



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**TEK DOZ METOTREKSAT TEDAVİSİ ALAN
EKTOPIK GEBELİKLERDE TEDAVİ ETKİNLİĞİNİ
ÖNGÖRMEDEKİ FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşegül Elmas

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**TEK DOZ METOTREKSAT TEDAVİSİ ALAN
EKTOPIK GEBELİKLERDE TEDAVİ ETKİNLİĞİNİ
ÖNGÖRMEDEKİ FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşegül Elmas

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Mete Kırılancık

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin klinik tecrübesi ve cerrahi yeteneğiyle yoluma ışık tutan, gerek cerrahi becerisi gerek kişiliğiyle kendime örnek aldığım, çokça desteğini hissettiğim, beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, tezimin her aşamasında bütün sabrıyla yanımda olan tez danışmanım, çok kıymetli abim Doç. Dr. M. Mete KIRLANGIÇ 'a,

Uzmanlık eğitimimin ilk günlerinden itibaren her zaman yanımda olan, hekimliğin manevi yönlerini bana gösteren, mesleğim boyunca uygulayacağım birçok cerrahi ve klinik beceriyi bana kazandıran, beraber çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum sevgili abim, hocam, klinik şefimiz Doç. Dr. Emre MAT'a,

Hekimliğinin yanı sıra klinik dışı yaklaşımına da saygı duyduğum, hekimlik sanatının ve cerrahinin inceliklerini bana öğreten, hocam olmasından onur duyduğum, her daim bize ilham kaynağı olan sayın hocam Prof. Dr. Murat APİ'ye,

Eğitim süreci boyunca tecrübeleriyle bizleri aydınlatan, bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, cerrahi disiplini bize kazandıran kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Semra KAYATAŞ ESER, Prof. Dr. Ahmet KALE, Dr. Öğr Üyesi Op. Dr. Ali YILMAZ'a

Tüm nezaketiyle her zaman yol göstericiliğiyle cerrahi deneyim kazanmamda bir abi ve bir abla gibi yanımda olan Doç. Dr. Gazi YILDIZ, Doç. Dr. Esra KELEŞ ve Op. Dr. Pınar B. İLTER'e

Her biriyle beraber çalıştığım için mutluluk duyduğum, cerrah olarak yetişmemde sayısız emekleri olan, hekimlikte etik değerleri bana aşılayarak cerrahi vakalarda bana olan güvenleri, anlayışları ve sabırları için başta Op. Dr. Mustafa MARAŞLI, Op. Dr. Sahra SULTAN KARA, Op. Dr. Yeliz ÇEÇEN DÖNMEZ, Doç. Dr. Elif Cansu GÜNDOĞDU, Op. Dr. Elif ÜNLÜGEDİK SAYIN, Op. Dr. Gizem Elif DİZDAROĞULLARI, Op. Dr. Rezzan Berna TEMOÇİN, Op. Dr. Cansu ÖNAL KANBAŞ, Op. Dr. Didar KURT, Op. Dr. Aylin YILMAZ, Op. Dr. Mehmet GÜÇLÜ, Op. Dr. Tamer TOPALOĞLU olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarım,

Asistanlığımın ilk yıllarında beraber çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Önder SAKİN, Doç. Dr. Kazibe KOYUNCU ve Op. Dr. Emine Eda AKALIN'a,

Kliniğe adım attığım günden bugüne kadar ve inanıyorum ki daha çok uzun yıllar benimle olacak kıdemlimden çok dostlarım olan Op. Dr. Sefa Öztürk, Op.Dr. Ayşenur Ezgi SANCAKLI ve Op.Dr. Yeşim Ezgi ÇOLAK’a

Ve Kartalın kazandırdığı ailem, zorlukları da başarıları da birlikte tattığımız uykusuz nöbetlerime ortak, cerrahi branşta asistan olmayı sonuna kadar hissettiğimiz günlerde beraber güç bulduğumuz eşkıdemlerim, bundan sonra da yanımda olacaklarına emin olduğum dostlarım, meslektaşlarım Dr. Melis ÖZBİLEN, Dr. Aslıhan ÖZTÜRK, Dr. Dürüye AYHAN, Dr. Ayşe DEMİRDEN ve Dr. Hatice Kübra CAN’a

Beraber özveri ve uyum içerisinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla güven veren, her zaman yanımda olup destek olan başta Yurda TUNCA, Duygu EKŞİ, Betül YÖN, Zarife AKGÜL olmak üzere tüm görevli ebe, hemşire ve sağlık personeline,

Parçası olmaktan gurur duyduğum Kartal Lütfi Kırdar ailesine,

Başta hayattaki en büyük şansım var oluş sebebim, ilham kaynağım canım annem Şenay ELMAS, beni her konuda cesaretlendiren varlığıyla anlam bulduğum bugünlerimin mimarı canım babam EROL ELMAS ve dünyaya gözlerimi açtığım andan itibaren elimi tutan en büyük zenginliğim biricik ablam Neslihan ELMAS olmak üzere her zaman benimle olan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşegül ELMAS

İstanbul - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM.....	2
2.2.TARİHÇE.....	3
2.3. ANATOMİ	6
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.5. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.5.1. Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü.....	8
2.5.2. Tubal faktörler	8
2.5.3. Sigara	8
2.5.4. Abortus öyküsü.....	9
2.5.5. Vajinal duş.....	9
2.5.6. İntrauterin des maruziyeti.....	9
2.5.7. Yaş	10
2.5.8. Pelvik inflamatuvar hastalık	10
2.5.9. İnfertilite	10
2.5.10. Yardımcı üreme teknikleri.....	11
2.5.11. Kontrasepsiyon yöntemleri	12
2.6. PATAFİZYOLOJİ	12
2.6.1. Histopatoloji	12
2.6.2. İnflamasyon	14
2.7. EKSTRAUTERİN YERLEŞİM YERLERİ VE TEDAVİ ŞEKİLLERİ.....	18

2.7.1. Tubal Gebelik	18
2.7.2. Spontan Rezolüsyon	18
2.7.3. Persiste Ektopik Gebelik	19
2.7.4. Abdominal Gebelik	19
2.7.5. Servikal Gebelik	20
2.7.6. Overian Gebelik.....	21
2.7.7. Heterotopik Gebelik	21
2.7.8. Histerektomi Sonrası Gebelik.....	21
2.7.9. İnsizyon Skar Gebeliği	22
2.7.10. İnterstisyel Gebelik.....	22
2.7.11. İntraligamenter Gebelik.....	23
2.8. KLİNİK SEMPTOMLAR VE BULGULAR	23
2.9. TANI YÖNTEMLERİ	24
2.9.1. Labaratuar Yöntemleri.....	24
2.9.1.1. Serum bhCG ölçümleri	24
2.9.1.2. Serum Progesteron Değeri	25
2.9.1.3. Diğer Endokrinolojik Belirteçler	26
2.9.2. Ultrasonografi.....	26
2.9.3. Kuldosentez	28
2.9.4. Dilatasyon ve Küretaj	29
2.9.5. Laparoskopi	29
2.10. EKTOPIK GEBELİK YÖNETİMİ.....	30
2.10.1. Medikal Tedavi.....	30
2.10.1.1. Metotreksat tedavisi.....	30
2.10.1.2. Metotreksat endikasyonları.....	31
2.10.1.3. Metotreksat kontrendikasyonları	32
2.10.1.4. Klinik uygulama protokolü.....	32
2.10.1.5. Tek doz tedavi protokolü	33
2.10.1.6. İki doz tedavi protokolü.....	33
2.10.1.7. Çoklu doz tedavi protokolü	34
2.10.2. Cerrahi Tedavi	35
2.10.2.1. Cerrahi tedavi endikasyonları	35

2.10.2.2. Cerrahi tedavi kontrendikasyonları.....	36
2.10.2.3. Cerrahi planlama.....	37
2.10.2.4. Salpingostomi	38
2.10.2.5. Salpenjektomi	38
2.10.3. Konservatif İzlem Tedavisi	39
2.11. MORTALİTE.....	39
2.12. HEMOTOLOJİK PARAMETRELER.....	40
2.12.1. Nötrofil /Lenfosit Oranı.....	40
2.12.2. Platelet/Lenfosit Oranı.....	40
2.12.3. SIRI.....	41
2.12.4. Eozinofil/Lenfosit Oranı.....	41
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. Etik Kurul Onayı	42
3.2. Hasta Seçimi.....	42
3.3. Yöntem ve İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKÇA.....	67

KISALTMALAR

hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
USG	: Ultrasonografi
TAUS	: Transabdominal Ultrasonografi
TVUS	: Transvajinal Ultrasonografi
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
SIN	: Salpingitis İstmica Nodosa
DM	: Diabetes mellitus
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
RİA	: Rahim İçi Araç
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
CC	: Klomifensitrat
MTX	: Metotreksat
LEU	: Leucoverin
IM	: İntramusküler
IV	: İntravenöz
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
PLR	: Platelet-Lenfosit Oranı
ELR	: Eozinofil-Lenfosit Oranı
SIRI	: Systematic inflammation response index
AFP	: Alfa-fetoprotein
DES	: Dietilstilbestrol
D&C	: Dilatasyon küretaj
HB	: Hemoglobin
OKS	: Oral Kontraseptif
DM	: Diabetes Mellitus
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör α
ICC	: Cajal'ın interstisyel hücreleri
NOS	: Nitrik oksit sentaz

PROK	: Prokinetikin
PRPKR	: Prokinetikin reseptörü
LIF	: Lösemi inhibitör faktör
ORT	: Ortalama
SS	: Standart Sapma
SPSS	: Statical Package fort the Social Science
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SD	: Standart Deviasyon



TABLO DİZİNİ

Tablo 1: MTX Kesin ve Rölatif Kontrendikasyonları	32
Tablo 2: MTX Protokolleri	34
Tablo 3: Örneklem Grubunun Demografik ve Ultrasonografik Özellikleri.....	45
Tablo 4: Tek doz MTX Başarılı ve Başarısız olduğu gruplarda demografik özelliklerin karşılaştırılması	46
Tablo 5: MTX günlerine göre hemogram parametreleri ve hCG düzeyleri.....	47
Tablo 6: MTX yapılmadan 48 saat önceki hemogram parametreleri ve hCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması	48
Tablo 7: MTX günü hemogram parametreleri ve hCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması.....	48
Tablo 8: MTX 4. günü hemogram parametreleri ve hCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması	49
Tablo 9: MTX 7.günü hemogram parametreleri ve hCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması	50
Tablo 10: MTX 14.günü hemogram parametreleri ve hCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması	51
Tablo 11: NLR değişiminin MTX başarısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 12: PLR değişiminin MTX başarısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi	52
Tablo 13: ELR değişiminin MTX başarısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi	53
Tablo 14: ENLR değişiminin MTX başarısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi	53
Tablo 15: SIRI değişiminin MTX başarısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi	53
Tablo 16: HCG değişiminin MTX başarısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi	54
Tablo 17: Günlere göre HCG değişiminin tek doz MTX başarısını öngörmesinin değerlendirilmesi.....	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Ektopik gebeliğin yerleşim yerleri ve görülme sıklıkları	3
Şekil 2: Kadın genital sistem ve fallop tüplerinin anatomik segmentleri.....	6
Şekil 3: Fallop tüplerinin arteriel ve venöz dolaşımı.....	7
Şekil 4: Ektopik gebelik olgusunda proliferatif paternde endometrium.....	14
Şekil 5: Ektopik gebelik olgusunda sekretuar paternde endometrium	14
Şekil 6: Sekretuar paternde endometrial bezlerde Arias-Stella atipisi	14
Şekil 7: Fallop tüpü içindeki tubal hücreler ve embriyo arasında meydana gelen etkileşimlerin ve bu sinyallerdeki değişikliklerin tubal implantasyona sebep olmasının özeti.....	16
Şekil 8: Fallop tüpü içindeki değişmiş parakrin sinyal mekanizmalarının ve bunların ektopik gebelik gelişimindeki etki mekanizmalarının şematik gösterimi.....	17
Şekil 9: Ektopik gebeliklerin yerleşim bölgeleri	18
Şekil 10: Heterotopik gebeliğin USG’de görünümü	27
Şekil 11: Tubal ektopik gebeliğin USG’de ve peroperatif görünümü.....	28
Şekil 12: Kuldosentez	28
Şekil 13: Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki HCG değişimi için ROC analiz grafiği.....	55
Şekil 14: Mtx 4.günü- 7.günü arasındaki HCG değişimi için ROC analiz grafiği....	55
Şekil 15: Mtx yapılma günü- 7.günü arasındaki HCG değişimi için ROC analiz grafiği	56

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik, ilk trimester anne ölümlerinin en önemli sebeplerindendir. MTX uygun vakalarda oldukça başarılıdır. Bu çalışmanın amacı ektopik gebeliklerde metotreksat (MTX) tedavisininbaşarısını etkileyen faktörleri incelemek, MTX başarısını öngörmekte β -hCG değerinin ve hemogram parametrelerinden elde edilen inflamasyon markerlarının etkisinin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: MTX tedavi protokolü uygulanan 132 hasta tespit edildi, dahil edilme kriterini karşılayan, MTX kontrendikasyonu bulunmayan, cerrahi endikasyonu (hemodinamik instabilite, rüptüre olmuş ektopik gebelik) olmayan tek doz 50 mg/m² IM MTX tedavisi uygulanan 115 hasta değerlendirildi. MTX'den 48 saat önce ve MTX 1., 4., 7., 14. günde bakılan β -hCG değerleri ve rutin olarak bakılan tam kan sayımı değerleri, NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI retrospektif olarak incelendi.

Takipleri sırasında β -hCG değerinde anlamlı düşme olan hastalar başarılı kabul edilirken; β -hCG değeri düşmeyen, artan veya plato çizen hastalar, takipleri sırasında hemodinamisi bozulan, rüptür veya rüptür şüphesi ile operasyona alınan veya tek doz MTX' e yanıt vermeyerek 2.doz MTX uygulanan hastalar tek doz MTX tedavisinde başarısız kabul edildi.

MTX 48 saat önce, MTX 1, 4, 7, 14. günlerde β -hCG ve NLR, PLR, ELR, ENLR ve SIRI değerleri karşılaştırıldı ve bu değerlerin tedavinin başarısını öngörmekte etkili olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Tek doz MTX tedavisi başarılı olan ve olmayan gebelerin demografik, klinik, ultrasonografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması yapıldığında yaş, gravida, parite, abortus, RİA varlığı ve endometrium kalınlıklarında anlamlı fark yok iken ekstrauterin gebelik kesesi boyutu, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü, ektopik gebelik öyküsü ve sigara kullanımı başarısız grupta anlamlı olarak daha yüksek izlendi. MTX'den 48 saat önce ve MTX 1.gün β -hCG değerleri anlamlı olarak tek doz başarılı olan grupta daha düşük izlendi. Tek doz MTX tedavisinin başarılı olduğu grupta 4.ve 7. gün β -hCG değerleri başarısız gruba göre anlamlı olarak daha düşük idi. Tedavinin başarısız olduğu

hasta grubunda β -hCG değerlerinde yeterli düşüş olmaması nedeniyle bu farkın oluştuğu gözlemlendi.

NLR değeri, bakılan tüm günlerde tek doz MTX başarılı olan grupta daha düşük idi ve tedaviyle beraber NLR değerinin düştüğü izlendi. SIRI değeri, bakılan tüm günlerde tek doz MTX başarılı grupta, başarısız gruba göre daha düşük izlendi ancak günlere göre değişim yüzdelerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi. PLR, ELR, ENLR değerlerinde tek doz MTX başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

β -hCG değerinin MTX'in tek doz kullanımı sonrası izlenen hasta grubunda yapılan tek doz MTX günü ve 4.günündeki, MTX 4 ila 7.günündeki β -hCG değişiminin ve MTX günü ile MTX 7.günü β -hCG değerlerindeki değişimin tek doz MTX başarısını ön görmede tanısal değeri olduğu görüldü. MTX uygulama günü ile MTX 4. Gün bakılan β -hCG değerlerinin arasındaki %17,81'lik azalmanın, MTX 4 .ve 7. günü bakılan β -hCG değerleri arasındaki %14,53'lük azalmanın, MTX 0. Ve 7. günler bakılan β -hCG değerleri arasındaki %23,4'lük azalmanın tek doz MTX tedavisinin başarısını öngörmede anlamlı olarak izlendi.

MTX uygulanma günü ile 7.gün arasındaki NLR değerinin başarılı olan grupta %2'lik düşmesi, başarısız olan grupta ise %50'lik artış izlenmesi MTX başarısını öngörmede kullanılabileceğini gösterdi. Yine aynı şekilde PLR değerinde MTX 7. ve 14. günler arasındaki değişimi başarılı grupta %18'lik düşüş gösterirken, başarısız olan grupta %18'lik artış izlendi.

Sonuç: Tek doz MTX tedavisinin başarısını öngörmede demografik özellikler olarak geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsünün ve sigara kullanımının başarıyı azalttığı izlendi. Ultrasonografik olarak ölçülen kese boyutunun artması ile MTX başarı etkinliğinin düştüğü görüldü. Hemogram parametrelerinde gün gün bakıldığında NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI olarak başarıyı öngörmede yetersiz olduğu izlendi.

MTX uygulanma günü ile 7.gün arasındaki NLR değişiminin, MTX 7. Ve 14. günler arasındaki PLR değişiminin başarıyı öngörebileceği sonucuna varıldı. Yine β -hCG değerinin MTX günü ve 4.günündeki, MTX 4 ila 7.günündeki β -hCG değişiminin ve MTX günü ile MTX 7.günü β -hCG değerlerindeki değişiminin tek doz MTX başarısını ön görmede tanısal değerinin olduğu sonucuna varıldı.

ELR, ENLR, SIRI ile ektopik gebelik tanı ve tedavi başarısını inceleyen az çalışma olduğu için hemogram parametreleri ile ilgili başarı öngörüsünde kullanılmak üzere daha çok sayıda hasta ile yapılan daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, Metotreksat, NLR, PLR, SIRI, ELR, ENLR



ABSTRACT

Objective: Ectopic pregnancy is one of the most important causes of first trimester maternal mortality and MTX is highly successful in appropriate cases. The aim of this study was to investigate the factors affecting the success of methotrexate (MTX) treatment in ectopic pregnancies and to retrospectively investigate the effect of β -hCG value and inflammation markers obtained from hemogram parameters in predicting MTX success.

Method: A total of 132 patients who underwent MTX treatment protocol were identified. 115 patients who met the inclusion criteria, had no contraindications to MTX, had no indication for surgery (hemodynamic instability, ruptured ectopic pregnancy) and received a single dose of 50 mg/m² IM MTX treatment were evaluated. β -hCG values 48 hours before and on days 1, 4, 7, 14 of MTX and routinely measured complete blood count values, NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI were retrospectively analyzed.

Patients with a significant decrease in β -hCG values during follow-up were considered successful, while patients whose β -hCG values did not decrease, increased or plateaued, patients whose hemodynamics deteriorated during follow-up, patients who underwent surgery with rupture or suspected rupture, or patients who did not respond to single dose MTX and received 2nd dose MTX were considered unsuccessful in single dose MTX treatment.

β -hCG and NLR, PLR, ELR, ENLR and SIRI values were compared 48 hours before and on days 1, 4, 7, 14 of MTX and whether these values were effective in predicting the success of treatment.

Results: When demographic, clinical, ultrasonographic and laboratory characteristics of pregnant women with and without successful single dose MTX treatment were compared, there was no significant difference in age, gravida, parity, abortion, IUD and endometrial thickness, while extrauterine gestational sac size, history of previous abdominal surgery, history of ectopic pregnancy and smoking were significantly higher in the unsuccessful group. The β -hCG values 48 hours before MTX and on day 1 of MTX were significantly lower in the successful single dose group. Day

4 and 7 β -hCG values were significantly lower in the successful single dose MTX group compared to the unsuccessful group. It was observed that this difference occurred due to insufficient decrease in β -hCG values in the treatment failure group.

NLR value was lower in the single dose MTX successful group on all days of the study and NLR value was observed to decrease with treatment. SIRI value was lower in the single-dose MTX successful group compared to the unsuccessful group on all days, but there was no significant difference between the two groups in the percentage of change according to days. No significant difference was observed in PLR, ELR, ENLR values between single dose MTX successful and unsuccessful groups.

β -hCG changes on MTX day and day 4, on MTX day 4 and day 7, and on MTX day and MTX day 7 were found to have diagnostic value in predicting the success of single-dose MTX in the patient group followed up after a single dose of MTX. The 17.81% decrease in β -hCG values between the day of MTX administration and MTX day 4, the 14.53% decrease in β -hCG values between MTX days 4 and 7, and the 23.4% decrease in β -hCG values between MTX days 0 and 7 were found to be significant in predicting the success of single dose MTX treatment.

The 2% decrease in NLR value between the day of MTX administration and day 7 in the successful group and the 50% increase in the unsuccessful group showed that it could be used to predict MTX success. Similarly, the change in PLR value between days 7 and 14 of MTX showed an 18% decrease in the successful group and an 18% increase in the unsuccessful group.

Conclusion: Demographic characteristics such as history of previous abdominal surgery and smoking were found to decrease the success of single dose MTX treatment. It was observed that MTX success efficiency decreased with increasing sac size measured ultrasonographically. Hemogram parameters such as NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI were insufficient to predict success.

It was concluded that the change in NLR between the day of MTX administration and the 7th day and the change in PLR between the 7th and 14th days of MTX could predict success. It was also concluded that the change in β -hCG values on the day of MTX and day 4, the change in β -hCG values between days 4 and 7 of MTX, and the change in

β -hCG values between the day of MTX and day 7 of MTX have diagnostic value in predicting single dose MTX success.

Since there are few studies examining the success of diagnosis and treatment of ectopic pregnancy with ELR, ENLR, SIRI, more studies with a larger number of patients are needed to use hemogram parameters in predicting success.

Key words: Ectopic pregnancy, Methotrexate, β -hCG, NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, fertilize olmuş ovumun uterin kavitenin dışında bir yere yerleşmesi durumudur. Günümüzde görülme sıklığı giderek artmaktadır ve bütün gebeliklerin %1-2 'si oranında görülmektedir. Birinci trimesterdeki gebelik ile ilişkili olan mortalitenin önemli sebeplerindendir.

Ektopik gebeliğin teşhisinde serum β -hCG değerinin ölçümü ve Ultrasonografi (USG) sıkça kullanılan yöntemlerdendir.

Ektopik gebeliğin yönetimini; izlem, medikal ve cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Hangi yöntemin tercih edileceği hastanın mevcut klinik durumuna, hastanın fertilité istemine, ektopik gebelik lokalizasyonuna ve boyutuna, mevcut imkanlara ve cerrahın deneyimine bağlıdır. Modern tedavi yöntemlerinin gelişim göstermesiyle beraber öncelik hayat kurtarmanın ötesine geçmiş fertilitenin korunması ön plana çıkmıştır. Bunun için de cerrahi tedaviden çok endikasyon dahilinde medikal tedavi seçenekleri ilk önce düşünülmelidir. Medikal tedavi içerisinde de MTX tedavisi ön plana çıkmaktadır. MTX tedavisinin kullanılması cerrahi komplikasyonların da önüne geçmektedir. Hasta secimi de MTX tedavisinin başarı öngörüsünde önemlidir. Bu kapsamda bu çalışmada Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde belirlenen kriterlere uygun olarak ektopik gebelik tanısı ile tek doz metotreksat (MTX) protokolü ile tedavi edilen hastalar tespit edilerek retrospektif olarak incelenmiştir. Amaç; tubal ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisinin başarısını öngörmede; ektopik gebelik kesesi boyutunun etkisini, endometrium kalınlığının etkisini, tedavi öncesi 48 saatteki β -hCG artış yüzdesini ve 1-4-7-14. Günler arası β -hCG'nin MTX günlerine göre değişim yüzdelerini ve yine bugünlerde ucuz ve basit yöntemle bakılan NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI değerlerindeki değişimleri retrospektif olarak değerlendirerek, erken dönemde kullanılabilecek başarı belirteçlerini belirleyebilmek, bunlarla beraber gerekli durumlarda cerrahi kararının daha erken verilerek maternal morbidite ve mortalitenin azalmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

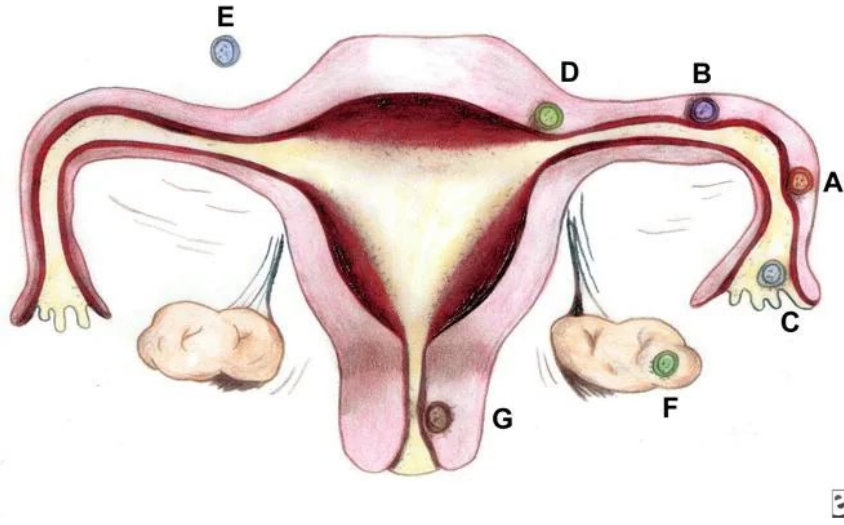
2. GENEL BİLGİLER

2.1. EKTOPIK GEBELİĞİN TANIMI

Ektopik gebelik, fertilize olmuş ovumun uterusun endometrial kavite dışında herhangi bir yere implantasyonuna denmektedir. Ektopik gebelik oranı 1970 yılında %0,5 iken günümüzde %2'ye çıkmıştır (1). Günümüzde risk faktörlerindeki artış ve erken teşhis yöntemlerindeki gelişmelerle beraber görülme sıklığı giderek artış göstermektedir (2).

