 2 hastada böbrek fonksion testlerinde(yüzde5,26) değişiklik izlenmiştir.Tek doz MTX tedavisi yan etki açısından çift dozla karşılaştırıldığında tek doz yan etki yüzde23,32 , çift dozda yan etki yüzde65,79 olarak görülmüştür.P değerinin Fisherin Ki-Kare testi ile karşılaştırılmasında tek doz ve çift doz metotreksat kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 23:Tek doz ve çift doz tedavinin başarısı ve başarısızlık oranlarının hastaların cerrahi olasılık açısından karşılaştırılması

Gruplar	Mtx 1(n=30)	Mtx 2(n=38)
Tedavi sonrası cerrahi olanlar sayısı	11	2
Başarı oranları %	%63,34	%94,74

Tablo 23 de hem tek doz ,hem de çift doz ilaç tedavisi sonrası ektopik gebelik rüptürü olarak cerrahi müdahileye alınan hasta sayı ve yüzdeleri gösterilmiştir.

Tek doz MTX tedavisi sonrası 30 hastadan 11 hasta cerrahi müdahileye gerek duyulmuştur.Cerrahimüdahileye alınan hastaların ultrasonografi değerlendirilmesinde.Çift doz ilaç tedavisi sonrası 38 hastadan 2 hastada cerrahi müdahileye gerek duyulmuştur.Görüldüğü gibi,çift doz ilaç tedavisi alan hastaların cerrahi gerekliliği daha az tespit edilmiştir.Fakat ektopik pelvik kitle çapı büyük olup,tek doz metotreksat dozundan fayda gören hasta grubu da (2 hasta)olmuştur.Bu da ilaın etkinliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Grup istatistikleri				
	N	Ortalama	Sapma standardı	Std.ortalama hata
Tek doz	30	19,6923	11,613	2,27749
Çift doz	38	23,9655	10,5948	1,9674

Tablo 24:Tek doz ve çift doz beta HCG negatifleşme süresinin karşılaştırılması

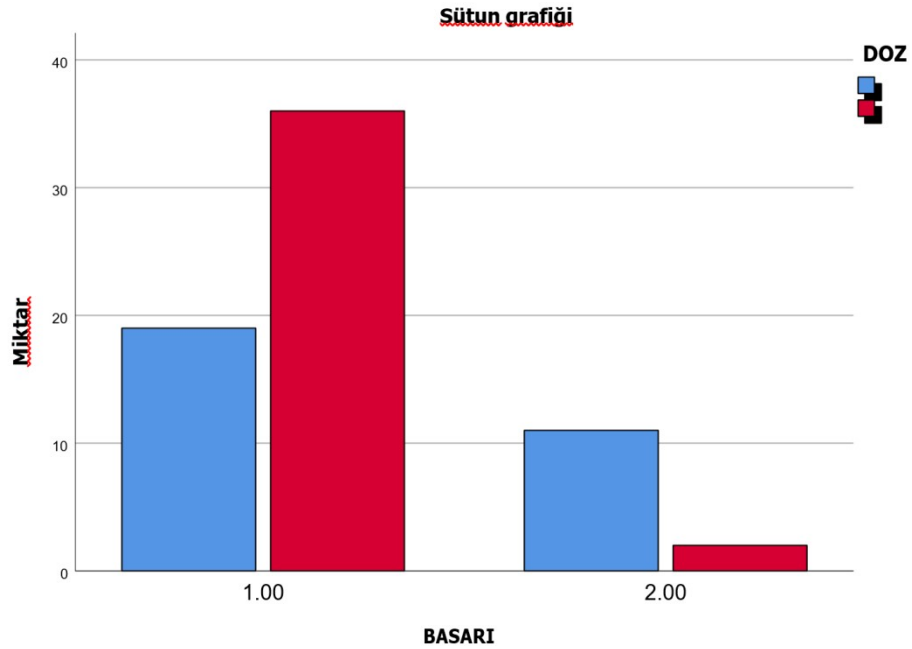
Tablo 24’de çift doz uygulanan hastalarda başlağıc beta HCG değeri negatifleşme süresi tek dozla kıyaslamada ortalama 4 gün daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Tablo 25: Tek doz ve çift doz tedavide risk faktörlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Sigara kullanımı	Küretaj öyküsü	Pelvik enfeksiyon	RIA kullanımı	OKS kullanımı	Tubal cerrahi öyküsü	IVF öyküsü	Risk Faktörü Tespit Edilememiş Hasta
Grup1(n= 30)	8	3	2	6	1	5	0	5
	26,60%	10%	6,66%	20%	3,33%	16,60%		16,60%
Grup1(n= 38)	10	3	4	8	0	7	1	5
	26,30%	7,89%	10,52%	21,05%		18,42%	2,63%	13,15%

Tablo 26 :Tablo Tek doz ve çift doz tedavi başarı ve başarısızlık oranlarının karşılaştırılması
 .Ki –Kare testi

			DOZ		Toplam
			TEK DOZ	ÇİFT DOZ	
YÜZDE ORANI	BAŞARILI	Miktar	19	36	55
		Beklenen miktar	24.3	30.7	55.0
		DOZ cinsinden %	63,30%	94,70%	80,90%
	BAŞARISIZ	Miktar	11	2	13
		Beklenen miktar	5.7	7.3	13.0
		DOZ cinsinden %	36,70%	5,30%	19,10%
	Toplam	Miktar	30	38	68
		Beklenen miktar	30.0	38.0	68.0
		DOZ cinsinden %	%100.0	%100.0	%100.0



5.TARTIŞMA

Bu tez çalışması, Selçuk Üniversitesi tıp fakultesi, Ocak 2015-Aralık 2024 tarihleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ektopik gebelik tanısı ile tedavi edilen hastaların retrospektif incelenmesine dayanarak gerçekleştirilmiştir.

Ektopik gebelik tanılı hastadan çalışma kriterlerine uyan yaklaşık 68 hasta değerlendirilmeye alındı. Çalışmada ektopik gebelik tanılı olguların yaş, gravide, parite, endometrium kalınlığı, dış gebelik odağı, pelvik kitle çapı, rahim içi araç, sigara kullanımı, küretaj, geçirilmiş batın cerrahi, pelvik enfeksiyon öyküsü, hemogram, lökosit, trombosit, geniş biokimya, üre, kreatinin, serum (B-HCG), ALT, AST verileri dosyada kaydedildi. Aynı zamanda hastalarda yan etki olarak abdominal ve pelvik ağrı, saç dökülmesi, mukozit, bulantı, kusma, diareye, gibi gastrointestinal semptomlar değerlendirildi. Daha sonra uygun hastalara IM yolla MTX 50 mg/m² dozunda yapıldı. Hastaların medikal tedavisinde başarı ve başarısızlık oranları karşılaştırıldı. Tek doz metotreksat rejimi uygulanan hastalar grup 1 (n=30), çoklu doz metotreksat rejimi alanlar grup 2 (n=38) olarak belirlendi. Çalışmanın ana sonuçları, tedavi başarısı ve β -HCG seviyelerinin negatifleşme süresi olarak belirlenmiştir. Ayrıca metotreksatın yan etkileri de gözlemlenmiştir. Sonuçlarda her iki grup arasında tedavi başarısı ve β -HCG düşüş süresi açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Başarısız tedavi durumunda, tam bilgilendirme ve danışmanlık sonrası yeniden metotreksat dozu verilmiştir.

Ektopik gebelik tedavisinde, hastanın klinik durumuna göre bekleme, medikal tedavi veya cerrahi müdahale seçeneklerinden biri uygulanabilir. Kliniğimizde, rüptür bulguları gösteren ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda cerrahi tedavi tercih edilmiştir. Laparotomi veya laparoskopi seçimi, hemodinamik durumun yanı sıra, örneğin nöbet koşullarında laparoskopik deneyime sahip bir ekip bulunmaması gibi teknik faktörlere de bağlı olarak belirlenmiştir. Laparotomi veya laparoskopi yapılan tüm vakalarda salpenjektomi uygulanmıştır. Literatürde ise, salpingostomi ve salpingotomi, rüptür göstermeyen vakalar için önerilen alternatif yöntemler arasında yer almaktadır. Cerrahi seçildiğinde, iki cerrahi yaklaşım seçeneği vardır: salpingektomi (fallop tüpünün çıkarılması) ve salpingostomi (tüpün kesilerek tubal gebeliğin çıkarılması, ancak tüpün geri kalan kısmı sağlam bırakılır).

Salpingostomi ile tutulan trofoblastik dokular ve yeniden dış gebelik olasılığı küçük bir risk oluşturur, ancak her iki prosedür de benzer sonrasında doğurganlık sonuçları sağlamaktadır. Geleneksel olarak, salpingektomi standart prosedür olmuştur, ancak salpingostomi tercih edilmektedir. Bu da bir koruyucu bir cerrahi seçenektir.

