



T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

TÜRKİYE'DEKİ ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE
GEÇİRİLMİŞ CHLAMYDİA TRACHOMATİS ENFEKSİYONU İLE
EKTOPIK GEBELİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Zeynep YAVAŞ YÜCEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T. C.

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

**TÜRKİYE'DEKİ ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE
GEÇİRİLMİŞ CHLAMYDİA TRACHOMATİS ENFEKSİYONU İLE
EKTOPIK GEBELİK ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Zeynep YAVAŞ YÜCEL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ali Galip ZEBİTAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS.....	4
2.3. PATOGENEZ VE HİSTOPATOLOJİ.....	4
2.4. İMPLANTASYON BÖLGELERİNİN SINIFLAMASI.....	6
2.5. ETYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	9
2.5.1. Tubal Faktörler.....	11
2.5.2. Pelvik enfeksiyon.....	12
2.5.3. Maternal Yaş	12
2.5.4. Kontraseptif Kullanımı	13
2.5.5. Sterilizasyon.....	13
2.5.6. İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri.....	14
2.5.7. Geçirilmiş Abdominopelvik Cerrahi Öyküsü.....	15
2.5.8. Multipl Cinsel Partner.....	15
2.5.9. Geçirilmiş Abortus.....	16

2.5.10. Sigara İçmek	16
2.5.11. Vajinal Duş	17
2.5.12. Dietilstilbestrol (DES) Maruziyeti	17
2.6. KLİNİK	18
2.7. TEŞHİS	21
2.7.1. β -hCG (Beta insan koryonik gonadotropini)	23
2.7.2. Ultrasonografi	24
2.7.3. Yardımcı Tanı Testleri	25
2.8. AYIRICI TANI	26
2.9. TEDAVİ	27
2.9.1. İzlem Tedavisi	28
2.9.2. Cerrahi Tedavi	28
2.9.3. Medikal Tedavi	29
2.10. KLAMİDYALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	37
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	37
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ	37
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	38
3.5. VERİLERİN ANALİZİ	38
3.6. ETİK KURUL İZİNİ	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	48

6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKÇA.....	53



TEŞEKKÜR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, klinik eğitim sorumlumuz değerli hocam Doç. Dr. Işık Kaban'a

Asistanlık eğitimim için ilk günden beri bilgi ve becerileriyle bana ışık tutan, hoşgörüsünü eksik etmeyen, idari şefim Doç. Dr. Emre Sinan Güngör'e

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım için ilk günden itibaren bilgi ve tecrübelerini büyük bir anlayış ve çaba ile aktaran sevgili tez danışmanım Doç.Dr. Ali Galip Zebitay'a,

Perinatoloji bilgisini ve abiliğini benden esirgemeyen, her konuda yardımına yetişen Op. Dr. Doruk Cevdi Katlan'a

Hem obstetri hem de jinekolojik vakalarda tüm bilgisini ve deneyimlerini sıklıkla büyük bir sabırla aktaran Op. Dr. Elif Yıldız, Op. Dr. M.Murat Çakır, Op. Dr. Şener Yalçınkaya, Op. Dr. Ayşegül Ercan ve asistanlığım boyunca eğitimime katkısı olan ve üzerimde emeği olan hastanenin tüm kıymetli uzmanlarına

Bu süreçte, hem iş hem özel hayatımda hep yanımda olan ve bana destek olan eş kıdemlerim Dr. Çağrı Kutlugün Emral, Dr. Esra Yaşar Kahraman, Dr. Simge Mavi'ye zorlukları birlik olup göğüslediğimiz eş kıdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma

Ekip olarak çalıştığım samimiyetlerini benden esirgemeyen sevgili hemşire, ebe ve personel arkadaşlarıma

Başta zor geçeceğini düşündüğüm, şimdi ise nasıl geçtiğini anlayamadığım bu 4 yılda; bana her zaman destek olan, anlayışı ve sabırla her zaman yanımda olan, beni her zaman destekleyen yol arkadaşım, sevgili eşim Emre Yücel'e

Ve hikâyemin başında doktor olmamın en büyük destekçileri, bugünlere gelmemi sağlayan sonsuz emek veren canım annem, babam ve biricik kardeşim Betül'e

En içten teşekkürlerimle...

Dr.Zeynep YAVAŞ YÜCEL

KISALTMALAR

ACOG: American Congress of Obstetrician and Gynecologists

ADAM-12: A disintegrin ve metaloproteaz-12

CBC: Complete Blood Count (Tam Kan Sayımı)

CPK: Creatine Phosphokinase Kreatinin fosfokinaz

DES: Dietilstilbestrol

DİK: Dissemine İnvasküler Koagülasyon

DSÖ/WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GTB: Genital Tüberküloz

HSG: Histerosalpingografi

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

L/S: Laparoskopisi

L/T: Laparotomi

LGV: Lenfgranüloma venereum

mRNA: Mesajcı Ribonükleik asid

MTX: Metotreksat

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plazma Protein

PİD veya PİH: Pelvik İnflamatuvar Hastalık

RİA: Rahim İçi Araç

SAT: Son Adet Tarihi

SIN: Salpenjitisi İstmika Nodozum

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences for Windows

TVUS/TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

β -HCG: Beta-Human koryonik gonadotropin



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : Etyolojide rol oynayan mekanik ve fonksiyonel faktörler.....	6
Tablo 2 : Hamile kadınlarla kıyaslandığında ektopik gebelik için risk faktörleri.....	10
Tablo 3 : Ektopik gebelik belirtileri-görülme oranları	20
Tablo 4 : Ektopik gebelik muayene bulguları.	20
Tablo 5 : Erken Gebelikte Batın Alt Kadrann Ağrısı veya Vajinal Kanamanın Ayırıcı Tanısı	21
Tablo 6 : Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında diğer nedenler	27
Tablo 7 : Metotreksat Tedavi Kontrendikasyonları.	30
Tablo 8 : HCG konsantrasyonuna göre ektopik gebelikte tek doz metotreksatin başarısı.....	31
Tablo 9 : Tek doz MTX protokolü.....	32
Tablo 10 : Çoklu doz MTX protokolü	33
Tablo 11 : C.trachomatis'in serotiplerine göre, oluşan hastalık ve bulaş yolu.	36
Tablo 12 : Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Demografik Özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 13 : Hasta-Kontrol Gruplamasına IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması... ..	42
Tablo 14 : Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Gebelik Yaşı, İlk Cinsel İlişki Yaşı ve Cinsel Aktivite Süresi Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 15 : Hasta-Kontrol Gruplamasına Multipartner, İntrauterin Kontraseptif Cihaz Kullanımı, Geçirilmiş Ektopik Gebelik Öyküsü, PID, Abdomino Pelvik Cerrahi Varlığı Karşılaştırılması	44
Tablo 16 : Abdominopelvik Cerrahi Durumuna Göre IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması (Tüm Bireyler).....	45
Tablo 17 : Abdominopelvik Cerrahi Durumuna Göre IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması (Hasta-Kontrol Grupları)	45
Tablo 18 : Abdominopelvik Cerrahi Olanlarda Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması	46
Tablo 19 : Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Ektopik Gebelik Olma Durumu ile İlişkili Potansiyel Risk Faktörleri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Ektopik gebeliklerin yerleşim yerleri.....	3
Şekil 2 : Ektopik gebelik implantasyon bölgeleri sınıflaması.....	7



ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik; gebeliğe bağlı morbidite ve mortaliteye önemli katkı sağlayan, birçok gelişmekte olan ülkede, önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Ektopik gebeliklerin tedavisi, sıklıkla cerrahi müdahale gerektiren ve ciddi komplikasyonlarla ilişkili olabilen bir prosedürdür. Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun neden olduğu antikör yanıtlarını inceleyen bir dizi araştırmada, Chlamydia trachomatis'e karşı serum antikörleri ile ektopik gebelik arasında genellikle iyi bir korelasyon bulunmuştur. Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalığa sekonder endosalpingeal hasarın, ektopik gebelik gelişimi için majör bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Klamidyal immünoglobulin G antikörleri, geç sekellerin gelişimi ile ilişkilidir ve geçmişte patojene maruz kalmanın belirteçidir. Enfekte hastalarda, pozitif bir serolojik test, klamidyal tutulumun tek göstergesi olabilir. Çalışmamız, Chlamydia trachomatis enfeksiyon göstergesi olarak antikörlerin ve ektopik gebelik oluşumunu kolaylaştıran muhtemel risk faktörlerinin, ektopik gebelik ile arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu tez çalışması, Chlamydia trachomatis genital enfeksiyonlarının ve dolayısıyla ektopik gebeliğin yükünü azaltmaya yardımcı olacak programların tasarlanmasında faydalı olacaktır.

Yöntem: Çalışmamız 2023 yılında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 18-40 yaş arası ektopik gebelik teşhisi konulan hastalar (30 vaka grubu) ve normal intrauterin gebeliği ultrasonografi ile tespit edilen hastalar (60 kontrol grubu) olmak üzere, 2 gruptan oluşmaktadır. Serum örneklerinde Chlamydia Trachomatis IgG, IgM antikörleri incelenmiştir. İki gruptan alınan kan tetkiklerinin değerlendirilmesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği'nde gerçekleştirildi. Bu değerlerle birlikte hastanın mevcut gebelik yaşı, ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel aktivite süresi, eğitim düzeyi, sigara, gravida, parite, cinsel partner sayısı, intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı, önceki ektopik gebelik öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalığı düşündürülen önceki öykü ve abdominopelvik cerrahi, vücut kitle indeksi

hesaplanarak tüm bu parametrelerin ektopik gebelik ile olan ilişkisi çalışmada değerlendirildi.

Bulgular: Ektopik gebelik tanılı hastalarda çeşitli risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmamızda, 30 vaka ve 60 kontrol grubu olmak üzere 2 grup prospektif olarak değerlendirildi. Ektopik gebelik ile gravida (medyan değeri 3.5), eğitim düzeyi düşüklüğü, C.trachamotis IgM ve IgG pozitifliği, ileri gebelik yaşı (31.67 ± 5.15), ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması (20.30 ± 2.68), cinsel aktivite süresinin uzun olması (11.37 ± 5.63), intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, geçirilmiş abdominopelvik cerrahi sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ektopik gebelik ile parite, sigara, BMI, multipartnerite, pelvik inflamatuvar hastalık parametreleri araştırılıp olası bir anlamlılık saptanmamıştır. Ayrıca abdominopelvik cerrahi geçiren ektopik gebelik tanılı vaka grubunda, kontrol intrauterin gebeliği saptanan gruba göre IgG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

Sonuç: Ektopik gebelik grubunda IgG ($p<0.001$) ve IgM ($p=0.004$) antikorları yüksek ve anlamlı tespit edilmiştir. IgM antikorlarının yüksek ve anlamlı tespit edilmesi erken evrede enfeksiyonun tespit edilip yönetilebileceği ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından umut vericidir.

Çalışmamız, daha çok parametre ve daha büyük evrenli çalışmalar ile uzmanların risk öngörüsünde bulunarak, puanlama modelleri geliştirebileceği sonucuna varmıştır. Yüksek risk grubunda yer alan hastalara gebelik öncesi danışmanlık ve taramalar yapılabilir, gebelik takibinde sık kontroller ile erken teşhis konularak ektopik gebeliğin ciddi komplikasyonları ile mücadele sağlanabilir

Anahtar Kelimeler: Ektopik Gebelik, Klamidyal Enfeksiyon, Chlamydia Trachomatis

ABSTRACT

Aim: Ectopic pregnancy continues to be a significant public health concern in many developing countries, contributing significantly to pregnancy-related morbidity and mortality. The treatment of ectopic pregnancies often involves surgical intervention, which can be associated with serious complications. Several studies examining antibody responses to *Chlamydia trachomatis* infection have generally found a strong correlation between serum antibodies against *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy. It is believed that endosalpingeal damage secondary to pelvic inflammatory disease caused by *Chlamydia trachomatis* infection is a major risk factor for the development of ectopic pregnancy. Chlamydial immunoglobulin G antibodies are associated with the development of late sequelae and are indicative of past exposure to the pathogen. Our study aims to determine the relationship between antibodies as indicators of *Chlamydia trachomatis* infection and potential risk factors facilitating ectopic pregnancy.

Method: The study, conducted in 2023 at the T.C. Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital Women's Health and Obstetrics Clinic, consisted of two groups: 30 patients diagnosed with ectopic pregnancy (case group) and 60 patients with normal intrauterine pregnancy detected by ultrasound (control group), aged between 18-40. *Chlamydia Trachomatis* IgG and IgM antibodies were examined in serum samples. The evaluation of blood tests from both groups was performed at the Biochemistry Clinic of Istanbul Training and Research Hospital. Parameters such as the patient's current gestational age, age at first sexual intercourse, duration of sexual activity, education level, smoking, gravidity, parity, number of sexual partners, intrauterine contraceptive device use, history of previous ectopic pregnancy, history suggestive of pelvic inflammatory disease, and abdominopelvic surgery were assessed for their relationship with ectopic pregnancy.

Results: In our study evaluating various risk factors in patients diagnosed with ectopic pregnancy, two groups—30 cases and 60 controls—were prospectively assessed. Significant associations were found between ectopic pregnancy and gravidity (median value 3.5), low education level, *C. trachomatis* IgM and IgG positivity, advanced gestational age (31.67 ± 5.15), young age at first sexual

intercourse (20.30 ± 2.68), prolonged duration of sexual activity (11.37 ± 5.63), intrauterine contraceptive device use, history of previous ectopic pregnancy, and history of abdominopelvic surgery. No significant associations were found between ectopic pregnancy and parity, smoking, BMI, multipartnerism, or pelvic inflammatory disease parameters. Additionally, in the ectopic pregnancy group that underwent abdominopelvic surgery, a statistically significant difference in IgG levels was detected compared to the control group with intrauterine pregnancy ($p<0.05$).

Conclusion: In the ectopic pregnancy group, IgG ($p<0.001$) and IgM ($p=0.004$) antibodies were found to be significantly elevated. The significant detection of high IgM antibodies is promising for early detection and management of infection, potentially preventing complications. Our study suggests that with more parameters and larger-scale research, experts could develop scoring models for risk prediction. Preconception counseling and screenings can be conducted for high-risk individuals, and vigilant pregnancy monitoring can lead to early diagnosis and management of serious complications associated with ectopic pregnancy.

Keywords: Ectopic Pregnancy, Chlamydial Infection, Chlamydia Trachomatis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik (dış) gebelik, fertilize ovumun uterin kavite dışında bir bölgeye yerleşmesiyle oluşan anormal gebelik durumudur, görülme sıklığı %2'dir.[1]

Günümüzde görülme sıklığının artmasındaki başlıca unsurlar; iyileştirilmiş sonografik yöntemler, artan sigara tüketim miktarları, pelvik inflamasyonlar, erken yaşta cinsellik, β -hCG test ölçümlerinin yaygınlaşması, infertil hasta popülasyonunun artması ve infertilite nedeni ile uygulanan tedavilerdir.[2]

Dış gebeliklerin 10 da 9'u tubalarda izlenmektedir; kalan 10 da 1'lik bölüm abdomende, serviksde, overde, broad ligamanında, tubaların interstisyel alanında, uterin kornuda veya sezaryen skar hattında oluşabilir.[3]

Belirtiler ortalama 6-8 hafta sonra görülmektedir. Fakat kese tuba dışında yerleşim gösterirse belirtiler gecikebilir.[4] Hastalığın başlıca belirti triadı; pelvik ağrı, amenore ve vajinal kanama şeklindedir. Bu semptomlar ile birlikte hastalar bulantı, karın ağrısı ve omuz ağrısı da mevcut olabilir.[5]

Hastalığın morbiditesi ve mortalitesi yüksek olmakla birlikte maternal ölümlerin ilk trimesterde en çok görülen sebebidir.[6]

Chlamydia trachomatis'e sekonder gelişen pelvik enfeksiyonlar sonucu oluşan endosalpingeal hasarlanmanın, ektopik gebelik oluşum patofizyolojisinde, mühim bir risk unsuru olduğu bulunmuştur.[7]

Klamidyal servisitlerin %40'ı endometrial kaviteye asendan yolla ulaşarak, endometrit ve sonrasında salpenjit oluşturur.[8]

Hastalığın ilerleyen dönem sekelleri arasında tubal oklüzyon, kronik pelvik inflamatuvar hastalık, kronik pelvik ağrı, kısırlık ve ektopik gebelik yer almaktadır.[9,10]

Klamidyal IgG (İmmunglobulin G) pozitif antikor test sonucu, geçmişte mikroorganizmaya maruz kaldığını gösteren belirteçlerdir. Endoservikal spesmenlerde C. trachomatis tutulumunun gösterilemediği hastalarda, enfeksiyonun kronik olarak geçirildiğini bildiren tek klamidyal işaret olabilir.[11]

Norveç kaynaklı çalışmalar ektopik gebelik ile geçirilmiş Chlamydia trachomatis enfeksiyonu arasında başarılı bir bağlantı bulsa da,[12,13] Danimarka'daki bir başka çalışmada Chlamydia trachomatis enfeksiyonu sonrasında ektopik gebelik riskinin azaldığı rapor edilmiştir.[11] İsveç çalışmasında bu çalışmalara karşıt sonuç olarak, herhangi bir ilişki saptamamıştır.[14]

Çalışmamız, Chlamydia trachomatis enfeksiyon göstergesi olarak antikorların ve ektopik gebelik oluşumunu kolaylaştıran muhtemel risk faktörlerinin, ektopik gebelik ile arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamaktadır.

Bu tez çalışması ile klamidya enfeksiyonlarına bağlı, ektopik gebelik ve genital enfeksiyonlar sonrası oluşabilecek morbidite ve mortaliteleri azaltmaya yardımcı programların oluşturulmasında yarar sağlayacaktır.

