



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**METOTREKSAT İLE TEDAVİ EDİLEN EKTOPIK  
GEBELİKLERDE RÜPTÜRE OLMAYI  
ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. İsmail Yılmaz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2019**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**2013-2018 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE  
METOTREKSAT İLE TEDAVİ EDİLEN EKTOPIK  
GEBELİKLERDE RÜPTÜRE OLMAYI ETKİLEYEN RİSK  
FAKTÖRLERİ**

**Dr. İsmail Yılmaz**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Rahime Nida Bayık**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2019**

## TEŞEKKÜRLER

Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri, hekimlik sanatımın gelişmesinde çok büyük emeği geçen, bilgi ve birikimlerini bizlerle büyük bir sabır, duyarlılık ve özveriyle paylaşan tez danışmanım ve çok değerli hocam sayın Doç. Dr. Rahime Nida Bayık' a,

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitimimde katkısı olan hocalarım; başta Prof. Dr. Gürkan Kıran olmak üzere Prof. Dr. Erdal Kaya' ya, Doç. Dr. Murat Muhcu' ya, Doç. Dr. Sadık Şahin' e,

Düzce Üniversitesi' nde çalıştığım dönemde bilgi ve becerilerini benimle paylaşan hocalarım; başta Prof. Dr. İsmail Özdemir olmak üzere Doç. Dr. Ali Yavuzcan' a, Dr. Öğr. Üyesi Alper Başbuğ' ya, Dr. Öğr. Üyesi Aşkı Ellibeş Kaya' ya,

Kliniğimizin çok değerli, hekimlik sanatını büyük bir sabır ve başarıyla yerine getiren, hekimlik hayatımda bana verdikleri sonsuz destek ve sağladıkları bilimsel katkılardan dolayı tüm klinik uzmanlarım olan abi ve ablalarıma,

Asistanlık sürecim boyunca burada tek tek isimlerini sayıyamadım da her birinin kalbimde ayrı bir yeri olduğunu bilmesini istediğim tüm asistan arkadaşlarıma, servislerde, polikliniklerde, doğumhanede, ameliyathanede beraber çalıştığım ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Değerli dostlarım Uzm. Dr. Mesut Yılmaz' a ve Uzm. Dr. İlyas Dolaş' a,

Bu çok zorlu ve sabır gerektiren eğitim sürecimin her aşamasında, yaşamımın her alanında bana sonsuz emeği geçen ve tereddütsüz her zaman, her koşulda yanımda olan, beni canı gönülden destekleyen, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim biricik annem Hatice YILMAZ, babam Ali Osman YILMAZ ve kardeşim Gülay DİNÇ başta olmak üzere tüm canım aileme,

Tanıştığımızdan günden bu yana birlikte daha güçlü hissettiğim, hayatımı güzelleştiren, sonsuz anlayışlı tavrı ve tüm desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Melike PÜNDÜK YILMAZ' a ve benim biricik oğlum Doruk Ata YILMAZ' a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İsmail YILMAZ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
BULGULAR .....	41
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	53
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	73

## KISALTMALAR ve SİMGELER

DES:	Dietilstilbesterol
D&C:	Dilatasyon ve Küretaj
FKA:	Fetal Kardiyak Aktivite
hCG:	Human Koryonik Gonadotropin
IVF:	İn Vitro Fertilizasyon
i.m.:	İntramuskuler
i.v.:	İntravenöz
LH:	Luteinizan Hormon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX:	Metotreksat
PID:	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
RİA:	Rahim İçi Araç
TVUS:	Transvajinal Ultrasonografi
vb:	Ve benzeri
YÜT:	Yardımcı Üreme Teknikleri

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: Ektopik Gebelik Risk Faktörleri
- Tablo 2: Metotreksat Tedavi Protokolü
- Tablo 3: Genel özelliklerin gruplar arasında değerlendirilmesi
- Tablo 4: Gruplar arasında yapılan operasyon, geçirilmiş operasyon ve şikayetlerin değerlendirilmesi
- Tablo 5: Gruplar arasında BHCG ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi
- Tablo 6: Gruplar arasında MTX parametreleri, Fetal kalp atımı varlığı, D&C patoloji sonucu, RİA varlığı durumunun değerlendirilmesi

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: 10 yıllık popülasyona dayalı bir çalışmadan 1800 ektopik gebeliğin yerleşim yerleri
- Şekil 2: Kadın üreme anatomisi
- Şekil 3 Ektopik gebelikte adneksiyal kitlenin sonografik bulgusunun iki örneği
- Şekil 4: Term abdominal gebeliğin sagittal görünümü
- Şekil 5: IVF uygulanmış hastada 6 haftalık heterotopik gebelik
- Şekil 6: Çalışmamızdaki beta-hCG değerlerinin roc eğrisi

## ÖZET

**Amaç:** Ektopik gebelikte medikal tedavinin başarısını belirleyen parametrelerin etkinliği araştırılmıştır. Aynı zamanda ektopik gebeliğe sahip, metotreksat (MTX) tedavisi almış hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerine bakılarak rüptürün öngörülebilirliğini belirlemede ve ektopik gebelikte cerrahi - medikal tedavi seçeneklerinin uygulanmasında klinik ve biyokimyasal parametrelerin ne derece anlamlı olduğunu retrospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2013-2018 tarihleri arasında SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ektopik gebelik tanısı ile interne edilmiş ve metotreksat tedavisi almış 284 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olan 50 hasta çalışma grubu olarak, yine MTX tedavisi uygulanmış ve başarılı olup operasyon gerekmemiş 234 hastada kontrol grubu olarak belirlendi. Hasta dosyalarından hastaların anamnezi, yaşı, graviditesi, paritesi, abort öyküsü, geçirilmiş ektopik öyküsü, geçirilmiş batın operasyonu öyküsü, son adet tarihlerine göre gebelik haftası, kan grubu, rahim içi araç (RİA) varlığı, şikayetleri, fetal kalp atım varlığı, ektopik odak boyutu, douglasta mayii varlığı, endometrial kalınlık, beta- human koryonik gonadotropin (hCG) değerleri, dilatasyon ve küretaj (D&C) patoloji sonuçları, operasyon sonucu nihai patoloji sonuçları gibi parametreler kayıt altına alındı. Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızın sonucunda gruplar arasında yaş, son adet tarihine göre gebelik haftası, gravide sayısı, parite sayısı, abort sayısı, normal vajinal doğum sayısı, geçirilmiş sezaryen sayısı, geçirilmiş ektopik gebelik sayısı, kan grubu, RİA görülme oranı, D&C patoloji sonuçları ve douglasta mayii miktarı parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda ektopik gebelik odak boyutu değerleri, endometrial kalınlık değerleri, over ve tubal cerrahi öyküsü oranı, tüm beta hCG değerleri, fetal kardiyak aktivite (FKA) görülme oranı, karın ağrısı şikâyeti MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon

gerekmemiş hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kanama şikayeti ise yine aynı grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

**Tartışma:** Ektopik gebelik önemli oranda anne morbidite ve mortalitesine neden olan bir durumdur. Çalışmamızda rüptür grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek gözlenen ektopik gebelik odak boyutu değerleri, endometrial kalınlık değerleri, over ve tubal cerrahi öyküsü oranı, tüm beta hCG değerleri ve FKA görülme oranı gibi durumlar dikkate alındığında metotreksat göreceli kontraendikasyon kriterlerine dikkat etmek ve hastalardaki risk faktörlerini inceleyerek hasta yönetimi yapmak gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ektopik gebelik, rüptür, metotreksat tedavisi, tubal cerrahi

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to determine the efficacy of the parameters that determine the success of medical treatment in ectopic pregnancy with retrospective patients' data analyses. At the same time the aim of this study was to evaluate the clinical and biochemical parameters of ectopic pregnancies which has treatment of methotrexate and to determine the predictability of rupture according to clinical and biochemical parameters of patients with ectopic pregnancy.

**Materials and Methods:** Two hundred eighty four patients who were diagnosed with ectopic pregnancy and treated with methotrexate (MTX) after admission to Health Sciences University Ümraniye Education and Research Hospital Obstetrics and Gynecology outpatient clinics between 2013 and 2018, were included in the study. Fifty patients with rupture who underwent MTX treatment were included in the study. In addition, MTX treatment was applied and it was determined to be 234 ready control groups which did not require operation. Age, gravida and parity numbers, previous birth history if multiparity, history of abortion, history of previous ectopic pregnancy, history of previous abdomen operation, gestational week, blood group, presence an intrauterine device, complaints, presence of fetal heartbeat, ectopic pregnancy mass size, presence of fluid in the pelvic cul-de-sac, endometrial thickness, beta-hCG values, dilatation and curettage pathology results, final pathology results of operation were recorded. IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) program was used for statistical analyses.

**Results:** There was no significant difference in terms of mean age, mean gestational week, mean gravida and parity numbers between groups when grouped for presence of abortion, multiparity and previous history of previous ectopic pregnancy, intrauterine device, fluid in the pelvic cul-de-sac or blood groups and dilatation and curettage pathology results. The ectopic pregnancy mass size, endometrial thickness values, the rate of ovarian and tubal surgery history, all beta hCG values, presence of fetal heartbeat and the complaints of

abdominal pain were found to be significantly higher than those which did not require operation. Bleeding complaints were found to be significantly lower in the same group.

**Conclusion:** Ectopic pregnancy is a condition that causes significant morbidity and mortality.

In our study, considering the significantly higher level of ectopic pregnancy mass size values, endometrial thickness values, rate of ovarian and tubal surgery history, all beta hCG values and presence of fetal heartbeat incidence in the rupture group, when we considered the methotrexate relative contraindication criteria should be considered and patient management should be done by examining the risk factors in patients.

**Key Words:** Ectopic pregnancy, rupture, treatment of methotrexate, tubal surger

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik fertilize olmuş ovumun uterin kavitenin endometrial tabakası dışındaki tüm yerleşimleri olarak tanımlanır. Ektopik gebelikte yerleşim %95 oranında fallop tüpünün farklı kısımlarında (fimbriyal, ampuller, istmik veya interstisyel) olur (1). Daha nadir olarak servikal, over, geçirilmiş sezaryen skarı veya periton boşluğunda görülür (1). Ek olarak, sıklığı yardımcı üreme teknikleri (YÜT) nedeniyle artmış olan heterotopik gebelik görülebilir (2). Ektopik gebelik, önemli oranda anne morbidite ve mortalitesine neden olur ve görülme sıklığı dünya çapında gün geçtikçe artmaktadır (3,4,5). Ancak ektopik gebelik insidansının mevcut verilerden tahmin edilmesi zordur çünkü ektopik gebeliğin yatan hasta olarak hastanede tedavisi azalmıştır ve tek bir ektopik gebelik için çoklu hastane girişleri artmıştır (6). Ektopik gebeliğin ana nedeni normal tubal anatomisinin enfeksiyon, cerrahi, konjenital anomaliler veya tümörler gibi faktörlerden kesilmesidir. Anatomik bozulmaya, hasarlı siliyer aktiviteye bağlı olarak fonksiyonel bozulma eşlik edebilir (7,8). Ektopik gebeliğin tanısında; anamnez, fizik muayene, transvajinal ultrasonografi (TVUS), serum  $\beta$ -hCG değerleri ve diğer laboratuvar belirteçleri, doppler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), dilatasyon ve küretaj, kuldosentez ve laparoskopi kullanılmaktadır (9). Tedavideki yaklaşım ise hastanın klinik durumuna, başvuru anındaki serum  $\beta$ -hCG seviyesine, ultrasonografide ektopik yerleşimli kesenin izlenip izlenememesine, izlendi ise kesenin boyutları ve rüptür olup olmamasına, hastanın hemodinamik stabilitesine, fertilizasyon ya da kontrasepsiyon istemi olup olmamasına bağlı olarak değişmekle birlikte bekleme tedavisi, cerrahi ve medikal tedavi olarak üç ana başlık altında toplanabilmektedir (10).

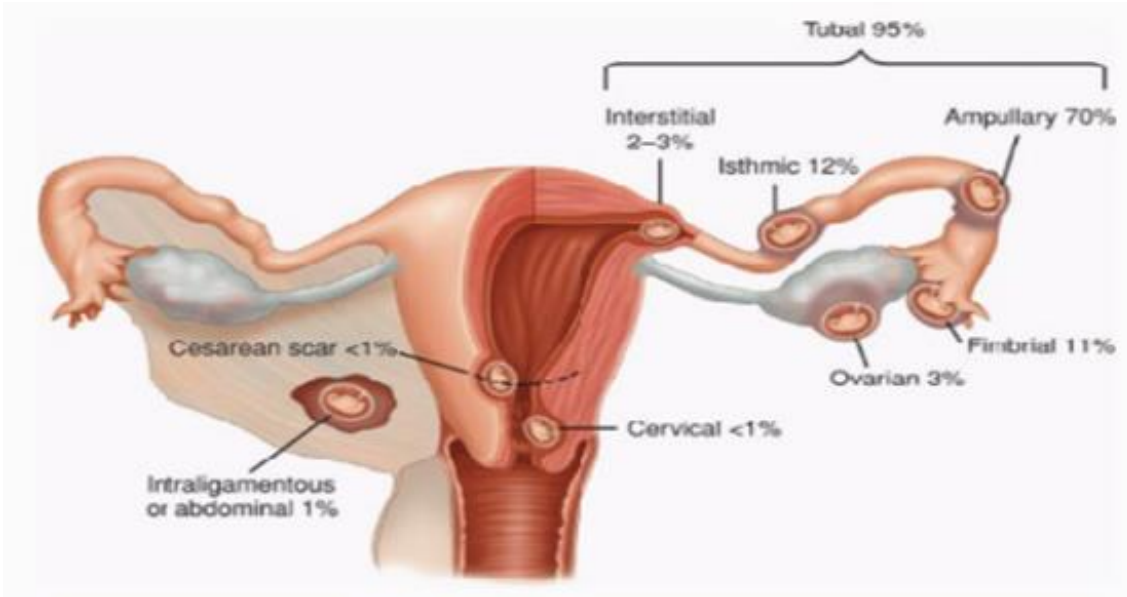
Bu bilgiler ışığında planladığımız çalışmamızda ektopik gebelik tanısı ile metotreksat tedavisi almış hastaların yaş, gravide, parite, abort, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, geçirilmiş batin operasyonu öyküsü, son adet tarihlerine göre gebelik haftası, kan grubu, şikayetleri, ultrason muayene bulguları (fetal kalp atım varlığı, ektopik odak boyutu, douglasta mayii varlığı, endometrial kalınlık), beta-hCG değerleri, dilatasyon ve küretaj patoloji sonuçları, operasyon sonucu nihai patoloji sonuçları gibi parametreler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerler arasında anlamlı sonuçlar olup olmadığı

ve değerlendirilen parametrelerin medikal tedavinin başarısını belirlemede etkinliği araştırılmıştır. Aynı zamanda ektopik gebeliğe sahip hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerine bakılarak rüptürün öngörülebilirliğini belirlemede ve ektopik gebelikte cerrahi - medikal tedavi seçeneklerinin uygulanmasında klinik ve biyokimyasal parametrelerin ne derece anlamlı olduğu araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Tanım

Ektopik gebelik fertilize olmuş ovumun uterin kavitenin endometrial tabakası dışındaki tüm yerleşimleri olarak tanımlanır. Ektopik gebelikte yerleşim % 95 oranında fallop tüpünün farklı kısımlarında (fimbriyal, ampuller, istmik veya interstisyel) olur (1) (Şekil 1). Daha nadir olarak servikal, over, geçirilmiş sezaryen skarı veya periton boşluğunda görülür (1). Ek olarak, nadir durumlarda, heterotopik gebelik olabilir (hem uterin hem de ekstrauterin gebeliği içerir) ki bunun sıklığı yardımcı üreme teknikleri nedeniyle artmıştır (2).



Şekil 1. On yıllık popülasyona dayalı bir çalışmadan 1800 ektopik gebeliğin yerleşim yerleri (1).

## 2. 2. Tarihçe

Ektopik gebelik 963 yılında Arap hekim Albucasis tarafından vaka olarak belgelenmiştir (11). Rüptüre olmamış ilk ektopik gebelik tanısı ise 1693'te Fransız hekim Bussiere tarafından bir kadın mahkûma yapılan otopsi sırasında tanımlanmıştır (12). Salpinjektomi ise ilk 1883 yılında İskoç cerrah Robert Lawson Tait tarafından uygulanmış ve hasta sağ kalmıştır. 1888' e kadar Tait tarafından yapılan 42 ektopik gebelik vakanın sadece ikisinde ölüm rapor edilmiştir ve böylece neredeyse her zaman ölümcül olan bir durum için belirgin bir gelişme gözlenmiştir.

1960' larda yapılan gebelik testlerinde, son adet tarihine göre 6 haftaya kadar sonuçlar negatif gelmekteydi. 1960' ların sonundan başlayarak, hCG' nin beta alt birimi için hassas ve doğru bir testle birlikte ultrasonun geliştirilmesi ektopik gebelik teşhisinde devrim yarattı. Yaklaşık olarak aynı zamanda, laparoskopi geliştirildi ki bu, ektopik gebeliklerin minimal invaziv tedavisine yol açtı. Daha sonra ektopik gebelikte metotreksat tedavisi ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark. tarafından kullanıldı (13). Başlangıçta metotreksat ektopik gebeliğin tedavisinde multi doz rejimi ile kullanılmaktayken daha sonra Stovall ve ark. tarafından kullanılan tek doz metotreksat tedavisi daha az yan etki, daha az komplikasyon oranı ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle en sık kullanılan tedavi şekli olmuştur (14).

