



**T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**EKTOPIK GEBELİKLERDE ARDIŞIK METOTREKSAT
TEDAVİSİNİN BAŞARI ORANININ BELİRLENMESİ VE
TEDAVİNİN OVER REZERVİNE ETKİLERİNİN ANTI
MÜLLERIAN HORMON SEVİYELERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Furkan ÇETİN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**GAZİANTEP
EKİM-2020**

**T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**EKTOPIK GEBELİKLERDE ARDIŞIK METOTREKSAT
TEDAVİSİNİN BAŞARI ORANININ BELİRLENMESİ VE
TEDAVİNİN OVER REZERVİNE ETKİLERİNİN ANTI
MÜLLERİAN HORMON SEVİYELERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Furkan ÇETİN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanları
Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR
Dr. Öğr. Üyesi Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE**

**GAZİANTEP
Ekim 2020**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZİN ADI
EKTOPIK GEBELİKLERDE ARDIŞIK METOTREKSAT TEDAVİSİNİN BAŞARI ORANININ
BELİRLENMESİ VE TEDAVİNİN OVER REZERVİNE ETKİLERİNİN ANTI MÜLLERİAN HORMON
SEVİYELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
DR. FURKAN ÇETİN

TARİH 22,10,2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

PROF.DR.CAN DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

PROF.DR.M.GÜROL UĞUR

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

PROF.DR.A. İRFAN KUTLAR

Tez Danışmanı

DR.ÖĞRETİM ÜYESİ NESLİHAN BAYRAMOĞLU TEPE

Tez Danışman Yardımcısı

TEZ JÜRİSİ:

1. PROF.DR.A.İRFAN KUTLAR
2. DR.ÖĞRETİM ÜYESİ ÖZGE KÖMÜRCÜ KARUSERCİ
3. DOÇ.DR.S.MURAT BAKACAK
4. PROF.DR.ÖZCAN BALAT
5. PROF.DR.M.GÜROL UĞUR

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca engin bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, cerrahi disiplin ve etik anlayışları ile bana ışık tutan, tezimin her aşamasında desteklerini sunan sayın Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR ve Dr. Öğr. Üyesi Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE hocalarıma,

Bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda destek olan, sabır ve özveri ile beni yetiştiren değerli hocalarım sayın; Prof. Dr. Özcan BALAT'a, Prof. Dr. Mete Gürol UĞUR'a, Doç. Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Özge KÖMÜRCÜ KARUSERCİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Seyhun SUCU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Hanifi BADEMKIRAN'a,

Kliniğimizde tanıdığım ve tanımaktan onur duyduğum, karşılıklı saygı ve sevgi içerisinde olduğum çok değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Tezimin veri toplama aşamasında emeklerini esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Duygu ALMALI'ya,

Asistanlığım süresince güler yüzünü ve iyi niyetini benden esirgemeyen hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatına atıldığım ilk zamanlardan başlayarak bana her türlü desteği sağlayan ve ikinci ailem olan, AKKUŞ ailesinin değerli üyeleri; Nuri AKKUŞ, Senem AKKUŞ, Ceren AKKUŞ, Ozancan AKKUŞ, Azra AKKUŞ ile Furkan KOLTUK ve Emre Mert İPEKOĞLU'na,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan; kıymetli annem Ayşe ÇETİN'e, saygıdeğer babam Prof. Dr. Mahmut ÇETİN'e, sevgili kardeşim Eren ÇETİN'e

Teşekkür ederim.

Dr. Furkan ÇETİN

GAZİANTEP – 2020

II. ÖZET

Dr. Furkan ÇETİN, Ektopik gebeliklerde ardışık Metotreksat tedavisinin başarı oranının belirlenmesi ve tedavinin over rezervine etkilerinin Anti Müllarian Hormon seviyeleri ile değerlendirilmesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep, Ekim-2020

Çalışmamızda ektopik gebelik tedavisinde; ardışık çoklu doz MTX protokolünün başarı oranı, başarı ya da başarısızlığına etki eden parametreler ve tedavinin over rezervi üzerine etkilerini değerlendirmeyi hedefledik. 1.1.2017–30.12.2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde ektopik gebelik nedeni ile ardışık çoklu doz metotreksat protokolü uygulanmış, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan toplam 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastahane veri sisteminde kayıtlı demografik verileri, klinik parametreleri, laboratuvar değerleri kayıt altına alınarak sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Tedavinin over rezervine etkileri tedaviden önceki ve 3-6 ay sonraki AMH düzeyleri karşılaştırılarak değerlendirildi. Çalışmada P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda ardışık çoklu doz MTX protokolü uygulanan 63 hastada tedavinin başarı oranı %71.4 olarak saptandı. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu olarak seçilmiş tubal ektopik gebeliği olan olguların tedavisinde, MTX tedavisinin cerrahi tedaviye önemli bir alternatif olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca literatürdeki birçok çalışmanın aksine douglasta serbest mayi miktarının medikal tedavi başarılı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği, mayi miktarı fazla olan grupta tedavi başarısının düşük olduğu bulunmuştur ($P_{adj}=0.009$). Medikal tedavi ile başarılı olunan hastalarda AMH medyan değere göre %12.6; başarısız olunan ve cerrahi uygulanan hastalarda %6.7 düşüş göstermiştir. Medikal tedavi başarılı ya da başarısız olan gruplarda tedavi öncesi ve sonrası AMH değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P_{adj}>0.05$). Ektopik gebelik hastalarında esas hedef maternal mortaliteyi engellemek olsa da hastaların klinik durumları uygunsa, uygulanacak tedavi yöntemlerinin daha sonra infertiliteye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Ektopik Gebelik, Metotreksat, Anti Müllarian Hormon, Over Rezervi, Çoklu Doz

III. ABSTRACT

Furkan CETIN Resident M.D., Determining the success rate of sequential Methotrexate therapy in ectopic pregnancy and evaluating the effects of the treatment on ovarian reserve with Anti Mullerian Hormone levels, University of Gaziantep Department of Obstetrics and Gynecology, Medicine Specialization Thesis, Gaziantep, October 2020

In this study, it was aimed to evaluate the success rate, the parameters affecting the success or failure of the sequential multi-dose MTX protocol and the effects of the treatment on ovarian reserve in the treatment of ectopic pregnancy. Between 1.1.2017 and 30.12.2019, sequential multiple dose methotrexate protocol was applied due to ectopic pregnancy in Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, and a total of 63 patients who met the inclusion criteria regarding the study were included in the study. The demographic data, clinical parameters and laboratory values of the patients were extracted from the hospital data bank system, analyzed and the results were statistically compared with each other. The effects of treatment on ovarian reserve were evaluated by comparing AMH levels before and 3-6 months after treatment. In the study, P value less than 0.05 was considered as statistically significant. The success rate of the treatment was found to be 71.4% in 63 patients exposed to sequential multi-dose MTX protocol in this study. In this respect, our study results suggested that MTX treatment is an important alternative to surgical treatment in treating the patients with tubal ectopic pregnancy selected in accordance with the literature. Furthermore, contrary to many studies given in the literature, it was found that the amount of free fluid in douglas showed a statistically significant difference between the groups with and without successful medical treatment, and the success of the treatment was low in the group with high fluid volume (P_{adj} = 0.009). According to the median value, AMH showed a decrease of 12.6% in patients with whom medical treatment were successful, and a 6.7% decrease in patients with whom medical treatment failed and underwent surgery. There was no statistically significant difference between AMH changes before and after treatment in groups with successful or unsuccessful medical treatment (P_{adj} > 0.05). Although the main goal in patients with ectopic pregnancy is to prevent maternal mortality, it should be kept in mind that if the clinical conditions of the patients are appropriate, the treatment methods to be applied may cause infertility later.

KEYWORDS: Ectopic Pregnancy, Methotrexate, Anti Müllerian Hormon, Ovarian Reserve, Multi-Dose

IV. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	IV
II. ÖZET	V
III. ABSTRACT	VI
IV. İÇİNDEKİLER	VII
V. KISALTMALAR	XI
VI. ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	XIII
VII. TABLO LİSTESİ	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ektopik Gebeliğin Tanımı	3
2.2. Tarihçe	4
2.3. Fallopi Tüpleri Anatomisi	5
2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans	7
2.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.5.1. Geçirilmiş Tubal Cerrahi	10
2.5.2. Tubal Sterilizasyon	10
2.5.3. RİA ve Diğer Medikal Kontrasepsiyon Yöntemleri	11

2.5.4. Ektopik Gebelik Öyküsü	12
2.5.5. In Utero Dietilstilbesterol Maruziyeti	12
2.5.6. Tubal Patoloji Varlığı	13
2.5.7. Multiple Cinsel Partner Ve Erken Yaşta Koitus	13
2.5.8. Pelvik Enfeksiyon	13
2.5.9. İnfertilite	14
2.5.10. Abdominal-Pelvik Cerrahi Öyküsü	15
2.5.11. Sigara	15
2.5.12. İleri Maternal Yaş	16
2.5.13. Vajinal Duş	16
2.5.14. Geçirilmiş Abortuslar	17
2.6. Ektopik Gebeliklerde Patofizyoloji ve Histolojik Bulgular	17
2.7. Ektopik Gebeliklerin Belirti ve Bulguları	19
2.8. Ektopik Gebelikte Tanı Yöntemleri	21
2.8.1. Anamnez	21
2.8.2. Fizik Muayene ve Jinekolojik Muayene	22
2.8.3. Tanıda Görüntüleme Yöntemleri	23
2.8.4 Tanıda Girişimsel Yöntemler	26
2.8.5. Tanıda Serum Belirteçleri	29

2.8.6. Hemogram Parametreleri	35
2.9. Ektopik Gebelikte Ayırıcı Tanı	35
2.9.1. Over Torsiyonu	36
2.9.2. Korpus Luteum Kisti	36
2.9.3. Akut Apandisit	37
2.9.4. Salpenjit	37
2.9.5. Abortus	38
2.10. Ektopik Gebeliklerin İmplantasyon Lokalizasyonlarına Göre Sınıflandırılması ve Klinik Seyirleri	38
2.10.1. Tubal Ektopik Gebelikler	38
2.10.2. Non-Tubal Ektopik Gebelikler	39
2.10.3. Sınıflandırma Dışı Gebelikler	50
2.10.4. Ektopik Gebeliklerin Klinik Seyri	50
2.11. Ektopik Gebeliklerin Tedavi Yöntemleri	53
2.11.1. Konservatif İzlem Tedavisi	55
2.11.2. Medikal Tedavi	56
2.11.3. Cerrahi Tedavi	65
2.12. Reprodüktif Sonuçlar	70
2.13. Ektopik Gebelikte Mortalite ve Morbidite	71
2.13.1 Ektopik Gebelikte Mortalite	71

2.13.2. Ektopik Gebelikte Morbidite	72
2.14. Önleme	72
2.15. Anti-Müllerian Hormon (AMH)	73
3. GEREÇ VE YÖNTEM	75
3.1. Hasta Seçimi ve Tedavi Protokolü	75
3.2. İstatistiksel Yöntem	76
4. BULGULAR	78
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	100
7. KAYNAKLAR	101
8. EKLER	

V. KISALTMALAR

AFP: Alfa-Fetoprotein

AMH: Anti Müllerian Hormon

ART: Asiste Üreme Teknolojileri

CA-125: Kanser Antijeni-125

CRL: Crown-Rump Lenght (Baş- Popo ölçümü)

CRP: C-Reaktif Protein

DES: Dietilstilbestrol

FKA: Fetal Kalp Aktivitesi

FSH: Follikül Stimulan Hormon

GIFT: Gamet İntra Fallopian Transferi

HSG: Histerosalpingografi

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

LH: Lüteinizan Hormon

L/S: Laparaskopi

L/T: Laparotomi

LNG-RİA: Levanorgesterollü Rahim İçi Araç

MTX: Metotreksat

NSAI: Nonsteroidantienflamatuar

OKS: Oral Kontraseptif

PAPP-C: Pregnancy-Associated Plazma Protein C

PID: Pevlik İnflamatuar Disease

RİA: Rahim İçi Araç

SAT: Son Adet Tarihi

SIN: Salpenjitis İsthmica Nodosa

TV-USG: Trans Vajinal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

YÜT: Yardımcı Üreme Tekniği

β-hCG: Human Koryonik Gonadotropin

VI. ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1. Ektopik Gebelik Yerleşim Lokalizasyonları	3
Şekil 2. Kadın Genital Sistem Anatomisi Posterior Görünüm	6
Şekil 3. Kadın Genital Sistem Anatomisi Anterior Görünüm	6
Şekil 4. Tubal Kesit Anterior ve Posterior Görünüm	6
Şekil 5. Normal Fallopi Tüpü ve Ektopik Gebelik İzlenen Fallopi Tüpü	19
Şekil 6. Term Abdominal Gebeliğın Sagital Kesit Görüntüsü	43
Resim 1. Unilateral Salpingo-Ooforektomi Spesmanı ve Rüptüre Tubal Ektopik Gebelik Materyali	5

VII. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ektopik Gebelik Risk Faktörleri Tablosu	9
Tablo 2. Ektopik Gebelik Güncel Tanı ve Tedavi Algoritması	54
Tablo 3. Metotreksat Tedavi Protokolleri	64
Tablo 4. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavi Protokolü Öncesi Öneriler	65
Tablo 5. Hasta Grubundaki Değişkenler ve Genel Tanımlayıcı İstatistikleri	79
Tablo 6. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavisi İle Başarılı ve Başarısız Olunan Grupların Klinik Parametreleri, Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	80
Tablo 7. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavisi İle Başarılı ve Başarısız Olunan Gruplarda MTX Doz Miktarı ve Sayılarının, β -hCG ve AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması	82
Tablo 8. Ardışık Çoklu Doz Mtx Tedavisi ile AMH Seviyesi Düşüş Gösteren ve Göstermeyen Grupların Klinik Parametreleri, Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	84
Tablo 9. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavisi İle AMH Seviyesi Düşüş Gösteren ve Göstermeyen Gruplarda Uygulanan MTX Doz Miktarı ve Sayılarının, β -hCG ve AMH Düzeylerinin, Tedavide Başarılı ya da Başarısız Olunan Hasta Sayılarının Karşılaştırılması	86
Tablo 10. MTX Doz Sayılarına Göre Minimum ve Maksimum Doz Verilen Grupların AMH ve β -hCG Değişimlerinin Karşılaştırılması	87
Tablo 11. Ektopik Gebelik Öyküsü Var Olan ve Olmayan Hastalarda Medikal Tedavi ile β -hCG Değişimi ve AMH Değerlerinin Karşılaştırılması	88