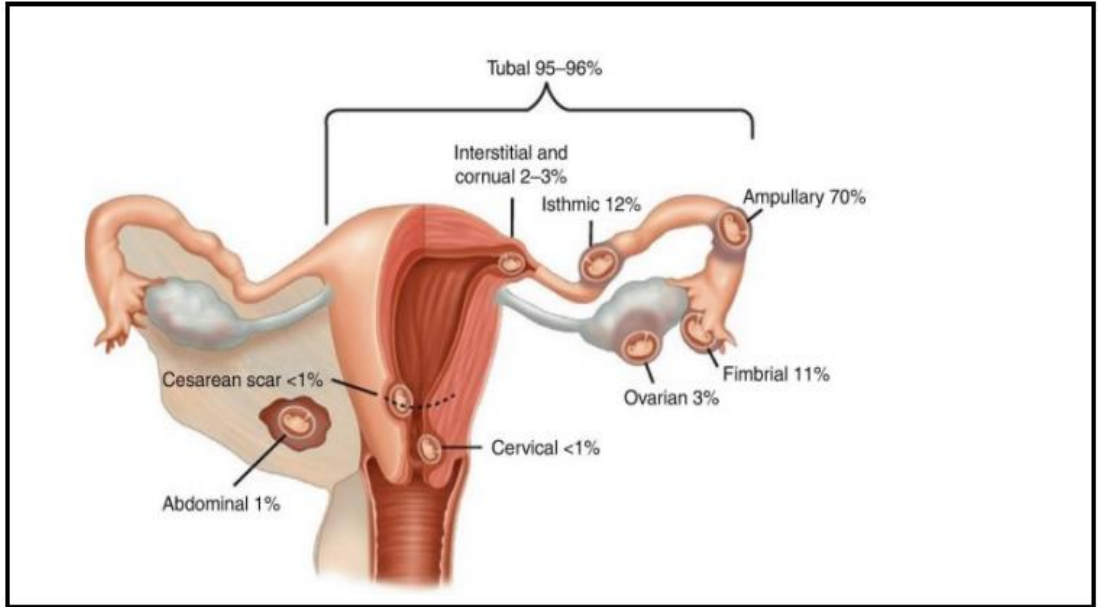
2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Normal gebeliklerde endometrial kaviteye konsepsiyon materyalinin yerleşim göstermesi beklenir. Ektopik (dış) gebelik, fertilize ovumun uterin kavite dışında bir alana yerleşmesiyle oluşan anormal gebelik durumudur.[1]

Anormal ektopik gebelik yerleşim yerleri sıklık sırasına göre; ampulla (%70), isthmik bölge (%12), fimbrial alan (%11,1), over (%3,2), interstisyel alan (%2,4), abdominal alan (%1,3) şeklindedir. Nadir görülen anatomik bölgeler serviks, kornu ve eski sezaryen skar hattı olarak sayılabilir.[15]

Gebelik materyalinin eş zamanlı olarak intrauterin ve ekstrauterin olarak izlenmesi durumuna, heterotopik gebelik denir. Yardımcı üreme teknikleri heterotopik gebelik oranları 1/100'lere kadar yükselirken spontan gebeliklerde bu risk 1/4.000 – 1/30.000 arasında değişmektedir.[16,17]



Şekil 1 : Ektopik gebeliklerin yerleşim yerleri.[18]

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

100 gebelik başına ektopik gebelik görülme sıklığı 2'dir.[19] Ektopik gebelik tekrar gözlenme riski, daha önceden dış gebelik öyküsü mevcut kadınlarda yaklaşık %10 iken, iki ve üzeri öyküsü olanlarda 2 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca bu hastaların intrauterin yerleşim gösteren gebeliklerinde; ilerleyen haftalarda erken doğum tehdidi, plasenta previa, plasenta dekolmanı, bebeklerin düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelme riski artmıştır.[20] 2006-2013 yılları arasında ABD'de acil servislere başvuran hastalardan toplanan veriler ile oluşturulan bir çalışmaya göre; ektopik gebelik görülme sıklığı 1000 gebede %7'den %8,3'e çıkmıştır. 2006'daki 1000 canlı doğuma düşen ektopik vakası 11 iken, 2013 yılındaki verilere göre 13,7'e arttığı tespit edilmiştir.[21]

(COVID-19) koronavirüs pandemisi sonrası, rüptüre olmuş ektopik gebelik sayısının arttığı izlenmiştir.[22] Bu durum muhtemel pandemi dönemi alınan tedbir neticesinde, gebe kalma şüphesi olan hastaların, hastaneye ulaşım ve başvuru sonrası tıbbi yardım alma durumunda oluşan aksaklıklar ile açıklanabilir. Ayrıca rutin gebelik kontrollerinin aksatılması, ilk trimester ultrasonografi erişiminin azalması, hastaların pandemi nedeni ile hastanelerden uzak durması diğer sebepler arasında sayılabilir.[23]

Ektopik gebelik komplikasyonlarından olan rüptürün, sonrasında neticelenen ölüm oranlarının, ACOG (American Congress of Obstetrician and Gynecologists) verilerine göre, 2011-2013 yılları arasındaki ölümlerin %2.7'sini oluşturduğu bildirilmiştir.[24]

2.3. PATOGENEZ VE HİSTOPATOLOJİ

Ektopik gebeliğin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İleri sürülen mekanizmalar arasında, embriyonun fallop tüpünde taşınması sırasında zarar görmesi ve anormal tubal yapıların ektopik gebeliğe yol açabileceği bulunmaktadır. Tubal zedelenme; enflamasyon, enfeksiyon ve cerrahi müdahale sonucu oluşabilir. Enflamasyon ve enfeksiyon, tubal tıkanıklık yapmadan da fonksiyonel zarar verebilir.[25]

Fallop tüplerinin myoelektrik aktivitesi sayesinde, tüplerin peristaltizm hareketini sağlar. Bu aktivite, sperm ve yumurtanın birbirlerine yönelik hareketini kolaylaştırır. Bu sayede oluşan blastokistin endometriyal kaviteye başarılı bir şekilde yerleşmesini sağlar. Hormonal faktörlerin de myoelektriksel aktivite üzerinde belirgin bir etkisi bulunmaktadır. Östrojen, düz kas aktivitesini artırma yönünde etkiliyken, tam tersi bir etki göstererek, progesteron düz kas aktivitesini azaltır. İlerleyen yaşla beraber, tubal aktivitenin azalması kaçınılmaz olur. Menapozal dönemde, ektopik gebelik insidansının artmasının ana sebeplerinden biridir.[26]

Cerrahi veya tıbbi olarak uygulanan konservatif tedavi, altta yatan salpengeal patolojinin nüks etme riskini artırabilir.

Tubal ektopik gebeliğin patognomik bulgusu olarak koryonik villuslar lümende izlenir. Olayların yaklaşık olarak üçte ikisinde, embriyo makroskopik bir şekilde ya da mikroskopik olarak tespit edilebilir. Rüptür olmamış bir tubal gebelik, tüpün anormal şekilde genişlemesi ve mavimsi bir renk alması ile karakterizedir. Bu renk hematosalpenks gelişimi sonucu oluşur.

Tubal gebeliklerdeki kanama genellikle salpenks dışına olur, ancak bazen tüp içine (hematosalpink) doğru olabilir ve fimbriyal uçtan çıkarak batin içine yayılabilir. Tüpün distal fimbriyal ucunu çevreleyen bir hematoma gözlemlenebilir.

Tubal gebeliğin olağan seyri 8. gebelik haftalarında; fimbriyal alandan atılma (tubal abort etme), ektopik odağın involüsyonu veya rüptür şeklinde olabilir.[27]

Ektopik gebelik durumunda, endometriumda yaklaşık %25-30 oranında Arias-Stella reaksiyonu gözlemlenir. Bu reaksiyonla ilişkilendirilen atipik değişiklikler arasında epitelyal hücrelerde makrolaşma, hiperkromazi, çekirdeklerde hipertrofi, belirgin sekretuar aktivite, düzensiz morfoloji, hücrelerin kümeleşmesi, sitoplazmik vakuolizasyon gibi değişiklikler izlenebilmektedir.[28]

Etyolojide yer alan sebepleri, iki ana grupta sınıflandırabiliriz; mekanik ve fonksiyonel faktörler (Tablo 1). Mekanik faktörler, döllenmiş yumurtanın endometriyal kaviteye geçişini engelleyen koşulları ifade ederken, tubanın normal aktivitesini engelleyen etkenler fonksiyonel faktörler olarak kabul edilir.[29]

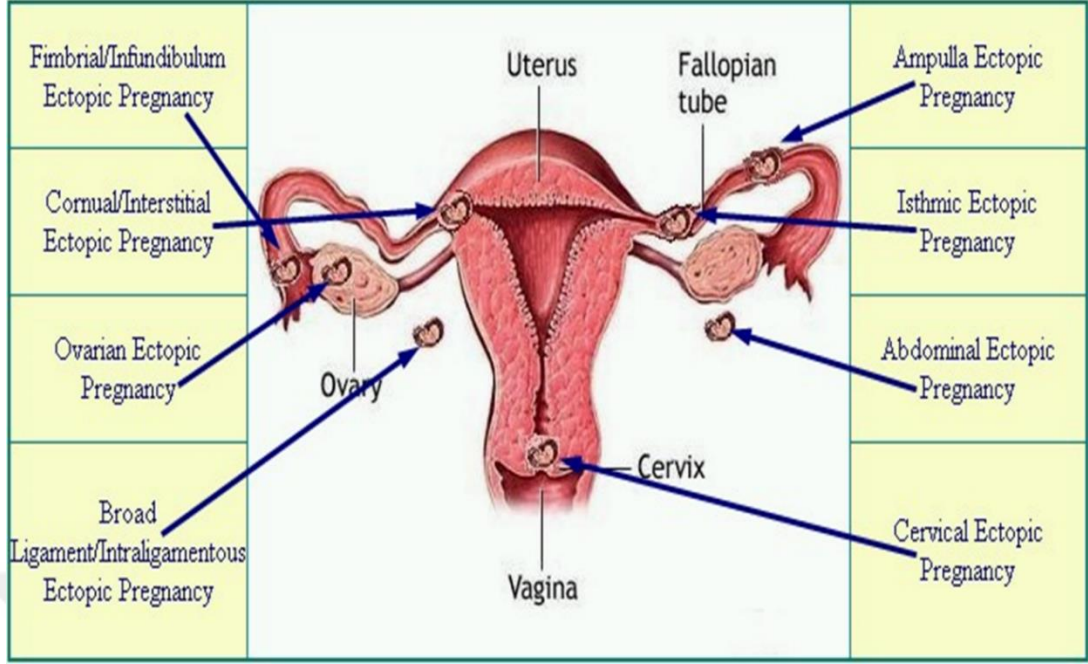
Mekanik Faktörler	Fonksiyonel Faktörler
Salpenjit, özellikle endosalpenjit	Müllerian gelişim bozuklukları
Peritubal adezyonlar; PID(pelvik inflamatuvar disease), Endometriozis	Menstrual reflü
Tubal gelişim bozuklukları; divertikül, aksesuar ostium, Hipoplazi vb	Tubal motiliteyi etkileyen hormonal değişiklikler;sadece progesteron içeren oral kontraseptif(OKS) kullanımı,postovulatuvar yüksek doz östrojen kullanımı(morning after pill), luteal faz defekti
Geçirilmiş ektopik gebelik	Yardımcı üreme teknikleri(ovulasyon induksiyonu, embriyo transferi vb.)
Geçirilmiş tubal cerrahiler ve tubal sterilizasyon	Anormal embriyo
Geçirilmiş pelvik cerrahi; özellikle sezaryen	Sigara
Tubal maligniteler	Vajinal duş

Tablo 1 : Etyolojide rol oynayan mekanik ve fonksiyonel faktörler

2.4. İMPLANTASYON BÖLGELERİNİN SINIFLAMASI

Fallop tüpüne implante olan ektopik gebeliklerin oranı %97'dir ve en yaygın olarak ampulla bölgesinde yerleştiği görülmektedir.[30] "Ektopik gebelik, over, tubanın interstisyel bölgesi, serviks, abdominal bölge, sezaryen skar hattı ve heterotopik implantasyon dahil olmak üzere çeşitli bölgelerde meydana gelebilir." (Şekil 2)

"Tubal gebeliklerin %70'i ampulla bölgesinde, %12'si istmus bölgesinde, %11'i fimbria bölgesinde ve yaklaşık %2-3'ü de interstisyel-kornual bölgede yerleşim gösterir" .[30]



Şekil 2 : Ektopik gebelik implantasyon bölgeleri sınıflaması

Ovaryan gebelik tanısı, cerrahi öncesi konulması zor bir süreçtir ve tanı, Spiegelberg kriterlerine göre konur ve tüm maddelerin karşılanması gerekir.[31]

1- Aynı taraftaki salpenks, overden belirgin bir şekilde ayrı ve sağlam olmalıdır.

2- Ektopik gebelik materyali, over dokusunda tespit edilmelidir

3- Ektopik gebelik materyalinin izlendiği ovarium, ligamentum ovarii proprium ile uterusu bağlı olmalıdır.

4-Histopatolojik incelemede, plasental doku içinde ovaryen dokunun varlığı gösterilmelidir.

Speigelberg kriterleri ultrasonografi görüntüleme ile saptanamaz.[32]

İnterstisyel gebelik, rahmin muskular tabakası içine proksimal salpengeal bölgeye gebelik kesenin implante olması durumudur. "İnterstisyel-kornual lokalizasyonda görülen gebelikler, tubal gebeliklerin yaklaşık %2-3'ü oluşturur." [30] Bu bölge, yoğun vaskularizasyonu nedeniyle perforasyon

gerçekleştğinde önemli bir kanama riski taşır ve mortalite riski %2,5 kat daha yüksektir.[33]

İnterstisyel gebelikten farklı olarak, intrauterin gebeliğin uterusun yan köşelerinden birine, uterotubal ve round ligamentin medialine implante olması durumuna 'anguler gebelik' denir. Anguler gebelik, anormal plasentasyon ve uterin rüptür riski taşıyabilir ve miada kadar devam edebilme özelliği nedeniyle klinik açıdan önemlidir.[34]

Küresel olarak sezaryen oranlarındaki artışla birlikte, sezaryen skar gebeliklerinin görülebilirliği de yükselmiştir. Bu tür gebelikler, şiddetli kanamaya neden olabilme potansiyeli sebebiyle, ciddi anne sağlığı risklerine yol açabilir. Bu durumun insidansı, 2000 gebelikten birinde rapor edilmiştir.[35]

İntrauterin ve ektopik gebeliğin aynı zamanda, bulunması durumu 'heterotopik gebelik' olarak isimlendirilir. Bu durumun görülme sıklığı, 30.000 gebelikte bir olup, tüp bebek (IVF) ile gebe kalan kadınlarda %1'den daha düşük bir sıklıkla görülmektedir.[36] Konsepsiyon materyalinin, internal servikal os seviyesinin altına, rahim ağzının endoservikal bölgesine yerleşim gösterdiğinde görülen duruma 'servikal gebelik' denir. İnsidansı 1/2500 ile 1/18000'dir. Tüm ektopik gebelikler içindeki görülme sıklığı %1'den daha düşüktür.[37]

Periton yüzeyine veya karın içi organlara blastoskistin implantasyon yaptığında, oluşan gebelik türüne 'primer abdominal gebelik' adı verilir. Salpengeal abortus sonrasında, gebelik materyali karın bölgesine yerleşirse, bu durum 'sekonder abdominal gebelik' ismi verilir.[38]

Batın içi gebelikler, gebelik haftası olarak ilerleyebilirler ve başvuruda hastalarda ciddi kanamalar tespit edilebilir.[39]

Dış gebeliklerin abdomende görülme insidansı %1,4'tür.[40]

Tüm dış gebelikler içerisindeki ligamentler arasında gebelik olma insidansı takriben 1/300 kadardır. Fallop tüpünde ektopik gebeliği olan bir hastada embriyonun mezosalpenks ve salpenks serozasına trofoblastik yerleşim ile broad ligament yaprakları arasına sekonder gömülmesi sonucunda gelişir.[41]

2.5. ETYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Ektopik gebeliklerin risk faktörlerinin araştırmasında % 50'sinde sonuca varılamamıştır.[42] 2006 yılındaki bir çalışma, başlıca varsayılan risk faktörlerinin, döllenmiş ovumun, uterusu migrasyonunun önleyici veya geciktirici nedenler olduğu üzerine durmaktadır. Bu nedenle, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), geçmiş pelvik operasyonların kalıcı hasarları ve önceki ektopik gebelik öyküsü gibi inflamatuvar bir olay nedeniyle tubalarda oluşan sekellerin, daha sonraki ektopik gebelik oluşumuna zemin hazırladığı gösterilmiştir. Tuba uterinalara verilen hasar arttıkça, tubaların tamamen oklüzyonu sonrası oluşacak kısırlık durumu haricinde, sonraki dış gebelik riskinin de o denli büyük olacağı varsayılmaktadır [43]

Dış gebelik insidansında artış sebepleri üzerinde durulduğunda; sorumlu tutulan risk faktörlerinin prevalansındaki artış, klinisyenlerin farkındalığındaki artış veya teşhis araçlarının iyileştirilmiş olması sonucu olabilir.[44]

En yüksek risk, önceki ektopik gebelik öyküsü ve geçirilmiş tubal cerrahi öyküsü ile ilişkilidir.[45]

Risk parametrelerinin kıyaslanması Tablo 2'de görüldüğü üzeredir.

Risk Derecesi	Risk Faktörleri	Oran
Yüksek	Önceki ektopik gebelik öyküsü	2.7 - 8.3
	Geçirilmiş tubal cerrahi	2.1 - 21
	Tubal patoloji	3.5 - 25
	Sterilizasyon	5.2 - 19
	Rahim içi araç kullanımı(RİA)	
	Önceden kullanmış olmak	1.7
	Mevcut kullanım	4.2 - 16.4
	Levonorgestrel içeren RİA	4.9*
	Yardımcı üreme teknikleri ile mevcut gebelik	4 - 9.3
Orta	Östrojen/Progesteron içeren oral kontraseptif kullanımı	1.7 - 4.5
	Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü(gonore, klamidyaya)	2.8 - 3.7
	Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü	2.5 - 3.4
	In utero DES maruziyeti	3.7
	Sigara	
	• Geçmişte sigara içmiş olan	1.5 - 2.5
	• Halen sigara içen	1.7 - 3.9
	Pelvik/abdominal cerrahi öyküsü	4
	Spontan düşük öyküsü	3
Düşük	Tıbbi küretaj öyküsü	2.8
	İnfertilite	2.1 - 2.7
	Yaş \geq 40 olması	2.9
	Vajinal duş	1.1 - 3.1
	İlk koit yaşı \leq 18 olması	1.6

Tablo 2 : Hamile kadınlarla kıyaslandığında ektopik gebelik için risk faktörleri.[46]

2.5.1. Tubal Faktörler

Tuba uterina veya fimbriyalara ait mukozadaki işlev kaybı, ektopik gebeliklerin yaklaşık yarısından sorumlu mekanizmadır.[47]Tubada görülen bu işlev kaybı; başta enflamasyon, enfeksiyon, olmak üzere ayrıca cerrahi uygulamalar ile de oluşabilmekte, endometriozis ve konjenital anomaliler de tuba uterinaya yapısal hasar vermektedir. Birçok hastada tespit edildiği üzere başta Chlamydia trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae gibi mikroorganizmalar sonucu oluşan cinsel yolla bulaşan hastalıklar, pelvik enfeksiyonlar yapmaktadır. Takip eden süreçte oluşan kalıcı hasara uğrayan tubalardaki yapışıklıklar ile ektopik gebelik arasındaki ilişki kanıtlanmıştır.[48]

Tubal bir enfeksiyon, mukozaya tahribatı sonucu lümende yapışıklıklara sebep olur ve tubada döllenmiş oositin uterusu geçişini engelleyerek ektopik gebelik riskini 4 kat artırır. Salpenjit sonrası ektopik gebelik oluşma riski yaklaşık %10'dur.[49]

Salpenjitis istmika nodozum (SIN), tubal epitelin mezosalpinks içine uzanması olup, bir nevi tubanın “adenomyozisine” benzer. SIN salpenkslerin daha proksimal alanda nodül şeklinde divertikülden oluşur. SIN, kısırlık ve ektopik gebelik ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Görülme prevalansı %0,6 ila %11 arasında değişir. Histolojik olarak, bu divertikül içeriği tunika muskularis'in nodüller ile kaplanması sonucu, birden çok ayrı küreye benzer lümenlerden oluşur. Muhtemel kuram, uterusu görülen adenomyozis gibi bu yapılaşmanın da üreme yıllarında oluşum gösterdiği yönündedir.[50] Tubal divertiküllerin sekelli yapısı nedeniyle, konsepsiyon materyalinin tutulması ve migrasyonu için engel oluşturabilir.[51]