Tek Doz Protokolü

Tek doz metotreksat tedavisinin etkinliği, ilk kez Stovall ve arkadaşları tarafından 1991 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, 120 ektopik gebelik tanısı almış kadından oluşan prospektif bir kohortta, tek doz metotreksat tedavisi uygulandıktan sonra 113 kadının başarılı bir şekilde tedavi edildiği, yalnızca 7 kadının ise ikinci doz metotreksat alması gerektiği bildirilmiştir [177]. Tedavi etkinliğinin kanıtlanmasının ardından, tek doz protokolü daha düşük yan etki, daha az komplikasyon oranı ve hastaların tedaviye daha iyi uyum göstermesi gibi avantajlar sunduğundan, en sık tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri olmuştur [178, 179]. Tedavi öncesinde serum β -hCG, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, kan grubu, Rh tayini, PA-akciğer grafisi (pulmoner hastalık öyküsü bulunan kadınlarda interstisyel pnömoni riski için) gibi testler yapılır. Ardından, 50 mg/m² metotreksat intramüsküler olarak uygulanır. Tedaviden sonraki 4. ve 7. günlerde β -hCG’de %15’ten fazla azalma gözlemlenirse, medikal tedavinin başarılı olduğu kabul edilir. Eğer β -hCG azalma oranı %15’ten az ise, bir ikinci doz (50 mg/m²) metotreksat uygulanır ve β -hCG seviyesi tekrar değerlendirilir. İki doz sonrası β -hCG seviyesinde düşüş gözlemlenmezse, cerrahi müdahale düşünülmelidir [178, 180, 181]. Tek doz protokol uygulanan hastaların %14’ünde ikinci veya daha fazla doz gereklidir. Çoklu doz protokolü uygulanan hastaların ise %10’unda sadece tek doz yeterli olmaktadır [182]. Amerikan Aile Hekimliği Akademisi (AAFP) tarafından düşük β -hCG seviyelerine sahip hastalar için tek doz protokolünün kanıt düzeyi C olarak değerlendirilmiştir [183].

İki Doz Protokolü

İki doz rejimi, ilk kez 2007 yılında, tek doz rejiminin olumlu yan etki profili ile çoklu doz protokolünün etkinliğini birleştirme amacıyla önerilmiştir. Bu rejim, tek doz protokolü ile aynı β -hCG izleme programına sahip olup, tedavinin 4. gününde ikinci bir metotreksat dozu uygulanır [176].

Çeşitli çalışmalar, dış gebeliğin tıbbi yönetimi için tek doz veya çok doz protokollerinin başarı oranlarının farklı seviyelerde olduğunu raporlamıştır. Örneğin, Nguyen ve arkadaşları ile Skubisz ve arkadaşları, başarı oranlarını sırasıyla %85 ile %95 arasında bildirmiştir [178]. Feras ve çalışma arkadaşları ise, bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini başarı açısından incelemişlerdir[179]. Metotreksat (MTX), hızla bölünen hücrelerin büyümesini engelleyerek ve DNA sentezini bozarak ektopik gebeliğin medikal tedavisinde temel tedavi seçeneği haline gelmiştir. Metotreksat, sistemik, lokal ultrason rehberliğinde veya laparoskopik olarak uygulanabilir. Genellikle tek doz (50 mg/m²) metotreksat kullanılır ve başarı oranı %86-90 arasında değişir. Ancak bazı durumlarda çoklu doz rejimi (%86-95) daha yüksek başarı oranları sunabilmektedir. Çalışmalar sonucunda tedavi sonuçlarının başlangıçtaki β -HCG seviyeleri ve gebelik kitlesinin boyutu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebileceği raporlanmıştır. Metotreksat tedavisi, fallop tüpün korunmasına %80 oranında yardımcı olabilir. Bu da gelecekteki doğurganlık üzerinde olumlu etkiler yapabilir. Yapılan çalışma sonuçları, başarı oranı olarak tanımlandı. Bu, serum β -hCG düzeyinin 4. ve 7. günler arasında %15 veya daha fazla düşüş göstermesi ve beta HCG cerrahi müdahale veya yeniden doz gerekmesizin 15 mIU/mL'nin altına inmesiyle belirlenmiştir. Ayrıca, b-hCG'nin <15 mIU/mL'ye düşme süresi de değerlendirilmiştir. Tedavi başarısızlığı, her iki grupta da; β -hCG düzeyinin yükselmesi, 7. günde %15'ten daha az bir düşüş göstermesi, 6 hafta boyunca yüksek seviyelerde devam etmesi veya herhangi bir hastaya cerrahi müdahale yapılması (planlı veya acil) durumunda değerlendirilmiştir[180]. Bizim çalışmamızda da metotreksat ilaç tedavi protokolunda tek doza kıyasla daha başarılı bulunmuştur. Ki-Kare testi ile tek doz başarı oranıyla karşılaştırmada çift doz grubunda başarı oranı %94,7 ve tek doz grubunda ise %63,3 olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P = 0,01). Karşılaştırmada başarısızlık oranları ise tek dozda %36,6 ve çift dozda %5,2 idi.

Çift doz protokolünün bir avantajı, ikinci dozun birincisine yakın bir zaman diliminde uygulanmasının, yüksek trofoblast hücre yüküne sahip hastalarda tedavi sonuçlarını iyileştirmesidir [181]. Hamed ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, çift doz ve tek doz metotreksat protokollerinin başarı oranları karşılaştırılmış ve her iki protokolde benzer başarı oranları bulunmuştur (çift doz %88, tek doz %82) [182]. Bu sonuç, Barnhart ve arkadaşlarının[183] elde ettiği

%76'lık başarı oranından daha yüksek olmakla birlikte, bizim bulgularımıza (%90) daha yakındır. Bizim çalışmamız da bu çalışmaya yakın sonuçlarla uyumlu olmuştur. Tek doz tedavi için Barnhart ve arkadaşlarının [183] bulguları (%82), Bixby ve arkadaşları [184] ile Alleyassin ve arkadaşlarının [185] raporlarıyla tutarlıdır. Ayrıca, tek doz tedaviye dair bulgularımız da benzer sonuçlar göstermektedir [184]. Hastalarda ilaç yan etkileri olarak tek doz MTX alan 30 hastadan 2'de abdominal ağrı(%6,66), 1 hastada pelvik ağrı(%3,33), 3 hastada bulantı, kusma, diareya(%10) olarak gastrointestinal semptomlar tariflenmiş ve 1 hastada böbrek fonksiyon testlerinde(%3,33) değişiklik izlenmiştir.

Hastalarda ilaç yan etkileri olarak çift doz MTX alan 38 hastadan 6'da abdominal ağrı(%15,78), 2 hastada pelvik ağrı(%5,26), 7 hastada bulantı, kusma, diareya(%18,48), mukozit(%5,26), olarak gastrointestinal semptomlar tariflenmiş, 2 hastada trombositopeni (%5,26), ve 2 hastada böbrek fonksiyon testlerinde(%5,26) değişiklik izlenmiştir. Tek doz MTX tedavisi yan etki açısından çift dozla karşılaştırıldığında tek doz yan etki %23,32 , çift dozda yan etki % 65,79 olarak görülmüştür. Tek doz ve çift doz tedavi karşılaştırmasında laboratuvar değerlerde her iki grubun lökosit, trombosit, ALT, AST, üre, kreatinin değerlerini tedavi öncesi ve sonrası dağılımındaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Fakat 2 hastada ALT değeri 62 ve 45 olmuştur. Bu da istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

Tablo 25'de hastaların özgeçmişinde risk faktörleri değerlendirilmiştir. Kliniğimizde ektopik gebelik vakalarında klamidya taraması yapılmamıştır. Sadece 1 hasta progesteronlu RİA kullanımı ve 1 hastada IVF sonrası ektopik gebelik tespit edilmiştir.

Ektopik gebelik insidansının, anne yaşının artışıyla birlikte yükseldiği gözlemlenmiştir. 35-44 yaş arasındaki kadınlarda, 15-24 yaş aralığındaki kadınlara kıyasla ektopik gebelik riski 3-4 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, en fazla 35-44 yaş grubunda görülmektedir [186, 187]. Al-Nuaim ve Bamgboye'nin Suudi Arabistan'da 1990-1995 yılları arasında gerçekleştirdikleri, 120 ektopik gebelik vakasını içeren çalışmada, yaş faktörünün tedavi sonrası fertilitiyi etkileyen önemli bir parametre olduğu belirlenmiştir [188]. Benzer şekilde, Ego ve Subtil'in Fransa'da 2002 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, 345 hasta üzerinde yapılan incelemeler sonucunda yaş faktörünün ektopik gebelik tedavisi sonrası fertilitiyi etkileyen bir

ünser olarak tespit edilmiştir[189] . Çalışmamızda ise, Tablo 2'de sunulduğu üzere, medikal tedavide tek doz ve çift doz tedavi gruplarındaki yaş ortalamaları sırasıyla 29.9($\pm$ 5.84) ve 30,5($\pm$ 5.31) olarak hesaplanmıştır ve literatürle bu yaş grupta uygun olduğu görülmüştür. 2003 ile 2007 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ne ait doğum ve ölüm sertifikalarına dayanan bir çalışmada, siyahi amerikalıların ektopik gebelik komplikasyonları sonucu ölüm riski, beyaz amerikalılara kıyasla yaklaşık yedi kat daha fazla bulunmuştur (mortalite oranı 6.8). Ayrıca, ölüm riski yaşla birlikte artmaktadır. Aynı çalışmada, 2003 ile 2007 yılları arasındaki doğum ve ölüm sertifikaları verilerini analiz eden araştırmada, 35 yaş ve üzerindeki hastaların, 25 yaş altı hastalara göre ektopik gebelik nedeniyle ölüm riskinin üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (mortalite oranı 3.5) [24].