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterin kavite dışında başka bir lokalizasyonda implante olmasıdır (1, 2). Ektopik gebelikler farklı bölgelerde yerleşim gösterebilir. En sık yerleşim yeri tubalar (%95) olmasına rağmen; ovaryan (%3), servikal, abdominal, intraligamenter, geçirilmiş sezaryen skarı veya heterotopik yerleşimler de gösterebilmektedir (3). Tubalarda ektopik gebelik yerleşim lokalizasyonları incelendiğinde; %70'inin ampullada, %12'sinin istmusta, %11'inin fimbrialarda, %2-3'ünün ise intertisyel ya da kornual alanlarda yerleştikleri görülmüştür (4). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar içerisinde özellikle klamidyal enfeksiyonların artması, ektopik gebelik tanısının konulmasını kolaylaştıran faktörlerin artması, yardımcı üreme tekniği (YÜT) kullanımının yaygınlaşması ve tubal re-anastomoz tekniklerinin kullanımı ya da tubal motiliteyi de etkileyen sistemik hastalıklar nedeni ile ektopik gebelik görülme sıklığı gitgide artmıştır (5). Tüm gebeliklerin %1-2'sini oluşturan ektopik gebelik, maternal mortalite ve morbidite açısından önemli bir durumdur (6). Tanı için altın standart laparoskopik (L/S) metod ile ektopik gebeliğin gösterilmesi olsa da tanı sıklıkla transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ve seri β -hCG (Human Koryonik Gonadotropin) ölçümleri sonucu elde edilen değerlerin korele kullanılması ile konulur. Tanı yöntemlerinin sensivitesinin artması ve hastaların sağlık hizmetine kolay ulaşabilmesi gibi nedenler ile tanı konulma şansı artmış olmasına rağmen, günümüzde ABD'de maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Ektopik gebeliklerde maternal mortalitenin %90'ı intraabdominal hemoraji nedeniyle oluşmaktadır (7). Ektopik gebelik hastalarında hedef maternal mortaliteyi engellemek olsa da hastaların klinik durumlarının uygun olması halinde, hastalar için belirlenecek tedavi yöntemlerinin daha sonra infertiliteye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ektopik gebelikte tedavi yöntemleri medikal ya da cerrahi metodlar olarak belirlenebilmektedir. Tedavi metodu belirlenirken hastanın hemodinamisi, β -hCG değerleri, ultrasonografi (USG) bulguları, yaşı ve fertilitte isteği gibi faktörler mutlaka değerlendirmeye alınmalı ve en uygun yöntem belirlenmelidir. Rüptüre olmamış, hemodinamisi stabil, fetal kalp atımı oluşmamış, USG bulgularında operasyon kriteri bulunmayan, β -hCG değerleri uygun referans

aralıkta olan ektopik gebelik hastalarında ön planda tercih edilen medikal tedavinin, cerrahi tedaviye göre; tubal hasar ihtimalinin azlığı, ekonomik maliyetinin düşüklüğü ve fertilité üzerine olumsuz etkilerinin az olması gibi avantajları olduğu bilinmektedir.

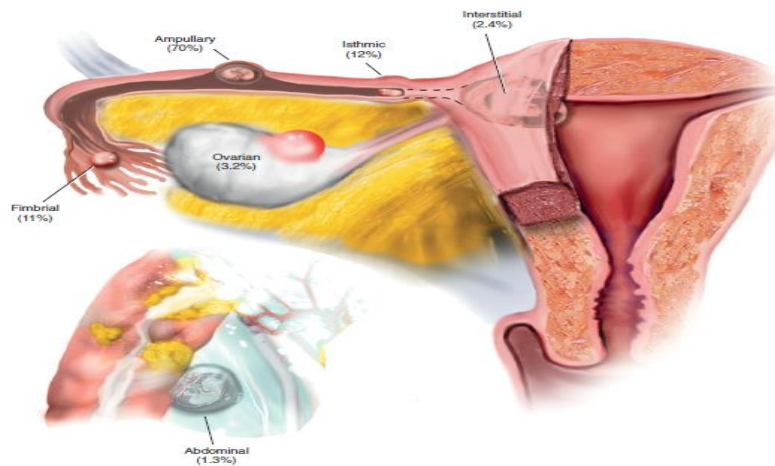
Medikal tedavide prostoglandin (PG) kullanımı veya lokal potasyum klorür (KCL) enjeksiyonu gibi metodlar var olsa da en sık kullanılan metod sistemik veya lokal metotreksat (MTX) uygulamasıdır. Cerrahi tedavide ise salpenjektomi, salpingostomi, salpingotomi ya da milking gibi yöntemler mevcuttur. Medikal tedavi için sıklıkla kullanılan metotreksat, proliferatif olarak aktif hücrelerde folik asit antagonisti olarak etkinlik gösteren bir kemoterapik ajandır. Sistemik metotreksat tedavisi ektopik gebeliklerde girişimsel olmayan, etkin bir tedavi çeşitidir. Ancak metotreksatın overlerdeki proliferatif hücrelerde olumsuz etkilerine dair çalışmalar mevcuttur (8, 9). Bunun yanında cerrahi yöntemlerin de ovaryan kanlanmayı negatif yönde etkileyerek over rezervlerinde olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. Her iki tedavi şeklinin de over rezervleri üzerine etkileri konusunda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Preantral ve antral folliküllerdeki granülosa hücrelerinden salınan anti müllerian hormon (AMH); disülfid bağlarıyla bağlı iki monomerden oluşmuş, 72 kDa ağırlığında, glikoprotein yapıda bir hormondur (10-12). AMH overlerdeki foliküler içeriğin ve dolayısıyla over rezervinin iyi bir belirtecidir. AMH; menstrüel siklusun fazlarından etkilenmemesi, sikluslar arası değişim göstermemesi, tek bir ölçümle fikir verebilmesi ve yaş faktörüne bağlı olarak en erken değişen belirteç olması nedeni ile diğer biyokimyasal markerlardan üstündür (13-16). Kemoterapik ajanların ovaryan foliküllere zarar verdikleri bilinmekte fakat mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sıklıkla alkileyici ajanlar olmak üzere kemoterapi ajanlarının yaptığı over hasarı; kalıcı ya da geçici prematür ovaryan yetmezlik ve / veya infertiliteye neden olabilmektedir (17). Bu çalışmada, ektopik gebelik nedeni ile çoklu doz metotreksat tedavisi alan hastalarda; medikal tedavinin başarı oranını belirleyebilmek, tedavinin over rezervi üzerine etkilerini AMH seviyeleri ile değerlendirebilmek, elde edilen sonuçlar ile tedavi sonucunda oluşabilecek riskleri öngörebilmek, hastaların fertilité isteklerine ya da yumurtalık rezervlerine yönelik kaygılarına uygun danışmanlık sağlayabilmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ektopik Gebeliğin Tanımı

Fertilize ovumun intrauterin kaviteye yerleştiği durumlarda normal gebelik gelişir iken intrauterin kavite dışında yerleştiği durumlarda ektopik gebelik gelişir. Ektopik gebelikler tubal, interstisyel, ovaryan, servikal, abdominal, intraligamenter veya heterotopik yerleşimli olabilir (1, 2, 10). Son yıllarda ektopik gebelik görülme sıklığı artmakla beraber bunun nedeninin; geçirilmiş pelvik enfeksiyon insidansındaki artış, YÜT kullanımının yaygınlaşması, tubal sterilizasyon, β -hCG ölçümlerindeki artan hassasiyet, TV-USG'nin yaygın kullanımı ve laparoskopik cerrahi işlemlerin uygulama sıklığının artışı olduğu düşünülmektedir (1, 18). Ektopik gebeliklerin yaklaşık %95-96'sı tubal, %3'ü ovaryan, %1'i abdominal, daha az sıklıkta görülen bir kısmı ise servikal, sezaryen skar gebeliği ve heterotropik gebeliklerdir (19). Tubal ektopik gebeliklerin %70'i ampulla, %12'si istmus, %11'i fimbrial, %2-3'ü ise interstisyel lokalizasyonlarda yerleşir (Şekil 1.) (6, 20). Ektopik gebelikler tüm gebeliklerin %1-2'sini oluşturmaktadır (6, 21). Ektopik gebeliklerin bilateral görülme oranının ise 200.000 gebelikte 1 olduğu tahmin edilmektedir (22).

Şekil 1. Ektopik Gebelik Yerleşim Lokalizasyonları (23).



2.2. Tarihçe

Yunanca’da “EC- TOPUS” terimi “yerini değiştirmiş”, “başka yerde bulunmak” anlamına gelmektedir ve 963 yılında Arap bilim adamı Albucasis (Eb’ul Kasım El Zehravi) tarafından tarihte kaydedilmiş olan ilk vaka bildirilmiştir (24-26). 1604 yılında Fransız hekim Jean Riolan tarafından ilk rüptüre ektopik gebelik bildirilmiş (Resim 1), ilk rüptüre olmamış ektopik gebelik ise 1693 yılında Paris’te ölen bir kadının otopsisinde Fransız Busiere tarafından bildirilmiştir (25). Ektopik gebelik için ilk cerrahi girişim 1714 yılında Fransa’da uygulanmıştır. 1731 yılında Gifford İngiltere’de ektopik gebelik kavramını ayrıntılı olarak açıklamış ve fertilize olmuş ovumun uterusun endometrial kavitesi dışında yerleştiğini tanımlamıştır (5, 26, 27). 1800’lü yıllara kadar ektopik gebelik tedavisi nonoperatif olup, mortalite yaklaşık %60’larda idi (26). İlk kez 1759’da Amerika’da başarılı ektopik gebelik ameliyatı gerçekleşmiş ancak ektopik gebelikte salpenjektominin hayat kurtarıcı tedavi yöntemi olduğunun kanıtlanması Robert Lawson Tait tarafından 1884 yılında gerçekleşmiştir (25, 28). 1921 yılında ektopik gebeliklerde salpenjektomi tedavisinin, mortaliteyi %66 dan %5,7’ye düşürdüğü Schuman tarafından gösterilmiştir (28). 1941 yılında Caffer, 10 olguya konservatif yaklaşım ile tuboplasti gerçekleştirmiş, bu hastaların 4’ünde intrauterin gebelik, 1’inde ise yeniden ektopik gebelik oluşumu izlenmiştir. Rüptüre olmamış tubal ektopik gebeliklerde konservatif metod olarak lineer salpingostomiye ise 1953 yılında Stronone tariflemiştir (26, 29). 1982 yılında Tanaka ve ark. tarafından ektopik gebeliklerde çoklu doz metotreksat kullanımı denenmiştir (30).

Ektopik gebeliklerin medikal tedavisinde metotreksat başlangıçta çoklu doz protokolü ile kullanılmış olsada sonrasında Stovall ve ark. tarafından kullanılan tek doz metotreksat protokolü; kolay uygulanabilirliği ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeni ile tedavi mortaliteleri arasında yerini almıştır (31). Son yıllara bakıldığında ektopik gebeliklerde; erken teşhis olanaklarının artışı, laparoskopik cerrahi yöntemlerinin kullanımının sıklaşması ve fertilite koruyucu yaklaşımların yaygınlaşması ile konservatif cerrahi ve medikal tedavi metodları daha çok gündeme gelmiştir.

Resim 1. Unilateral Salpingo-Ooforektomi Spesmanı ve Rüptüre Tubal Ektopik Gebelik Materyali (23).

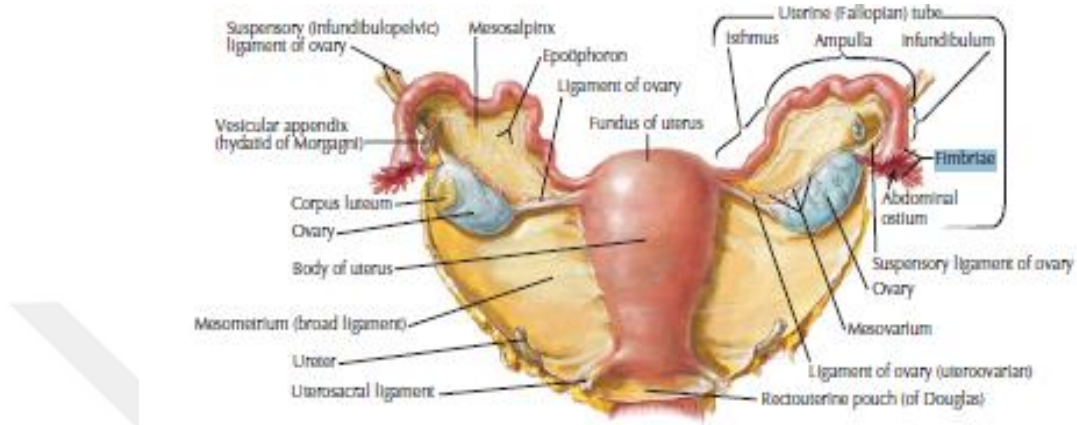


2.3. Fallopi Tüplerinin Anatomisi

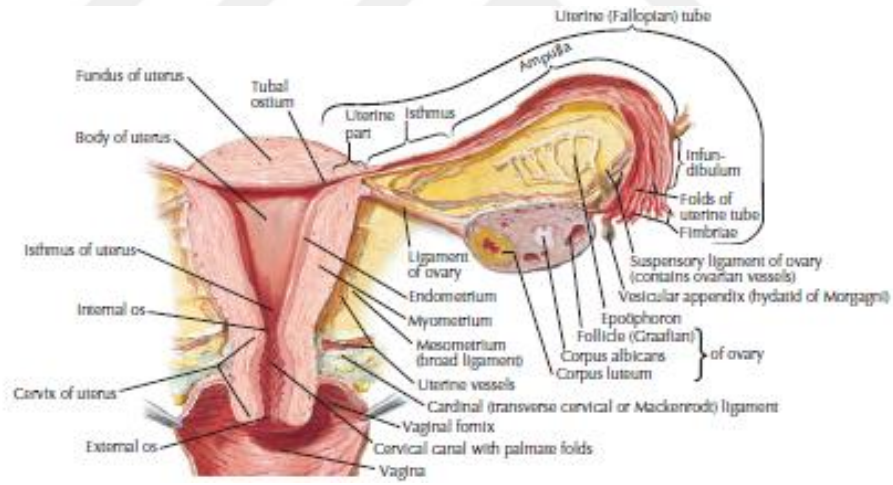
Kadın genital sistemi (Şekil 2, 3, 4) içerisinde fallopi tüpleri; uterus ile over arasında yerleşen, genelde 8-14 cm uzunlukta olan tübüler organlardır. Serozası, müsküler ve mukoza tabakaları bulunmaktadır. İnteristisyum, istmus, ampulla ve infundibulum bölümlerinden oluşan fallopi tüplerinin en proksimalindeki interstisyel kısım uterusun muskuler tabakası içine gömülüdür. Diğer kısımları ise broad ligamentin superiorunda mezosalpenks ile örtülüdür. Mezosalpenks altında ise miyosalpenks ve endosalpenks mevcuttur. İçte sirküler, dışta longitudinal düz kas uzanan miyosalpenkste kaslar sürekli ve ritmik olarak kasılırlar. Bu düz kasların kasılma frekansları, ovaryan hormonların siklik salınımları ile ilişkilidir. Endosalpenks mukozasında, silyalı ve sekretuar hücrelerin tabanında tek katlı seyrek lamina propria izlenir. Silya aktivitesi tubal motiliteyi uterus yönüne doğru olacak şekilde belirler. Silya hareketi ve musküler tabaka kontraksiyonu ovum transportunda gerekli olan peristaltizimin en önemli faktörleridir (32, 33). Fallopi

tüplerinin beslenmesi uterin ve ovarian arterin tubal dallarınca gerçekleşir. Venöz ve lenfatik dolaşımlarında yine bu dallara paralel seyreder (34).