## 2. 3. Epidemiyoloji

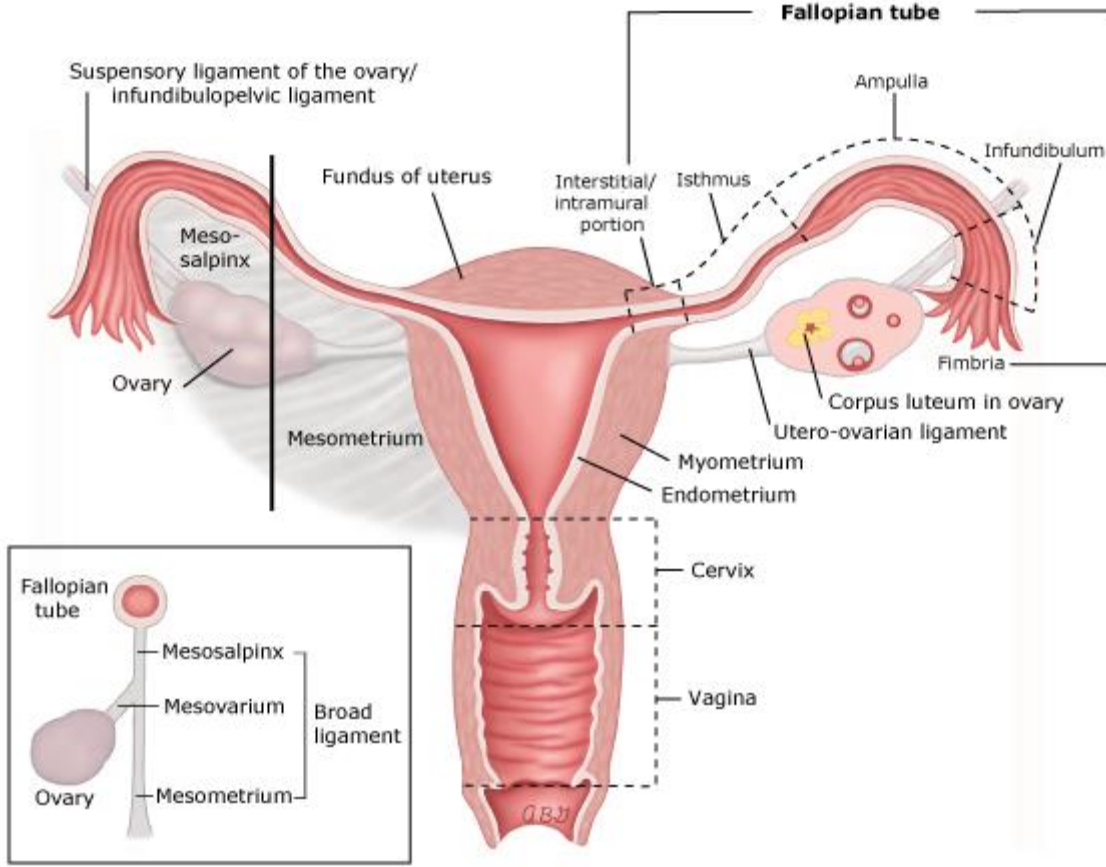
Ektopik gebelik, önemli oranda anne morbidite ve mortalitesine neden olur ve görülme sıklığı dünya çapında gün geçtikçe artmaktadır (3, 4, 5). Kuzey Avrupa' da 1976 ve 1993 yılları arasında görülme sıklığı, 1.000 gebelikte % 11,2' den % 18,8' e yükselmiştir (4). ABD' deki hastanelere ektopik gebelik başvuruları, 1970 yılında 17.800' den, 88.400' e yükselmiştir (15). Bu değişiklikler, 35 yaşından büyük kadınlarda en fazla olmuştur (4, 15). Birleşik Krallık' ta, yılda yaklaşık 11.000 ektopik gebelik vakası meydana gelmiştir (insidans 11,5 / 1.000) ve bunların 4' ü ölümle sonuçlanmıştır (3). Ektopik gebelik insidansının mevcut verilerden tahmin edilmesi zordur çünkü ektopik gebeliğin yatan hasta

olarak hastanede tedavisi azalmıştır ve tek bir ektopik gebelik için çoklu hastane girişleri artmıştır (6). Ayrıca, insidans, her 1000 hamilelikte ektopik gebelik sayısı olarak ifade edildiğinden, doğum veya hastaneye yatışla sonuçlanmayan erken gebelik kayıpları sayılmadığından, insidansı doğru bir şekilde belirlemek zordur. Bu nedenle ektopik gebeliğin kesin insidansını saptamak mümkün olmamaktadır.

ABD'de 1980 ile 2007 yılları arasında, 876 ölüm ektopik gebeliğe bağlanmıştır. Ektopik gebelik maternal mortalite oranı, 1980 ile 1984 döneminde 100.000 canlı doğumda 1,15 iken yüzde 57 azalarak 2003-2007 döneminde 0,5 'e gerilemiştir. Ölüm oranı Afrika kökenli Amerikalılar için beyazlardan 6,8 kat, 2003' ten 2007' e kadar 35 yaşından büyükler için 25 yaşından küçüklere göre 3,5 kat daha yüksektir (16).

#### **2. 4. Fallop Tüpleri Anatomisi**

Yaklaşık 8-14 cm uzunluğunda olan fallop tüpleri uterus ile over arasında uzanan, seroza, müsküler ve mukoza tabakalarından oluşan tübüler organlardır (Şekil 2). Her bir fallop tüpü interstisyel, istmus, ampulla ve infundibulum olmak üzere dört bölümden oluşur. En proksimaldeki interstisyel bölüm uterusun muskuler duvarı içine gömülüdür. Uterus dışı son üç kısım broad ligamentin üst kısmında mezosalpenks ile örtülüdür. Bunun altında miyosalpenks ve endosalpenks bulunur. Miyosalpenkste düz kas içte sirküler dışta longitudinal olarak uzanır. Tubal kas sistemi sürekli ritmik olarak kasılır ve kasılma hızı sıklık overyan hormonal değişikliklere bağlıdır. Tubal mukoza ya da endosalpenks tek tabakalı seyrek lamina propria üzerinde bulunan silyalı ve sekretuar hücrelerden oluşur. Tubal silyalar tarafından oluşturulan akım yönü uterus boşluğuna doğru olacak biçimdedir. Silya ve musküler tabaka kontraksiyonu ile oluşturulan tubal peristaltizmin ovum transportunda çok önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır (17). Tuba uterinlerin kan desteği uterin ve ovarian arterin tubal dalları tarafından sağlanır. Venöz ve lenfatik dolaşımında bunlara paralel seyrederek (18).



**Şekil 2. Kadın üreme anatomisi.**

## **2. 5. Etyoloji ve Risk Faktörleri**

Ektopik gebeliğin ana nedeni normal tubal anatomisinin enfeksiyon, cerrahi, konjenital anomaliler veya tümörler gibi faktörlerden kesilmesidir. Anatomik bozulmaya,

hasarlı siliyer aktiviteye bağlı olarak fonksiyonel bozulma eşlik edebilir (7,8). Ektopik gebelik için en önemli risk faktörleri tubal ligasyon dahil olmak üzere tubal cerrahi öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, in utero dietilstilbesterol (DES) maruziyeti ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) yksdr (7,19). Tablo 1' de bu risk faktörleri ve oranları sıralanmıştır.

Fallop tüpünde sperm ve ovumun birbirine yaklaşma hareketini kolaylaştıran ve zigotun uterus boşluğuna doğru sevk edilmesini sağlayan propulsif aktiviteden miyoelektriksel aktivite sorumludur (20). Progesteron düz kas tonusunu azaltırken östrojen düz kas aktivitesini arttırır. Yaşlanma ile tüplerdeki miyoelektriksel aktivite progresif olarak kaybolur; bu da perimenopozal kadınlarda ektopik gebelik insidansının artmasını açıklayabilir (20). Ektopik gebeliklerde kromozomal anomali insidansında artış olmamaktadır (21).

### **2. 5. 1. Geçirilmiş Ektopik Gebelik**

Daha önce ektopik gebeliği olan kadınlarda ektopik gebelik tekrarı riski diğer hamile kadınlara göre yaklaşık üç ila sekiz kat daha yüksektir (22). Bu risk hem ilk ektopik gebeliğe yol açan, hem de altta yatan tubal bozukluk ile aynı zamanda tedavi prosedürünün seçimiyle ilişkilidir. Tedavide tüpün korunması ya da salpenjektomi yapılması sonrasında intrauterin gebelik oranları (% 40) ve ektopik gebelik oranları (% 15, % 4 ile % 28 arası) benzer bulunmuştur (23). Metotreksat tedavisi sonrası ektopik gebelik tekrarlama riski salpenjektomi ile benzerdir (24,25). İki ektopik gebelik öyküsü sonrası ektopik gebelik riski ise % 30' lara kadar yükselmektedir (26).

### **2. 5. 2. Pelvik İnfiamatuvar Hastalıklar:**

Pelvik enfeksiyon (rn. non-spesifik salpenjit, klamidya, gonore), özellikle tekrarlayan enfeksiyon, tp patolojisinin temel bir nedenidir ve bu nedenle ektopik gebelik riskini arttırır. Ektopik gebeliğin sıklığının artması, pelvik inflamatuvar hastalık insidansının artması ile yüksek oranda ilişkilidir (27). PID yks olan kadınlarda yaklaşık üç kat artmış ektopik gebelik riski vardır (8,22). Klamidya, tubal hasar ve ileride tubal gebeliğe neden olan önemli bir patojendir. Tubal gebeliği olanlarda klamidya % 7- 30 oranlarında

kültürde üremiştir (28,29). Bazı veriler klamidyal enfeksiyonun ektopik gebelik riskini artıran bir proteinin (PROKR2) üretilmesine yol açtığını göstermektedir (30). Klamidya enfeksiyonu için risk altında olan hastalar test edilmeli, enfeksiyon tespit edilirse tedavisi yapılmalı ve ektopik gebelik riski açısından bilgilendirilmelidirler.

### **2. 5. 3. İnfertilite ve İlişkili Faktörler:**

**2. 5. 3. 1. İnfertilite:** Ektopik gebelik insidansı, infertiliteli kadınlarda yaklaşık iki ila üç kat daha yüksektir, ancak bu, infertilite etyolojisi de olabilen artmış tubal anormallik insidansının yansıması olabilir (8,22).

**2. 5. 3. 2. İn vitro fertilizasyon (IVF):** Hem tubal ektopik gebelik hem de heterotopik gebelik riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (31). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 550.000' in üzerinde IVF gebelik kaydına ait verilerde ektopik gebelik oranının 2001' de % 2' den 2011' de % 1,6' ya düştüğü görülmüştür (32). Tubal gebeliğe ek olarak servikal, interstisyel ve heterotopik gebelikler de IVF sonrası daha sık görülebilmektedir.

**2. 5. 3. 3. Tubal cerrahi:** Daha önce tubal cerrahi geçiren kadınlar, ektopik gebelik için 20 kat daha fazla risk taşımaktadırlar (19). Tubal cerrahi ile ektopik gebelik riski ilişkisi kesin olmasına rağmen temel nedenin cerrahi prosedürden mi yoksa altta yatan problemden mi kaynaklandığı kesin değildir. Tuba hasarı veya sterilizasyon geçmişi olan kadınlar, tubal fertilitiyi geri kazanmak için tubal rekonstrüktif cerrahi ameliyatı geçirebilirler. Tubal rekonstrüktif cerrahi sonrası ektopik gebelik oranları yaygın olarak % 3 ila 30 arasında değişmektedir (33).

### **2. 5. 4. Kontraseptif Yöntemler:**

Hormonal kontrasepsiyon veya rahim içi araç kullanan kadınların herhangi bir hamileliğe yakalanma riski çok düşüktür. Bununla birlikte, gebe kalırlarsa, ektopik gebelik olasılığı genellikle doğum kontrolü kullanmayan kadınlardan daha yüksektir.

**2. 5. 4. 1. Sterilizasyon:** Herhangi bir sterilizasyon yöntemi sonrası 10 yıllık kümülatif ektopik gebelik insidansı binde 7,3' tür (34). Risk sterilizasyon tekniğine ve kadının yaşına bağlıdır. Tubal sterilizasyonun herhangi bir formundan sonra 10 yıllık kümülatif gebelik insidansı yılda her 1000 kadın için 18,5' tir ve sterilizasyon başarısızlığı prosedür sonrası yıllara bağlı olarak azalmaz (35). Ektopik gebeliğe neden olan sterilizasyon sonrası başarısızlıkların oranı yüksek olmasına rağmen, ektopik gebeliğin mutlak oranı azalmıştır (36).

**2. 5. 4. 2. RİA:** RİA kullanan kadınlarda ektopik gebelik oranı, kontrasepsiyon yöntemi kullanmayanlara oranla düşüktür, çünkü RİA oldukça etkili bir doğum kontrol yöntemidir. Bakırlı RİA kullanıcılarının ektopik gebelik riski, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmayan kadınların yaklaşık yarısı kadardır (37,38). Başarısızlık durumunda ise ektopik gebelik riski yüksek olup; bu risk levonorgestrelli RİA için 2 gebelikte 1, bakırlı RİA için ise 16 gebelikte 1' dir (38,39).

**2. 5. 4. 3. Östrojen / progestin içeren kontraseptifler:** Bu kontraseptifler oldukça etkilidir ve gebe kalmayı önlediğinden genel ektopik gebelik riski düşüktür. Bununla birlikte, bunları kullanırken gebe kalan kadınlarda, ektopik gebelik riski diğer hamile kadınlara kıyasla iki ila beş kat artmış görünmektedir (39).

**2. 5. 4. 4. Yalnızca progestin içeren kontraseptifler:** Yalnızca progestin enjeksiyonu ve implant kontraseptifler ektopik gebelik riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir (40).

#### **2. 5. 5. Diğer Nedenler:**

**2. 5. 5. 1. Sigara:** Perikonsepsiyonel dönemde sigara içmek, ektopik gebelik riskini doza bağlı olarak arttırır (8). Sigara kullanımı öyküsü, ektopik gebelik riskinde iki ila üç kat artışla ilişkili olup, mevcut sigara kullanımı ise iki ila dört kat risk artışı ile ilişkilidir.

**2. 5. 5. 2. Dietilstilbesterol:** İntrauterin dönemde dietilstilbesterole maruz kalıp daha sonra gebe kalan kadınlarda anormal tubal morfoloji ve muhtemelen bozulmuş fimbrial fonksiyon nedeniyle ektopik gebelik riski dört kat artmıştır. DES' e maruz kalan kadınlarda ise risk 3,7 kat artmıştır (41).

**2. 5. 5. 3. Vajinal duş:** Düzenli vajinal duş, ektopik gebelik riskinin üç kata kadar artması ile ilişkilidir (19,42).

**2. 5. 5. 4. Artan yaş:** Daha büyük yaş gruplarında ki kadınlar arasında ektopik gebeliklerin oranı artmaktadır (4,43). 1997 ila 2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 15 ila 19, 20 ila 29, 30 ila 39 ve 40 ila 49 yaşları arasındaki ektopik gebelik oranları, 1000 kadında sırasıyla 12,5, 16,6, 25,3 ve 42,5 bulunmuştur (44). İleri yaşlarda ki kadınlarda görülen bu yüksek insidans, kümülatif risk faktörlerinin bir yansıması olabilir.

**Tablo 1: Ektopik Gebelik Risk Faktörleri (8, 19, 22, 36, 41)**

Risk Derecesi	Risk Faktörleri	Oranlar
Yüksek	Ektopik gebelik öyküsü	2,7 – 8,3
	Tubal cerrahi öyküsü	2,1 - 21
	Tubal patoloji	3,5 - 25
	Sterilizasyon	5,2 - 19
	RİA	
	-Önceden kullanmış olmak	1,7
	-Şu an kullanmak	4,2 – 16,4
	-Levonorgestrelli RİA	4,9
	Mevcut gebeliğin İVF ile olması	4 – 9,3
Orta	Östrojen/progestin içeren OKS kullanımı	1,7 – 4,5
	Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ( gonore, klamidya)	2,8 – 3,7
	Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü	2,5 – 3,4
	İntrauterin DES maruziyeti	3,7
	Sigara	
	-Önceden içmiş olmak	1,5 – 2,5
	-Aktif içici olmak	1,7 – 3,9
	Geçirilmiş pelvik/abdominal cerrahi öyküsü	4
	Spontan abort öyküsü	3
Düşük	Medikal olarak indüklenmiş abort öyküsü	2,8
	İnfertilite	2,1 – 2,7
	≥ 40 yaş	2,9
	Vajinal duş	1,1 – 3,1
	İlk ilişki yaşının <18 olması	1,6
	Geçirilmiş apendektomi öyküsü	1,6

## 2. 6. Histolojik Özellikleri

Genellikle lümende bulunan koryonik villuslar tubal gebeliğin patognomonik bulgusudur (45). Vakaların  $\frac{2}{3}$ ' ünde embriyo gross ya da mikroskopik olarak görülür. Hemen her zaman hemoperitoneum vardır, fakat tubal rüptür olmadıkça cul-de-sac ile sınırlıdır. Tubal patoloji, özellikle kronik salpenjit, tubal gebeliklerin cerrahi spesmeninin % 90' ında görülür. Kronik salpenjit normal tüplere oranla ektopik gebeliklerde 6 kat daha fazladır (46). Kronik salpenjitin histolojik özellikleri arasında plikanın zayıflaması ve kırılması ile tubal duvara plazma hücreleri ve lenfositlerin infiltre olması vardır.

Salpingitis istmica nodosa tubal epitelin myosalpinkse ilerlemesi ve gerçek divertikül oluşturması ile karakterize non inflamatuvar patolojik bir durumdur. Etyolojisi bilinmemekle beraber adenomyozis veya daha az olasılıklar enflamasyon benzeri bir durum olduğu speküle edilmektedir (47). Tubal gebeliği olan kadınlarda yaklaşık % 10 oranında görülmekte olup gebe olmayan kadınlara göre daha siktir (48).

Arias-Stella reaksiyonu ve hipersekretuar endometrial bezlerin fokal hiperplazisi histolojik bulgular içinde yer almakta olup Arias-Stella reaksiyonu intrauterin gebeliklerde de görülebilen nonspesifik bir bulgudur. Hücreler düzensiz ve hiperkromatik geniş nukleuslar vardır (49).

## 2. 7. Klinik Prezantasyon

Ektopik gebelik; asemptomatik hastalardan, akut batın ve hemodinamik şoka kadar değişkenlik gösterebilen geniş klinik tablo ile prezente olur. Ektopik gebelikte en sık görülen klinik tablo birinci trimester vajinal kanama ve / veya karın ağrısı olup aynı zamanda asemptomatik olabilir (1). Acil servise birinci trimester vajinal kanama ve karın ağrısı şikâyeti ile başvuran 2026 gebede yapılan retrospektif bir çalışmada 376 kadına (% 18) ektopik gebelik tanısı konulmuştur. Bu 376 kadından % 76' sında vajinal kanama ve % 66' sında karın ağrısı vardı (50). Ektopik gebeliğin klinik belirtileri tipik olarak son adet tarihinden altı ila sekiz hafta sonra ortaya çıkar. Ektopik gebeliği olan kadınlarda erken gebelik belirtileri progesteron, estradiol ve human koryonik gonadotropin değerlerinin normal gebeliğe göre düşük olmasından ötürü daha hafif olabilir (51,52). Gebe ancak intrauterin olduğu doğrulanmamış, gebelik durumu belli olmayıp 4 haftadan

fazla süredir amenoresi olan ve aktif vajinal kanaması olan, bazı nadir durumlarda da hemodinamik olarak unstabil olan ve fizik muayenede akut abdomeni açıklayacak başka bir nedeni olmayan üreme çağındaki kadınlarda ektopik gebelikten şüphe edilmelidir. Ektopik gebelik için patognomonik olan bir vajinal kanama paterni yoktur. Vajinal kanama tipik olarak aralıklıdır ancak devamlı da olabilir. Ektopik gebelik ile ilişkili ağrı genellikle pelvik bölgede bulunur. Karın ağrısının zamanlaması, karakteri ve şiddeti değişken olup, ektopik gebelik için patognomonik olan bir ağrı paterni yoktur.