Sigara kullanımı ile ektopik gebelik arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma mevcuttur. Saraiya ve arkadaşlarının çalışmasında, sigara içen bireylerde, sigara içmeyenlere kıyasla ektopik gebelik riskinin 1,6-3,5 kat arttığı bulunmuştur [190]. Dechanet ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımladığı çalışmada ise, sigara dumanına maruziyetin tübal morfolojide hasara yol açtığı ve tübal siliyer aktiviteyi bozduğu belirtilmiştir. Sigara kullanımının, kronik ve geri dönüşümsüz tübal lezyonlara neden olabileceği düşünülse de, sigaranın bırakılmasının tübal fonksiyonların iyileşmesinde olumlu etkiler sağladığı vurgulanmıştır[191]. Sigara kullanımının, ektopik gebelik risk faktörlerinden biri olması nedeniyle, bu alışkanlığın bırakılması ektopik gebelik insidansını azaltabilir. Prue ve Karen'in derlemesinde, sigara dumanındaki kimyasal maddelerin tübal işlevi bozduğuna dair güçlü kanıtlar sunulmuştur. Epidemiyolojik veriler, sigara kullanan kadınların dış gebelik, infertilite ve gebelikte gecikme gibi çeşitli üreme sağlığı sorunları açısından yüksek risk altında olduğunu defalarca ortaya koymuştur [192]. Çalışmamızda, Tablo 25'de gösterildiği üzere, tek doz uygulanan grupta sigara içenlerin oranı %26,6, çift doz tedavi uygulanan grupta %26,3 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulgu, sigara kullanımının ektopik gebelik risk faktörleri arasında her 2 grup arasında ortalama benzer etkide olduğunu göstermektedir.

Ektopik gebelik risk faktörleri arasında literatürde tanımlanan birçok özellik, kliniğimize başvuran hastalarda gözlemlenmiştir. Bu faktörler arasında daha önceki abdominal ve özellikle tübal cerrahi müdahaleler, PID (pelvik inflamatuvar hastalık) öyküsü, RIA kullanımı ve geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü sayılabilir. Ayrıca,

Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun ektopik gebeliklerin yüzde 30-50'si ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kliniğimizde ektopik gebelik vakalarında klamidya taraması yapılmamıştır. Tekrarlayan ektopik gebeliklerin önlenmesi adına, kronik PID tedavisinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

1930'lu yıllardan sonra dünya genelinde kürtaj yasallaşmaya başlamış ve bu gelişmeyle birlikte istemli kürtajlar üzerine yapılan araştırmalar artmıştır. Rowland ve arkadaşlarının 1982'de gerçekleştirdiği derleme çalışmasında, istemli kürtaj ile ektopik gebelik arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır (205). Parazzini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, istemli kürtaj ile ektopik gebelik arasında bir bağlantı olduğu ve kürtaj sayısının artmasıyla birlikte ektopik gebelik riskinin de arttığı bildirilmiştir [193]. Burkman ve arkadaşları ise istemli kürtajın ektopik gebelik riskini önemli ölçüde artırmadığını belirtmişlerdir [194]. Çalışmamızda, Tablo 25'de yer alan gruplardaki kürtaj oranları; tek doz yaklaşım uygulanan grupta %10, çift doz uygulanan grupta %7,8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da literatüre uygun olarak istatistiksel açıdan, gruplar arasında kürtaj oranlarında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen kürtaj öyküsünün olması ektopik gebelik risk faktörü olarak bulunmaktadır.

Birçok kontraseptif yöntem ve intrauterin araç, hem intrauterin hem de ektopik gebelik risklerini azaltmaktadır. Ancak, kontraseptif yöntemlerin başarısız olması durumunda, ektopik gebelik oranlarının, bu yöntemleri kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Li Zhao ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada, oral kontraseptif kullanımında ektopik gebelik oranı %4 olarak tespit edilmiştir. Çin'de yapılan bir diğer çalışmada ise KOK kullanımında başarısızlık durumunda ektopik gebelik riskinin 2-5 kat arttığı bildirilmiştir [195]. Xiong ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir meta-analiz çalışmasında, RİA kullanım öyküsü bulunan hastalarda ektopik gebelik riskinin hafif düzeyde arttığı gözlemlenmiştir. Mevcut RİA, intrauterin ve ektopik gebeliği engellemekle birlikte, RİA ile gebelik oluştuğunda ektopik gebelik riski artmaktadır [196]. Parazzini ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, RİA kullanımının ektopik gebelik riskini 1,5-4 kat artırdığı ve bunun kullanım süresiyle doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Üç yılı aşan kullanım sürelerinde bu riskin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir [210]. Rossing ve arkadaşları ise tubal gebelik riski açısından KOK, bariyer yöntemler ve RİA'yı karşılaştırmış ve RİA ile meydana gelen gebeliklerde tubal ektopik gebelik

oluşma ihtimalinin diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [197]. Çalışmamızda, RİA kullanımına ilişkin verilere bakıldığında, Tablo 25'de tek doz medikal tedavi uygulanan grupta olguların %20'si, çift doz medikal tedavi uygulanan grupta ise %21'i bakırlı RİA (rahim içi araç) kullanım öyküsüne sahiptir. Çalışmamızda tespit edilen sadece 1 hasta KOK ve 1 hasta progesteronlu RİA kullanmıştır. Çalışmamızda gruplar arasındaki RİA kullanım oranları istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

Jaana ve arkadaşları, komplike olmayan appendektomi, komplike appendektomi ve inflamasyon gelişmeden yapılan appendektominin ektopik gebelik riskini artırmadığını göstermiştir [198]. Parazzini ve arkadaşları ise batin ameliyatlarının ektopik gebelik ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmalarında tubaovaryan ve uterin cerrahiler dahil edilmemiş, yalnızca sezaryen ve genel cerrahi ameliyatlar incelenmiştir. Bu çalışmada, abdominal cerrahi öyküsünün ektopik gebelik riskini iki kat artırdığı sonucuna varılmıştır [193]. Gruplar arasındaki tubal cerrahi öyküsüne ilişkin verilere bakıldığında, tek doz medikal tedavi uygulanan grupta %16,6çift doz medikal tedavi uygulanan grupta %18,4 olgular tespit edilmiştir. Ancak, gruplar arasındaki batin cerrahisi öyküsünün istatistiksel açıdan benzer olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda tek doz ilaç tedavisi sonrası 30 hastadan 11 hasta cerrahi müdahaleye gerek duyulmuştur.Cerrahi müdahaleye alınan hastaların ultrasonografi değerlendirilmesinde 11 hastadan 7 de ektopik gebelik pelvik kitle çapı en büyüğü 125 mm olmak üzere raporlanmıştır.Çift doz ilaç tedavisi sonrası 38 hastadan 2 hasta cerrahi müdahaleye gerek duyulmuştur.Görüldüğü gibi,çift doz ilaç tedavisi alan hastaların cerrahi gerekliliği daha az tespit edilmiştir.Fakat ektopik pelvik kitle çapı büyük olup,tek doz metotreksat dozundan fayda gören hasta grubu da (2 hasta)olmuştur. Bu da ilaın etkinliğinin yüksek olduğunu göstermekte ve aynı zamanda çalışmamızın literaturla uygun olduğunu tespit etmektedir.Hamed ve arkadaşlarının [182] çalışması ile karşılaştırıldığında, bu bulgular benzerlik göstermektedir. Hamed ve ekibi, β -hCG seviyesi <3600 mIU/mL ve ektopik kitle çapı <2.7 cm olan hastalar arasında iki protokol arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bununla birlikte, çift doz protokolü, β -hCG seviyesi $3600-5500$ mIU/mL arasında olan hastalarda daha yüksek başarı oranları ile sonuçlanmış ($P=0.012$) ve ektopik kitle çapı $2.7-3.5$ cm olan hastalarda başarı oranı anlamlı derecede artmıştır ($P=0.055$). Bu sonuçlar,

ektopik kitle boyutunun artmasıyla birlikte β -hCG üretiminin de arttığı ve dolayısıyla daha fazla metotreksat dozuna ihtiyaç duyulduğu fikriyle tutarlıdır [199].Başarı oranları, temel parametreler (başlangıç β -hCG seviyeleri ve ektopik kitle boyutları) göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde, her iki protokolda de β -hCG seviyesi <3000 mIU/mL ve gestasyonel kitle çapı <3 cm olan hastalar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Ektopik gebelik kitlesinin büyük olması (≥ 3.5 cm), genellikle medikal tedavi rejimlerinde dışlanma kriteri olarak kullanılsa da, bu kısıtlama küçük çalışmalara ve tutarsız protokollere dayanmaktadır[200]. Çalışmalar genel olarak metotreksat (MTX) kullanımını, dış gebelik kitlesi 4 cm'den küçük olan hastalarla sınırlamıştır[201].Ayrıca, çalışmalar arasında kullanılan boyutun aslında gebelik kütlesi mi yoksa kitle çevresindeki hematoma mu olduğu konusunda farklılıklar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, ektopik gebelik kütlesi büyüklüğünün hCG seviyesi ile bir korelasyonu olmadığı gözlemlenmiştir[202].Bu da ilaın etkinliğinin yüksek olduğunu göstermekte ve aynı zamanda çalışmamızın literaturla uygun olduğunu tespit etmektedir.