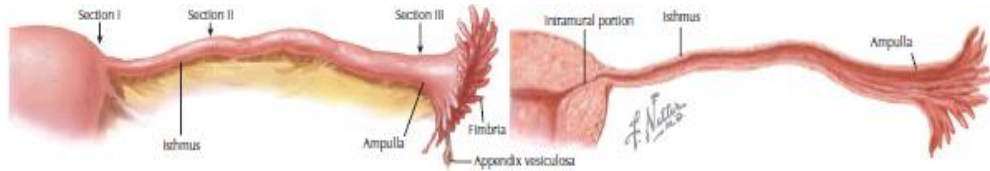
Şekil 2. Kadın Genital Sistem Anatomisi Posterior Görünüm (35).



Şekil 3. Kadın Genital Sistem Anatomisi Anterior Görünüm (35).



Şekil 4. Tubal Kesit Anterior ve Posterior Görünüm (35).



2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans

Ektopik gebelik tüm gebeliklerin % 1-2'sinde görülmektedir (36). Steptoe ve ark. 1976 yılında yaptıkları çalışmada invitro fertilizasyon (IVF) sonrası oluşan gebeliklerin %2-11'ini ektopik gebeliklerin oluşturduğunu yayınlamışlardır (37). 20. yüzyılın ortasından itibaren ektopik gebelik görülme sıklığı artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970 yılında ektopik gebelik görülme oranı 4.5/1000 iken, 1989 yılında 16/1000'e yükselmiş ve yaklaşık 4 kat arttığı bildirmiştir (38). Strandell ve ark. tarafından 1990'ların başında 1000 gebelik başına yaklaşık 20 vaka olarak raporlanmıştır (39). 1991-1993 yılları arasında İngiltere'de ise 1000 gebelikte 9.6 oranında görülürken bu oran 1997-1999 yılları arasında 1000 gebelikte 11.1'e yükselmiştir (40). 1970'li yıllarla karşılaştırıldığında İngiltere'de insidansın yaklaşık 4 kat arttığı saptanırken, mortalite oranlarının %90 azaldığı bildirilmiştir (38, 41).

1980-1984 yılları arasında ise ektopik gebeliğe bağlı mortalite 100000 canlı doğumda 1.15 iken, Stulberg ve ark. 2004-2008 yılları arasında ABD'nin 14 eyaletinde yürüttükleri kapsamlı bir araştırmanın sonucuna göre etkin tanı ve tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle 0.5/100000 canlı doğuma düşmüştür (42). 1990'lı yılların verilerine göre maternal mortalite sebepleri arasında ektopik gebelik ikinci sırada yer almaktadır. Toplam maternal mortalitenin yaklaşık %10'undan sorumludur (43, 44). Günümüzde ektopik gebelikte erken tanı imkanlarının artması sayesinde tedaviye erken dönemde başlanmakta, mortalite ve morbidite oranları azaltılmakta, fertilite açısından konservatif yaklaşımlar uygulanabilmektedir (45).

Ektopik gebelik insidansının artış nedenleri arasında:

1) Cinsel yolla bulaşan hastalıkların artmasına bağlı tubal enfeksiyonların sıklığı ve pelvik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan güncel antibiyotiklerin etkinlikleri (46-48),

2) Tubal patoloji varlığında uygulanan cerrahi metodlar (38),

3) TV-USG kullanımının yaygınlaşması, β -hCG ölçümündeki sensitivite oranlarının artışı, kontraseptif metod kullanımının yaygınlaşması, başarı sağlanamayan tubal sterilizasyon uygulamaları ve ovülasyon indüksiyonu uygulamalarının yaygınlaşması gösterilebilir (41, 49).

İlerleyen yaş ile beraber ektopik gebelik görülme riski artar; risk artışı 35-44 yaşları arasında en yüksektir (50-52). Siyah ırkta olanlarda ise beyaz ırkta olanlara göre tüm yaş gruplarında 1.4 kat fazla bulunmuştur (38). Ayrıca morbidite oranlarının siyah ırkta beyaz ırka göre 6.8 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (53). Ektopik gebelik insidansı mevsimsel farklılar gösterebilir. Nedeni tam açıklanamamakla birlikte haziran ve aralık aylarında; folikül veya oositin olgunlaşma periyotlarının değişkenliği ve fotoperiyodik süreçlerin varlığı nedeni ile ektopik gebelik insidansında artış görülmektedir (54, 55). Bir defa ektopik gebelik geçirenlerin daha sonra başarılı spontan gebelik elde etme oranı %50-85 arasında bulunmuştur (56). İki defa ektopik gebelik geçirme öyküsü olanlarda ise tekrar ektopik gebelik geçirme oranı, bir defa ektopik gebelik öyküsü olanlara kıyasla 10 kat yüksek bulunmuştur (56). Ancak tüm bunlara rağmen günümüzde hastaların büyük bir kısmının hospitalize edilmeden takip ve tedavi edilmesinden kaynaklı olarak kayıt altına alınan vaka sayısı düşmekte olup; ektopik gebeliklerin kesin insidansını belirlemenin mümkün olamayacağı bildirilmiştir (53).

2.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Ektopik gebelik gelişiminde en önemli nedenlerin başında geçirilmiş inflamasyon, enfeksiyon ve tubal cerrahiler sonrasında gelişebilen tubal anatomik hasarlanmalar ya da silier aktivite disfonksiyonuna bağlı tubal peristaltizmin bozulması gelmektedir (18, 57). Ektopik gebeliklerin yaklaşık %95'i fallopi tüpünde gelişir. Fallopi tüpü içerisinde en sık yerleşim %70 oranla ampullada izlenirken istmusa %12, fimbriada %11, interstisyumda (kornual bölge) ise %2 oranında izlenir. Fallopi tüpü dışındaki yerleşimlerin yaklaşık %3'ü ovaryan, %2'si ise servikal veya abdominal yerleşimli ektopik gebeliklerdir (19, 58).

Ektopik gebelik gelişiminde tubal cerrahi öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, in utero dietilstilbesterol (DES) maruziyeti ve pelvik inflamatuvar hastalık (PİD) öyküsü en önemli risk faktörlerindendir (57, 59). Rahim içi araç kullanımı (RİA), bilinen tubal patoloji varlığı, infertilite, YÜT kullanımı, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, sigara öyküsü, abortus öyküsü, ilk koitus yaşı ya da multiple cinsel partner öyküsü de ektopik gebelik risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Ektopik gebelik olgularının

yaklaşık %25-50'sinde risk faktörleri bulunmaktadır. Diğer olgularda ise risk faktörlerinden bağımsız olarak ektopik gebelik gelişimi görülmektedir. Buna rağmen risk faktörlerinin bilinmesi ile erken tanı konulması kolaylaşarak yüksek tedavi başarısı elde edilebileceği unutulmamalıdır. Ektopik gebelik risk faktörleri düşük, orta, yüksek olarak sınıflandırılrsa da olguların etyolojisi incelendiğinde genelde birden fazla risk faktörü beraber görülmektedir. Ektopik gebelik risk faktörlerinin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ektopik Gebelik Risk Faktörleri Tablosu (18, 57, 59, 60).

RİSK SINIFI	ETYOLOJİK FAKTÖRLER	RİSK ORANI
Yüksek	Geçirilmiş Tubal Cerrahi	6 - 11.5
	Tubal Sterilizasyon	3.9 - 19
	RİA;	1.1 - 45
	• Şu an kullanmak	4.2 - 16.4
	• Önceden kullanmış olmak	1.7
	• Levonorgestrelli RİA	4.9
	Ektopik Gebelik Öyküsü	9.3 - 47
	İntrauterin DES Maruziyeti	2.4 - 13
	Tubal Patoloji Varlığı	3.5 - 25
Orta	PID Öyküsü	2.1 - 3
	CYBH (gonore. klamidy)	2.8 - 3.7
	İnfertilite	1.1 - 28
	Mevcut Gebeliğin İVF İle Olması	4 - 9.3
	OKS Kullanımı	1.7 - 4.5
	Sigara;	2.3 - 3.9
	• Önceden içmiş olmak	1.5 - 2.5
	• Aktif içici olmak	1.7 - 3.9
	İlk İlişki Yaşının <18 Olması Multiple Cinsel Partner	1.1 - 4.8
Düşük	Geçirilmiş Pelvik/Abdominal Cerrahi Öyküsü	0.9 - 3.8
	Medikal Olarak İndüklenmiş Abort Öyküsü	2.8
	Spontan Abort Öyküsü	3
	İleri Maternal Yaş	2.9
	Vajinal Duş	1.1 - 3.1
	Geçirilmiş Apendektomi Öyküsü	1.6

2.5.1. Geçirilmiş Tubal Cerrahi

Ektopik gebelik gelişiminde risk faktörleri içerisindeki tüm hastalıklar ve anatomik-fonksiyonel defektler beraber değerlendirildiğinde en yüksek risk daha önce ektopik gebelik geçirmiş ya da tubal cerrahi öyküsü olan hastalarda görülür (18, 57). Tay J. ve ark. yaptığı çalışmaya göre geçirilmiş tubal cerrahi; tuba bütünlüğünü anatomik olarak bozarak, torsiyon yada adezyonlara neden olarak ektopik gebelik riskini en az 5 kat artırır (61). Skjeldestad F. ve ark. ile Sandvei R. ve ark. yaptıkları ayrı ayrı çalışmaların sonucuna göre; geçirilmiş tubal cerrahi, ektopik gebelik nedeni ile yapılmışsa sonrasında yeniden ektopik gebelik gelişme riski 10 kat artar ve ektopik gebeliğin tekrarlama ihtimali %10-27 arasında bir orana yükselir (56, 62). Buna benzer olarak Wallach ve ark. çalışmasında salpingostomi sonrasında ektopik gebelik gelişme riski %7-27 oranları arasında bulunmuştur (63).

2.5.2. Tubal Sterilizasyon

Tubal sterilizasyon sonrası ektopik gebelik gelişimi açısından en yüksek risk ilk 2 yıllık periyottur (64). Peterson ve ark. yaptığı bir çalışmada cerrahi sterilizasyon yönteminlerinden herhangi birisini geçiren kadınların operasyon sonrası 10 yıllık verilerinin tamamı incelendiğinde ektopik gebelik gelişme insidansı 73/1000 olarak bulunmuştur (65). Tubal sterilizasyon sonrası ektopik gebelik gelişme riski en yüksek olan grup operasyonda elektrokoter kullanılanlar iken en az risk klips kullanılan gruptadır. Kullanılan metoda göre değişim göstermekle beraber tubal sterilizasyon sonrasında oluşabilecek gebeliklerin %5-16'sı ektopik gebelik şeklinde oluşabilmektedir (64, 66). Elektrokoter ile yapılan tubal koterizasyonlardan sonra gelişen gebeliklerin %50'si ektopik gebelik olarak gelişirken, halka veya klips kullanılan olgularda gelişen gebeliklerin sadece %10'unda ektopik gebelik gelişimi izlenmiştir (67, 68). Tubal rekanalizasyon ise ektopik gebelik gelişme riskini %3-15 oranında artırır (69, 70). Elektrokoter ile strelize edilen tüpün rekanalizasyonundan sonra ektopik gebelik gelişim oranı %15 iken, halka veya pomeroy yöntemi uygulanmış olanların rekanalizasyonları sonrasında ektopik gebelik gelişim oranı yaklaşık %3'tür (69, 70). Her ne kadar strelizasyon uygulamaları sonrası oluşabilecek başarısızlıklara bağlı ektopik gebelik oranları yüksek olsa da 1995

yılında Mol B. ve ark. yaptıkları meta-analizde sterilizasyon uygulamaları sonrasında ektopik gebeliğin mutlak oranının azaldığı bildirilmiştir (71).

2.5.3. RİA ve Diğer Medikal Kontrasepsiyon Yöntemleri

Kontrasepsiyon yöntemleri gebeliğin her türüne karşı olduğu gibi ektopik gebeliğe karşı da koruyucudur (71). Tüm kontrasepsiyon metodları içerisinde erkek sterilizasyonu ve OKS'ler ektopik gebelik gelişimi açısından en düşük riski taşırlar. Chow WH. ve ark. çalışmasında daha önceki OKS kullanım öyküsünün ektopik gebelik gelişim riskini arttırmadığı bildirilmiştir (72). Buna rağmen Trussel J. ve ark. yaptığı çalışmada, OKS kullanımı sırasında oluşabilecek gebeliklerin %0.5-4'ünde ektopik gebelik gelişme riski olduğu bildirilmiştir (73). Hiçbir kontraseptif yöntem kullanmayanlar ile kıyaslandıklarında, sadece progesteron içeren preparat kullananların; ektopik gebelik dahil tüm gebelik çeşitlerinin gelişimine karşı kontrasepsiyon altında oldukları görülmüştür. Ancak olası gebelik durumunda ‘‘minipill’’ kullananlarda ektopik gebelik oranı % 4-10; ‘‘norplant’’ kullananlarda % 30 civarında bulunmuştur. Kondom veya diyafram kullanımının ise ektopik gebelik riskini artırmadığı bildirilmiştir (73).