İnfertilite veya ektopik gebelik patogenezinden radyolojik veya klinik olarak kuşku duyulan SIN hastaları, tubal rekanalizasyon veya segmental fokal rezeksiyon ile tedavi edilebilir.[52]

2.5.2. Pelvik enfeksiyon

Pelvik inflamatuvar hastalıkların (PID veya PIH), salpenkslerde obstrüksiyona ve yapısal bozulmalara sebebiyle ektopik gebeliğe neden olduğu gösterilmiştir.[53]

L/S (Laparoskopi) ile PIH tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalar tubal tıkanıklık görülme sıklığının arttığını göstermiştir ki; bu oran her atak sonrası artmaktadır. İlk atakta yüzde 13 olan artış, ikinci atak sonrası % 35, üçüncü atakta ise yüzde 75 olarak izlenmektedir.[54,55]

PID izlenen, bir sonraki gebeliğe kadar izlemde tutulan 1204 kadından oluşan prospektif çalışmada, 47'sinde (%6) fallap tüplerinde gebelik izlenmiştir. Bu çalışmanın kontrol grubundaki kadınlardaki oranı %0,9 olarak tespit edilmiştir.[56]

GTB (Genital tüberküloz) tubal enfeksiyonlara, hidrosalpenkse, endometrium enflamasyonuna, tuba-ovaryen kitlelere, salpenjitis istmika nodozaya neden olmaktadır. GTB endometriumda, tuba uterinada ve fimbriyaları içeren adneksiyal bölgede ve pelvik alanda adezyonlar oluşturur. Ektopik gebelik teşhisi konulan kadınların %13'ünde, genital tüberküloz etyolojide bulunmuştur.[57] GTB'lu hastalarda gebe kalmanın zorlaştığı, gebelik gerçekleşse dahi ektopik gebelik veya abortus ile sonuçlandığını, çalışmalar göstermiştir. Bu çalışmada 2. sırada pelvik ağrı 3. sırada adet düzensizlikleri yer almaktadır.[58]

PID'de de etyolojide yer alan klamidyaların, yaptığı salpenks enflamasyonunda, ağrı semptomunun belirgin olmaması nedeni ile hastalar teşhis ve erken tedaviden faydalanamayabilirler. Ancak tubal gebeliği olan bu vakaların %7-30'unda kültürde C.trachamotis üremesi gözlenmiştir.[59]

2.5.3. Maternal Yaş

Maternal yaşın ilerlemesiyle, ektopik gebelik görülmesi arasında doğru orantı vardır.[60] Büyük bir sağlık tesisine, 1997-2000 yılları arasında yapılan başvuruların değerlendirildiği bir çalışmada, ektopik gebelik oranları 1000 kadın başına 15-19 yaşları arasında 12,5; 20-29 yaşları arasında 16,6; 30-39 yaşları arasında 25,3 ve 40-49 yaşları arasında 42,5 şeklindedir.[61]

Yaşın ilerlemesi, kümülatif risk faktörlerinin etkisi olarak ektopik gebelik insidansının artmasına neden olabilir. Bazı araştırmalar, bu artışın fallop tüpü içindeki myoelektrik aktivitenin yaşla birlikte azalmasıyla ilişkilendirildiğini göstermektedir.[62]

2.5.4. Kontraseptif Kullanımı

Kontraseptif yöntemlerin, genel olarak gebeliği önlemede etkili oldukları bilinmektedir, bu nedenle ektopik gebelik olasılığını da azaltabilirler. Ancak, korunma yöntemi kullanıldığında oluşan gebelikte, ektopik gebelik riskinin artacağı bilinmektedir.[63]

Rahim içi araçlar (RİA), kavite içerisinde gebeliği engelleyebilir, ancak dış gebelik olasılığı; RİA kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre 6-10 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.[64] Tüm rahim içi araçlarda (RİA'lar), intrauterin implantasyonu engelleme özelliği mevcutken, bakırlı RİA'lar sperm ve yumurtalar üzerinde fagositik ve sitotoksik etkilere sahip olarak fertilizasyonu da engellerler.

Progesteronlu RİA kullanan kadınlarda ektopik gebelik insidansı, kontraseptif kullanmayan kadınlardan daha yüksektir.[65]

Tubal sterilizasyon sonrası, ektopik gebelik riski yaklaşık olarak 9 kat artar ve bu artış, özellikle 30 yaşından genç kadınlar ve elektrokoter ile sterilizasyon yapılanlar arasında daha belirgindir.[66]

Ektopik gebeliklerin 1/3'ü sterilizasyondan sonra oluşmaktadır.[67]

Ektopik gebelik riski ile oral kontraseptif kullanımı, acil kontrasepsiyon başarısızlığı, önceki gebeliği planlı sonlandırma, gebelik kaybı ve sezaryen doğumu arasında bir ilişki bulunmamıştır.[42,68]

2.5.5. Sterilizasyon

Tuba ligate etme işlemleri ve obstrüksiyonlar için yapılan rekanalizasyon cerrahileri sonrasında ektopik gebelik oluşma riski artmıştır. Salpingostomi sonrası %7-27, reanastomoz sonrası %3-17, ektopik gebelik oluşma riski vardır.[69]

Tüm tubal sterilizasyon uygulamaları içinde sterilizasyon sonrası dış gebelik insidansları; sıklık sırasına göre bipolar ile koagülasyon (0.65), parsiyel salpenjektomi (0.43), lastik bant uygulaması ise oklüzyon (0.29) doğumu takiben parsiyel salpenjektomi (0.20), unipolar koagüle etme işlemi (0.17) ve klips uygulamaları (0.15) şeklinde sıralanabilir.[70]

Sterilizasyon, yaşa bağlı olarak ektopik gebelik riskini etkileyebilir. Araştırmalar, 28 yaşın altındaki bireylerde, 34 yaşının üzerindekiyle göre daha yüksek ektopik gebelik riski olduğunu göstermektedir.[63]

Sterilizasyon yöntemi; ligasyon yapılan bölge, kalan tüp uzunluğu, ve hastalık durumuna göre riski etkileyebilir. Araştırmalar, tüpün koterizasyon yöntemi ile kapatılmasının riskinin %15 olduğunu, halka ve Pomeroy yöntemlerinin yeniden anastomoz (bağlantı) işleminde ise riskin %3'ten daha düşük olduğunu göstermektedir.[71]

2.5.6. İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri

İnfertilite yaşayan hastalarda ektopik gebelik sıklığı, diğer kişilere göre iki ila üç kat daha fazla olabilir. Ancak bu durum, infertil kadınların tüplerindeki anormal fizyolojinin de daha sık görülmesiyle anlamlandırılabilir.[72]

Tüp bebek (IVF) tedavisi sonrası meydana gelen ektopik gebelikler, tüm gebeliklerin %2,1 ile %8,6'sını temsil eder.[73] IVF protokolü sonrası yapılan embriyo transferi ile ektopik gebelik riski, genel nüfusa göre 2-3 kat daha yüksektir. YÜT(Yardımcı Üreme Teknikleri) sıklıkla kullanımı, embriyo transferi sonrasında heterotopik gebeliklerin sıkça sayısal veri edilmesine neden olmuştur.[74] Yüksek riskli hastalar için, heterotopik gebelik riskini en aza indirmek amacıyla, IVF (tüp bebek) tedavisi öncesinde her iki tüpün de alınması (bilateral total salpenjektomi) gerekebilir. Ancak son derece nadir olsa da, heterotopik gebelik vakalarının bilateral salpenjektomi sonrasında, IVF uygulanan hastalarda rapor edildiğini bildiren bilimsel yayınlar mevcuttur.[75]

Japonya'da gerçekleştirilen bir araştırma, klomifen sitrat ile gerçekleştirilen yumurtalık stimülasyonunun, diğer stimülasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında

taze embriyo transferi sırasında en yüksek ektopik gebelik riski ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.[76] Randomize bir araştırmada, ektopik gebelik oranları, gonadotropin, klomifen veya letrozol tedavileri arasında karşılaştırılabilir bir seviyede bulunmuştur. Sırasıyla bu tedaviler için ektopik gebelik oranları yüzde 7,9, yüzde 4,7 ve 6 olarak tespit edilmiştir. Ancak, bu oranlar, genel nüfusa göre daha yüksektir ve genel nüfus için belirtilen oranın üzerindedir (yüzde 2'den fazla).[77]

2.5.7. Geçirilmiş Abdominopelvik Cerrahi Öyküsü

Ektopik gebelik tanısı konmuş hastaların büyük bir kısmının, tıbbi geçmişinde karın cerrahisi öyküsü bulunmaktadır. Ancak, bu cerrahi müdahalelerin ektopik gebelikteki kesin rolü henüz net değildir. Bir araştırmada, sezaryen doğum, yumurtalık cerrahisi veya apandiksin rüptüre olmamış bir şekilde çıkarılmasının ardından risk artışı tespit edilememiştir.[78] Diğer araştırmalar, ovarlerin wedge şeklinde rezeke edilmesinin ve ovarian kistlerin eksizyonunun; ektopik gebelik riskini olasılıkla, tubaların çevresinde skar dokusunun oluşmasına yol açarak artırabileceğini göstermektedir.[79,80]

Önceki batın ve salpenks cerrahileri, adezyonların oluşmasına neden olarak ektopik gebelik riskini artırabilir. Ektopik gebelik vakalarında, %12 ile %42,6 arasında geçirilmiş pelvik cerrahi oranı değişiklik gösterebilir.[81]

Genel olarak, rüptüre olmuş bir apandiksin, ektopik gebelik riskini artırdığına dair gbir görüş birliği olsa da, bazı çalışmalar bu ilişkiyi desteklememektedir.[82]

2.5.8. Multipl Cinsel Partner

Özellikle erken yaşlarda, cinsel aktiviteye başlama ve birden fazla cinsel partneri olan bireylerde, seksüel yolla bulaşan hastalıklara maruz kalma olasılığının artması fikri ile yapılan tek parametrelili çalışmada, ektopik gebelik açısından önemli bir risk oluşturduğu görülmüştür.[83] İlk cinsel ilişkinin 18 yaşından önce yaşanması; birden fazla cinsel partner olasılığını artırarak, ektopik gebelik riskini artırabilir. Ayrıca, 25 yaş altı kadınlarda farklı cinsel partnerler ile birliktelik olması,

klamidy ve ilgili pelvik enfeksiyonların riskini artırarak, ektojik gebelik olasılığını yükseltmektedir.[84]

2.5.9. Geçirilmiş Abortus

Obstetri geçmişindeki spontan düşük öyküleri, ekstrauterin gebelik oluşumunda artan risk ile ilişkilidir. Abortus (düşük) sayısı arttıkça, özellikle 3 ve üzerindeki düşük yapmış olma öyküsü olanlarda, bu riskin daha çok arttığı bildirilmektedir. Spontan düşüklerin enfeksiyon sonucu meydana gelebileceği değerlendirilirken, ektojik gebelik ile etyolojilerinde ortak risk faktörlerinin olduğu dikkat çekmektedir. Bu faktörler arasında immünolojik faktörler, hormonal etkenler ve kromozomal anormallikler şeklinde genel başlıklar altında toplanabilir.[85]

Önceki tıbbi ve cerrahi müdahaleli düşükler, ektojik gebelik için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca, cerrahi müdahalelerin yapıldığı düşüklerden sonra oluşan enfeksiyonun, bir risk faktörü olduğu üzerinde durulmaktadır.[83,86]

Fransız nüfusu üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada, isteğe bağlı küretaj işlemi ile dış gebelik arasında bir ilişki olduğunu öne sürülmüştür. Kürtaj sonrası işleme bağlı meydana gelebilecek uterin injury veya oluşabilecek inflamasyon, bu ilişkinin olası nedenleri arasında yer almaktadır.[87]

2.5.10. Sigara İçmek

Birçok araştırma, tütün kullanımı ile ektojik gebelik arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.[88] Kanabinoid reseptörlerine, endokanabinoidler bağlanarak gametin tüpten geçişini etkileyebilirler. Kronik sigara tüketimi, endokanabinoid seviyelerini etkileyerek, tüp fonksiyonunda bozulmalara yol açabilir.[89]

Sigara içme alışkanlığı, ektojik gebelik riskini iki ila üç kat artırabilir ve mevcut sigara kullanımıyla ilişkilendirilen risk iki ila dört kat artabilir, doz bağlı risk artışı söz konusudur.

Artan riskin olası patofizyolojisi; sigaranın tüketicelerde oluşturduğu, bağışıklık sisteminin zayıflaması, fallopl tüplerinin hareketinin bozulması gibi

nedenler ile bağdaştırılmaktadır. Ayrıca bu bireyler, pelvik inflamatuvar hastalıklara karşı daha duyarlı hale gelmiş olabilirler.[90]

Sigara içmenin, ektopik gebelik riskine etkisi, netliğe kavuşturulmasa da, sigara içimi ile enfeksiyon faktörleri arasındaki benzerlik, göze çarpıcıdır. Olasılık oranları, eğilimler ve atfedilebilen riskler benzerlik göstermektedir.[91]

2.5.11. Vajinal Duş

Vajinal duş, vajina temizliği için herhangi bir sıvı solüsyonun kullanılması işlemidir.[92] Vajinal duşu düzenli olarak yapmak, ektopik gebelik riskini üç kat artırma ile ilişkilendirilmiştir.[93]

Vajinal duşun düzenli ve devamlı olarak uygulanması, ektopik gebelik için asendan enfeksiyon geliştirmesi sebebiyle risk faktörüdür.[94]

Düzenli vajinal duş uygulayan kadınlarda, bakteriyel vajinozis riski, diğer kadınlara kıyasla 1.2 ila 5.1 kat daha yüksektir.[95]

Bu kadınlarda, pelvik inflamasyon riskinde de, %73 oranında bir artış belirtilmiştir.[92]

2.5.12. Dietilstilbestrol (DES) Maruziyeti

DES'e intrauterin maruziyeti hikayesi bulunan kadınlarda, ektopik gebelik riski, anormal salpenks yapısı ve olasılıkla fimbriyal fonksiyon bozukluğu nedeniyle 4 katına çıkar.[96]

Hastalarda fimbriyaların daralmış olması, tüplerin daha kısa ve kıvrımlı bir yapıya sahip olması ve paratubal kistlerin oluşumu sıkça görülen özelliklerdendir.[97]

DES maruziyeti olan kadınların araştırılmasında, HSG (Histerosalpingografi) testi sırasında anormal sonuçlar bulunanların, patolojik bulgu saptanmayanlara göre artmış spontan düşük, ektopik gebelik ve preterm doğum oranlarına sahip olduğu görülmüştür.[98]

2.6. KLİNİK

İlk trimesterde semptomları olan, hamile kadınlar için doğru bir tanı son derece önemlidir; çünkü ektopik gebelik vakalarının %40'ından fazlası, erken gebelik döneminde daha az ciddi bir komplikasyon veya hamilelikle ilişkilendirilmeyen bir durum olarak yanlış teşhis edilmektedir.[99]

Ektopik gebeliğin en yaygın klinik belirtileri; ilk 3 ayda olan vajinal kanama ve/veya karın ağrısıdır. Bununla birlikte, ektopik gebelik belirtileri olmadan da izlenebilir. Bu nedenle, üreme çağındaki hastalar arasında vajinal kanama ve/veya karın ağrısı şikayeti olan ve aşağıdaki özelliklere sahip her hastada ektopik gebelik tanısı klinisyenler açısından düşünülmelidir.[100]

- Hamilelik teyit edilmiş olmakla birlikte intrauterin (rahim içi) bir gebelik gözlenmiyor ise,
- Yardımcı üreme teknikleri ile hamile kalınmışsa,
- Özellikle 4 haftadan uzun süren amenore (adet döneminin olmaması) sonrasında vajinal kanama mevcutsa,
- Hemodinamik instabilite ve başka bir tanı ile açıklanamayan akut batın tablosu izlenen nadir durumlarda düşünülmelidir.

Ektopik gebeliğin klinik semptomları, genellikle son adet döneminden altı ila sekiz hafta sonra tipik olarak görülür. Ancak bu semptomlar, gebelik yerleşkesinin, fallop tüpleri dışında ekstrauterin bir bölgede olması durumunda, daha geç bir tarihte de ortaya çıkabilir.[101] Bazı vakalarda, ektopik gebeliği olan hastaların normal hamilelik belirtileri (örneğin, bulantı, memelerde hassasiyet, sık idrara çıkma,) oluşabileceği gözlemlenmiştir. Erken gebelik belirtileri, ektopik gebelik vakalarında daha az sıklıkla ortaya çıkabilir; progesteron, östradiol ve β -HCG gibi hormon düzeylerinin, normal bir gebelikte görülenden daha düşük olması sebebiyledir.[102]

Ektopik gebelikte, karın ağrısı en sık rastlanan belirti olmasına rağmen, ağrının şiddeti ve özellikleri hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Ağrının niteliği değerlendirilerek, ektopik gebeliğin tanımlamasını yapmak uygunsuzdur.[103]

2026 gebe hastanın, acil sağlık kuruluşuna, vajinal kanama ve/veya karın ağrısı Őikayetiyle başvurduğu, takribi ilk trimestere denk gelen dđnemde yapılan, retrospektif bir çalışmada, 376 hastaya (%18) ektopik gebelik tanısı konuldu. Bu 376 hastanın %76'sında vajinal kanama, %66'sında ise karın ağrısı mevcuttu.[104]

Fransa'da yapılan nđfusa dayalı bir kayıttta rđptür insidansının ektopik gebeliklerde %18 olduğu belirtilmiştir.[105]

Rđptür meydana geldiğinde, hayati tehlike oluşturan i kanama belirtileri ortaya çıkabilir. Şiddetli ve devamlılık gđsteren karın ağrısıyla birlikte bayılma hissi, baş dđnmesi ve Őuur kaybı gibi belirtiler; ciddi bir kanama durumunu dđřündürmelidir.

Kanama başlamadan önce sıklıkla adet dđnemi atlanabilir. Hastalar, bu kanamayı normal bir menstrüasyon dđnemi olarak dđřünebilirler. Hastaların aklında gebelik Őüphesine dair, n fikir olmadığı için semptomlar ortaya çıktığında ektopik gebelik tanısı almaları, hastalar için Őařırtıcı bi durumdur.

Vajinal kanamanın, Şekli ve hacmi farklılık gđsterir ve ektopik gebelik için tipik bir kanama Şekli yoktur. Kanamanın rengi, az kahverengi lekelenmeden koyu kırmızı kanamaya kadar değişebilir. Ektopik gebelikteki kanama miktarı, genellikle aralıklı bir Şekilde izlenmesine rağmen, bazen tek bir dđnemde veya sđrekli bir biçimde de kanamanın izlendiği de olmuştur.