## **2. 8. Tanısal Değerlendirme**

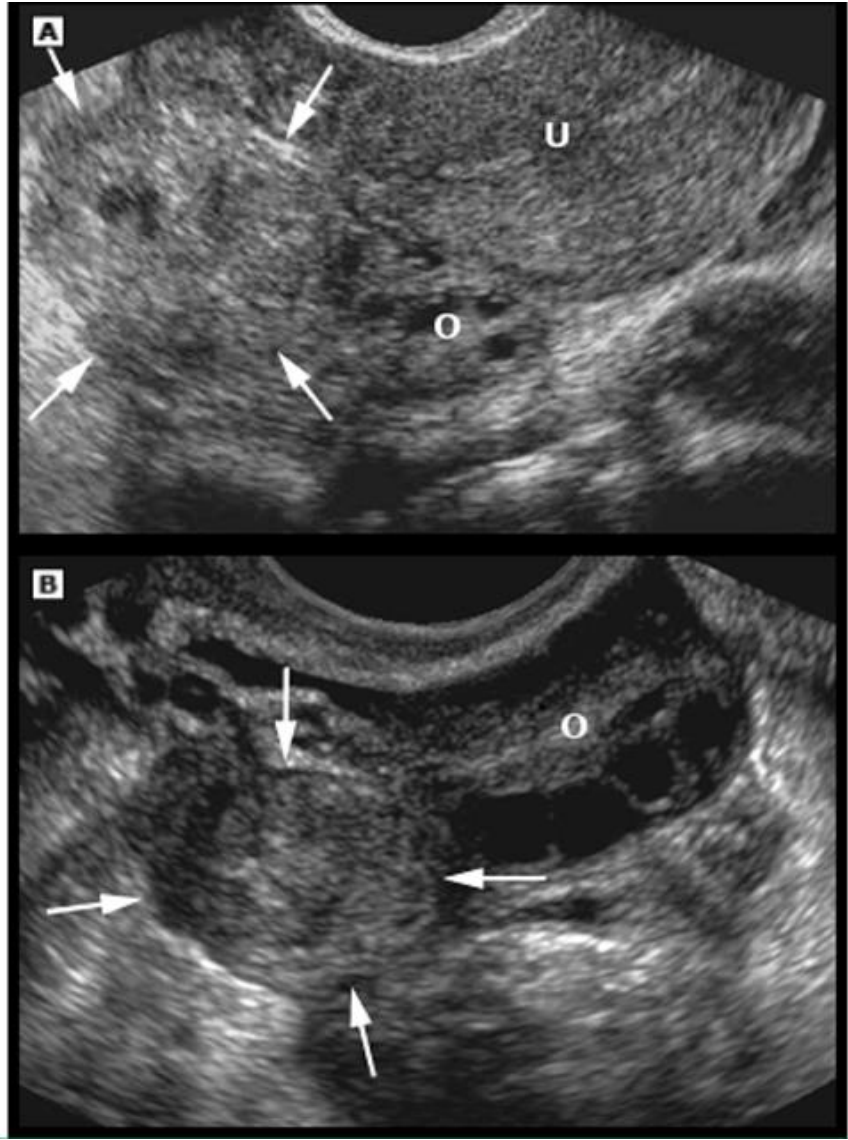
**2. 8. 1. Anamnez:** İlk olarak son adet tarihi ve tahmini gebelik yaşı hesaplanmalıdır. Ektopik gebelik için risk faktörleri, ektopik gebelik öyküsü, aktif RİA kullanımı, tüp ligasyonu öyküsü ve in vitro fertilizasyon vb. hastanın bilgileri değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, kadınların % 50' sinden fazlası tubal rüptüründen önce asemptomatiktir ve ektopik gebelik için tanımlanabilir bir risk faktörüne sahip değildir (53). Popülasyona dayalı bir Fransız çalışmasında, ektopik gebelikten şüphelenildiğinde rüptür riskini artıran dört faktör belirlenmiştir:

- 1- Hiç kontrasepsiyon kullanmamış olması
- 2- Tubal hasar ve infertilite öyküsü olması
- 3- Ovulasyon indüksiyonu öyküsü olması
- 4- Yüksek hCG düzeyi (hCG, en az 10.000 uluslararası birim / mL) olmasıdır (54).

**2. 8. 2. Fizik muayene:** Vital bulguların ölçümünü ve karın-pelvis muayenesini içermelidir. Uterusta normal gebeliğe benzer bulgular ve hafif büyüme olabilir (55,56). Spekulum muayenesi uterusun kanama kaynağı olup olmadığını doğrulamak için (servikal veya vajinal lezyon yerine), vajinadaki kan miktarını ve servikste aktif kanamanın varlığını veya yokluğunu tespit ederek kanama hacmini değerlendirmek için kullanılır. Anamnez ve fizik muayene yeterli tanısal bilgiyi vermeyebilir. Başlangıçtaki klinik değerlendirmenin doğruluğu % 50' den azdır (57). Bu nedenle tanıyı doğrulamak için ek testlere ihtiyaç vardır. Bunlar aşağıda açıklandığı gibi transvajinal ultrasonografi, hCG, progesteron,

östrodiol, kreatinin kinaz, doppler ultrason, MRG, kuldosentez, dilatasyon ve küretaj, laparoskopi ve diğerleridir.

**2. 8. 3. Transvajinal ultrason:** TVUS hamilelik yerini belirlemede en faydalı görüntüleme yöntemidir. Normal bir gebelikte gestasyonel kese gebeliğin 4. haftasında TVUS ile görülebilir (58,59). Gestasyonel kese büyüdükçe içinde önce yolk sak sonra da kardiyak aktiviteye sahip embriyo izlenir. Normal gestasyonel kese görünümünü ektopik gebeliklerde psödosak taklit edebilir. Ektopik gebeliği olan kadınlarda % 20' ye varan oranda psödosak görülebilir (60). Bu görünüm muhtemelen endometrial kaviteye kanayan desidual doku artıkları tarafından oluşturulmaktadır. Psödosak ile gerçek kese ayırımında en iyi ultrasonografik belirteç çift desidual halkanın görülmesi olup (61), psödosak TVUS ile görüntülenirken şekil değiştirebilir ve desiduaya gömülmek yerine uterin kavitenin ortasına yerleşme eğilimindedir. Gestasyonel kese içinde yolk sak görülmesi intrauterin gebeliği tanımlamada çift desidual halkaya göre daha üstündür (61). TVUS' de yolk sac tipik olarak 5,5 haftalık iken görülür (62). Bunun yanında uterin kavite içinde kardiyak aktivite varlığı intrauterin gebeliğin kesin bir kanıtı olarak yorumlanır ancak heterotopik gebelik her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Ektopik gebeliği olan kadınların % 89 ila 100' ünde görülen ekstraovaryan adneksiyal kitle, tubal gebelikte en sık rastlanan ultrasonografi bulgusudur (63,64) (Şekil 3). 565 kadını kapsayan 10 çalışmalı bir meta-analizde, tubal gebelik teşhisi için basit bir kist veya intraovaryan bir lezyon dışındaki adneksiyal kitlenin sonografik bulgusunun kullanılmasının % 84 duyarlılığa ve % 99 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (65).



**Şekil 3. Ektopik gebelikte adneksiyal kitlenin sonografik bulgusunun iki örneği. (U:uterus O:over )**

Kardiyak aktiviteli bir embriyonun bulunması ise tubal gebelik için % 100 spesifiktir, ancak duyarlılığı düşüktür (65). Cul de sac' taki serbest sıvı ektopik gebelikle ilişkili olabilir ancak serbest sıvısının varlığı veya yokluğu ektopik gebeliğin rüptüre olup olmadığına güvenilir bir göstergesi değildir (66,67). Büyük hacimli ekojenik mayii varsa (> 300 mL), hasta devam eden kanama ve hemodinamik instabilite açısından

değerlendirilmelidir. Hemodinamik olarak unstable bir hastanın acil cerrahi müdahaleye ihtiyacı vardır. Hasta hemodinamik olarak stabil ise, ektopik gebelik değerlendirmesi tamamlanıncaya kadar seri hCG ve / veya ultrasonografi ile takip yapılabilir.

**2. 8. 4. Human koryonik gonadotropin:** hCG ölçümü başlangıçta gebeliği teşhis etmek için yapılır ve ardından ektopik gebeliği değerlendirmek için seri olarak takip edilir. Gebe kadınlarda, hCG serum ve idrarda, luteinizan hormon (LH) pikinden sekiz gün sonra (28 günlük siklustaki kadınlarda son adet döneminin ilk gününden yaklaşık 21 ila 22 gün sonra) tespit edilebilir. Normal bir intrauterin gebelikteki hCG konsantrasyonu, yaklaşık 41 güne kadar eğrisel bir şekilde yükselir, daha sonra yaklaşık 10 haftaya kadar daha yavaş artar ve ikinci ve üçüncü trimesterlerde platoya ulaşana kadar düşer (68). hCG katlanma zamanı ektopik gebelik ile intrauterin gebelik arasında ayırımın yapılmasına yardımcı olabilir. 48 saatte % 66'lık artış canlı intrauterin gebelik için alt sınır değeri gösterir (69). Her iki günde bir %35 hCG artış kriteri kullanılarak intrauterin gebelik teşhisinin % 92 duyarlılığa ve % 94 özgüllüğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (70). Ektopik gebelik için en belirleyici hCG paterni, katlanma zamanının 7 günden fazla olması yani plato çizmesidir. Gebeliğin tek bir hCG seviyesinden normal olup olmadığını belirlemek mümkün değildir, çünkü hamileliğin her haftasında çok çeşitli normal düzeyler vardır (71). hCG takibi genellikle ultrasonografik değerlendirmenin sonuçlarında belirsizlik varsa gereklidir. Eğer bir intrauterin gebelik varsa, gestasyonel kesenin TVUS ile görüntülenmesi gereken serum hCG seviyesine ayırt edici bölge denir. Çoğu kurumda, ayırım bölgesi, 2000 uluslararası birim / mL serum hCG seviyesidir; bununla birlikte, bazı veriler intrauterin gebeliğin daha yüksek bir seviyeye ulaşılmadan görünmeyebileceğini göstermektedir (3510 uluslararası birim / mL) (72). Serum hCG'si >1500 uluslararası ünite / mL iken ektopik gebeliğin tespitinde TVUS' un duyarlılığı % 15,5 ve özgüllüğü % 93,4' tür, bu oranlar hCG >2000 için % 10,9 ve % 95,2' dir (73). Bununla birlikte, ilk trimester kanaması veya ağrısı olan 651 kadına ait bir çalışmada, hCG düzeyi 1500 mili-uluslararası birim / mL' de % 80, 2000 mili uluslararası birim / mL % 91 ve 3510 mili uluslararası birim / mL % 99 intrauterin gestasyonel kese görülmüştür (72). Ayırt edici bölgenin değişmesinin nedenleri, ultrasonografi yapan kişinin becerisi, ultrason ekipmanının

kalitesi, fiziksel faktörlerin varlığı (örneğin fibroidler, çoklu gebelik, obezite) ve hCG ölçümü yapan laboratuvarın özellikleridir. Eğer intrauterin gebelik için herhangi kesin bir bulgu yoksa ve hCG düzeyi ayırt edici bölgenin altında ise ayırıcı tanıda şunlar düşünülmelidir.

- 1-Normal intrauterin gebelik (görüntüleme için çok erken dönemde)
- 2-Anormal intrauterin gebelik
- 3-Yakın bir zamanda meydana gelen düşük
- 4-Ektopik gebelik
- 5-Gebe olmayan bir hasta

#### **2. 8. 5. Diğer Belirteçler:**

**2. 8. 5. 1. Progesteron:** Serum progesteron değerleri ektopik gebelikte canlı intrauterin gebeliklere göre daha düşüktür (74). Canlı intrauterin gebeliklerin yaklaşık % 70' inde serum progesteron düzeyleri 25 ng/ mL' den yüksek iken, ektopik gebeliklerde bu oran % 1,5' tir ve bunların çoğunda kalp atımı mevcuttur (53,75,76). Serum progesteron düzeyi 5 ng/mL' nin altında olan normal gebelik oranı ise yaklaşık 1/1500' dür (77).

**2. 8. 5. 2. Östrodiol:** Ektopik gebeliklerde östrodiol düzeyi canlı gebeliklere kıyasla daha düşüktür. Ancak buna rağmen, normal ve anormal gebeliklerle intrauterin ve ekstrauterin gebelikler arasında oldukça fazla örtüşme vardır (78,79).

**2. 8. 5. 3. Kreatinin Kinaz:** Tubal ektopik gebeliklerde serum düzeyleri, missed abort ya da normal intrauterin gebelik ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir ancak düzeyi ile klinik durum ve hCG düzeyleri arasında korelasyon yoktur (80).

**2. 8. 6. Diğer:** Ektopik gebelikte sedimentasyonda artışı, lökositoz, hematokrit düşüşü saptanabilir ancak bunlar oldukça atipik laboratuvar bulgularıdır. Ayrıca gebelikle ilişkili plazma protein C (PAPP-C), relaksin, renin, prorenin, alfa-feto protein, C-reaktif

protein ve CA125 seviyeleri ektopik gebelikte normal gebeliğe göre farklılık gösterebilen serum belirteçlerindedir ancak rutin olarak kullanımlarını destekleyen görüş yoktur (74, 81, 82).

**2. 8. 7. Doppler Ultrasonografi:** TVUS' la intrauterin bir gebeliği lokalize etmek için çift halkalı desidual keseyi görmek gereksede, doppler teknikleri intrauterin gebeliği daha erken bir dönemde belirlemeyi mümkün kılar. Doppler ve iki boyutlu ultrasonun kombine kullanımı psödosak ile gerçek intrauterin gestasyonel kesenin ayırımına olanak sağlar (83, 84). Ektopik gebelik şüphesinin değerlendirilmesinde, ultrasonografik değerlendirmeye dopplerin eklenmesi teşhiste duyarlılığı %71' den % 87' ye çıkarırken, bozulmuş intrauterin gebelikte teşhisi % 24' ten % 59' a, normal gebelikte teşhisi ise % 90' dan % 99' a çıkarmaktadır (83,84,85).

**2. 8. 8. MRG:** Ektopik gebelikte potansiyel yararları açısından denenmiştir ancak rolü belirsizdir. Ektopik gebelikle ilişkili olan yeni hematoma tespitinde % 96 hassasiyeti olup ektopik gebelikteki kullanımı açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (86).

**2. 8. 9. Dilatasyon ve Küretaj:** Uterin küretaj ultrasonografide gebeliğin yeri saptanamadığında ve gebelik non-viabl kabul edildiğinde yapılır. Uterus küretajı ile trofoblastik doku elde edilirse gebeliğin intrauterin olduğu kesin olarak teşhis edilir. Açıkçası, küretajın bir teşhis aracı olarak kullanılması, viabl bir hamileliğin bozulmasına sebep olabilir. Üstelik yalancı negatiflikler ortaya çıkabilir: koryonik villus, gebeliğin elektif olarak sonlandırıldığı küretaj örneklerinin % 20' sinde histopatolojik olarak tespit edilmez (87). Pipelle endometrial biyopsisi koryonik villus tespitinde küretajdan daha az hassastır; iki küçük seride bildirilen duyarlılıklar % 30 ve % 60' tır (88,89). Küretaj sonucu klinik kanıyı onaylamıyorsa serum hCG değerleri izlenebilir. İntrauterin bir gebelik tahliye edildiğinde, hCG seviyeleri tahliyeden sonraki gün en az % 15 oranında düşmelidir (90). Bazı uzmanlar, sadece ayırt edici bölgenin altında hCG konsantrasyonu olan ve hCG' nin ikiye katlanma oranının düşük olduğu kadınlara küretaj yapılmasını önermiştir (91,92).

Bu hastaların yaklaşık % 30' unda nonviabl bir intrauterin gebelik vardır ve geri kalanı ise ektopik gebeliğe sahiptir (92,93). Küretaj sonuçlarını bu öngöre ile bilmek, ektopik gebeliği olmayan % 30' luk hasta grubuna gereksiz metotreksat tedavisinden uygulanmasını engeller. Ekstrauterin yerleşimli bir gebelikte küretaj yapıldığında hCG değerleri ekstrauterin bir trofoblastik dokunun varlığına işaret edecek tarzda plato çizecek veya artmaya devam edecektir.

**2. 8. 10. Kuldosentez:** Kuldosentez işlemi, serviks alt dudağı tenekulum ile yukarı doğru çekilerek posterior fornixten transvaginal olarak yerleştirilen 18-20 numaralı spinal iğne ile douglas boşluğunu dolduran materyal aspire edilmesi olarak tanımlanabilir. Ektopik gebeliği olan hastaların % 70 ile % 90' ında kuldosentezde hemoperitoneum saptanmasına rağmen sadece % 50' sinde tubal rüptür mevcuttur (94). Aynı zamanda aspire edilen kan rüptüre olmuş bir over kistinin sonucu da olabilir. Tarihsel olarak kuldosentez ektopik gebelik tanısında geniş bir biçimde kullanılmıştır. Ancak posterior cul-de sac'taki kan TVUS ile kolayca saptanabildiği için günümüzde nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. Bir çalışmada kuldosentezin ektopik gebelik şüphesinde eski bir tanı aracı olduğu kanısına varılmıştır (95).

**2. 8. 11. Laparoskopi:** Laparoskopi ektopik gebelik teşhisinde altın standarttır. Laparoskopi nadiren, hCG ve ultrason sonuçları belirsiz ise, tanıyı doğrulamak için kullanılır. Laparoskopide saptanan ektopik gebelik hemen cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Bu yaklaşımda da tıbbi olarak ek risk alınır ve kanıtlanmış bir faydası yoktur.