Ektopik isminin yunanca yerinden uzakta anlamına gelen 'ektopos' kelimesinden geldiği kabul edilmektedir.

En sık görülen ekstrauterin yerleşim, tüm ektopik gebeliklerin % 96' sını oluşturan fallop tüpüdür. Cerrahi olarak tedavi edilen 1800 ektopik gebelik vakasını içeren 10 yıllık bir çalışmada yerleşim yerleri; interstisyel (%2,4), istmik (%12,0), ampullar (%70,0), fimbrial (%11,1), over (%3,2) veya abdominal (%1,3) olarak saptanmıştır. (3) Histerotomi (Sezaryen-myomektomi skarı), kornual bölge ve servikal yerleşimli gebelikler daha nadir görülmekle birlikte tespitinin zorluğu ve rüptür anında masif kanama riskinden dolayı yüksek mortalite ile ilişkilidir. Nadir durumlarda heterotopik gebelik de görülebilir (4). Ektopik gebelikten kaynaklanan kanamalar birinci trimesterde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin başta gelen nedenlerinden biridir. Erken teşhis ve tedaviye yol açan gelişmiş tanı yöntemlerine rağmen, gebelikle ilişkili tüm ölümlerin %4 'ünü oluşturmaktadır (5,6).



Şekil 1: Ektopik gebeliğin yerleşim yerleri ve görülme sıklıkları

A- Ampuller (80%), B- İstmik (12%), C- Fimbrial (5%), D- Kornual (2%), E- Abdominal (1.4%), F- Ovarian (0.2%), G- Servikal (0.2%).

2.2.TARİHÇE

Ektopik gebelik hakkında ulaşılan ilk referans ünlü Arap hekim Abulcasis'in (936-1013) yazılarında yer almaktadır. Karında şişlik ile başvuran hastasında, karın duvarından yaptığı drenajda fetal iskeletin geçişi izlenmişti (7). 1604 yılında Paris'ten Jean Riolan, rüptüre tubal gebeliği rapor eden ilk kişidir ve hastası semptomların başlamasından bir gün sonra ölmüştür (8). Parisli Busse, 1693 yılında, rüptüre olmamış bir ektopik gebeliğin ilk bulgusunu kaydetmiştir (9). Rüptüre olmamış tubal gebelik, idam edilen genç bir kadının yapılan otopsisinde kaydedilmiştir.

Perigodlu De Saint Maurice, 1682 yılında bir overyan gebelik vakasını gözlemleyen ilk kişidir, tanı postmortem konmuştur (8). Jacob Noierus, 1591 ve 1596 yıllarında, ektopik gebelik için ameliyata benzeyen ilk kaydedilmiş girişimi gerçekleştirdi. Uyguladığı prosedür bir karın kesisi ile fetüsü çıkarmaktı (9,10). 19. yüzyıla kadar ektopik gebelik sadece evrensel olarak ölümcül bir kaza olarak biliniyordu. 19. yüzyılda ektopik gebeliğe yönelik yoğun bir ilgi oluşmuştur. 1816'da Güney Carolina'dan John King ektopik gebelik için vajinal bir ameliyat gerçekleştirmiştir (11). 19. yüzyılın sonlarına doğru, ektopik gebeliğin patolojisi daha net anlaşıldı ve başarılı tanımlar konulabildi (9,11). Tanı şu kriterlere dayanıyordu: "

büyümüş bir uterusun posteriorunda veya lateralinde ektopik gebeliğin palpasyonu; gebeliğin mide ve meme semptomları; menstrüasyonun kesilmesi; vajinanın mor renk alması ve ballotman bulgusunun saptanması" (10). Ektopik fetüsün annenin ölümünden sorumlu olduğu düşünüldüğünden, tedavi fetüsü öldürmeye yönelikti. Bu yöntemler arasında annenin aç bırakılması, kanamasının durdurulması, elektromanyetik, galvanik veya faradik akımların ektopik kitleden geçirilmesi ve fetal keseye morfin enjekte edilmesi yer almaktadır (9,12). Tedavi ne olursa olsun prognoz kötüydü, 19. yüzyılın sonlarına doğru ölüm oranı %72-99 arasındaydı (10).

Son 100 yılda ektopik gebeliğin tanısını, seyrini ve prognozunu önemli ölçüde değiştiren temel katkılar, cerrahi tedavinin, kanıtlanmış tanı araçlarının (laparoskopi, ultrason, insan koryonikgonadotropin (hCG) ve cerrahi olmayan tedavinin yeniden uygulamaya konulmasıdır. Robert Lawson Tait (1845-1899), 1884 yılında salpenjektomi ile tubal gebeliğin başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirerek (13), ektopik gebeliğin neredeyse 70 yıl boyunca sadece cerrahi olarak tedavi edildiği bir dönemi başlatmıştır. Tait 1888'de şunları yazmıştır: "Bu cerrahi tedavinin benimsenmesinin önündeki en büyük engel teşhisin belirsizliğidir". Tait, ektopik gebelik için düşük mortalite oranıyla binlerce laparotomi gerçekleştirmiştir (8,14) bu sayede cerrahi tedavi bütün dünyada kabul edilmiştir.

Sonraki otuz yılda ektopik gebelikten kaynaklanan ölüm oranlarında iyileşme olmuştur. Ölüm oranı 1908 ile 1920 yılları arasında %12,3 (15), 1920 ile 1937 yılları arasında %11,7 (10) ve 1937 ile 1947 yılları arasında %1,7-2,7 (16) olmuştur. Bu iyileşmeden kan transfüzyonunun rutin kullanımının yerleşmesi, şok ve postoperatif fizyolojik gereksinimlerin daha iyi anlaşılması, kuldosentez ve gebelik tanı testlerinin kullanımının artması nedeniyle erken tanı başarısının artması sorumludur (16,17,18). Altmışlı yılların başlarına doğru, rutin bir tanı aracı olarak kuldoskopun kullanılmaya başlanmasıyla, rüptüre olmadan önce ektopik gebeliğin teşhisi mümkün hale gelmiştir (19). Petrogradlı Ott, 1901 yılında kuldotomi, vajinal ekartörler ve bir baş aynası aracılığıyla pelvik ve abdominal organları gösterebilmiştir. Jacobaeus, 1910 yılında, laparoskopiyi ilk kez tanımlayan kişidir. Kalk, 1929'da doğru tanı koymayı sağlayan bir laparoskop üretti (20). 1937 de Hope, (21) ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında laparoskopinin kullanılmasını öneren ilk kişidir.

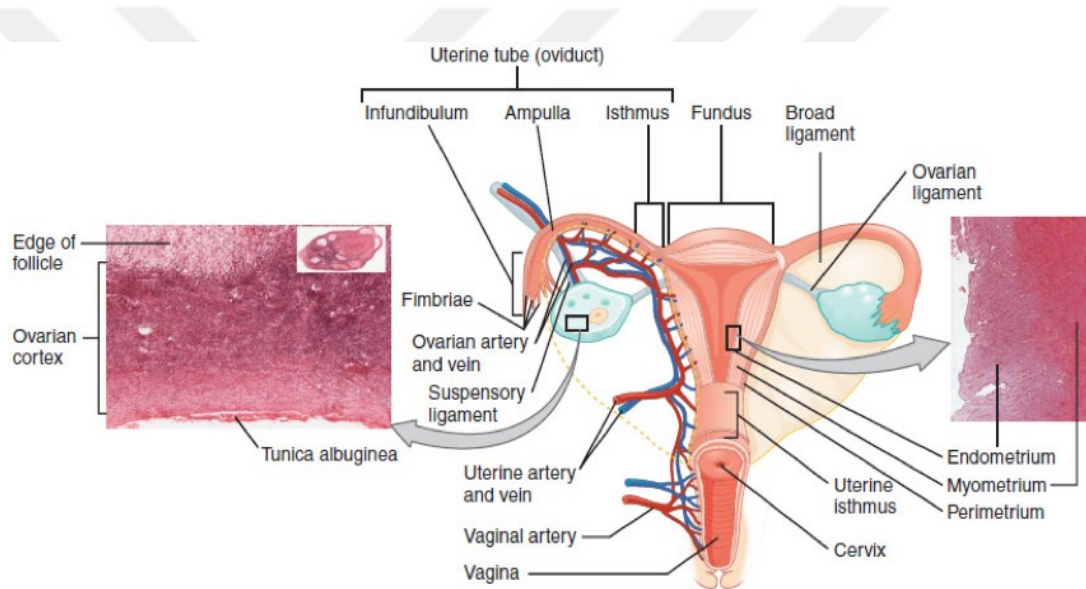
Ultrasonografinin tarihi 1880 yılında Curie'nin bu yüksek frekanslı ses dalgalarını üretme ve tespit etme yöntemini tanımlamasıyla başlamıştır (22). Langevin ultrasonik tekniği ilk kez I.Dünya Savaşı sırasında deniz altı tespitine uygulamıştır (22). 1937'de Avusturya'da Dussik kardeşler biyolojik görüntüleme için ultrason kullanımını tanımlayan ilk kişilerdi (22). Ultrasonun hastaların yönetimini etkilemesi ilk kez 1953 yılında gerçekleşmiştir. Transvajinal ultrason (TVUS), ektopik gebeliğin daha erken belirlenmesine olanak tanıyan görüntüleme çözünürlüğünde ek bir iyileşme sağlamıştır (23).

Ektopik gebelik yönetimindeki teknoloji devriminin üçüncü unsuru, insan koryonik gonadotropini (β -hCG) ölçümünde kaydedilen ilerlemedir. 1973 yılında Kosasa ve arkadaşları (24) β -hCG 'nin kantifikasyonunun gebeliğin yaşayabilirliğini belirlemek için bir araç olarak kullanılmasını önermiştir. Daha sonra Braunstein ve arkadaşları (25) normal ve anormal trofoblastik fonksiyonu ayırt etmede β -hCG 'nin seri ölçümünün faydalı olabileceğini önermişlerdir.

Ektopik gebelik yönetiminde konservatif yaklaşım, konservatif cerrahi ve cerrahi olmayan tedavileri içerir. Konservatif yaklaşım, fertilitiyi korumak amacıyla ortaya konmuştur. Konservatif cerrahi tedavinin (salpingotomi) kullanımına ilişkin İngilizce literatürdeki ilk örnek Stromme tarafından 1953 yılında yayınlanmıştır. Bu güne kadar bozulmamış tubal gebelik için birkaç ek konservatif operasyon türü önerilmiştir: salpingostomi, segmental rezeksiyon ve fimbrial ekspresyon (26,27). Konservatif cerrahi tedavi, ekstirpatif prosedürlerle (örn. salpenjektomi) karşılaştırıldığında olumlu sonraki gebe kalma oranları sağlamıştır (27). Konservatif cerrahi yaklaşım, operatif laparoskopiyi de içermektedir. Alman Semm, 1974 gibi erken bir tarihte laparoskop aracılığıyla salpingooferektomi, myomektomi, ooforektomi, over kistektomisi ve salpenjektomi yapıldığını bildirmiştir. Shapiro ve Adler, ektopik gebeliğin yalnızca laparoskop aracılığıyla çıkarıldığını bildiren ilk kişilerdi. Bruhat ve arkadaşları, laparoskop aracılığıyla çoklu ponksiyonlar kullanarak lineer salpingotomi tekniğini bildiren ilk kişilerdi (28). 1955 yılında Lund (29) cerrahi müdahale olmaksızın 68 hastada ektopik gebeliğin çözüldüğünü bildirmiştir. Cerrahi olmayan tedavinin bir başka ifadesi de MTX'tir. Bir folik asit antagonisti olan MTX'in gestasyonel trofoblastik hastalığın tedavisinde etkili olduğu ilk kez 1956 yılında Li ve Hertz tarafından bildirilmiştir (30). Abdominal ektopik gebelik tedavisinde MTX

Badem büyüklüğünde olan overler yaklaşık 5 gr ağırlığındadır. Ovülasyondan ve hormon üretiminden sorumludur.

Fallop tüpleri (tuba uterina) uterus ile overler arasında yaklaşık 10 cm bilateral tubal yapılardır. Mukoza, muskularis ve seroza tabakaları vardır. Her bir tüp de dört bölümdür (Şekil 2). İnterstisyel kısmı, kornual bölgeden başlar. Devamında dar lümenli, kalın, müsküler duvarlı ikinci bölüm istmik bölgedir. Abdominal, distal uca doğru, genişleyen lümen ve daha kıvrımlı mukozasıyla üçüncü kısım ise ampulladır. En distal kısım olan infundibulumda bulunan ovumu yakalamak için geniş yüzey alanı sağlayan fimbria bulunur. Fallop tüpünün distal ucu, overe fimbria ovarica ile bağlıdır. Buradaki düz kas yapısı ovulasyonda fimbria ve overi birbirine yaklaştırır.



Şekil 3: Fallop tüplerinin arteriel ve venöz dolaşımı (Learn surgery online)

Tubaların kan dolaşımı a.uterina ve a.overica tarafından sağlanır. Venöz ve lenfatik dolaşımı da bunlara paralel seyreder.

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Ektopik gebelik insidansı günümüzde dramatik olarak artış göstermektedir.

1997-2000 yılları arasında yürütülen çalışmada insidans her 1000 gebelikte 20,7 olarak saptanmıştır (35).

2002-2007 yıllarını kapsayan çok merkezli çalışmada 1000 gebelikte 6,4 ile daha düşük bir oran saptanmıştır (36).

2004'ten 2008'e kadar 14 eyalette yürütülen bir çalışmada oran 1000 gebelikte 14,7 bulunmuştur (37).

2006-2010 yılları arasında acile başvuruların alındığı verilerden elde edilen oran 7,0'dan 8,3'e yükselmiştir. (38).

2.5. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Ektopik gebeliğin en önemli nedeni enfeksiyon, cerrahi, konjenital anomaliler veya tümörler gibi nedenlerle normal tubal anatominin bozulmasıdır. Hasarlı siliyer aktiviteye bağlı fonksiyonel bozulma da anatomik distorsiyona eşlik edebilir. En yüksek risk faktörleri ektopik gebelik öyküsü ve geçirilmiş tubal cerrahidir (39,40).

CYBH (Cinsel yolla bulaşan hastalıklar) artış izlenmesi, daha hassas tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla tanı imkanlarının gelişmesi, yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi ve beraberinde kullanımındaki artış, rahim içi araç (RİA) ile kontrasepsiyon ve tubal ligasyon uygulanan kadın sayısında artış ve bu kontrasepsiyon yöntemlerinin başarısızlığı ektopik gebeliği kolaylaştıran faktörlerdir. Stabile ve arkadaşlarının çalışmalarına göre siyah ırkta ektopik gebelik görülme insidansı beyaz ırka göre 1,4 kat artmıştır (33). Ektopik gebelik, haziran ve aralık aylarında daha fazla görüldüğü tespit edilmiş . Bunun nedeni net olarak bilinmemekle birlikte, üreme davranışının mevsimsel olduğu öne sürülmektedir (34).

2.5.1. Geçirilmiş Ektopik Gebelik Öyküsü

Ektopik gebelik geçirmiş olmanın ektopik gebelik riskini 3-8 kat arttırdığı saptanmıştır (40).Risk artışı, hem mevcut tubal bozukluk hem ektopik gebeliğin kendisi hem de daha önceki ektopik gebelik tedavisinin tuba üzerindeki muhtemel hasarı ile ilgilidir. İlk ektopik gebelik sonrası %10 -15 tekrarlama riski, ikinci ektopik gebelik sonrası ise %30 tekrarlama riski vardır (40).

2.5.2. Tubal Faktörler

Tubal anatominin bozulmasına neden olan enfeksiyon, inflamasyon ve cerrahi müdahalelerle tubada oluşan hasar ektopik gebeliğin oluşma ihtimalini artırmaktadır. Tuba cerrahileri, konjenital tubal atreziler, salpenjit, parsiyel salpenjektomi, inkomplet tubal ligasyon sonucunda lümende oluşan tıkanıklık ana sebeplerdir (41).

Tubal cerrahi sonrası ektopik gebelik görülme sıklığı % 2 -% 7 dir (42).

Salpingitis istmica nodosa (SIN), tubal epitelin myosalpinkse invaze olması ve gerçek divertikül oluşmasıyla kendini gösteren noninflamatuvar bir hastalıktır. Divertikül üzerindeki myometriyal elektriksel aktivitenin anormal olduğu görülmüştür. SIN'ın ektopik gebelik tanılı hastaların tubasında diğer kadınlara göre daha sık bulunduğu izlenmiştir (43).

2.5.3. Sigara

Sigara kullanımı ile gelişen tubal inflamasyon sonucu tubal motilitede azalma, silier fonksiyonun bozulmasıyla embriyo transportunun bozulması, ovulasyon dengesinde bozulma, değişen uterus hareketliliği ve bağışıklığın azalması ektopik gebelik artışıyla ilişkilidir (44).

Sigara içen kadınlarda içmeyenlere kıyasla ektopik gebelik riskinin 3,5 kat arttığı gösterilmiştir. Kontrol edilebilir bir risk faktörüdür.

2.5.4. Abortus öyküsü

Risk tekrarlayan düşüklerde 4 kat artabilir (45).

Abortusun medikal tedavi kullanılarak indüklenmesi de ektopik gebelik riskinde artış meydana getirdiği saptanmıştır (40,46).

Abortus sırasında yapılan antibiyotik profilaksisi, enfeksiyonu dolayısıyla inflamatuvar tubal hasarı azaltabilir (40).

2.5.5. Vajinal duş

Rutin uygulanan vajinal duşun, riski 3 kata kadar artırdığı saptanmış ve bu durumun pelvik enfeksiyon riskini arttırmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (47,48).

2.5.6. İntrauterin Dietilstilbestrol (Des) Maruziyeti

İntrauterin dönemde DES'e maruziyetin ektopik gebelik oluşma riskini 5 kat arttırdığı gösterilmiştir. DES maruziyeti sonrası kısa ve kıvrımlı tuba uterinalar, fimbriaların genişliğinde azalma ve tuba etrafında kistler gibi tubal bozukluklar gözlenmiştir (49).

DES maruziyeti olan 327 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların yaklaşık %50'sinde uterin anomali saptanmıştır (50).

2.5.7. Yaş

Yaş, ektopik gebelik için kontrol edilemeyen bir risk faktörüdür. En sık insidansı 35-44 yaş aralığındadır. Yaşla birlikte diğer risk faktörlerinin çoğuna maruziyet olasılığının artması, tubal fonksiyonda yaşa bağlı meydana gelişen hormonal değişimlerin tubal motiliteyi bozması ve blastokist transportunun gecikmesi ile ilişkilidir (40).

2.5.8. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Pelvik enfeksiyon (salpenjit, klamidy, gonore) ve akut inflamasyon tubal patolojinin önemli nedenidir. Tubal fonksiyonu değiştirebilir, tubal oklüzyona, tubal hasara ve pelvik adezyonlara sebep olur. Geçirilen her pelvik enfeksiyon sonrasında ektopik gebelik riski artmaktadır. Bir kez salpenjit geçirmeye bağlı ektopik gebelik oluşma riski yaklaşık %10'dur (51).

En yaygın görülen PID patojenleri *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis*dir. Bunların yanı sıra genital tüberküloz da olmak üzere birçok patojen suçlanmaktadır (52).

Bazı çalışmalarda klamidy enfeksiyonunun implantasyonun tubalara olma olasılığını artıran bir proteinin (PROKR2) üretilmesine sebep olduğunu düşündürmektedir (53).

Ektopik gebeliğin artan insidansı, artan PID insidansı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (54).

2.5.9. İnfertilite

İnfertil kadınlarda sterilizasyonun geri çevrilmesi, tuboplasti, ovulasyon indüksiyonu ve invitro fertilizasyon (IVF) gibi etkenler ektopik gebelik riskini artırabilir. İnfertil hastalarda gözlenen ektopik gebeliklerin bir kısmı infertiliteye neden olan etyolojik faktörlere bağlı olabilir. Ektopik gebelik insidansı infertilite hastalarında yaklaşık 2 ila 3 kat daha yüksektir (40,55). Ektopik gebelik, tubal faktör infertilitesi olan hastalarda diğer infertilite olgularına oranla 4 kat fazla görülür (56).

Hidrosalpenks varlığı diğer tubal tubal patolojilere oranla daha sık ektopik gebeliğe neden olmaktadır. Önceden tubal rekonstrüktif cerrahi geçirmiş olmak tubal faktör infertilite hastalarında ektopik gebelik riskini %10 daha artırmaktadır (57).

Gonadotropin veya klomifensitrat (CC) ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sıkluslara özgü hormonal değişiklikler tubal implantasyona predispozisyon yaratabilirler. Ovulasyon indüksiyonuyla oluşan gebeliklerin %1,1- 4,6 'sı ektopik gebeliktir (58,59,64).

Hastaların çoğunda operasyon sırasında tubal patolojiye rastlanmamış ve çoğu hastanın histerosalpingografi sonuçları normal izlenmiştir. IVF ile elde edilen gebeliklerinin %2-8'i tubal gebeliktir ve ilk IVF gebelik, tubal gebelik olarak sonuçlanmıştı (60). Predispozan faktörlerin arasında embriyonun uterin kavitede yukarı yerleştirilmesi, tüpün içine sıvı reflüsünün olması ve reflü edilen embriyonun uterin kaviteye geri dönüşünü engelleyen tubal faktör varlığı da etkilidir. Midkaviter transfere oranla derin fundal transfer daha fazla ektopik gebelik riski ile ilişkili bulunmuştur.

2.5.10. Yardımcı Üreme Teknikleri

YÜT ile gebe kalan hastalarda ektopik olma riski 2 kat artmıştır. YÜT içinde İn vitro fertilizasyon (IVF), gamet intrafallopian transferi (GIFT) gibi yardımcı üreme teknikleri ve ovulasyon indüksiyonunda kullanılan CC veya gonadotropin tedavileri yer almaktadır (46).

IVF sonrası ektopik gebelik insidansı genel olarak tüm gebeliklerin %2,1 ila %8,6'sı arasında değişir (61).

Progesteron ve estradiolün yüksek seviyelerde olması tubal peristaltizmi, ovumun transportunu ve uterus relaksasyonunu etkileyebilir (62).

IVF'te embriyo transferi aşamasında embriyonun kavitede yukarı yerleştirilmesi, tüp içerisine sıvı reflüsü olması ve bu sıvının uterus kavitesine geri dönmesine engel olan predispozan bir tubal faktörün olması riski artıran etkenlerdir. Prospektif olarak derin fundal embriyo transferi ile mid-fundal embriyo transferinin karşılaştırıldığı bir çalışmada derin fundal transfer sonrası ektopik gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur (63).

2.5.11. Kontrasepsiyon Yöntemleri

Kontrasepsiyon yöntemleri içinde yalnızca progestojen içeren oral kontraseptif ve RİA gibi doğum kontrol yöntemleri, gebelikten korusa da kontraseptif başarısızlığı olduğunda oluşan gebeliğin ektopik gebelik olma riskiyle ilişkilidir (65).

Yaygın olarak kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinden biri de tubal sterilizasyondur. Tubal sterilizasyonun başarısızlığı kadınların % 0,13-1,3'ünde görülmektedir. Bunların % 15-33'ü ise ektopik gebelikle sonuçlanmaktadır. Tubal reanostomoz ve tuboperitoneal fistül oluşumu ektopik gebeliğin ana sebeplerindendir (66). Tüm tubal sterilizasyon teknikleri içinde sterilizasyon sonrası ektopik gebelik insidansı en yüksek bipolar koagülasyon yapılan kadınlarda olmakla beraber ardından interval parsiyel salpenjektomi, silikon lastik bant uygulama, postpartum parsiyel salpenjektomi, unipolar koagülasyon ve klips uygulamaları gelmektedir (67). Yapılan çalışmalarda sterilizasyon işleminin sezaryen sırasında, mini laparotomiyle veya laparoskopik teknikle yapılması arasında ektopik gebelik insidansı benzer bulunmuştur (68).

2.6. PATOFİZYOLOJİ

2.6.1. Histopatoloji

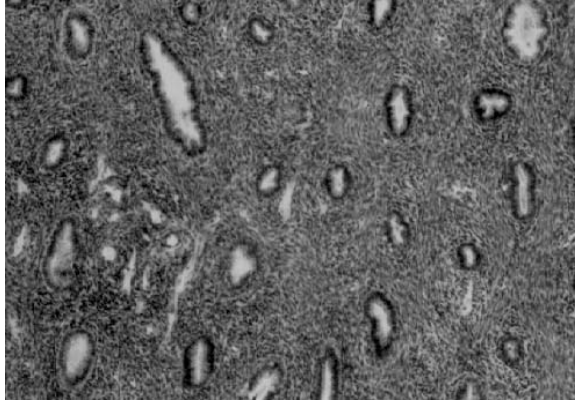
Tubal gebelik patogenezinde çeşitli faktörler rol oynasa da fertilize olmuş oositin uterin kaviteye geçişini önleyen nedenler veya embriyonun prematür implantasyonuna neden olan durumlar temel alınmaktadır. Tuba uterinada submukoza tabakası bulunmadığından oluşan zigot epitel boyunca ilerleyebilir ve kolaylıkla kas duvarına yerleşebilir. Dokudaki bu direnç eksikliği trofoblast penetrasyonunu kolaylaştırmış olur. Trofoblastlar hızla büyürken altındaki musküler tabakayı invaze eder ve maternal kanın trofoblastlar ile komşu dokunun arasına dolmasına sebep olur. Bu genellikle tubal lümende, bazen de lümene integre olarak izlenen koryonik villuslar tubal gebeliğin patognomik bulgusudur. Vakaların 2/3'ünde embriyo makroskopik veya mikroskopik olarak görülür (69).