Karın ağrısının ektopik gebelik durumunda ne zaman ortaya çıkacağı, karakteri ve nerede olacağı ile ilgili tipik bir tanım yoktur. Çoğu kez pelvik bđlgede başlar, belirli bir noktaya sınırlanabilir veya yaygın bir karın ağrısı Şeklinde hissedilebilir. Hamileliğin beşinci ila yedinci haftaları arasında, tđpün genişlemesine bağlı olarak karın ağrısı hissetmeye başlanır. Karın ağrısı sđrekli bir karaktere sahip olabileceği gibi, periyodik aralıklarla da hissedilebilir. Bu ağrı, genellikle kđnt Şekilde tanımlanır. Rđptüre bağlı olarak, aniden Şiddetli bir keskin ağrı meydana gelebilir. Eğer ki kanama üst batına kadar yayılıyorsa, ağrı genellikle üst karın bđlgesinde hissedilir. Batın içindeki serbest kanın, diyaframı irrite etmesiyle, omza yansayan ağrı Şekli oluşur. Özellikle nefes alırken hissedilen, omuz ve boyun ağrıları

yaygın karın içi kanama için tipiktir. Douglasta biriken kan ise, defekasyon istemi hissiyatı oluşturabilir.[106,107]

Ektopik Gebelik Belirtileri	
Belirti	Başvuran ektopik gebelikler arasında %
Abdominal ağrı	90-100
Amenore	75-95
Vajinal kanama	50-80
Halsizlik, bayılma	20-35
Defekasyon isteği	5-15
Gebelik belirtileri	10-25
Parça şeklinde kanama	5-10

Tablo 3 : Ektopik gebelik belirtileri-görülme oranları

Ektopik Gebelik Muayene Bulguları	
Bulgu	Başvuran hastalar arasında %
Adneksiyel duyarlılık	75-90
Abdominal duyarlılık	80-95
Adneksiyel kitle	50
Üterusta büyüme	20-30
Ortostatik değişiklikler	10-15
Ateş	5-10

Tablo 4 : Ektopik gebelik muayene bulguları.[108]

2.7. TEŞHİS

Ektopik gebeliklerin %40'nın teşhis edilemediği tahminiyle, görülmüştür ki tanısı oldukça zor ve atlanabilen bir hastalıktır.[109] Ektopik gebelik, öykü ve fizik muayeneye dayalı olarak tanımlanması son derece zor bir obstetrik durumdur; hem öykü hem de fizik muayene bulguları, tanı koyma açısından düşük hassasiyete ve özgüllüğe sahiptir. Araştırmalar, tecrübeli jinekologların dahi dış gebelik kaynaklı kitlelerin yarısından fazlasını fiziksel bakıda tespit edemediğini göstermektedir.[110]

Herhangi bir gebede, intrauterin gebelik henüz teyit edilmemişse ve alt karın ağrısı veya vajinal kanama belirtileri mevcutsa, ektopik gebelik ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.[111]

Erken Gebelikte Batın Alt Kadran Ağrısı veya Vajinal Kanamanın Ayırıcı Tanısı
Apandisit
Erken gebelik kaybı
Ektopik gebelik
Over torsiyonu
Pelvik inflamatuvar hastalık
İntrauterin canlı gebelikte subkoryonik hemoraji
Travma
Üriner taşlar

Tablo 5 : Erken Gebelikte Batın Alt Kadran Ağrısı veya Vajinal Kanamanın Ayırıcı Tanısı

Hasta hikâyesinden yola çıkılarak; adet gecikmesi, önceki gebeliklere dair obstetrik anamnez, kullanılan kontrasepsiyonun çeşiti gibi diğer risk faktörleri incelenerek, mevcut semptomlar ektopik gebelik tanısını destekleyici nitelikte mi, belirlenmeye çalışılır.[112]

İlk trimesterdaki mortalitenin temel sebebi rüptüre olmuş ektopik gebeliklerdir.[113] Ektopik gebeliğin gecikmiş tanısının rüptür sonrası belirlenmesi, anne mortalitesini ve morbiditesinin artmasına neden olur.

Bir toplum temelli araştırmada, ektopik gebelik tanısı konulduğunda, kadınların rüptür riskini yükselten dört belirgin etken tanımlanmıştır;

- (a) Geçmişte kontraseptif yöntem kullanmıyor olması,
- (b) Kısırlık geçmişi ve salpenks hasarı öyküsü,
- (c) Ovulasyon stimülasyonu,
- (d) β - Hcg seviyelerinin yüksek izlenmesi (en az 10,000 IU/L).

Bu özellikleri taşıyan hastalarda, salpengeal rüptür oranı %18 olarak bildirilmiştir.[114]

Rüptüre olmuş ektopik gebeliklerde ve hemoperitonyum görülen hasta grubunda, fiziksel muayenede hemodinamik instabilite bulgularını (örn. düşük tansiyon, taşikardi) izleyebiliriz.[115] Rüptürasyon gerçekleşmeyen hastalarda da muayenede servikal bölgede ve adneksiyal alanda ağrı, hassiyet saptanabilir.[116] Bimanuel muayenede, palpasyonda uterus yan komşuluğunda ektopik gebeliğe bağlı kitle tespit edebiliriz. Pelvis muayenesinin rüptür riskini artırdığına dair yeterli kanıt bulunmamıştır.[117]

Ağrının şekli, konumu, şiddeti hastalara göre farklılık gösterir. Tubaların genişlemesine bağlı, çoğunlukla tek tarafta olan kolik ağrı başlar. Hemoperitoneum ve rüptürasyon oluştuğunda ağrı yaygınlık gösterir.

Hastalarda idrar yoluyla ilgili semptomlar, kusma, presenkop, senkop gelişmesi, rektal baskı hissi, dışkılama ile ağrı, ishal gibi ek semptomlar yer alır.[118]

Ektopik gebelik için tercih edilen, tanısal görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Dış gebelik, ultrason görüntülemesinde gösterilemese bile, uterin kavite içerisinde normal yerleşimli gebelik kesesinin olması, dış gebelik riskini büyük ölçüde düşürür. Görüntüleme yöntemlerinden teşhiste en çok kullandığımız, iki farklı yaklaşımlı ultrasonografidir. İlk usg yaklaşımı, invaziv fakat daha tanısal olan transvajinal ultrasonografi, ikincisi daha az invaziv olan transabdominal ultrasonografidir.[119] Endovajinal ultrasonografi ve hCG değeri birçok vakada daha doğru tanıya götürebilecek az invaziv tedavi ve yönetim seçeneği sunar.[120]

2.7.1. β -hCG (Beta insan koryonik gonadotropini)

β -hCG, gebe kadınlarda ovülasyondan 8 gün sonrasında tespit edilebilir seviyelere gelir.[121] β -hCG konsantrasyonu, intrauterin gebeliğin 41. gününe doğru hızla artar, takip eden 10. haftaya kadar yavaş bir artış gösterir, sonraki 2. ve 3. trimesterde belli seviyede istikrar kazanana kadar düşer.[122] Genellikle her 48 saatte bir ölçülen β -hCG miktarındaki artış oranı, normal bir hamileliği dış gebelikten ayırt etmeye faydalı olabilir. Canlı bir intrauterin gebelikte başlangıçta β -hCG seviyesi mL başına 1.500 mIU'dan (L başına 1.500 IU) düşükse, β -hCG düzeyinin 48 saatte en az %49 oranlarında artış olasılığı %99'dur.[123] β -hCG seviyesi arttıkça, 48 saat sonrasında alınan kandaki artış oranının azaldığı görülür. Başlangıçta β -hCG düzeyi 1.500- 3.000 mIU (L başına 1.500 ila 3.000 IU) aralığında ise en az %40'lık bir artış görmeyi beklerken, 3.000 mIU'den daha yüksek değerlerde artış oranı %33'tür.[123]

β -hCG seviyelerinde daha düşük bir artış veya azalma izlenmesi bize erken haftalardaki abortus ve dış gebelik tanılarını bize düşündürür.

Gebelik haftalarına göre, takip edilen β -hCG seviyelerinin artış hızı düşer ve 10. haftada mL başına 100.000 mIU (L başına 100.000 IU) seviyesinde stabil kalır.[124]

48 saatlik takip sonrası β -hCG'de %21'lik düşüş, başarısız intrakaviter gebelik tanısına götürürken, %21'den daha az oranlar dış gebelik ihtimalini artırır.[125]

β -hCG'de ayırıcı bölge; fertilize oositin intrauterin yerleşmesi durumunda gebelik kesesinin görüntüleme ile tespit edilmesi gereken β -hCG alt limitidir. Hastaların tek hCG seviyesine bakarak ektopik gebelik teşhisi konulması veya tedavi başlanması hata olur.

Ayırıcı seviye, kullanılan ultrasonografi cihazının kalitesine-tipine, görüntüleme yapan klinisyenin tecrübesine ve hamilelik sayısına göre değişkenlik gösterir.[126] Ayırıcı zon daha önce mL başına 1.000 ila 2.000 mIU (L başına 1.000 ila 2.000 IU) β -hCG seviyeleri olarak belirlenmişti; ancak bu aralık, daha yüksek bir β -hCG seviyesi ile netleşebilecek normal gebelikleri atlama ihtimaline sebebiyet

vermektedir. Yanlış tanı ve viabilitesi olan bir gebeliğin devamlılığı için mL başına 3.500 mIU (L başına 3.500 IU) gibi, yüksek eşik değerin kullanılması tavsiye edilir.[127,128] Serumda ölçülen β -hCG değeri, 2000 mIU/mL üzerinde olduğunda ektopik gebelik tanısı için endovajinal ultrason sensitivitesi ve spesifitesi sırayla % 10,9 ve % 95,2'dir.[129] Beta insan koryonik gonadotropini pozitif olarak sonuçlanmış ise diferansiye artış izlenmeli ve ektopik gebeliğin ekartasyonu sağlanmalıdır. Beta hCG negatif ise yüksek olasılıkla ektopik gebelik ekarte edilir, yalnız özellikle idrarda kalitatif beta hCG bakılması ile tanı almış olan ekstrauterin gebeliklere dair nadir olgu sunumları olmuştur.[130]

2.7.2. Ultrasonografi

Transabdominal ultrasonografi ile görüntülemenin becerisini, hastaların obez olması kısıtlar, bu hastalarda transvajinal görüntüleme daha çok bilgi verebilir. Daha önce pelvik muayene olmayan genç hastalarda, TVUSG (transvajinal ultrasonografi), anksiyete oluşturabilir. Abdomen üzerinden yapılacak ultrason görüntülemesi yeterli olmazsa vajinal ultrasonografiye geçilmesi daha akıllıca olabilir.[131]

Endovajinal prob, çoğunlukla transabdominal probdan daha fazla frekansa sahiptir ve endovajinal görüntüleme, pelvik derinliklerde daha yüksek bir çözünürlüğe izin verir.[132]

Sağlıklı doğal izlenen gebelikte ilk ultrasondaki bulgusu gestasyonel kesedir.

Gestasyonel kese sonolüsen bir boşluk ve onu çevreleyen desidüadan oluşan kalın halkadan oluşur. Tahmini olarak 30-35 günde kese oluşumu gerçekleşir.[133]

Fertilizasyon gerçekleştikten sonraki 24. günden veya adet tarihinin ilk gününden saymaya başlayarak sonraki 38. günden itibaren TVUSG ile gebelik kesesi görüntülenemiyorsa bu veriler ektopik gebelik lehine yorumlanır. Gün takip kriteri, adet tarihini ve cinsel ilişki zamanlamasını bilen hastalar için yol göstericidir.[134] Transvajinal ultrasonografik görüntülemeyle tespit edilen, normal yerleşimli gebelikler, ektopik gebelik tanısını yüksek ihtimalde dışlar, lakin nadir görülen heterotopik gebelik bunun dışındadır. Kesin tanısı adneksiyal bölgede gestasyonel kese, yolk sak veya embriyonun görüntülenebildiği ultrason görüntüleme ile

konulabilmektedir. Birçok gebelik, görüntüleme ile tespit edilecek haftalara ulaşmadığı için tek başına ultrason nadiren tercih edilir.

Kesin tanı seri β -hCG takibi, düzenli ultrasonografi ve bazen de uterin aspirasyon işlemi ile birleştirilir.[126]

2.7.3. Yardımcı Tanı Testleri

Yaşayabilir intrauterin gebelik ihtimali ortadan kaldırıldığında veya istenmeyen gebelik söz konusu olduğunda, rahim iç dokunun vakum ile aspirasyon işlemi sonrası, normal yerleşimde olan gebelik kaybı ile dış gebelik ayırımında koryonik villusları kullanabiliriz. Aspirasyon materyali inceleme sonrası koryon villusların görülmesi, ektopik gebelik tanısından bizi uzaklaştırarak hastalara gereksiz metotreksat maruziyeti önlenir.[123] Koryon villuslar uterus aspirasyonundan sonra izlenmezse, ektopik gebelik tedavisine başlanması ve %50 azalmayı görmek için β -hCG'nin tekrarı gereklidir. Takibe, β -hCG nin laboratuvar testlerinde izlenemeyecek seviyelere gelene kadar devam edilir.[135] Çoğu uzman tarafından, tanıdan emin olmak ve karar vermeyi kolaylaştırması için aspirasyon yapmak, yararlı bir basamak olarak düşünülürken; karşıt fikirdeki uzmanlara göre, aspirasyon gibi invaziv işlemlerden ziyade, gözlem yapmak veya 1 kür metotreksat tedavisinin daha kullanışlı olacağı fikrindedirler.[136] Ayrıca aspirasyon işleminin, adezyon oluşturma riski mevcuttur bununla birlikte, tek kür metotreksatın kontrendikasyon durumu olmayanlarda, yan etki riski göz ardı edilebilecek kadar azdır.

Canlı intrauterin gebeliklerde progesteron düzeyi, ektopik gebeliklere

göre göreceli olarak daha üst seviyelerde izlenmiştir.[137] Progesteron seviyeleri, endokaviter gebeliklerin çoğunda 25 ng/ml'nin üstünde, ektopiklerin yarısında ve kendiliğinden düşüklerin beşte birinden azında, bu değer 5-20 ng/ml arasındadır.[138]

Hematolojik araştırmalar, tam kan sayımı (CBC) örneklerinin ektopik gebeliklerin teşhisi için değerlendirilebileceğini göstermektedir. Retrospektif analizlerde, tubal ektopik gebeliği olan hastalarda, özellikle monosit sayıları olmak

üzere, beyaz kan hücresi (WBC) sayılarının yüksek olduğu görülmüştür.[139] Plateletlerin özellikleri incelenirken, platelet dağılımındaki aralık ektopik gebelik tanısına dair pozitif şüphe uyandırabilir, ancak anlamlılığı tartışılmaktadır.[140] CPK (Kreatinin fosfokinaz) da teşhiste erken dönemde faydalı olabilir, lakin daha çok doğrulamaya ihtiyaç vardır.[141] β -hCG haricinde, teşhis amaçlı olarak potansiyel deneysel markerlar araştırılmaktadır; bu belirteçler henüz geleneksel olarak klinik pratikte kullanılmamaktadır.

Bu markerlardan başlıcaları; aktivinler, inhibin A, A disintegrin ve metaloproteaz-12 (ADAM-12), gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve mRNA'dır.[142,143,144,145] Biyobelirteçlerin etkinliğine ilişkin, kısıtlı literatür mevcuttur. Teşhis aşamasında birbiri ile çelişen sonuçlar olması sebebi ile tanı değerini netleştirmemiz için daha ileri seviye araştırmalar yapılmalıdır.

2.8. AYIRICI TANI

Tanısal olarak dış gebelik ile en fazla kafa karışıklığına sebep olan, corpus luteum kistidir. Menstrüel kanamanın beklenen tarihten geç olması, beraberinde görülen vajinal kanama ve hassasiyet klinikte gözlemlenmesi beklenen tablolardır. Gebelik belirtileri, genellikle izlenmez. Ayırıcı tanısı, β -HCG'nin negatif sonuçlanmasıdır.

Salpengeal gebelik ile en çok karıştırılan klinik salpenjittir. Hastalarda çift taraflı, batın alt segmentte ağrı olur, bu tablo servikal hassasiyet ile birliktelik gösterir. Klinik ağırlaşp hidrosalpenks veya piyosalpenks oluşursa, palpasyon ile kitle hissedilebilecektir. Yine β -HCG'nin negatifliği, tanıda yardımcı olur.[146]

Özellikle rüptür sonrası ektopik gebelikte de görülen akut batın tablosunda, apandisit dışlanması gerekir. Akut gelişen apandisitte ön planda olan semptomlar; bulantı, kusma ve morfolojisi umblikustan başlayan takibinde sağ alt kadrana ilerleyici şekilde olan ağrıdır. Ateş yüksekliği, arada görülebilse de lökositoz vardır ve β -HCG pozitifliği yoktur.[147]

Doppler görüntülemesi overin torsiyonu ile ektopik gebelik ayırımında faydalıdır, torsiyonda kan akışının bozulduğu görülür. Ektopik gebeliğin görüntülemesinde damarlanma artışı ve sınırları belirgin kitle görüntüsü vardır.[146]

Jinekolojik ve jinekolojik olmayan sebepler tabloda düzenlenmiştir.[148]

Jinekolojik Nedenler	Jinekolojik olmayan nedenler
Normal gebeliğin erken evresi	Akut appendisit
Düşükler	Sistit
Boş gebelik	Pyelonefrit
İmplantasyon kanaması	Nefrolitiazis
Subkoryonik hematoma	Organ perforasyonları(Mide, bağırsak, safra kesesi..)
Servikal, vajinal, uterin patoloji(polip vs)	İçer boş organların obstrüksiyonu
Gestasyonel trofoblastik hastalık	Intraabdominal inflamasyonlar(peritonit, divertikülit..vs)
Küretaj öyküsü	Parankimatöz organların rüptürü(karaciğer, dalak, böbrek)
Tubal yada ovaryan torsiyon	Vasküler iskemik hastalıklar(ince bağırsak, mezenter)
Over kisti veya rüptürü	Vasküler hemorajik hastalıklar(aorta, diğer abdominal damarlar)
Korpus luteum rüptürü	
Folikül rüptürü	
Pelvik inflamatuvar hastalık, tuboovaryan abse	

Tablo 6 : Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında diğer nedenler

Gebe kadınlardaki batın ağrısında dışlanması gereken hastalıklar; böbrek taşları, apandisit, divertikülit, yumurtalık kist rüptürü, over torsiyonu,myoma uteri, over neoplazmları, idrar yolu enfeksiyonu şeklinde sıralanabilir yalnız bu hastalıklar, özgün olarak vajinal kanama ile birliktelik göstermez.[108]

2.9. TEDAVİ

Ektopik gebeliklerin yüzde 47,7-69,2 sinde kendiliğinden gerileme görülür. Bir kısmında hayatı tehlikeye atan durumlar gelişebileceği gibi semptomsuz da

ilerleyebilir.[149] 1980'lerde erken teşhisler, MTX (metotreksat) gibi tıbbi prosedürlerin kullanımını kolaylaştırırsa da altın standart tedavi cerrahidir.[150]

2.9.1. İzlem Tedavisi

Bu tedavi seçeneği β -hCG seviyesinde azalma olmayan veya düz seyir çizen hastalar için en konservatif çözüm yoludur.[151] 200 mIU/mL'nin altındaki β -hCG değerlerinde, yüz hastadan seksen sekizinde spontan düzelme olmuştur. Bu değerlerin üzerindeki değerlerde, spontan düzelme ihtimali azalır.[152] Bekleme yönteminde, hastalara acil durumlar ayrıntılı olarak bahsedilmeli ve 48 saat sonrasında kontrol β -hCG için davet edilmelidir.[153] 48 saatlik takiplerde değerde yeterli düşüş görülmemesi durumunda hastaya, operasyon veya tıbbi farmakolojik tedavi seçenekleri önerilmelidir.[126]

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Erken teşhiste birçok ektopik gebelik hastası küçük cerrahi operasyonlar veya ilaç tedavisi ile yüz güldürücü sonuçlar, elde edilmektedir. Vital bulguları stabil olmayan hastada, acil durum olması sebebiyle cerrahi tedavi şarttır.[24] Acil müdahale gerektiren durum olan tubal rüptürasyon gelişmesi ve metotreksat tedavisine uygun olmayan hastalarda, cerrahi yaklaşım kullanılır.