Kontrasepsiyon açısından önemli diğer bir konu ise acil kontrasepsiyondur. Teoride acil kontrasepsiyonda kullanılan progesteron içeren ajanlar tubal motiliteyi azaltıcı etkileri ile ektopik implantasyona neden olabilirler. Ancak Jian Z. ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada, acil kontrasepsiyon için progesteron içeren ajan kullanımının ektopik gebelik riskini artırmadığı bildirilmiştir (74). Bakırlı RİA kullananlarda oluşabilecek gebeliklerin % 4'ünde ektopik gebelik gelişme ihtimali var iken progesteronlu RİA kullananlarda bu oran %17' dir (75, 76). Bakırlı RİA kullananlarda levonergesterollü RİA kullananlara kıyasla ektopik gebelik riskinin düşük olmasının nedeninin; bakırlı RİA' ların sperm ve oositler üzerinde sitotoksik etkinlik göstererek fertilizasyonu önlemeleri olabileceği bildirilmiştir (76). Yapılan bir çalışmada RİA kullanım süresi ile tubal ektopik gebelik riski arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (77). Backman ve ark. tarafından 2004 yılında yayınlanan, 17360 kadının dahil edildiği bir çalışmada, levonorgesterollü RİA

kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde toplam gebelik oranı 5/1000 olarak bulunmuş; bu gebeliklerin %50'sinin ektopik gebelik olduğu bildirilmiştir (78).

2.5.4. Ektopik Gebelik Öyküsü

Cheng Li ve ark. tarafından 2015 yılında 2411 ektopik gebelik hastası ve 2416 normal gebeliğe sahip kontrol grubunun bulunduğu bir çalışmada, daha önceki tedavi şekli ve sonucuna göre değişmekle birlikte geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olan kadınlarda yeniden ektopik gebelik gelişme ihtimalinin 3-8 kat arttığı bildirilmiştir (79). Skjeldestad ve ark. yaptığı bir çalışmada ise iki kez dış gebelik öyküsü bulunan bir kadının sonraki bir gebeliğinde dış gebelik gelişme riskinin 10 kat arttığı bildirilmiştir (56). Bir başka çalışmada ise bu hastalarda ektopik gebelik oranı %30 olarak bildirilmiştir (80).

Farquhar ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, ektopik gebelik tedavisinde konservatif medikal tedavi ya da salpenjektomi uygulanmış olan hastaların daha sonraki intrauterin gebelik gelişim oranı birbirine benzer şekilde %40 oranında bulunmuş, bu hastalarda ektopik gebelik görülme oranı ise %4-28 (ortalama %15) olarak bildirilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda tedavide metotreksat alanlar ile salpenjektomi uygulananların daha sonraki sonuçları incelendiğinde ektopik gebelik oluşumu açısından her iki grubun risk oranları benzer olarak bildirilmiştir (81, 82).

2.5.5. In Utero Dietilstilbesterol Maruziyeti

DES'e maruziyet sonrası kadınlarda kısa ve kıvrımlı tüpler, obstrükte olmuş fimbrialar ve paratubal kist gelişimi gibi tubal patolojiler izlenmiştir (83). Hoover RN. ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada, "in utero dietilstilbesterol" maruziyet öyküsü olan kadınlarda, DES'in sebep olduğu patolojik tüp morfolojisi ve olası fimbrial disfonksiyon nedeniyle ektopik gebelik riski 4 kat fazla bulunmuştur (84). Buna benzer olarak Kaufman RH. ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, intrauterin dönemde DES'e maruz kalanlarda ektopik gebelik riski 5 kat artmış olarak bulunmuştur (85).

2.5.6. Tubal Patoloji Varlığı

Bouyer J. ve ark.'nın 2003 yılında yayınlanan, 1993-2000 yılları arasında Fransa'da 803 ektopik gebelik hastası ve ektopik gebeliği olmayan kontrol grubu kadınlar üzerinde yürüttükleri bir çalışmaya göre; gösterilmiş tubal patolojisi olan kadınlarda ektopik gebelik riski en az 3 kat artmaktadır (18). Bilinen tubal patolojilerin varlığı rekonstruktif tubal cerrahi girişimlerin oranını artırmaktadır. Audebert A. ve ark., 2014 yılında 434 vaka içeren bir çalışmada, konjenital anomali nedeniyle ya da tubal sterilizasyon sonrası rekanalizasyonu sağlamak amacıyla yapılan tuboplasti gibi rekonstruktif operasyonların ardından ektopik gebelik görülme oranı % 3 ile %30 arasında değişen oranlarda bulmuşlardır. Bu aralığın bu denli geniş olmasının nedeninin tubal hasarın evresinin hastalar arasında değişkenlik göstermesi, klamidyal enfeksiyon eşlik edip etmemesi ya da sigara kullanımının olup olmamasına bağlı olduğu bildirilmiştir (86).

2.5.7. Multiple Cinsel Partner Ve Erken Yaşta Koitus

Erken yaşta koitus öyküsü (18 yaşından küçüklerde) ve multiple cinsel partner varlığı, artmış pelvik enfeksiyon riski nedeni ile ektopik gebelik gelişimi riskini artırdığı bildirilmiştir (87-89). Shaw JLV. ve ark. 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada; erken yaşta koitus ve multiple cinsel partner varlığında görülme oranı artan klamidya enfeksiyonlarının, blastokistin tubalara implante olmasını kolaylaştıran bir protein olan PROKR2'nin üretimini artırdığı gösterilmiştir (90).

2.5.8. Pelvik Enfeksiyon

Pelvik enflamasyon ve enfeksiyonların parsiyel tubal obstrüksiyona neden olarak ya da farklı şekillerde tubal hasara yol açarak ektopik gebelik insidansında artışa yol açabileceği bildirilmiştir (91). Bir tubal enfeksiyon atağı sonrası oluşacak bir gebeliğin ektopik gebelik olarak gelişme oranı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (18, 92). Ektopik gebelik nedeni ile yapılan salpenjektomilerin histopatolojik sonuçlarının %90'ında inflamatuvar değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (93, 94). Salpenjitte endosalpenks hasara uğrar, tubal lümen iç kısmında adezyonlar oluşur ve

silier hareketler bozulur; yapılan bir çalışmada, bu mekanizma nedeniyle fertilize ovumun kaviteye ilerleyişinin engellenerek hastalarda ektopik gebelik riskinin artabileceği bildirilmiştir (95). Salpenjit öyküsü varlığında ektopik gebelik riskinin yaklaşık 4 kat arttığı gösterilmiştir (51). Kutluay L. ve ark., 1994 yılında , kronik salpenjitte ektopik gebelik riskinin 6 kat yükseldiğini bildirilmişlerdir (96).

Yapılan çalışmalarda; Klamidyal enfeksiyonların tanısında kullanılan serolojik testler sayesinde, ektopik gebelik ve klamidyal enfeksiyonlar arasında ciddi bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (97). Chow W-H. ve ark. tarafından yapılan araştırmada, tubal ektopik gebeliklerin yaklaşık %7-30'unda kültürde klamidya üretildiği bildirilmiştir (72). Hillis SD. ve ark. ise, rekürren klamidya enfeksiyonları sonrasında ektopik gebelik gelişme oranını; ikinci rekürrenslerde %2.1, üç veya daha fazla rekürrens olanlarda %4.5 bildirmişlerdir (98). Klamidyal enfeksiyon taramaları ve tedavileri ektopik gebelik etyolojisinde önemli bir yere sahip gibi görünmektedir.

2.5.9. İnfertilite

İnfertilitenin ektopik gebelik riskini 2 kat artırdığı bildirilmiştir (59). Yapılan çalışmalarda, infertil kadınlarda ektopik gebelik riskini artıran temel nedenin; infertil hasta grubunda sık rastlanılan hidrosalpenks ya da diğer tubal patolojiler olabileceği bildirilmiştir (39, 46). Yapılan diğer çalışmalarda öncekilere benzer şekilde, infertil hasta grubunda artmış ektopik gebelik insidansının temel nedeninin; infertilite etyolojisinde rol oynayan tubal patolojiler olabileceği bildirilmiştir (18, 79). Yapılan iki ayrı çalışmada birbirine benzer şekilde, HSG (histerosalpingografi) ya da operatif metodlar ile tubal patolojisi olmadığı kanıtlanan infertil kadınlarda; ovulasyon indüksiyonunda gondotropin kullanılan grubun ektopik gebelik riski göreceli olarak artmış bulunurken, klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu yapılanlarda ektopik gebelik riskinin 2 kat arttığı bildirilmiştir (99, 100). Coste ve ark. tarafından yapılan çalışmada, infertil çiftlerde YÜT sonuçları değerlendirilmiş; gelişen klinik gebeliklerde ektopik gebelik oranının %2.2 olduğu bildirilmiştir (101).

Lavy G. ve ark., infertilite nedeni luteal faz defekti olan hastalarda YÜT sonrası ektopik gebelik görülme oranlarını; infertilite nedeni anovulasyon olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca IVF ve gamet intrafallopiyan transferi (GIFT)'nin ektopik gebelik riskini artırdığını da belirtmektedirler (102). Steptoe P. ve ark., 1976 yılında, literatürdeki ilk başarılı IVF uygulamasında ektopik gebelik geliştiğini bildirilmişlerdir (37). Bir diğer çalışmada, IVF uygulamasının tubal ektopik gebeliğe ek olarak heterotopik gebelik insidansında da artışa neden olduğu bildirilmiştir (103). Yapılan çalışmalarda IVF uygulanan hastaların tubal implantasyon bölgesinde güçlü olarak E-Kadherin molekülü belirlenmiştir. Kesin kanıt oluşturmamakla birlikte E-Kadherin molekülünün artmış ektopik gebelik riskinden sorumlu faktörlerden birisi olabileceği öne sürülmüştür (104, 105). Nazari A. ve ark., IVF hastalarında teknik olarak derin fundal transferin; midkaviter transfere göre daha fazla ektopik gebelik riski oluşturduğunu öne sürmüşlerdir (100). Amerika Birleşik Devletleri'nde 550000'in üzerinde IVF gebelik kaydını inceleyen retrospektif bir çalışmada; 2001 yılında ektopik gebelik oranının %2; 2011 yılında ise düşüş göstererek %1.6 olduğu bildirilmiştir (106).

2.5.10. Abdominal-Pelvik Cerrahi Öyküsü

Peritubal bölgeye yakın yapılan girişimler nedeniyle peritubal skarlaşmaya neden olan geçirilmiş abdominal-pelvik cerrahilerin, ektopik gebelik riskini düşük seviyede artırdığı bildirilmiştir (107, 108). Ayrıca ektopik gebelik hastalarının büyük çoğunluğunda abdominal cerrahi öyküsü mevcut olduğu bulunmuştur (72). Ancak bazı çalışmalarda sezaryen doğum (C/S), over cerrahisi, rüptüre olmamış apendektomi gibi tubaları doğrudan içermeyen pelvik veya abdominal cerrahilerin mevcut ektopik gebelik riskini artırmadığı bildirilmiştir (63, 109, 110). Literatürde bu konu ile ilgili kesinleşmiş bir veri bulunmamakta ve tartışmalar devam etmektedir.

2.5.11. Sigara

Kronik nikotin maruziyetinin kannabionid reseptörler üzerine etki ederek tubal disfonksiyona neden olabileceği bildirilmiştir (111). Tharaux-Deneux C. ve

ark., sigaranın ovulasyonu geciktirdiği, immüniteyi zayıflatarak pelvik enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu ve tubal motilite üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğunu bildirmişlerdir (112). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, sigaranın doğrudan silier fonksiyon ve düz kas kasılmasına etki ederek oosit-kumulus kompleksinin toplanmasını ve embriyo transportunu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür (72, 107). Bouyer J. ve ark., sigara içme öyküsü olan kadınlarda doza bağımlı bir şekilde ektopik gebelik riskinin 2-3 kat artabileceğini öne sürmüşlerdir (18). Saraiya M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise günde bir paketten fazla sigara içenlerde ektopik gebelik riskinin 3-4 kat arttığı bildirilmiştir (113).

2.5.12. İleri Maternal Yaş

Ektopik gebelik için ileri maternal yaşın tek başına bir risk faktörü olabileceği görüşü hakimdir (114). İlerleyen yaşa bağlı olarak azalan östrojen seviyeleri sebebiyle tubalarda miyoelektriksel aktivite azalır. Pulkkinen M.O. ve ark tarafından yapılan çalışmada, perimenopozal dönemdeki ektopik gebelik insidans artışına bu mekanizmanın neden olduğu öne sürülmüştür (32). Yaş artışı ile beraber ektopik gebelik riski artar, en yüksek riskin 35-44 yaş arasındaki kadınlarda olduğu düşünülmektedir (115). Storeide O. ve ark., ortalama 35 yaşındaki kadınlarda ektopik gebelik oranının %4.1 olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise daha genç kadınlara kıyasla, 35 yaş ve üzerindeki kadınlarda ektopik gebelik riskinin yaklaşık 8 kat yükseldiği bildirilmiştir (116). Goldner T.E. ve ark., 15-25 yaş arası kadınlara kıyasla; 35-44 yaş arasındaki kadınlarda ektopik gebelik gelişme riskini 3 kat yüksek olarak değerlendirmişlerdir (38).

2.5.13. Vajinal Duş

Vajinal duş ektopik gebelik riskini artıran faktörler arasındadır (117, 118). Ankum W.M. ve ark. tarafından yapılan araştırmada, düzenli vajinal duşun asendan enfeksiyonlara yatkınlık oluşturarak ektopik gebelik riskini 1.1-3 kat oranında arttırdığı öne sürülmüştür (59).

2.5.14. Geçirilmiş Abortuslar

Shoup D. ve ark., ektopik gebelik riski ve spontan abortus öyküleri arasında kanıta dayalı bir ilişki bulunamadığını bildirmişlerdir (119). Ancak bazı çalışmalarda tekrarlayan spontan abortuslarda ektopik gebelik riskinin 2-4 kat arttığı bildirilmiştir. Aynı araştırmacıların, komplikasyonsuz elektif abortusların uygulandıkları gestasyonel hafta ya da yapılan işlem sayısından bağımsız olarak ektopik gebelik riskini artırmadığını düşündükleri anlaşılmaktadır (120, 121). Ancak Kalandidi ve ark., yasadışı abortus sıklığının fazla görüldüğü bölgelerde; işlem sonrası enfeksiyon sıklığı ve abortus için uygulanan prosedürlerdeki hatalar nedeni ile ektopik gebelik riskinin 10 kat arttığını öne sürmüşlerdir (121).

2.6. Ektopik Gebeliklerde Patofizyoloji ve Histolojik Bulgular

Ektopik gebeliğin oluşum mekanizması net olarak ortaya konulamamakla beraber var olan en yaygın görüşler; tubal lümende fertilize ovumun uterusu doğru hareketi esnasında embriyo hasarı oluşması ya da önceden var olan tubal patolojiler sonucunda oluştuğudur (122). Fallopi tüpünün lümeninde gösterilen koryonik villuslar (Şekil 5), tubal ektopik gebeliğin patognomonik bulgusudur (26, 89). Fallopi tüpünde submukozanın olmayışı sonucunda fertilize ovum hızlı trofoblastik aktivite ile epitel boyunca kolayca penetre olabilir, kas dokusunu invaze edebilir. Bu durum sonucunda lümende trofoblastlar ve komşu doku arasında maternal kan birikerek hematosalpenks gelişebilir. Bu olgularda hematosalpenkse bağlı mavimsi renk ile karakterize bir röfle izlenir (52). Ancak ektopik gebeliklerde kanama genellikle ekstraluminal olarak gerçekleşir. Ayrıca fimbrial ucu çevreleyen fimbrial hematoma da izlenebilmektedir. Ektopik gebeliklerin tamamına yakınında hemoperitoneum mevcut olsada tubal rüptür gelişmedikçe bu tablo cul-de-sac ile sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, olguların 2/3 'ünde fertilize ovumun makroskopik veya mikroskopik olarak izlenebildiği bildirilmiştir (104).