Yüksek serum hCG konsantrasyonu, metotreksat tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilen en önemli faktördür.Yüksek başlangıç hCG konsantrasyonu (>5000 U/L) olan hastaların, metotreksat tedavisinin birden fazla kürünü gerektirme olasılığı daha yüksektir veya tedavi başarısızlığı yaşayabilirler.Bir gözlemsel çalışmaların sistematik bir incelemesi, 503 hastayı içermiş ve tek doz metotreksat tedavisinin sonuçları başlangıç hCG konsantrasyonuna göre sınıflandırılmıştır[203]. Başlangıç hCG seviyesi >5000 U/L olan hastalarda, başlangıç hCG seviyeleri <5000 U/L olanlara kıyasla başarısızlık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (oran oranı [OR] 5.5, %95 güven aralığı [CI] 3.0-9.8). Başlangıç hCG seviyesi 5000 ile 9999 U/L arasında olan hastaların başarısızlık oranı, 2000 ile 4999 U/L arasındaki başlangıç seviyelerine sahip olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (OR 3.8, %95 CI 1.2-12.3). Çok doz rejimleri değerlendirilmemiştir. Yazarlar, hCG seviyesi 5000 ile 9999 U/L arasında olduğunda, her 10 tedavi için 2000 ile 4999 U/L arasında olan bir hCG seviyesinden daha fazla başarısızlık olacağını hesaplamışlardır[203]. Bizim çalışmamızda da metotreksat başarısını öngörmede beta HCG en önemli faktör gibi göz önünde bulundurulmuş,her iki grup tedavide 1,4,7 günler beta HCG takibi ile çift doz tedavisinin hormon değerini ortalama 4 gün fark olmakla ortalama benzer oranda düşürmüştür.Fakat çift doz

tedavi olan hasta grubunda sadece 2 si ektopik rüptür nedeniyle opere edilmiştir. Tek dozla tedavi edilen hastalarda ameliyat kararı verilen hasta sayısı ise 11 idi. Çalışmamızda Tek doz ve çift doz metotreksat tedavisinin başarı dozunun karşılaştırılmasında $p=0,002$ olarak değerlendirilmiştir. Tek doz ve çift doz metotreksat tedavi alan hastalarda çift doz tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Daha yeni çalışmalar, uterin arterden metotreksat infüzyonu ile embolizasyonun ve sistemik metotreksatın bir arada kullanılmasının güvenliğini incelemiş ve [109] tarafından yapılan bir retrospektif incelemede, yüzde 96 başarı oranı ve β -hCG 'nin çözülme süresinin ortalama 52.6 gün (6-147 gün) olduğu bildirilmiştir. İncelenen 25 hastadan 10'unun servikal ektopik gebelik tanısı aldığı tespit edilmiştir [109]. Bizim çalışmamızda da β -hCG 'nin çözülme süresinin ortalama tek doz tedavide ve çift doz tedavide literatürle benzer olduğu görüldü. Fakat bizim çalışmamızda heterotopik gebelik tanılı hastalar dışlanarak çalışmaya alınmadı.

Son çalışmalar, sistemik metotreksatın oral epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü olan Gefitinib ile birlikte kullanılmasını başarılı bir şekilde göstermiştir. Beta hCG çözülme süresi ortalama 65–68 gün (25–1196 gün arası) olarak bildirilmiştir [106]. Pre-klinik çalışmalarda ve Aşama 1 araştırmalarında, Gefitinib'in metotreksatın etkinliğini artırdığı ve medikal olarak yönetilen ektopik gebeliklerin çözümünü hızlandığı önerilmiştir. Bu birleşik tedavi, tedavi öncesi hCG düzeyleri $>45,000$ IU/l olan hastalarda bile etkili olmuştur [106]. Seride yer alan sekiz hastanın hiçbirisi kan transfüzyonuna veya cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymamış, tedavi güvenli ve iyi tolere edilmiş, post-tedavi iyi spontan gebelik oranları gözlemlenmiştir. Ancak, daha büyük hasta gruplarıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [106].

Pelvik ağrı, her iki grupta da en sık görülen istenmeyen etki olarak tespit edilmiştir ve bu durum genellikle metotreksatın etkisinden ziyade ektopik gebeliğin kendisinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda, ağrı oranları, Barnhart ve arkadaşlarının [183] çift doz için %27 ve tek doz için %20 olarak bildirdiği oranlardan daha düşük bulunmuştur [204]. Tek dozda %1, çift dozda %5,2 pelvik ağrı tespit edildi. Hastalarımızın başvuru şikayetlerinin %88'ini oluşturan vajinal kanama, pelvik ağrı ve her ikisinin birlikteliği literatürde de sık görülen belirtiler olarak

bildirilmiştir[205]. Çalışmamızdaki 68 hastanın en sık başvuru şikayetleri vajinal kanama ve pelvik ağrı idi.

Serbest peritoneal sıvı bulgusu, dış gebelik tedavisinde metotreksat tedavisinin dışlanması için yaygın olarak kullanılan bir başka kriterdir. Peritoneal sıvı kan olabilir; ancak bu, tüp rüptürünü tanımlayıcı değildir: peritoneal kan, tüp düşüklerinin de bir sonucu olabilir. Parakolik oluklar veya üst karın bölgesinde serbest sıvısı olan hastaların cerrahi tedavisi pratik olabilir, ancak posterior douglas kesesindeizin verilen serbest sıvı miktarı tartışmalıdır[206].

Vajinal ultrasonografi (TVUS) ile fetal kardiyak aktivite varlığı, medikal tedavi için bir diğer relatif kontraendikasyonudur. Bir meta-analizde, kardiyak aktiviteyi gösteren sonografik bulgular tedavi başarısızlığı ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (odds oranı [OR] 9.1, %95 güven aralığı [CI] 3.8-22.0)[207].

Diğer Faktörler – tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilebilecek bir dizi başka faktör, ön raporlarda yer almıştır:

Sonografik olarak yolksalk kesesinin varlığı[208, 209].

Dış gebelik kütesinin isthmik (ampuller yerine) konumu[210].

Tedavi öncesi yüksek folik asit seviyesi[211].

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası birkaç gün içindeki hCG yükselme veya düşüş oranı[210, 212].

Kalınlaşmış endometriyum (örneğin, ≥ 10 veya ≥ 12 mm)[210, 213-215].

III. derece obezite (vücut kitle indeksi [BMI] ≥ 40 kg/m²)[216]. BMI < 30 kg/m² olan hastalarla karşılaştırıldığında, BMI ≥ 30 kg/m² ancak < 40 kg/m² olanlarda daha yüksek başarısızlık oranları gözlemlenmemektedir[217].

Çinde ektopik gebeliği olan 2411 hastayı diğer gebe hastalarla eşleştiren çok merkezli bir vaka kontrol çalışması, IVF ile riskin 9,3 kat arttığını bulmuştur [51]. Japonya'da yapılan bir çalışmada, [klomifen](#) sitrat ile taze embriyo transferi için ovulyasyon stimülasyonunun diğer stimülasyon protokollerine kıyasla en yüksek ektopik gebelik riski ile ilişkili olduğu görülmüştür [183].

2005-2018 yılları arasında IVF tedavisi gören 97.000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir retrospektif çalışmada ise heterotopik gebelik insidansı yüzde 0.2 olarak saptanmıştır [138]. Bizim çalışmamızda heterotopik gebelikler çalışma dışı bırakıldı.

Bizim çalışmamızda da çift doz tedavi uygulanan grupta sadece 1 hasta IVF işlemi sonrasında ektopik gebelik tespit edilmiştir. Bu da literature uygun şekilde yardımcı üreme tekniklerinin ektopik gebelik oluşumunda bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır.

Analiz için, ektopik gebelik risk faktörleri yaş, gravide ,parite, sigara içme önceki ektopik gebelik öyküsü IVF tedavisi dahil olmak üzere çoğu katılımcı özelliği, tek doz ve çift doz metotreksat tedavi başarı ve başarısızlık gruplarında benzerdi.



6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tarihsel olarak eski olup çoğunlukla fetüsün kaybıyla sonuçlanan ektopik gebelik, anne için yıkıcı bir süreç olarak devam etmiştir. Ektopik gebelik olgu sıklığı zamana ve hasta popülasyonlarına göre değişmiştir. Mevcut verilerden (hastane yatışları, sigorta fatura kayıtları) ektopik gebeliğin olay sıklığını tahmin etmek zordur, çünkü ektopik gebeliğin hastanede yatarak tedavisi azalmıştır. Ektopik gebelik reproduktif çağda olan kadınların hastalığı olması nedeni ile fertilitite kapasitesini koruyarak tedavi seçiminiz birincil hedefimiz olmalıdır. Erken tanı konulan ektopik gebeliklerin çoğu tedavi verilmeden bekleme yönetimi ile spontangerilemektedir. Her ektopik gebelik tedavi edilmelidir düşüncesi son çalışmalarla görüldüğü üzere terk edilmektedir. Ekspektan yönetim ile iyileşecek hastalara metotreksat verilmesi ile gereksiz tedaviye, gereksiz maliyetlere ve ilaç yan etkilerine neden olmaktadır. Çalışmamızda medikal tedavi ile tek doz ve çift doz metotreksat başarı ve başarısızlık oranını inceledik. Çift dozla karşılaştırıldığında tek doz yan etki %23,32, çift dozda yan etki % 65,79 olarak görülmüştür. Cerrahi müdahileye alınan hastaların ultrasonografi değerlendirilmesinde ektopik gebelik pelvik kitle çapı yüksek olduğu raporlanmıştır. Tek doz da MTX tedavisi sonrası 30 hastadan 2 de , çift doz tedavisi alan 38 hastanın 2 de hasta cerrahi müdahileye gerek duyulmuştur. Görüldüğü gibi, çift doz metotreksat tedavisi alan hastaların cerrahi gerekliliği daha az tespit edilmiştir.

Ektopik gebelik tedavisinde metotreksat tedavisi, laparoskopik salpingostomi ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahiptir, cerrahi komplikasyonları önler ve benzer doğurganlık sonuçları elde edilir[218, 219]. Bazı çalışmalar, cerrahi tedavi ile medikal tedavi arasında hangisinin daha maliyet-etkin olduğunu tartışan çelişkili sonuçlar rapor etmiştir[218, 220].