Rüptüre olmamış tubal gebelik; tüpün düzensiz dilatasyonu ve hematosalpenkse bağlı mavimsi renk ile karakterizedir. Tubal gebeliklerdeki kanama genellikle ekstraluminaldir fakat intraluminal de (hematosalpink) olabilir ve

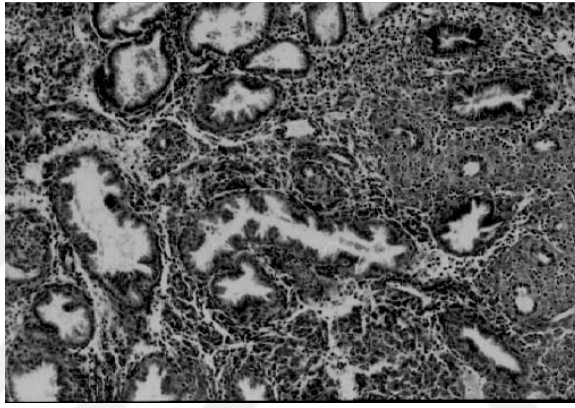
fimbriyal uçtan itilebilir. Tüpün distal fimbriyal ucunu çevreleyen bir hematoma izlenebilir. Hemen her ektopik gebelikte hemoperitoneum vardır fakat tubal rüptür olmadıkça sadece cul-de-sac ile sınırlı kalır. Tubal gebeliğin doğal seyri 8. gestasyon haftası civarında fimbriyal uçtan atılma (tubal abortus), konsepsiyonun involüsyonu veya rüptüre olmasıdır (70). Tubal gebeliğe eşlik eden diğer bulgular salpenjit ve SIN'dır. Salpenjit ile birlikte olan inflamasyon fibrin birikimine bağlı yapışıklıkların oluşmasına ve iyileşme döneminde de skarlaşmaya yol açar. Bu skarlaşma sperm geçişine izin verebilir ancak blastokistin geçişini engeller. Tubal gebeliği olan hastaların yaklaşık %45'inde geçirilmiş salpenjitin patolojik bulguları saptanır (71).

Çoğu ektopik gebelik ise, spontan regrese olur veya fimbriyal uçtan peritoneal boşluğa atılır. Tubal gebelikteki anatomik lokalizasyon hasarın derecesini belirleyebilir. Yapılan bir araştırmada ampuller yerleşimli ektopik gebeliklerin 1/2'sinin lümen içerisine yerleştiği ve %85'inde tubal kas tabakasının korunduğu görülmüştür. İstmik yerleşimli gebeliklerde lümenin içinde ve dışında görüldüğünden tubada olduğu hasarın daha fazla olduğu saptanmıştır.

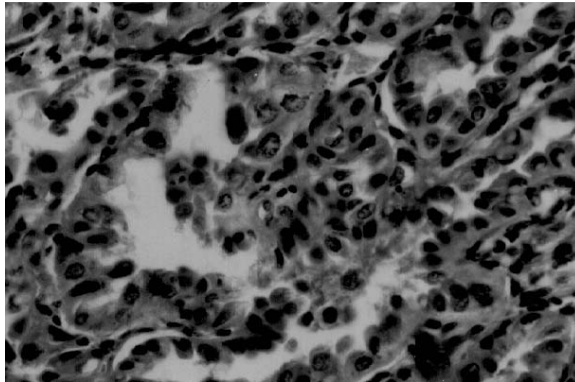
Ektopik gebelikte histolojik bulgular; arias stella reaksiyonu ve hipersekretuar endometrial bezlerin fokal hiperplazisidir. Ektopik gebelikte, endometriumda mikroskopik olarak %25-30 oranında arias stella reaksiyonu görülür. Bu reaksiyonda, epitelyum hücrelerinde büyüme, nükleuslarda hipertrofi, hiperkromazi, irregüler görünüm, hücrelerde kümeleşme, aşırı sekretuar aktivite, sitoplazmik vakuolizasyon gibi atipik değişimler görülür. Aries Stella reaksiyonu ektopik gebeliğe özgü değildir. OKS (oral kontraseptif) kullananlarda, CC tedavisi alanlarda da görülebilir. Bu yüzden aries stella reaksiyonu nonspesifik bir bulgudur. Ektopik gebelikte, endometriyumdaki diğer değişiklikler: %42 desidual reaksiyon, %12 proliferatif endometrium ve %22 sekretuar endometriumdur (72).



Şekil 4: Ektopik gebelik olgusunda proliferatif Paternde endometrium. HE X 100 (73).



Şekil 5: Ektopik Gebelik olgusunda sekretuvar paternde endometrium. HE X 100 (73).



Şekil 6: Sekretuvar paternde endometriyal bezlerde Arias- Stella atipisi. HEX 400 (73).

2.6.2. İnflamasyon

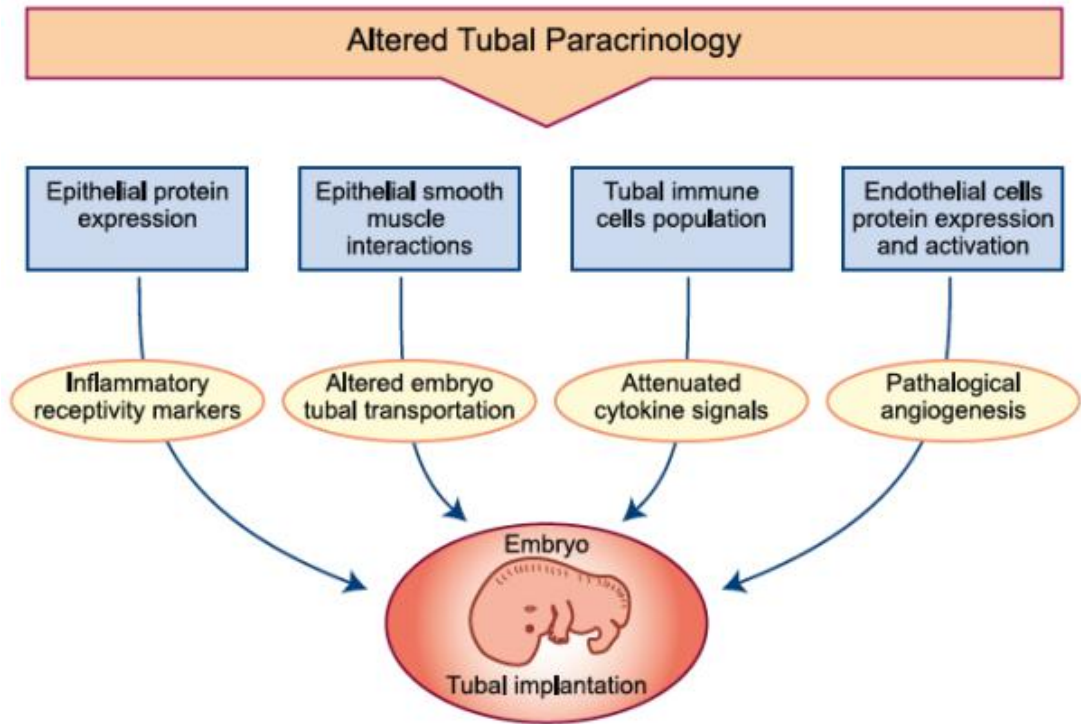
Fallop tüpü embriyonun implantasyon öncesi gelişimi ve embriyonun implantasyon için uterusu etkili bir şekilde taşınması için uygun bir ortam sağlar. Bu

işlevler tubal epitel, düz kas ve bağışıklık hücreleri ile gelişmekte olan embriyonun hücreleri arasındaki parakrin etkileşimlerle koordine edilir. Bu sinyallerdeki değişiklikler, embriyo implantasyonunu teşvik eden bir tubal mikro çevreye ve düzensiz tubal hareketliliğe yol açabilir ve sonuçta embriyonun fallop tüpüne uygunsuz ve erken implantasyonu ile sonuçlanabilir.

Efektif embriyo-tuba taşınması, fallop tüpü içindeki düz kas kasılması ve siliyer ritmin kombinasyonu ile sağlanır (74). Devamındaki aktivite büyük ölçüde tubal salgı ve siliyer epitel hücreleri arasındaki parakrin sinyallerle düzenlenir. Prostaglandinler ve progesteron, fallop tüpünde siliyer ritmin düzenleyicileridir (75). Ektopik gebeliği olan kadınların fallop tüpünün daha az silli epitel hücresi içerdiği gösterilmiştir (76). Tubal organ kültürüne dayalı bir çalışma, tubal mukozanın inflamasyonu takiben proinflamatuvar tümör nekroz faktörü (TNF)- α 'nın arttığını göstermiştir TNF- α 'nın artışı, tubal mukozadan silli epitel hücrelerinin dökülmesiyle ilişkilendirilmiştir, bu da tubal enfeksiyonun siliyer aktivite üzerinde de bir etkisi olabileceğini ve bu şekilde ektopik gebelik için predispozan faktör oluşurabileceğini düşündürmektedir (77).

Tubal düz kas kontraktilitesinin Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri (ICC) adı verilen pacemaker hücreleri tarafından düzenlendiğine inanılmaktadır (78). Nitrik oksit (NO) tubal düz kas kontraktilitesini kontrol ettiği ve kontraksiyonların gevşemesine neden olduğu gösterilmiştir (79). ICC sayılarındaki azalmaların NOS ekspresyon seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Klamidyal enfeksiyonun fare tubasında bir immün tepkiye yol açarak tubal epitel hücreleri tarafından nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunda bir artışa neden olduğunu ve bunun da ICC apoptozisi ya da azalmış ICC proliferasyonu sinyali verdiğini öne sürmektedir. NOS ekspresyon seviyelerinin, geçmiş *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonunun serolojik kanıtı olan kadınların tubasında da arttığı gösterilmiştir (80). Bu sonuçlar, insan tubasında da fare tubasında olduğu gibi benzer bir senaryonun mevcut olabileceğini ve bunun klamidyal enfeksiyon ile artmış ektopik gebelik riski arasındaki bağlantıyı açıklamaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Klamidyal enfeksiyonun neden olduğu azalmış ICC sayıları, düz kas kontraktilitesinin azaldığına işaret edebilir ve embriyo-tüp taşınmasının bozulmasına yol açabilir.

Fallop tüpünde pro-inflamatuar sitokinlerin artışından sorumlu olduğu öne sürülen protein ailelerinden biri prokinetikinlerdir (PROK). PROK'lar, G-proteinine bağlı reseptörler olan prokinetikin reseptörleri (PROKR1 ve PROKR2) için ligandlardır ve yakın zamanda, tubal prokinetikin reseptörü (PROKR) ekspresyon seviyeleri ile sigara içimi ve geçirilmiş klamidya enfeksiyonunun ilişkili olduğu saptanmıştır (81). Geçmişte *C. trachomatis* enfeksiyonu geçirdiğine dair serolojik kanıt bulunan kadınların fallop tüplerinde PROKR2 mRNA ekspresyonunda anlamlı bir artış tespit edilmiştir (81). PROK'ların anjiyojenik özellikleri, implantasyon için önemli genleri ve düz kas kontraktilesini kontrol etme gibi işlevleri vardır (82). PROK'lardaki artışın, lösemi inhibitör faktör (LIF) salınımıyla ilgili olduğu gösterilmiştir (83). LIF'in lökositler ve trofoblastlar arasındaki etkileşime aracılık ederek implantasyona sebep olduğu ve komşu tubal yapılara kıyasla implantasyonun olduğu bölgede ve kronik iltihaplı fallop tüpünde LIF ekspresyonun arttığı izlenmiştir (84).



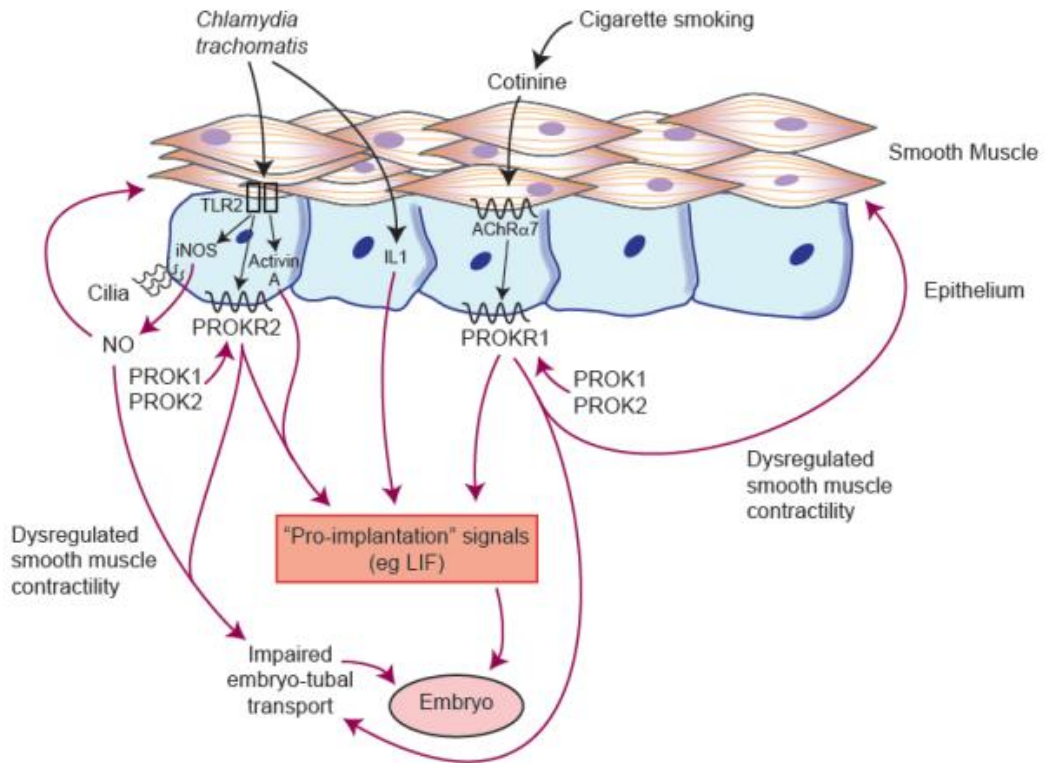
Şekil 7: Fallop tüpü içindeki tubal hücreler ve embriyo arasında meydana gelen etkileşimlerin ve bu sinyallerdeki değişikliklerin tubal implantasyona sebep olmasının özeti (85).

Epitel-embriyo diyalogunu deęiřtirmede rol oynadıęı dūřūnūlen bir dięer protein de enflamatuar kořullarda ekspresyonunun arttıęı gōřterilen aktivin A'dır (86).

İnterlōkin 1 (IL-1), inflamasyona yanıt olarak tubal epitel hūcreleri tarafından ūretilen pro-inflamatuar bir sitokindir. IL-1'in inflamasyona yanıt olarak tubal epitel hūcreleri tarafından ūretildięi ve nōtrofilleri toplayabilen ve doku hasarına neden olabilen pro-inflamatuar bir sitokin olan interlōkin 8'in ekspresyonunun indūklenmesine yol aētıęı bildirilmiřtir (87).

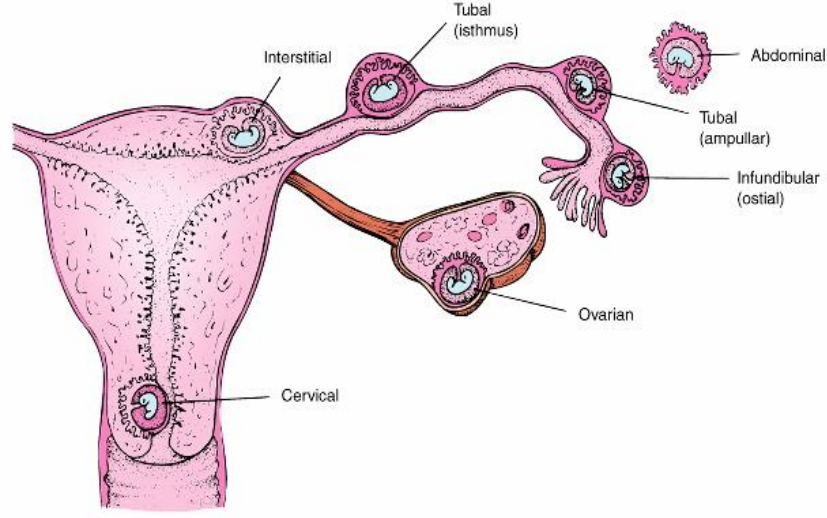
Akut inflamasyon, tubada hasara neden olarak ektopik gebelięi kolaylařtırır. Kronik salpenjit ve SIN'ın būyūk rolū vardır (88).

Tekrarlayan klamidyal infeksiyonlar, tuba lūmeni iēerisinde inflamasyona yol aēarak fibrin birikimine ve fibrin birikiminin ardından tubada skar dokusu oluřumuna neden olur. Persistan klamidyal antijenler kūltūr sonuēlarına pozitiflik olarak yansımasa da geē duyarlılık reaksiyonu ve skar dokusunun devamına neden olur (89). Tubada var olan bu inflamasyon bir yandan embriyo implantasyonu iēin bir sinyal oluřtururken bir yandan da embriyo transportunu engeller.



řekil 8: Fallop tūpū iēindeki deęiřmiř parakrin sinyal mekanizmalarının ve bunların ektopik gebelik geliřimindeki etki mekanizmalarının řematik gōřsterimi (85).

2.7. EKSTRAUTERİN YERLEŞİM YERLERİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ



Şekil 9: Ektopik gebeliklerin yerleşim bölgeleri (90)

2.7.1. Tubal Gebelik

- Tubal abortus: Embriyo ve tuba lümeni arasındaki tabakanın rüptüre olmasıyla konsepsiyon materyalinin abdominal ostium ile periton boşluğuna atılmasıdır. Çoğunlukla ampullada meydana gelmektedir. Trofoblastların damara invaze olması halinde hematosalpenkse neden olabilir.

- Tubal rüptür: Çoğunlukla 8. haftadan sonra oluşur. Tubal rüptür sırasında servikal hassasiyet, anemi, senkop, pelvik ağrı ve şok oluşabilir. İstmusa yerleşen gebeliklerde kanamaya daha çok rastlanır. Tubal rüptür, sıklıkla peritona olur ancak nadir de olsa broad ligament yaprakları arasına olması halinde intraligamenter gebeliğe neden olabilir.

2.7.2. Spontan Rezolüsyon

Ektopik gebeliklerde tıbbi ya da cerrahi tedavi olmadan rezorbsiyon veya tubal abortus sonrası rezolüsyon olabilir. Spontan rezolüsyonun takibinde β -hCG titreleri takip edilir. β -hCG seviyesinde düşme olmasına karşın rüptür görülebileceği akılda tutulmalıdır.

2.7.3. Persiste Ektopik Gebelik

Ektopik gebelik tedavisinde konservatif yöntemler (salpingostomi, milking) tercih edildiğinde karşılaşılabilecek en önemli sorun trofoblastik dokunun yetersiz alınmasından kaynaklanan persistans riskinin artmasıdır. Histolojik olarak belirlenebilecek embriyo yoktur, implantasyon genellikle önceki tubal insizyon medialindedir ve residüel koryonik villuslar tubanın muskularis tabakasıdır. Persistan ektopik gebelikten peritoneal trofoblastik doku implantları da sorumlu olabilir. Konservatif yöntemlerin kullanılmasıyla persistan ektopik gebelik insidansı da artmıştır. Konservatif cerrahiden sonra β -hCG seviyelerinin plato çizmesi persistans tanısını koydurur. Tanı en iyi postoperatif 6. Günde ve daha sonra 3'er günlük aralarla serum β -hCG veya progesteron ölçülmesiyle konur.

Persiste ektopik gebeliğin tedavisi medikal veya cerrahi olabilir. Ektopik gebelik persistansını önleyebilmek için lineer salpingostomi sonrası tek doz profilaktik MTX uygulanması önerilmiştir (91). Cerrahi tedavi şekli olarak mükerrer salpingostomi veya daha sık olarak salpenjektomidir. Tanı sırasında hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda MTX bir seçenektir. MTX iyi bir tedavi seçeneği olabilir çünkü persiste trofoblastik doku tubada olmayabilir ve mükerrer cerrahi eksplorasyon sırasında farkedilemeyebilir.

Konservatif tedavi sonrası karın ağrısı devam ederse, persistan trofoblastik proliferasyon akla gelmelidir.

2.7.4. Abdominal Gebelik

Abdominal gebelik, blastokistin peritoneal yüzeye veya abdominal iç organlara doğrudan implantasyonundan kaynaklanan veya bir embriyonun tüpten dışarı çıkmasından kaynaklanan nadir görülen ektopik gebelik türüdür. Gebelikte morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Nadiren miada kadar devam eden abdominal gebeliklerde maternal mortalite yaklaşık %10, fetal mortalite %90' dır. Abdominal gebelik primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer abdominal gebelik tanısı Studdiford kriterlerine göre tanımlanır. Tuba ve overlerin normal yapıda olması, uteroplasental fistül olmaması ve sekonder implantasyon ihtimalini elimine etmek için erken gestasyonel haftalarda kesenin sadece peritoneal yüzeye bağlı olması Studdiford

kriterlerini oluşturur. Bu kriterleri tamamlayan olgular primer abdominal gebelik olarak tanımlanır (92,93).

Literatürde ileri haftalarda abdominal gebelik olguları da bildirilmiştir. Bu durumda laparotomi yapılmalıdır. Masif kanama, fetusun implante olduğu organın nekrozu veya kaybı, enfeksiyon ve fetal veya maternal kayıp gebelik haftası ilerledikçe daha sık oranlarda görülmektedir (94). Bu nedenle tanı mümkün olduğunca erken konulmalı, riskli gebeler daha sık takip edilmelidir.

Erken saptanan uygun olgularda laparoskopik cerrahi oldukça başarılıdır. Cerrahinin yeterli olmadığı durumlarda sistemik veya lokal MTX tedavisi denenebilir.

2.7.5. Servikal Gebelik

Trofoblastın endoservikal kanala implante olduğu ektopik gebelik tipidir. Servikal gebelik sıklığı tüm gebeliklerde 1/10000 'dır (95).

Trofoblastlar kan damarlarına invaze olabildiğinden büyük miktarda hemorajiye sebep olabildiğinden önemlidir. Endometriyumun hasarlanması, servikal gebelik oluşumunda en önemli risk faktörüdür. Daha önce yapılan endometriyal işlemlerle endometriyumun hasarlanması sonucu implantasyonun düzgün gerçekleşmediği düşünülür. Risk faktörleri; sezaryen, dilatasyon ve küretaj (D&C) , geçirilmiş uterin operasyonlar, submuköz myomun varlığı, RİA uygulaması, kronik endometrit, abortus öyküsü, asherman sendromu ve geçirilmiş ektopik gebeliktir (96).

Tanı kriterleri:

- Amenore sonrası vajinal kanama
- Gebelik materyalinin tamamının endoservikal kanala yerleşmiş olması
- Fundustan daha yumuşak ve büyük serviks (kum saati görünümü)
- İnternal osun tamamen kapalı veya kısmen açık olması
- Fetal kalp atımının internal servikal os altında olması
- Gestasyonel kesenin, transvajinal proba basınç uygulandığında hareket etmemesidir (97).

Fertilite isteminin olduğu durumlarda sistemik ya da intraamniyotik MTX ile tedavi denenmelidir (98).

2.7.6. Ovarian Gebelik

Primer ovarian gebelik nadir görülür, insidansı 1/60000'dir (99).

Tanısında Spielberg kriterleri kullanılır;

1. Tüm tubanın sağlam ve overden ayrı izlenmesi
2. Gestasyonel kesenin overde sınırlı izlenmesi
3. Gestasyonel kesenin ovaryan ligament ile uterus ile bağlantısının olması
4. Gestasyonel kese duvarında overe ait doku izlenmesi

Tedavi; ektopik odağın cerrahi eksizyonudur, oferektomi veya wedge rezeksiyon uygulanabilir. Uygun vakalarda MTX tedavisi uygulanabilir.

2.7.7. Heterotropik Gebelik

Heterotropik gebelik, intrakaviter ve ekstrauterin gebeliğin eş zamanlı bulunmasıdır. İnsidansı 1/8.000 - 1/30.000 dir (100).

Günümüzde giderek artan YÜT ile oluşan gebeliklerle insidansın 1/100'e kadar yükselebileceği de bildirilmiştir (101).

Hemodinamik instabilite, rüptür ve hemoperitoneum varlığında, cerrahi tedavi tercih edilmelidir.

2.7.8. Histerektomi Sonrası Gebelik

Ektopik gebelik abdominal veya vajinal histerektominin ardından dahi meydana gelebilmektedir. Erken veya geç olarak sınıflandırılabilir. Erken gebelik ; histerektomi zamanında meydana gelir. Canlı spermin veya preimplante fertilize ovumun fallop tüpünde olduğu ve postoperatif implantasyon olduğu düşünülmekte. Geç prezentasyonlarda ise histerektomiden sonra konsepsiyon gerçekleşir. Histerektomi öyküsünden 12 yıl sonra oluşmuş vakalar bildirilmiştir. Periton boşluğu ve vajina arasında gelişen fistüloz bir yol /mukozal bir defekt sonucu spermin karın boşluğuna geçişi ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

Cerrahi tüm vakalarda önerilen tedavidir. MTX ile konservatif tedavi mümkündür, ancak gelecekteki nüksleri önlemez ve tercih edilen tedavi olarak kabul edilemez. Ektopik gebeliğin bilateral salpenjektomi ile çıkarılması endikedir. Hasta için gerçekten yaşamı tehdit edici olsa da gebeliklerin terme ulaştığı vakalar bildirilmiştir (102). Fistüler trakt bulunan olgularda bu trakt düzeltilmeli ve

supraservikal histerektomi yapılan olgularda kalan servikal güdüğün izolasyonu artırılmalıdır. Cerrahi yaklaşım, laparoskopik veya laparotomi ile yapılabilir. Hemodinamisi stabil hastalarda vajinal yol da tanımlanmıştır; uterusun olmaması, vajinal yolla adneksiyal bölgelere hızlı erişimi kolaylaştırır.