Genellikle tubal ektopik gebeliğin seyrinde, gebeliğin yaklaşık olarak 8. haftasında embriyo; fimbrial uçtan abort edilebilir, involusyona uğrayabilir ya da tubal rüptür gerçekleşebilir (123). Bu involüsyonlar ya da tubal abortlar sonrasında

pelviste kronik inflamatuvar süreçler gelişebilir ve süreç tubal hasarlanma ile sonuçlanabilir. Ampullar ektopik gebeliklerin %50'sinde trofoblastik proliferasyon tuba lümeninin tamamını tutar fakat kas tabakası sağlam kalır, istmik yerleşimli ektopik gebeliklerde ise lümenin hem içi hem de dışı tutulduğu için tubal duvarlarda daha fazla hasar oluşmaktadır. Yani ektopik gebeliğin anatomik lokalizasyonu da tubal hasarlanma derecesini değiştirebildiği anlaşılmaktadır (124).

Salpenjektomi uygulanan ektopik gebeliklerin cerrahi spesman sonuçlarının %90'ını kronik salpenjit oluşturmaktadır ve bu normalden 6 kat yüksek bir orandır. Kronik salpenjitin histolojisinde disfonksiyone plika tabakası nedeni ile tubal duvara infiltre olmuş plazma hücreleri ve lenfositler izlenmektedir. Buna benzer akut ve kronik inflamatuvar süreçlerin tubal hasara neden olarak ektopik gebelik gelişimine zemin hazırladığı bildirilmiştir (96). Rekürren klamidy enfeksiyonlarında gelişen lümen içi inflamasyona sekonder fibrin birikimi sonucunda tubada skar oluşumuna neden olan kronik inflamatuvar süreçler gelişirken; endotoksin üreten *Neisseria Gonoreae* enfeksiyonlarında pelvik enfeksiyonun kliniği oldukça progresif ve akut olarak değerlendirilmiştir (125). Etiyolojisi tam bilinmemekle beraber, gelişiminde adenomyozis veya düşük olasılıkla enflamasyon benzeri süreçlerin rol aldığı düşünülen "Salpingitis istmica nodosa" (SİN); tubal epitelin myosalpinkse yer değiştirmesi ve gerçek divertikül oluşturması sonucu gelişen non-inflamatuvar, patolojik bir tanımlamadır (126). Normalde daha düşük oranlarda görülmesine rağmen tubal gebeliklerde SİN'in yaklaşık %10 oranında görüldüğü anlaşılmaktadır (127).

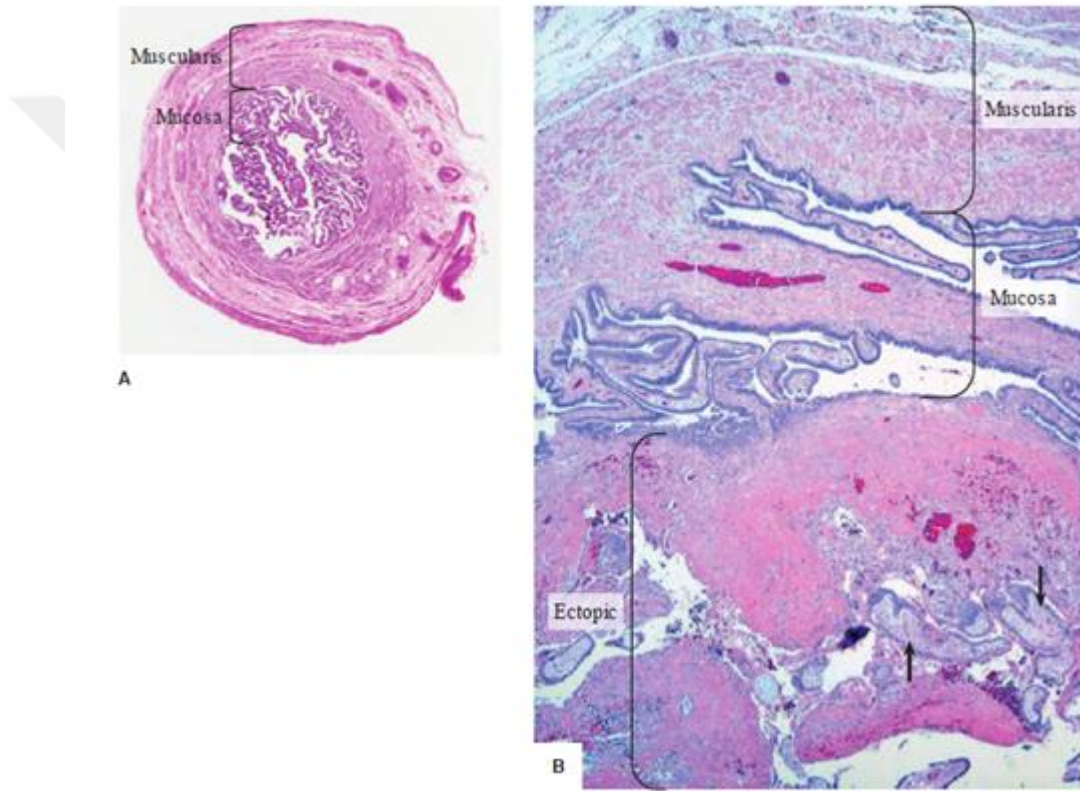
Endometrial hücrelerde düzensiz ve hiperkromatik geniş nukleuslar bulunan Arias-Stella reaksiyonunda, histolojik olarak hipersekretuar endometrial glandların fokal hiperplazisi mevcuttur. Arias-Stella reaksiyonu ektopik gebeliklere özgü olmayan nonspesifik bir bulgudur. Arias-stella reaksiyonunun ektopik gebeliklerde %25-30 oranında görülür (128). Arias-Stella reaksiyonunun normal gebeliklerde, OKS kullananlarda ya da Klomifen Sitrat tedavisi almış kadınlarda da görülebileceği bildirilmiştir (124). Lopez H.B. ve ark., ektopik gebeliklerde endometriyum örneklemesinde Arias-Stella reaksiyonu dışında, desidual reaksiyon (%42), sekretuar

endometriyum (%22), proliferatif endometriyumun da (%12) görülebileceğini bildirmişlerdir (129). Ektopik gebeliklerde oluşmuş olan bu desidual tabakanın zaman içerisinde parçalanması ile bazen kesik kesik bazense şiddetli kanamalar gerçekleşebileceği bildirilmiştir (130).

Şekil 5. Normal Fallopi Tüpü ve Ektopik Gebelik İzlenen Fallopi Tüpü (131).

A. Normal Fallopi Tüpü,

B. Ektopik Gebelik İzlenen Fallopi Tüpü; Oklar Koryon Villusları İşaretlemektedir.



2.7. Ektopik Gebeliklerin Belirti ve Bulguları

Ektopik gebelikler erken gebelik haftalarında genelde asemptomatiktirler. Ektopik gebeliğe ait bilinen risk faktörleri var olan hastalar bu nedenle daha dikkatli değerlendirilmelidirler. Semptomlar genelde ektopik gebeliğin lokalizasyonuna göre değişiklik gösterebilir. 1. trimesterde en yaygın belirti triadı amenoreik dönem, sonrasında gelişen vajinal kanama ve karın ağrısıdır. Olguların ancak %50'sinde bu belirtilerin birlikteliği görülmektedir (132). Tek başına karın ağrısı ise en sık görülen

semptom olup olguların %90'ında görülür. Ancak karın ağrısının vasfı hastadan hastaya değişik özellikler gösterir ve patognomik bir formu yoktur.

Tuba rüptürü istmik bölgede yerleşen ektopik gebeliklerde 6 ile 8. haftalar arasında, ampuller bölgede yerleşen ektopik gebeliklerde 8 ile 12. haftalar arasında görülebilmektedir. İnterstisyel bölge yerleşimli ektopik gebelikler ise tubal gebelikler arasında en geç rüptüre olanlardır ve sıklıkla gebeliğin 12 ile 16. haftaları arasında rüptüre oldukları anlaşılmıştır. Non-tubal ektopik gebelerde ise bulgular daha geç ortaya çıkabilmektedir. Rüptür öncesi süreçte ağrı çok şiddetli ve lokalize iken rüptürle birlikte ağrı kısmen azalabilir ve tüm batına yayılabilir.

Semptomlar genelde son adet tarihinden yaklaşık 6-8 hafta sonra başlamaktadır. Belirti ve bulguların şiddeti tubal rüptür varlığı ya da intraperitoneal kanama miktarına göre farklılıklar gösterebilir. Normal gebeliklerde görülen meme hassasiyeti, sık idrara çıkma, bulantı gibi belirtiler de bulgular arasında olabilir, ancak normal gebeliklere kıyasla bu belirtiler genelde daha geç haftalarda görülmüşlerdir (59).

Fizik muayenede özellikle pelvik bölge oldukça ağrılıdır. Bazen muayene esnasında iyatrojenik olarak rüptürlerin gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bazı hastalarda rüptür sonrası batın içi kanamadan kaynaklanan hemoperitonyum ve buna bağlı olarak diyafram altında frenik sinir irritasyonu gelişebilir. Bu hastalarda omuz ve sırt ağrısı da bulguların arasına eklenebilir. Rüptüre olguların 3/4'ünde servikal muayene ile artış gösteren abdominal ve pelvik hassasiyet mevcuttur. Tüm olguların yaklaşık 1/3'ünde ise bimanuel muayane ile ağrılı adneksiyel kitle palpe edilebilsede bu bulgunun yokluğu tanıyı dışlamak için yeterli değildir (133). Karın ağrısı olan fertil dönem hastalarında hatırlanması gereken ve çok nadir görülen bir diğer tablo ise histerektomi sonrası gelişebilen ektopik gebeliklerdir (134).

Ektopik gebelik hastalarının %50-80'inde vajinal kanama görülmektedir görülür. Ancak ektopik gebeliklere özgü patognomik bir vajinal kanama paterni bulunmamaktadır. Vajinal kanama lekelenme kanaması ya da aktif kanama şeklinde

olabilir. Erken haftalarda amenore hastaların %75-95'inde görülen bir bulgudur. Ancak bazı hastalarda ara kanamalar menstruel siklus kanaması ile karıştırıldığı için hastalar anemnezlerinde amenore tariflemeyebilir. Bu nedenle vajinal kanama ve karın ağrısı şikayeti olan üreme çağındaki kadınlarda aksi ispatlanana dek ektopik gebelik hastalığı araştırılmalıdır (135). Ancak bu belirtilerin diğer jinekolojik hastalıklarda da ortaya çıkabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ateş, ektopik gebeliğin bilinen bulguları arasında değildir. 38 °C ve üzeri ateş varlığında enfeksiyonun ana kaynağı araştırılmalıdır. Ancak ektopik odağın rüptürü sonrasında batın içi kanamaya bağlı olarak ateş yüksekliği gelişebilmektedir. Hipovolemik şok veya senkop ise tanısı gecikmiş olgularda ortaya çıkabilecek ciddi bulgulardır.

2.8. Ektopik Gebelikte Tanı Yöntemleri

Ektopik gebelik tanısı için hastaların anemnezi alınır, jinekolojik muayeneyi de içeren fizik muayane yapılır, ultrasonografi, β -hCG seviyesi ve diğer ek laboratuvar belirteçleri ve ek radyolojik görüntüleme metodları (MR vb.) ile birlikte küretaj ya da laparoskopik gözlem gibi girişimsel işlemler de tanıya yönelik olarak uygulanabilmektedir. Ektopik gebeliğin tanısı sıklıkla fizik muayene sonrası, β -hCG seviyesi ve TV-USG'nin birlikte kullanılması ile konulabilmektedir (136). Teknolojik gelişimler, risk faktörlerinin günümüzde geçmişe kıyasla daha iyi belirlenebilmiş olması, hızlı ve güvenilir hormon tetkiklerinin yapılabiliyor olması gibi nedenler ile ektopik gebelik tanısı kolaylaşmış olsa da ilk muayenede hastaların %50'sine yakın bir kısmına tanı konulamadığı belirtilmektedir (137). Ektopik gebelik tanı yöntemleri ilerleyen kısımlarda açıklanmaktadır.

2.8.1. Anamnez

Anemnezde hasta yaşı, gebelik öyküsü, geçirilmiş operasyonlar, sistemik hastalıklar, ilaç kullanım öyküsü, son adet tarihi, vajinal kanama, karın ağrısı, daha önce ektopik gebelik öyküsü bulunup bulunmadığı, infertilite öyküsü bulunup bulunmadığı, varsa kullanılan kontrasepsiyon yöntemi ve IVF öyküsü de dahil olmak üzere risk faktörlerinin tamamı sorgulanmalıdır.

Job-Spira N. ve ark. tarafından 1999 yılında Fransa’da yapılan bir çalışmada, ektopik gebeliklerde anemnezde var olduğunda rüptür riskini artıran dört faktör bulunmuştur (138). Bu araştırmanın sonucunda ulaşılan faktörler sırasıyla; daha önce hiç kontrasepsiyon metodu kullanmamış olmak, infertilite ya da tuba hasarın var olması, ovulasyon indüksiyonu denenmiş olunması, başvuru anında β -hCG düzeyinin >10.000 IU/L olması olarak belirtilmiştir. Ancak hastaların %50'sinden fazlasında anemnezde ektopik gebeliğin bilinen risk faktörlerinin bulunmayabileceği ve tubal rüptür gelişene dek asemptomatik bir dönemin görülebileceği bir başka çalışmanın sonuçları arasında bildirilmiştir (139).