Geleneksel cerrahi yaklaşım ektopik gebelikte laparotomidir. Cerrahinin tipini gebelik kesesinin implantasyon yeri belirler.[154]

Laparoskopik salpingostomi, açık cerrahi yaklaşıma göre daha düşük başarı oranlarına sahip olabilir, çünkü persistan trofoblast doku yüzdesi salpengeal dış gebelik eliminasyonunda daha yüksektir. Yine de endoskopik tedavi açık cerrahiye göre maliyet açısından daha avantajlıdır.[155] Tuba uterinaya lineer bir kesi sonucunda, dış gebeliğe ait kitlenin çıkarılması için salpingostomi; dış gebelik materyali ile beraber tubanın parsiyel veya total olarak ekstirpasyonu için, salpenjektomi operasyon tipine başvurulur.[153] 5 cm üzerindeki patolojik alanı olanlarda, salpengeal hasar, rüptür, kanama olanlarda ve geçmişte tubalara ligasyon yapmış hastalarda; salpenjektomi tavsiye edilir.[156] Daha önceden salpenjektomi

işlemi geçirmiş ve karşıt tüpü olmayan veya tıkanmış olan hastalarda, yardımcı üreme teknikleri olmadan, gebe kalamayacakları için salpingostomi işlemine fırsat verilebilir.

Salpenjektomiden sonra, işlemi başarılı olarak değerlendirmek için patoloji sonucu kâfidir.[156] Salpingostomide ise bunun aksine rezidü doku(yaklaşık hastaların ~%20'si) kalmadığına karar vermek için β -hCG ölçümü gerekir. Lüzum halinde operasyonu tamamlayıcı tedavi olarak ek MTX uygulaması gerektirir.[156] Salpenjektomi standart cerrahi prosedürdür. Lakin konservatif yaklaşım olması nedeniyle salpingostomi seçilmektedir.[157]

2.9.3. Medikal Tedavi

Tıbbi tedavide standart tedavi seçeneğimiz folik asit antagonisti MTX (Metotreksat)'ın kas içine enjekte edilmesi ile olan uygulamadır. MTX hızlı bölünmesini inhibe ederek, ektopik gebeliğin sona ermesini sağlar.[153] 2005 yılında yapılan bir araştırmaya göre, vakaların yaklaşık üçte biri MTX ile tedavi edilebilir.[158] Erken teşhis ile hastalara medikal tedavi verilebilmekte, yüzde doksanlara varan başarı oranları görülebilmektedir.[159] MTX ile yapılan medikal tedavinin, cerrahi ile karşılaştırıldığında doğurganlık sonuçları benzerdir.[160]

MTX'in kontrendike olduğu durumlar tablo:8'de belirtilmiştir.[161]

Kesin Kontrendikasyonlar	Rölatif Kontrendikasyonlar:
Hemodinamik instabilite	Embriyonik kardiyak aktivite
Rüptüre ektopik gebelik	Başlangıç yüksek β -hCG konsantrasyonu
İntrauterin gebelik	4 cm'den büyük ektopik gebelik kitlesi
İmmün yetmezlik	Gerekli görüldüğünde kan transfüzyonu yapılmasını reddetme
Orta veya şiddetli anemi, lökopeni veya trombositopeni	
Metotreksat sensitivitesi	
Aktif pulmoner hastalık	
Aktif peptik ülser	
Klinik olarak önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu	
Klinik olarak önemli böbrek fonksiyon bozukluğu	
Emzirme	
Hastanın tıbbi tedavi ve takip sürecine uyumsuz olması	

Tablo 7 : Metotreksat Tedavi Kontrendikasyonları.[162]

Ektopik kese boyutunun 3,5 cm üzerinde ölçümü, medikal tedavi için dışlama kriteri olarak belirtilse de; araştırmalarda ölçümün gerçek gebelik kesenin etrafından mı baz alınacağı yoksa kitle, hematoma çevresi mi mihenk olacağı gibi ölçümler arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmaların, büyük boyutlu ektopik vakalarında yapılmamış olması ve çalışmalardaki kısıtlı vaka sayıları nedeni ile yetersiz olup, daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.[163,164]

Aşağıda belirtilen özellikli durumlarda metotreksat kullanımı tercihi önceliklidir;

- Vakanın hemodinamisinde stabiliteğin mevcudiyeti
- 5000 mIU/mL'nin altında Serum β -hCG değerleri
- Endovajinal ultrasonografik görüntülemelerde embriyoda kalp atımını görmemiş olmak ve gebelik kesesinin çapının 4 santimetreden büyük olmadığını tespit etmek

- Hastanın sosyokültürel seviyesinin, tedavi takibi için uygun olması ve acil şartlarda sağlık kuruluşuna ulaşımının sıkıntı olmaması .[165]

MTX dozunun veya sayısının artmasındaki en önemli faktör, ilk gelişteki yüksek başlangıçlı serum β -hCG seviyesidir (>5000 mIU/mL). Ne kadar yüksek tespit edilirse, medikal tedavinin başarı oranı tablo: 8’de gösterildiği üzere, o denli düşer.[166]

hCG konsantrasyonu(IU/L)	Başarıyla tedavi edilen kadın sayısı (%)	Tedavi başarısız olan kadın sayısı (%)
<1000	133(99)	2(1)
1000’den 1999’a	51(94)	3(6)
2000-4999	106(96)	4(4)
5000 ila 9999	42(86)	7(14)
10.000 ila 150.000	18(82)	4(18)

Tablo 8 : HCG konsantrasyonuna göre ektopik gebelikte tek doz metotreksatın başarısı

Metotreksat rejimleri tekli, çiftli, çoklu dozlama rejimleri ile uygulanır. Sıklıkla kas içi penetrasyon ile hastalara uygulansa da, ektopik gebelik kesesi içerisine direkt enjekte etme de diğer bir methodur.[156]

Tedavinin 1,4 ve 7. günlerinde B-hCG düzeyi ölçülür. İlacın verildiği gün 1. gün olarak adlandırılır. Uygulanan MTX pozolojisi 50 mg/m² yüzey alanıdır. Tedavinin 4. gününde değer, sayısal olarak artabilir. 4. ve 7. günlerdeki B-hCG değerinin karşılaştırılmasında, %15’lik düşüşün tespiti beklenmektedir. Karşılaştırmalı B-hCG düzeyleri arasında %15’den az düşüş olması durumunda, 50 mg/m² metotreksat ek kür tedavisi mi, yoksa cerrahi tedavinin mi seçileceği hasta ile görüşülüp kararlaştırılmalıdır. 4. ve 7. günlerdeki ölçümlerde %15 ve üzeri oranda düşüş görülmesi durumunda, B-hCG düzeyi sıfırlanana kadar haftalık kontrollere çağrılmalıdır, takribi bu süreç 8 haftaya kadar uzayabilir.[167]

Tablo:9’da tek doz metotreksat protokol şekli özet olarak verilmiştir.[168]

Gün	Test	Tedavi/İşlem
0	β -hCG, tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri	D&C Rh (-) ise Rhogam
1	β -hCG	MTX 50 mg/ m2 IM
4	β -hCG	
7	β -hCG	4 ve 7. günler arasındaki β -hCG' de azalma %15'ten az ise 50 mg/ m2 IM dozu tekrarlanır.

Tablo 9 : Tek doz MTX protokolü

Serum hCG'si yüksek vakalar, çift doz tedavi ile daha çok fayda görebilirler.[169] Çoklu doz protokolleri, pozoloji açısından çeşitlilik gösterir ve folik asitin aktif metaboliti olan lökoverin ile beraber uygulanmasını içerir. Lökoverin MTX'in yan etkilerini azaltması pozitif etki sağlasa da tedavi etkinliğini azaltması negatif etkisidir.[170]

İnterstisyel ektopik gebelik oluşan hastalarda MTX tedavisinin, çoklu doz protokolü tercih edilmektedir. 2, 4, 6 ve 8. günler lökoverin, diğer 1, 3, 5 ve 7. günlerde metotreksat ilacı verilir. Dozaj kg başına 1 mg olarak hesap edilir, maksimum uygulanacak doz 100 mg'dır. MTX intramuskuler veya intravenöz yoldan uygulanır. Lökoverin 0,1 mg/gün olarak hesaplanıp, 2-4-6-8. günlerde intramuskuler yoldan enjekte edilir.[171]

β -hCG testine metotreksat kullanılan günlerde bakılır. β -hCG'de önceki ölçüme göre, %15'ten fazla düştüğünde tedavi bırakılır. Haftadan haftaya, takip yapılır. Haftalık takiplerde düşüş oranı %15 den az olması durumunda, 1 doz daha MTX uygulaması yapılır. Ertesi güne lökoverin kürü için çağırılır. Haftalık takiplerinde düşüş %15'ten olursa, bir doz daha 1mg/kg'dan metotreksat uygulanır, bir sonraki gün, lökoverin 0.1 mg/gün miktarında uygulanır. Kandaki β -hCG seviyeleri sıfıra düşene kadar, haftalık izlem devam eder.[172] Çoklu doz metotreksat protokol şekli uygulaması Tablo:10'da özetlenmiştir.[168]

Gün	Test	Tedavi/İşlem
0	β -hCG, tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri	D&C Rh (-) ise Rhogam
1	β -hCG	MTX 1 mg/kg
2		Leucovorin 0.1 mg/kg
3	β -hCG	MTX 1 mg/kg
4		Leucovorin 0.1 mg/kg
5	β -hCG	MTX 1 mg/kg
6		Leucovorin 0.1 mg/kg
7	β -hCG	MTX 1 mg/kg
8		Leucovorin 0.1 mg/kg

Tablo 10 : Çoklu doz MTX protokolü

Metotreksat tedavisi verilen hastalarda, sık görülen istenmeyen etkiler arasında; vajinal kanama ve bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem belirtileri bulunur.[173] Karın ağrısı şikayeti, tedavi başlangıcından sonraki 2-3 günde görülebilir, tubal rüptür belirtileri eşlik etmemesi halinde tedaviye devam edilebilir.[173] MTX tedavisi altındaki hastalar, ilacın etkisini indirgeyebilecek folik asit destek preparatları yahut non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardan uzak durmalı salpengeal rüptür semptomlarının maskeleyen analjezik maddelerden (alkol, opioid gibi) uzak kalmalıdır. Hemodinamik dengezlilikte, ağrının şiddetinin artması durumunda, cerrahi tedaviye geçiş yapılmalıdır.[156,153]

Metotreksat dermatiti, medikal tedavi sürecinde güneş ışığından korunmama sonucu oluşur, kaçınmak gerekir.[174]

MTX teratojenitesinin gücü bilindiği üzere, ektopiklerin serum hCG seviyeleri ölçülemeyecek seviyelere ulaştıktan sonra, en az 1 ovülasyon döngüsü geçinceye kadar hamile kalmaktan kaçınması gerekir. Bazı jinekologlara göre kontrasepsiyon kullanım süresinin en az 3 ay olması önerilmektedir.[156]

Metotreksatın gelecekteki üreme yeteneğini etkilediğine dair, herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.[175] Metotreksatın diğer advers etkileri arasında saç dökülmesi (alopesi) ve karaciğer enzimlerinde artış bulunur.[176]

2.10. KLAMİDYALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Chlamydiales takımının, Chlamydiaceae ailesi içindeki klamidyaların, tıbbi yönden öne çıkan türleri arasında; Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae ve Chlamydia psittaci bulunur. Klamidyalar hücre duvar yapısı mevcut, zorunlu intrasellüler yaşam gösterir ve hareket kabiliyetleri olmayan organizmalardır.[177]

Afaki değer olarak 250-450 nanometre boyutlarında mikroorganizmalardır.[178] Klamidya diğer bakterilerden dimorfik yaşam siklusu ile farklılaşır. Bu gelişimsel döngüde iki farklı formda gözlenir. Bunlardan biri retiküler cisimcik, ikincisi elementer cisimciktir.[179] Semptomatik bir hastalığın inkübasyon bölümü, enfeksiyonun meydana geldiği andan itibaren 5 ila 14 gün arasında değişebilir. Bununla birlikte, asemptomatik hastalığı olan bireylerin, enfeksiyonu ne kadar süre taşıyabileceği belirsizdir.[180] Retiküler cisimcikler, metabolik aktiviteye sahip olup enfektif olmayan formlardır ve konak hücre içinde çoğalırlar. Elementer cisimcikler ise çevre şartlarına dayanıklı ama çoğalma yeteneği olmayan, enfektif formlardır. Klamidyalar, canlı hücre ortamlarında çoğaltılabilir.

Lenfogradüloz venereum (LGV), trahom, yenidoğan pnömonisi gibi hastalıklara sebep olurlar.

C. trachomatis serotipleri (D, E, F, G, H, I, J, K), dünya genelinde cinsel yolla bulaşan hastalıkların oluşmasında başlıca temsilciler olarak bulunmaktadır.[181] Dış gebelik risk faktörlerinden, salpinks hasarının başta gelen nedeni olan, pelvik enfeksiyonun en çok izlenen etkeni; Chlamydia grubu ve bilhassa trachomatis alt grubudur.[182] Küresel çapta zührevi enfeksiyonlar yapan Chlamydia trachomatis, gram negatif bir bakteridir.[183]

C.trachamotis, ürogenital bölgeden tedavi edilmeme durumunda asendan yolla üst üreme sistemine yükselir ve inflamasyon yapar.[184] Üst genital sistemlere inflamasyon ilerlediğinde; batında hassasiyet, anormal uterin kanamalar, abdominalji semptomları olur. Akut tubal enfeksiyonlarına müteakip; kronikleşen pelvik ağrı, piyosalpinks, hidrosalpinks, tubalar ile overleri de içine alan apseler, kısırlık, anormal gebelik kesesi yerleşimi ve Fitz-Hugh Curtis Sendromu gelişebilir.[185]

Chlamydia trachomatis, kadınlarda en sık rahim ağzını etkileyen bir patojendir. Vakaların çoğunun kliniği sessizdir, bulgu veren hastalarda iltihabi akıntı, serviko-vajinal kanama, koitus sonrası ağrı-lekelenme, mukopürülan akıntı olmak üzere servisitın patognomik belirtileri oluşur. Kadınların üçte ikisinde, aynı anda rektumda da enfeksiyon bulunabilmektedir.[186] Kadınlardaki servisitın ve erkeklerdeki üretritın sık sebebi ve ABD’de en çok bildirilmiş bakteriyel enfeksiyon etkeni *C.trachomatis*’tir.[187] *C.trachamotis* doku hasarlanmasını, ilk olarak üreme kanallarının epitel hücrelerini enfekte ederek yapar.[188] Enfeksiyonların salpinks lümeninde tekrarlaması inflamasyona zemin hazırlayarak, tuba uterinada fibrin dokunun oluşmasına ve skarlara yol açar.[189]

C.trachamotis, klamidyal granüller aracılığıyla medüller immün reaksiyona sebep olarak inflamatuvar aktiviteleri tetikler.[190] Klamidya vajinitinin, kadınların yaklaşık yarısının endometrium tabakasını etkileyip; endometrit ve hatta salpenjite neden olduğu bulunmuştur.[191]

Gecikmiş tip duyarlılık reaksiyonları ve skar dokusu oluşumu kültür sonuçlarında tespit edilemese de tekrarlayan klamidyal antiijenlerin sonucudur.[192] Tubada meydana gelen inflamasyon zemini, fertilize oosit transportunu engel olurken, aynı zamanda implantasyon için de sinyal verir.[193] Bazı dataalara göre anamnezdeki klamidyal enfeksiyonun, embriyonun tubalara implantasyonunu uyaran proteinin (PROKR2) yapımının neticesi olduğu savunulmaktadır.[194]

Bir enfeksiyon olayının epizodu ne kadar uzunsa, tubal hasarın ciddiyeti de buna paralel olarak artabilir.[195] Çeşitli prospektif çalışmalar ve sistematik incelemeler, başlangıçtaki klamidya enfeksiyonu sonrasında, aylar geçse bile yüksek oranda tekrarlanan enfeksiyonu belgelemiştir. 38 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, klamidya ile yeniden enfekte olan kadınların genel ortalama oranı, yüzde 13,9 idi.[196]

Klamidyanın, gebelik üzerine oluşturduğu potansiyel klinik riskler; koryoamniyonit, dış gebelik, miadından önce doğum riski, kendiliğinden düşükler, koryoamniyonit ve doğumun ölü gerçekleşmesi olarak sıralanabilir.[197]

Tür	Serotip	Hastalık	Bulaş Yolu
C. trachomatis	L1, L2, L3	LGV	Cinsel
C. trachomatis	A, B, Ba, C	Endemik trahom (tekrarlayan ya da persistan enfeksiyonlarla körlüğe yol açar)	El-göz teması, sinekler
C. trachomatis	D, E, F, G, H, I, J, K	İnklüzyon konjonktiviti, nongonokokkal üretrit, servisit, salpinjit, proktit, epididimit, yenidoğanda pnömoni ve konjunktivit	El-göz teması, cinsel, perinatal

Tablo 11 : C.trachomatis'in serotiplerine göre, oluşan hastalık ve bulaş yolu.[198]

Tarihi çok eskilere dayanan gözü tutan ve kliniği körlüğe kadar giden trahom yaptığı hastalıklar arasında en bilinenidir.[199] Cinsel yolla LGV olmayan serotipleri ile yaptığı cinsel hastalık etkenleri ile dünya genelinde, en yaygın görülenleridir.[185]

Her sene, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 4 milyon yeni başlangıçlı enfeksiyon olgusunun bilgisi, "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) tarafından, dünya genelinde ise yaklaşık 90 milyon yeni klamidyal enfeksiyon olgusunun tespit edildiği, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) datalarına göre bizlere aktarılmıştır.[200]

Tanısında hücre kültürüne üretme, nükleik antijen amplifikasyon, direk floresan antikor, enzim immunoassay (EIA) ve sitolojik incelemeler gibi teknik yöntemler kullanılmaktadır.[200] Hastalığın etkeni için tedavide makrolidler gibi protein oluşumunu bozan antibiyotikler, tetrasiklinler ve kinolon grupları yer edinmektedir.[201] Herhangi cinsel açıdan aktif bireylere klamidya ile ilişkili klinik semptomlar var ise veya semptomsuz ama cinsel açıdan bulaş riski olanlarda ve klamidyal komplikasyonların riskini taşıyanlara, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile olağan tarama için yönlendirilmelidir.[202]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışmamızda 2023 yılında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ektopik gebelik tanısı konulmuş ve normal intrauterin gebeliği ultrason ile tespit edilen hastalarda çalışmanın yapılabilmesi için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan ve aynı hastanenin eğitim planlama komisyonundan serolojik test giderlerinin karşılanması için onaylar alındı. Tüm hastalardan bu çalışmaya katılmaları için bilgilendirilmeleri sağlanıp, onam formları alındı. Bu çalışmada yapılan tüm incelemeler ve kan örneği alınması işlemleri hasta hakları ve kişisel mahremiyetleri korunarak ve Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi ile uyumlu şekilde gerçekleştirildi. Çalışma sürecinde hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hastalar ile yapılan yüz yüze görüşmelerden, hastaların dosyalarından ve klinik veri tabanından elde edildi.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamızda 2023 yılında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 18-40 yaş arası ektopik gebelik teşhisi konulan hastalar (30 vaka grubu) ve normal intrauterin gebeliği ultrason ile tespit edilen hastalardan(60 kontrol grubu) olmak üzere toplam 90 hasta oluşturmaktadır.