2.7.9. İnsizyon Skar Gebeliği

İnsizyon skar gebelik oluşumuna embriyonun sezaryen skarına penetrasyonu neden olur. İnsidansı 1/ 2226'dır (103). Gestasyonel doku myometriumun tamamen veya parsiyel olarak içine gömülü olması ile karakterizedir. Myomektomi, küretaj gibi işlemlerle geçirilmiş myometrial yaralanma predispozan bir faktör olabilir. Ayrıca adenomyozis ile bir bağlantısı olabileceği belirtilmektedir.

Godin'e göre USG tanı kriterleri;

- Uterin kavitenin izlenmesi,
- Servikal kanalda gebelik kesesi izlenmemesi,
- Gebelik kesesinin istmik bölgede anterior myometriyal tabakada izlenmesi
- Mesane ile gebelik kesesi arasında kalınlığı azalmış myometriyal tabakanın bulunmasıdır.

Tedavisinde konservatif yaklaşım, lokal veya sistemik MTX uygulanması, D&C, histeroskopi ile kese aspirasyonu ve cerrahi tedavi yöntemler kullanılabilir.

2.7.10. İnterstisyel Gebelik

İnterstisyel ektopik gebelik, fallop tüpünün uterusun kas duvarı içine gömülü olan kısmında yani interstisyel kısmında implante olan gebeliktir. Ektopik gebelikler içindeki oranı %2-4'tür. Tubanın interstisyel kısmının etrafındaki myometrium dokusu daha esnek olduğundan diğer tubal gebeliklere göre daha geç rüptüre olurlar. Bu yüzden hastalar 7- 16. gestasyonel haftaya kadar asemptomatik olabilirler. Uterin ve ovarian arterlere yakın olması nedeniyle masif hemorajiye sebep olabileceğinden daha yüksek mortaliteye sahiptirler (104).

Tanı için ultrasonda görülen bulgular;

- Uterin kavitede gebelik kesesi izlenmemesi
- Endometrium ve gebelik kesesinin ayrı görülmesi

- Gebelik kesesinin endometriyal kavitenin en lateral kısmından >1 cm ayrı izlenmesi
- Gestasyonel kese etrafında ince miyometriyal tabakanın (<5mm) izlenmesidir. Klasik tedavi laparotomi ile kornual wedge (kama) rezeksiyon uygulanmasıdır.

Mini kornual eksizyon, kornuostomi gibi minimal invaziv prosedürler de tanımlanmıştır. Rüptüre olmamış hemodinamik stabilitesi olan hastalarda MTX tedavisi uygulanabilir.

Laparoskopi veya ultrason eşliğinde transservikal vakum veya cerrahi aletlerle gebeliğin çıkarılmasını içerir. Postoperatif dönemde trofoblast kalıntısını dışlamak için β -HCG ile takip edilmelidir. Erken tanı durumunda; medikal yönetim, MTX tedavisi kullanılabilir. Tedavide gerekirse histerektomi uygulanabilir.

2.7.11. İntraligamenter Gebelik

İntraligamenter gebelik, fetüsün veya gestasyonel dokunun broad ligament yaprakları içinde geliştiği retroperitoneal abdominal gebeliktir (105).

Tubal gebelikte trofoblastların mezosalpinks ve seroza içine penetrasyonu ardından broad ligament yaprakları arasına sekonder implantasyon nedeniyle meydana gelir sıklıkla. Retroperitoneal boşluk ve endometrial kavite arasında fistül olursa da görülebilir.

Ektopik gebelikler içindeki insidansı 1/75 ila 1/613 arasındadır. Broad ligamanın rüptürü, gebelik materyalinin peritoneal boşluğa çıkmasıyla sonuçlanabilir ve bu da daha bilinen abdominal gebeliği oluşturur.

İntraligamenter gebeliklerin tedavi yönetimleriyle ilgili çok fazla veri olmamasına rağmen laparoskopiyle eksizyonun başarılı ve güvenilir bir seçenek olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. Alternatif olarak cerrahiyle beraber profilaktik MTX tedavisini öneren çalışmalar da mevcuttur (106).

2.8. KLİNİK SEMPTOMLAR ve BULGULAR

Ektopik gebelik tanısında klasik triad; menstrüasyonda gecikme, anormal vajinal kanama ve pelvik ağrıdır.

Ektopik gebeliğin semptomları, vajinal kanama-lekelenme, kısa süreli amenore (5-8 hafta) ve abdominal ağrıdır. Ektopik gebelik, özellikle rüptüre olmadan önceki

dönemde asemptomatik seyredebilmektedir. Kasık ağrısı en sık karşılaşılan bulgudur ancak patognomik değildir. Ağrının sebebi, tubanın gerilimi ve hemoraji sebebi ile kas tabakasında ayrılma ve periton boşluğunda hemoraji olmasıdır. Kasık ağrısı lokalize veya yaygın olabilir. Ağrı ani başlayabilir, sürekli veya aralıklı; hafif veya şiddetli olabilir. Rüptür öncesi ağrı şiddetliken, rüptür sonrası hastada biraz rahatlama olur ancak ağrısı daha yaygın hale gelir. Bu durumda semptomlar apandisit, salpenjit, korpus luteum kisti rüptürü, abortus, over torsiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu gibi diğer genitoüriner ve gastrointestinal bozuklukların semptomlarına benzer olabilmektedir. Tubal ektopik gebeliklerde klinik bulgular, son adet tarihinden 6-8 hafta sonra ortaya çıkarken; nontubal ektopik gebeliklerde ise bulgular daha geç oluşabilir (107).

Bulantı, kusma ve ishal ektopik gebeliğin daha nadir görülen semptomlarıdır. Ektopik gebelikte rüptür; karında şişkinlik, hassasiyet, periton irritasyonu ve hipovolemik şok gibi daha ciddi sonuçlara neden olabilmektedir.

En erken tubal rüptür istmusa (6-8 hafta) gelişir. Ampullada (8-12 hafta) ve en geç rüptür interstisyel alanda (12-16 hafta) gerçekleşir.

Memelerde hassasiyet artışı, emezis ve pollaküri gibi erken gebelik semptomları bazen eşlik edebilir. Östrojen, progesteron ve β -hCG seviyeleri normal gebeliğe göre daha düşük olabileceği için bu belirtiler daha az görülür. (108)

Diafragma altı kan birikimi ile frenik sinirin uyarılması sonucu gelişen, nefes alma sırasında batma ve omuza vuran ağrı veya hemorajiye sekonder gelişen hipovolemiye bağlı baş dönmesi, senkop gibi vazomotor semptomlar görülebilir (109).

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

2.9. TANI YÖNTEMLERİ

2.9.1. Laboratuvar Bulguları

2.9.1.1. Serum β -hCG Ölçümleri

Serum β -hCG, sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen bir glikoprotein olup luteinizan hormon (Lh) artışından sonra en erken sekizinci günde serumda

saptanabilir. Sağlıklı gebeliklerde serum β -hCG değerinin artışı, son adet tarihinden (SAT) sonra 60 veya 80'inci güne kadar doğrusal bir artış izler. Serum β -hCG değeri 100 000 IU/L 'de plato çizmeye başlar. Ölçümler arasında %5-10 farklılık olabildiğinden seri ölçümlerin aynı laboratuarda yapılması daha güvenilirdir.

Serum β -hCG değeri intrauterin gebeliklerde her 48 saatte bir %53 ile %66 arasında artış göstermelidir. Seeber ve arkadaşları daha konservatif olup intrauterin gebeliklerde 48 saatte %35 β -hCG artışı olabileceğini ifade etmişlerdir.

TVUS'de intrauterin gestasyonel kese görülmemesi halinde ektopik gebelik düşünülmelidir. Normal intrauterin gebeliklerde β -hCG düzeyleri 1500 mIU/mL'ye ulaşan vakaların %80'inde, 2000 mIU/mL'ye ulaşanların %91'inde ve 3510 mIU/mL'ye ulaşanların %99'unda TVUS'de gestasyonel kese görülebilmektedir. Transabdominal ultrasonografide ise ayırıcı zon yaklaşık 6500 mIU/mL'ye çıkmaktadır (110).

Hastaya tek bir serum β -hCG düzeyine göre ektopik gebelik teşhisi veya tedavisi yapılmamalıdır. Klinik tanı için seri β -hCG ölçümleri gerekir.

β -hCG seviyesinin yüksek olmasına rağmen ultrasonda gestasyonel sac'ın görülmediği durumlarda ektopik gebelik, inkomplet abortus veya komplet abortus düşünülmelidir. Ektopik gebelikte β -hCG seviyesi takiplerinde artış veya plato çizdiği görülürken, komplet abortuslarda ise hızlı düşüş görülür.

2.1.9.1.2. Serum Progesteron Değeri

Serum progesteron değeri, Serum β -hCG değerlerinin ve sonografi bulgularının yetersiz kaldığı, bazı ektopik gebelik olgularının tanısında kullanılır. Gebeliğin 5 ile 10.haftaları arasında serum progesteron değeri çok az değişkenlik gösterdiğinden tek bir ölçüm yeterli olmaktadır. Serum progesteron değeri <5 ng/ml olduğunda gebelik %100 özgüllük ve %60 duyarlılıkla ölü bir gebeliktir. Buna karşın, serum progesteron düzeyinin >20 nng/ml olduğunda gebelik %95 duyarlılık ve yaklaşık % 40 özgüllük ile canlı gebeliği gösterir. Sonuçta; serum progesteron değeri gebeliğin intrauterin veya ekstrauterin olduğunu ayırt etmek için bakılmamalı, yalnızca klinik tanıyı desteklemek için kullanılmalıdır.

2.1.9.1.3. Diğer Endokrinolojik Belirteçler

1) Östradiol

Östradiol düzeyleri, konsepsiyondan gebeliğin 10.haftasına kadar yavaşça artış gösterir ve östrodiolün plasentada yapımı arttığında hızla yükselir. Canlı gebeliklerle kıyaslandığında östradiol düzeyleri ektopik gebeliklerde anlamlı olarak daha düşük olduğu görülür.

2) Kreatin Kinaz

Ektopik gebeliklerin tanısında maternal serum kreatin kinaz belirteç olarak çalışılmıştır. Düzeyi, tubal gebliği olanlarda missed abortuslarda veya normal intrauterin gebeliği olan hastalara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat kreatin kinaz düzeyi ile hastanın klinik prezentasyonu ve β -hCG düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır (111).

3) Relaksin ve Renin

Relaksin sadece gebelik korpus luteumu tarafından üretilen bir hormondur. 4-5 haftalık gestasyonda maternal serumda görülür. 10.gestasyon haftasında pik yapar ve terme kadar azalır. Relaksin düzeyleri ektopik gebelik ve spontan abortuslarda normal intrauterin gebeliklere oranla anlamlı olarak düşüktür. Prorenin ve aktif renin düzeyleri viable intrauterin gebeliklerde ektopik gebelik veya spontan abortuslara göre anlamlı yüksektir; 33 pg/ml'den yüksek tek bir değer ektopik gebelik tanısını ekarte ettirir. Fakat relaksin, prorenin ve renin düzeylerinin ektopik gebelik tanısındaki klinik kullanımı henüz tam olarak belirlenmemiştir (112).

4) Alfa-fetoprotein (AFP)

Maternal serum AFP düzeyleri ektopik gebeliklerde yükselmiştir fakat ektopik gebelik için AFP ölçümlerinin tarama tekniği olarak kullanımı üzerinde çalışılmamıştır.

2.9.2. Ultrasonografi

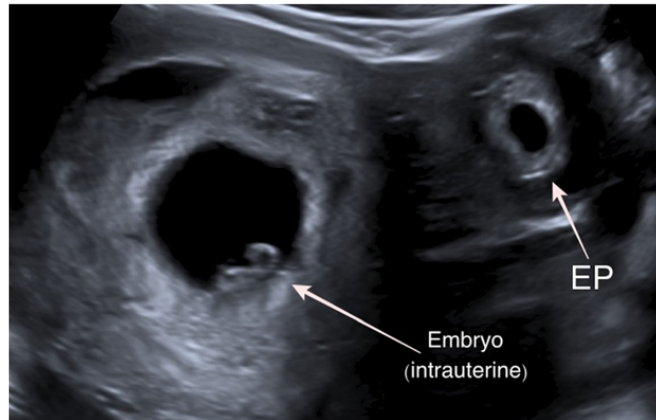
USG'nin yaygın kullanımı ile ektopik gebelik tanısında çok büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. Ektopik gebelik ön tanısı ile yapılacak ultrasonografik muayene,

TAUS ve TVUS'nin birlikte kullanımını gerektirir. TVUS, pelvik yapıların değerlendirilmesinde TAUS'den daha üstündür. Pelvik organlara vajinal probun yakın olması ve rezolüsyonu artıran yüksek frekansların kullanılması ile TAUS 'den üstündür. TVUS'de gebelik kesesi 4,5-5' inci, yolk kesesi 5-6'ncı ve fetal kutup ile kalp aktivitesi 5,5-6 'ncı gebelik haftalarında saptanabilir.

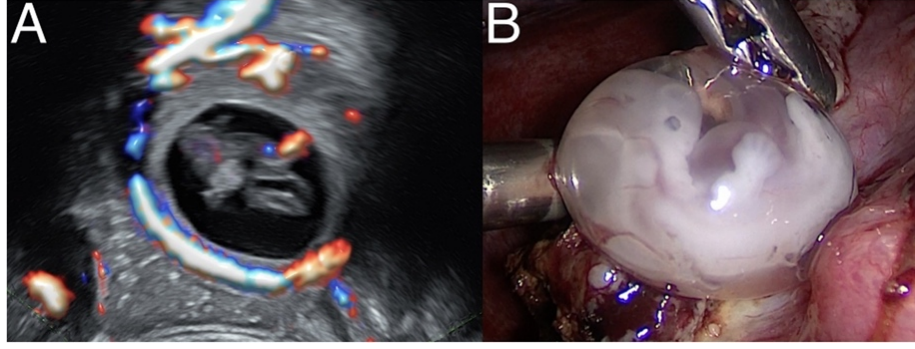
Normal gelişen bir intrauterin gebeliğin ilk belirtisi, gebelik kesesinin görülmesidir (113). Sonolüsen santral bir alan ve onu saran kalın ekojenik desidual halkadan oluşur. Gestasyonel sak tipik olarak adet oluşumundan 30-35 gün sonra olmaktadır (114).

TAUS ile gestasyonel kese ancak β -hCG 6000 IU/L üzerine çıktığı zaman görülebilir. TVUSG ile β -hCG düzeyleri 1000-1500 IU/L üzerine çıkınca gestasyonel kese görülebilir (115).

Ektopik gebeliklerin %90'ında ekstrauterin gebeliğe ait kanıtlar saptanabilir. Uterus dışında bir gestasyonel sak ile beraber yolk salk, embriyo, kardiyak aktivite saptanması ektopik gebelik tansı koydurur ve acil müdahale gerektirir (116). Doppler USG'de kitle etrafında peritrofoblastik yüksek amplitüdü (>20 cm/sn), düşük dirençli akım ($PI < 1$) izlenir. Bu bulguya 'ateş halkası (ring of fire)'bulgusu denir. Spesifik değildir, korpus luteumda ve matür foliküllerde de görülebilir.

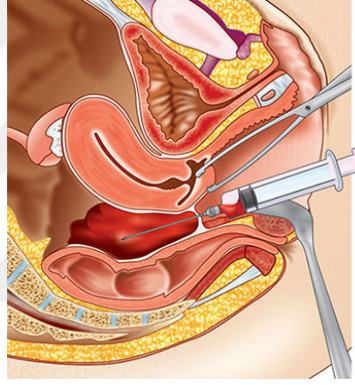


Şekil 10: Heterotopik gebelik: Canlı bir intrauterin embriyo ile birlikte tipik üç katmanlı ektopik adneksiyal kitle gösteren bir heterotopik gebelik (117).



Şekil 11: Tubal ektopik gebeliğin USG’de ve peroperatif görünümü A: USG’de 'Ateş halkası' bulgusu ve embriyonik kardiyak sinyal B: Laparoskopik teknikle çıkarılmış ektopik embriyonik kese (117).

2.9.3. Kuldosentez



Şekil 12: Kuldosentez. Serviks tenekulum ile yukarıya doğru çekilerek, bir enjektör ile birleştirilmiş 16-18 gauge spinal iğne ile posterior vajinal forniks yoluyla kul-de-sak’a girilir.

Kuldosentez sırasında, douglos boşluğunu dolduran materyal posterior vajinal forniksten transvajinal olarak yerleştirilen spinal iğne yardımıyla körlemesine aspire edilir. Klinik bulgularla beraber aspire edilen materyalin tipi tanıya yardımcıdır. Periton sıvısının normal görünümde olması negatif test olarak kabul edilir. Pıhtı parçaları ya da pıhtılaşmayan kan varlığı hemoperitoneum tanısı koydurur. Hemoperitoneum nedenleri arasında ektopik gebelik dışında, spontan abortus, over kist rüptürü, menstruasyon ve bazı barsaklarla ilgili patolojiler de bulunur. Kuldosentez yerini büyük oranda TVUS’ye bırakmıştır. Sonografik olarak sıvının izlenmesi, batın içi hemorajiyi saptamada, kuldosentezden daha duyarlı (%100--%66)

ve daha özgüldür (%100-%80). Ayrıca birçok kadın USG'yi kuldosenteze göre daha iyi tolere etmektedir.

2.9.4. D&C

D&C, uterusun içerisinden endometriumdan doku çıkarmak için yapılan cerrahi bir işlemdir. Anormal β -HCG paterniyle birlikte β -HCG seviyesi >2.000 IU/L ve TVUS' de intrauterin gebelik de izlenmiyorsa ektopik gebelikten şüphelenilir. Bu gebeliklere D&C yapılarak trofoblastik dokunun yokluğu ile kesin tanı konulabilir (118).

Salin solüsyon içinde küretaj materyali yüzdürülür. Koryonik villuslar patognomonik dantelsi eğretili otu manzarası verirken desidual doku serumda yüzmez. İntrauterin-ekstrauterin gebelik ayrımında küretaj materyalinin yüzmesi %100 kesinlik sağlamadığından histolojik doğrulama veya seri β -hCG değer takibi gereklidir. Anormal intrauterin bir gebeliğin küretajından sonra 12-24 saat içinde β hCG seviyesinde %15 ve daha fazla azalma olur. Azalmayı doğrulamak için 24-48 saat içinde ölçüm tekrarlanmalıdır. Takiplerde β -HCG seviyesinin 12-24 saatte %15' den daha az düşme gösteriyor veya plato çizip artıyorsa, trofoblastik aktivitenin ekstrauterin olduğu kesinleşmiş olur. MTX tedavisine başlanmadan önce küretaj ile elde edilen materyalde trofoblastik dokunun bulunmadığının doğrulanması önerilmektedir ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Spontan abortus histolojik olarak ekarte edilmedikçe, yaklaşık %40 oranında yanlış ektopik gebelik tanısı konulur. Diğer yandan endometrial örnekleme ihtiyacı ve yöntemi, MTX tedavisinin sınırlı riskleri karşısında iyi değerlendirilmelidir. D&C' e alternatif olarak pipel ile örnekleme uygulanmıştır. Ancak villus elde etmek için duyarlılığının küretaja göre %30-60 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır. Spontan abort tanısı alan kadınlardan elde edilen koryonik villuslar, olguların yalnızca %50'sinde klinik olarak belirlenebilmekte ve diğer %30'unu patoloğlar belirlemektedir. Bu sebeple, bu kadınların %20'sinde ektopik gebelik hala ekarte edilememiştir (119).

2.9.5. Laparoskopi

Laparoskopi ektopik gebelik tanısı için altın standart kabul edilmiştir. Laparoskopik ameliyattan önce ektopik gebelik tanısının doğrulanmasının pek çok

faydası bulunur Hasta operasyona bağı anestezi ve cerrahi risklerine maruz kalmamış olur ve tanı sonrası laparoskopinin yapılması tedavi yöntemi haline gelir. Hemoperitoneum varlığında dahi laparoskopik yöntemle tedavi sağlanabilir.

2.10. EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİ

Ektopik gebelik tedavisinde uygulanan tedavi seçenekleri;

- Medikal Tedavi
- Cerrahi Tedavi
- Ekspektan tedavi

Erken tanı konulabilen ektopik gebelik vakaları medikal olarak MTX ile tedavi edilebilmektedir. Ektopik gebelik boyutunun >4 cm olduğu, hemodinamik açıdan instabil olan hastalar, ektopik gebelik rüptürü düşünülen vakalar ve MTX tedavisi takibine uyum gösteremeyecek hastalarda cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Sınırlı sayıda hasta ise bekleme tedavisi için uygundur.

2.10.1. Medikal Tedavi

Ektopik gebelik için tanımlanmış medikal tedavi seçenekleri MTX ilk sırada olmak üzere; prostoglandinler, mifepriston, ektopik gebelik kesesi içerisine enjekte edilen potasyum klorür ve hiperosmolar glukozdur.

2.10.1.1. Metotreksat Tedavisi

MTX için tıbbi tedavi protokolleri 1980'lerin sonunda oluşturulmuş ve ektopik gebelik için yaygın olarak kabul edilen tedavi haline gelmiştir (120).

Cerrahi yaklaşımlar ektopik gebelik için temel tedavi yöntemi iken, erken tanı yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda birçok hasta medikal tedaviye aday haline gelmiştir. Uygun seçilen hastalarda medikal tedavi başarıları %90'a ulaşabilmektedir (121).

Folik asit antagonisti olan MTX, ektopik gebelik dışında; neoplaziler, psöriazis ve romatoid artrit tedavisinde de yaygın olarak kullanılır. MTX öncelikle malign hücreler, fetal hücreler ve trofoblastlar gibi aktif olarak çoğalan hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini ve hücre çoğalmasını inhibe eder. MTX

böbrekler tarafından hızla temizlenir, intravenöz dozun % 90 'ı uygulamadan sonraki 24 saat içinde değişmeden atılır (121).

Bazı protokollerde, MTX'in indüklediği metabolik bloğu atlayıp normal hücreleri toksisiteden kurtarmak için MTX ile birlikte indirgenmiş folatlar (lökovorin, folinik asit, N5-formil- tetrahidrofolat) verilir.

MTX yan etkileri genellikle kendi kendini sınırlar ve hafiftir. MTX yan etkileri süre ve doz bağımlıdır. MTX etki mekanizması hızlı bölünen hücrelerde hücre siklusunu durdurma üzerinden olduğundan yan etkileri de en çok gastrointestinal sistemde görülmektedir. Bunlar stomatit, bulantı, kusma ve ishal şeklinde olmaktadır. En sık görülen yan etkileri stomatit ve konjonktivittir. Daha nadir görülen yan etkiler arasında gastrit, enterit, dermatit, pnömonit, alopesi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve kemik iliği baskılanması yer alır. Tedavi rejimleriyle yan etkiler arasında bir ilişki vardır. Tek doz tedavi protokolündeki hastaların yaklaşık %30 'unda yan etki görülürken; bu oran çoklu doz tedavide %40'tır (119).

MTX'in ilk dozundan önce, hastalar tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, kan grubu ve Rh ile taranmalıdır. Akciğer hastalığı öyküsü olan hastalar, interstisyel pnömoni riski nedeniyle akciğer grafisi çekirtmelidir (120).

2.10.1.2. MTX Endikasyonları:

Ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisi şu durumlarda uygulanabilir;

- MTX tedavisi için kontrendikasyon bulunmaması
- Hemodinamisi stabil
- Ciddi veya persistan karın ağrısı olmayan
- Serum β -hCG konsantrasyonlarının ≤ 5000 mIU/mL olması
- TVUS'de fetal kardiyak aktivitenin olmaması
- Tedavi sonrası takip randevularına katılmaya istekli ve uygun olmak
- Tuba rüptürü gibi acil durumlarda acil tıbbi hizmetlere uygun bir zaman diliminde erişebiliyor olmak
- Ektopik kitlenin 3-4 cm'den küçük olması

2.10.1.3. MTX Kontrendikasyonları:

MTX tedavisine her hasta uygun değildir. ACOG’a göre MTX uygulanmaması gereken durumlar Tablo 1’de verilmiştir. Bu hastalar cerrahi olarak yönetilmelidir;

Tablo 1: MTX’in Kesin ve Rölatif Kontrendikasyonları (122,123).

Kesin Kontrendikasyonlar	Rölatif Kontrendikasyonlar
İstenen, canlı intrauterin gebelik	TVUS ile tespit edilen embriyonik kardiyak aktivite
İmmünsüpresif hastalar	Yüksek başlangıç β -hCG konsantrasyonu (>5.000 mIU/mL)
Orta ila şiddetli anemi, lökopeni veya trombositopeni	TVUS ile görüntülenene >4 cm boyutunda ektopik gebelik
MTX hipersensitivitesi	Kan transfüzyonunu kabul etmeyi reddetme
Aktif pulmoner hastalık varlığı	Takibe uyum gösterememe
Klinik olarak önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu	
Klinik olarak önemli böbrek fonksiyon bozukluğu	
Laktasyon	

2.10.1.4. Klinik uygulama protokolü

Tek doz, iki doz ve çoklu doz protokolü olmak üzere 3 protokol tipi vardır.

MTX tedavisi uygulanacak hastalarda ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın öyküsü MTX kullanımı kontrendikasyonları açısından sorgulanmalıdır. Laboratuvar testleri ve TVUS ile hasta değerlendirilmelidir.

Tubal gebeliği olan pek çok hastada tek doz MTX protokolünden fayda görmektedir. Tek doz protokol daha ucuz, daha az invaziv monitorizasyon gerektiren bir uygulama olup lökovorin (LEU) gibi ek önlemlere gerek olmamaktadır. Tek doz rejimi ayrıca hasta uyumunu artırdığı için sıkça tercih edilen bir yöntemdir ancak bazı durumlarda ek doza gereksinim duyulabilmektedir.