2.8.2. Fizik Muayene ve Jinekolojik Muayene

İlk olarak hastanın genel durumu değerlendirilmelidir. Vital bulgular ile hemodinamik stabilite değerlendirilir, abdominopelvik muayene ile beraber jinekolojik muayene yapılır. Semptomatik hastaların %80-95’inde karın ağrısı mevcuttur. Abdominal muayenede; hassasiyet, defans, rebound veya distansiyon olup olmadığına bakılır. Oskültasyonda barsak sesleri azalmış veya kaybolmuş olarak bulunabilir. Hastaların %25’inde pelvis muayenesinde uterusun normal gebeliğe benzer şekilde hafifçe büyüdüğü, normal gebelik haftasına göre bu büyümenin daha düşük oranlarda olduğu bildirilmiştir (140, 141). Pelvik muayenede uterus ektopik gebelik kitlesi nedeniyle bir tarafa itilmiş şekilde palpe edilebilir. Bimanuel muayenede genelde uterus posterolateraline lokalize, hassas bir adneksiyal kitle palpe edilebileceği belirtilmektedir. (142, 143). Bunlara ek olarak; vajinal kanama varlığını, miktarını, vasfını ve kaynağını belirleyebilmek amacıyla spekulum muayenesi de yapılmalıdır. Spekulum muayenesinde servikal hassasiyet varlığı rüptüre olmuş veya olmak üzere olan ektopik gebelik varlığını düşündürmelidir. Pelvik muayenede akut batın bulgularıda aynı şekilde rüptüre ektopik gebelik varlığını düşündüren bir diğer fizik muayene bulgusudur.

2.8.3. Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi

Normalde intrakaviter gebelik kesesi; β -hCG 6000 IU/L seviyelerinde iken abdominal USG’de, 1500-2500 IU/L seviyelerinde ise TV-USG’de saptanabilmektedir (144). TV-USG, gebelik lokalizasyonun belirlenmesinde en yararlı yöntem olarak belirtilmiştir ve normal bir gebeliğin yaklaşık 4. haftasında gestasyonel kese TV-USG’de belirlenebilmektedir (145, 146). Ektopik gebelik tanısında TV-USG, tek başına tanı koydurabilecek güçte bir yöntem olarak gösterilmektedir. Ancak β -hCG değerinin TV-USG için ayırt edici değerlere (1500 IU/L) ulaşmadığı olgularda, tek başına TV-USG ile olguların 2/3’üne tanı konulamadığı bildirilmiştir (48). β -hCG değerinin ayırt edici değer üzerinde olduğu olgularda ise; TV-USG ile yapılan sonografik izlemi zorlaştıracak (myom, hemoraji vb.) etkenlere bağlı olarak intrauterin bir gebeliğin bile vizüalize edilemeyeceği belirtilmektedir (147). Doppler ultrasonografi, TV-USG duyarlılığını artırarak anatomik görüntülere fizyolojik bilgilerin eklenmesini sağlar ve sonografik yorumu güçlendirir. Gebelikten kaynaklanan kanlanma artışı nedeniyle doppler ultrasonografide odak ve çevresi ‘‘warm’’ (sıcak) izlenir. Tubal ektopik gebelikler ve korpus luteum kistinde de var olan bu bulguya ‘‘alev halkası’’ adı verilmiştir. Odak olduğundan şüphe edilen dokunun doppler ile incelenerek psödosaktan ya da over kistinden ayırt edilebileceği bildirilmiştir (148).

Gestasyonel kese gelişimini sürdürdükçe içerisinde önce yolk sak belirir, daha sonra fetal kalp atımı oluşmuş embriyo görülür. Ektopik gebeliklerde normal gestasyonel keseyi taklit eden psödosak görülme oranı yaklaşık %20 bulunmuştur (149). Psödosak görüntüsü yüksek olasılıkla desidual dokunun kavite içerisine kanaması ve desidual artıklardan kaynaklanmaktadır. TV-USG görüntülemesinde sağlıklı gestasyonel kesenin aksine psödosak, desidual tabakaya gömülme kavitenin orta hattına yerleşme eğilimi göstermektedir. Psödosak ve sağlıklı gestasyonel kese ayırımındaki en somut sonografik gösterge, psödosakta çift desidual halka yapısının var olmayışıdır. Ancak intrauterin gebelik tanısında; sağlıklı

gestasyonel kese içinde yolk sak oluşumunun gözlenmesi, çift desidual halka bulgusundan daha üstün bir belirteç olarak gösterilmektedir (150). TV-USG'de yolk sak varlığı, sağlıklı intrakaviter gestasyonel bir kese içerisinde sıklıkla 5. gestasyonel haftada görülebilmektedir (151). İntrakaviter fetal kardiyak aktivite varlığı ise intrauterin gebeliğin kesin kanıtı olarak varsayılmaktadır. Yinede heterotropik gebelik ihtimali hiçbir zaman göz ardı edilmemelidir.

Tubal ektopik gebeliklerin en sık ultrasonografi bulgusu; ektopik gebelik hastalarının % 89 ile %100'ünde belirlenebilen, over dışı adneksiyal kitle varlığı olarak bildirilmiştir (152-154). Toplam 2216 hastanın dahil edildiği, adneksiyel kitlelerin sonografik olarak değerlendirildiği bir metaanalizde, basit kistik lezyon ya da overden kaynaklı diğer lezyonları olan hasta grubu haricindeki 565 adet hastada ektopik gebelik teşhis edilmiş; bu hasta grubu içerisinde tubal ektopik gebelik tanısında ultrasonografik değerlendirmenin %84 duyarlılık, %99 özgüllük oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Yine aynı araştırmanın sonuçları arasında, tubada fetal kardiyak aktivite gösteren gebelik materyalinin görüntülenmesinin tubal gebelik açısından %100 spesifik olduğu fakat tanısız duyarlılığının düşük olduğu vurgulanmıştır (155). Ultrasonografide ekstrauterin bir gestasyonel kese içerisinde yolk sak, embriyo ve fetal kardiyak aktivite belirlenmesi halinde ektopik gebelik tanısının kesinleşebileceği, bu astalara cerrahi planlaması yapılmasının daha uygun olacağı bildirilmiştir (156, 157).

Ödemli, bitişik, iki proliferatif faz endometrium tabakasından oluşan trilaminar endometrial görünüm ektopik gebelik tanısında %94 spesifiteye ve %38 sensiviteye sahip bir diğer sonografik bulgu olarak gösterilmektedir (158). Endometrial kalınlık ve ektopik gebelik arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmasa da yapılan bir çalışmada, endometrial kalınlığı 8 mm ve altında olan olgularda intrauterin gebelik gelişimi izlenmediği bildirilmiştir (159).

Yapılan çalışmalarda, douglasta serbest mayi varlığının ektopik gebelik ile ilişkili bir bulgu olabileceği, ancak ektopik gebelik rüptürünün kesin ve güvenilir bir göstergesi olamayacağı bildirilmiştir (160, 161). Nyberg D. ve ark.tarafından yapılan

çalışmada, douglasta serbest sıvı izlenen hastalarda beraberinde adneksiyal kitle saptanmasının ektopik gebelik tanısı için yüksek belirleyicilikte olduğu bulunmuştur (162). TV-USG ile douglasta, 50 ml ve üzerindeki sıvı miktarları tespit edilebilmektedir. Batın içerisindeki kanama miktarının belirlenmesinde ise transabdominal ultrasonografi ile sağ üst kadranın değerlendirilmesi oldukça önemli bir yöntemdir. Parakolik alanda veya morison boşluğunda serbest sıvı izlenmesi, batın içi kanama miktarının 400-700 ml'den daha fazla olduğunu düşündürmektedir (163, 164).

TV-USG'nin, ektopik gebelik tanısında L/S ya da küretaj ihtiyacını azalttığı; tubal rüptür görülme sıklığı veya intraoperatif kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmadığı bildirilmiştir (165). Hemodinamik açıdan stabil hastalar ektopik gebelik teşhisi doğrulanana kadar β -hCG ölçümleri ve ultrasonografi ile takip edilebilir. Ancak 300 ml üzerinde olduğu düşünülen batın içi mayi varlığında ya da hemodinamik açıdan unstabil bir hastada tanı kesinleşmeyi beklemeden acil cerrahi müdahale yapmak uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

MR Görüntüleme

MR görüntüleme, ektopik gebelik tanısında faydalı olabileceği düşünülerek önceki zamanlarda denenmiş bir yöntemdir. Ancak ektopik gebelik tanısı için günümüzde nadir olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada MR görüntülemenin, ektopik gebelikten kaynaklanan yeni gelişimli hematoma alanını belirlemede %96 hassasiyete sahip olduğu; tanıda rutin kullanımı açısından daha fazla çalışma yapılması gerektiği bildirilmiştir (166). Ayrıca MR görüntülemenin, tuba dışındaki ektopik gebeliklerin lokalizasyonunu belirlemek amacıyla da kullanılabilecek nitelikte, hassas bir görüntüleme yöntemi olduğu değerlendirilmiştir (167).

2.8.4. Tanıda Girişimsel Yöntemler

Dilatasyon-Küretaj

Küretaj materyalinde trofoblastik doku gösterilmesi, intrauterin gebeliğin kesin tanısını koydurur. Küretajın tanısasal bir yöntem olarak kullanılması sağlıklı intrauterin gebeliklerin sonlandırılmasına yol açabileceği için tanısasal küretaj kararı alınırken oldukça dikkatli olunmalıdır. Ayrıca küretaj uygulaması intrauterin adezyonlara neden olabilmektedir. İntra uterin gebeliğin dışlandığı hastalarda, lokal anestezi altında aspirasyon küretaj kullanımı; yaygın olarak tercih edilen bir uygulama yöntemidir. Yapılan bazı çalışmalarda, pipel kullanılarak alınan biyopsilerin duyarlılık oranlarının; keskin küret kullanılarak alınan biyopsilere göre daha düşük duyarlılıkta olduğu saptanmıştır. Pipel ile alınan biyopsilerin duyarlılığı %30-60 oranları arasında bulunmuştur (168, 169).

Ektopik gebelikte metotreksat tedavisi başlanması için küretaj materyalinde trofoblastik doku ayrımı yapılması gerektiği bildirilmiştir (170, 171). Klinisyen tanıyı hızlandırmak için küretaj materyalini serum fizyolojik ile dolu bir kaba koyarak karar vermeye çalışabilir. Küretaj materyali desidual tabakadan oluşuyor ise serum fizyolojik içinde yüzmeyen ancak koryonik villuslar serum fizyolojik içerisinde dantelsi eğretili otu görüntüsü verirler ve yüzerler. Bu tekniğin duyarlılığı %78.3 ve özgüllüğü %98.4 olarak bildirilmiştir (172-174). Serum fizyolojik içerisinde yüzdürme tekniği kesin sonuç vermediği için histolojik doğrulama ya da seri β -hCG takipleri yapılması gerektiği aşikardır. Normalde ışık mikroskopisi ile belirlenemeyen intermediate trofoblastların tespiti için immunositokimyasal boyama teknikleri de geliştirilmiştir (175).

Gebelik materyali veya koryonik villuslar, elektif intrauterin gebelik küretajlarının %50'sinde makroskopik olarak izlenebilir, %30'unda ise tanı histopatolojik olarak kesinleştirilebilir. Koryonik villuslar, gebeliğin elektif olarak sonlandırıldığı küretaj örneklerinin % 20'sinde histopatolojik olarak tespit edilememiştir. Bundan dolayı aksi ispatlanana kadar bu hastaların %20'sinde dış gebelik ayırıcı tanısı araştırılmalı ve hastalar takip edilmelidir (172). Oldukça nadir

bir hasta grubunda, hastada ektopik gebelik var olsa bile; küretaj materyalinde koryonik villus saptanabileceği bildirilmiştir (176). Ayrıca endometriumda progesteron etkisi ile oluşan Arias-Stella reaksiyonu; ektopik gebeliklerin %15-30'unda görülebilen, non-spesifik histopatolojik bir bulgudur.

β -hCG'si ayırt edici değerin üzerinde olan ancak TV-USG'de intrauterin gebelik kesesi görülmeyen, serum progesteron düzeyleri 5 ng/ml'den daha az düzeyde tespit edilen, β -hCG takiplerinde düzenli artış izlenmeyen ya da plato izlenen hastalara dilatasyon küretaj yapılması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bazı çalışmalar, β -hCG'si ayırt edici değerin altında olan ve takiplerde ikiye katlanma oranının düşük olduğu kadınlara tanısız küretaj yapılmasını uygun bulmuşlardır (177, 178). Bu hastaların yaklaşık %30'una yolunda gitmeyen intrauterin gebelik, %70'ine ise ektopik gebelik tanısı konulduğu bildirilmiştir (178, 179). Küretaj sonrasında da seri β -hCG ölçümlerine devam edilmesi gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada, ektopik gebelik olduğu bilinmeden küretaj yapılan hastalarda β -hCG düzeyinin plato çizebileceği ya da düzensiz olarak yükselebileceği bildirilmiştir (180). Ekstrauterin aktive trofoblastik dokulardan β -hCG salınımının devam etmesinin bu duruma neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca küretaj materyalinin histopatolojik sonuçları ile klinik tanı uyum göstermez ise yine serum β -hCG düzeylerinin takibine devam etmek uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. İntrauterin bir gebeliğin küretajından sonra ertesi gün bakılan β -hCG seviyesi en az %15 oranında azalmış bulunmalıdır (181). Küretaj sonrası 8-12 saat içinde β -hCG düzeyleri %15'den fazla azalmaz ise ektopik gebelik ihtimalinin yükseldiği bildirilmiştir (139). Ayrıca küretaj sonrası 12-24 saat içinde bakılan β -hCG değeri %15'den fazla düşmez ve plato çizip artar ise; ekstrauterin trofoblastik aktivite kanıtlanmış olur ve ektopik gebelik tanısı kesinleştirilebilir (180).

Kuldosentez

Kuldosentez; vajinal fornixin posteriorundan transvajinal olarak yerleştirilen 18-20 numaralı spinal iğne ile douglas boşluğuna ulaşılması ve bu bölgeden sıvı aspirasyonu yapılması esasına dayanan bir yöntemdir. Aspirasyon mayisi hemorajik

içerikten oluşuyor ise hastada hemoperitoneum varlığı düşünülür. Kuldosentez aspiratında hemorajik mayi izlenen bir hastada eş zamanlı β -hCG pozitifliği de mevcut ise hemoperitoneumun en olası nedeni ektopik gebeliktir. Her ne kadar ektopik gebelik hastalarının %70-90'ında kuldosentezde hemoperitoneum bulgusu mevcut olsada; bu hastaların ancak %50'sinde tubal rüptür mevcut olduğu bulunmuştur (182). Hemoperitoneum tablosuna ektopik gebelik dışında; over kist rüptürü, spontan abortus, devam eden menstruasyon ya da retrograd menstruasyon, endometriozis veya barsak patolojileri neden olabilir. Batın içi hemorajisi olmayan veya hemorajik mayi miktarı aspirasyon ile tespit edilemeyecek kadar az olan hastalara ek olarak geçirilmiş pelvik cerrahilere sekonder douglası oblitere olmuş hastalarda kuldosentez yanlış negatif sonuç vererek ektopik gebelik tanısının gözden kaçmasına neden olabilir. Yapılan bir çalışmada, kuldosentezin hemoperitoneum tanısında sensivite ve spesifite oranı %85-90, pozitif prediktif değeri %80-95 aralığında bulunmuştur (183).