Metotreksat tedavisi, ek dozlar verildiği takdirde, laparoskopik salpingostomi kadar etkili görünmektedir. Bir sistematik inceleme, randomize kontrollü denemeleri incelediğinde, tek doz sistemik metotreksat (50 mg/m² veya 1 mg/kg) tedavisinin, laparoskopik salpingostomiye kıyasla anlamlı derecede daha az başarılı olduğunu bulmuştur (dört çalışma, %71'e karşı %88, relatif risk [RR] 0.82, %95 CI 0.72-0.94). Ancak, ek dozlar verildiğinde, tek doz tedavi ile salpingostomi arasında karşılaştırılabilir etkinlik sağlanmıştır (RR 1.01, %95 CI 0.92-1.12)[218]. Ayrıca,

sabit çok doz rejiminde sistemik metotreksat ile cerrahi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (bir çalışma, %82'ye karşı %71, RR 1.15, %95 CI 0.93-1.43)

Çift doz tedavisinin bu şekilde yaklaşımda sonuçların daha iyi olduğunu tespit ettik.**Sonuç olarak**, iki doz protokolü, tedavi başarısı ve tedavi başarısızlığı olasılıkları açısından tek doz protokolüne göre anlamlı derecede üstündür. Tek doz protokolünde % 63,3 başarı, % 36,6 başarısızlık oranı görüldü. Çift doz Mtx protokolünde % 94,7 başarı, % 5,3 başarısızlık oranı görüldü. Bu bulgular, tıbbi tedaviye yanıt verme olasılığı daha düşük olarak düşünülen, yüksek hCG düzeylerine ve büyük adneksal kitlelere sahip hastalarda da geçerlidir.

Bu veriler literatür bilgilerine benzer şekilde sonuçlandı. Metotreksat ilacı ile tedavi protokolu ameliyat planını göz önüne almadan çift doz metotreksat tedavisi kullanılması ölçülen değerleri yükseltmeden yüksek başarı oranı bulundu. Bu bilgilere dayanarak yüksek beta HCG , yüksek ektopik gebelik pelvik kitle çapı ile başvuran hastaların uygulama kriterlerini göz önünde bulundurularak çift doz metotreksat tedavisinin başlanması ve başarısız olduğunda cerrahi tedavi seçilmesi önemlidir. Ayrıca her iki tedavi rejimi de benzer güvenlik profillerine sahiptir. Bu nedenle, çift doz metotreksatın, tek doz rejimine kıyasla daha etkili bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılabilir. Cerrahi en son seçenek olmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Asgari Z, C.V., Hosseini R, Mohajeri M, Ansari I. Fertility outcomes , et al.
2. Brady, P.C.N.E.t.G.E.P.D.a.M.O.G.S., 72, 618–625.
3. Dolinko, A.V.V., R.A.; Frishman, G.N. Non-Tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. J. Minim. and Invasive Gynecol. 2018, 287–296. [CrossRef] [PubMed].
4. Fan Y-Y, L.Y.-N., Mao X-T, Fu Y. The Prevalence of Ectopic Gestation: A FiveYear Study of 1273 Cases. International Journal of General Medicine. and 2021;14:9657.
5. MARION LL, M.G.E.P.H., Incidence, , a.R.F.C.O.a.G. Epidemiology, and 2012;55(2):376-86.
6. Islam A, F.A., Shah AA, Jadoon H, Sarwar I. Analysis of two years cases of , e.p.J.o.A.M.C.A. 2017;29(1):65-, and 7.
7. Mukul LV, T.S.C.m.o.e.p.O.a. and g.c.o.N.A. 2007;34(3):403-19.
8. Alkatout, I.H., U.; Strauss, A.; Tinelli, A.; Malvasi, A.; Jonat, W.; Mettler, L.; Schollmeyer, T. Clinical Diagnosis and and Treatment of Ectopic Pregnancy. Obstet. Gynecol. Surv. 2013, 571–581. [CrossRef].
9. Alkatout I, H.U., Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical , d.a.t.o.e.p.O.g. survey., and 2013;68(8):571-81.
10. Webster K, E.H., Fishburn S, Kumar G. Ectopic pregnancy and miscarriage: , d.a.i.m.s.o.u.N.g. BMJ., and 2019;367.
11. Sivalingam VN, D.W., Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and , m.o.e.p.J.o.f.p.a. reproductive, and h.c. 2011;37(4):231-40.
12. committee, P.C.o.A.S.f.R.M.M.t.o.e.p.A. and opinion. Fertil. Steril. 2013, 638–644. [CrossRef].
13. Al-Sunaidi, M.T., T. Surgical Treatment of Ectopic Pregnancy. Semin. Reprod. Med. 2007, 25, 117–122. [CrossRef].
14. Parashar M, M.M.E.p.i.a.t.c.c.o.J., C. India. International Journal of Reproduction, Obstetrics and , and G. 2019;8(8):2970.
15. a, L.S.T.h.o.t.d.a.t.o.e.p., m.a.E.J.o.O.G. and, and R.B. 1992;43(1):1-7.
16. Rock J, J.I.E.G.T.L.O.J.p.-.
17. Medical, L.B.N.-s.A.i.E.P.S., T.o.L.I.T.T.F.T.S. p., and 271-7.
18. Zane SB, K.B.J., Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. Matern Child Health J 2002; 6:227.
19. Van Den Eeden SK, S.J., Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. Obstet Gynecol 2005; 105:1052.
20. Hoover KW, T.G., Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. Obstet Gynecol 2010; 115:495.

21. Stulberg DB, C.L., Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril* 2014; 102:1671.
22. Mann LM, K.K., Llata E, et al. Trends in Ectopic Pregnancy Diagnoses in United States Emergency Departments, 2006-2013. *Matern Child Health J* 2020; 24:213.
23. Hollier LM, B.A., Njie F, et al. Pregnancy-Related Deaths Due to Hemorrhage: Pregnancy Mortality Surveillance System, 2012-2019. *Obstet Gynecol* 2024; 144:252.
24. Creanga AA, S.-M.C., Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol* 2011; 117:837.
25. Kutluay L, V.K., Turan C, et al. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57:91.
26. Senterman M, J.R., Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:939.
27. 31:779., A.E.E.o.e.p.O.G.C.N.A.
28. Frates MC, D.P., Peters HE, Benson CB. Adnexal sonographic findings in ectopic pregnancy and their correlation with tubal rupture and human chorionic gonadotropin levels. *J Ultrasound Med* 2014; 33:697.
29. Coste J, F.H., Joyé N, et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2000; 74:1259.
30. Panelli DM, P.C., Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract.* 2015;1:15. [PMC free article] [PubMed].
31. Osguthorpe NC. Ectopic Pregnancy. *Journal of Obstetric, G.N. and N.* 1987;16(1):36-41.
32. Bouyer J, C.J., Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk , p.-b.s.i.F.A.j.o.e. factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large casecontrol, and 2003;157(3):185-94.
33. Yenen MC, D.M., Göktolga Ü, Küçük T, Alanbay İ, Pabuçcu R. Ektopik and g.r.f.G.T.D. 2003;45(3):244-8.
34. Maheux-Lacroix S, L.F., Bujold E, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Sep-Oct;24(6):915-925. [PubMed].
35. 2013;100(3):638–4, P.C.o.A.S.f.R.M.c.M.t.o.e.p.a.c.o.i.F.S.
36. Zhang Y, C.S., Chen X, Zhang H, Huang, et al.
37. Rana P, K.I., Singh R, Afzal M, Al- Abbasi FA, Aseeri A, Singh R, Khan R,, A.F.E.p.A. review., and *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2013; 288(4).
38. Ashshi AM, B.S., Kutbi SY, Malibary, et al.
39. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Epidemiology, r.f., and anatomic sites 2022 , et al.
40. Chi IC, P.M., Wilkens L. Rare events associated with tubal sterilizations: an and i.e.O.G.S. 1986;41(1):7-19.
41. DeStefano F, P.H., Layde PM, Rubin GL. Risk of ectopic pregnancy and f.t.s.O.G. 1982;60(3):326-30.