## **2. 9. Tubal Olmayan Ektopik Gebelikler**

**2. 9. 1. Servikal Gebelik:** Servikal gebelik, gebeliğin endoservikal kanal hattına yerleştiği nadir bir ektopik gebelik şeklidir. Amerika Birleşik Devletleri' ndeki insidansı 1/2400 ile 1/50.000 arasında değişmektedir (96). Servikal gebelik, yardımcı üreme teknolojileri kullanılarak oluşmuş gebeliklerde daha yaygın olabilir; in vitro fertilizasyon

gebeliklerin % 0,1' inde görülürken, IVF ektopik gebeliklerin % 3,7' sini oluşturur (97). Servikal gebelikte erken tanı ve tedavi önemlidir, çünkü ciddi kanama riski çok yüksektir ve bu sebepten olası bir histerektominin önlenmesi bir önceliktir. Servikal gebeliğin nedeni bilinmemektedir; daha önce yapılmış servikal veya uterin cerrahi ile ilgili lokal patoloji (küretaj, sezaryen ile doğum öyküsü gibi) rol oynayabilir (98,99). Servikal gebelik tanısı için gerekli kriterler şunlardır (100):

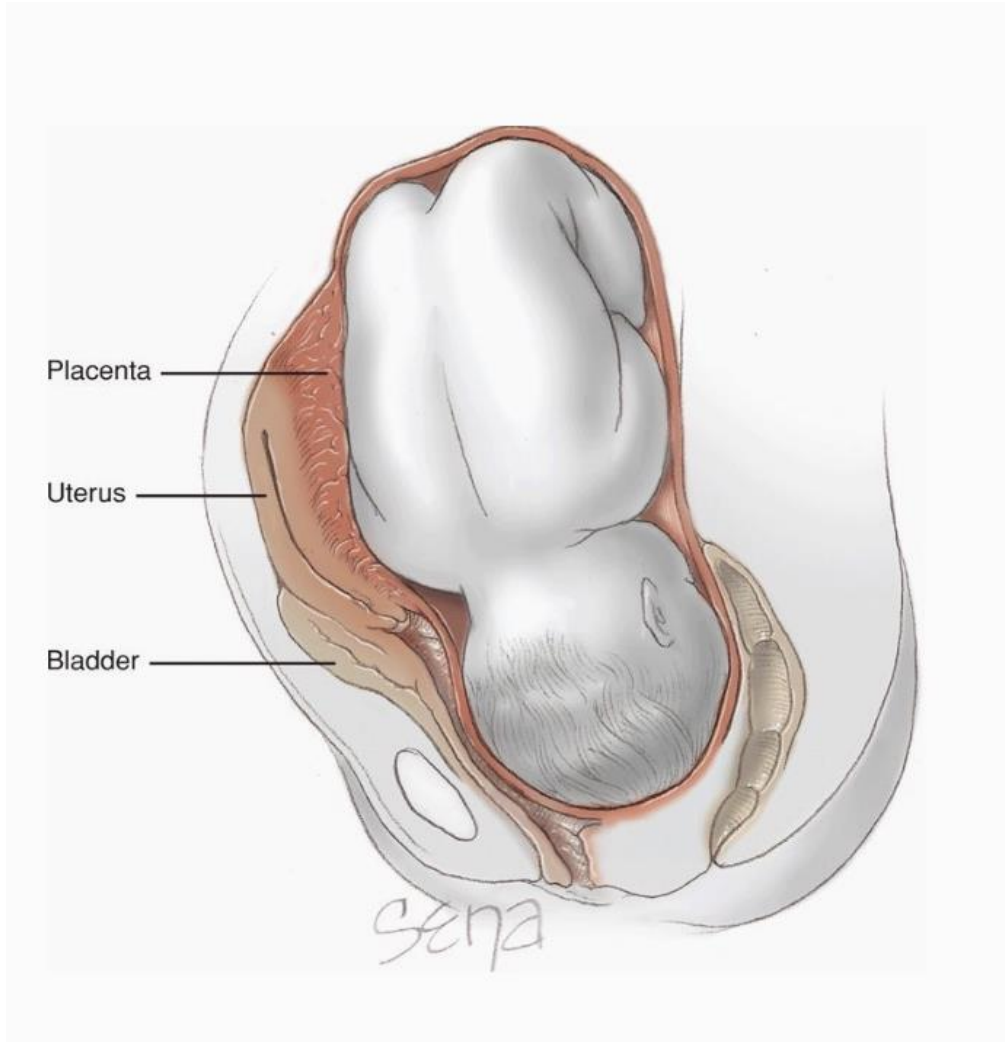
- 1-Uterus, çepeçevre genişlemiş olan servikse göre daha küçüktür
- 2-Eksternal os açık olabilir
- 3-Serviksin görülen kısmı mavi ya da mor renklidir
- 4-Serviksin manipülasyonu yoğun bir kanamaya yol açar

Servikal gebeliğin en sık görülen semptomu sıklıkla ağrısız vajinal kanamadır (98, 99). Alt karın ağrısı veya kramplar, hastaların üçte birinden daha azında görülür (98, 99); kanama olmadan ağrının olması nadir görülür. Servikal gebelik şüphesi ilk olarak pelvik muayene ile ortaya çıkar ve ideal olarak, eğer servikal gebelikten şüpheleniliyorsa, bimanuel muayene yapılmaz. TVUS servikal gebeliği olan kadınlarda güvenle yapılabilir ve tanı esas olarak ultrason bulgularına dayanır. Servikal gebeliğin sonografik izlenimi olguların % 87,5' inde doğrudur (98). Nadir olarak, eğer gebeliğin yeri belirsiz ise manyetik rezonans görüntüleme kullanılır ve tedaviyi yönlendirmek için MRG' ye ihtiyaç duyulur (101). Servikal gebeliğin histolojik teyidi ise gerekli değildir. Patoloji değerlendirmesi sadece hasta histerektomi geçirirse yapılır. Tedavide metotreksat hemodinamik olarak stabil kadınlar için birinci basamak tedavidir. Metotreksat sonrası devam eden persistan kanamalarda dilatasyon ve endoservikal küretaj işlemi yapılır. Kanamayı kontrol etmek için uterusun kompresyonu, lateral servikal damarların bağlanması, serklaj konulması ve intraservikal 30 ml Foley kateter yerleştirilmesi gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Devam eden kanamalarda uterin arter embolizasyonu tedavide uygulanabilir. Uterin arter embolizasyonu üçüncü basamak önlem olarak kullanılmalıdır, çünkü işlem sonrası doğurganlık ve hamilelik sonuçları belirsizdir (102). Yapılan tüm önlemler başarısız olursa histerektomi de bir tedavi seçeneğidir.

**2. 9. 2. Ovarian Gebelik:** Ovarian gebelik 1/7000 gebelikte veya ektopik gebeliklerin yaklaşık % 0,5 ila 3' ünde görülür ve daha yaygın hale gelmektedir (103). Tubal gebeliğin aksine ne pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü ne de RİA kullanımı ovarian gebelik riskini arttırmaz. Ovarian gebelik, infertilite öyküsü veya tekrarlayan ekstrauterin gebelik öyküsü ile ilişkisiz rastgele bir olay gibi görülmektedir. Tanı kriterleri 1878 yılında Spielgelberg tarafından tarif edilmiş olup: over uterusu ovaryan ligament ile bağlantılı olmalı, etkilenmiş taraftaki fallop tüpü intakt olmalı, fetal sak overin pozisyonuna uyan yerde olmalı ve ovaryan doku sak duvarında gözlenmelidir (104).

**2. 9. 3. Abdominal Gebelik:** Abdominal gebelik, uterin kavite ve fallop tüplerinin dışında gebeliğin periton boşluğuna implante olması olarak tanımlanır (Şekil 4). Potansiyel bölgeler omentum, pelvik yan duvar, broad ligament, posterior cul-de-sac, abdominal organlar (örneğin dalak, barsak, karaciğer), büyük pelvik damarlar, diyafram ve uterin serosadır (105,106,107). Tahmini insidans 10.000 doğumda 1 (108) ve ektopik gebeliklerin yüzde 1.4' üdür (108,109). Abdominal gebelik için risk faktörleri pelvik inflamatuvar hastalık, multiparite, endometriozis, yardımcı üreme teknikleri ve tubal hasardır (110,111). Batında ki değişken konum nedeniyle, abdominal gebelik çok çeşitli belirti ve semptomlarla ilişkilidir. Tubal ektopik gebeliklerin aksine, tespit edilemeyip terme kadar gidebilir. Hasta, fetal hareketlerin ağırlı olduğundan, hareketleri üst abdomende hissettiğinden ya da hareketlerin aniden kesildiğinden yakınabilir. Vajinal kanama, tubal ektopik gebeliklere oranla daha az görülür; ancak endometrium hala gebelik hormonlarına cevap verdiği için vajinal kanama görülebilir (112). Bazen plasentanın ayrılması veya maternal kan damarların ve iç organların zedelenmesinden kaynaklanan şiddetli batın içi kanama nedeniyle akut karın ve şok ile prezente olur (108,109,112,113,114). Nadir durumlarda, oksitosin stimülasyonuna myometrial yanıt alınamaması nedeniyle başarısız indüksiyon ile abdominal gebelik teşhisi konabilir (115). Klasik ultrason görüntüsü maternal mesane ile fetus arasında miyometrial dokunun izlenmemesidir (106). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, tanıyı doğrulamak, anatomik ilişkileri ve potansiyel vasküler bağlantıları ayırt etmek ve plasentalı değerlendirmek için yararlı olabilir (113,116,117). Abdominal gebelik tanısı konduğunda cerrahi müdahale

önerilir. Fetusun olgunluğa ulaşması için bekleme yönetimi denenmiş ve birkaç durumda da başarılı olmuştur ancak bu durumda çok yakın anne izlemi esastır (118). Tubal ektopik gebeliklerin aksine, erken gebelik haftalarında primer metotreksat tedavisi minimum başarı sağlamıştır (119). Bu gebelikte temel sorun plasenta ile ilgilidir. Plasentanın çıkarılması ya da yerinde bırakılmasına dair görüşler vardır ancak hangi seçeneğin üstün olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Plasentanın çıkarılması hayatı tehdit eden anne kanamasına neden olabilir. Bu sebeple plasenta kolayca ayrılmazsa, tabana yakın bir yerden bağlanır ve yerinde bırakılır. Nekrotik plasentanın neden olduğu enflamatuvar değişikliklerle ilgili uzun dönem komplikasyonlar: apse oluşumu, sepsis, gecikmiş kanama, bağırsak veya üreteral obstrüksiyon, fistül ve yara ayrılmasıdır ve bu komplikasyonlar intraplasental vasküler akım kaybına rağmen ortaya çıkar (112,120,121).



**Şekil 4. Term abdominal gebeliğin sagital görünümü.**

*Ectopic Pregnancy, Williams Obstetrics 24th edition. (17)*

**2. 9. 4. İntertisyel veya Kornual Gebelik:** Fallop tüpünün interstisyel kısmı uterusun kas duvarına gömülü olan proksimal segmenttir. Bu bölgeye yerleşmiş gebeliğe interstisyel gebelik denir. Kornual gebelik terimi, bu bölgedeki gebeliği tanımlamak için de yaygın olarak kullanılmaktadır. İntertisyel gebelikler ektopik gebeliklerin % 2,4'ünü oluşturur (1). Hastalar diğer ektopik gebeliklere benzer olarak gestasyonun 6 - 8. haftalarında başvururlar (122,123) ve önceki inanişın aksine, interstisyel gebeliğin rüptürü nispeten erken görülür (124). Geçmiş dönemlerde muhtemelen gecikmiş tanı nedeniyle

interstisyel gebeliğin tedavisinde en sık uygulanan işlem kornual rezeksiyon ve histerektomi idi (125-128). Ancak şu anki uygulamada, interstisyel gebeliğin tipik olarak daha erken haftada ve rüptür öncesi teşhis edilmesi konservatif tıbbi veya cerrahi tedavi için bir fırsat sağlar (124). Klasik tedavi yaklaşımı laparotomik kornual rezeksiyondur, ancak rüptüre olmamış hemodinamik olarak stabil vakalarda metotreksat tedavisi denenebilir. Tedaviler arasında laparoskopi, interstisyel ektopik gebeliğin başarılı bir biçimde histeroskopik olarak çıkarılması, ultrason eşliğinde küretaj da tarif edilmiştir (128,129,130).

**2. 9. 5. İnterligamenter Gebelik:** Ektopik gebeliklerin yaklaşık 1/300' ünü kapsayan nadir bir formudur (131). Genellikle tubal bir gebeliğin tuba serozası ve mezosalpinkse penetrasyonu sonrası, broad yaprakları arasına sekonder implantasyonu ile oluşur. Endometrial kavite ve retroperitoneal boşluk arasında fistül gelişirse de meydana gelebilir.

**2. 9. 6. Heterotropik Gebelik:** Heterotropik gebelik, iki farklı implantasyon bölgesinde eş zamanlı gebeliklerin varlığını ifade eder (Şekil 5). Daha sık olarak iki ektopik gebelik yerine intrauterin ve ektopik gebeliklerin bir kombinasyonu olarak görülür (132, 133). İnsidansı 1/30.000' lerden (132) yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla beraber 1/700' lere (134) kadar yükselmiştir. Bu artmış insidans, bu popülasyonda tubal hastalığı olanların yüksek oranda olması, yüksek östradiol ve progesteron seviyeleri veya fazla sayıda ki embriyo transferi ilişkili olabilir (126,134,135). Pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü de heterotropik gebelik için predispozan bir faktör olarak gösterilmiştir (136). Bu hastalar sıklıkla izole tubal ektopik gebeliğe göre daha ileri bir gebelik haftasında (örn. 16 hafta [137] ) teşhis edilir, çünkü ultrasonda bir intrauterin gebelik görüldüğünde, ek bir ektopik gebelik olasılığı genellikle göz önüne alınmaz. Yanlış değerlendirme sebebiyle hastaların başvuruda ki rüptür insidansı yüksektir (138). Karın ağrısı ile başvuran, ultrasonda batında serbest mayii ve adneksiyel kitle tespit edilen canlı bir intrauterin gebeliği olan hastada heterotropik gebelik düşünülmelidir.



**Şekil 5. IVF uygulanmış hastada 6 haftalık heterotopik gebelik. (Okun uçları iki adet intrauterin gebeliği gösterirken ok ise ekstrauterin ektopik kitleyi göstermekte)**

Seri beta-hCG takibi de intrauterin gebeliğe bağlı uygun artış paterni göstereceği için faydasızdır. Cerrahi değerlendirme, heterotopik gebeliklerin tanısında kilit rol oynamaya devam etmektedir. Stabil hastada laparoskopi, minimal invaziv değerlendirme avantajı sunarken bir yandan da intrauterin fetusa olan etkiyi sınırlandırır. Sistemik medikal tedavi (örn. Metotreksat), canlı bir intrauterin gebelik olması durumunda kontrendikedir (139). Salpinjektomi heterotopik gebelikte aynı zamanda var olan tubal gebelik için standart cerrahi yaklaşımdır. Hemodinamik olarak unstabil veya rüptür bulguları olan hastalarda da ilk tedavi seçeneği olmalıdır (136,138). Hemodinamik olarak stabil hastalar da ise laparoskopik bir yaklaşım uygulanabilir. Bununla birlikte rüptüre olmamış vakalarda ultrason eşliğinde gestasyonel keseye lokal enjeksiyon etkili bir tedavi yöntemidir. Bunun için kullanılan maddeler potasyum klorür (KCL) ve hiperosmolar glikozdur (140,141). Enjeksiyon için kullanılan maddeler, eşzamanlı intrauterin gebeliğe düşük toksisitede olmalı, yüksek terapötik etkinliğe sahip olmalı ve fallop tüpüne kalıcı bir zarar vermemelidir (140).

**2. 9. 7. Çoğul Ektopik Gebelikler:** İkiz ya da çoğul ektopik gebelikler, heterotopik gebelikten daha nadir görülür ve farklı bölge ve kombinasyonlarda görülebilirler. Yardımcı üreme tekniklerindeki artışla beraber insidansı artmıştır. 242 bilateral tubal gebeliğin incelendiği bir yayında bunlarının yarısının yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmiş gebelikler olduğu sonucuna varılmıştır (142). Tedavisi, gebeliğin yerleşim yerine göre ve diğer ektopik gebeliklerdekine benzer şekildedir.

**2. 9. 8. Histerektomi Sonrası Gebelik:** Vajinal ya da abdominal histerektomi sonrası gerçekleşen ektopik gebeliktir (143,144). Supraservikal histerektomi sonrasında da servikal kanal yoluyla intraperitoneal geçişten dolayı ektopik gebelik oluşabilir. Total histerektomi sonrası ise, olası bir vajinal mukoza defektinden spermin abdominal kaviteye geçmesi ile gerçekleşir.

## **2. 10. Tedavi**

Cerrahi tedavi yaklaşımları altın standart tedavi olsa da, 1980' lerde erken tanı koymada ki ilerlemeler metotreksat ile tıbbi tedaviyi kolaylaştırmıştır (145). Rutin erken dönem ultrason kullanımı ile birçok vakada ektopik gebelik erken teşhis edilebilir ve tıbbi tedavi uygulanabilir. Düzgün seçilen vakalarda tıbbi tedavinin genel başarı oranı yaklaşık % 90' dır (146,147). Seçilmiş erken dönem ektopik gebelik vakalarında veya yerleşimi belli olmayan gebeliklerde ise bekleme yöntemi de bir seçenektir. Fantom hCG denilen heterofil antikor veya proteolitik enzim varlığında yanlış pozitif hCG değerlerinin olması unutulmamalıdır. Antikorlar büyük glikoproteinler olduklarından fazla miktardaki antikorlar idrara çıkamaz. Bu nedenle 1000 mIU/ml' den az hCG seviyesi olan hastalarda tedaviye başlamadan önce doğrulamak amaçlı idrarda gebelik testi yapılmalıdır (148,149). Ektopik gebeliği olan kadınların yaklaşık üçte biri MTX tedavisi için adaydır (44). Kalan kadınların üçte ikisinde ameliyat gerekir (örneğin rüptür şüphesi, büyük ektopik gebelik, MTX tedavisinin izlenmesine uyulmaması nedeniyle). Bazı hastalarda cerrahi tedaviyi tercih edebilir. Bekleme tedavisi için sınırlı sayıda hasta uygun olup bununla birlikte erken tanı ile ektopik gebeliği olan çoğu hasta tıbbi olarak MTX ile tedavi edilebilir.

**2. 10. 1. Metotreksat:** Metotreksat, neoplazi, şiddetli psöriazis ve romatoid artrit tedavisinde sıkça kullanılan dihidrofolat redüktazı inhibe etmek suretiyle DNA sentezini önleyen bir folik asit antagonistidir. Trofoblastik dokular, malign hücreler, kemik iliği, barsak mukozası ve solunum epiteli gibi aktif olarak büyüyen hücreleri etkiler (150). MTX böbreklerden değişmeden intravenöz (i.v.) uygulamadan sonraki 24 saat içinde % 90 oranında atılır (151).

MTX sistemik olarak ( intravenöz, intramüsküler veya oral ), transvajinal ya da laparoskopik yoldan gebelik kesesi içine direkt lokal olarak uygulanabilir. İntramüsküler uygulama, ektopik gebeliğin tedavisi için en yaygın kullanılan yoldur (145). Lokal enjeksiyon, bazı servikal gibi nadir ektopik gebeliklerde kullanılır.

**2. 10. 1. 1. Yan Etkileri:** MTX yan etkileri genellikle hafiftir ve kendi kendini sınırlar. En sık görülenleri stomatit ve konjonktivitir. Nadir yan etkiler arasında gastrit, enterit, dermatit, pnömoni, alopesi, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve kemik iliği baskılanması bulunur. Tek doz protokolündeki hastaların yaklaşık % 30'unda yan etki görülürken; bu oran çoklu doz rejiminde % 40' tır (146).