Kuldosentez yöntemi günümüzde invaziv bir girişim olması nedeni ile geçmişe oranla oldukça nadir tercih edilmektedir. Kuldosentez ihtiyacını ortadan kaldıran nedenlerin başında ultrasonografik metodların yaygınlaşması ile intraabdominal sıvı varlığı tespitinin oldukça kolaylaşması gelmektedir (184). Tarihsel süreçte önemi göz ardı edilemeyecek olan kuldosentez uygulamasının, günümüzde yerini TV-USG'ye bıraktığı anlaşılmaktadır (182, 185).

Laparoskopi

Ektopik gebelik tanısında altın standart kabul edilen laparoskopik gözlem, tanısal amaçlı olarak nadiren kullanılmaktadır. Laparoskopi tanı koydurmasının yanında batın içi organların ve pelvik anatomik yapıların değerlendirilmesine de olanak sağlar. Laparoskopik olarak ektopik odak izlenen olgularda cerrahi olarak odak eksize edilmelidir. Ancak ektopik gebelik tanısını diğer girişimsel olmayan tanısal yöntemler ile kesinleştirmenin, hastaları anestezi ve cerrahiye bağlı risklerden koruyabileceği, fertilité yönünden de olumlu sonuçlar meydana getirebileceği bildirilmiştir (139).

2.8.5. Tanıda Serum Belirteçleri

Koryonik Gonadotropin (β -hCG)

Sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan, alfa (α) ortak ünitesi ve beta (β) özgün alt ünitelerine sahip bir glikoprotein olan β -hCG; normal fertilizasyon döngüsünde maternal kan serumunda ovulasyonun 8-10. günlerinde saptanabilmektedir. Daha önce ektopik gebelik öyküsü olan ve yanlış negatif β -hCG seviyelerine sahip nadir bir grup vaka haricinde neredeyse tüm ektopik gebeliklerde β -hCG testi pozitif olarak bulunmuştur (186). Gebeliğin başında sürecin ilerleyişini tayin etmek amacı ile 48-72 saat aralıklarla β -hCG ölçümleri yapılmalıdır. Tek bir β -hCG değerine göre ektopik gebelik ya da normal gebelik ayrımı yapmak mümkün değildir. β -hCG; ovulasyonun tetikçisi olan Luteinleştirici Hormon (LH) pikinden yaklaşık 8-10 gün sonra maternal kan veya idrarda tespit edilebilmektedir. Gebeliğin ilk 6 haftasında (ilk 41 gün) β -hCG artışı düzenlidir, yaklaşık 10. gebelik haftasında artışı yavaşlar ancak ortalama 100000 IU/L seviyesine dek yükselişi devam eder. Sonrasında platosunu çizerek, ikinci ve üçüncü trimesterde ise azalma fazına girerek eğrisini tamamlar (187).

Sağlıklı intrauterin gebeliklerde serumdaki β -hCG değeri yaklaşık 1500 IU/L (çeşitli kaynaklarda 1000-2000 IU/L arasında belirtilmektedir) civarında iken gebelik kesesi kavite içerisinde TV-USG ile vizüalize edilebilir. Transabdominal ultrasonografide ise kavite içerisinde gebelik kesesi, β -hCG düzeyi yaklaşık 6500 IU/L iken tespit edilebilmektedir. Condous G. ve ark.tarafından yapılan çalışmada, β -hCG farklı serum seviyelerinde iken ektopik gebelik tanısında TV-USG'nin önemi belirlenmeye çalışılmış; 1500 IU/L üzerindeki değerlerde β -hCG'nin sonografik duyarlılığı %15.2, özgüllüğü %93.4 bulunmuştur. Aynı araştırmada β -hCG değeri 2000 IU/L üzerinde olduğunda ise sonografik duyarlılığın %10.9, özgüllüğün %95.2 olduğu bildirilmiştir (188). Connolly A. ve ark. tarafından yapılan, ilk trimesterde vajinal kanaması ya da karın ağrısı olan 651 gebe hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada; ortalama β -hCG değerine göre intrauterin gestasyonel kesenin TV-USG ile tespit edilme oranları sırasıyla; 1500 IU/L iken %80, 2000 IU/L iken %91, 3500

IU/L iken %99 olarak bildirilmiştir (189). Normal seyirli intrauterin gebeliklerin %85'inde, gebeliğin ilk 6 haftasında β -hCG her 48 saatte bir en az %66 oranında yükselir. Genelde geçici bir tablo olmakla beraber, hastaların %15'inde normal gebeliğe rağmen β -hCG artışı bu oranların altında bir yükselişle seyredebilir. Yapılan bazı çalışmalarda, intrauterin normal gebeliklerde 48 saat ara ile yapılan seri β -hCG ölçümlerinde; kaydedilmiş en düşük artış oranının %53 olduğu görülmektedir (190, 191). Ancak Morse C.B. ve ark. tarafından 2012 yılında 48 saat ara ile yapılan seri ölçümlerde %35 β -hCG artış oranı baz alınarak yapılan bir çalışmada, intrauterin gebelik teşhisinde bu baz değer ile % 92 duyarlılık, % 94 özgüllük elde edildiği bildirilmiştir (192). Araştırmacılar, ölçümler arasında %5-10 oranında farklılık oluşabileceği için; ölçümlerin aynı merkezde değerlendirilmesinin sonuç güvenilirliğini arttıracaklarını dile getirmişlerdir. Bir çok çalışmada, normalden daha yavaş yükseliş gösteren β -hCG seviyeleri; ektopik gebelik veya yolunda gitmeyen intrauterin gebelik gibi anormal gebeliklerle ilişkili bulunmuştur (191, 193).

Ektopik gebeliklerin tespiti açısından en önemli β -hCG paterni, 48 saat ara ile yapılan ardışık üç ölçümde (7 gün içerisinde) β -hCG seviyesinde plato izlenmesidir. TV-USG'de kavitede normal intrauterin gebelik materyalinin olmaması, kavite düzensizliği olması ve bunlara eş zamanlı ölçülmüş β -hCG değerinin 2000 IU/L üzerinde olması yolunda gitmeyen gebelikler için tanı koydurucu olup; ektopik gebelik tanısı bu hasta grubunda kesin tanı değildir. Seri β -hCG takiplerinde değerlerde düşüş izlenmesi başarısız bir gebeliği düşündürülebilir. β -hCG seviyeleri; bozulmuş gebelik kesesi varlığında, anembriyonik gebeliklerde, tubal abortus olmuş ektopik gebelik olgularında, kimyasal gebeliklerde, spontan rezolüsyona uğramış ektopik gebeliklerde, komplet ya da inkomplet abortus olgularında azalma eğilimindedir. Genellikle komplet abortus olgularında β -hCG düzeyi 48 saatte yaklaşık %50 oranında azalırken, ektopik gebeliklerde düzey normale göre daha yavaş bir şekilde artışını sürdürebilir ya da plato çizebilir (57). Bunlara ek olarak çoğul gebeliklerdeki serum β -hCG değerleri tekil gebeliklere göre daha yüksek düzeylerde iken intrauterin gestasyonel keseler sonografik olarak tespit edilebilmektedir. Çoğul intrauterin gebeliklerde β -hCG düzeyleri takiplerde tekil gebeliklere kıyasla daha fazla yükseliş gösterirler. Çoğul gebelik hastaları

değerlendirilirken bu hususa dikkat edilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde tek bir yüksek β -hCG ölçümü ve sonografik olarak gestasyonel kesenin izlenmediği durumlarda; yanlış tanıların ve girişimlerin uygulanabileceği belirtilmektedir (156, 194). Ektopik gebelik tanısında en temel yaklaşım normal bir intrauterin gebeliğin varlığı ekarte edilmeden tanının kesinleşemeyeceği, tedavi aşamasına geçilemeyeceği yönündedir.

Progesteron Ölçümü

Serum progesteron seviyesinin değişkenliği 5-10. gebelik haftaları arasında minimum oranlarda olduğundan; progesteron düzeyinin bu haftalarda tek bir ölçüm ile değerlendirilmesi yeterlidir. Yapılan bir çalışmada, ektopik gebelik hastalarında sağlıklı intrauterin gebeliği olanlara göre daha düşük serum progesteron düzeyleri tespit edildiği bildirilmiştir (195). Normal ya da anormal gebeliği olan hastalarda serum progesteron düzeylerinin çok geniş aralıkta olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (196). Ancak serum progesteron seviyesi fetal kardiyak aktivite varlığı ya da yokluğunun ayırımında oldukça iyi bir belirteçtir. Mol B.W. ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında; serum progesteron düzeyinin 5 ng/ml ve altında olmasının; çok yüksek spesifite ile canlılığını kaybetmiş gebeliğe işaret ettiği, ancak bu açıdan sensitivitesinin %60 oranında bulunduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmada, serum progesteron düzeyinin 20 ng/ml ve üzerinde olmasının; canlı intrauterin gebeliğe sahip olabilme eşik değeri olabileceği öne sürülmüştür (197). Stovall T.G. ve ark., normal intrauterin gebeliklerin %70'inde; ektopik gebeliklerin ise %1,5'inde serum progesteron düzeyini 25 ng/ml ve üzerinde saptadıklarını; serum progesteron düzeyi yüksek bulunan ektopik gebeliklerin büyük çoğunluğunda fetal kalp atışı tespit ettiklerini bildirmişlerdir (198).

Sonuç olarak, serum progesteron değerleri ektopik gebelik ya da normal gebeliklerin değerlendirilmesinde tanı koydurucu ya da rutin bakılan parametreler arasında değildir. Serum progesteron seviyesinin değerlendirilmesi hastalardaki mevcut klinik bulguları desteklemek açısından yararlıdır. Özellikle β -hCG seviyesi ve TV-USG değerlendirmesi ile tanısı kesinleştirilemeyen olgularda ektopik

gebeliğin tespiti için ek bir parametre olarak serum progesteron düzeyleri kullanılabilir. Serum progesteron düzeyi 5 ng/ml'den az olan hastalarda normal gebelik tanısından uzaklaşılabilceği belirtilmektedir (47, 199).

Östradiol (E2)

Yapılan bir çok çalışmada; intrauterin ya da ekstrauterin, viabl ya da non-viabl gebeliğe sahip hastalarda, E2 değerleri arasında ciddi benzerlikler olduğu görülmüştür (200, 201). Ancak Kuşcu E. ve ark., ektopik gebelik hastalarının E2 düzeyinin intrauterin sağlıklı gebeliği olan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptadıklarını bildirmişlerdir (202). Buna benzer şekilde Guillaume J. ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da ektopik gebeliğe sahip olduğundan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde β -hCG ve TV-USG'ye ek olarak E2 test sonucunun düşük bulunmasının tanıda yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (201). Buna rağmen E2'nin ektopik gebelik tanısında rutin kullanımını destekleyen kapsamlı bir veri bulunamamış olup; yapılan çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlık olduğu görülmektedir. Östrodiol ektopik gebelik tanısı için kullanılan rutin belirteçlerden değildir. Ancak tanı için yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceği görülmektedir.

Kreatinin Kinaz (CK)

Missed abort veya sağlıklı intrauterin gebeliklerle kıyaslandığında; tubal ektopik gebelik hastalarında serum kreatinin kinaz seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (203, 204). Duncan W.C. ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada; serum CK düzeyi için 45 IU/L'lik bir cutt-off değer kabul edildiğinde, ektopik gebelik tanısında %57 duyarlılığa ve %67 spesifikliğe sahip olduğu bildirilmiştir (204). Korhonen J. ve ark., serum CK düzeyleri ile hastaların klinik bulguları ya da β -hCG seviyeleri arasında bir bağ bulunmadığını, ektopik gebelik ve normal gebeliklerde CK seviyelerinin anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (205). Benzer şekilde Plewa M.C. ve ark. tarafından 1998 yılında yapılan bir başka çalışmada, hasta grupları arasında CK değerlerinde önemli bir farklılık bulunmadığı

ve CK'nın ektopik gebeliği tespit etmek için güven vermeyen bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (206). Yapılan çalışmalarda hasta sayılarının yetersiz olması ve sonuçların birbiri ile çelişkili olması nedeni ile serum CK düzeyi ektopik gebelik tanısında kullanılan rutin parametreler arasında yer almamaktadır.

Pregnancy-associated Plazma Protein C (PAPP-C)

Sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan PAPP-C; 2 ng/L ve üzerindeki ölçümlerde gebelik tanısı koydurabilir. Fakat tek başına PAPP-C seviyesi prognostik bir faktör değildir ve ektopik gebelik tanısında yeri yoktur (200).

Relaksin ve Renin

Protein yapıda bir hormon olan Relaksin'in tek üretim kaynağı gebelik korpus luteumudur. Gebeliğin 4. ya da 5. haftasında anne kanında tespit edilebilir, 10. gebelik haftasında en yüksek düzeyine ulaşır ve ilerleyen gebelik haftalarında seviyesi sürekli bir düşüş gösterir (207). Sağlıklı intrauterin gebeliklerde Relaksin, Prorenin ve aktif Renin düzeyleri diğer tüm anormal gebelik çeşitlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Meunier K. Ve ark. tarafından yapılan araştırmada, aktif Renin düzeyi tek bir ölçümde 33 pg/ml'den fazla bulunur ise tanıda ektopik gebeliğin dışlanabileceği bildirilmiştir (208). Ancak yinede bu markerların hiçbirisinin ektopik gebelik tanısında kullanımı rutin değildir ve tanıdaki etkinlikleri net olarak ortaya konulamamıştır.

Alfa-fetoprotein (AFP)

Gebeliğin başında yolk sak kesesinden, ilerleyen haftalarda ise fetal karaciğerden üretilen bir protein olan AFP; ektopik gebeliklerde yüksek serum düzeylerine ulaşabilmektedir. Grosskinsky C ve ark., AFP ile β -hCG, progesteron ve östradiolün birlikte değerlendirilmesinin ektopik gebelik tanısında; spesifitesini %98.5; sensivitesini %94.5 olarak bildirmişlerdir (209). Stabile I. ve ark. tarafından yapılan ve tek başına AFP ölçümü ile ektopik gebelik arasındaki ilişkiyi ele alan bir

çalışmada, ektopik gebelik olduğu histolojik olarak kanıtlanmış 44 hastanın 32'sinde AFP normal değerlerde; salpenjektomi öncesi fetal kardiyak atımı pozitif olan 11 tubal ektopik gebelik olgusunda normal değer anlaşılarak üzerinde; ovaryan ve kornual gebeliği olan diğer 2 hastada ise ortalama değer altında olduğu bildirilmiştir (210). Tek başına AFP ölçümü, değişken sonuçlar sunması nedeni ile ektopik gebelik tanısında rutin parametreler arasında bulunmamaktadır.