Çoklu doz MTX uygulaması ise daha çok servikal veya interstisyel gebeliklerde uygulanmaktadır. Çoklu doz tedavi protokollerinin daha çok yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir (119).

Yakın monitörizasyon, trofoblastik aktivitenin yok olduğunu garanti etmek ve persistan ektopik gebelik olasılığını ekarte etmek için gereklidir.

2.10.1.5. Tek doz tedavi protokolü:

Tubal ektopik gebeliklerde çoğunlukla tek doz tedavi MTX protokolü tercih edilir. Etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Tek doz ve çoklu doz protokollerinde rezolüsyon oranları benzer bulunmuştur (124). Tedavinin ilk günü, MTX'in uygulandığı gündür ve ilk gün hastanın başlangıç serum β -HCG düzeyi ölçülür. Vücut yüzey alanı (VYA) hesaplanır. Tek doz MTX 50 mg/m² olacak şekilde intramusküler (IM) olarak uygulanır (125). Daha sonra 4.gün ve 7.günlerde serum β -HCG konsantrasyonuna bakılır. 7. gün β -HCG değerinde, 4. Gün bakılan değerine göre %15 ve üzerinde azalma olmuşsa tedavi başarılı olarak kabul edilir. Takibinde haftalık serum β -HCG seviyesine bakılır. β -HCG değeri negatif olana kadar takip edilir.

Genellikle MTX enjeksiyonundan 35 gün sonra β -hCG konsantrasyonları 15 mIU/mL'nin altına iner, ancak bu süre 109 güne kadar uzayabilmektedir (126). Eğer 4. günden 7. güne β -HCG düzeyi %15'ten daha az azalmışsa; hastaya 2. doz 50 mg/m² MTX IM olarak uygulanır. Tedavinin 4. ve 7. günlerde bakılan serum β -hCG düzeyinde anlamlı düşmenin olmadığı durumlarda cerrahi tedavi düşünülebilir.

1. günden 4. güne kadar β -hCG düzeylerinde artış sık olarak görülebilmektedir bu durum sitotrofolblastlardaki üretim durmasına karşın sinsityotrofolblastlarda β -hCG üretiminin devamına bağlıdır (127).

2.10.1.6. İki doz tedavi protokolü:

İki doz MTX protokolünde hastaya 1. ve 4. günde 50 mg/m² MTX uygulanır ve aynı günlerde serum β - hCG düzeyi görülür. 7. günde hastadan tekrar β -hCG değeri görülür. Bu iki ölçüm arasında β -hCG düzeylerinde %15'ten fazla düşüş hedeflenmektedir. %15'ten fazla düşüş izlenmiş ise β -hCG değeri negatifleşinceye kadar haftalık β -hCG takip edilir.

Eğer %15'ten daha az düşüş izlenmiş ise; 7. günde 50mg/m² MTX IM uygulanır. 10. Günde serum β -HCG düzeyine bakılır, 7. güne göre %15 ve daha fazla düşme var ise haftalık takip edilir. Serum β -HCG değerinde %15'ten daha az düşüş var ise, 10. günde tekrar 50 mg/m² MTX IM uygulanır. 14. günde β -HCG düzeyine

bakılır. 4 dozun ardından β HCG değerindeki düşüşün yetersizliğinin sürmesi durumunda cerrahi tedavi düşünölebilir.

2.10.1.7. Çoklu doz tedavi protokolü (Tekrarlayan doz tedavi protokolü)

Çoklu doz MTX rejiminde 1,3,5 ve 7. Günlerde hastaların serum β -hCG değerlerine bakılır ve yine 1, 3, 5 ve 7. günlerde 1mg/kg IM veya IV MTX uygulanır. Bu dozları takip eden 2, 4, 6 ve 8. günlerde ise 0.1 mg/kg IM LEU tedavisi uygulanır. LEU, folinik asittir, MTX'e antagonisttir. Genellikle bir MTX'den 24 saat sonra uygulanır. LEU uygulaması 40 saatten fazla gecikirse doku toksisitesi kalıcı olabilir. Tekrarlayan MTX'e bağlı yan etkileri azaltmak ve hastanın tedaviye uyumunu arttırmak amacıyla protokole eklenmiştir.

β -hCG değerindeki düşüş bir önceki ölçöme göre %15'ten fazla ise protokol sonlandırılarak haftalık β -hCG takibine geçilir. Ancak β -hCG 'deki düşüş, %15'in altında izlenirse hastaya ek doz olarak 1 mg/kg IM MTX uygulanır ve takip eden gün 0.1 mg/kg IM LEU uygulanır. Hastalar β -hCG değeri negatifleşinceye kadar kadar takip edilmelidir.

Tablo 2: MTX Protokolleri (128,129).

Tedavi günü	Tek doz protokolü	İki doz protokolü	Çoklu doz protokolü
1.gün	Serum β -hCG ölçölür. 50 mg/m ² MTX IM uygulanır.	Serum β -hCG ölçölür. 50 mg/m ² MTX IM uygulanır.	Serum β -hCG ölçölür. 1 mg/kg MTX IM/IV uygulanır
2.gün			Lökoverin 0,1 mg/kg IM
3.gün			Serum β -hCG bakılır. 1.günden 3. güne $\leq$ %15 düşüş olursa 2. doz MTX verilir. $\geq$ %15 düşüş olursa, haftalık olarak takip
4.gün	Serum β -hCG bakılır.	Serum β -hCG bakılır. 2. doz MTX uygulanır.	Lökoverin 0,1 mg/kg IM
5.gün			Serum β -hCG bakılır. 3.günden 5. güne $\leq$ %15 düşüş olursa 3. doz MTX verilir. $\geq$ %15 düşüş olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir
6.gün			Lökoverin 0,1 mg/kg IM

7.gün	Serum β -hCG bakılır. 4. günden 7. güne $\leq\%15$ düşüş olursa 2. Doz MTX verilir. 4. günden 7. güne $\geq\%15$ düşüş olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir	Serum β -hCG bakılır. 4. günden 7. güne $\leq\%15$ düşüş olursa 3. Doz MTX verilir. 4. günden 7. güne $\geq\%15$ düşüş olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir	Serum β -hCG bakılır. 3. günden 5. güne $\leq\%15$ düşüş olursa 4. doz MTX verilir. $\geq\%15$ düşüş olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir
8.gün			Lökoverin 0,1 mg/kg IM
11.gün		Serum β -hCG bakılır. 7. günden 11. güne $\leq\%15$ düşüş olursa 4. Doz MTX verilir. 7. günden 11. güne $\geq\%15$ düşüş olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir	
14.gün	Serum β -hCG bakılır. 7. günden 14. güne $\leq\%15$ düşüş olursa ek doz MTX verilir. 7. günden 14. güne $\geq\%15$ düşüş olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir	Serum β -hCG bakılır. 11. günden 14. güne $<\%15$ düşüş olursa cerrahi tedavi düşünülür. 11. günden 14. güne $\geq\%15$ düşüş olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir	Serum β -hCG bakılır. 7. günden 14. güne $<\%15$ düşüş olursa 5. doz MTX 1mg/kg verilir. $\geq\%15$ olursa, negatifleşene kadar haftalık β -hCG takip edilir
21.gün	Serum β -hCG bakılır. 3. doz verildiyse ve 14.günden 21. güne $<\%15$ düşüş varsa cerrahi tedavi düşünülür.		Beş doz tedaviye rağmen 14. günden 21. güne β -hCG düşüşü $<\%15$ ise cerrahi tedavi uygulanır
Laparoskopi			
- Tubal rüptür düşündüren klinik bulgu varlığında - USG’de 300 ml’den fazla pelvik veya intraperitoneal sıvı varlığında			

2.10.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi olarak ilk ektopik gebelik tedavisi 1883’de bildirilmiş, 1973’de ise ektopik gebeliğin ilk laparoskopik tedavisi yapılmıştır (130).

2.10.2.1. Endikasyonlar:

MTX tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, ektopik rüptür şüphesinin yüksek olduğu veya rüptür tanısı konan

olgularda ve medikal tedaviyle başarının sağlanamadığı durumlarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Acil cerrahi müdahale;

- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda,
- Ektopik rüptür veya rüptüre olmak üzere olduğunu belirten bulguların olduğu durumlarda gereklidir.

Elektif cerrahi yaklaşımlar ise;

- MTX tedavisi kontrendikeyse,
- MTX tedavisi denemiş ve başarılı olunmadıysa,
- Hastanın sterilizasyon istemi varsa
- Hidrosalpenks saptanan ve gelecekteki gebelik istemi için IVF planlanmışsa,
- İntrauterin canlı gebelik ve bareberinde heterotopik gebelik varsa cerrahi tercih edilir.

Günümüzde tanının daha erken koyulabilmesi, laparoskopi tekniklerinin gelişim göstermesi ile tubaları korumaya yönelik yaklaşımlarla konservatif cerrahi operasyonlara yönelmede artış olmuştur.

Konservatif teknik (laparoskopi, laparotomi)

- Segmenter rezeksiyon
- Lineer salpingostomi
- Sağma tekniği(milking)
- Salpingotomi

Radikal teknik (laparoskopi, laparotomi)

- Salpenjektomi
- Salpingooferektomi
- Histerektomi

2.10.2.2. Kontrendikasyonlar:

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

Hemodinamisi stabil hastalarda, cerrahi sadece tubal ektopik gebelik veya ektopik gebelik düşündürülen adneksiyel kitlenin TVUS'de net bir şekilde görülmesi durumunda yapılmalıdır. USG'de net şekilde kitlenin görülemediği durumlarda

operasyon sırasında odağın görülememesi olasıdır ve cerrahi gereksiz veya başarısız sonuçlanabilir.

2.10.2.3. Cerrahi Planlama:

Ektopik gebeliğin medikal ya da cerrahi tedavisine ilişkin karar, klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler ışığında her bir tedavinin yararları ve risklerinin tartışılmasına ve hastanın her aşamada bilgilendirilmesine dayanan bir yaklaşım ile yönetilmelidir (129). Ektopik gebeliğin tedavisinde cerrahi yaklaşım türünün seçimi; hastanın klinik durumuna, cerrahın tecrübesine ve cerrahi olanaklara bağlıdır.

Cerrahi seçenek olarak salpenjektomi (fallop tüpünün çıkarılması) veya salpingostomi (tubal gebeliği çıkarmak için tüpte insizyon yapılması ve kalan tüpün intakt bırakılması) ve laparoskopi veya laparotomi ile yapılır (131). Hastanın hemodinamik stabilitesi, cerrahın deneyimi, ektopik gebelik boyutu ve yeri uygun cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde etkilidir.

Salpingostomi veya salpenjektomi seçimi hasta ile cerrah arasında ortak kararla seçim yapılmalı ve hastanın fertilite isteği, klinik durum, her iki tubanın mevcut durumu değerlendirilmelidir. Rüptüre olmamış tubal gebeliklerde hastanın fertilite isteği varsa ve özellikle diğer tuba hasarlı ise lineer salpingostomi düşünülebilir. Fertilite istemi olmayan hastalarda kalıcı sterilizasyon için bilateral salpenjektomi uygulanabilir. Bu sayede tubal neoplazi riski de azaltılmış olur.

Salpenjektomi, ektopik gebeliğin bulunduğu tüp hasar görmüşse, kanama kontrolü sağlanamıyorsa veya salpingostomi ile çıkarmak için büyük bir gebelik ise standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Salpenjektominin diğer bir avantajı ise persistan trofoblastik hastalık için ek tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. Salpingostomide böyle bir risk bulunmakla birlikte tedavide MTX güvenli ve etkili bulunmaktadır. Bununla birlikte hasta takibinin uzaması ve bazı potansiyel morbiditelere yol açması dezavantajdır. Özellikle MTX tedavisi açısından kontrendikasyonları olan hastalarda salpenjektomi daha uygun bir seçenektir.

Laparoskopik cerrahi ektopik gebeliklerde standart yaklaşım haline gelmiştir. Pek çok ektopik gebelik, hemoperitoneum varlığında dahi, laparoskopik yaklaşım ile tedavi edilebilir. Ancak akut kanaması olan hastalarda bazı cerrahlar laparotomiye tercih etmektedir. Hasta hemodinamik olarak stabil olmadığında ve batına acilen

girilmesi gerektiğinde laparotomi tercih edilmelidir. Laparoskopiyi laparotomiye kıyasla daha zor ve tehlikeli hale getiren tüm durumlarda laparotomi tercih edilmelidir.

Laparoskopik salpingostomide operasyon süresi azalmakta, perioperatif kan kaybı azalmakta, yatış ve iyileşme süreleri kısaltmakta ve neticede maliyet de azalmaktadır.

2.10.2.4. Salpingostomi:

Lineer salpingostomi, konservatif yöntemlerden biridir. Bu işlem sırasında konsepsiyon ürünleri tüpün antimezenterik sınırından yapılan insizyon ile çıkarılır. Genellikle konsepsiyon ürünü çıkarıldığında trofoblastların dejenere olacağı düşünülse de nadiren kalmış trofoblastlar proliferasyon olarak persistan tubal gebeliğe sebebiyet verebilirler (132). Bundan dolayı postoperatif dönemde haftalık β -hCG ile salpingostomi yapılan tüm hastalar takip edilmeli ve takiplerde β -hCG seviyelerinde artış veya plato çizmesi görülmesi tubada trofoblastik doku persistansını gösterir (133). İnsizyon alanından oluşan hemorajiler, salpingostominin en fazla karşılaşılan komplikasyonudur. Kanama kontrolüne dikkat etmek önemlidir. Salpingostomi ardından insizyon, sekonder iyileşmeye bırakılır. Primer ve sekonder iyileşme karşılaştırıldığında adhezyon ve fertilite oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

2.10.2.5. Salpenjektomi:

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

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

Sterilizasyon isteminde veya over kanser riskinin azaltılması açısından hasta istemi bulunması halinde total bilateral salpenjektomi uygulanabilir.

2.10.3. Konservatif İzlem Tedavisi

Ektopik gebeliklerin görülme sıklığının artma nedenlerinden biri, daha önce hiç klinik bulgu vermeyen olguların erken tanısına bağlıdır. Bütün tubal gebelikler klinik bulgu verecek kadar ilerlemez. Bundan dolayı çok erken dönemde tespit edilmiş ektopik gebelik olgularını izleme alıp beklemek uygun bir yaklaşım olabilir. Bu izlem, klinik semptomların yakın takibi, β -hCG titrelerine bakılması ve USG ile yapılır.

Ektopik gebeliklerin %18'inin spontan rezorbe olabildiği gösterilmiştir (134). Bazal β -hCG 1000 mIU/ml altında iken ektopik gebeliklerin %90'ı tedavi olmadan geriler (135).

Stovall ve Ling tarafından bekleme kriterleri;

- Seri β -hCG titrelerinde azalma
- Ektopik gebeliğin tubada olduğunun bilinmesi
- USG'de rüptür bulgusu veya hemorajinin olmaması
- Ektopik gebelik çapının 3.5 cm'den küçük olması olarak tanımlanmıştır.

(136).

ANTI-D İZOİMMÜNİZASYONU

Ektopik gebeliği olan hastalarda fetomaternal kanama belgelenmiştir (137). Alloimmünizasyon riski bilinmemektedir bu nedenle hastanın kan grubu Rh (-) ise anti D immünglobulin yapılmalıdır.

2.11. MORTALİTE

Ektopik gebeliğe bağlı mortalitenin literatürde yıllar içinde azaldığı görülmektedir. 1980-1984 yılları arasında ABD'de 100.000 canlı doğumda 1,15 ektopik gebeliğe bağlı maternal mortalite oranı tespit edilmişken bu oran 2008'e gelindiğinde 0,48'e gerilemiştir (138). Çalışmalarda Afrika kökenli hastaların mortalite oranının 6,8 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (139). Ülkemizde yapılan iki yıllık bir zaman dilimini kapsayan çalışmada ektopik gebelik rüptürü nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen 56 hastanın tümünün iyileşip taburcu edildiği görülmüştür (140).

2.12. HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Hematopoez, kan hücrelerinin yapıldığı sürece denir. Hematopoetik hücreler sürekli olarak pluripotent kök hücrelerden üretilir ve bu hücrelerin bir kısmı unipotansiyel kök hücreler haline gelerek interlökin ve hematopoetik büyüme faktörlerinden gelen uyarılar ile kanın tüm elemanlarına farklılaşır. İnflamasyon anında vücut daha fazla bağışıklık hücresine ihtiyaç duyduğundan hematopoezde artış izlenir.

2.12.1. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI

Lökositler; lenfositler ve granülositlerdir. Granülositlerin en önemli ve kanda en sık görülen alt tipi ise nötrofillerdir. Granülositler, “doğuştan gelen” bağışıklık sistemi içerisinde sınıflandırılır. Lenfositler ise “edinilmiş bağışıklık sisteminde rol almaktadır (141).

İnflamasyonda vazodilatasyon ve salgılanan sitokinler içerisindeki lökotrien adı verilen moleküllerin etkisiyle, nötrofiller yoğun bir şekilde hasarlanmış bölgeye yer değiştirirler. İnflamatuvar yanıtın varlığı periferik kandaki nötrofil sayısının yükselmesine sebep olmaktadır (142,143,144).

İnflamasyona cevap olarak lenfositlerin sayısında azalma izlenebilmektedir. Rutinde kullanılan hemogram testi ile kolaylıkla hesaplanabilen Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) parametresi enfeksiyöz kaynaklı immün yanıtları gösterebilir. NLR değerinin hastalıklara tanı koyduruculuğu üzerinde çeşitli araştırmalar halen devam etmektedir (145,146).

2.12.2. PLATELET/LENFOSİT ORANI

Plateletler, nükleusa sahip olmayan ve kemik iliğinde megakaryositlerden üretilen hücrelerdir, kanamanın durdurulması ve hemostazın devamında rol almasının dışında inflamasyonda da önemli rol almaktadır. Nötrofil ve makrofajlara benzer şekilde, inflamasyon mekanizmasına etki edecek çeşitli sitokin üretimi ve salınımı yaparlar.

PLR, tam kan sayımında trombosit sayısı ve lenfosit sayısı birbirine bölünerek elde edilebilmektedir. Malignitelerde, sistemik enflamasyonun olduğu hastalıklarda ve enfektif süreçlerde PLR parametresinin etkilendiği görülmüştür (147,148).

PLR değerinin, FMF (Ailevi akdeniz ateşı) ve ankilozan spondilitte de enflamasyon markeri olarak kullanıldığı görülmüştür (149).

2.12.3. SİRİ

SİRİ (Systematic inflammation response index), inflamasyonla ilişkili olarak yeni geliştirilen bir biyobelirteçtir. Tam kan sayımındaki nötrofil x monosit / lenfosit şeklinde hesaplanır (150).

SİRİ, ilk kez Qi ve arkadaşları tarafından 2016 yılında geliştirilmiştir ve ileri evre pankreas kanserlerinde prognozu öngörmeye iyi bir non-invaziv bir araç olduğu gösterilmiştir ve sistematik inflamasyonun ve immün yanıtın durumunu gözlemlemek için yararlı olabileceği anlaşılmıştır (151).

2.12.4. Eozinofil Lenfosit Oranı

Eozinofillerin parazitik enfeksiyonlara karşı sitotoksik mediatörlerin salınmasında özel bir rolü olmakla birlikte, inflamatuvar reaksiyonların ve immün yanıtın düzenlenmesinde de rol oynadığı bilinmektedir. Periferik kanda eozinofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen bir orandır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu tek merkezli retrospektif çalışma Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde 27/03/2024 tarihli 010.99/2/20 sayılı etik karar onayını takiben yapıldı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen prensiplere uyuldu.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada 09/10/2015 – 07/03/2024 tarihleri arasında İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde ektopik gebelik ön tanısıyla kadın hastalıkları ve doğum kliniğine interne edilen ve vücut yüzey alanına göre 50 mg/m² tek doz MTX tedavi protokolü uygulanan 132 hasta tespit edildi. Hastaların verilerine hastane veritabanı kullanılarak tarandı. Bu hastaların tedaviye verdikleri yanıt, ek girişim veya ek doz MTX ihtiyacı, β -hCG ve hemogram parametreleri ve bu parametrelerin günlere göre değişimi tedavi etkinliği açısından değerlendirildi. Demografik veriler (yaş, parite, abortus sayısı, kilo, boy, abdominal cerrahi öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, rüya varlığı), USG'de endometrium kalınlığı ve ektopik gestasyonel kese boyutu, MTX protokolünden 48 saat önce ve MTX protokolünün ilk günü, MTX 4. gün, 7. gün ve 14.gün β -hCG değerleri, hemogram parametreleri analiz edildi. Hemogram parametrelerinden son zamanlarda prognostik faktör olarak rolü aydınlatılmaya çalışılan NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI oranları hesaplandı. Alkol veya ilaç kötü kullanımı öyküsü olanlar, hematolojik malignite veya diskrazisi olan hastalar, kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi. Tuba dışında yerleşim gösteren ektopik gebelik türleri, MTX için kontrendikasyon bulunan durumlar, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. YÖNTEM VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel

verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

MTX tedavisi uygulanan 132 hastadan 7'sinin yerleşim yerinin tubalar olmaması, 10'u ikili doz MTX protokolü uygulanması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada tubal ektopik gebeliği olup dahil edilme kriteri taşıyan 115 hasta değerlendirildi. MTX tedavisine karar verilen tüm hastalarda tek doz MTX tedavisi uygulanan 115 hastanın 71'ünde (%61,7) başarılı bulunurken, 44(%38,3) hastada başarısız bulundu. İlk doz tedavinin başarısız olduğu 15 hastada (%13) ikinci doz tedavi yeterli olurken, geri kalan 29 hastaya cerrahi operasyon kararı verildi. Bu 29 hasta arasından 26 (%22,6) hastaya salpenjektomi operasyonu ve 3(%2,6) hastaya da salpingostomi operasyonu uygulandı.

Bu çalışma grubunun demografik ve ultrasonografik özellikleri Tablo-3'te verilmiştir. Çalışmaya dahil olan hastalarda ortalama yaş 32.2 ± 6.1 olarak bulundu. Örnekleimde en geç hasta 19 ve en yaşlı hasta 48 yaşındaydı. Hastaların ortalama boyu 163.6 ± 7.2 cm, kilosu 70.4 ± 12.4 kg, BMI 26.2 ± 3.6 kg/cm² saptandı. Hastaların 72'sinde (%62.6) sigara kullanımı, 4'ünde (%3.5) RİA öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama gebelik sayıları 2.9 ± 1.7 , doğum sayıları 1.9 ± 0.9 ve abortus sayıları 1.7 ± 1.0 olarak saptandı. Hastaların 39'u (%33.9) nullipardı. 52 hastada (%45.2) abdominal cerrahi öyküsü, 12 hastada (%10.4) ektopik gebelik öyküsü mevcuttu.

Hastaların USG ile değerlendirmesinde ortalama endometrium kalınlığı 7.8 ± 4.2 mm ve ortalama ektopik odak boyutu 9.1 ± 10.1 mm olarak saptandı.

Tablo 3: Örneklem grubunun demografik ve ultrasonografik özellikleri

	Ort ±SS
Yaş (yıl)	32.2±6.1
Boy (cm)	163.6±7.2
Kilo(kg)	70.4±12.4
BMI (kg/cm²)	26.2±3.6
Sigara Kullanımı Olan	72 (62.6)
Ria Öyküsü	4 (3.5)
Gravida	2.9±1.7
Parite	1.9±0.9
Abortus	1.7±1.0
Yaşayan	1.6±1.1
Nulliparite	39 (33.9)
Abdominal Cerrahi Öyküsü	52 (45.2)
Ektopik Gebelik öyküsü	12 (10.4)
Endometrium Kalınlığı (mm)	7.8±4.2
Gestasyonel Kese Boyutu (mm)	9.1±10.1

Ort±SS veya Hasta(yüzde) olarak verilmiştir.