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Araştırmamız prospektif vaka kontrol gruplu, kesitsel çalışmadır. 2023 yılında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ektopik gebelik tanısı konulmuş ve normal intrauterin gebeliği ultrason ile tespit edilen hastalardan araştırma kriterlerine uygun hastalar taranıp diğer laboratuvar incelemeler için yapılan damar girişleri sırasında 10 ml kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan numuneleri santrifüjde 20 dk. 3000 RPM

ile ayrıştırıldıktan sonra, serum örnekleri 2-8 °C'de saklanma ve transfer süreci gerçekleştirilip Chlamydia Trachomatis IgG ve IgM tetkikleri; ETI-Max 3000 cihazında, seroloji laboratuvarında Automatic-ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Zayıf pozitif veya negatif sonuçları negatif kabul ederken, daha yüksek pozitif sonuçlar pozitif olarak kabul gördü.

Hastaların demografik özellikleri ve tıbbi kayıtlarından, gravida, parite, eğitim düzeyi, gebelik yaşı, ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel aktivite süresi, multipartnerite, intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık, abdominopelvik cerrahi öyküsü, sigara ve BMI (vücut-kitle indeksi) hesaplanarak ektopik gebelik ile ilişkisi çalışmada değerlendirildi.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Çalışmamıza dahil etme kriterleri:

- Vaka grubu olarak 18-40 yaş arası ektopik gebelik teşhisi konulan hastalar
- Kontrol grubu olarak 18-40 yaş arası normal intrauterin gebeliği ultrason ile tespit edilen hastalar.

Çalışmamızdan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük 40 yaşından büyük hastalar
- Bilinen immun yetmezliği olan kadınlar
- Çalışmanın 6 ayı içinde kan transfüzyonu yapılan kadınlar.

3.5. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre gravide, parite, BMI, gebelik yaşı, ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel aktivite süresi değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı.

Ektopik gebelik olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Sonuçlar Odds oranı (Exp(B)) ve %95 güven aralığı olarak verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6. ETİK KURUL İZİNİ

Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.09.2023 tarih ve 222 nolu kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Gravida sayısı açısından hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z(\text{Mann Whitney U Testi})=2.869$, $p=0.004$). Hasta grubunda gravida medyan değeri 3.5, kontrol grubunda gravida medyan değeri 2.0 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında parite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Hasta grubundaki bireylerin %13.3'ü ($n=4$) okuryazar değil, %56.7'si ($n=17$) ilkokul mezunu, %20.0'si ($n=6$) lise mezunu, %10.0'u ($n=3$) lisans mezunu iken, kontrol grubundaki bireylerin %5.0'i ($n=3$) okuryazar değil, %28.3'ü ($n=17$) ilkokul mezunu, %50.0'si ($n=30$) lise mezunu, %16.7'si ($n=10$) lisans mezunudur. Hasta-Kontrol gruplamasına göre eğitim düzeyi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2(\text{Ki kare Testi})=11.392$, $p=0.010$). Hasta-Kontrol gruplamasına göre sigara kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Hasta grubundaki bireylerin BMI ortalaması 25.33 ± 4.92 kg/m², kontrol grubundaki bireylerin BMI ortalaması 26.57 ± 3.67 kg/m²'dir. Hasta ve kontrol gruplarına göre bireylerin BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12).

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=60)	Test istatistiği
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	p
**Gravida	3.5 (1-10)	2.0 (1-6)	0.004
**Parite	1.5 (0-4)	1.0 (0-3)	0.099
Eğitim Düzeyi, n (%)			
Okuryazar değil	4 (13.3)	3 (5.0)	0.010
İlkokul	17 (56.7)	17 (28.3)	
Lise	6 (20.0)	30 (50.0)	
Lisans	3 (10.0)	10 (16.7)	
Sigara Kullanımı, n (%)			
Yok	25 (83.3)	50 (83.3)	0.999
Var	5 (16.7)	10 (16.7)	
BMI (kg/m²)	25.33±4.92 25.0 (18-36)	26.57±3.67 27.0 (20-32)	0.160

Tablo 12 : Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Demografik Özelliklerinin karşılaştırılması

Hasta grubundaki bireylerin %40.0'ında (n=12) IgM pozitif, kontrol grubundaki bireylerin %13.3'ünde (n=8) IgM pozitif olduğu belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre IgM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=8.229$, $p=0.004$). Ayrıca hasta grubundaki bireylerin %36.7'sinde (n=11) IgG pozitif, kontrol grubundaki bireylerin %6.7'sinde (n=4) IgG pozitif olduğu belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre IgG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=12.960$, $p<0.001$) (Tablo 13).

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=60)	Test İstatistiği
	n (%)	n (%)	p
IgM			
Negatif	18 (60.0)	52 (86.7)	0.004
Pozitif	12 (40.0)	8 (13.3)	
IgG			
Negatif	19 (63.3)	56 (93.3)	<0.001
Pozitif	11 (36.7)	4 (6.7)	

Tablo 13 : Hasta-Kontrol Gruplamasına IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması

Hasta grubundaki bireylerin gebelik yaş ortalaması 31.67 ± 5.15 , kontrol grubunda yer alan bireylerin gebelik yaş ortalaması ise 29.15 ± 5.11 olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında gebelik yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2.204$, $p=0.028$). Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında ilk cinsel ilişki yaşı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2.970$, $p=0.003$). Kontrol grubundaki bireylerin ilk cinsel ilişki yaş ortalaması hasta grubuna göre daha yüksektir. Hasta grubundaki bireylerin ortalama cinsel aktivite süresi 11.37 ± 5.63 , kontrol grubunda yer alan bireylerin ortalama cinsel aktivite süresi 6.63 ± 6.33 'tür. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsel aktivite süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=3.756$, $p<0.001$) (Tablo 14).

	Hasta (n=30)		Kontrol (n=60)		Test İstatistiği
	Ort±SS	Medyan (Min- Max)	Ort±SS	Medyan (Min- Max)	p
Gebelik Yaşı	31.67 ± 5.15	32.0 (23-41)	29.15 ± 5.11	29.0 (21-42)	0.028
İlk Cinsel İlişki Yaşı	20.30 ± 2.68	20.0 (17-27)	22.52 ± 3.48	22.0 (16-30)	0.003
Cinsel Aktivite Süresi	11.37 ± 5.63	11.0 (3-23)	6.63 ± 6.33	4.0 (1-24)	<0.001

Tablo 14 : Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Gebelik Yaşı, İlk Cinsel İlişki Yaşı ve Cinsel Aktivite Süresi Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta grubundaki bireylerin %11.1'inde (n=3) intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı var iken, kontrol grubundaki bireylerin %3.3'ünde (n=2) intrauterin kontraseptif cihaz kullanımının olduğu belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0.028). Hasta grubundaki bireylerin %23.3'ünde (n=7) geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü var iken, kontrol grubundaki bireylerin %5.0'inde (n=3) geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü vardır. Hasta-Kontrol gruplamasına göre geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0.014). Ayrıca hasta grubundaki bireylerin %60.0'ında (n=18) abdomino pelvik cerrahi var, kontrol grubundaki bireylerin %29.8'inde (n=17) abdomino pelvik cerrahi vardır. Hasta-Kontrol gruplamasına göre abdomino pelvik cerrahi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7.443$, p=0.006).

Hasta-Kontrol gruplamasına göre multipartner ve PID açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 15).

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=60)	Test istatistiği
	n (%)	n (%)	p
Multipartner			
Yok	26 (86.7)	58 (96.7)	0.093*
Var	4 (13.3)	2 (3.3)	
İntrauterin Kontraseptif Cihaz Kullanımı			
Yok	24 (88.9)	60 (100.0)	0.028*
Var	3 (11.1)	0 (0.0)	
Geçirilmiş Ektopik Gebelik Öyküsü			
Yok	23 (76.7)	57 (95.0)	0.014*
Var	7 (23.3)	3 (5.0)	
PID			
Yok	26 (86.7)	52 (86.7)	0.999
Var	4 (13.3)	8 (13.3)	
Abdomino Pelvik Cerrahi			
Yok	12 (40.0)	40 (70.2)	0.006
Var	18 (60.0)	17 (29.8)	

Tablo 15 : Hasta-Kontrol Grublamasına Multipartner, İntrauterin Kontraseptif Cihaz Kullanımı, Geçirilmiş Ektopik Gebelik Öyküsü, PID, Abdomino Pelvik Cerrahi Varlığı Karşılaştırılması

Abdominopelvik cerrahi durumuna göre IgM ve IgG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 16).

ABDOMİNOPELVİK CERRAHİ			
	Yok (n=52)	Var (n=35)	Test istatistiği
	n (%)	n (%)	p
IgM			
Negatif	41 (78.8)	26 (74.3)	0.620
Pozitif	11 (21.2)	9 (25.7)	
IgG			
Negatif	45 (86.5)	27 (77.1)	0.255
Pozitif	7 (13.5)	8 (22.9)	

Tablo 16 : Abdominopelvik Cerrahi Durumuna Göre IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması (Tüm Bireyler)

Hasta grubundaki bireylerde abdominopelvik cerrahi durumuna göre IgM ve IgG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca kontrol grubundaki bireylerde de abdominopelvik cerrahi durumuna göre IgM ve IgG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17).

ABDOMİNOPELVİK CERRAHİ				
		Yok n (%)	Var n (%)	p*
Hasta Grubu	IgM			
	Negatif	5 (41.7)	13 (72.2)	0.098
	Pozitif	7 (58.3)	5 (27.8)	
Kontrol Grubu	IgM			
	Negatif	36 (90.0)	13 (76.5)	0.175
	Pozitif	4 (40.0)	4 (23.5)	
Hasta Grubu	IgG			
	Negatif	8 (66.7)	11 (61.1)	0.534
	Pozitif	4 (33.3)	7 (38.9)	
Kontrol Grubu	IgG			
	Negatif	37 (92.5)	16 (94.1)	0.657
	Pozitif	3 (7.5)	1 (5.9)	

Tablo 17 : Abdominopelvik Cerrahi Durumuna Göre IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması (Hasta-Kontrol Grupları)

Abdominopelvik cerrahi olanlarda hasta-kontrol gruplamasına göre IgM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Abdominopelvik cerrahi olan hasta grubundaki bireylerin %38.9’unda ($n=7$) IgG pozitif, kontrol grubundaki bireylerin %5.9’unda ($n=1$) IgG pozitif olduğu belirlenmiştir. Abdominopelvik cerrahi olanlarda Hasta-Kontrol gruplamasına göre IgG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0.025$) (Tablo 18).

	Hasta	Kontrol	p*
	n (%)	n (%)	
IgM			
Negatif	13 (72.2)	13 (76.5)	0.540
Pozitif	5 (27.8)	4 (23.5)	
IgG			
Negatif	11 (61.1)	16 (94.1)	0.025
Pozitif	7 (38.9)	1 (5.9)	

Tablo 18 : Abdominopelvik Cerrahi Olanlarda Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre IgM ve IgG Varlığının Karşılaştırılması

Ektopik gebelik olma durumu üzerine etkisi araştırılan IgM, IgG, cinsel aktivite süresi, abdominopelvik cerrahi değişkenlerinin bulunduğu çok değişkenli lojistik regresyon modeline ilişkin sonuçlar Tablo 8’de verilmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre IgM pozitif bireylerde IgM negatif bireylere göre Ektopik gebelik olma riski 5.524 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca IgG pozitif bireylerde IgG negatif bireylere göre Ektopik gebelik olma riski 7.952 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cinsel Aktivite Süresi Ektopik gebelik olma riskini 1.105 kat arttırdığı tespit edilmiştir. (Tablo 19).

Modelin açıklayıcılığı Nagelkerke R2 değerleri ile değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon modelinde Nagelkerke R2 değerinin 0.406 bulunması çok değişkenli modelin yanıt değişkenini (ektopik gebelik olma durumu) iyi düzeyde açıkladığını ifade etmektedir.

Değişkenler	β	Standart Hata	Wald	p	Exp(B)	Exp(B) için 95% güven aralığı	
						Alt	Üst
Sabit	-2.776	0.617	20.241	<0.001	0.062		
IgM	1.709	0.645	7.015	0.008	5.524	1.560	19.565
IgG	2.073	0.718	8.341	0.004	7.952	1.947	32.478
Cinsel Aktivite Süresi	0.100	0.046	4.715	0.030	1.105	1.010	1.210
Abdominopelvik Cerrahi	0.901	0.579	2.425	0.119	2.462	0.792	7.652

Tablo 19 : Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Ektopik Gebelik Olma Durumu ile İlişkili Potansiyel Risk Faktörleri

5. TARTIŞMA

Ektopik(dış) gebelik, fertilize ovumun uterin kavite dışında bir bölgeye yerleşmesiyle oluşan, anormal gebelik durumudur, görülme sıklığı %2'dir.[1] Birçok çalışma göstermiştir ki; ektopik gebeliklerin risk faktörlerinin araştırmasında % 50'sinde sonuca varılamamıştır.[42]

Bizler maternal moratlite ve morbiditesi yüksek böyle bir hastalığın patogenezindeki etmenlere ışık tutmak için klinik, labaratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile ektopik gebelik teşhisi alan hastalarımızı normal intrauterin gebeliği olan hastalar ile kıyaslayarak, risk parametrelerimizin olası ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

Mpjima'nın araştırmasında katılım gösterenlerin çoğunluğu, en az ilköğretim düzeyinde eğitime sahipti. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda eğitim düzeyi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p=0.010$) tespit edilmiştir ve çoğunluğun ilköğretim seviyesinde eğitime sahip olduğu benzer şekilde sonuçlanmıştır.[203]

2016-2017 yılında Mbarara Bölge Sevk Hastanesinde yürütülen çalışmada, klamidyaya ile ektopik gebelik ilişkisi ortaya konulmak istenmiş, serolojik kanıt olarak sadece Chlamidya IgG bakılmış olup, bizim çalışmamızda Chlamidya IgG ve IgM de araştırılıp hastaların erken evre antikor sonucu açığa kavuşturulmuştur. Mpjima çalışmasında IgG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı($p<0.001$) fark olduğunu belirtmekle beraber Chlamidya IgM değerlerine ait bir değer belirtmemişlerdir. Çalışmamızda farklı olarak Chlamidya IgM'in de ektopik gebelik ile anlamlı ilişkisi ortaya konmuştur ($p=0.004$). Bu durum erken evrede enfeksiyonun tespit edilip yönetilebileceği ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından umut vericidir.[204]

Berit Andersen'in klamidyaya testi pozitif olan kadınların ektopik gebelik kalma endişesinden yola çıkarak yaptığı yalnızca C. trachomatis test pozitifliği ve negatifliğine bakılarak araştırdığı çalışmada, anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum kullanılan testlerin tanısal etkisinin düşük olabileceği ve tek merkezi sistemde numunelerin alınamamış olması kısıtlamaları ile kafa karıştırıcı niteliktedir.[11] 1985

ve 1992 yıllarında SD Hillis'in yönettiği çalışmada tekrarlayan klamidyal enfeksiyonların ektopik gebelik riskini artırdığı, sekonder enfeksiyon sonrası 2,1 kat; üç ve üzerindeki tekrarlayan enfeksiyonda riski 4,5 kat artırdığı saptanmıştır. Bu çalışma sonucu, anlamlı istatistik sonucumuz ile tutarlılık sergilemektedir.[205]

Ranji ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmaya göre hastaların çoğunun primigravid olarak izlenmesine rağmen çalışmamızda ektopik gebe vaka grubunda gravida medyan değeri 3.5, kontrol grubunda gravida medyan değeri 2,0 olarak bulunmuştur.[206]

Dekeyser-Boccaro ve arkadaşlarının yaptığı 11 vaka kontrol gruplu bir çalışmada sigaranın göreceli risk artışına neden olduğu [207] ve Tormod Rogne ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada gebelik öncesi sigara içmenin ektopik gebelik riskini artırdığı sonucu destekler nitelikteyken bizim çalışmamızda sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Belki de bu durum tarafımızca ayrıntılı anamnez alınmaması, doz bağımlı ilişki ve sigarayı daha önceden kullanıp bırakmış olma durumu ve mevcut devamının sorgulanmasındaki eksikliğimiz ile alakalı olabilir.[208]

Van Den Eeden ve arkadaşlarının 1997-2000 yılları arasında yaptığı araştırmada yaşla birlikte artış gösteren ektopik gelişme oranının özellikle 35-44 yaşları arasında en yüksek seviyelerde bulunmuştur.[1] Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması sırasıyla vaka ve kontrol grubunda 31.67 ± 5.15 , 29.15 ± 5.11 şeklindedir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2.204$, $p=0.028$ Gülten SAĞIR ve arkadaşlarının yaş ortalaması $33 \pm 4,6$ olarak bulunmuştur. Sonuçların birebir örtüşmeme durumu muhtemelen, yaş dağılımının yetersiz olmasıyla ilişkilidir.[209]

Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.003$). Ankum un meta-analiz sonuçları ile benzerlik izlenmiştir.[210] Kontrol grubundaki bireylerin ilk cinsel ilişki yaş ortalaması hasta grubuna göre daha yüksektir.

Audrey J Gaskins ve arkadaşlarının tek değişkenli veya çok değişkenli analizlerde gebelik öncesi BMI ile ektopik gebelik arasında ilişki saptanmamış olması, çalışmamızdaki sonuçlar ile örtüşmektedir.[211]

Ektopik gebelik ile PIH ile birçok çalışmada ilişkisi desteklenmiş olsa da istatistiksel sonuçlarımızda multipartnerite ve PID açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$) Toplumsal ahlak kurallarımızın ve gelenekselliğın dışında kalma endişesiyle aldığımız hasta öykülerinin ölçülebilir parametreler olmadığı ve objektif sonuçlara varamadığımızı düşünmekteyiz. İkincil olası hipotezimiz; sağlık sistemimizin sağladığı müracaat kolaylığı sebebiyle hastaların erken dönem belirtileri ile zaman kaybetmeden uzmanlara ulaşım sağlayıp hızla tedavi almalarından kaynaklı olduğu şeklindedir.[212,213]

Birçok çalışmada ektopik gebelik olası risk parametreleri araştırılırken, cinsel aktivite süresi olası bir risk parametresi olarak araştırılmamıştır.[214,215,91] Hasta grubundaki bireylerin ortalama cinsel aktivite süresi 11.37 ± 5.63 iken, kontrol grubunda yer alan bireylerin ortalama cinsel aktivite süresi 6.63 ± 6.33 'tür. Daha uzun zamanlı cinsel aktivitenin olası patojenler ile maruziyeti artırma durumu göz önüne alınarak, hasta ve kontrol grupları arasında cinsel aktivite süreleri açısından beklenen anlamlı farklılık tespit edilmiş olması çalışmamızda istatistiksel olarak tespit edilmiştir. ($p<0.001$)

Çin'in Şangay kentinde beş farklı hastaneye başvuruda bulunan kadınlar üzerinde sosyodemografik özellikli yapılan çalışma Cheng Li ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. RİA kullanımı ile dış gebelik arasında yüksek risk ilişkisi tespit edilmiş olup bizim çalışmamız ile uyumlu sonuç göstermektedir.[9]

Chow'un öncülük ettiği çalışmada, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün, infertilite ve sonraki gebeliğın ektopik yerleşime sahip olma talihsizliğini artırdığını göstermiştir.[215] Tuomivaara ve Ronnberg (30) 'in ekibinin araştırmasında infertil 929 çiftin değerlendirmesinde ilk ektopik gebelik öyküsü sonrası sekonder ektopik gelişme riskini 9,9 kat artırarak paralel çıkarımlara varmaktadır.[216] Bu çalışmalar ile geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü ilişkisi açısından bulgularımız ortak sonuca varmaktadır.