Tedaviden önce canlı bir intrauterin gebelik dışlanmalıdır. Aksi takdirde, bu gebelik MTX uygulamasından zarar görebilir (152). Yine tedavi öncesinde hastadan tam kan sayımı, kan grubu, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinini de içerecek şekilde elektrolit paneli ve pulmoner hastalık öyküsü varsa akciğer filmi istenmelidir. Genellikle bu tetkikler tedaviden bir hafta sonra olası komplikasyon varlığını değerlendirebilmek için tekrarlanır (150).

**2. 10. 1. 2. Metotreksat Tedavisi:** MTX için tek doz veya çoklu doz protokolü olabilir (Tablo 2). Çoğu durumda, tek doz protokolü uygulanır.

Ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisi için en uygun adaylar, aşağıdaki özelliklere sahip kadınlardır:

- 1 - Hemodinamik olarak stabil
- 2 - MTX tedavisi için kontrendikasyonu olmayan
- 3 - Serum beta-hCG değeri  $\leq 5000$  mIU/mL olan
- 4 - Ektopik kitle boyutu 3-4 cm' den küçük olup fetal kardiyak aktivite saptanmayan
- 5- Tedavi sonrası takiplere uyabilecek hasta

### **2. 10. 1. 3. Metotreksat Etkinliği Etkileyen Faktörler:**

**2. 10. 1. 3. 1. Yüksek hCG Konsantrasyonu:** Yüksek serum hCG değerleri, MTX tedavisinin başarısızlığı ile ilişkili en önemli faktördür. Bazal hCG konsantrasyonu yüksek olan kadınların ( $> 5000$  mIU / mL) multiple doz MTX tedavisi alması veya tedavi başarısızlığı yaşaması daha olasıdır (153,154).

**2. 10. 1. 3. 2. Fetal Kardiyak Aktivite:** TVUS' da fetal kardiyak aktivite varlığı, tıbbi tedavi için göreceli olarak kontrendikasyondur (146,154).

**2. 10. 1. 3. 3. Ektopik Odak Boyutu:** Ektopik gebeliğin boyutunun  $\geq 3.5$  cm olması sıklıkla tıbbi tedavi rejimlerinde dışlanma kriteri olarak kullanılmasına rağmen, bu kısıtlama yapılan küçük çalışmalara dayanmaktadır (154,155). Gözlemsel bir çalışmada, sistematik MTX tedavisi için başarı oranı 3,5 cm'den küçük ektopik kitlesi olan kadınlarda %93 iken, 3,5 - 4 cm olanlarda % 90 bulunmuştur (156). Ek olarak, ölçülüp kullanılan büyüklüğün gerçek gestasyonel kitle ya da kitle ve çevresindeki hematoma olup olmaması arasında farklılıklar vardır (154,157). Ayrıca, ektopik kitle boyutunun hCG düzeyi ile korele olmadığı görülmüştür (158).

**2. 10. 1. 3. 4. Periton Sıvısı:** Serbest periton sıvısının ultrasonografik bulgusu, ektopik gebelik için MTX tedavisinde sık kullanılan diğer bir dışlama kriteridir. Büyük bir

vaka serisinde ise pelvik kavite ile sınırlanmış serbest sıvı, tıbbi tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmamıştır (154).

**2. 10. 1. 3. 5. Diğer:** Tedavi başarısızlığı ile ilişkili olabilecek çeşitli diğer faktörlerde vardır. Bunlar arasında yolk sac'ın görülmesi (154,159,160), ektopik odağın isthmik bölgeye yerleşmesi (154,161) ve tedavi öncesi yüksek folik asit değerlerinin olması (162) vardır. Ancak bunlar ileri çalışma gerektiren küçük faktörlerdir.

**2. 10. 1. 4. Kontrendikasyonlar:** Bazı hastalar MTX tedavisi için uygun aday değildir ve aşağıdaki özelliklere sahip kadınlar da dahil olmak üzere cerrahi olarak tedavisi düzenlenmelidir (150,163):

1- Hemodinamik instabilite

2- İntrauterin gebelik

3- Hastanın tıbbi tedavi ve takip protokolünü tamamlayamayacak olması

4- Metotreksata karşı sevsitivite

5- Emzirme

6- İmmün yetmezlik, aktif akciğer hastalığı, peptik ülser hastalığı: MTX, akciğer toksisitesi ile ilişkili olabilir ve MTX' in toksisitesi, immün yetmezliği olan kadınlarda artar. Benzer şekilde, peptik ülseri olanlarda, MTX durumu kötüleştirir.

7- Karaciğer, böbrek veya kan hastalığı: MTX böbreklerden atılır ve böbrek yetmezliği olan kadınlarda tek doz MTX ölüme veya kemik iliği baskılanması, ARDS, bağırsak iskemisi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Diyaliz normal böbrek klirensini sağlamaz (164,165). Böbrek ve karaciğer hastalığı, MTX' in metabolizmasını yavaşlatabilir ve pansitopeni ile cilt ve mukozal bozukluklara neden olabilir (166).

Sonuç olarak ektopik gebelik için MTX tedavisi laparoskopik salpingostomiyle benzer etkinliğe sahiptir ve benzer fertilitate sonuçları vardır (167,168). Çalışmalarda cerrahinin veya tıbbi tedavinin daha düşük maliyetli olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar vardır (147,168). MTX tedavisi sonrası bildirilen rüptür oranları % 7 ila 14' tür (169). Ektopik gebelik rüptürü oranı kesinlikle çalışılan popülasyona bağlıdır (kırsal kesimden kentin karşılaştırılması, tıbbi tesise erken erişim imkanı, halihazırda mevcut

transvajinal ultrason ve serum hCG ölçümü yapabilme imkanı). Erken tespit ve yakın gözetim ile rüptür oranı çok düşüktür. Ektopik gebeliğe bağlı tahmini ölüm 100.000 gebelikte 31,9' dur (170). Mortalitenin çoğunun rüptüre ektopik gebeliğin intraperitoneal kanamasına bağlı olduğundan, tubal rüptür hızının çok düşük olduğu varsayılabılır. MTX ile tedavi over rezervine zarar vermiyor gibi görünmektedir (171). İn vitro fertilizasyon yapılan kadınların olduğu bir çalışmada, ektopik gebelik nedeniyle MTX veya salpenjektomi ile tedavi edilme öyküsü olan kadınlar arasında over yanıtları benzerdi (172). Salpingostomi, salpenjektomi veya MTX ile ektopik gebeliğin tedavisinden sonraki doğurganlık oranlarının benzer olduğu görülmektedir (168). Tekrar ektopik gebeliğin görülme riski hem medikal hem de cerrahi tedaviler için aynı gibi görünmektedir (173).

**2. 10. 1. 5. Tek Doz Rejimi:** Tek doz rejimi, tek bir intramuskuler (i.m.) MTX dozunun uygulanmasıdır. Hastaların yaklaşık % 15 ila 20' sinde ikinci bir MTX dozu gerekebilirken (146, 156), % 1' inden daha azında ise üçüncü doza ihtiyaç duyulur (146). Tedaviye başlandığı sıradaki beta - hCG düzeyi, tek doz ile başarı sağlanıp sağlanamayacağı hakkında fikir verir. Beta - hCG düzeyi 5000 mIU/ml üzerinde olan hastalarda başarısızlık oranı % 14,3 iken, bu değerin altındaki hastalarda sadece % 3,7' dir (153). Bu protokolde 4. ve 7. günlerde serum hCG değerlerine bakılır (150,163,174). HCG' de 4. ve 7. günler arasındaki düşüş % 15' in altındaysa ikinci bir MTX dozu uygulanır. HCG seviyelerinde 1. günden 4. güne kadar bir artış gözlemek yaygındır ancak bu endişeye neden olmamalıdır (175). Bu artışın nedeni, sitotrofoblastlar tarafından üretimin durmasına rağmen, sinsisyotrofoblastlardan hormon üretiminin devam etmesidir. 7. günden sonra, hCG testi haftada bir tekrarlanır. 14. günde % 15' lik hCG düşüş varsa, seviye sıfırlanana kadar hCG'yi haftada bir kontrol edilir. Eğer üç hafta boyunca değerler plato çizerse, ilave bir doz MTX verilebilir. Bu tipik olarak serum hCG' nin azalmasını hızlandırır. HCG yükseliyorsa, transvajinal ultrason ile hasta değerlendirilmelidir. Sonuçta birden fazla doz verilmiş olsa bile, tek doz protokolü ile tedavi edilen kadınlar için folinik asit kurtarma tedavisi gerekli değildir. HCG konsantrasyonu genellikle enjeksiyondan 35 gün sonra 15 mIU / mL' nin altına düşer, ancak bu 109 güne kadar sürebilir (156,176). Bu dönemde seri rutin ultrason muayenelerinden klinik yararın olmadığı görülmektedir (158). Tedaviden sonra ektopik gebeliğin büyüklüğünün arttığına dikkat çekilir ve seri ultrason

muayenesinde haftalarca bu durum sürebilir. Bu muhtemelen trofoblastik dokudan ziyade hematomu temsil eder ve tedavi başarısızlığını öngörmez. Bununla birlikte, şiddetli karın ağrısı ve douglasta mayisi olan kadınlar için ultrason değerlendirmesi yapılmalıdır.

**2. 10. 1. 6. Çoklu Doz Rejimi:** 1, 3, 5, 7. günlerde 1 mg/kg' dan i.m. ya da i.v. metotreksat yapılır, 2, 4, 6, 8. günlerde de 0,1 mg/kg lökovorin i.m. olarak yapılır (177). Hastalara metotreksatın tüm dört dozu yapılmayabilir. Beta - hCG düzeyleri 1, 3, 5, 7. günlerde ölçülür ve iki ölçüm arası % 15'ten fazla düşme varsa rejim sonlandırılarak haftalık beta - hCG takibine başlanır. Bu arada rejim tamamlanmadan kesilecekse hastaya yan etkileri azaltmak için son metotreksat dozunu takiben lökovorin verilmelidir. Bu rejim sırasında metotreksatın tekrarlayan dozlarının bir sonucu olarak yan etkiler daha sıktır. Lökovorin bu yan etkileri azaltır. Hastalara dermatit riskini azaltmak için güneş ışınlarından korunması tavsiye edilmelidir. Aynı zamanda metotreksatın böbrek atılımını azaltabileceği ve toksisite riskini arttırabileceğinden non-steroid anti-enflamatuar ilaçlardan kaçınılması tavsiye edilmelidir.

**2. 10. 1. 7. Tekli ve Çoklu Doz Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması:** MTX ile tedavi edilen tubal gebeliği olan kadınlar için çoklu doz rejimi yerine tek doz önerilmektedir.

Bunun sebepleri:

- 1- Literatürde bildirilen ektopik gebeliklerin genel başarı oranı hem tek hem de çoklu doz protokolleri için yaklaşık % 90'dır (146,167,178).
- 2- Çoklu doz protokollerin daha fazla yan etkiye neden olduğu görülmektedir (146).
- 3- Tek doz yaklaşımı daha ucuzdur, daha az izlem gerektirir ve lökovorin kurtarması gerektirmez.

**2. 10. 1. 8. Metotreksat İki Doz Rejimi:** Tek ve çoklu doz rejimleri arasında bir geçiş rejimi olarak tanımlanmıştır. Çoklu doz alan hastaların sadece %54' ünün tüm 4 doza gereksinim duyması ve tek doz rejimindeki hastaların da % 15-20 oranında ikinci bir doza gereksinim duyması sonucu ortaya çıkmıştır. Bu rejimde 0 ve 4. günlerde i.m. olarak 50 mg/m<sup>2</sup> dozunda MTX yapılır ve 4 ve 7. günlerde beta - hCG düzeyi bakılır. İki ölçüm arası düşüş % 15' ten az ise 7 ve 11. günlerde doz tekrarlanır ve buna uygun beta - hCG takibi yapılır. Bu rejimle ilgili bir çalışmada tedavi başarı oranı % 87 bulunmuş olup, komplikasyon ve yan etkiler nadir bildirilmiştir (179). Ancak bu protokolü değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**2. 10. 1. 9. Gebe Kalma Aralığı:** Ektopik gebelikte MTX tedavisinden sonra en erken gebe kalma zamanını ele alan bir çalışma yoktur. Bir çalışmada MTX ile tedavi edilen ektopik gebeliği olan hastaların konservatif cerrahi ile tedavi edilenlere kıyasla zamanında adet gördüğü ve daha yüksek oranda gebe kaldığı bildirilmiştir (24). Toksikoloji literatürü gebe kalmadan önce dört ila altı aylık bir bekleme dönemi önerir (180,181). MTX tedavisinden sonra gebe kalan kadınlara yönelik retrospektif bir çalışmada, altı aydan kısa sürede gebe kalanlarla, altı ay ve daha uzun süre içinde gebe kalanlar arasında fetal malformasyon ve olumsuz sonuç açısından bir fark bulunamamıştır (182).

**2. 10. 1. 10. Obstetrik Sonuç:** Ektopik gebelik için kullanılan MTX tedavisinin gelecekteki gebelikler üzerinde olumsuz etkileri olduğuna dair bir kanıt yoktur (183-186).

**Tablo 2: Metotreksat Tedavi Protokolü (150)**

Tedavi Öncesi Testler ve Talimatlar
hCG değeri
Transvajinal ultrason
Kan grubu ve Rh tipi tayini; gerekli hallerde anti Rh immunoglobulin yapdır
Tam kan sayımı
Böbrek ve karaciğer testleri

Folik asit replasmanını kes		
NSAİİ' ları kullanmamasını hastaya öner ve analjezi gereksiniminde parasetamol öner		
Hastaya cinsel aktivite ve ağır egzersizlerden kaçınmasını öner		
Tedavi günü	Tek Doz Rejimi	Çoklu Doz Rejimi
1	hCG değeri	hCG değeri
	Metotreksat i.m. 50 mg/m2 dozunda	Metotreksat i.m. ya da i.v. 1 mg/kg dozunda
2		Lökovorin 0.1 mg/kg oral ya da i.m.*
3		hCG
		1-3 günler arası hCG düşüşü < %15 ise metotreksat i.m. ya da i.v. 1 mg/kg dozunda yapılır
		1-3 günler arası hCG düşüşü ≥ %15 ise haftalık hcg takibine başlanır
4	hCG	Lökovorin 0.1 mg/kg oral ya da i.m.*
5		hCG
		3-5 günler arası hCG düşüşü < %15 ise metotreksat i.m. ya da i.v. 1 mg/kg dozunda yapılır
		3-5 günler arası hCG düşüşü ≥ %15 ise haftalık hcg takibine başlanır
6		Lökovorin 0.1 mg/kg oral ya da i.m.*
7	hCG	hCG
	4-7 günler arası hCG düşüşü < %15 ise metotreksat i.m. 50 mg/m2 ek doz yapılır	5-7 günler arası hCG düşüşü < %15 ise metotreksat i.m. ya da i.v. 1 mg/kg dozunda yapılır
	4-7 günler arası hCG düşüşü ≥ %15 ise haftalık hCG sıfırlanana kadar takibe başlanır	5-7 günler arası hCG düşüşü ≥ %15 ise haftalık hcg takibine başlanır
8		Lökovorin 0.1 mg/kg oral ya da i.m.*
14	hCG	hCG
	7-14 günler arası hCG düşüşü < %15 ise metotreksat i.m. 50 mg/m2 ek doz yapılır	7-14 günler arası hCG düşüşü < %15 ise metotreksat i.m. 1 mg/kg ek doz yapılır (lökovorin 0.1 mg/kg oral ya da i.m. olarak 15. gün verilir)
	7-14 günler arası hCG düşüşü ≥ %15 ise haftalık hCG sıfırlanana kadar takibe başlanır	7-14 günler arası hCG düşüşü ≥ %15 ise haftalık hCG sıfırlanana kadar takibe başlanır
21 ve 28	Eğer üç doz yapılmış ve hala 21-28 günler arası hCG düşüşü < %15 ise laparoskopi yapılır	Eğer beş doz yapılmış ve hala 14-21 günler arası hCG düşüşü < %15 ise laparoskopi yapılır

\*Lökovorin sadece önceki gün metotreksat yapıldı ise verilir. Aynı zamanda i.m. olarak uygulanabilir.

**2. 10. 2. Cerrahi Tedavi:** Tubal ektopik gebelik için iki cerrahi yaklaşım seçeneği vardır: Salpinjektomi ve salpingostomi. Her iki işlemde de bir sonraki gebelik için benzer fertilitite sonuçları olup, salpingostomide persistan trofoblastik doku riski ve tekrarlayan ektopik gebelik risk artışı vardır. Geleneksel olarak, salpinjektomi standart prosedür olmuştur, fakat salpingostomi konservatif bir cerrahi seçenek olduğu için tercih edilir (167). İki randomize çalışmada salpingostomi salpinjektomi ile karşılaştırılmış ve benzer fertilitite sonuçları bulunmuştur; ancak, her iki çalışmada da nadir görülen sonuçları saptamak için yeterli istatistiksel güç bulunamamıştır (187,188). Her iki çalışmada tekrarlayan ektopik gebelik riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış, ancak bir çalışmada salpingostomi, diğerinde ise salpinjektomi tercih edilmiştir (188). Salpingostomi veya salpingektomi seçimi birçok faktöre dayanır ve en uygun cerrahi yaklaşımın ne olduğu ile ilgili tartışma mevcuttur. Salpinjektomi, tubanın ektopik gebelik nedeniyle rüptüre olması, kontrolsüz kanaması veya salpingostomi ile çıkarılamayacak kadar büyük ektopik kitlenin olması durumlarda standart prosedürdür. Fertilitelerini tamamlayan kadınlar için bilateral salpinjektomi kalıcı sterilizasyon için yapılabilir. Salpinjektominin ilave bir potansiyel faydası, overe yayılmış tubal neoplazi riskindeki azalmadır. Salpinjektomi, over kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili görünmektedir ve bazı veriler tubanın, over yüksek grade seröz karsinomlarının orijin bölgesi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bunun daha fazla araştırılması gerekmektedir ve tek taraflı salpinjektomi incelenmemiştir. Öte yandan, salpingostominin avantajı, doğurganlık için tüpün korunmasıdır. Tek taraflı salpinjektomide bile kadınlar gelecekteki doğurganlıkları konusunda endişe duyabilirler. Özellikle, gelecekte çocuk doğurmayı arzulayan ve diğer tubanın olmadığı veya zarar gördüğü kadınlar için salpingostomi tercih edilir.

### **2. 10. 2. 1. Cerrahi Endikasyonlar Şunlardır:**

- 1 - Acil ameliyat ihtiyacı (hemodinamisi bozulmuş, rüptür belirtileri olan hasta )
- 2 - Eş zamanlı cerrahi prosedür endikasyonu ( sterilite isteği, bilinen hidrosalpenksi olup bir sonraki gebelikte ivf planlanacak hasta )
- 3 - Canlı intrauterin gebeliğin olduğu heterotopik gebelik
- 4 - MTX tedavisine kontrendikasyon
- 5 - Başarısız MTX tedavisi.