Bu çalışma grubundaki hastalarda tek doz MTX tedavisinin başarılı ve başarısız olduğu gruplarda demografik ve ultrasonografik özellikler karşılaştırıldı. (Tablo 4)

Tek doz MTX tedavisi başarılı olan ve başarısız olan grup arasında yaş(p=0.793), boy(p=0.72), kilo(p=0.24) ve BMI(p=0.399) arasında anlamlı fark bulunmadı, grupların belirtilen özellik açısından benzer olduğu izlendi (p>0,05). (Tablo 4)

Her iki grup arasında RİA varlığı, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, grupların belirtilen özellik açısından benzer olduğu izlendi (p>0,05). (Tablo 4)

Tek doz MTX tedavisi başarısız olan grupta başarılı olan gruba göre sigara kullanımı(p=0,031), abdominal cerrahi öyküsü(p=0,049), ektopik gebelik öyküsü anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,032). (Tablo 4)

İki grup arasında USG’de değerlendirilen endometrium kalınlığı benzer ($p>0,05$) izlenirken; ekstrauterin gestasyonel kese boyutu tek doz MTX tedavisinin başarısız olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). (Tablo 4)

Tablo 4: Tek doz MTX’in başarılı ve başarısız olduğu gruplarda demografik ve ultrasonografik özelliklerin karşılaştırılması

	Başarılı	Başarısız	p değeri
Yaş (yıl)	31.9±5.8	32.6±6.6	0.793
Boy (cm)	163.3±7.3	164.1±7.2	0.72
Kilo(kg)	69.4±11,8	71.9±13.4	0.24
BMI (kg/cm²)	26.0±3.5	26.6±3.9	0.399
Sigara Kullanımı Olan	39 (%54.9)	33(%75)	0.031
Ria Öyküsü	1 (%1.4)	3 (%6.8)	0.156
Gravida	2.8±1.7	3.1±1.6	0.258
Parite	2.0±1.0	1.8±0.8	0.183
Abortus	1.8±0.7	1.5±1.2	0.117
Yaşayan	1.6±.2	1.5±1.0	0.263
Nulliparite	28 (%39.4)	11 (%25)	0.112
Abdominal Cerrahi Öyküsü	27 (%38)	25 (%56.8)	0.049
Ektopik Gebelik öyküsü	4 (%5,6)	8 (%18.2)	0.032
Endometrium Kalınlığı (mm)	8.0 ±3.9	7.4±4.5	0.381
Gestasyonel Kese Boyutu (mm)	6.5±8.7	13.3±10.7	0.001

Tablo-5’te MTX günlerine göre hemogram parametreleri ve β -hCG düzeyleri verildi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların MTX uygulanmadan 48 saat önce, MTX 1, 4, 7 ve 14. günlerde bakılan hemoglobin değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. NLR ve SIRI değerinin MTX protokolü uygulanması ardından azalma eğiliminde olduğu izlendi. β -hCG seviyesinin de MTX 4. günün ardından azaldığı izlendi. Bu azalma, tedaviye yanıt olarak değerlendirildi. (Tablo 5)

Tablo 5: MTX Günlerine göre hemogram parametreleri ve HCG düzeyleri

	MTX 48 Saat Önce	MTX Günü	MTX Sonrası 4.Gün	MTX Sonrası 7.Gün	MTX Sonrası 14.Gün
HGB(g/dl)	12.11±0.96	11.91±1.14	11.63±1.05	11.76±1.15	11.81±1.13
NEU(10³/uL)	5.48±2.24	5.12±1.98	4.74±2.07	4.62±2.09	4.56±1.77
LYM(10³/uL)	2.29±0.90	2.15±0.71	1.97±0.70	1.86±0.65	1.96±0.54
MON(10³/uL)	4.21±33.21	0.58±0.26	0.35±0.16	0.44±0.18	0.48±0.20
EOZ(10³/uL)	0.10±0.08	0.14±0.12	0.13±0.10	0.13±0.07	8.21±38.54
PLT(10³/uL)	257.37±66.52	255.41±62.00	244.58±51.66	288.53±302.42	266.07±80.30
NLR	2.01±2.12	2.73±2.91	1.95±2.73	1.60±2.36	1.01±1.50
PLR	91.27±68.78	124.77±56.39	90.99±85.21	102.28±221.87	56.34±75.49
ELR	0.02±0.03	0.03±0.06	0.02±0.05	0.02±0.04	0.71±7.50
ENLR	0.09±0.20	0.17±0.33	0.10±0.27	0.09±0.20	1.60±16.50
SIRI	1,52±0,97	1.43±0.98	0.64±0.91	0.64±0.95	0.50±0.83
HCG(mIU/mL)	1303.01±2140.82	1307.29±2097.19	1236.03±2054.06	975.22±1671.05	207.58±489.84

Tek doz MTX başarısız olan grupta MTX uygulanmadan 48 saat önce bakılan NLR değerinin 3,12±2,61 ile başarılı olan gruptan daha yüksek olduğu izlendi. PLR, ELR, ENLR oranları benzer izlendi. SIRI değerinin başarısız olan grupta 1,70±1,17 ile daha yüksek olduğu izlendi. Aynı şekilde başvuru anında ölçülen β -hCG değerinin de başarısız olan grupta başarılı olan gruptan daha yüksek olduğu izlendi. Ancak her iki grup arasında hemogram parametrelerinde ve β -hCG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6: MTX yapılmadan 48 saat önceki hemogram parametreleri ve HCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması

	MTX 48 Saat Önce		
	Tek doz MTX Başarılı	Tek Doz MTX Başarısız	p
HGB(g/dL)	12,29±0,92	12,17±1,05	0,552
NEU(10 ³ /uL)	5,23±1,77	5,98±2,54	0,093
LYM(10 ³ /uL)	2,21±0,69	2,33±1,03	0,509
MON(10 ³ /uL)	0,56±0,18	0,58±0,20	0,557
EOZ(10 ³ /uL)	0,12±0,10	0,11±0,85	0,509
PLT(10 ³ /uL)	262,36±75,83	263,65±50,36	0,921
NLR	2,62±1,78	3,12±2,61	0,269
PLR	129,07±49,61	128,00±49,93	0,912
ELR	0,02±0,04	0,02±0,04	0,841
ENLR	0,15±0,23	0,15±0,26	0,986
SIRI	1,39±0,76	1,70±1,17	0,093
HCG(mIU/mL)	1155,10±1677,67	1541,65±2733,90	0,402

MTX protokolünün uygulandığı gün bakılan hemogram parametreleri ve β -hCG değeri, tek doz MTX tedavisinin başarılı ve başarısız olduğu gruplarda karşılaştırıldı. (Tablo 7) Her iki grup arasında hemogram parametrelerinde ve β -hCG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 7: MTX günü hemogram parametreleri ve HCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması

	MTX Günü		
	Tek doz MTX Başarılı	Tek Doz MTX Başarısız	p
HGB(g/dL)	11,95±1,10	11,84±1,19	0,612
NEU(10 ³ /uL)	5,06±1,86	5,21±2,16	0,700
LYM(10 ³ /uL)	2,12±0,76	2,17±0,63	0,718
MON(10 ³ /uL)	0,55±0,21	0,62±0,35	0,258
EOZ(10 ³ /uL)	0,14±0,11	0,17±0,13	0,373
PLT(10 ³ /uL)	256,74±68,56	253,40±51,28	0,784
NLR	2,61±1,44	2,98±3,58	0,455
PLR	133,59±55,25	125,71±43,41	0,406
ELR	0,03±0,04	0,03±0,07	0,600
ENLR	0,16±0,24	0,20±0,44	0,568
SIRI	1,41±0,82	1,61±1,11	0,297
HCG(mIU/mL)	1155,34±1712,76	1552,47±2604,84	0,326

MTX protokolünün 4. Gününde tek doz MTX tedavisi başarılı ve başarısız olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). MTX 4.günü ölçülen β -hCG değerinin ise başarısız olan grupta başarılı olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi($p=0.017$). (Tablo 8)

Tablo 8: MTX 4.günü hemogram parametreleri ve HCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması

	MTX 4. Günü		
	Tek doz MTX Başarılı	Tek Doz MTX Başarısız	p
HGB(g/dL)	11,74 $\pm$ 0,99	11,48 $\pm$ 1,12	0,314
NEU(10^3 /uL)	4,56 $\pm$ 2,10	4,98 $\pm$ 2,01	0,390
LYM(10^3 /uL)	1,96 $\pm$ 0,65	1,98 $\pm$ 0,78	0,921
MON(10^3 /uL)	0,32 $\pm$ 0,16	0,37 $\pm$ 0,16	0,250
EOZ(10^3 /uL)	0,13 $\pm$ 0,8	0,14 $\pm$ 0,12	0,934
PLT(10^3 /uL)	243,33 $\pm$ 55,33	246,21 $\pm$ 47,23	0,810
NLR	2,93 $\pm$ 3,04	3,17 $\pm$ 2,71	0,727
PLR	136,86 $\pm$ 50,00	147,37 $\pm$ 79,43	0,515
ELR	0,02 $\pm$ 0,3	0,03 $\pm$ 0,08	0,565
ENLR	0,12 $\pm$ 0,20	0,18 $\pm$ 0,42	0,464
SIRI	0,90 $\pm$ 0,87	1,11 $\pm$ 1,09	0,397
HCG(mIU/mL)	873,41 $\pm$ 1733,80	1817,90 $\pm$ 2391,86	0,017

MTX protokolünün 7. Gününde tek doz MTX tedavisi başarısız ve başarılı gruplar arasında bakılan hemogram parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 9)

MTX 7. günü ölçülen β -hCG değerinin ise başarısız olan grupta başarılı olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi($p=0.001$). (Tablo 9)

Tablo 9: MTX 7.günü hemogram parametreleri ve HCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması

	MTX 7. Günü		
	Tek doz MTX Başarılı	Tek Doz MTX Başarısız	p
HGB(g/dL)	11,76±1,07	11,75±1,21	0,969
NEU(10³/uL)	4,01±1,48	5,04±2,40	0,054
LYM(10³/uL)	1,85±0,59	1,87±0,69	0,869
MON(10³/uL)	0,42±0,19	0,45±0,17	0,662
EOZ(10³/uL)	0,14±0,07	0,13±0,07	0,816
PLT(10³/uL)	251,11±69,59	317,40±398,01	0,340
NLR	2,37±1,19	3,50±3,11	0,080
PLR	150,63±75,63	226,41±361,48	0,242
ELR	0,031±0,046	0,039±0,046	0,511
ENLR	0,12±0,19	0,18±0,29	0,300
SIRI	1,03±0,85	1,35±1,09	0,200
HCG(mIU/mL)	550,94±1281,79	1626,43±1980,06	0,001

MTX protokolünün 14. Gününde bakılan hemogram parametrelerinde MTX protokolü başarılı ve başarısız olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 10)

Aynı şekilde MTX günü ölçülen β -hCG değerinin de başarısız olan grupta başarılı olan gruptan daha yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı izlendi ($p>0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10: MTX 14.günü hemogram parametreleri ve HCG ile tek doz MTX başarısının karşılaştırılması

	MTX 14. Günü		
	Tek doz MTX Başarılı	Tek Doz MTX Başarısız	p
HGB(g/dL)	11,99±1,01	11,58±1,24	0,235
NEU(10 ³ /uL)	4,43±1,41	4,71±2,15	0,606
LYM(10 ³ /uL)	2,09±0,54	1,78±0,48	0,051
MON(10 ³ /uL)	0,50±0,22	0,44±0,16	0,315
EOZ(10 ³ /uL)	0,15±0,53	0,18±0,13	0,339
PLT(10 ³ /uL)	280,00±65,52	249,74±93,93	0,218
NLR	2,20±0,84	2,81±1,76	0,158
PLR	133,46±44,53	143,28±59,49	0,534
ELR	0,031±0,015	0,045±0,607	0,329
ENLR	0,09±0,14	0,13±0,16	0,323
SIRI	1,07±0,52	1,39±1,20	0,258
HCG(mIU/mL)	135,55±371,50	323,20±624,04	0,063

NLR değeri tek doz MTX protokolünün başarısız olduğu grupta bakılan günlerde daha yüksek seviyede bulundu. Günlere göre NLR oranındaki değişim yüzdesi değerlendirildiğinde MTX 48 saat önce bakılan değer ile MTX 1.gün, MTX 1. Ve 4. Gün arası, MTX 4.ve 7. Gün arası ve MTX 7. Ve 14. Gün arasında bakılan değişimlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0.05). MTX tedavisinin başarılı olduğu grupta MTX uygulanma günü ile 7.gün arasında NLR %2’lik düşüş göstermiş, başarısız olan grupta ise %50’lik artış izlenmiştir (p=0.03). (Tablo 11)

Tablo 11: NLR değişimin MTX başarısı ile lişkinsinin değerlendirilmesi

NLR	Tek doz MTX başarılı	Tek doz MTX başarısız	p
MTXten 48 saat önce-mtx günü arasındaki değişim (%)	1,20±1,28	1,21±1,55	0,96
Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki değişim (%)	1,18±0,94	1,46±1,86	0,44
MTX 4.günü ile 7.günü arasındaki değişim (%)	1,00±0,59	1,41±0,95	0,08
MTX yapılma günü- 7.günü arasındaki değişim (%)	0,98±0,51	1,50±1,11	0,03
MTX 7.günü ile MTX 14.günü arasındaki değişim (%)	0,92±0,93	1,03±,53	0,48

PLR değerinin günlere göre değişim yüzdesi değerlendirildiğinde MTX protokolü başarılı ve başarısız grup arasında yalnızca MTX 7. Ve 14. Günler arasında PLR başarılı grupta %18’lik düşüş gösterirken, başarısız grupta %18’lik artış izlenmiştir (p=0.02); diğer günlerde bakılan değişimlerde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 12)

Tablo 12: PLR değişimin MTX başarısı ile lişkinsinin değerlendirilmesi

PLR	Tek doz MTX başarılı	Tek doz MTX başarısız	p
MTXten 48 saat önce-mtx günü arasındaki değişim (%)	1,84±5,43	1,09±0,50	0,35
Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki değişim (%)	1,03±0,31	1,10±0,39	0,41
MTX 4.günü ile 7.günü arasındaki değişim (%)	1,15±0,32	1,17±0,38	0,79
MTX yapılma günü- 7.günü arasındaki değişim (%)	1,18±0,43	1,61±1,99	0,23
MTX 7.günü ile MTX 14.günü arasındaki değişim (%)	0,82±0,28	1,18±0,51	0,02

ELR, ENLR ve SIRI değerinin günlere göre değişim yüzdesi değerlendirildiğinde MTX protokolü başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 13, 14, 15)

Tablo 13: ELR değişimin MTX başarısı ile lişkinsinin değerlendirilmesi

ELR	Tek doz MTX başarılı	Tek doz MTX başarısız	p
MTXten 48 saat önce-mtx günü arasndaki değişim (%)	1,28±0,86	2,22±2,58	0,12
Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki değişim (%)	1,21±1,17	0,88±0,48	0,32
MTX 4.günü ile 7.günü arasındaki değişim (%)	1,12±0,54	2,35±2,60	0,21
MTX yapılma günü- 7.günü arasındaki değişim (%)	1,36±1,00	1,43±1,18	0,86
MTX 7.günü ile MTX 14.günü arasındaki değişim (%)	1,42±0,68	1,34±0,77	0,88

Tablo 14: ENLR değişimin MTX başarısı ile lişkinsinin değerlendirilmesi

ENLR	Tek doz MTX başarılı	Tek doz MTX başarısız	p
MTXten 48 saat önce-mtx günü arasndaki değişim (%)	1,16±0,68	3,26±8,15	0,23
Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki değişim (%)	1,40±2,30	0,82±0,36	0,33
MTX 4.günü ile 7.günü arasındaki değişim (%)	0,89±0,46	1,94±1,85	0,14
MTX yapılma günü- 7.günü arasındaki değişim (%)	1,01±0,74	1,29±0,84	0,37
MTX 7.günü ile MTX 14.günü arasındaki değişim (%)	1,45±0,89	0,79±0,51	0,25

Tablo 15: SIRI değişimin MTX başarısı ile lişkinsinin değerlendirilmesi

SIRI	Tek doz MTX başarılı	Tek doz MTX başarısız	p
MTXten 48 saat önce-mtx günü arasndaki değişim (%)	1,08±0,77	1,44±2,43	0,41
Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki değişim (%)	0,83±0,89	1,03±1,50	0,51
MTX 4.günü ile 7.günü arasındaki değişim (%)	1,36±1,01	1,77±1,36	0,24
MTX yapılma günü- 7.günü arasındaki değişim (%)	0,78±0,57	1,13±0,95	0,08
MTX 7.günü ile MTX 14.günü arasındaki değişim (%)	1,19±0,82	1,03±0,56	0,55

MTX protokolüne başlanmadan 48 saat önce ve MTX protokolünün başlandığı gün bakılan β -hCG değerlerinde MTX başarılı grupta %0,4'lük bir artış izlenirken, başarısız grupta %4,5'lik bir artış izlendi, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$)Tablo 16).

MTX protokolünün uygulandığı gün ve 4.gün bakılan β -hCG değerlerinde MTX başarılı grupta %22,45 'lik düşme izlenirken, başarısız grupta %16,78'lik artış izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$)(Tablo 16).

MTX protokolünün 4.ve 7.günü bakılan β -hCG değerlerinde MTX başarılı grupta %50,77'lik düşme izlenirken, başarısız grupta bu düşüş %8,33 ile sınırlı kalmış ve aradaki fark anlamlı bulundu($p=0.0001$) (Tablo 16).

MTX protokolünün uygulandığı gün ve 7.günü bakılan β -hCG değerlerinde MTX başarılı grupta %54,15'lik düşme izlenirken, başarısız grupta bu düşüş %13,63 olarak izlendi ve aradaki fark anlamlı bulundu($p=0.0001$) (Tablo 16).

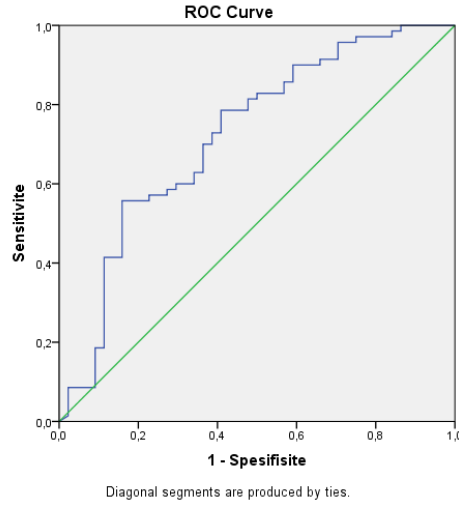
MTX protokolünün 7.ve 14. günlerinde bakılan β -hCG değerlerinde MTX başarılı grupta da (%82,36) başarısız grupta da (%81,63) benzer oranda düşme izlendi, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: HCG değişimin MTX başarısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi

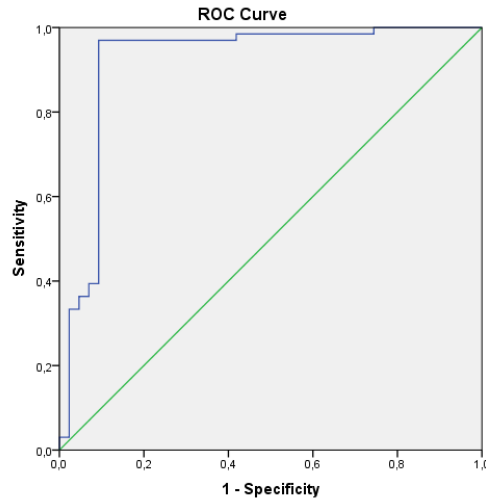
HCG	Tek doz MTX başarılı	Tek doz MTX başarısız	p
MTXten 48 saat önce ile MTX günü arasındaki değişim (%)	0,40 $\pm$ 17,59	4,55 $\pm$ 26,44	0,365
Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki değişim (%)	-22,45 $\pm$ 41,72	16,78 $\pm$ 52,76	0,0001
MTX 4.günü ile 7.günü arasındaki değişim (%)	-50,77 $\pm$ 27,13	-8,33 $\pm$ 26,45	0,0001
MTX yapılma günü- 7.günü arasındaki değişim (%)	-54,15 $\pm$ 37,67	-13,63 $\pm$ 63,60	0,0001
MTX 7.günü ile MTX 14.günü arasındaki değişim (%)	-82,36 $\pm$ 14,58	-81,63 $\pm$ 20,84	0,841

Tek doz MTX protokolünün günlere göre β -hCG değişimi ROC analizi ile değerlendirildi. Ektopik gebelik tedavisinde kullanılan MTX'in tek doz kullanımı sonrası izlenen hasta grubunda yapılan tek doz MTX günü ve 4.günüdeki β -hCG

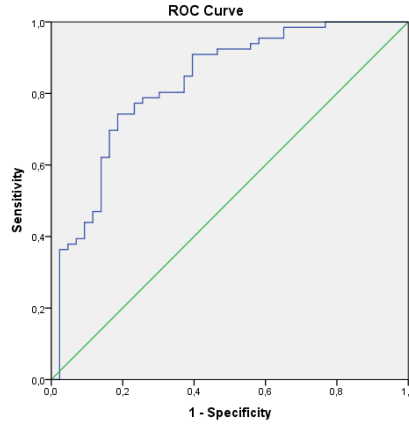
değişiminin (AUC:0,72, %95 GA: 0,62-0,82, $p<0,001$) (Şekil 11), MTX 4 ila 7.günündeki β -hCG değişiminin (AUC:0,91, %95 GA:0,85-0,95, $p<0,001$) (Şekil 12) ve MTX günü ve MTX 7.günü β -hCG değerlerindeki değişimin (AUC:0,82, %95 GA: 0,74-0,90, $p<0,001$) (Şekil 13) tek doz MTX başarısını ön görmede tanısal değeri olduğu görüldü. (Tablo 17)



Şekil 13: Mtx yapılma günü- 4.günü arasındaki HCG değişimi için ROC analiz grafiği



Şekil 14: MTX 4.günü ile 7.günü arasındaki HCG değişimi için ROC analiz grafiği



Şekil 15: MTX yapılma günü- 7.günü arasındaki HCG değişimi için ROC analiz grafiği

Bu çalışmada MTX uygulama günü ile MTX 4. Gün bakılan β -hCG değerlerinin arasındaki %17,81 lik azalmanın, MTX başarısını öngörmeye sensitivitesi %56, spesifite %84, Pozitif prediktif değeri %84,8, negatif prediktif değeri %54,4 olarak saptandı. (Tablo 17)

MTX 4 .ve 7. günü bakılan β -hCG değerleri arasındaki %14,53'lük azalmanın MTX başarısını öngörmeye sensitivitesi %97, spesifitesi %91, pozitif prediktif değeri %94,4 ve negatif prediktif değeri %95,1 olarak saptandı. (Tablo 17)

MTX 0. Ve 7. günler bakılan β -hCG değerleri arasındaki %23,4'lük azalmanın MTX başarısını öngörmeye sensitivitesi %78, spesifitesi %74, pozitif prediktif değeri %82,5 ve negatif prediktif değeri %88,2 olarak saptandı. (Tablo 17)

Tablo 17: β -hCG değişimlerinin tek doz MTX başarısını öngörmesinin değerlendirilmesi

	HCG Değişim (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
HCG0-4	-17,81	56	84	84,8	54,4
	5,43	79	59	75,3	63,4
HCG4-7	-14,53	97	91	94,4	95,1
	-23,40	78	74	82,5	88,2
HCG7-14	-4,06	90	60	78,1	81,3

PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Ektopik gebelik, maternal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir (152). Gebeliğin ilk üç ayında görülen anne ölümlerinin %75'ten fazlası, tüm anne ölümlerinin ise %9-13 'ü ektopik gebelik ile ilişkilidir. Hastaneye başvurulardaki artış, günümüzde teknolojiye ilerlemelerle beraber erken tanı yöntemlerinin gelişmesi, cinsel ilişki yaşının düşmesi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların görülme sıklığının artması, risk faktörlerindeki artış ve YÜT'lerindeki artışla beraber son zamanlarda ektopik gebeliğin görülme sıklığı da artmıştır (153).

Ektopik gebelik yönetimi, hastanın mevcut klinik durumuna, olanaklara, cerrahın deneyimine, ektopik gebeliğin odağına ve hastanın fertilité istemine göre medikal veya cerrahi tedavi olarak değişebilmektedir. Dünya genelinde medikal tedavide en sık kullanılan ajan MTX'dir. Ektopik gebelik tedavisi dışında romatoid artrit, psöriazis ve malignitelerde de kullanılabilen DNA sentezini dihidrofolat redüktazı inhibe ederek önleyen bir folik asit antagonistidir (154). Ruptüre olmamış ve erken dönemde ektopik gebelik tanısı alan çoğu hasta MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. MTX, malign hücreler, barsak mukozası, solunum epiteli, trofoblastik dokular gibi aktif olarak bölünen hücreler üzerinde etki gösterir. Farklı doz tedavi rejimleri uygulanabilmektedir. MTX düşük dozda uygulandığında yan etkisi daha az izlenmektedir. MTX tedavisi sırasında hastalar hospitalize edilir ve yakın vital ve laboratuvar takibine başlanır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde β -hCG takibinden yararlanılır. MTX'in varsayılan etkisi, hücre proliferasyonunun azaltılması, endojen adenozin salınımının arttırılması, T hücre apoptozunun arttırılması, hücresel adezyon modellerinin ekspresyonunun değiştirilmesi ve sitokinlerin üretimi üzerindeki etki dahil birçok etki yoluyla gerçekleşir. Ektopik gebelik sadece medikal tedavi ile sekelsiz tedavi edilebiliyorken tubal kayıpla sonuçlanabilen cerrahi girişimlere ihtiyaç duyulabilmekte hatta mortal seyredebilmektedir. Bu sebeple ektopik gebeliğin tedavisinde sıkça kullanılan MTX'in başarısını etkileyen faktörleri tespit ederek, tedavi başarısını öngörebilmek, cerrahi gereken hastalarda geç kalınmaması açısından önemlidir. Bu çalışmada tek doz MTX uygulanan hastalarda tedavinin başarısını öngörmeye β -hCG değerinin yanında başka laboratuvar parametrelerinin faydalı olup olamayacağı, risk faktörlerinin ve USG'de

saptanan endometrium kalınlığı ve ektopik gestasyonel kese boyutunun başarıyı öngörme üzerinde etkisinin değerlendirilmesi, ektopik gebeliğin patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen her gebeden, interne edilen her hastadan istenen rutin kan tetkiklerinde bakılan hemogram parametrelerinden elde edilen ve günümüzde birçok hastalığın, kanserlerin prognozunda kullanılan NLR, PRL, ELR, ENLR, SIRI oranları gibi inflamasyon markerlarının tedavi başarısını öngörmeye yeri olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı. Bu değerler araştırılırken hasta bakım maliyetlerine yük getirmemesi, tedavi izleminde destekleyici bulgu saptanması amaçlandı.

Ektopik gebelik riskinin, yaşın artmasıyla daha çok risk faktörüne maruz kalınmasıyla ilgili olarak artış gösterdiği görülmüştür. Bütün ırklarda, ektopik gebelik insidansı yaşla beraber artar ve 35-44 yaş aralığındaki kadınlarda 15-24 yaş aralığındaki kadınlara oranla risk 3-4 kat daha fazladır (155). Mirbolouk ve ark.'ın çalışmasında yaş faktörünün MTX tedavisi başarılı ve başarısız gruplar arasında benzer olduğu izlenmiştir (156). Pulatoğlu ve ark.'ın yaptığı çalışmada yaş ortalaması $30,6 \pm 5,8$ bulunmuş olup MTX tedavisi ile maternal yaş arasında korelasyon saptanmamıştır (174). Buna karşın Panti ve ark. çalışmalarında ortalama yaşı 26.8 ± 5.0 olarak bulmuş, MTX başarısının maternal yaşla beraber azaldığını saptamışlardır (157). Bu çalışmada ise hastaların ortalama yaşı 32.2 ± 6.1 bulunmuş ve yaş faktörünün tek doz MTX başarısı üzerinde etkisi izlenmemiştir.