42. Weinstein L, M.M., Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new and s.e.O.G. 1983;61(6):698-701.
43. Peterson HB, X.Z., Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of , p.a.t.s.f.f.t.U.S.C.R. of, and S.A.J.O.G.-d. 8-70.
44. Pulkkinen MO, T.A.T.p.c.i.e.p. and C.O.G. 1987;30(1):164-72.
45. Lavy G, D.M., DeCherney AH. Ectopic pregnancy: its relationship to and t.r.s.F.S. 1987;47(4):543-56.
46. Borgatta L, M.A., Chuang C, Beardsley L, Burnhill MS. Pregnancies and d.d.D.-P.u.C. 2002;66(3):169-72.
47. den Heijer CDJ, H.C., Driessen JHM, et al.: Chlamydia trachomatis and , et al.
48. Horner PJ, F.H., Horne AW: Is There a Hidden Burden of Disease as , et al.
49. Huang CC, H.C., Lin SY, et al.: Association of pelvic inflammatory disease , et al.
50. de Silva PS, H.H., Wehberg S, et al.: Risk of Ectopic Pregnancy in , et al.
51. Li C, Z.W., Zhu Q, ve diğerleri. Ektopik gebelik için risk faktörleri: çok merkezli bir vaka-kontrol çalışması. BMC Pregnancy Childbirth 2015; 15:187.
52. Yong PJ, M.S., Brace C, et al. Endometriosis and Ectopic Pregnancy: A Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2020; 27:352.
53. Malacova E, K.A., Hart R, et al. Long-term risk of ectopic pregnancy varies by method of tubal sterilization: a whole-population study. Fertil Steril 2014; 101:728.
54. Perkins RB, M.J., Awosogba TP, et al. Gynecologic Outcomes After Hysteroscopic and Laparoscopic Sterilization Procedures. Obstet Gynecol 2016; 128:843.
55. Jin XY, L.C., Xu W, et al.: Factors associated with the incidence of ectopic , p.i.w.u.a.r.t.C.M. J, and E. 2054–2060.
56. Hoover RN, H.M., Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. N Engl J Med 2011; 365:1304.
57. Klepac P, L.I., Korošec S, et al.: Ambient air pollution and pregnancy , et al.
58. Inoue K, Y.Q., Arah OA, et al.: Air Pollution and Adverse Pregnancy and Birth , et al.
59. Wu S, Z.Y., Wu X, et al.: Association between exposure to ambient air , et al.
60. Budowick M, J.T., Genadry R. The histopathology of the and d.t.e.p.F.S. 169-171.
61. Green LK, K.M.H.f.i.e.t.p. and I.j.o.g.p. 1989;8(3):255-62.
62. North, S.R.T.p.A.h.O.G.C. and A. 1991;18(1):73-94.
63. Senterman M, J.R., Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and and i.t.e.p.A.J.O.G. 1988;159(4):939-41.
64. Budowick M, J.T., Jr., Genadry R, Parmley TH, Woodruff JD. The , h.o.t.d.t.e.p.F. Steril., and 1980;34(2):169-71.
65. Dietl J, B.F., Kindler PA. Histopathology of tubal pregnancy. Int J and G.O. 1988;27(3):385-8.
66. Weinstein L, M.M., Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new and s.e.O.a.G. 1983;61(6):698-701.

67. Savaris RF, F.D., Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for and p.i.d.C.D.o.S.R. 2020(8).
68. Cunningham FG, M.P., Gant NF, Leveno KJ, Gilstrapt III LC, , C.S.W.O.e.N.J. Hankins GDV, and I. Prentice-Hall International, 1997; 607-634. .
69. after., A.-S.J.T.A.-S.r.f.a.f.f.d. and A.i.a.p. 2002;9(1):12-23.
70. McIntyre-Selman K, A.-D.L.E.p.I., E.A.e.M.o.O.e.B. Niswander KR, and B.a.C.-. Little.
71. Kurman RJ, M.C., Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of , b.a.f.f. trophoblast with specific morphological, and P. 1984;5(4):349-69.
72. [PubMed], C.D.P.o.u.I.E.a.m.S.P.M.-.
73. Bouyer J, C.J., Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17:3224.
74. Cunningham FG, L.K., Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. , e.N.Y. Ectopic Pregnancy. Williams Obstetrics, NY: McGraw Hill; , and 2022.
75. dilemma, B.J.e.a.D., i.o.p.a.c.s. J, and C.D.R. 2015;9(4):QR01-3.
76. and, E.C.e.a.D., m.o.e. pregnancy., and E.i.B. 2016;123(13):e15-55.
77. Panelli DM et al. Incidence, d., et al.
78. tutum, E.T.J.e.t.y.k.k. and v.d.d.Z.K.T.B. 2009;40(2):63-6.
79. 22:531., P.M.E.P.W.O.p.
80. Bedi DG, F.C., Nocera RM. Chronic ectopic pregnancy. J Ultrasound Med. and 1984;3(8):347-52.
81. Vermesh M, S.P., Sauer MV, Vargyas JM, Lobo RA. Persistent tubal ectopic , g.p.o.c.b.-h.c.g. and, and a.m.o.F.S.-. progesterone.
82. 1):1–203, C.f.M.a.C.E.C.s.m.I.R.m.d.t.m.m.s.B.J.O.G.S.
83. Cecchino GN, J.E.M.f.e.p.w.a.h.A.G.O.
84. Al-Memar M, K.E., Bourne T (2015) The role of ultrasonography in the diagnosis and management of earl pregnancy complications. Obstet Gynaecol 17:173–181.
85. Tong S, S.M., Horne AW (2015) Molecular diagnostics and therapeutics for ectopic pregnancy. Mol Hum Reprod 21(2):126–135.
86. Shen L, F.J., Huang W, Zhu H, Wang Q, Yang S, Wu T (2014) Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 7:CD011174.
87. Panelli D, P.C., Brady PC (2015) Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. Fertil Res Pract 1:15.
88. Benson CB, D.P.S.f.c.t.o.c.e.p.U.O.G.
89. Varghese U, F.A., Gomathinayagam T (2007) Cervical pregnancy.
90. Taran FA, K.K., Hübner M, Hoopman M, Wallwiener D, Bricker S (2015) The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. Deutsches Ärzteblatt International 112:693–704.
91. <http://www.acep.org/Clinical>—Practice-Management/Cervical-Ectopic-Pregnancy-Easy-to-Miss/, S.M.C.e.p.e.t.m.A.n.F.

92. Fylstra DL, C.M.T.o.c.p.w.c., curettage and balloon tamponade. *J Reprod Med* 46(1):71–74.
93. Spitzer D, S.H., Graf A, Zajc M, Staudach A (1997) Conservative treatment of cervical pregnancy by curettage and local prostaglandin injection. *Hum Reprod* 12(4):860–866.
94. Ushakov FB, E.U., Aceman PJ, Schenker JG (1997) Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Survey* 52:45–59.
95. Kirk E, B.C., Bourne T (2014) Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 20(2):250–261.
96. Chetty M, E.J.T.n.-t.e.p.B.P.R.C.O.G.
97. Casikar I, C.G.H.t.e.d.e.p.o.u.E.R.O.G.
98. Cosin JA, B.M., Grow D et al (1997) The use of methotrexate and arterial embolization to avoid surgery in a case of cervical pregnancy. *Fertil Steril* 67(6):1169–1171.
99. Murji A, G.K., Thomas J, Cruickshank B (2015) *J Obstet Gynaecol Can* 37(11):1016–1020.
100. Kung FT, C.S.E.o.m.t.i.v.a.n.v.c.p.A.J.O.G.
101. Hung TH, S.W., Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ (1998) Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 13(9):2636–2642.
102. and K.K. Taran FA, Hübner M, Hoopman M, Wallwiener D, Bricker S (2015) The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt International* 112:693–704.
103. Rastogi R, M.G., Rastogi N, Rastogi V (2008) Interstitial ectopic pregnancy: a rare and difficult clinicosonographic diagnosis. *J Hum Reprod Sci* 1(2):81–82.
104. Advincula AP, S.S.I.p.F.S.
105. Jermy K, T.J., Doo A, Bourne T (2004) The conservative management of interstitial pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 111:1283–1288.
106. Horne AW, S.M., Tong S, Duncan WC, Neil P, Wallace EM, Johns TG (2014) Combination gefitinib and methotrexate treatment for non-tubal ectopic pregnancies: a case series. *Hum Reprod* 29(7):1375–1379.
107. Katz DL, B.J., Sanfilippo JS, Badway DM (2003) Combined hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 188:1113–1114.
108. Meyer WR, M.D.H.r.o.a.i.e.g.A.c.r.J.R.M.
109. Krissi H, H.L., Stolovitch N, Nitke S, Wiznitzer A, Peled Y (2014) *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 184:172–176.
110. 47:151–163, N.G.R.u.h.p.T.t.c.w.e.o.c.J.R.M.
111. Shan N, D.D., Deng W et al (2014) Unusual ectopic pregnancies: a retrospective analysis of 65 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 40(1):147–154.
112. Walid MS, H.R.D.a.l.t.o.c.e.p.G.M.S.d.

113. Alalade A, M.K., Abdulrahman G, Oliver R, Odejinmi F (2015) A 12 year analysis of non-tubal ectopic pregnancies: do the clinical manifestations and risk factor for these rare pregnancies differ from those of tubal pregnancies? *Gynecol Surg* 1–7.
114. Kulkarni K, A.S.P.i.r.h.o.u.I.J.M.S.
115. Comstock C, H.K., Lee W (2005) The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 105(1):42–46.
116. Bontis J, G.G., Tarlatzis BC, Miliaris D, Bili H (1997) Intrafollicular ovarian pregnancy after ovulation induction/intrauterine insemination: pathophysiological aspects and diagnostic problems. *Hum Reprod* 12(2):376–378.
117. Panda S, D.L., Singh S et al (2009) Case report of a primary ovarian pregnancy in a primigravida. *J Hum Reprod Sci* 2(2):90–92.
118. Hsu CC, Y.T., Hsu CT (2005) Ovarian pregnancy resulting from cornual fistulae in a woman who had undergone bilateral salpingectomy. *Fertil Steril* 83(1):205–207.
119. Einkenkel J, B.D., Horn L-C, Alexander H (2000) Laparoscopic therapy of an intact primary ovarian pregnancy with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 15(9):2037–2040.
120. Dover RW, P.M.M.o.a.p.a.p.A.J.O.G.
121. Ludwig M, K.M., Bauer O et al (1999) The forgotten child—a case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. *Hum Reprod* 14(5):1372–1374.
122. Varma R, M.R., Jame D (2003) Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:192–194.
123. Rahman MS, A.-S.S., Rahman J et al (1982) Advanced abdominal pregnancy—observations in ten cases. *Obstet Gynecol* 59:366–372.
124. Tromans PM, C.R., Lobb M (1984) Abdominal pregnancy associated with extremely elevated serum alpha-fetoprotein: case report. *Br J Obstet Gynaecol* 91:296–298.
125. Awori N, B.A., Beasley A et al. (1999) Primary surgery: volume one: Non-trauma, Chapter 8. The surgery of pregnancy; abdominal pregnancies. <http://www.meb.uni-bonn.de/dtc/primsurg/index.html>.
126. http://www.institute.nhs.uk/quality_and_value/high_volume_care/focus_on%3A_Caesarean_section.html, B.J.F.o.C.s.N.I.f.i.a.i.
127. Litwicka K, G.E.C.s.p.a.r.o.m.o.C.O.O.G.
128. Jin H, Z.J., Yu Y et al (2004) Intramural pregnancy: a report of two cases. *J Reprod Med* 49(7):569–572.
129. Kirk E, B.T.E.p.O.G.R.M.
130. Seow KM, H.L., Lin YH, Lin MY, Tsai YL, Hwang JL (2004) Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(3):247–253.
131. Clark SL, K.P., Phelan JP (1985) Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 66:89–92.
132. Rotas MA, H.S., Levгур M (2006) esarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 107:1373–1377.