Hemodinamik açıdan stabil kadınlarda, cerrahi girişim sadece transvajinal ultrason muayenesinde tubal ektopik gebelik veya ektopik gebeliği düşündüren adneksiyal bir kitle açıkça gösteriliyorsa yapılmalıdır. Eğer kitle ultrasonografi ile görülemezse, büyük olasılıkla ameliyatta da saptanamaz, dolayısıyla gereksiz bir ameliyatın yapılmış olma ihtimali yükselir.

**2. 10. 2. 2. Laparoskopi ile Laparotominin Karşılaştırılması:** Laparoskopik cerrahi, ektopik gebelik için standart cerrahi yaklaşımdır. Çoğu ektopik gebelik, hemoperitoneum varlığında bile laparoskopik prosedür ile tedavi edilebilir. Cerrah tarafından hastanın klinik durumu göz önüne alınarak cerrahi yaklaşım seçilmelidir. Laparoskopinin faydaları, laparoskopik salpingostomiye açık cerrahi ile karşılaştıran randomize çalışmaların sistematik bir incelemesinde gösterilmiştir (167). Laparoskopik salpingostomide ameliyat süresi önemli ölçüde daha kısa (73' e 88 dakika), kan kaybı daha az (79' a karşı 195 mL), hastanede kalış süresi daha az (1-2' ye karşı 3-5 gün) ve iyileşme süresi daha kısa (11' e karşı 24 gün) olarak değerlendirilmiştir. Ancak, sonraki intrauterin gebelik veya tekrarlayan ektopik gebelik oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**2. 10. 2. 3. Salpingostomi:** Ektopik gebelik odağının bulunduğu tuba segmentine doğru antimezenterik duvar boyunca, lümen içine girecek şekilde lineer insizyon yapılır. Ektopik odak lümeninden çıkarılır. Kanama kontrolü ardından fallop tüpü sekonder iyileşmeye bırakılır. Fertilite ve adezyon oluşma oranları primer sütürasyon ile sekonder

iyileşmeye bırakma arasında benzerdir (189,190). Bu yöntem özellikle ampullar gebeliklerde tercih edilir. Persiste ektopik gebelik riskinden dolayı  $\beta$ -hCG düzeyleri negatifleşinceye kadar hasta takip edilmelidir.  $\beta$ -hCG değerinin  $> 6000$  mIU/mL olduğu durumlarda oluşabilecek tubal hasar riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (191).

**2. 10. 2. 4. Salpinjektomi:** Salpinjektomi, fallop tüpünün bir kısmının veya tamamının çıkarılmasıdır. Parsiyel veya total salpinjektomi kararı hastanın yaşına, bir veya iki tüpünün olup olmamasına, tüpün durumuna ve gelecekteki fertilitate planlarına bağlıdır. Laparoskopik veya laparotomik olarak yapılabilir.

**2. 10. 2. 5. Persistan Ektopik Gebelik:** Olgu serilerinde bildirilen persistan ektopik gebelik insidansı % 4-15 arasında değişmektedir (23). Persistan ektopik gebelik riski cerrahi tedavi tekniğine göre değişmektedir ve salpinjektomide salpingostomiden, laparotomide de laparoskopiden daha düşüktür. Ameliyat sonrası salpingostomi yapılan hastalara hCG negatifleşinceye kadar haftada bir hCG bakılır. Bir çalışmada (n = 147) salpingostomi yapılanların, postoperatif birinci günde serum hCG konsantrasyonlarının preoperatif değerlere göre % 50' den daha fazla azaldığı bulmuştur (192). Postoperatif 1. günde hCG % 76' dan fazla düştüğünde ise persistan ektopik gebelik vakası görülmemiştir. Cerrahın tüm gebelik ürünlerinin çıkarılıp çıkarılmadığından emin olmadığı durumlarda, ameliyat sonrası profilaktik tek doz metotreksat önerilmiştir (193).

**2. 10. 2. 6. Gebe Kalma Aralığı:** Ektopik gebelikte cerrahi tedaviyi takiben gebe kalma konusunda uygun aralığı belirleyen herhangi bir veri yoktur.

**2. 10. 3. Bekleme Yönetimi:** Tüp rüptürü riskinin en az olduğu vakaların küçük bir kısmında, bekleme yönetimi önerilebilir (194). Bunun için hastaların aşağıda ki tüm kriterleri taşıması gerekmektedir:

- Asemptomatik olması
- Ektopik bir gebeliğin klinik sonuçlarını ve risklerini anlayıp bunları kabullenmesi

- Acil cerrahi tedavi gerektiğinde hastaneye hızlı erişiminin olması
- Yakın takibe uyması ve bunda istekli olması
- Transvajinal ultrasonda şüpheli ektopik odak ya da kitle izlenmemiş olması
- Serum hCG değerinin  $\leq 200$  mIU/mL olması ve gittikçe azalması (195).  
( azalmadan kasıt iki ardışık ölçümde % 10' un üzerinde bir düşüştür )

Aşağıdaki şartlardan biri dahi olsa bu yöntem kontraendikedir:

- Hemodinaminin unstabil olması
- Ektopik gebelik rüptürü belirtilerinin olması ( yani şiddetli veya sürekli karın ağrısı, pelvik kavite dışında  $> 300$  mL serbest peritoneal sıvı olması )
  - hCG  $> 200$  mIU/mL olması ve / veya artması ( artmadan kasıt iki ardışık ölçümde % 10' nun üzerinde bir artıştır )
- Acil durumlarda hızlıca hastaneye erişim imkanının olmaması ve yakın takibe istesiz ve uyumsuz olması

Bu tedavi için başarı oranları % 47 ila % 100 arasında bildirilmiştir (194). Ektopik gebelikten şüphelenip, bekleme tedavisi ile izlenmiş hastalarda % 93 oranında etkilenmiş tüpün açık olduğu gözlenmiştir (196). Daha sonraki intrauterin gebelik oranları ise % 63 ila 88 arasında bildirilmiştir (196-199). Hastanın karın ağrısı şiddetlenirse, serum hCG' si artarsa veya azalmazsa bu tedavi yönetiminden vazgeçilmelidir. Bu durumda hastalar klinik duruma uygun olarak ( cerrahi ya da medikal ) tedavi edilmelidirler.

**2. 10. 3. 1. Tıbbi Tedavi - Bekleme Yönetimi Karşılaştırılması:** Bekleme yöntemi ektopik gebeliğe sahip ya da gebeliğin lokalizasyonunun belli olmadığı ve tüp rüptürü riski çok düşük olan hastaların küçük bir kısmı için bir seçenektir.

- Transvajinal ultrasonda ekstrauterin gebelik kesesi ya da ektopik gebelik için şüpheli ekstrauterin kitle gösterilemiyorsa
- Serum beta - hCG konsantrasyonu  $\leq 200$  mIU/ml ve düşüyorsa

- Hasta tedavi sonrası takiplere gelmek için istekli ve rüptür durumunda makul bir süre zarfında acil servise başvurabilecekse bekleme yöntemi kullanılabilir.

**2. 10. 4. Medikal Tedavi- Cerrahi Tedavi Karşılaştırması:** Uygun şekilde seçilmiş hastalar için metotreksat (MTX) tedavisi non-invaziv bir seçenek olup cerrahi ile etkinlik, güvenlik ve doğurganlık sonuçları açısından karşılaştırılabilir. Cerrahi tedavinin avantajları, ektopik gebeliğin tedavisi için daha az zaman harcanması ve uzun süreli izleme ihtiyaç duyulmamasıdır. Acil tedavi gerektiğinde, MTX tedavisi kontrendike olduğunda veya başarılı olma olasılığı düşük olduğunda cerrahi tedavinin uygulanması gereklidir. Ancak MTX tedavisine aday tubal gebeliği olan kadınlar için, cerrahi tedaviden ziyade MTX önerilmektedir

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kapsamında 01.01.2013 – 30.06.2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ektopik gebelik tanısı ile interne edilmiş ve metotreksat tedavisi almış 284 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.10.2018 tarih ve 122 no ile onay alındı.

Hasta verilerine hasta dosyalarından ulaşılarak, MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olan 50 hasta çalışma grubu olarak, yine MTX tedavisi uygulanmış ve başarılı olup operasyon gerekmemiş 234 hastada kontrol grubu olarak belirlendi. Hasta dosyalarından hastaların anamnezi, yaşı, gravidesi, paritesi, abort öyküsü, geçirilmiş ektopik öyküsü, geçirilmiş batin operasyonu öyküsü, son adet tarihlerine göre gebelik haftası, kan grubu, RİA varlığı, şikayetleri, fetal kalp atım varlığı, ektopik odak boyutu, douglasta mayii varlığı, endometrial kalınlık, beta-hCG değerleri, dilatasyon ve küretaj patoloji sonuçları, operasyon sonucu nihai patoloji sonuçları gibi parametreler kayıt edildi. Hastaların tümüne MTX, 50 mg/m<sup>2</sup> tedavi dozunda uygulanmış olup, kontrol grubunda 32 hastaya (%13,6) çalışma grubunda ise 15 hastaya (%30) 2. doz metotreksat yapılmış olup bu tekrarlayan metotreksat uygulamalarında doz değiştirilmedi. Ektopik gebelik tanısı almış ancak MTX tedavisi almadan opere olan hastalar ve nihai patoloji sonucu ektopik gebelik ile uyumlu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki olguların verileri istatistiksel olarak analiz edilerek rüptürü ya da operasyon gerekliliğini öngörmeye kullanılacak belirteçler araştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım

göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2013 – 30.06.2018 tarihleri arasında yaşları 17 ile 44 arasında değişmekte olan toplam 284 kadın ile yapılmıştır. Kadınların yaşları ortalaması  $29,88 \pm 5,49$ 'dur. Çalışma 50' si (% 17,6) MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olan ve 234' ü (% 82,4) MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olmak üzere 2 grup altında incelenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3: Genel özelliklerin gruplar arasında değerlendirilmesi**

	MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş	MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş	Total	P
	(Min-Max)-(Ort±SS)	(Min-Max)-(Ort±SS)	(Min-Max)-(Ort±SS)	
Yaş	(20-42)-(29,74±6,1)	(17-44)-(29,91±5,37)	(17-44)-(29,88±5,49)	<sup>1</sup> 0,839
Son adet tarihine göre gebelik haftası	(1-9,43)-(6,03±1,8)	(1,6-14)-(5,72±2,15)	(1-14)-(5,78±2,09)	<sup>1</sup> 0,410
Gravide (medyan)	(1-8)-(2,86±1,64 (3))	(1-7)-(2,8±1,37 (3))	(1-8)-(2,81±1,42 (3))	<sup>2</sup> 0,880
Parite (medyan)	(0-5)-(1,12±1,19 (1))	(0-5)-(1,28±1,1 (1))	(0-5)-(1,25±1,11 (1))	<sup>2</sup> 0,254
Abort öyküsü (medyan)	(0-5)-(0,58±1,09 (0))	(0-6)-(0,44±0,82 (0))	(0-6)-(0,46±0,88 (0))	<sup>2</sup> 0,591
Normal vajinal doğum öyküsü (medyan)	(0-5)-(0,72±1,13 (0))	(0-4)-(0,79±1,04 (0))	(0-5)-(0,78±1,05 (0))	<sup>2</sup> 0,527
C/S öyküsü (medyan)	(0-3)-(0,4±0,73 (0))	(0-4)-(0,49±0,79 (0))	(0-4)-(0,48±0,78 (0))	<sup>2</sup> 0,439
Ektopik gebelik öyküsü (medyan)	(0-3)-(0,16±0,55 (0))	(0-2)-(0,09±0,31 (0))	(0-3)-(0,11±0,36 (0))	<sup>2</sup> 0,778
Odak boyutu	(6-40)-(21,02±9,16)	(0-50)-(12,08±11,1)	(0-50)-(13,52±11,29)	<sup>1</sup> 0,000*
Douglasta mayii (medyan)	(0-55)-(12,66±15,78 (5))	(0-70)-(14,94±17,45 (10))	(0-70)-(14,54±17,16 (10))	<sup>2</sup> 0,510
Endometrial kalınlık	(3-26)-(12,04±6,48)	(3-33)-(8,77±5,2)	(3-33)-(9,34±5,56)	<sup>1</sup> 0,002*
Kan grubu n(%)				
	A RH+ 18 (%36)	87 (%37,3)	105 (%37,1)	<sup>3</sup> 0,881
	B RH+9 (% 18)	36 (% 15,5)	45 (%15,9)	
	AB RH+3 (% 6)	22 (%9,4)	25 (%8,8)	
	0 RH+ 14 (%28)	56 (%24)	70 (%24,7)	
	A RH-4 (% 8)	11 (%4,7)	15 (%5,3)	
	B RH-0 (%0)	5 (%2,1)	5 (%1,8)	
	AB RH-0 (%0)	1 (%0,4)	1 (%0,4)	
	0 RH-2 (%4)	15 (%6,4)	17 (%6)	

<sup>1</sup>Student t test

<sup>2</sup>Mann whitney U test

<sup>3</sup>Fisher freeman halton test

\*p<0.05

Gruplar arasında yaş, son adet tarihine göre gebelik haftası, gravide sayısı, parite sayısı, abort sayısı, normal vajinal doğum sayısı, geçirilmiş C/S sayısı, geçirilmiş ektopik gebelik sayısı ve douglasta mayii miktarı parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda ektopik gebelik odak boyutu değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 3).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda endometrial kalınlık değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ) (Tablo 3).

Rüptür durumuna göre kan grupları Tablo 1'de gösterilmekte olup tüm ektopik gebe hastalarının % 42,4' ü A, % 30,7' si O, % 17,7' si B ve % 9,2' si AB kan grubu olup, Rhesus antijen pozitifliği % 86,5 olarak saptandı. Nadir gruplardan AB Rh (-) % 0,4 ve B Rh (-) % 1,8 oranında mevcuttu. Gruplar arasında kan grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 4: Gruplar arasında yapılan operasyon, geçirilmiş operasyon ve şikayetlerin değerlendirilmesi**

	MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş		MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Yapılan operasyon n(%)</b>					
Sağ salpinjektomi	15 (%30)	-	-	15 (%30)	-
Sol salpinjektomi	10 (%20)	-	-	10 (%20)	-
Laparoskopik sağ salpinjektomi	14 (%28)	-	-	14 (%28)	-
L/S Sol salpinjektomi	8 (%16)	-	-	8 (%16)	-
L/S bilateral salpinjektomi	2 (%4)	-	-	2 (%4)	-
Sol salpingostomi	1 (%2)	-	-	1 (%2)	-
<b>Geçirilmiş operasyonlar n(%)</b>					
Yok	16 (%32)	42 (%17,9)	58 (%20,4)	116 (%30,7)	<b>10,025*</b>
C/S	12 (%24)	65 (%27,8)	77 (%27,1)	89 (%24,5)	
Over ve tubal cerrahisi	4 (%8)	2 (%0,9)	6 (%2,1)	10 (%2,7)	
Diğer batın operasyonu	1 (%2)	5 (%2,1)	6 (%2,1)	7 (%1,9)	
Bilinmiyor	16 (%32)	101 (%43,2)	117 (%41,2)	133 (%36,3)	
Diğer	1 (%2)	7 (%3)	8 (%2,8)	9 (%2,4)	
C/S + Over ve tubal cerrahi	0 (%0)	9 (%3,8)	9 (%3,2)	9 (%2,4)	
C/S + Diğer batın operasyonu	0 (%0)	3 (%1,3)	3 (%1,1)	3 (%0,8)	
<b>Şikayet n(%)</b>					
Yok	19 (%38)	52 (%22,2)	71 (%25)	90 (%24,6)	<b>20,042*</b>
Kanama	12 (%24)	82 (%35)	94 (%33,1)	106 (%28,9)	
Karın ağrısı	16 (%32)	59 (%25,2)	75 (%26,4)	91 (%24,8)	
Kanama+Karın ağrısı	3 (%6)	40 (%17,1)	43 (%15,1)	46 (%12,5)	
Adet gecikmesi	0 (%0)	1 (%0,4)	1 (%0,4)	1 (%0,3)	

<sup>1</sup>Fisher freeman halton test

<sup>2</sup>Ki-kare test

\*p<0.05

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda yapılan operasyonların, daha önceden yapılmış operasyonların ve şikayetlerinin dağılımı Tablo 4' te görüldüğü gibidir.

Rüptür olgularının 1 tanesinde unilateral (% 2) salpingostomi uygulanmış olup geri kalanlarında salpinjektomi uygulanmıştır. Salpinjektomi operasyonu % 4'ünde bilateral olup geri kalanında unilateral (% 58 sağ, % 36 sol) uygulanmıştır. Operasyonlarda % 52 açık cerrahi % 48 laparoskopik yaklaşım uygulanmıştır (Tablo 4).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda over ve tubal cerrahi öyküsü oranı (% 8), MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş hastalardan (% 0,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,025) (Tablo 4).

Tüm ektopik gebe hastalarının % 25'inde belirgin yakınma olmamakla birlikte % 74,6'ında kanama ve/veya karın ağrısı yakınması mevcut idi. Rüptür olan hastalarda karın ağrısı, olmayanlarda kanama daha sık olarak saptandı (p= 0,042; Tablo 4).

**Tablo 5: Gruplar arasında BHCG ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi**

	MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş	MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş	Total	p
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
Beta hCG 1. gün	(856-60369)-(8668,84±9268,64 (5332))	(23-32402)-(2611±3883,79 (1326,5))	(23-60369)-(3667,35±5698,54 (1718))	0,000*
Beta hCG 4. gün	(726-21406)-(9136,45±6196,79 (8402))	(7-38918)-(2409,85±4052,06 (982))	(7-38918)-(3199,72±4855,01 (1215))	0,000*
Beta hCG 7. gün	(586-24352)-(7407,73±6471,66 (6297))	(1-41080)-(1930,31±4213,92 (525))	(1-41080)-(2430,32±4721,57 (754))	0,000*
2. Hafta Beta hCG	-	(1-19652)-(844,11±1994,41 (279))	(1-19652)-(844,11±1994,41 (279))	-
3. Hafta Beta hCG	-	(1-5021)-(246,35±555,77 (65,5))	(1-5021)-(246,35±555,77 (65,5))	-
4. Hafta Beta hCG	-	(1-8448)-(196,14±862,73 (20))	(1-8448)-(196,14±862,73 (20))	-
5. Hafta Beta hCG	-	(1-596)-(61,04±121,34 (5))	(1-596)-(61,04±121,34 (5))	-
6. Hafta Beta hCG	-	(1-400)-(55,67±91,54 (11))	(1-400)-(55,67±91,54 (11))	-
Beta hCGnegatifliği için geçen süre	-	(6-114)-(33,66±17,61 (30))	(6-114)-(33,66±17,61 (30))	-
2. Doz MTX Beta hCG 1. gün	(800-24352)-(9812,58±6212,38 (8574))	(201-41080)-(4807,58±7153,05 (3403))	(201-41080)-(6142,24±7202,09 (4111))	0,002*
2. Doz MTX Beta hCG 4. gün	(3162-20927)-(9412,67±4927,28 (8567))	(133-30833)-(3580,61±5597,7 (2301))	(133-30833)-(4830,33±5921,11 (2655,5))	0,000*
2. Doz MTX Beta hCG 7. gün	(2661-9493)-(6158,6±2423,44 (6080))	(80-19652)-(2146,13±3547,63 (1408))	(80-19652)-(2703,42±3665,99 (1588,5))	0,002*

Mann whitney U test

\*p<0.05

Tablo 5’ te gruplar arasında beta-hCG ile ilgili parametreler değerlendirilmiş olup buna göre MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda beta hCG 1. gün değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 5).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda beta hCG 4. gün değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 5).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda beta hCG 7. gün değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 5).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda 2. doz MTX sonrası beta hCG 1. gün değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ) (Tablo 5).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda 2. doz MTX sonrası beta hCG 4. gün değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 5).

MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda 2. doz MTX sonrası beta hCG 7. gün değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ) (Tablo 5).

**Tablo 6: Gruplar arasında MTX parametreleri, Fetal kalp atımı varlığı, D&C patoloji sonucu, RİA varlığı durumunun değerlendirilmesi**

	<b>Ekto rüptür olanlar</b>	<b>Ekto rüptür olmayanlar</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
	<b>(Min-Max)-(Ort±SS)</b>	<b>(Min-Max)-(Ort±SS)</b>	<b>(Min-Max)-(Ort±SS)</b>	
<b>İlk Mtx dozu ile rüptür arasında ki gün farkı</b>	(0-33)-(7,04±6,15 (7))	-	(0-33)-(7,04±6,15 (7))	-
<b>2. Mtx dozu ile rüptür arasında ki gün farkı</b>	(2-23)-(6,73±5,47 (5))	-	(2-23)-(6,73±5,47 (5))	-
<b>FKA varlığı n(%)</b>				
<b>Yok</b> 41 (%82)	226 (%96,6)	267 (%94)	<b>20,001*</b>	
<b>Var</b> 9 (%18)	8 (%3,4)	17 (%6)		
<b>D&amp;C patoloji sonucu n(%)</b>				
<b>Yok</b> 23 (%46)	112 (%47,9)	135 (%47,5)	<b>30,811</b>	
<b>Ektopik gebelik ile uyumlu</b> 27 (%54)	122 (%52,1)	149 (%52,5)		
<b>RİA varlığı n(%)</b>				
<b>Yok</b> 47 (%94)	213 (%91)	260 (%91,5)	<b>20,779</b>	
<b>Var</b> 3 (%6)	21 (%9)	24 (%8,5)		

<sup>1</sup>Student t test

<sup>2</sup>Fisher's exact test

<sup>3</sup>Ki-kare test

\*p<0.05

Ekto rüptür olanlarda FKA görülme oranı (%18), Ekto rüptür olmayanlardan (%3.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 6).

Gruplar arasında D&C patoloji sonuçları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 6).

Gruplar arasında RİA görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 6).

## 5. TARTIŞMA

Ektopik gebelik, ilk trimesterde gebeliğe bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (200). Ektopik gebelik, önemli oranda anne morbidite ve mortalitesine neden olurken, görölme sıklığı dünya çapında gün geçtikçe artmaktadır (3,4,5). Modern ileri teknoloji sayesinde ultrason ve serum beta hCG seviyelerinin belirlenmesi ektopik gebeliği teşhis etmeyi kolaylaştırmıştır. Ektopik gebeliğin rüptürü ile ilişkili risk faktörleri bilgisi, yaşamı tehdit eden bu durum için risk altındaki kadınları tanımlamada değerli bir araç olabilir (201-206). Aynı zamanda ektopik gebelik rüptürü ile ilişkili risk faktörleri bilgisi konservatif olarak tedavi edilebilecek kadınları tanımlamada değerli olabilir. Çalışmamızda retrospektif değerlendirdiğimiz parametrelerin medikal tedavinin başarısını belirlemede etkinliği araştırılmıştır. Bununla birlikte ektopik gebeliğe sahip hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerine bakılarak rüptürün öngörülebilirliğini belirlemede ve ektopik gebelikte cerrahi - medikal tedavi seçeneklerinin uygulanmasında klinik ve biyokimyasal parametrelerin ne derece anlamlı olduğu araştırılmıştır.

Geçmişte ektopik gebelik öyküsü ile rüptür riski (205) ve metotreksat tedavisinin başarısızlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (207). Çok sayıda hasta (837) ve daha yüksek tubal rüptür insidansı (%59) olan retrospektif bir çalışmada, rüptür olmuş grupta ektopik gebelik hikayesi insidansı % 33 olarak bildirilmiştir (205). Çalışmamızda MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon uygulanmış grupta ektopik gebelik öyküsü %10 olarak bulunmuştur ve ektopik gebelik öyküsünün olması rüptür açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu fark, çalışmamızın nispeten az sayıda hasta ile yapılmasından ötürü olabilir.

RİA kullanan kadınlarda ektopik gebelik oranı, kontrasepsiyon yöntemi kullanmayanlara oranla düşüktür, çünkü RİA oldukça etkili bir doğum kontrol yöntemidir. Başarısızlık durumunda ise ektopik gebelik riski yüksek olup; bu risk levonorgestrelli RİA için 2 gebelikte 1, bakırlı RİA için ise 16 gebelikte 1'dir (38,39). Ancak RİA kullanımı ile ektopik gebelik rüptür riski arasında bir anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (208). Çalışmamızda da gruplar arasında MTX tedavisi sonrası rüptür açısından RİA varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Daha büyük yaş gruplarında ki kadınlar arasında ektopik gebeliklerin oranı artmaktadır (4,43). 1997 ila 2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 15 ila 19, 20 ila 29, 30 ila 39 ve 40 ila 49 yaşları arasındaki ektopik gebelik oranları, 1000 kadında sırasıyla 12,5, 16,6, 25,3 ve 42,5 bulunmuştur (44). Ancak artan yaş ile ektopik gebelik görülme oranlarındaki paralellik rüptür için gözlemlenmemiştir (208). Buna karşın yaş ile rüptür arasında bağ kuran çalışmalarda mevcuttur (209). Bizim çalışmamızda da MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastaların yaş ortalaması 29,74 iken, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanların ise 29,91 bulunmuş olup rüptür açısından aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Ektopik gebelikte en sık görülen klinik tablo birinci trimester vajinal kanama ve / veya karın ağrısıdır (1). Litaratürde rüptür ile bu şikayetler arasında çalışmalar az sayıda olup anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır (203). Çalışmamızda da tüm hastaların toplamında % 33,1 ile kanama en sık şikayetken, karın ağrısı % 26,4 ile ikinci en sık şikayet olmuştur. Rüptür olan hastalarda karın ağrısı, olmayanlarda ise kanama daha sık olarak saptanmıştır (p= 0,042). Rüptür olan hastalar ki odak boyutunun büyük olması ve bunun yarattığı tubal gerilmeye bağlı olarak karın ağrısının daha sık olduğunu düşünüyoruz. Rüptüre olmayan hastalarda ki ana şikayetin kanama olmasını, zaten kanamanın sık bir şikayet olmasına ve rüptür gibi batın içini irrite eden durumların olmaması karşısında hastaların bu şikayeti öncelikle belirtmelerine bağlıyoruz.

Popülasyona dayalı bir Fransız çalışmasında, ektopik gebelikten şüphelenildiğinde rüptür riskini artıran dört faktör belirlenmiştir:

- 1- Hiç kontrasepsiyon kullanmamış olması
- 2- Tubal hasar ve infertilite öyküsü olması,
- 3- Ovulasyon indüksiyonu öyküsü olması ve
- 4- Yüksek hCG düzeyi (en az 10.000 uluslararası birim / mL) (54).

Çalışmamızda kontrasepsiyon ve ovulasyon indüksiyon öyküsünü sorgulayamasakta MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda over ve tubal cerrahi öyküsü oranı (% 8), diğer gruba oranla (% 0,9) istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,025$ ;  $p<0,05$ ). Aynı zamanda MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda tüm beta hCG değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş olanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Bu oranlarda Fransız çalışması ile paralellik göstermektedir. Aynı zamanda literatür tarandığında rüptür ile yüksek beta hCG değerlerindeki arasında bir ilişki görülmekte olup (208), çalışmamız literatür tarafından desteklenmektedir.

Douglastaki serbest sıvı ektopik gebelikle ilişkili olabilir ancak serbest sıvısının varlığı veya yokluğu ektopik gebeliğin rüptüre olup olmadığının güvenilir bir göstergesi değildir (66, 67). Büyük hacimli ekojenik mayii varlığı ( $> 300$  mL) ek bulgular ( hipotansiyon, taşikardi vb. hemodinami bozukluğuna işaret eden bulgular ) eşliğinde rüptürü düşündürülebilir. Literatürde douglastaki mayiinin anlamlı olduğunu ifade eden bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda gruplar arasında douglasta mayii parametresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

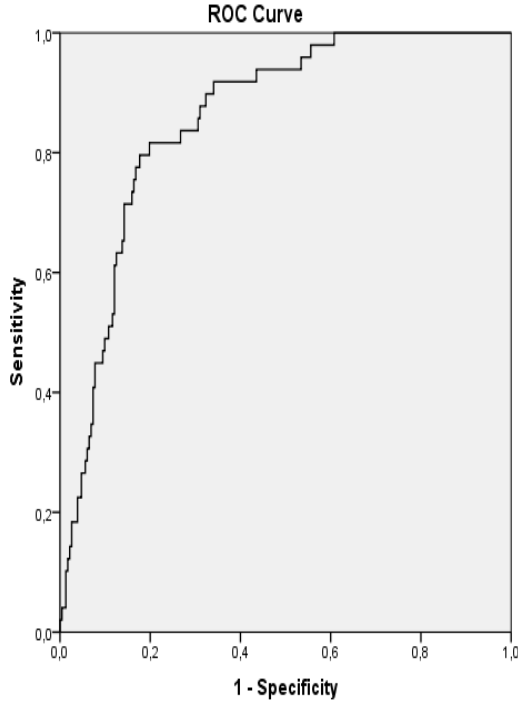
Ektopik gebelik riski, YÜT' lerin kullanıldığı retrospektif bir kohort çalışmasında endometrial kalınlık ile bağlantılı bulunmuştur (210). Yine ektopik gebelik ile normal intrauterin gebeliğin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ektopik gebelik hastalarında endometrial kalınlık anlamlı derecede daha ince bulunmuştur (211). Bizim çalışmamızda ise MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda endometrial kalınlık değerleri, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ). Bizim rüptür hastalarında endometrial kalınlığı yüksek bulmamızın yüksek hCG değerlerine bağlı olarak aynı alfa subünitine sahip LH etkisine bağlıdır.

Cerrahi tedavi yaklaşımları altın standart tedavi olsa da 1980' lerde erken tanı koymada ki ilerlemeler metotreksat ile tıbbi tedaviyi kolaylaştırmıştır (145). Rutin erken dönem ultrason kullanımı ile birçok vakada ektopik gebelik erken teşhis edilebilir ve tıbbi tedavi uygulanabilir. Düzgün seçilen vakalarda tıbbi tedavinin genel başarı oranı yaklaşık %90' dır (146,147). Çalışmamızda ise ektopik gebelik teşhisi nedeniyle tıbbi tedavi başlanmış hastaların % 82,4' üne cerrahi işlem gerekmemiş ve hastalar başarılı olarak

tedavi edilmiştir. Bu oranın % 90'ın altında olmasının sebebi kliniğimizde tıbbi tedavi endikasyonlarının geniş tutulması olabilir. Zira çalışmada MTX yapılan hastalarda beta hCG değeri olarak maksimum 60369 mIU/mL görülmüş olup, FKA olan 17 hastaya da MTX yapılmıştır.

Geleneksel olarak, cerrahi tedavide salpinjektomi standart prosedür olmuştur, fakat salpingostomi konservatif bir cerrahi seçenek olduğu için tercih edilir (167). Bizim çalışmamızda % 98 oranda hastalara salpinjektomi yapılırken bunların % 52' si laparoskopik, % 48' i açık cerrahidir. % 2 hastaya ise salpingostomi yapılmıştır.

Yüksek serum hCG değerleri, MTX tedavisinin başarısızlığı ile ilişkili en önemli faktördür. Bazal hCG konsantrasyonu yüksek olan kadınların (> 5000 mIU / mL) multiple doz MTX tedavisi alması veya tedavi başarısızlığı yaşaması daha olasıdır (153, 154). Literatürde beta hCG değerlerinin rüptürü öngörmeye anlamlı olup olmaması açısından tam bir fikir birliği olmasada, rüptüre olan olgularda anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür (208) Downey ve arkadaşları 1500 mIU/mL serum beta hCG seviyesinin üstünü daha yüksek rüptür oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (212). Goksedef ve arkadaşları ayrıca, yırtılmış ektopik gebelikli hastaları karşılaştırdığı çalışmasında 0-1500 mIU/ml değerlerinde rüptürün 1501-5000 mIU/ml ve >5000 mIU/ml' ye göre daha az olduğunu göstermiştir (208). Çalışmamızda da MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda beta hCG başlangıç medyan değeri 5332 mIU/ml olup, MTX tedavisi uygulanmış ve operasyon gerekmemiş hastalarda ise 1326,5 bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda rüptür sınırını % 81 sensivite ve % 80 spesifite ile 3524 mIU/ml olarak ölçtük (Şekil 6). Literatür ile uyumlu olarak MTX tedavisinin başarısını ve rüptürü beta hcg değerinin etkilediği kanaatindeyiz. Beta hCG değerleri arasında ki farkın ise ektopik gebeliğin yerleşim yerinden ileri gelebileceğini düşünüyoruz.



Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 - Specificity
3524,00	,816	,198

**Şekil 6. Çalışmamızdaki beta-hCG değerlerinin roc eğrisi ve sayısal karşılığı**

Göksedef ve ark., yaptıkları çalışmada gebelik haftasını rüptüre ektopik gebeliklerde rüptüre olmayanlara kıyasla daha yüksek buldular (208). Sindos ve ark, başka bir çalışmada gebelik haftası ve rüptür arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulmuşlardır. (213) Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında son adet tarihine göre gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Bunun sebebi hastaların ektopik gebeliğin başında olan bir vajinal kanamayı adet sayıp, bize son adet tarihi olarak bildirmeleri olabilir. Retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı dosyalarda yazan tarihleri son adet tarihi olarak kabul etmek durumunda kaldık. Bunun yanında çalışmamızda ki ektopik gebeliklerin lokalizasyonu belli olmadığı için bu farkın bu durumlarda ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Ultrasonda fetal kardiyak aktivite varlığı, tıbbi tedavi için göreceli olarak kontrendikasyondur (146,154). Çalışmamızda MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür

nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda FKA görülme oranı (%18), gerekmeyenlere (%3,4) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.001; p<0.05). FKA varlığının göreceli olarak tıbbi tedavi için kontraendike ve MTX başarısını düşürüren bir özellik olmasının yanında rüptürü ön gören bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz. Muhtemelen göreceli tıbbi tedavi kontraendikasyonu olduğu için literatürde rüptürü öngörmesi ile ilgili bir veri elde edemedik.

Ektopik gebeliğin boyutunun  $\geq 3,5$  cm olması sıklıkla tıbbi tedavi rejimlerinde dışlanma kriteri olarak kullanılmasına rağmen, bu kısıtlama yapılan küçük çalışmalara dayanmaktadır (154,155). Bizim çalışmamızda da MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş hastalarda ektopik gebelik boyutunu ortalama 21,02 mm bulurken, operasyon gerekmeyen hastalarda 12,08 mm bulduk. MTX tedavisi uygulanmış ve rüptür nedeniyle operasyon gerekmiş olanlarda odak boyutu değerleri, operasyon gerekmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Çalışmamız ektopik gebelik boyutunun tıbbi tedavi için dışlama kriteri olmasını destekler niteliktedir.

HCG konsantrasyonu genellikle MTX enjeksiyonundan 35 gün sonra 15 mIU / mL' nin altına düşer, ancak bu 109 güne kadar sürebilir (156,176). Çalışmamızda beta hCG negatifliği için geçen süre ortalama 33,66 gün iken, maksimum 114 gün olarak bulunmuş olup literatür ile uyumlu görünmektedir.

MTX tedavisi sonrası bildirilen rüptür oranları %7 ila 14' tür (169). Bizim çalışmamızda ise bu oran %17,6' dır. Bu değer yüksek çıkmasının nedeni başlangıç beta hCG değeri, FKA varlığı gibi MTX tedavisini etkilecek durumları direkt cerrahi prosedür ile sonuçlandırılmayıp önce tıbbi tedavinin denenmesi olabilir. Bunun yanında poliklinik ve servis ziyaretlerinin farklı uzmanlar tarafından yapıyor olması ve karar veren isimlerin değişmesinin de etkisi olduğunu düşünüyoruz.

## 6. SONUÇ

Ektopik gebelik önemli oranda anne morbidite ve mortalitesine neden olur. Bu morbidite ve mortaliteyi minimize etmek için çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada değerlendirilen parametreler ile medikal tedavinin başarı korelasyonu araştırılmıştır. Aynı zamanda ektopik gebeliğe sahip MTX tedavisi almış hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerine bakılarak rüptürün öngörülebilirliğini belirlemede ve ektopik gebelikte cerrahi- medikal tedavi seçeneklerinin uygulanmasında klinik ve biyokimyasal parametrelerin ne derece anlamlı olduğu araştırılmıştır.