Mirbolouk ve ark. çalışmalarında abortus sayısının MTX başarısını olumsuz etkileyebileceğini ancak gravida sayısının tedaviye etkisinin olmadığını saptamışlardır (156). 2020 yılında Zhang ve ark.'ın çalışmasında bu parametrelerin MTX tedavisi başarısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (158). 2015 yılında Alsammani ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada da birçok başka çalışmayla benzer olarak doğum ve abort sayıları arasındaki farkların MTX başarısına etkisi saptanmamıştır (159). Bu çalışmada da benzer şekilde gebelik, doğum ve abort sayısının MTX tedavi başarısını etkilemediği saptanmıştır.

2003 'de Nazac ve ark.'ın MTX'in başarısını etkileyen faktörleri araştırdıkları bir çalışmada (160) geçirilmiş tubal operasyonların tedaviyi etkilemediğini saptamışlardır. Okçu ve ark. tarafından 2017'de yayınlanan çalışmada da abdominal cerrahi öyküsünün MTX tedavisi başarılı ve başarısız gruplar arasında benzer olduğu

gösterilmiştir (161). Bu çalışmada ise geçirilmiş abdominal cerrahilerin MTX tedavi başarısını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır ($p=0.049$).

2015 yılında Mirbolouk ve ark. tarafından yapılan çalışmadan geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün MTX başarısına etkisinin olmadığı izlenmiştir (156). Benzer şekilde Okçu ve ark.'ın yaptığı çalışma da geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün MTX tedavi başarısı üzerinde etkisi gösterilememiştir (161). Fakat 2004'de Lipscomb ve ark. yaptıkları çalışmada geçirilmiş ektopik gebeliğin MTX tedavi başarısını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır ($p=0.0004$) (162). Bu çalışmada da benzer şekilde ektopik gebelik öyküsünün MTX tedavi başarısını düşüren faktörlerden biri olduğu bulunmuştur ($p=0.032$).

Diğer bir değişken ise sigara kullanımıdır. Sigaranın hem tubal motiliteyi değiştirerek hem de ektopik implantasyon için elverişli bir tubal ortam yaratarak tubal ektopik gebeliğe yol açtığı düşünülmektedir (163). Gnisci ve ark. 2013 yılında yayınladıkları çalışmada (164), Seyfettinoglu ve ark.'ın çalışmasına benzer şekilde sigara kullanımının MTX başarısını etkilemediği gösterilmiştir (165). Bu çalışmada ise ektopik gebelik riskini arttıran sigara kullanımının MTX tedavi başarısını düşürdüğü gösterilmiştir ($p=0.031$).

Çam ve ark. RİA varlığının MTX tedavi başarısına etkisini değerlendirmiş ve anlamlı etkisi saptanmamıştır (166). Benzer şekilde bu çalışmada da başarılı ve başarısız grup arasında RİA açısından anlamlı fark izlenmemiştir. RİA'nın MTX tedavisi üzerindeki etkisini değerlendiren başka çalışmaya ulaşılamamıştır.

Endometrial kalınlığın da tedavi başarısını etkileyen faktörlerden biri olabileceği düşünülerek birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Levine ve ark.'ın 2021 yılında yayınlanan çalışmasında endometrium kalınlığı arttıkça MTX tedavi başarısının azaldığı saptanmıştır (167). 2023 yılında Pek ve ark.'ın ülkemizde yapılan çalışmasında (168) MTX 'in başarısız olduğu hasta grubunda ortalama endometrial kalınlık 13 mm, başarılı grupta ise ortalama değer 7 mm olarak bulunmuştur ($p<0.001$). 2005 yılında Takacs ve ark. tarafından yapılan çalışmada (170) yakın ektopik odak boyutlarına sahip olan FKA saptanmayan, yakın bhCG titrelerine sahip 73 hasta incelenmiş ve endometrial kalınlığı 12 mm'den fazla ölçülen 13 hastada MTX başarısızlığı daha yüksek oranda görülmüştür ($p<0.01$). 2004 yılında Costa Soares ve arkadaşlarının 38 kişiyi dahil ederek yapmış olduğu çalışmada MTX tedavisi

başarısızlıkla sonuçlanmış hasta grubunda endometrial kalınlık ortalaması 11.7 mm, başarılı sonuçlanmış hasta grubunda ise endometrial kalınlık ortalaması 6.4 mm olarak bulunmuştur ($p<0.01$) (171). Birçok çalışmada MTX tedavisinin başarısını endometrial kalınlığın etkilediği gösterilse de bu çalışma da dahil birkaç çalışmada MTX tedavisi başarısına endometrial kalınlığın etkisinin olmadığı gösterilmiştir. 2007 'de Lim ve ark., MTX tedavi başarısına endometrial kalınlığın etkisinin olmadığını göstermiştir (169).

Gnisci ve ark. tarafından yapılan çalışmada ektopik kitlenin boyutu arttıkça başarısızlık oranlarının da arttığını, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir (164). Alsammani ve ark.'ın 2015 yılında yayınlanan çalışmasında (159) 3.5 cm üzerindeki adneksiyal kitle varlığında MTX tedavi başarısında anlamlı bir düşüş görülmüştür ($p=0.003$). Ektopik gebelikte adneksiyal kitle boyutunun MTX başarısına etkisi olduğu genel kabul gören bir görüş olsa da aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Lipscomb ve ark.'ın 1999'da yayınlanan çalışmasında (172) ve Yine Pulatoğlu ve ark.'nın çalışmasında da (159) adneksiyal kitle boyutunun MTX tedavisi başarısına etkisi olmadığı görülmüştür. 2021 yılında Mitsui ve ark., yaptıkları çalışmayla sezaryen skar gebeliğinde MTX tedavisinin başarısında gebelik kesesi boyutunun 10.4 mm altında tedavi başarısının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (173). Bu çalışmada ise MTX başarısızlığında ektopik gestasyonel kese boyutunun etkisi olabileceği görülmüş ve başarılı grupta ektopik gestasyonel kese boyutu ortalama 6.5 ± 8.7 mm iken başarısız grupta 13.3 ± 10.7 mm saptanmıştır ($p=0.001$).

Çalışmada hastaların β -hCG değerleri incelendi. Nazac ve ark. tarafından yapılan çalışmada β -hCG <1000 mIU/ml olması daha yüksek MTX başarısı ile ilişkilendirilmiştir ($p=0.03$) (160). Lipscomb ve ark. tubal ektopik gebelikte yüksek β -hCG konsantrasyonunun, tek doz MTX protokolü ile tedavinin başarısızlığı ile ilişkili en önemli faktör olduğunu öne sürmüştür (172). 2016 yılında Doğan ve arkadaşları da tedavinin ilk günü bakılan β -hCG konsantrasyonunun tedavinin başarılı olduğu hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük seviyede olduğunu çalışmalarında göstermiştir (175). Tedavisi başarılı olan grupta ortalama ilk gün β -hCG değeri 2116 mIU/ml, 4.gün β -hCG değeri 2062 mIU/ml iken MTX tedavisi başarısız sonuçlanmış grupta ilk gün ortalama β -hCG değeri 4178 mIU/ml ve 4. Gün 4935 mIU/ml olarak

bulunmuştur ($p < 0.0001$) . Tawfig ve ark. ektopik gebeliğin MTX tedavisi sonrası tedavi başarısızlığını öngören değişkenleri belirleme amacıyla yaptıkları çalışmada β -hCG konsantrasyonunun 4000 I/U altında olmasının medikal tedavi için önemli bir sınır olduğunu belirtmiştir (176). Nguyen ve ark.'ın çalışmasında (200) MTX tedavisinden sonraki 0. ve 4. günler arasındaki β -hCG seviyesi değişikliklerinin klinik önemi ve öngörücü değeri olduğunu, bu günlerde β -hCG düzeylerinin düşmesinin tedavi başarısı için yüksek oranda öngörücü olduğunu belirtmiş ve başlangıçta bakılan değere göre 4. gün β -HCG değerinde düşme izlenmesi halinde başarı oranı %100 saptanırken, artma olması halinde başarı oranı %61 şeklinde raporlanmıştır (200). Skubisz ve ark. 45 ektopik gebelik tanılı hastayla yaptıkları retrospektif çalışmada başlangıç β -HCG değerine göre 4. gün değerinde yükselme var ise %42 başarılı, düşme var ise %88 başarılı olduğu raporlamıştır (177). Agostini ve ark. çalışmasında ise 1. gün ve 4. gün β -HCG değerleri arasında $\geq$ %20 düşüş izlenmesi halinde başarı %97 bulunmuştur (194). Fakat bu çalışmada birden fazla kez MTX uygulanmış olması başarısızlık olarak kabul edilmemiştir ve sonuçların olduğundan yüksek bulunmasına yol açmıştır. Çelik ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde başlangıç değerine göre 4. Gün β -hCG değerinde düşüş izlenmesi tedavinin başarılı olduğunu gösteren en önemli kriter olarak saptanmıştır (178). Bu çalışmada da hastaneye başvuru sırasında, MTX tedavisine başlanan günde ve MTX tedavisinin 4. Ve 7. gününde β -hCG değerlerine bakıldığında; tek doz MTX tedavisinin başarılı sonuçlandığı hasta grubunda β -hCG değerlerinin her dört gün için de anlamlı olarak daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). MTX uygulama günü ile MTX 4. Gün bakılan hCG değerlerinin arasındaki %17,81 lik azalma, MTX başarısını öngörmede sensitivitesi %56, spesifite %84, Pozitif prediktif değeri %84,8, negatif prediktif değeri %54,4 olarak saptanmıştır.

MTX 4 .ve 7. günü bakılan hCG değerleri arasındaki %14,53'lük azalmanın MTX başarısını öngörmedeki sensitivitesi %97, spesifitesi %91, pozitif prediktif değeri %94,4 ve negatif prediktif değeri %95,1 olarak saptanmıştır. Literatürde incelenen her çalışma ile saptanan bu bulguların benzer sonuçlara ulaştığı görülmüştür.

Uygun ektopik gebelik vakalarında endike olan MTX tedavisinin etkinliğini izlemde β -hCG değerinin düşüşü izlenir ve β -hCG değerlerinin MTX 4.günden 7.güne %15 ve üzerinde düşüş izlenmesi hala tedavi izlemde en önemli laboratuvar

bulgusu olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda inflamatuvar markerların birçok hastalıkta olduğu gibi ektopik gebelikte MTX tedavi başarısını öngörmedeki yeri de aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Ektopik gebelikte hem inflamasyon bölgesinde hem de sistemik dolaşımda inflamatuvar sitokin seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (164). İnflamatuvar sinyal mekanizmaları (sitokinler, kemokinler ve integrinler tarafından yönlendirilen lökositler) da embriyonun implantasyon bölgesine yönlendirilmesinde ve implantasyonunda rol oynar (165). Uterin kavite dışında trofoblastik yerleşim ve bundan dolayı oluşan sistemik yanıtın beraberinde tubal dokuda meydana gelen hasarın inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (166). Akut strese cevap olarak lenfosit sayısında azalma, nötrofil ve platelet sayısında artış izlenmektedir. Nötrofil ve lenfosit sayılarının oranı yoğun bakım uygulamalarında inflamasyon belirtici olarak kullanılmıştır (167). Bununla birlikte, son çalışmalarda NLR'nin kolorektal ve diğer malignitelerde genel sağkalım üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (168). Türkiye'den Gençdal ve ark., ektopik gebelikler ve sağlıklı gebeler arasında NLR, PLR değerlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada ektopik gebelikte NLR değerinin anlamlı olarak yüksek ($p=0.038$) olduğunu, PLR değerinin ise iki grupta benzer olduğunu ($p=0.92$) bulmuştur (169). Dönmez ve ark., ektopik gebelik rüptürünü öngörmede inflamasyon markerlarının önemini göstermek amacıyla yaptıkları çalışmada PLR değeri $\geq 166,6$ olan hastalarda rüptür riskinin 4,5 kat, NLR değeri ≥ 4 olan hastalarda ise rüptür riskinin 6,9 kat daha yüksek görüldüğünü raporlamıştır (185). Kanmaz ve ark. (2018), tek doz metotreksat tedavisinin başarılı olduğu grupta NLR'nin 1., 4. ve 7. günler arasında belirgin şekilde düştüğünü saptamışlar ve ektopik gebeliğin tedavisinde tek doz metotreksat uygulamasının başarısını değerlendirmek için β -hCG'ye alternatif olarak da kullanılabileceği sonucuna varmışlardır ancak ROC eğrisi kullanılarak belirlenen cut-off değerleri ile yapılan tanısal testlerde NLR düzeylerinin 4. ve 7. Günler arasında β -hCG'nin %15 azaldığı protokol kadar başarılı olmadığı da tespit edilmiştir (186). Çekmez ve ark. (2016), NLR'nin tek doz MTX tedavisi başarısını tahmin için kullanılıp kullanılamayacağını araştırdıkları çalışmalarında, NLR'nin cut-off değerini 1,82 olarak saptamışlardır (187). Sarıkaya ve ark. yaptıkları çalışmada MTX tedavisi alan ve cerrahiye giden hasta gruplarını karşılaştırmış ve NLR değerinin MTX uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük

izlemişlerdir ($p<0.001$) MTX uygulanan grupta ortalama NLR değeri 2.39 ± 2.09 iken opere edilen grupta 4.98 ± 4.62 olarak bulunmuştur (192). Bu çalışmada ise MTX tedavisinin başarılı olduğu grupta MTX 1. ile 7.gun arasında NLR %2'lik düşüş göstermiş, başarısız olan grupta ise %50'lik artış izlenmiştir ($p=0.03$). Literatürde NLR'nin tek doz MTX uygulamasının başarısını göstermedeki rolü ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Gebelik döneminde NLR ile ilişkili yapılan çalışmalar incelendiğinde: Christoforaki ve ark. ilk trimesterde NLR'nin gebelik sonuçlarını öngörmeye yerini değerlendirdikleri çalışmada $NLR>5,8$ ise erken gebelik kayıplarının anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (188). Yılmaz ve ark. gestasyonel diabette artan NLR'nin etkili olabileceğini belirtmişlerdir (189). Yazar ve ark. gebelik sırasında gelişen akut apandisit vakalarının öngörülmesinde artan NLR'nin etkili olabileceğini belirtmişlerdir (190). 2022 yılında Kırbas ve ark. gebeliğin intrahepatik kolestazı tanımlı hastalarda NLR değeri ile safra asit düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (191) NLR tiroidit, irritabl bağırsak sendromu, tip 2 DM ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda altta yatan inflamatuvar yükün bir belirteci olarak tanıtılmıştır.

PLR'nin malignite, DM, tiroid hastalıkları ve karaciğer fibrozisinde hastalığın derecesinin gösterilmesinde rolü olduğu bulunmuştur. Sarıkaya ve ark. SIRI'nin ektopik gebelik tedavisini öngörmedeki etkisini araştırdıkları çalışmada PLR'yi de incelemişler, MTX uygulanan hastalarla cerrahiye giden hastalar arasında fark saptanmamıştır (192). Kan ve ark., ektopik gebeliklerde rüptür riskini belirlemede NLR ve PLR'nin tanısal değerini araştırdıkları çalışmada hem NLR hem de PLR düzeylerinin tubal rüptür grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ($p<0.01$) (193). Bu çalışmada MTX tedavisinin 7. ile 14. günleri arasında PLR değerinde %18 düşüş izlenirken, başarısız olan grupta ise %18'lik artış izlenmiştir ($p=0.02$).

Bu çalışmada bakılan bir diğer biyobelirteç olan SIRI, 2016 yılında Qi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile SIRI'nin ileri evre pankreas kanserinde sağ kalımı tahmin etmede ve sistemik inflamasyonu göstermede iyi bir non-invaziv araç olduğu gösterilmiştir (199).

SIRI'nin lokal immün yanıtın ve sistemik inflamasyonun durumunu yansıtabildiği birçok çalışmada gösterilmiş ve son zamanlarda obstetrik morbiditeler

için yeni prognostik belirteçler olarak araştırılmaktadır. Bu çalışmada SIRI, tek doz MTX protokolü başarısız olan, ikinci doz MTX ihtiyaç duyulan veya takipleri sırasında rüptür şüphesiyle opere edilen hastalarda, tek dozun başarılı olduğu hasta grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede izlenmiş ve her iki grupta da tedaviyle beraber SIRI değerinin düşmesi, tedaviye bağlı olarak inflamasyonun azalmasıyla ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Yüksek SIRI değerinin tedavi başarısızlığını öngörebileceği düşünülse de ektopik gebelikte SIRI'nin etkisinin gösterildiği az sayıda çalışma olduğundan daha anlamlı sonuçlar için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Agaoglu ve ark. 2024 mart ayında yayınladığı bir çalışmada SIRI'nin tekrarlayan gebelik kaybını öngörmek için enflamatuvar belirteçler olarak kullanılabileceği, yüksek SIRI değerinin ilk gebelik kaybını öngörmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir (195).

Tanacan ve ark. yaptığı çalışmada eozinofil bazlı hemogram indekslerinin rolünün preeklampsiyi öngörmedeki rolünü inceledikleri çalışmada eozinofil bazlı indekslerin erken başlangıçlı preeklampsinin öngörülmesinde faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (196). Endometrial kanserde survey için kullanılan prognostik belirteçler arasında artan ELR ve ENLR değerlerinin daha kötü sağkalımla ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (197,198). Literatür taramasında ELR, ENLR ile ektopik gebelik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamıştır. Bu çalışmada etkisi olabileceği düşünülen ELR, ENLR değerleri de karşılaştırılmış ancak tek doz MTX protokolü başarılı ve başarısız grupta anlamlı fark izlenmemiştir.

Eozinofillerin varlığı aşırı duyarlılık inflamasyonunu gösterdiğinden, öngörücü ve önleyici tedbirlerin uygulanması ve uygun tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi amacıyla inflamasyon etiyolojisinin aydınlatılması için gereklidir. ELR, ENLR değerlerinin ektopik gebelik tedavisine etkisi üzerine çalışmaya ulaşılamadığından, daha fazla sonuç elde edilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmanın retrospektif olması, tek merkezli olması, sınırlı sayıda hasta içermesi ve hematolojik belirteçler dışında diğer inflamatuvar belirteçleri kontrol etmemesi çalışmanın kısıtlı yönlerindendir. Prospektif olarak planlanmış, randomize kontrollü, daha fazla hasta sayısı ile inflamasyon markerlarının ektopik gebelikte MTX tedavisi

zerindeki etkisini araştıran daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.



6. SONUÇ

Ektopik gebelik, yaşamı tehdit eden bir durumdur; tanıda veya tedavide gecikme ciddi komplikasyonlarla ve hatta ölümle sonuçlanabilir. MTX ile medikal tedavi iyi seçilmiş hastalarda başarı oranı oldukça yüksek bir yöntemdir. MTX başarısını öngören değişkenlerin saptanmasıyla tedaviye uygun hastaların seçimini iyileştirerek başarısızlık oranlarını azaltmak, acil cerrahi müdahalelerin sayısını ve sonuçta maternal morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkün olabilir.

Bu çalışmanın sonucunda tek doz MTX tedavisinin başarısını öngörmede demografik özellikler olarak geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsünün ve sigara kullanımının başarıyı azalttığı izlendi. Ultrasonografik olarak ölçülen kese boyutunun artması ile MTX başarı etkinliğinin düştüğü görüldü.

β -hCG değerinin MTX'in tek doz kullanımı sonrası izlenen hasta grubunda yapılan tek doz MTX günü ve 4.günüdeki, MTX 4 ila 7.günüdeki β -hCG değişiminin ve MTX günü ile MTX 7.günü β -hCG değerlerindeki değişimin tek doz MTX başarısını ön görmede tanısal değeri olduğu görüldü. MTX uygulama günü ile MTX 4. Gün bakılan β -hCG değerlerinin arasındaki %17,81 lik azalmanın, MTX 4 .ve 7. günü bakılan β -hCG değerleri arasındaki %14,53'lük azalmanın, MTX 0. Ve 7. günler bakılan β -hCG değerleri arasındaki %23,4'lük azalmanın tek doz MTX tedavisinin başarısını öngörmede kullanılabileceği görüldü.

Hemogram parametrelerinde gün gün bakıldığında NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI olarak başarıyı öngörmede yetersiz olduğu izlendi. Ancak NLR nin günler arasındaki değişimine bakıldığında MTX uygulanma günü ile 7.gün arasındaki NLR değerinin başarılı olan grupta %2'lik düşmesi, başarısız olan grupta ise %50'lik artış izlenmesi MTX başarısını öngörmede kullanılabileceğini göstermiştir. Yine aynı şekilde PLR değerinde MTX 7. Ve 14. Günler arasındaki değişimi başarılı grupta %18'lik düşüş gösterirken, başarısız olan grupta %18'lik artış izlenmesi tedavi başarısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

NLR, PLR, ELR, ENLR, SIRI değerleri her iki grupta da benzer saptanmış olup literatürde SIRI, ELR, ENLR'nin ektopik gebelik tanı ve tedavi başarısını öngörmede kullanmasını gösteren literatürde çalışma olmadığı için tüm bu oranlar için daha fazla hasta sayısı ile daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

- 1-Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Aug;68(8):571-81.
- 2- Nguyen, P.K. and E.E. Wallach. *Contemporary Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy.* Topics in Obstetrics & Gynecology, 1997. 17(13): p. 1.
- 3-Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
- 4- Tulandi T,MD,MHCM et al.Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis ,202
- 5-Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *ObstetGynecol* 2011; 117:837.
- 6-Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-relatedmortality in the United States, 1998 to 2005. *ObstetGynecol* 2010; 116:1302.
- 7- Samuel Lurie,The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure,European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology,Volume 43, Issue 1,1992,Pages 1-7,
- 8-Cianfrani T. A shorthistory of obstetricsandgynecology. Springfield, IL: Thomas Books, 1960;183:351-353.
- 9-Graham H. Eternaleye. Thehistory of gynaecology&ob- stetrics. New York: Doubledy&Co. 1951;504-508.
- 10-Thomas TG. A practical treatise on the disease of women. 5th edn. Philadelphia: Henry C. Lea's son &Co, 1880;765-777.
- 11-King J. Analysis of the subject of extra-uterinefoetation, and of the retroversion of the gravid uterus. Nonvich: Wright, 1818;9-12.
- 12- Hartman H. Gynecologicaloperationincludingnon-operativetreatmentandminorgynecology. Philadelphia: P. Blakiston's son &Co., 1913;460-464.
- 13-Tait RL. Fivecases of extrauterinepregnancyoperatedupon at the time of rupture. *BrMed J* 1884;1:1250.
- 14- Titus P. Themangement of obstetricsdifficulties, 3rd edn. St Louis: C.V. MosbyCo. 1945;305-328.
- 15-Graffagnino P. Ectopicpregnancy. *Am J ObstetGynecol* 1922;4:148-158.
- 16- Collins CG, Beacham WD, Beacham DW. Ectopicpreg- nancy, mortaiityandmorbidityfactors. *Am J ObstetGy- necol*1949;57:1144-1154.
- 17- Eastman NJ. Williams Obstetrics, 10th ed. New York: Appleton, Century, Crofts, 1950;512527.
- 18-Henderson DN, Bean JLM. Earlyextrauterinepregnancy. *Am J ObstetGynecol*1950;59:1225-1235.
- 19-Riva HL, Kammeraad LA, Anderson PS. Ectopicpreg- nancy: report of 132 casesandcomments on the role of theculdoscope in diagnosis. *ObstetGynecol*1962;20:189- 198.
- 20- Litynski GS. Laparoscopy between the world wars: the barriers to trans-atlantic exchange. *Spotlighting Heinz Kalk and John C. Ruddock. JSLS.* 1997 Apr-Jun;1(2):185-8.

- 21- Honemeyer U. Three-dimensional Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Ectopic Pregnancy. Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol 2019;13(4):181–192.
- 22-Shirley IM, Blackwell RJ, Cusick G et al. A user's guidetodiagnosticultrasound. Kent, England: PitmanMedical, 197&l-8.
- 23-Leach HE, Ory SJ. Modern management of ectopic preg- nancy. J ReprodMed 1989;34:324-338.
- 24- Kosasa TS, Taymor ML, Goldstein DP, Levesque LA. Use of a radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin in the diagnosis of early ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 1973 Dec;42(6):868-71.
- 25- Braunstein GD, Karow WG, Gentry WC, Rasor J, Wade ME. First-trimester chorionic gonadotropin measurements as an aid in the diagnosis of early pregnancy disorders. Am J Obstet Gynecol. 1978 May 1;131(1):25-32.
- 26-Weckstein LN. Current perspective on ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 1985 May;40(5):259-72.
- 27-Leach HE, Ory SJ. Modern management of ectopicpreg- nancy. J ReprodMed1989;34:324-338.
- 28-Bruhat MA, Manhes H, Mage G, Pouly JL. Treatment of ectopic pregnancy by means of laparoscopy. Fertil Steril. 1980 Apr;33(4):411-4.
- 29-LUND J. Early ectopic pregnancy; comments on conservative treatment. J Obstet Gynaecol Br Emp. 1955 Feb;62(1):70-6.
- 30- HERTZ R, LI MC, SPENCER DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. Proc Soc Exp Biol Med. 1956 Nov;93(2):361-6. doi: 10.3181/00379727-93-22757.
- 31-Lathrop JC, Bowles GE. Methotrexate in abdominal pregnancy. Report of a case. Obstet Gynecol. 1968 Jul;32(1):81-5.
- 32-Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T et al. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. Fertil Steril. 1982 Jun;37(6):851-2.
- 33- Stabile I, Grudzinskas JG. Ectopic pregnancy: what's new? In: Studd J, editor. *Progress in Obstetrics & Gynaecology*. Vol. 11. London: Churchill Livingstone; 1994. pp. 281–309.
- 34-Tanyeri U. Ektopik Gebelikte Tek Doz Metotreksat Tedavisinin BaşarısınıÖngörmede Tedavi Öncesi B-HcgDüzeyi ve 24 Saat İçerisindeki B-HcgDeğişimininÖnemi. Tıpta Uzmanlık tezi, 2020, İzmir.
- 35- Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. Obstet Gynecol. 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7.
- 36-Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. Obstet Gynecol. 2010 Mar;115(3):495-502.
- 37- Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. Fertil Steril. 2014 Dec;102(6):1671-6
- 38- Mann LM, Kreisel K, Llata E, Hong J, Torrone EA. Trends in Ectopic Pregnancy Diagnoses in United States Emergency Departments, 2006-2013. Matern Child Health J. 2020 Feb;24(2):213-221.
- 39- Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ. 2005 Oct 11;173(8):905-12.