133. Godin PA, B.S., Donnez J (1997) An ectopic pregnancy developing in a previous Caesarean section scar. *Fertil Steril* 67:398–400.
134. Roberts H, K.C., Lanzarone V, Murray H (1998) Ectopic pregnancy in lower segment uterine scar. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 38:114–116.
135. Jurkovic D, H.K., Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ (2003) First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:220–227.
136. Cheng PJ, C.H., Qiu JT. Heterotopic pregnancy in a natural conception cycle presenting as hematometra. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1195.
137. Seeber BE, B.K.S.e.p.O.G.
138. Li X, C.P., Ouyang Y, Gong F. Heterotopic Interstitial Pregnancy: Early Ultrasound Diagnosis of 179 Cases After In Vitro Fertilization-Embryo Transfer. *J Ultrasound Med* 2023; 42:915.
139. Habana A, D.A., Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1264.
140. Clayton HB, S.L., Peterson HB, et al. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril* 2007; 87:303.
141. H.Y. Chin, F.P.C., C.J. Wang, L.T. Shui, Y.H. Liu, Y.K. Soong and H.p.a.i.v.f.-e. transfer.
142. H. Fernandez, A.G. and E.p.a.i.t.m.d.a.t. strategy.
143. diagnosis, O.C.e.a.S., et al.
144. ectopic, W.S.e.a.I., et al.
145. Madhra M, O.M., Horne AW: Ectopic pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.*, 245–250., and P.F. Text.
146. Panelli DM, P.C., Brady PC: Incidence, diagnosis and management of , t.a.n.e.p.a.r.F.R.P. 15., and P.A.P.F.T.F.F. Text.
147. Ranchal S, D.C.D.a.t.o.e.p.B., C.M.J. 112–116., and R. Source.
148. Layden E, M.M.E.p.O.G.R.M., 205–212., and P.F. Tex.
149. Pereira PP, C.F., Gomez UT, et al.: Pregnancy of unknown location. *Clinics* , S.P. e1111., and P.A.P.F.T.F.F. Tex.
150. Craig LB, K.S.E.M.o.E.P.C.O., G. 461–470., and P.A.P.F. Text.
151. Mausner Geffen E, S.C., Bennett G: Pitfalls and tips in the diagnosis of , e.p.A.R.N. 1524–1542., and P.A.P.F. Text.
152. Hoyert DL, M.A.M.m.i.t.U.S.C.i.c., publication, and data release, 2018. *National Vital Statistics Reports*; vol 69 no 2. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2020.
153. Kurjak A, Z.I., Schulman H. Ektopik gebelik: Şüpheli adnekslerde trofoblastik akımın transvajinal renkli Doppler'i. *J Ultrasound Med* 1991; 10:685.
154. Seow KM, H.J., Tsai YL, ve diğerleri. İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferini takiben forseps boşaltımı ile sonlanan heterotopik servikal gebeliğin transvajinal renkli Doppler tanısı ve değerlendirilmesi. *BJOG* 2002; 109:1072.

155. and, T.F.e.a.T.d., et al.
156. of, M.C.e.a.P., et al.
157. single, V.J.e.a.A.o., et al.
158. between, A.I.e.a.R., et al.
159. Chukus A, T.N., Restrepo R, Reddy NI. Uncommon Implantation Sites of Ectopic Pregnancy: Thinking beyond the Complex Adnexal Mass. Radiographics. 2015 May-Jun;35(3):946-59. [PubMed].
160. [PubMed], A.C.o.O.a.G.C.o.P.B.G.A.P.B.N.T.E.P.O.G.M.e.-e.
161. Semin, L.G.M.t.f.e.p., h.w.t.-c.c.p.e.h.s.-. Reprod Med 2007; 25(2): 93–98, and a.O. 2022).
162. . Etuknwa BT, A.O., Peter AI, et al. Ectopic pregnancy: A, N.u.e.K.J.O.G. 2012;, and 309–314.
163. a, S.M.a.T.S.T.e.o.m.a., t.f.e.p.a.g. trophoblastic, and n.a.r.O.G. 637094.
164. pregnancy., A.P.B.N.T.e., et al.
165. Jakubovic BD, D.A., Webster PM, et al. Methotrexateinduced pulmonary toxicity. Can Respir J 2013; 20: 153–155.
166. Alur-Gupta S, C.L., Senapati S, et al. Two dose versus single dose of methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2019; 221(2): and p.a.P.a.O. 95.
167. Boots CE, H.M., Feinberg EC, Lathi RB, Fowler SA, Jungheim ES. Methotrexate does not affect ovarian reserve or subsequent assisted reproductive technology outcomes. J Assist Reprod Genet. 2016 May;33(5):647-656. [PMC free article] [PubMed].
168. Colombo GE, L.M., Armour M, et al.: Efficacy and safety of expectant , et al.
169. Naveed AK, A.M., Hassan A, et al.: Methotrexate versus expectant , et al.
170. with, T.T.T.o.i.e.p., m.r.o.a.s.c.F.S. 1982;37:, and 851–2.
171. Barnhart KT, G.G., Ashby R, Sammel M. The medical, et al.
172. Committee, A.C.o.O.a.G., et al.
173. Pulatoglu C, D.O., Basbug A, Kaya AE, Yildiz A,, et al.
174. Beguin C, B.G., De Landsheere L, Tebache L,, S.L. Karampelas S, et al. Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: a retrospective single center study., and F.V.V.O. 2020;11(4):329–35.
175. 1. Barnhart KT, G.G., Ashby R, Sammel M: The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol 101(4):778-784, 2003. doi:10.1016/s0029-7844(02)03158-7 and P.f.E. Pregnancy.
176. Tubal, A.C.o.O.a.G.A.R.P.B.N. and E.P.O.G. E91-E103.
177. . Tanaka T, H.H., Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K (1982) , T.o.i.e.p.w. methotrexate:, and r.o.a.s.c.F.S. 851-852.
178. kubisz M, D.P., Duncan WC, Horne AW, Tong S (2013) Using a , et al.

179. . Sendy F, A.E., AlAjmi A, Bamanie E, Appani S, et al. (2015) , F.R.o.S.D.M.i.M.o. Ectopic, and P.O.G.I. 902426.
180. Barnhart K, H.A., Sammel MD, et al. Use of "2-dose" regimen , o.m.t.t.e.p.F.S. 2007;87(2):250-, and 256.
181. barnhart KT, G.G., Ashby R, Sammel M (2003) The medical , m.o.e.p.a.m.-a.c. "single, and d.a.m.r.O.G. 778-784.
182. Hossam O. Hamed, S.R.A., Abdullah A. Alghasham (2012) , et al.
183. and, N.E.p.a.m.D., i.m.i.e.p.o.e.p. and, and L. miscarriage. RCOG, UK.
184. Bixby S, T.R., Kuligowska E (2005) Presence of a yolk sac on , et al.
185. lleyassin A, K.A., Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, et , et al.
186. Cunningham FG, L.K., Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. , e.N.Y. Ectopic Pregnancy. Williams Obstetrics, NY: McGraw Hill; , and m.i.e.p.a.m.-a.A.G.O. 2022;.
187. Stovall TG, L.F., Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic and p.O.G. 1991;77(5):754-7.
188. al-Nuaim L, B.E., Chowdhury N, Adelusi B. Reproductive potential and a.a.e.p.F.S. 1995;64(5):942-6.
189. Ego A, S.D., Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. , F.a.e.p.t.p.-b.r.o.t.u. area, and N.F.G.O.F.-. around Lille.
190. Saraiya M, B.C., Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette , s.a.a.r.f.f.e.p.A.j.o.o. and, and g. 1998;178(3):493-8.
191. Dechanet C, A.T., Mathieu Daude J, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, , e.a.E.o.c.s.o.r.H.r. update., and 2011;17(1):76-95.
192. Talbot P, R.K.S.a.r.T.o.a.a.t.o. and c.s.R.B.a.E. 2005;3(1):52.
193. Parazzini F, F.M., Tozzi L, Ricci E, Mezzopane R, Vecchia CL. Induced and a.a.r.o.e.p.H.R. 1995;10(7):1841-4.
194. Burkman RT, M.K., Gold EB. Ectopic pregnancy and prior induced abortion. and C. 1988;37(1):21-7.
195. Li C, Z.W.-H., Meng C-X, Ping H, Qin G-J, Cao S-J, et al. Contraceptive use , a.t.r.o.e.p.a.m.-c.c.-c.s.P. one., and 2014;9(12):e115031.
196. Xiong X, B.P., Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: A and m.-a.o.c.-c.s.C. 1995;52(1):23-34.
197. Rossing MA, D.J., Voigt LF, Stergachis AS, Weiss NS. Current use of an and i.d.a.r.o.t.p.E. 1993;4(3):252-8.
198. Männistö J, S.H., Niinimäki M, Mentula M, Mentula P. Association of , et al.
199. balci O, O.S., Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC (2010) The , et al.
200. Nazac A, G.A., Bouyer J, ve diğerleri. Tüpleri yırtılmamış gebeliklerde metotreksat tedavisinde başarının öngörücüleri. Ultrason Obstet Gynecol 2003; 21:181.
201. Tsakiridis I, G.S., Mamopoulos A, ve diğerleri. Ektopik Gebeliğin Tanısı ve Yönetimi: Başlıca Ulusal Kılavuzların Karşılaştırmalı İncelemesi. Obstet Gynecol Surv 2020; 75:611.