İran’da 450 kişiden oluşan ektopik gebelik ile risk faktörlerini araştıran vaka kontrol çalışmasında abdominopelvik cerrahi ile ekstrauterin gebelik arasındaki ilişki sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda olmayan, abdomino-pelvik cerrahi türlerini alt başlıklar halinde klasifiye edip daha ayrıntılı analiz edilmesi, araştırma amacımıza daha fazla fayda sağlayabilirdi. Parametre olarak abdomino-pelvik cerrahi başlığı altında toplamamız çalışmamızın kısıtlılığıdır.[217]

Ayrıca literatürde bugüne kadar çalışılmamış ancak çalışmamız içerisinde tespit edilmiş, abdominopelvik cerrahi olan hasta grubundaki bireylerin %38.9’unda (n=7) IgG pozitif, kontrol grubundaki bireylerin %5.9’unda (n=1) IgG pozitif olduğu belirlenmiştir (p=0.025). Anatominin bozulduğu hastalarda artan Clamidy enfeksiyonlarının izlenmesi, hasarlı dokularda daha rahat kolonize olabileceğini düşündürmektedir. Bu şekilde planlanmış geniş serilere sahip çalışmalar ile netliğe kavuşacaktır.

6. SONUÇLAR

Ektopik gebelik tanılı hastalarda çeşitli risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmamızda, 30 vaka ve 60 kontrol grubu olmak üzere 2 grubu prospektif olarak değerlendirmeye aldık. Araştırmada kadınların Chlamydia trachomatis IgM ve IgG antikorlarına, mevcut gebelik yaşı, ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel aktivite süresi, eğitim düzeyi, sigara, gravida, parite, cinsel partner sayısı, intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı, önceki ektopik gebelik öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalığı düşündüren önceki öykü ve abdominopelvik cerrahi, vücut kitle indeksi hesaplanarak tüm bu parametrelerin ektopik gebelik ile olan ilişkisi çalışmada değerlendirildi.

Çalışma örnekleminizin temel risk faktörlerinin; gravida (medyan değeri 3.5), eğitim düzeyi düşüklüğü, C.trachamotis IgM ve IgG pozitifliği, ileri gebelik yaşı (31.67 ± 5.15), ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması (20.30 ± 2.68), cinsel aktivite süresinin uzun olması (11.37 ± 5.63), intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, geçirilmiş abdominopelvik cerrahi olduğunu bulduk.

Klamidyal enfeksiyonun serolojik belirteci olarak ELİSA yöntemi ile C.trachamotis IgG ve IgM antikorlarına bakıldı. Ektopik gebelik grubunda IgG ($p < 0.001$) ve IgM ($p = 0.004$) antikorları yüksek ve anlamlı tespit edilmiştir. IgM antikorlarının yüksek ve anlamlı tespit edilmesi erken evrede enfeksiyonun tespit edilip yönetilebileceği ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından umut vericidir.

Çalışmamız, daha çok parametre ve daha büyük evrenli çalışmalar ile uzmanların risk öngörüsünde bulunarak, puanlama modelleri geliştirebileceği sonucuna varmıştır. Yüksek risk grubunda yer alan hastalara gebelik öncesi danışmanlık ve taramalar yapılabilir, gebelik takibinde sık kontroller ile erken teşhis konularak ektopik gebeliğin ciddi komplikasyonları ile mücadele sağlanabilir. Bu sayede cerrahi, rüptür, infertilite, mortaliteye kadar değişen ektopik gebelik komplikasyonlarının önüne geçilmesi sağlanabilir. Kliniği asemptomatik dahi olsa klamidya enfeksiyonlarının tedavisinin, hastalardan alınan ayrıntılı anamnezdeki risk bilgisinin birleştirilmesinin ektopik gebeliğin gelişmemesi adına değerli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Van Den Eeden, S. K., Shan, J., Bruce, C., & Glasser, M. (2005). Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstetrics & Gynecology*, 105(5 Part 1), 1052-1057.
2. Rekart ML, Gilbert M, Meza R, Kim PH, Chang M, Money DM, Brunham RC. Chlamydia public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. *J Infect Dis* 2013; 207(1):30-8
3. Dolinko, A. V., Vrees, R. A., & Frishman, G. N. (2018). Non-tubal ectopic pregnancies: overview and treatment via local injection. *Journal of minimally invasive gynecology*, 25(2), 287-296.
4. Karadeniz, R. S., Tasci, Y. A. S. E. M. İ. N., Altay, M., Akkuş, M., Akkurt, O., & Gelisen, O. (2015). Tubal rupture in ectopic pregnancy: is it predictable?. *Minerva Ginecologica*, 67(1), 13-19.
5. Islam A, Fawad A, Shah AA, Jadoon H, Sarwar I. Analysis of two years cases of ectopic pregnancy. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2017;29(1):65-7
6. Fan Y-Y, Liu Y-N, Mao X-T, Fu Y. The Prevalence of Ectopic Gestation: A Five-Year Study of 1273 Cases. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:9657
7. Amoko, D. H., & Buga, G. A. (1995). Clinical presentation of ectopic pregnancy in Transkei, South Africa. *East African medical journal*, 72(12), 770–773
8. World Health Organization, & Unicef. (2009). Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. In *Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector* (pp. 162-162)
9. Kamwendo, F., Forslin, L., Bodin, L., & Danielsson, D. (2000). Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sexually transmitted infections*, 76(1), 28-32

10. Okunlalo, MA, Okonikoko, KM, Adeyemi, AS ve Adeyeni-Doro, FAB (2009). İbadin'de klamidya serolojisi ve ektopik gebelik. *Nijeryalı Pratisyen Hekim* , 55 (1-2).
11. Andersen, B., Østergaard, L., Puho, E., Skriver, M. V., & Schönheyder, H. C. (2005). Ectopic pregnancies and reproductive capacity after Chlamydia trachomatis positive and negative test results: a historical follow-up study. *Sexually transmitted diseases*, 32(6), 377–381
12. Bakken, I. J., Skjeldestad, F. E., & Nordbø, S. A. (2007). Chlamydia trachomatis infections increase the risk for ectopic pregnancy: a population-based, nested case-control study. *Sexually transmitted diseases*, 34(3), 166–169. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000230428.06837.f7>.
13. Bakken, I. J., Skjeldestad, F. E., & Nordbø, S. A. (2007). Chlamydia trachomatis infections increase the risk for ectopic pregnancy: a population-based, nested case–control study. *Sexually transmitted diseases*, 34(3), 166-169.
14. Low, N., Egger, M., Sterne, J. A., Harbord, R. M., Ibrahim, F., Lindblom, B., & Herrmann, B. (2006). Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study. *Sexually transmitted infections*, 82(3), 212–218.
15. Bouyer, J., Coste, J., Fernandez, H., Pouly, J. L., & Job-Spira, N. (2002). Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human reproduction* (Oxford, England), 17(12), 3224–3230. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.12.3224>
16. R. Maymon and A. Shulman, “Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy,” *Hum Reprod Update*, vol. 2, no. 6, pp. 541–551, Nov. 1996, doi: 10.1093/HUMUPD/2.6.541
17. G. Barrenetxea, L. Barinaga-Rementería, A. Lopez de Larruzea, J. A. Agirregoikoa, M. Mandiola, and K. Carbonero, “Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review,” *Fertil Steril*, vol. 87, no. 2, pp. 417.e9-417.e15, 2007, doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2006.05.085
18. Nguyen, P.K. and E.E. Wallach. *Contemporary Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy*. *Topics in Obstetrics & Gynecology*, 1997. 17(13): p. 1

19. Strandell, A., J. Thorburn, and L. Hamberger. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertility and sterility*, 1999. 71(2): p. 282- 286.
20. Chouinard M, Mayrand MH, Ayoub A, Healy-Profítós J, Auger N. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 2019;112(1):112-9
21. Mann LM, Kreisel K, Llata E, et al. Trends in Ectopic Pregnancy Diagnoses in United States Emergency Departments, 2006-2013. *Matern Child Health J* 2020; 24:213.
22. Casadio P, Youssef A, Arena A, et al. Increased rate of ruptured ectopic pregnancy in COVID-19 pandemic: analysis from the North of Italy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:289
23. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Epidemiology, risk factors, and anatomic sites 2023[updated Oct 03, 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-epidemiology-risk-factors-and-anatomic-sites?search=ektopik%20gebelik%20tan%C4%B1m%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
24. American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG Replaces Practice Bulletin Number 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynaecology* 2018;131(3): E91-E103
25. Chi IC, Potts M. Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience. *Obstet Gynecol Surv* 1986;65:7-19
26. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new surgical epidemic. *Obstet Gynecol*. 1983;61(6):698-701
27. Handler A, Davis F, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health*. 1989;79:1239-1242.
28. Kurman RJ, Main CS. Intermediate trophoblast a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Plasenta*. 1984;5:349-69
29. Yenen MC, Dede M, Göktolga Ü, Küçük T, Alanbay İ, Pabuçcu R. Ektopik gebelikte risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2003;45(3):244-8.

30. J. Bouyer, J. Coste, H. Fernandez, J. L. Pouly, and N. Job-Spira, "Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases," *Hum Reprod*, vol. 17, no. 12, pp. 3224–3230, Dec. 2002, doi: 10.1093/HUMREP/17.12.3224
31. Spiegelberg O., "Zur Casuistik der Ovariaschwangerschaft," *Arch Gynecol.*, pp. 13–73, 1873.
32. B. Kraemer et al., "Ovarian ectopic pregnancy: diagnosis, treatment, correlation to Carnegie stage 16 and review based on a clinical case," *Fertil Steril*, vol. 92, no. 1, pp. 392.e13-392.e15, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.014
33. T. Tulandi and 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, doi: 10.1097/01.AOG.0000109218.24211.79
34. E. K. Arleo and E. M. DeFilippis, "Cornual, interstitial, and angular pregnancies: Clarifying the terms and a review of the literature," *Clin Imaging*, vol. 38, no. 6, pp. 763–770, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.clinimag.2014.04.002
35. H. Sadeghi et al., "Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature," *Am J Perinatol*, vol. 27, no. 2, pp. 111–120, 2010, doi: 10.1055/S-0029-1224874/ID/32
36. Heterotopic pregnancy in a spontaneous cycle: do not forget about it! *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 87(1), 91–93 | 10.1016/s0301-2115(99)00079-2
37. I. Cepni, P. Ocal, S. Erkan, and B. Erzik, "Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and singledose methotrexate," *Fertil.Steril.*, vol. 81, no.4, pp. 1130–2, Apr. 2004
38. Strafford JC, Ragan WD. Abdominal pregnancy. Review of current management. *Obstet Gynecol* 1977; 50:548
39. B. Fisch, Y. Peled, B. Kaplan, S. Zehavi, and A. Neri, "Abdominal pregnancy following in vitro fertilization in a patient with previous bilateral salpingectomy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 88, no. 4 Pt 2, pp. 642–3, Oct. 1996
40. J. D. Fisch, B. H. Ortiz, S. I. Tazuke, U. Chitkara, and L. C. Giudice, "Medical management of interstitial ectopic pregnancy: a case report and literature review.," *Hum. Reprod.*, vol. 13, no. 7, pp. 1981–6, Jul. 1998

41. Vierhout ME, Wallenburg HCS. Intraligamentary pregnancy resulting in a live ifnan. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ;152:878-9
42. K. T. Barnhart, M. D. Sammel, C. R. Gracia, J. Chittams, A. C. Hummel, and A. Shaunik, "Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic firsttrimester pregnancies," *Fertil Steril*, vol. 86, no. 1, pp. 36–43, Jul. 2006, doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2005.12.023.
43. Barnhart, K. T., Sammel, M. D., Gracia, C. R., Chittams, J., Hummel, A. C., & Shaunik, A. (2006). Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertility and sterility*, 86(1), 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.023>
44. Ong, S., & Wingfield, M. (1999). Increasing incidence of ectopic pregnancy: is it iatrogenic?. *Irish medical journal*, 92(5), 364–365.
45. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005; 173:905.
46. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Epidemiology, risk factors, and anatomic sites 2023[updated Oct 03, 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-epidemiology-risk-factors-and-anatomic-sites?search=ektopik%20gebelik%20risk&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
47. Weinstein L, Morris MB, Dotters D. Ectopic pregnancy a new surgical epidemic. *Obstet Gynecol* 1983;61:698-701
48. D. A. Richardson, M. I. Evans, A. Talerman, and G. B. Maroulis, "Segmental absence of the mid-portion of the fallopian tube," *Fertil Steril*, vol. 37, no. 4, pp. 577–579, Apr. 1982, doi: 10.1016/S0015-0282(16)46169-8.
49. P. K. Heinonen and M. Leinonen, "Fecundity and morbidity following acute pelvic inflammatory disease treated with doxycycline and metronidazole," *Arch Gynecol Obstet*, vol. 268, no. 4, pp. 284–288, Oct. 2003, doi: 10.1007/s00404-002-0376-6.
50. J. L. Creasy, R. L. Clark, J. T. Cuttino, and T. R. Groff, "Salpingitis isthmica nodosa: radiologic and clinical correlates.,"

<https://doi.org/10.1148/radiology.154.3.3969459>, vol. 154, no. 3, pp. 597–600, Mar. 1985, doi: 10.1148/RADIOLOGY.154.3.3969459

51. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:164-172
52. Nucci, Marisa R. (3 February 2020). *Gynecologic pathology : a volume in the series Foundations in diagnostic pathology (Second ed.)*. p. 501. ISBN 978-0-323-35909-2
53. Richardson DA, Evans MI, Talerman A, Maroulis GB. Segmental absence of the mid-portion of the fallopian tube. *Fertility and Sterility*. 1982;37(4):577-9
54. L. Weström, “Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility.,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 121, no. 5, pp. 707–13, Mar. 1975
55. L. Weström, L. P. Bengtsson, and P. A. Mårdh, “Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women.,” *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, vol. 282, no. 6257, pp. 15–8, Jan. 1981
56. James R, Philip J. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility *Obstetric and Gynecolog*: 1994;166:187-189
57. (Sharma JB, Sharma E, Sharma S, Dharmendra S. Female genital tuberculosis: Revisited. *The Indian journal of medical research*. 2018;148(Suppl 1):S71.
58. Tripathy SN, Tripathy SN. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. *Int J Gyn & Obs* 2002; 76(2):159-163.
59. Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, Greenland S, Sweet RL, Schachter J. The Association Between Chlamydia trachomatis and Ectopic Pregnancy: A Matched-Pair, Case-Control Study. *JAMA*. 1990;263(23):3164-7
60. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, ve diğerleri. Anne yaşı ve fetal kayıp: nüfusa dayalı kayıt bağlantı çalışması. *BMJ* 2000; 320:1708
61. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Büyük bir yönetilen bakım organizasyonunda ektopik gebelik oranı ve tedavi kullanımı. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1052
62. Laura L Marion and George Rodney Meeks, “Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors,” *Clin Obstet Gynecol.*, vol. 55(2), pp. 376–386, Jun. 2012

63. Mol B, Ankum W, Bossuyt P, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception*. 1995;52(6):337-41.
64. Sivin I. Dose-and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstetrics and Gynecology*. 1991;78(2):291-8
65. Sivin I. Dose-and age-depended ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78:291-8.
66. H. Erbert et al., “The Risk of Ectopic Pregnancy after Tubal Sterilization,” <https://doi.org/10.1056/NEJM199703133361104>, vol. 336, no. 11, pp. 762–767, Mar. 1997, doi: 10.1056/NEJM199703133361104.
67. L. A. Furlong, Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review.,” *J Reprod Med*, vol. 47, no. 11, pp. 881–885, Nov. 2002, Accessed: Sep. 15, 2022
68. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception,” *Obstetrics and gynecology*, vol. 126, no. 3, pp. e1–e11, Sep. 2015, doi: 10.1097/AOG.0000000000001047.
69. Lavy G, Diamond MP, DeCherney AH. Ectopic pregnancy: its relationship to tubal reconstructive surgery. *Fertil Steril*. 1987;47(4):543-56
70. H. Erbert et al., “The Risk of Ectopic Pregnancy after Tubal Sterilization,” <https://doi.org/10.1056/NEJM199703133361104>, vol. 336, no. 11, pp. 762–767, Mar. 1997, doi: 10.1056/NEJM199703133361104
71. Hulka JF, Halme J. Sterilization reversal: results of 101 attempts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(3):767-74
72. Li C, Zhao WH, Zhu Q, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:187
73. H. B. Clayton, L. A. Schieve, H. B. Peterson, D. J. Jamieson, M. A. Reynolds, and V. C. Wright, “Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures,” *Obstetrics and gynecology*, vol. 107, no. 3, pp. 595–604, Mar. 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000196503.78126.62
74. D. A. Dumesic and M. A. Damario, “Interstitial heterotopic pregnancy in a woman conceiving by in vitro fertilization after bilateral salpingectomy,” *Mayo Clin Proc*, vol. 76, no. 1, pp. 90–92, 2001, doi: 10.4065/76.1.90
75. Y. Xu, Y. Lu, H. Chen, D. Li, J. Zhang, and L. Zheng, “Heterotopic Pregnancy After In Vitro Fertilization and Embryo Transfer After Bilateral Total

- Salpingectomy/Tubal Ligation: Case Report and Literature Review,” *J Minim Invasive Gynecol*, vol. 23, no. 3, pp. 338–345, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.JMIG.2015.11.013
76. Jwa, S. C., Seto, S., Takamura, M., Kuwahara, A., Kajihara, T., & Ishihara, O. (2020). Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and sterility*, 114(6), 1198–1206. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.032>
77. Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M., Ager, J., Huang, H., Hansen, K. R., Baker, V., Usadi, R., Seungdamrong, A., Bates, G. W., Rosen, R. M., Haisenleder, D., Krawetz, S. A., Barnhart, K., Trussell, J. C., Ohl, D., ... NICHD Reproductive Medicine Network (2015). Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *The New England journal of medicine*, 373(13), 1230–1240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414827>
78. Ni H, Daling J, Chu J, Stergachis A, Voigt LF, Weiss NS. Previous abdominal surgery and tubal pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(6):919-22
79. T. Trimpos-Kemper, B. Trimpos, and E. van Hall, “Etiological factors in tubal infertility.,” *Fertil. Steril.*, vol. 37, no. 3, pp. 384–8, Mar. 1982.
80. D. Weinstein and W. Z. Polishuk, “The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility.,” *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 141, no. 3, pp. 417–8, Sep. 1975
81. Zane SB, Kieke BA Jr, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J* 2002; 6:227- 236.
82. L. A. Cole, “Phantom hCG and Phantom Choriocarcinoma,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 71, no. 2, pp. 325–329, Nov. 1998
83. Bouyer, J., Coste, J., Shojaei, T., et al: Risk factor for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on a large control populationbased study in France. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):185-94

84. Laura L Marion and George Rodney Meeks, "Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors," *Clin Obstet Gynecol.*, vol. 55(2), pp. 376–386, Jun. 2012
85. Doyle, M.B., Decherney, A.H., Diamond, M.P.: Epidemiology and ethiology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991 Mar;18(1):1-17
86. Tharaux-Deneux, C., Bouyer, J., Job-Spira, N. et al.: Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion *Am J Public Health* 1998; 88: 401-5
87. C. Tharaux-Deneux, J. Bouyer, N. Job-Spira, J. Coste, and A. Spira, "Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion," *Am J Public Health*, vol. 88, no. 3, pp. 401–405, 1998, doi: 10.2105/AJPH.88.3.401
88. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Annenin sigara içimi ile artan ektopik gebelik riski. *Am J Halk Sağlığı* 1991;81:199–201
89. Horne AW, Phillips III JA, Kane N, Lourenco PC, McDonald SE, Williams AR, et al. CB1 expression is attenuated in Fallopian tube and decidua of women with ectopic pregnancy. *PloS one.* 2008;3(12):e3969
90. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1998;178(3):493-8.
91. Bouyer, J., Coste, J., Shojaei, T., Pouly, J. L., Fernandez, H., Gerbaud, L., & Job-Spira, N. (2003). Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*, 157(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf190>
92. J. Zliang, A. George Thomas, and E. Leybovich, "Vaginal douching and adverse health effects: a meta-analysis," *Am J Public Health*, vol. 87, no. 7, pp. 1207–1211, 1997, doi: 10.2105/AJPH.87.7.1207
93. 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; 277:363
94. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and sterility.* 1996;65(6):1093-9.