Çalışmamızda ektopik gebelik nedeniyle MTX tedavisi almış ve rüptür yaşamış hastalarda tubal cerrahi öyküsünü, tüm beta hCG değerlerini, FKA izlenmesini, ektopik gebelik boyutunu ve endometrial kalınlık değerlerini anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bununla birlikte rüptür sınırını % 81 sensitivite ve % 80 spesifite ile 3524 mIU/ml olarak ölçtük. Tedavi modalitesi seçilirken bunların göz alınmasının mortalite ve morbiditeyi düşürüp, tedavi etkinliğinin artırılabilceğini düşünmekteyiz

Olgu sayısının az olması ve retrospektif olarak dizayn edilmiş olması çalışmanın güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir. Daha geniş vaka sayılı prospektif çalışmalarla bu sonucun doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224
2. Mukul LV , Teal SB: :Current management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34:403, 2007
3. Why Women Die: Report on Confidential Enquiries Into Maternal Deaths in the United Kingdom, 1994-1996. Norwich, England: Stationery Office; 1998
4. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordal and County, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:345-349
5. Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy—United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-48
6. 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
7. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005; 173:905
8. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157:185
9. Sadowsky Y, Pineda J, Collins JL. Serum CA125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies. *Journal of Reproductive Medicine* 1991; 36 (12): 875-8.
10. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril* 2003; 80 (6): 1340-4

11. Clinical Obstetrics And Gynecology Volume 55, Number 2, 376–386 r 2012, Lippincott Williams & Wilkins
12. Lemus JF. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12 (5): 369-75
13. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fuji moto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37(6):851-2
14. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77(5):754-7
15. Simms I, Rogers PA, Nicoll A. The influence of demographic change and cumulative risk of pelvic inflammatory disease on the incidence of ectopic pregnancy. *Epidemiol Infect* 1997;119:49-52. [PMC free article] [PubMed]
16. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol* 2011; 117:837
17. Williams Obstetrics 24. Baskı sayfa 31:389
18. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinicallt Oriented Anatomy*. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2010; 383-400
19. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, et al. Risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996;65:1093-1099
20. Pulkkinen MO, Talo A, Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:164-172
21. Coste J, Fernandez H, Joye N,et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2000;74:1259-1260
22. 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

23. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583-591
24. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:346-352
25. Stovall TG. Medical management should be routinely used as primary therapy for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:346-352
26. Tulandi T. Reproductive performance of women after two tubal ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1988;50:164-166
27. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2000; 76:28
28. Diquelou JY, Pia P, Tesquier L, et al. [The role of *Chlamydia trachomatis* in the infectious etiology of extra-uterine pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1988;17:325-332
29. Berenson A, Hammill H, Martens M, et al. Bacteriologic findings with ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 1991;133:839-849
30. Shaw JL, Wills GS, Lee KF, et al. *Chlamydia trachomatis* infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NF $\kappa$ B activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2011; 178:253
31. Du T, Chen H, Fu R, et al. Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day, day 5, and day 6. *Fertil Steril* 2017; 108:108
32. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, et al. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. *Obstet Gynecol* 2015; 125:70
33. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril* 2014; 102:1203

34. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Engl J Med* 1997;336:762-767
35. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-1170
36. Mol BW, Ankum WM, Bossuty PM, et al. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995;52:337-341
37. Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception *Obstet Gynecol* 1991; 78:291
38. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:50
39. Li C, Zhao WH, Meng CX, et al. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *PLoS One* 2014; 9:e115031
40. Callahan R, Yacobson I, Halpern V, Nanda K. Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review. *Contraception* 2015; 92:514
41. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011; 365:1304
42. Alataş E, Yıldırım 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
43. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708
44. 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
45. Niles, Clark JF. Pathogenesis of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1230-1234

46. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, et al. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57:91
47. Benjamin CL, Beaver DC. Pathogenesis of salpingitis isthmica nodosa. *Am J Clin Pathol* 1951;21:212-222
48. Jenkins CS, Williams RS, Schmidt GE. Salpingitis isthmica nodosa: a review of the literature, discussion of clinical significance, and consideration of patient management. *Fertil Steril* 1993;60:599-607
49. Arias-Stella J. The Arias-Stella reaction: facts and fancies four decades after. *Adv Anat Pathol* 2002;9:12-23
50. 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.
51. Zou S, Li X, Feng Y, et al. Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *J Transl Med* 2013; 11:44.
52. Wu G, Yang J, Xu W, et al. Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *J Reprod Med* 2014; 59:161.
53. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1098.
54. 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.
55. Stabile I, Grudzinskas JG. Ectopic pregnancy: a review of incidence, etiology, and diagnostic aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:335-347
56. Seeber B. Endometrial stripe thickness and pregnancy outcome in first trimester pregnancies with pain bleeding or both. *J Reprod Med Sep* 2007;52:757
57. Tuomivaara L, Kauppila A, Puolakka J. Ectopic pregnancy - an analysis of the etiology, diagnosis and treatment in 552 cases. *Arch Gynecol* 1986;237:135-147

58. Timor-Tritsch IE, Yeh MN, Peisner DB, et al. The use of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:157-161
59. Bree RL, Marn CS. Transvaginal sonography in the first trimester:embryology, anatomy, and hCG correlation. *Semin Ultrasound CT MR* 1990;11:12-21
60. Filly RA. Ectopic pregnancy: the role of sonography. *Radiology* 1987; 162:661.
61. Bradley WG, Fiske CE, Filly RA. The double sac sign of early intrauterin pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. *Radiology* 1982;143:223-226
62. Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal US. *Radiology* 1988; 167:383.
63. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Q* 2005; 21:69., Atri M, Leduc C, Gillett P, et al. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics* 1996; 16:755.
64. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q* 2004; 20:105.
65. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med* 1994; 13:259.
66. Atri M, de Stempel J, Bret PM. Accuracy of transvaginal ultrasonography for detection of hematosalpinx in ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1992; 20:255.
67. Frates MC, Brown DL, Doubilet PM, Hornstein MD. Tubal rupture in patients with ectopic pregnancy: diagnosis with transvaginal US. *Radiology* 1994; 191:769.
68. Daya S. Human chorionic gonadotropin increase in normal early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:286.
69. Kadar N, Caldwell BV , Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981;58:162-165
70. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertil Steril* 2012; 97:101.

71. Cole LA. Individual deviations in human chorionic gonadotropin concentrations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:349.e1.
72. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121:65.
73. 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.
74. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55:418.
75. Stovall TG, L'ing FW, Andersen RN, et al. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotropin in screening for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1992;7:723-725
76. Stovall TG, L'ing FW, Cope BJ, et al. Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1425-1431
77. Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA, et al. Receiver operator characteristics, efficiency analysis, and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;116:1729-1734
78. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, et al. Relaxin, CA125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and non-threatened pregnancies. *Fertil Steril* 1990;53:1029-1036
79. Guillaume J, Benjamin F, Sicuranza BJ, et al. Serum estradiol as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76 : 1126-1129
80. Lavie O, Beller U, Neuman M, et al. Maternal serum creatine kinase: a possible predictor of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;169:1149-1150
81. Meunier K, Mignot TM, Maria B, Guichard A, Zorn JR, Cedard L. Predictive value of the active renin assay for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55 : 432-435

82. Grosskinsky CM, Hage ML, Tyrey L, Christakos AC, Hughes CL. hCG, progesterone, alpha-fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993; 81: 705-709
83. Emerson DS, Cartier MS, Altieri LA, et al. Diagnostic efficacy of endovaginal color Doppler flow imaging in an ectopic pregnancy screening program. *Radiology* 1992;183:413-420
84. Dillon EH, Feyock AL, Taylor KJW. Pseudogestational sacs: Doppler US differentiation from normal or abnormal intrauterine pregnancies. *Radiology* 1990;176:359-364
85. Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, et al. Early pregnancy complications: endovaginal sonographic findings correlated with human chorionic gonadotropin levels. *Radiology* 1988;167:619-622
86. Condous G. The conservative management of early pregnancy complication: a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:420-430
87. Lindahl B, Ahlgren M. Identification of chorion villi in abortion specimens. *Obstet Gynecol* 1986; 67:79.
88. Ries A, Singson P, Bidus M, Barnes JG. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertil Steril* 2000; 74:593.
89. Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, Wheeler JE. Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:906.
90. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
91. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 343:1325.
92. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:505.
93. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2005; 83:376.

94. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:411-413
95. Glezerman M, Press F, Carpman M. Culdocentesis is an obsolete diagnostic tool in suspected ectopic pregnancy. *Arch Obst Gynecol* 1992;252:5-9
96. Parente JT, Ou CS, Levy J, et al. Cervical pregnancy analysis: a review and report of five cases. *Obstet Gynecol* 1983;62:79-82, Marcovici I, Rosenzweig BA, Brill AI, et al. Cervical pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:49-55
97. Karande VC, Flood JT, Heard N, et al. Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6:446.
98. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52:45.
99. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:481.
100. Hofmann HMH, Urdl W, Hofler H, et al. Cervical pregnancy: case reports and current concepts in diagnosis and treatment. *Arch Gynecol Obstet* 1987;241:63-6
101. Jung SE, Byun JY, Lee JM, et al. Characteristic MR findings of cervical pregnancy. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:918.
102. Takeda J, Makino S, Ota A, et al. Spontaneous uterine rupture at 32 weeks of gestation after previous uterine artery embolization. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:243.
103. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 105:42.
104. Spiegelberg O. Casusistik der ovarialschwangerschaft. *Arch Gynaecol* 1878;13:73
105. Dover RW, Powell MC. Management of a primary abdominal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1603.

106. Varma R, Mascarenhas L, James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:192.
107. Fishman DA, Padilla LA, Joob A, Lurain JR. Ectopic pregnancy causing hemothorax managed by thoracoscopy and actinomycin D. *Obstet Gynecol* 1998; 91:837.
108. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 1987; 69:333.
109. Fisch B, Peled Y, Kaplan B, et al. Abdominal pregnancy following in vitro fertilization in a patient with previous bilateral salpingectomy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:642.
110. Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, et al. The forgotten child - a case of heterotopic, intraabdominal and intrauterine pregnancy carried to term. *Hum Reprod* 1999;14:1372-1374
111. Tsudo T, Harada T, Yoshioka H, et al. Laparoscopic management of early primary abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:687-688
112. Rahman MS, Al-Suleiman SA, Rahman J, Al-Sibai MH. Advanced abdominal pregnancy--observations in 10 cases. *Obstet Gynecol* 1982; 59:366.
113. Kitade M, Takeuchi H, Kikuchi I, et al. A case of simultaneous tubal-splenic pregnancy after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2005; 83:1042.
114. Cormio G, Santamato S, Vimercati A, Selvaggi L. Primary splenic pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48:479.
115. Lamina MA, Akinyemi BO, Fakoya TA, et al. Abdominal pregnancy: a cause of failed induction of labour. *Niger J Med* 2005; 14:213.
116. Jazayeri A, Davis TA, Contreras DN. Diagnosis and management of abdominal pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47:1047.
117. Lockhat F, Corr P, Ramphal S, Moodley J. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of extra-uterine abdominal pregnancy. *Clin Radiol* 2006; 61:264.

118. Beddock R, Naepels P, Gondry C, et al. [Diagnosis and current concepts of management of advanced abdominal pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:55.
119. Zinger M, Rosenfeld D. Failed treatment of abdominal pregnancy with methotrexate. A case report. *J Reprod Med* 2001; 46:392.
120. Rahaman J, Berkowitz R, Mitty H, et al. Minimally invasive management of an advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1064.
121. Cetinkaya MB, Kokcu A, Alper T. Follow up of the regression of the placenta left in situ in an advanced abdominal pregnancy using the Cavalieri method. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31:22.
122. MaCrae R, Olowu O, Rizzuto MI, et al. Diagnosis and laparoscopic management of 11 consecutive cases of cornual ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:59-64
123. Elito J, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis. *Sao Paulo Med J* 2006;124:321-324
124. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103:47.
125. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72:207.
126. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1264.
127. Moon HS, Choi YJ, Park YH, Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:114.
128. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, et al. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:15.
129. Meyer WR, Mitchell DE. Hysteroscopic removal of an interstitial ectopic gestation. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34:928.
130. Budnick SG, Jacobs SL, Nulsen JC, Metzger DA. Conservative management of interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48:694.

131. Vierhout ME, Wallenburg HCS. Intraligamentary pregnancy resulting in a live infant. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:878-879
132. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:323.
133. Rojansky N, Schenker JG. Heterotopic pregnancy and assisted reproduction--an update. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13:594.
134. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril* 2007; 87:303.
135. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66:1.
136. Goldstein JS, Ratts VS, Philpott T, Dahan MH. Risk of surgery after use of potassium chloride for treatment of tubal heterotopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:506.
137. Hassiakos D, Bakas P, Pistofidis G, Creatsas G. Heterotopic pregnancy at 16 weeks of gestation after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:124.
138. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, Lopez de Larruzea A, et al. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril* 2007; 87:417.e9.
139. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, Dubuisson JB. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Hum Reprod* 1997; 12:1100.
140. Goldberg JM, Bedaiwy MA. Transvaginal local injection of hyperosmolar glucose for the treatment of heterotopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 107:509.
141. Salomon LJ, Fernandez H, Chauveaud A, et al. Successful management of a heterotopic Caesarean scar pregnancy: potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation: case report. *Hum Reprod* 2003; 18:189.

142. De Los Rios JF. Bilateral ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:419-427
143. Jackson P, Barrowclough IW, France JT, et al. A successful pregnancy following total hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:353-355
144. Nehra PC, Loginsky SJ. Pregnancy after vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1984;64:735-737
145. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007; 25:93.
146. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101:778.
147. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:407.
148. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:325-329
149. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropic concentration. *Lancet* 2000;35:712-715
150. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of ectopic pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No. 94. Obstet Gynecol* 2008;111:479-485
151. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41:36.
152. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013; 369:1443.
153. 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.

154. 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.
155. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, et al. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:181.
156. 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.
157. Shalev E, Peleg D, Bustan M, et al. Limited role for intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63:20.
158. Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod* 2002; 17:2585.
159. Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 2005; 24:591.
160. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1192.
161. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril* 2004; 82:1374.
162. Takacs P, Rodriguez L. High folic acid levels and failure of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89:301.
163. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:638.

164. Kelly H, Harvey D, Moll S. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:439.
165. Teal SB. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1420.
166. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:261.
167. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000324.
168. 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.
169. Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55:440.
170. Grimes DA. Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome, United States, 1991 to 1999. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:92.
171. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, et al. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008; 90:1579.
172. Wisner A, Gilbert A, Nahum R, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online* 2013; 26:449.
173. Gervaise A, Masson L, de Tayrac R, et al. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril* 2004; 82:304.
174. Kirk E, Condous G, Van Calster B, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22:858.
175. Natale A, Candiani M, Barbieri M, et al. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose

- of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117:87.
176. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, et al. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:989.
177. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51:435.
178. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1844.
179. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, et al. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007; 87:250.
180. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1:81.
181. Strauss JF, Williams CJ. The ovarian life cycle. In: Yen and Jaffe's *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 5th ed, Strauss JF, Barbieri RL (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2004. p.213.
182. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, et al. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 27:85.
183. Pektasides D, Rustin GJ, Newlands ES, et al. Fertility after chemotherapy for ovarian germ cell tumours. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:477.
184. Ayhan A, Ergeneli MH, Yüce K, et al. Pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1990; 35:522.
185. Keefe KA, Wald JS, Goldstein DP, et al. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *J Reprod Med* 1998; 43:28.
186. Kung FT, Chang SY, Tsai YC, et al. Subsequent reproduction and obstetric outcome after methotrexate treatment of cervical pregnancy: a review of original literature and international collaborative follow-up. *Hum Reprod* 1997; 12:591.

187. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013; 28:1247.
188. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1483.
189. Tulandi T, Guralnick M. Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertil Steril* 1991; 55:53.
190. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, et al. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Hum Reprod* 2004; 19:1195.
191. Storring PL, Gaines-Das RE, Bangham DR. International reference preparation of human chorionic gonadotropin for immunoassay; potency estimates in various bioassays and protein binding assay systems; and international reference preparations of the alpha and beta subunits of human chorionic gonadotrophin for immunoassay. *J Endocrinol* 1980;84:295-310
192. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997; 68:430.
193. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril* 2001; 76:1191.
194. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55:461.
195. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:775.
196. Rantala M, Mäkinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 68:1043.
197. Zohav E, Gemer O, Segal S. Reproductive outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:1.

198. Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, et al. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med* 2000; 45:803.
199. Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, et al. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:988.
200. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy -- United States, 1970-1989. In: CDC surveillance summaries (December). *MMWR* 1993;42(no. SS-6):73-85.
201. Roussos D, Panidis D, Matalliotakis I, et al. Factors that may predispose to rupture of tubal ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89:15-7.
202. Hirata AJ, Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Ectopic pregnancy in an urban teaching hospital can tubal rupture be predicted? *South Med J* 1991;84:1467-9.
203. Bickell NA, Bodian C, Anderson RM, Kase N. Time and the risk of ruptured tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:789-879.
204. Falcone T, Mascha EJ, Goldberg JM, Falconi LL, Mohla G, Attaran M. A study of risk factors for ruptured tubal ectopic pregnancy. *J Womens Health* 1998;7:459-63
205. Latchaw G, Takacs P, Gaitan L, Geren S, Burzawa J. Risk factors associated with the rupture of tubal ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:177-80.
206. Saxon D, Falcone T, Mascha EJ, Marino T, Yao M, Tulandi T. A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:46-49.
207. Laibl V, Takacs P, Kang J. Previous ectopic pregnancy as a predictor of methotrexate failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:177-8.
208. Goksedef BP, Kef S, Akca A, Bayik RN, Cetin A. Risk factors for rupture in tubal ectopic pregnancy: Definition of the clinical findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:96.

209. Royafaraji Darkhaneh, Maryam Asgharnia, Nastaran Farahmand Porkar, and Ali Akbar Alipoor, Predictive value of maternal serum  $\beta$ -hCG concentration in the ruptured tubal ectopic pregnancy Iran J Reprod Med. 2015 Feb; 13(2): 101–106.
210. L. Rombauts, R. McMaster, C. Motteram, S. Fernando Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles Human Reproduction, Volume 30, Issue 12, 1 December 2015, Pages 2846–2852
211. Steven D., Spandorfer M.D., Kurt T., Barnhart M.D. Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy Fertility and Sterility Volume 66, Issue 3, September 1996, Pages 474-477
212. Downey LV, Zun LS. Indicators of potential for rupture for ectopics seen in the emergency department. J Emerg Trauma Shock. 2011;4:374–377
213. Sindos, M., Togia, A., Sergentanis, T. N., Kabagiannis, A., Malamas, F., Farfaras, A., Antoniou, S. (2008). Ruptured ectopic pregnancy: risk factors for a life-threatening condition. Archives of Gynecology and Obstetrics, 279(5), 621–623.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### **Bireysel Bilgiler:**

**Ad:** İsmail

**Soyad:** Yılmaz

**Doğum Yeri:** Bakırköy

**Doğum Tarihi:** 24.04.1984

**Uyruğu:** T.C.

**Medeni Durumu:** Evli

**Yabancı Dil:** İngilizce

**E-Posta Adresi:** drismailyilmaz84@gmail.com

### **Eğitim:**

2002-2008 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

1998-2002 Kabataş Erkek Lisesi

1995-1998 Kadri Yörükoğlu Ortaokulu

1990-1995 Cebeci Sultançiftliği İlkokulu

### **Mesleki Deneyim:**

2009-2010: Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis (Mecburi hizmet)

2011-2014: Akmercan Aile Sağlığı Merkezi

2015-2016: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.  
(Uzmanlık eğitimi)

2016-Halen: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. (Uzmanlık eğitimi)

**Yayınlar:**

Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi: Chylous ascites following robotic  
lymph node dissection, Poster Bildiri P-13 (2018)