202. Gamzu R, A.B., Levin Y, ve diğerleri. Metotreksat ile tedavi edilen hastalarda tubal gebeliğin ultrasonografik görünümü. *Hum Reprod* 2002; 17:2585.
203. Menon S, C.J., Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87:481.
204. Stovall TG, L.F., Gray LA, Carson SA, Buster JE (1991) Methotrexate , t.o.u.e.p.a.r.o. cases., and O.G. 749-753.
205. 2007;50:89–99, W.J.E.p.C.O.G.c.
206. 100:638., A.Ü.T.D.U.K.E.g.t.t.b.k.g.F.S.
207. Barnhart KT, G.G., Ashby R, Sammel M. Ektopik gebeliğin tıbbi yönetimi: "tek doz" ve "çok doz" rejimlerini karşılaştıran bir meta-analiz. *Obstet Gynecol* 2003; 101:778.
208. Potter MB, L.L., Jamieson DJ. Grady Memorial Hastanesi'nde tubal ektopik gebeliğin metotreksat tedavisiyle başarısının öngörücüleri. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1192.
209. Bixby S, T.R., Kuligowska E. Transvajinal sonografide yumurta kesesinin varlığı, ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisinin başarısızlığının en güvenilir öngörücüsüdür. *J Ultrasound Med* 2005; 24:591.
210. Dudley PS, H.M., Sangi-Haghpeykar H, ve diğerleri. Metotreksat tedavisine rağmen rüptüre olan ektopik gebeliklerin karakterizasyonu. *Fertil Steril* 2004; 82:1374.
211. Takacs P, R.L.E.g.y.f.a.d.v.t.d.m.t.b.I.J.G.O.
212. da Costa Soares R, E.J.J., Camano L. Tedaviden önceki 48 saatlik dönemde beta-hCG'deki artış: ektopik gebeliğin metotreksat ile tedavisinde terapötik başarının yeni bir değişken öngörüsü. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278:319.
213. Fang T, C.M., Yu W, ve diğerleri. Ektopik gebelik için 3117 taze IVF/ICSI döngüsünde endometrial kalınlığın öngörü değeri. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50:102072.
214. Levine Y, Y.L., Schwarzman P, ve diğerleri. Endometrial kalınlık ile ektopik gebelik için MTX tedavisi kriterleri arasındaki korelasyon. *J Obstet Gynaecol* 2021; 41:1230.
215. Takacs P, C.N., De Santis T, Verma U. Ektopik gebelikte endometrial kalınlık ile tek doz metotreksat başarısızlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272:269.
216. Hoyos LR, M.M., Najjar M, ve diğerleri. Morbid obezite ve tek doz metotreksat rejiminin ardından ektopik gebeliğin sonucu. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295:375.
217. Levin G, M.R., Dior U, ve diğerleri. Obez kadınlarda ektopik gebeliklerde metotreksat tedavisinin sonuçları. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; :101790.
218. Mol F, M.B., Ankum WM, ve diğerleri. Tüp ektopik gebeliğin tedavisinde cerrahi, sistemik metotreksat ve beklemeli tedavi hakkında güncel kanıtlar: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Hum Reprod Güncellemesi* 2008; 14:309.
219. Hajenius PJ, M.F., Mol BW, ve diğerleri. Tüp dışı gebelik için müdahaleler. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 2007; :CD000324.
220. Morlock RJ, L.J., Eisenstein D. Ektopik gebeliğin laparoskopik tedavisine kıyasla tek doz metotreksatın maliyet etkinliği. *Obstet Gynecol* 2000; 95:407.

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EKTOPIK GEBELİK TANILI OLGULARDA TEK DOZ VE ÇİFT DOZ
METOTREKSAT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. LEYLA HÜSEYNLİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2024

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik tanılı olgularda tek doz ve çift doz metotreksat tedavisinin karşılaştırılması

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda, Ocak/2015-Aralık/2024 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının servisine yatırılıp ektopik gebelik tanısı koyulan hastalara uygulanan tedaviler, tedavi başarı ve başarısızlık durumları, yan etkiler ve sonuçlar değerlendirildi. Hastaların sistem üzerinden; yaşı, demografik özellikleri, b-hCG değerleri, ektopik risk faktörü olabilecek durumların popülasyondaki sıklığı değerlendirilmiş, retrospektif incelenmesine dayanarak gerçekleştirilmiştir. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırılıp, istatistik analiz ile sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2024 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı olan hastalar dahil edildi. 68 hasta medikal tedavide tek doz ve çift doz metotreksat kullanan yaklaşım olarak iki gruba ayrıldı. Tek doz metotreksat alan grup 30 hasta (%44,1), çift doz metotreksat alan grup 38 (%55,8) hasta mevcut idi. Hastaların ektopik risk faktörleri olan sigara kullanma öyküsü, düşük yapmış olma durumları, küretaj öyküsü, pelvik enfeksiyon geçirme durumları, daha önceden doğum kontrol hapi kullanım durumları, rahim içi araç kullanma öyküsü, geçirilmiş batin cerrahi öyküsü sorgulandı; bu risk faktörleri açısından gruplarda tedavi başarısında farklılık oluşturabilecek farklılık izlenmedi. Hastalarda en sık başvuru nedeni vajinal kanama ve pelvik ağrı idi.

Sonuç: Tek doz metotreksat başarı oranı %63,3, çift doz metotreksat medikal tedavinin başarı oranı %94,7 idi. Çift dozla karşılaştırıldığında tek doz yan etki %23,32, çift dozda yan etki %65,79 olarak görülmüştür. Çift doz tek hastaların ektopik gebelik rüptürü olasılığı açısından tek dozla karşılaştırıldığında 11 hasta kıyasla sadece 2 hastada ameliyat gerekliliği mevcut olmuştur. Sonuç olarak, iki doz protokolü, tedavi başarısı ve tedavi başarısızlığı olasılıkları açısından tek doz protokolüne göre anlamlı derecede üstündür.

Anahtar Kelimeler: Ektopik Gebelik, Metotreksat, Salpenjektomi, Serum b-hCG,

COMPARISON OF SINGLE-DOSE AND DOUBLE-DOSE METHOTREXATE TREATMENT IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ECTOPIC PREGNANCY

ABSTRACT

Objective: To compare the effectiveness of single-dose and double-dose methotrexate treatment in patients diagnosed with ectopic pregnancy.

Patients and Methods: In this study, treatments administered to patients diagnosed with ectopic pregnancy and hospitalized at the Department of Obstetrics and Gynecology, Selçuk University Medical Faculty, between January 2015 and December 2024 were evaluated. Treatment success and failure, side effects, and outcomes were assessed. Patient data including age, demographic characteristics, β -hCG values, and the frequency of potential ectopic pregnancy risk factors in the population were analyzed retrospectively. The data were statistically compared and the results were evaluated using statistical analysis.

Results: The study included patients diagnosed with ectopic pregnancy between January 2015 and December 2024. A total of 68 patients were divided into two groups based on the approach used: single-dose methotrexate (30 patients, 44.1%) and double-dose methotrexate (38 patients, 55.8%). The history of risk factors for ectopic pregnancy, such as smoking, previous miscarriages, history of curettage, pelvic infections, prior use of oral contraceptives, intrauterine device (IUD) use, and previous abdominal surgeries were assessed; no significant differences in treatment success between the groups based on these risk factors were observed. The most common presenting symptoms were vaginal bleeding and pelvic pain.

Conclusion: The success rate of single-dose methotrexate was 63.3%, whereas the success rate of double-dose methotrexate was 94.7%. Compared to the single-dose regimen, side effects were observed in 23.3% of the single-dose group, while 65.8% of the double-dose group experienced side effects. In terms of ectopic pregnancy rupture, 11 patients in the single-dose group required surgery, while only 2 patients in the double-dose group required surgery. In conclusion, the double-dose protocol was significantly superior to the single-dose protocol in terms of treatment success and failure rates.

Keywords: Ectopic Pregnancy, Methotrexate, Salpingectomy, Serum β -hCG

8.EKLER

EK-A Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.05.2024-E.722258



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2024/06

Toplantı Tarihi :12.03.2024

Karar Sayısı 2024/172 S.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Gazi UÇAR'ın "Ektopik Gebelik Tanılı Olgularda Tek Doz ve 2 Doz Metotreksat Tedavisinin Karşılaştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 20.02.2024 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof. Dr. Mustafa Gazi UÇAR'ın "Ektopik Gebelik Tanılı Olgularda Tek Doz ve 2 Doz Metotreksat Tedavisinin Karşılaştırılması" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Leyla HÜSEYNLİ.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.