95. K. B. Hutchinson, K. E. Kip, and R. B. Ness, "Vaginal douching and development of bacterial vaginosis among women with normal and abnormal vaginal microflora," *Sex Transm Dis*, vol. 34, no. 9, pp. 671–675, Sep. 2007, doi: 10.1097/01.OLQ.0000258435.34879.DA
96. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, ve diğeri. Rahim içinde dietilstilbestrol'e maruz kalan kadınlarda olumsuz sağlık sonuçları. *N Engl J Med* 2011; 365:1304.
97. Haney A, Newbold RR, Fetter BF, McLachlan J. Paraovarian cysts associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. Comparison of the human with a mouse model. *The American journal of pathology*. 1986;124(3):405.)
98. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertility and Sterility*, 72(1), 1–7 | 10.1016/s0015-0282(99)00153-3.
99. Coundous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:770–775.
100. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Ektopik gebeliğın klinik tanı ve tedavisi. *Obstet Gynecol Araştırması* 2013; 68:571.
101. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68:571
102. Zou S, Li X, Feng Y ve diğeri. Ektopik gebeliği olan kadınlarda dolaşımdaki steroid hormonları VEGF-A, PIGF ve ADAM12'nin tanısal değerlerinin karşılaştırılması. *J Transl Med* 2013; 11:44.-----Wu G, Yang J, Xu W ve diğeri. Son klinik gebelik tipini tahmin etmede in vitro fertilizasyondan sonraki 12. günde serum beta insan koryonik gonadotropin seviyeleri. *J Reprod Med* 2014; 59:161.
103. Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:565-84.
104. Casanova BC, Sammel MD, Chittams J, et al. Prediction of outcome in women with symptomatic first-trimester pregnancy: focus on intrauterine rather than ectopic gestation. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18:195.

105. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, et al. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:938.
106. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. *Ectopic Pregnancy*. Williams Obstetrics, 26e. New York, NY: McGraw Hill; 2022
107. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis 2023 [updated oct, 05, 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=ektopik%20gebelik%20semptom&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
108. T. Tulandi, “Ectopic pregnancy: Incidence, risk factors, and pathology - UpToDate.” [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-incidence-risk-factors-and-pathology?source=search_result&search=ectopic-pregnancy&selectedTitle=3~150#H3. [Accessed: 5-Oct-2023].
109. Levine D. Ectopic pregnancy. *Radiology*. 2007 Nov;245(2):385-97
110. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *Obstet Gynecol*. 2000 Oct;96(4):593-8.
111. Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2013;309(16):1722-1729.
112. Stovall, T. G., Kellerman, A. L., Ling, F. W., & Buster, J. E. (1990). Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Annals of emergency medicine*, 19(10), 1098–1103. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)81511-2](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)81511-2)
113. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet Gynaecol Br Emp* 1955;62:70
114. 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;180:938.
115. Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. BarashJHBuchananEMHillsonCDiagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician*2014;90(1):34–40.

116. Ramakrishnan K, Scheid DC. Ectopic pregnancy: forget the “classic presentation” if you want to catch it sooner. *J Fam Pract.* 2006;55(5):388-395.
117. Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2013;309(16):1722-1729
118. Newbatt E, Beckles Z, Ullman R, et al.; Guideline Development Group. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;345:e8136
119. Juliano ML, Sauter BM. Fetal outcomes in first trimester pregnancies with an indeterminate ultrasound. *J Emerg Med.* 2012 Sep;43(3):417-22.
120. Tulandi T. Current protocol for ectopic pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1999; 44:42
121. Stewart BK, Nazar-Stewart V, Toivola B. Biochemical discrimination of pathologic pregnancy from early, normal intrauterine gestation in symptomatic patients. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(4):386-390.
122. Daya S. Human chorionic gonadotropin increase in normal early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:286
123. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, et al. Differences in serum human chorionic gonadotropin rise in early pregnancy by race and value at presentation. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):504-511
124. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, et al. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):50-55.
125. Barnhart K, Sammel MD, Chung K, et al. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 pt 1):975-981
126. ACOG practice bulletin no. 193: tubal ectopic pregnancy [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2019;133(5):1059]. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):e91-e103.
127. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al.; Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage

- and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1443-1451.
128. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, et al. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):65-70
129. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:770
130. Daniilidis A, Pantelis A, Makris V, Balaouras D, Vrachnis N. A unique case of ruptured ectopic pregnancy in a patient with negative pregnancy test - a case report and brief review of the literature. *Hippokratia*. 2014 Jul-Sep;18(3):282-4
131. Kaakaji Y, Nghiem HV, Nodell C, Winter TC. Sonography of obstetric and gynecologic emergencies: Part II, Gynecologic emergencies. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar;174(3):651-6.
132. Baker, M., & dela Cruz, J. (2023). Ectopic Pregnancy, Ultrasound. In StatPearls. StatPearls Publishing
133. Speroff LG, R.H Kase, N.G. Transvaginal sonography in the first trimester. *Clinical gynecology endocrinology and infertility*1994. p. 32:947- 67
134. Newton J. Ectopic pregnancy: recent advances in diagnosis, clinical management, and conservative surgery. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1989;1(1):216-9.
135. Reproductive Health Access Project. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy algorithm. June 2019. Accessed June 29, 2019. <https://www.reproductiveaccess.org/resource/ectopic-algorithm>
136. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Hum Reprod* 2006; 21:2706.
137. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55:418
138. M. L. McCord, D. Muram, J. E. Buster, K. L. Arheart, T. G. Stovall, and S. A. Carson, "Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy:

- exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance,” *Fertil Steril*, vol. 66, no. 4, pp. 513–516, 1996, doi: 10.1016/S0015-0282(16)58560-4.
139. Eskicioğlu F, Özdemir AT, Turan GA, et al. The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. *Ginekol Pol* 2014; 85(11): 823–827
140. Eskicioğlu F, Turan GA, Gur EB. The efficacy of platelet activation indicators for the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. *Pak J Med Sci* 2015; 31(3): 745
141. Colombo GE, Leonardi M, Armour M, et al. Efficacy and safety of expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open* 2020; 2020(4): hoaa044.
142. Refaat B, Bahathiq AO. The performances of serum activins and follistatin in the diagnosis of ectopic pregnancy: a prospective case-control study. *Clin Chim Acta* 2019; 500: 69–74
143. Rausch ME, Beer L, Sammel MD, et al. ADAM-12 as a novel marker for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2011; 95: 1373–1378
144. Sun J, Deng G, Ruan X, et al. Exosomal microRNAs in serum as potential biomarkers for ectopic pregnancy. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 3521859
145. Zhang X, Wang C. Predictive value of PAPP-A for ectopic pregnancy and analysis of related factors. *Exp Ther Med* 2021; 22(2): 801
146. Pernoll ML. Ectopic Pregnancy Current Therapy. *Obstetrics and Gynecology* 1990. p. 370-1
147. (James R, Philip J, Mack L. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstetric and Gynecolog.* 1994;16:187-96.)
148. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(8):571-81
149. Shalev ,Peleg D,Tsabari A ET AL. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995;63:15-19
150. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007; 25:93.

151. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod.* 2013;28(1):60-67.
152. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1994;61(4):632-636.
153. Hendriks E, Rosenberg R. Ectopic pregnancy: diagnosis and management—*American Family Physician.* *Am Fam Physician* 2020; 101: 599–606
154. Mohammed Agdi,MD,Togas Tulandi,MD. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009; 23:519-527.
155. John wiley and sons, Ltd.Interventions for tubal ectopic pregnancy. *The cochrane collaboration* 2009
156. Brady PC. New evidence to guide ectopic pregnancy diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72(10): 618–625
157. Cheng X, Tian X, Yan Z, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0152343
158. 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;105:1052
159. Canis M,Savary D,Pouly JL et al. Ectopic pregnancy :criteria to decide between medical and concervative surgical treatment?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*2003;32:S54-S63
160. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000324
161. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:638
162. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy,” *Obstetrics and gynecology*, vol. 131, no. 2, pp. e65–e77, Feb. 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002464

163. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974.
164. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1354
165. T. G. Stovall, F. W. Ling, S. A. Carson, and J. E. Buster, "Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy.," *Fertil. Steril.*, vol. 57, no. 2, pp. 456–7, Feb. 1992
166. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87:481.
167. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et al. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):778-784
168. Medicine PCotASfR. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2013;100(3):638-44
169. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116(1): 67–71
170. Yuk JS, Lee JH, Park WI, et al. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 141(3): 295–303
171. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, et al. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:95
172. Xiao, C., Shi, Q., Cheng, Q., & Xu, J. (2021). Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(50), e27851. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027851>
173. ACOG. ACOG practice bulletin no. 193: tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2018; 131: e91–e103.

174. Mol F, Mol BW, Ankum WM, et al. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14:309
175. Levin G, Meyer R, Dior U, et al. Outcome of methotrexate treatment for ectopic pregnancies among obese women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; :101790.
176. Hoyos LR, Malik M, Najjar M, et al. Morbid obesity and outcome of ectopic pregnancy following capped single-dose regimen methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295:375.
177. Aral SO, Fenton KA, Holmes KK. Sexually transmitted diseases in the USA: temporal trends. *Sexually transmitted infections*. 2007;83(4):257
178. Millman, K., Black, C. M., Stamm, W. E., Jones, R. B., Hook, E. W., 3rd, Martin, D. H., Bolan, G., Tavaré, S., & Dean, D. (2006).
179. Mabey, D.C.W., Solomon, A.W., Foster, A. (2003). Trachoma, *Lancet*, 362, 223-229.
180. Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated Chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis* 2010; 201 Suppl 2:S104
181. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2014). C. trachomatis, endometrit, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH), akut ve kronik mukopürülan servisit, akut üretral sendrom, akut salpinjit, ooforit, bartolinit ve proktit gibi hastalıklara yol açmaktadır (Schachter J. Chlamydial infections. *n Engl J Med*. 1978;298(8):428-35).
182. Gottlieb SL, Xu F, Brunham RC. Screening and treating Chlamydia trochomatis genital infection to prevent pelvic inflammatory disease:interpretation of findings from randomized controlled trials. *Sex Transm Dis* 2013;40:97-102
183. Sciarra J. J. (1997). Sexually transmitted diseases: global importance. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 58(1), 107–119. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(97\)02867-1](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(97)02867-1)

184. Geisler WM, Wang C, Morrison SG, et al. The natural history of untreated Chlamydia trachomatis infection in the interval between screening and returning for treatment. *Sex Transm Dis* 2008; 35:119.
185. Stamm, W.E., Jones, R.B., Batteiger, B.E. (2005). Introduction to Chlamydial Diseases and Chlamydia trachomatis; In Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases (2236-2268). Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R(Ed.). 6th. Ed., Philadelphia, ChurcillLivingstone
186. Detels R, Green AM, Klausner JD, et al. The incidence and correlates of symptomatic and asymptomatic Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections in selected populations in five countries. *Sex Transm Dis* 2011; 38:503.
187. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2021.
188. Hu, V. H., Harding-Esch, E. M., Burton, M. J., Bailey, R. L., Kadimpeul, J., & Mabey, D. C. (2010). Epidemiology and control of trachoma: systematic review. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 15(6), 673–691. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02521.x>
189. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LF, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jan;176(1 Pt 1):103-7. doi: 10.1016/s0002-9378(97)80020-8. PMID: 9024098
190. Lehr, S., Vier, J., Häcker, G., & Kirschnek, S. (2018). Activation of neutrophils by Chlamydia trachomatis-infected epithelial cells is modulated by the chlamydial plasmid. *Microbes and infection*, 20(5), 284–292. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.02.007>
191. Organization WWH. Towards universal access: Scaling up priority HIV / AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010. Geneva Switzerland Who. 2010;10:125–39
192. Toth M, Patton DL, Campbell LA, Carretta EI, Mouradian J, Toth A, Shevchuk M, BaergenR, 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. doi: 10.1111/j.8755-8920.2000.430406.x. PMID: 10836251

193. J.L.V. Shaw, S.K. Dey, H.O.D. Critchley, A.W. Horne, Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy, *Human Reproduction Update*, Volume 16, Issue 4, July-August 2010, Pages 432–444
194. Shaw JL, Wills GS, Lee KF ve diğeri. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, TLR2 ve NFκB aktivasyonu yoluyla fallop tüpü PROKR2'yi artırarak ektopik gebeliğe yatkın bir mikro ortam oluşturur. *Am J Pathol* 2011; 178:253.
195. Morrison RP, Caldwell HD. Immunity to murine chlamydial genital infection. *Infect Immun* 2002;70(6): 2741-51
196. Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al. Repeat infection with Chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2009; 36:478
197. Baud, D., Regan, L., & Greub, G. (2008). Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Current opinion in infectious diseases*, 21(1), 70–76. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f3e6a5>
198. Öztoklu, İ. & Yücel, A. (2012). Chlamydia Trachomatis Enfeksiyonları . *Ankara Medical Journal* , 12 (1) , 32-36 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/amj/issue/1741/21437>
199. Mabey, D.C.W., Solomon, A.W., Foster, A. (2003). Trachoma, *Lancet*, 362, 223-229.
200. Essig, A. (2007). Chlamydia and Chlamydia; *Manual of Clinical Microbiology* (1021-1035). Murray, P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Landry M.L., Pfaller M.A. (Ed.). 9th Ed., Washington,DC: ASM Press
201. Forbes, B.A., Sham D.F., Weissfeld, A.S. (2007). Obligate Intracellular and Nonculturable Bacterial Agents. *Bailey&Scott's 71 Diagnostic Microbiolog*
202. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70:1.
203. Mpiima, D. P., Wasswa Salongo, G., Lugobe, H., Ssemujju, A., Mumbere Mulisya, O., Masinda, A., Twizerimana, H., & Ngonzi, J. (2018). Association between Prior Chlamydia trachomatis Infection and Ectopic Pregnancy at a Tertiary

- Care Hospital in South Western Uganda. *Obstetrics and gynecology international*, 2018, 4827353. <https://doi.org/10.1155/2018/4827353>
204. Mppjima, D. P., Wasswa Salongo, G., Lugobe, H., Ssemujju, A., Mumbere Mulisya, O., Masinda, A., Twizerimana, H., & Ngonzi, J. (2018). Association between Prior Chlamydia trachomatis Infection and Ectopic Pregnancy at a Tertiary Care Hospital in South Western Uganda. *Obstetrics and gynecology international*, 2018, 4827353. <https://doi.org/10.1155/2018/4827353>
205. Hillis, S. D., Owens, L. M., Marchbanks, P. A., Amsterdam, L. F., & MacKenzie, W. R. (1997). Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 176(1 Pt 1), 103–107. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)80020-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)80020-8)
206. Ranji, G. G., Usha Rani, G., & Varshini, S. (2018). Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 68(6), 487–492. <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1075-3>
207. Dekeyser-Boccaro, J., & Milliez, J. (2005). Tabac et grossesse extra-utérine: y a-t-il un lien de causalité? [Smoking and ectopic pregnancy: is there a causal relationship?]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 34 Spec No 1, 3S119–3S123.
208. Rogne, T., Liew, Z., Hernáez, Á., Brumpton, B. M., & Magnus, M. C. (2022). Modifiable risk factors for ectopic pregnancy: a Mendelian randomization study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 227(2), 339–341.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.063>
209. Sağır, G. , Akbaş, B. , Özdemir, Ö. & Aydın Kasap, Z. (2020). EKTOPIK GEBELERİN RETROSPEKTİF ANALİZİ VE MEVSİMLERE GÖRE DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ Retrospective Analysis of Ectopic Pregnancies and Evaluation of Seasonal Variation . *Bozok Tıp Dergisi* , 10 (1) , 43-49 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bozoktip/issue/53268/708278>(<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1019022>)

210. Ankum, W. M., Mol, B. W., Van der Veen, F., & Bossuyt, P. M. (1996). Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 65(6), 1093–1099
211. Gaskins, A. J., Missmer, S. A., Rich-Edwards, J. W., Williams, P. L., Souter, I., & Chavarro, J. E. (2018). Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 110(7), 1328–1337. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.022>
212. Haggerty, C. L., Ness, R. B., Amortegui, A., Hendrix, S. L., Hillier, S. L., Holley, R. L., Peipert, J., Randall, H., Sondheimer, S. J., Soper, D. E., Sweet, R. L., & Trucco, G. (2003). Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(1), 141–148. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.87>
213. den Hartog, J. E., Land, J. A., Stassen, F.R., Slobbe-van Drunen, M. E., Kessels, A. G., & Bruggeman, C. A. (2004). The role of chlamydia genus-specific and species-specific IgG antibody testing in predicting tubal disease in subfertile women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(6), 1380–1384. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh267>
214. Li, C., Zhao, W. H., Zhu, Q., Cao, S. J., Ping, H., Xi, X., Qin, G. J., Yan, M. X., Zhang, D., Qiu, J., & Zhang, J. (2015). Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 187. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0613>
215. ektopik gebeliğe yakalanma tChow, W. H., Daling, J. R., Cates, W., Jr, & Greenberg, R. S. (1987). Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiologic reviews*, 9, 70–94. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036309>
216. Tuomivaara, L., & Rönnerberg, L. (1991). Ectopic pregnancy and infertility following treatment of infertile couples: a follow-up of 929 cases. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 42(1), 33–38. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(91\)90156-f](https://doi.org/10.1016/0028-2243(91)90156-f)
217. Parashi, Shayesteh et al. “Main risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in a sample of Iranian women.” *International journal of fertility & sterility* vol. 8,2 (2014): 147-54.