- 40- Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France.. American Journal of Epidemiology, 2003, 157 (3), pp.185-94.
- 41- Weinstein L, Morris MB, Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new surgical epidemic. Obstet Gynecol. 1983 Jun;61(6):698-701.
- 42- Lavy G, Diamond MP, DeCherney AH. Ectopic pregnancy: its relationship to tubal reconstructive surgery. Fertil Steril. 1987 Apr;47(4):543-56.
- 43- Jenkins CS, Williams SR, Schmidt GE. Salpingitis isthmica nodosa: a review of the literature, discussion of clinical significance, and consideration of patient management. Fertil Steril. 1993 Oct;60(4):599-607.
- 44- Critchley HO, Horne AW. Cotinine exposure increases Fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChR α -7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. Am J Pathol. 2010 Nov;177(5):2509-15.
- 45- Fedele L, Acaia B, Parazzini F, Ricciardiello O, Candiani GB. Ectopic pregnancy and recurrent spontaneous abortion: two associated reproductive failures. Obstet Gynecol. 1989 Feb;73(2):206-8.
- 46- Tharaux-Deneux C, Bouyer J, Job-Spira N, Coste J, Spira A. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. Am J Public Health. 1998 Mar;88(3):401-5.
- 47- Alataş E, Yildirim B, Oztekin O, Gezgin T. Laparoscopic management of a primary ectopic ovarian pregnancy and vaginal douching as a possible cause. Arch Gynecol Obstet. 2008 Apr;277(4):363-5.
- 48- Daling JR, Weiss NS, Schwartz SM et al. Vaginal douching and the risk of tubal pregnancy. Epidemiology. 1991 Jan;2(1):40-8.
- 49- Haney AF, Newbold RR, Fetter BF, McLachlan JA. Paraovarian cysts associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. Comparison of the human with a mouse model. Am J Pathol. 1986 Sep;124(3):405-11.
- 50- Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Titus L, Sampson JN, Xu X, Hoover RN. Estrogen Metabolism in Postmenopausal Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Oct;27(10):1208-1213.
- 51- Betha K, Robertson JM, Tang G, Haggerty CL. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* among Childbearing Age Women in India: A Systematic Review. Infect Dis Obstet Gynecol. 2016 ;2016:8561645.
- 52- Darville T. Pelvic Inflammatory Disease Due to *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways. J Infect Dis. 2021 Aug 16;224(12 Suppl 2):S39-S46.
- 53- Shaw JL, Wills GS, Lee KF, et al. *Chlamydia trachomatis* infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NF κ B activation resulting in a micro environment predisposed to ectopic pregnancy. Am J Pathol 2011; 178:253.
- 54- Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect. 2000 Feb;76(1):28-32.

- 55- Li, C., Zhao, WH., Zhu, Q. et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 15, 187 (2015).
- 56- Grimes DA. The morbidity and mortality of pregnancy: still risky business. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 May;170(5 Pt 2):1489-94
- 57- Zouves C, Erenus M, gomel V :Tubal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer :A role for proximal occlusion or salpingectomy after failed distal tubal surgery ? *Fertil steril* 1991 , 56 :691 -695
- 58- Marchbanks PA, Coulam CB, Annegers JF. An association between clomiphene citrate and ectopic pregnancy: a preliminary report. *Fertil Steril* 1985; 44: 268–270.
- 59- Cohen J, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Schwartz D. In-vitro fertilization and embryo transfer: a collaborative study of 1163 pregnancies on the incidence and risk factors of ectopic pregnancies. *Hum Reprod.* 1986; 1(4) :255-258.
- 60- Carter JE, Jacobson A. Reimplantation of a human embryo with subsequent ovarian pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Aug;155(2):282-3.
- 61- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstetrics&Gynecology.* 2006;107(3):595-604.
- 62- Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2010;22(3):202-7.
- 63- Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause ectopicpregnancy in in vitrofertilization. *Fertility and Sterility.* 1993;60(5):919-21.
- 64-Gemzell C, Guillome J, Wang CF. Ectopicpregnancyfollowingtreatmentwithhumangonadotropins. *AmericanJournal of ObstetricsandGynecology.* 1982;143(7):761-5.
- 65- Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J FamPlannReprodHealthCare.* 2011;37(4):231-40.
- 66-. Awonuga AO, Imudia AN, Shavell VI, Berman J, Diamond MP, Puscheck EE. Failed female sterilization: a review of pathogenesis and subsequent contraceptive options. *J ReprodMed.* 2009;54(9):541-7.
- 67- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The Risk of Ectopic Pregnancy after Tubal Sterilization. *New England Journal of Medicine.* 1997;336(11):762-7.
- 68- Napolitano PG, Vu K, Rosa C. Pregnancy after failed tubal sterilization. *J Reprod Med.* 1996;41(8):609-13.
- 69- Revel A, Ophir I, Koler M, Achache H, Prus D. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1372-6.
- 70- A. Handler, F. Davis, C. Ferre, and T. Yeko, "The relationship of smoking and ectopic pregnancy.," *Am. J. PublicHealth*, vol. 79, no. 9, pp. 1239–42, Sep. 1989.
- 71- Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database SystRev* 2020; 8: CD010285.

- 72- Lopez HB, Micheelsen U, Berendtsen H, Kock K. Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *GynecolObstetInvest.* 1994;38(2):104-6.
- 73- GÜRSAN, Nesrin; KADANALI, Sedat; İNGEÇ, Metin. Ektopik gebelik ve endometrial değişiklikler. *Van Tıp Dergisi*, 2000, 7.3: 90-93.
- 74- Halbert SA, Tam PY, Blandau RJ. Egg transport in the rabbit oviduct: the roles of cilia and muscle. *Science.* 1976;191:1052–1053
- 75- Jansen RP. Endocrine response in the fallopian tube. *Endocr Rev.* 1984;5:525–551.
- 76- Vasquez G, Winston RM, Boeckx W, Gordts S, Brosens IA. The epithelium of human hydrosalpinges: a light optical and scanning electron microscopic study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90:764–770.
- 77- McGee ZA, Jensen RL, Clemens CM, Taylor-Robinson D, Johnson AP, Gregg CR. Gonococcal infection of human fallopian tube mucosa in organ culture: relationship of mucosal tissue TNF-alpha concentration to sloughing of ciliated cells. *Sex Transm Dis.* 1999;26:160–165.).
- 78- Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1101:139–165.
- 79- Ekerhovd E, Brannstrom M, Alexandersson M, Norstrom A. Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube. *Hum Reprod.* 1997;12:301–305.
80. Refaat B, Al Azemi M, Geary I, Eley A, Ledger W. Role of activins and inducible nitric oxide in the pathogenesis of ectopic pregnancy in patients with or without Chlamydia trachomatis infection. *Clin Vaccine Immunol.* 009;16:1493–1503
- 81- Shaw JL, Oliver E, Lee KF et al. Cotinine Exposure Increases Fallopian Tube PROKR1 Expression via Nicotinic AChR α -7: A Potential Mechanism Explaining the Link between Smoking and Tubal Ectopic Pregnancy. *Am J Pathol.* 2010b;177:2509–2515.
- 82- Li M, Bullock CM, Knauer DJ, Ehlert FJ, Zhou QY. Identification of two prokineticin cDNAs: recombinant proteins potently contract gastrointestinal smooth muscle. *Mol Pharmacol.* 2001;59:692–698.
- 83- Evans J, Catalano RD, Brown P, Sherwin R, Critchley HO, Fazleabas AT, Jabbour HN. Prokineticin 1 mediates fetal-maternal dialogue regulating endometrial leukemia inhibitory factor. *FASEB J.* 2009;23:2165–2175.
- 84- Ji YF, Chen LY, Xu KH, Yao JF, Shi YF. Locally elevated leukemia inhibitory factor in the inflamed fallopian tube resembles that found in tubal pregnancy. *Fertil Steril.* 2009;91:2308–2314.
- 85- Shaw JL, Horne AW. The paracrinology of tubal ectopic pregnancy. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):216-22.
- 86- Michel U, Gerber J, O'C E, Bunkowski S, Bruck W, Nau R, Phillips DJ. Increased activin levels in cerebrospinal fluid of rabbits with bacterial meningitis are associated with activation of microglia. *J Neurochem.* 2003;86:238–245.
- 87- Hvid M, Baczynska A, Deleuran B, Fedder J, Knudsen HJ, Christiansen G, Birkelund S. Interleukin-1 is the initiator of Fallopian tube destruction during Chlamydia trachomatis infection. *Cell Microbiol.* 2007;9:2795–2803.

- 88- Kutluay L., K. Vicdan, C. Turan, S. Batioğlu, S. Oğuz, and O Gökmen. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*, 1994. 57(2): p. 91-94.
- 89- Toth M, Patton DL, Campbell LA, Carretta EI, Mouradian J, Toth A, Shevchuk M, Baergen R, Ledger W. Detection of chlamydial antigenic material in ovarian, prostatic, ectopic pregnancy and semen samples of culture-negative subjects. *Am J Reprod Immunol*. 2000 Apr;43(4):218-22.)
- 90- Lippincott Williams & Wilkins 2004
- 91- Gracykowski JS, Mishell DR :Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1997;89 :118-122
- 92- Anderson PM, Opfer EK, Busch JM, Magann EF. An early abdominal wall ectopic pregnancy successfully treated with ultrasound guided intralesional methotrexate: a case report. *ObstetGynecolInt* 2009; Epub 2009 Aug 9.
- 93- Yildizhan R, Kulusari A, Adali F, et al. Primary abdominal ectopic pregnancy: a case report. *Cases J* 2009; Epub 2009 August 7.
- 94- Nkusu Nonyalul end ho D, Einterz EM. Advanced abdominal pregnancy: case report and review of 163 cases reported since 1946. *Rural Remote Health* 2008;8(4):1087.
- 95- Breen JL. A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1970;106(7):1004-19.
- 96- İşgüder ÇK, Doğru HY, Gülücü S, Özsoy AZ, Başol N. Servikal ektopik gebelik: Olgu sunumu. *J Contemp Med*. 2018;8(1):67-9.
- 97- F. B. Ushakov, U. Elchalal, P. J. Aceman, and J. G. Schenker, "Cervical pregnancy: past and future.," *ObstetGynecolSurv*, 1997; 52 (1) pp. 45–59,
- 98- Sherer DM, Dalloul M, Santoso P, Stimphil R, Sokolovski M, Abulafia O. Complete abortion of a non viable cervical pregnancy following methotrexate treatment. *American journal of perinatology*. 2004;21(04):223-6
- 99- Marcus SF, Brinsden PR. Primary ovarian pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer: report of seven cases. *Fertility and sterility*. 1993;60(1):167-9.
- 100- Kamath MS, Aleyamma T, Muthukumar K, Kumar RM, George K. A rare case report: ovarian heterotopic pregnancy after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;94(5):1910. e9-. e11.
- 101- Tandon R, Goel P, Saha PK, Devi L. Spontaneous heterotopic pregnancy with tubal rupture: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2009;3(1):1-3.
- 102- Jackson P, Barrowclough IW, France JY, Phillips LI. A successful pregnancy following total hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87(5):353–355.
- 103- Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;23(3):247-53
- 104- Tulandi D. Al-Jaroudi, "Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 103, no. 1, pp. 47–50, Jan. 2004.

- 105- Cordero DR, Adra A, Yasin S, O'Sullivan MJ. Intraligamentary pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 1994;49(3):206-9.
- 106-Compadre A, Ukoha E, Zhang W., Combined surgical and medical management of a broad ligament ectopic pregnancy: A case report Department of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Sciences, University of California San Francisco, USA , 31 (2021) e00316.
- 107- al-Awwad MM, al Daham N, Eseeet JS. Spontaneous un ruptured bilateral ectopic pregnancy: conservative tubal surgery. *ObstetGynecolSurv*. 1999;54(9):543-4.
- 108- Wu G, Yang J, Xu W, Yin T, Zou Y, Wang Y. Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *J Reprod Med*. 2014;59(3-4):161-6.
- 109- Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves re defined. *ObstetGynecol*. 2004;104(1):50-5.
- 110- Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Jan;121(1):65-70.
- 111-Lavie O, Beller U, Neuman M et al. Maternal serum creatin kinase: a possible predictor of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;76:1 126-9).
- 112-Meunier K, Mignot TM, Maria B, Guichard A, Zorn JR, Cedard L. Predictive value of the active renin assay for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1991;55:432-5)
- 113- Bree RL, Marn CS. Transvaginal sonography in the first trimester: embryology, anatomy, and hCG correlation. *Semin Ultrasound CT MR*. 1990 Feb;11(1):12-21.
- 114- Leon Speroff, Robert H, Nathan G Transvaginal sonography in the first trimester, *Clinical gynecology endocrinology and infertility*. 1994; 32:947- 967
- 115- James R, Philip J, Diasa S et al. Extrauterine findings of ectopic pregnancy at transvaginal sonography *Obstetric and Gynecolog*. 1994;118:133-140
- 116- Gabrielli S, Romero R, Pihu G, Bovicelli L, Accuracy of transvaginal ultrasound and serum HCG in the diagnosis of ectopic pregnancy, *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;92:110-112
- 117-Al Naimi, Ammar & Moore, Pablo & Brueggmann, Doerthe & Krysa, Lisa & Louwen, Frank & Bahlmann, Franz. (2021). Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 19. 10.1186/s12958-021-00761-w.
- 118- Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(4):938-44.
- 119-Barnhart KT, Rinaudo P, Hummel A, Pena J, Sammel MD, Chittams J. Acute and chronic presentation of ectopic pregnancy may be two clinical entities. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1345-51.
- 120-Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl): S206-12.
- 121- Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer*. 1978 Jan;41(1):36-51.

- 122-AmericanCollege of ObstetriciansandGynecologists. (2008). ACOG PracticeBulletin No. 94: Medicalmanagement of ectopicpregnancy. *Obstetricsandgynecology*, 111(6), 1479-1485.
- 123-Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):638-44.
- 124-Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6): 630.e1-5
- 125- Stovall, T. G., & Ling, F. W. (1993). Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 168(6), 1759-1765.
- 126- Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol*. 1998 Dec;92(6):989-94.
- 127- Natale A, Candiani M, Barbieri M, Calia C, Odorizzi MP, Busacca M. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Nov 10;117(1):87-92.
- 128- Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Aug;221(2):95-108.e2.
- 129- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):e91-e103.
- 130- Tait L. Five Cases of Extra-Uterine Pregnancy Operated upon at the Time of Rupture. *Br Med J*. 1884 Jun 28;1(1226):1250-1.
- 131- Hendriks, E., Rosenberg, R., & Prine, L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management. *American family physician* 2020;101(10): 599-606
- 132-ÖZCAN OU, BATIOĞLU OS, VİCDAN K. Ektopik Gebelik Tedavisinde Laparoskopik Linear Salpingostomi: 2 Vaka Takdimi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 1993;3(2):177-80.
- 133- Vermesh M, Silva PD, Sauer MV, Vargyas JM, Lobo RA. Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating β -human chorionic gonadotropin and progesterone, and management options. *Fertility and sterility*. 1988;50(4):584- 8.
- 134-Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertility and sterility*. 1995;63(1):15-9.
- 135- Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidini A. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1995;63(3):469-72.
- 164- Stovall TG, Ling FW. Some new approaches to ectopic pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol*. 1992; 37:35-41
- 137- Krause HG, Goh JT. PositiveKleihauerresultfollowing an ectopicpregnancy. *Australianand New Zealandjournal of obstetricsandgynaecology*. 1996;36(3):324-5.

- 138- Stulberg DB, Cain L, Dahlquist IH, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women, 2004-2008. *Hum Reprod.* 2016 Mar;31(3):666-71.
- 139- Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr;117(4):837-843.
- 140- Osman Uzundere, Cem Kivilcim Kaçar, A Retrospective Review of Patients Hospitalized in the Postoperative Intensive Care Unit due to Ectopic Pregnancy Rupture 2019 January 16(3)
- 141- Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11): 866-879
- 142- May R, Machesky L. Phagocytosis and the actin cytoskeleton. *J Cell Sci* 2001; 114: 1061-1077
- 143- Langermans J, Hazenbos W, van Furth R. functions of mononuclear phagocytes. *J Immunol Methods* 1994; 174: 185-194
- 144- Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *Lancet* (London, England), 357(9270), 1777–1789.
- 145- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14
- 146- Aydın İ, Ağılı M, Aydın et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57: 414-418. doi: 10.5455/gulhane. 166398
- 147- W.W. Zhang, K.J. Liu, G.L. Hu, W.J. Liang, Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients, *Tumour Biol.* 36 (11) (2015) 8831–8837.
- 148- Gogoi, P., Sinha, P., Gupta, B., Fimal, P., & Rajaram, S. (2019). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 144(1), 16–20.
- 149- Seçkin K, Karslı M. F, Yücel B et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume; which one is More Predictive in the Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease? *Gynecol Obstet Reprod Med* 2015; 21:150-154.).
- 150- Zhang Y, Liu F, Wang Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. *Dis Markers.* 2020 Aug 31; 2020:8854267.
- 151- Qi Q, Zhuang L, Shen Y et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016 Jul 15;122(14):2158-67.
- 152- Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010;16:432–44
- 153- Ectopic pregnancy—U.S., 1990–1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44(3):46–48
- 154- W. A. Bleyer, “The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer*, vol. 41, no. 1, pp. 36–51, Jan. 1978.
- 155- Alkatout, Ibrahim, et al. "Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy." *Obstetrical & gynecological survey* 68.8 (2013): 571-581.

- 156-Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a retrospective study. *Iran J Reprod Med* 2015;13:351–4.
- 157-PantiA, IkechukwuNE, lukmanOO, YakubuA, EgongduSC, TankoBA. Ectopic pregnancy at Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital Sokoto: a ten-year review. *Annals of Nigerian Medicine* 2012;6:87–91.
- 158- Zhang J, Zhang Y, Gan L, Liu XY, Du SP. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Oct 29;20(1):654.
- 159- Alsammani MA, Moona NA. Predictors of Success of a Single-Dose Methotrexate in the Treatment of Ectopic Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Aug;66(4):233-8.
- 160- Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb;21(2):181-5.
- 161-Tanrıdan Okcu N, Topçu Akduman A, Çetinkaya Demir B. Can β -HCG Values on day 0 and 4 in Ectopic Pregnancy Predict the Success of Methotrexate Treatment?. *Anadolu Klin*. 2016;22(1):30-5)
- 162-Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1221-4.
- 163-Horne AW, Brown JK, Nio-Kobayashi J, Abidin HB, Adin ZE, Boswell L, Burgess S, Lee KF, Duncan WC. The association between smoking and ectopic pregnancy: why nicotine is BAD for your fallopian tube. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e89400.).
- 164-Gnisci A, Stefani L, Bottin P, Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: an observational comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jun;43(6):698-701
- 165-Seyfettinoglu S, Adıguzel FI. Prediction of Tubal Rupture in Ectopic Pregnancy Using Methotrexate Treatment Protocols and Hematological Markers. *J Clin Med*. 2023 Oct 11;12(20):6459.)
- 166-Çam Y., Kaya E., Kovalak E. Ektopik gebelik vakalarında başvuru sırasındaki endometrial kalınlık ölçümünün MTX tedavisi başarısındaki etkisi, 2023 İstanbul .).
- 167-Levine Y, Yahav L, Schwarzman P, Yohai D, HersHKovitz R, Weintraub AY. The correlation between endometrial thickness and the criteria for MTX treatment for ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2021 Nov;41(8):1230-1233.)
- 168- Pek E, Beyzait F, Siddikoglu D. Is it possible to predict the success of single dose methotrexate in the treatment of tubal ectopic pregnancies? *Ginekol Pol*. 2023 Mar 17.
- 169- Lim JE, Kim T, Lee NW, Oh MJ, Seol HJ, Jung NH, Park SH, Jung SE, Park IH, Kim HJ. Ultrasonographic endometrial features in tubal pregnancy: are they predictive factors of successful medical treatment? *Ultrasound Med Biol*. 2007 May;33(5):714-9.
- 170-Takacs P, Chakhtoura N, De Santis T, Verma U. Evaluation of the relationship between endometrial thickness and failure of single-dose methotrexate in ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Oct;272(4):269-72.

- 171- da Costa Soares R, Elito J Jr, Han KK, Camano L. Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Mar;83(3):289-92.
- 172- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999 Dec 23;341(26):1974-8.
- 173-T. Mitsui et al., "hCG values and gestational sac size as indicators of successful systemic methotrexate treatment in cesarean scar pregnancy," *Taiwan J Obstet Gynecol*, vol. 60, no. 3, pp. 454–457, May 2021,].
- 174- Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, Kaya AE, Yildiz A, Temizkan O. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. *North Clin Istamb*. 2018 Sep;5(3):227-231
- 175- Dogan A, Gulhan I, Uyar I, Ekin A, Gezer C, Bilgin M, Taner CE, Ertas IE. Methotrexate treatment in progressive tubal ectopic pregnancies and hCG-related clinicosurgical implications. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Jun;32(6):317-22.
- 176- Tawfig A, Agomeya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000;74(5):877.
- 177-Skubisz MM, Li J, Wallace EM, Tong S. Decline in β hCG levels between days 0 and 4 after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy predicts treatment success: a retrospective cohort study. *Bjog*. 2011;118(13):1665- 8.
- 178- Celik E, Türkçüoğlu I, Karaer A, Kırıcı P, Eraslan S. Assessment of early decline in the percentage of β -hCG values between days 0 and 4 after methotrexate therapy in ectopic pregnancy for the prediction of treatment success. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013;14(3):125-9.
- 179- Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):432-444.
- 180- Dominguez F, Yanez-Mo M, Sanchez-Madrid F, Simon C. Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players? *FASEB J*. 2005;19(9):1056-1060.
- 181- Zakizadeh, Fatemeh, et al. "Upregulation of elafin expression in the fallopian tube of ectopic tubal pregnancies compared to the normal tubes." *Journal of reproductive immunology* 141 (2020): 103136.
- 182- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5–14.
- 183- Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, Honda K, Ishiko O, Ogita S. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002; 20:361–5.
- 184- Gencdal S, Aydogmus H, Kiziltug G. N, Destegul E, Ekmekci E, Evaluation of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Patients With Ectopic Pregnancies Volume 8, Number 3, September 2019, pages 81-84

- 185- Donmez E, Arinkan S, Sut H, Iscan R et al. Inflammatory markers in ruptured ectopic pregnancies. *EJMO*. 2018;2(4):198-202.
- 186-Kanmaz AG, Inan AH, Beyan E, Budak A. Role of various complete blood count parameters in predicting the success of single-dose Methotrexate in treating ectopic pregnancy. *Pak J Med Sci*. 2018 Sep-Oct;34(5):1132-1136]
- 187-Y. Cekmez, A. Göçmen, F. Sanlıkan, and S. B. Türkmen, "Role of mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio to predict single-dose methotrexate treatment success in tubal ectopic pregnancy.," *Clin Exp Obstet Gynecol*, vol. 43, no. 4, pp. 509–511, 2016.].
- 188- Christoforaki, Viktoria, et al. "First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 40.1 (2020): 59-64.
- 189- Yilmaz, H., et al. "Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 122.01 (2014): 39-43.
- 190- Yazar, Fatih Mehmet, et al. "Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy." *The Kaohsiung journal of medical sciences* 31.11 (2015): 591-596.
- 191- Kirbas, Ayse, et al. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 180 (2014): 12-15.
- 192- S. Sarikaya, E. Uysal, and O. Güneç, "Can the Systemic Immune Inflammation Index Predict the Treatment of Ectopic Pregnancy ?,” 2023.)
- 193- Kan Ö, Gemici A, Alkilic A, Cetindag EN, Cakir C, Dur R, Altay M. The Effect of Preoperative Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio on Predicting Rupture Risk in Tubal Ectopic Pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(4):378-382
- 194- Agostini A, Blanc K, Ronda I, Romain F, Capelle M, Blanc B. Prognostic value of human chorionic gonadot- ropin changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2007;88(2):504–6.
- 195- Agaoglu Z, Tanacan A, Ipek G, Peker A, Ozturk Agaoglu M, Sahin D. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune-inflammation Index for Prediction of Pregnancy Loss: a Case-control Study. *Reprod Sci*. 2024 Mar 4.
- 196- Tanacan, A., Sakcak, B., Ipek, G. Et al.(2023). The role of first trimester eosinophil count and eosinophil-based complete blood cell indices in the prediction of preeclampsia: A case-control study. *Placenta*, 143,1621.
- 197- Holub, K., Biete, A. New pre-treatment eosinophil-related ratios as prognostic biomarkers for survival outcomes in endometrial cancer. *BMC Cancer* 18, 1280 (2018)
- 198- GAURAV, Amrita, et al. 596 Pretreatment eosinophil-related ratios as prognostic biomarkers for treatment outcomes in endometrial cancer: an ambispective cohort study. 2024.

- 199-Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA, Walz BJ, Camel MH, Kao MS, vd. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:4838.
- 200-Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):630.e1-5.