C-Reaktif Protein (CRP)

Travma ya da enfeksiyon varlığında artan bir akut faz reaktanı olan CRP; sağlıklı intrauterin gebeliklerin ilk 4 haftasında serumda yüksek düzeylere ulaşabilmektedir. Akut enfeksiyonu olan hastalarda CRP değeri ektopik gebeliği olan hastalara kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunduğundan ayırıcı tanıda enfeksiyon düşünülen olgularda CRP seviyesinin değerlendirilmesi yararlıdır (211). Ektopik gebeliğe zemin hazırlayan pelvik enfeksiyon tablolarında yükselabilen CRP, ektopik gebelik tanısında kullanılan bir belirteç değildir.

CA-125 (Kanser Antijeni-125)

Gebelikte üretim kaynağı belirlenemeyen bir glikoprotein olan CA-125, serumda ilk trimesterde artsada ikinci ve üçüncü trimesterde normal seviyelerinde izlenir. Sadovsky Y. ve ark., son adet tarihinden 2-4 hafta sonra ölçülen CA-125 seviyelerinin sağlıklı intrauterin gebeliklerde ektopik gebeliklerden daha yüksek ya da daha düşük olduğunu ve sonuçların değişken aralıklarda bulunduğunu bildirmişlerdir (212). CA-125'in gebeliğin ilk dönemlerinde arttığı bilinse de, ektopik gebelik tanısında bir serum belirteci olması söz konusu gibi görünmemektedir.

İnhibin-A

Ektopik gebelik hastalarının serum inhibin-A düzeyi viabl ya da non-viabl intrauterin gebelikli hastalara kıyasla daha düşük seviyelerde bulunmuştur (213,

214). Serum inhibin-A düzeyleri ektopik gebelikleri belirlemede tek başına oldukça yetersiz olsada intrauterin gebelikler ile ektopik gebelikleri ayırt etmede bir miktar faydaları olabilmektedir. Fakat β -hCG gibi spesifik ve sensitive olamayacağı için tanıda yeri yoktur (215).

2.8.6. Hemogram Parametreleri

Gebelik maternal hematolojik sistemde çeşitli fizyolojik etkiler meydana getirir. Ancak oluşan bu fizyolojik değişiklikler özellikle gebeliğin son döneminde belirginleşmektedir. Sistemik enflamasyonu öngörebilmek veya tespit etmek hatta bazı durumlarda enflamasyona sekonder gelişen patolojilerin prognozunu belirlemede hemogram parametrelerinin kullanımı denenmiştir (124). Ektopik odaklar enflamatuvar süreçler oluşturabilmektedir. Enflamasyonda doku yıkımı sonucu lökosit cevabı olarak nötrofiller aktive olur ve sayıları artar. Buna sekonder olarak rölatif bir lenfopeni tablosu gelişir. Bu nedenle hemogramda Nötrofil/Lenfosit oranının artması enflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilmektedir (125, 216, 217). Ektopik gebeliklerin hemogram parametreleri arasında sedimentasyon artışı, lökositoz veya hematokrit düşüşü bulunabilir. Bu bulgular atipik laboratuvar bulgularıdır, tanıda ek bir fayda sunmazlar.

2.9. Ektopik Gebelikte Ayırıcı Tanı

Erken gebelik komplikasyonları olan abortus imminens, inkomplet abortus, missed abortus veya hemorajik korpus luteum kisti gibi tablolar ektopik gebelik ile karışabilir (218). Ayrıca akut batına neden olan ya da olmayan pelvik bölgedeki diğer tüm patolojilerde de ektopik gebelik ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Örneğin; idrar yolu enfeksiyonu, dismenore, over torsiyonu, subseroz saplı myomlar, renal kolik, divertikülit ve pelvik tümörler de ektopik gebelik ayırıcı tanıları arasındadır. Ayrıca heterofil antikor pozitifliği ya da proteolitik enzim defekti nedeni ile yanlış pozitif h-CG değerlerine neden olan “Fantom h-CG”, ektopik gebelik tanısı öncesi hatırlanılması gereken önemli bir kavramdır. Glikoprotein yapısı büyük olan bu antikorlar böbreklerden süzülemeyeceği için h-CG düzeyi 1000 IU/L’ den düşük

olan hastalara tanı ve tedavi öncesinde idrarda gebelik testi yapılarak yanlış pozitiflik önlenebilmektedir (49, 219).

2.9.1. Over Torsiyonu

Over kistlerine bağlı ya da spontan olarak gelişebilen over torsiyonu oluşturduğu akut batın tablosundan dolayı ektopik gebelik ayırıcı tanıları arasındadır. Over torsiyonuna eşlik eden bir gebelik yok ise β -hCG sonucu negatif olacaktır. Over torsiyonu TV-USG'de sınırları belirgin adneksiyel kitle olarak vizüalize edilirken, ektopik gebeliklerde adneksiyel kitlenin sınırları genellikle sonografik olarak net değerlendirilememektedir. Buna ek olarak torsiyone overin dopler akımla kanlanması azalmış bulunabileceği, ektopik gebeliğin ise kendine özgü dopler bulgularının olduğu unutulmamalıdır.

2.9.2. Korpus Luteum Kisti

Korpus luteum kistleri ektopik gebelikler ile sıklıkla karışmaktadır. Korpus luteum kistinin seyrinde ektopik gebeliğine benzer şekilde, gecikmiş bir adet döngüsü sonrasında başlayan vajinal kanama ve pelvik ağrı mevcuttur (220). Gebeliktekinin aksine korpus luteum kistlerinde uterus boyutları normal ve kıvamı serttir. Ayrıca hastalarda eşlik eden gebelik yok ise β -hCG değeri negatif olarak beklenilmektedir. Kiste bağlı intraabdominal hemoraji gelişmesi durumunda hasta yakın izlem altında tutulur, hemodinami unstable olması halinde ise opere edilebilir (221).

Sonografik olarak korpus luteum kistlerinin duvarı, salpenksteki ektopik gebelik halesi ya da endometrium dokusu ile kıyaslandığında daha hipekoidtir (222). TV-USG'de hemorajik korpus luteum kistlerinin içi klasik olarak süngerimsi, dantelimsi ya da retiküler bir paternde vizüalize edilir. Ayrıca korpus luteum kisti over parankiminin içerisinde izlenebilirken, ektopik gebelik şüphesini artıran sonografik bulgulardan biriside bilateral over lokalizasyonlarında asimetri belirlenmesidir (147). Normalde TV-USG ile yapılan dopler incelemede adneksiyel

kitle etrafında plasental kan akımı (ateş halkası) ektopik gebelik tanısında yardımcı bir bulgu olmasına rağmen korpus luteum kistlerinde de bu görünüm görülebilir (223). TV-USG esnasında şüpheli adneksiyel odağın ektopik gebelik ve korpus luteum kisti açısından ayırıcı tanısında; kitle önce el ile vajinal prob arasında sabitlenilir. Daha sonra el ile yapılan manüplasyonda overden ayrı olarak yer değiştiren kitle ektopik gebelik lehine iken over ile beraber yer değiştiren kitleler ön planda korpus luteum kisti lehinedir (154).

2.9.3. Akut Apandisit

Akut appendisitte ektopik gebeliklerin aksine pelvik ağrı genellikle adet siklusu ile ilişkisizdir ve periumblikal bölgeden başlayarak batın sağ alt kadrana lokalize olur. Hastaların öyküsünde sıklıkla yeni başlangıçlı bulantı, kusma, subfebril ateş mevcutken laboratuarda lökositöz önemli bir bulgudur. Tabloya eşlik eden herhangi bir gebelik yok ise β -hCG negatif olarak bulunur (139). Ancak β -hCG pozitif ve akut apandisit bulguları olan hastalarda apandisit tablosuna ektopik gebeliğin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda klinik şüphe olması halinde tanıyı kesinleştirmek ve tedaviyi de aynı seansta yapabilmek amacıyla L/S en uygun yaklaşım gibi görünmektedir (224).

2.9.4. Salpenjit

Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısına giren pelvik enfeksiyonlar arasında akut salpenjit, piyosalpenks ya da tubaovaryen abse yer alır. Ektopik gebeliğin aksine, salpenjit olan hastalarda genellikle bilateral pelvik ağrı şikayeti mevcuttur. Ancak ektopik gebeliğe benzer biçimde piyosalpenks ya da hidrosalpenks varlığında bimanuel muayenede servikal hareketlerle artan ağrı ve ele gelen adneksiyel kitle bulunabilir. Ayırıcı tanılarında laboratuvar değerleri önemli bir yer tutar. Salpenjit açısından bakıldığında enfeksiyona özgü bulgulara ek olarak β -hCG negatifliği olması tanıyı kolaylaştırmaktadır (225-227).

2.9.5. Abortus

İntrauterin gebeliğe benzer şekilde abortuslarda ya da ektopik gebeliklerde uterus boyutları artar ve kıvamı yumuşaktır. Abortus hastalarında ektopik gebelikte benzer şekilde bimanuel muayenede adneksial alanda kitle tespit edilebilir, abortus hastalarında bu kitlenin nedeni erken gebelik haftalarında aktif olan korpus luteumdur. Ektopik gebelikte benzer şekilde adneksiyel hassasiyet ya da pelvik ağrı bulgular arasında bulunabilir. Ayırıcı tanıda ektopik gebeliğin aksine abortus hastalarının servikal muayenelerinde dilatasyon veya abort edilen gebelik materyali izlenebilir. Abortus ve ektopik gebeliğin kesin ayırıcı tanısı için seri β -hCG ölçümleri, küretaj ve TV-USG'nin birlikte kullanımı gereklidir. Özellikle inkomplet abortus hastalarında β -hCG seviyeleri düşüş göstermeyebilir ve ektopik gebelikten ayrımı zorlaştırabilir (139).

2.10. Ektopik Gebeliklerin İmplantasyon Lokalizasyonlarına Göre Sınıflandırılması ve Klinik Seyirleri

2.10.1. Tubal Ektopik Gebelikler

Ektopik gebeliklerin en sık yerleşim gösterdiği anatomik lokalizasyon tubalardır ve %95'i tubal yerleşim gösterir. Tubal gebeliklerin ise %70'i ampullada, %12'si istmusta, %11.1'i fimbriyada, %2.4'ü interstisyumda yerleşim gösterir (19, 58). Ramirez N. ve ark., sağ tubada ektopik gebelik gelişiminin daha sık geliştiğini bildirmişlerdir (228). Ampulla ya da fimbriyada yerleşen ektopik gebeliklerde fimbriyal uçtan tubal abortus izlenebilir. Tubal abort materyali peritoneal kavitede yeni bir odak oluşturarak sekonder gelişimli abdominal gebelik oluşturabilir. Abdominal gebelik olgularında bundan dolayı primer ya da sekonder abdominal gebelik ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kronik ektopik gebelik olarak sınıflandırılan tabloda, persiste kalan koryonik villusların intratubal hematoma ait görünüm mevcuttur. Persistan ektopik gebelik olarak sınıflandırılan grupta ise ektopik gebeliğin konservatif cerrahi metod ile tedavisini takiben devam eden trofoblastik aktiviteden bahsedilebilir (19).

2.10.2. Non-Tubal Ektopik Gebelikler

Ovaryan Gebelik

Ektopik gebeliklerin % 0,5-3'lük bölümünü oluşturan ovaryan gebelikler 1/7000 oranında görülmektedir (229, 230). Literatürde daha eski kaynaklara bakıldığında ovaryan ektopik gebelik insidansının 1/40000-1/70000 arasında olduğu görülmektedir (231). Günümüzde görülme sıklığı diğer tüm ektopik gebelik çeşitleri gibi artmıştır. Tubal gebelik risk faktörlerinden olan PID öyküsü, RİA kullanımı öyküsü, infertilite öyküsü ve tekrarlayan ektopik gebelik öyküsü ovaryan gebelik risk faktörleri arasında değildir. Ovaryan gebeliklerin daha çok rastlantısal bir biçimde gelişim gösterdiği düşünülmektedir (232).

Ovaryan ektopik gebelik tanısı Spiegelberg'in 1878 yılında oluşturduğu kriterler ile konulur. Spiegelberg kriterleri şunlardır (233, 234):

1. İpsilateral over ve salpenks ayrı ayrı vizüalize edilmeli ve aynı taraf salpenks intakt olmalıdır.
2. Ektopik gebelik kesesi overde gösterilmelidir.
3. Ektopik gebeliğin uterusla olan bağı ligamentum ovarii proprium ile sağlanmış olmalıdır.
4. Histopatolojik olarak ovaryan doku ve plasenta ilişkisi kanıtlanmalıdır.

Tüm bunlara rağmen ovaryan ektopik gebelik tanısı ancak intraoperatif değerlendirme ile kesinleştirilebilir ve tedavinin temelini ektopik gebelik materyalinin cerrahi eksizyonu oluşturur (235).

İnterstisyel (Kornual) Gebelik

Fallop tüpünün en proksimalinde, interstisyel alana implante olan ve bir kısmı uterus myometriyumuna da invazyon gösteren gebelikler; kornual ya da interstisyel gebelik olarak adlandırılırlar. Ektopik gebeliklerin yaklaşık %2-4'ünü interstisyel (kornual) gebelikler oluşturur (229, 230). Diğer tubal ektopik gebelikler

içerisinde gebelik haftasına göre en geç rüptüre olan gebelik çeşididir. Kornual gebeliğin karakteristik anotomik bulgusu ligamentum rotundumun yapıştığı yerin hemen lateralinde belirgin bir şişlik oluşturmasıdır (230). Kornual gebeliklerde implantasyon kısmen endometriumuda içerdiği için normal intrauterin gebeliklerle ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gerekmektedir. Ultrasonografide gebelik kesesinin eksantrik yerleşimli olması ve implantasyon alanının etrafındaki myometrium tabakasının 5 mm'den ince olması kornual gebeliği intrauterin gebelikten ayırt eden önemli bulgulardır. Risk faktörleri diğer tubal gebeliklerle benzer olmakla beraber ipsilateral tubanın cerrahi olarak eksize edilmiş olması, aynı tarafta kornual gebelik insidansını artıran faktörler arasında spesifik bir faktör olarak göze çarpmaktadır (230).

Tedavisinde medikal veya konservatif cerrahi tedavi uygulamaları kullanılabilir. Tedavi şekline bakılmaksızın, tedaviden sonra oluşabilecek normal gebeliklerde uterus rüptürü riski net ortaya konulamamakla birlikte kornual gebelik sonrasında normal intrauterin gebelik gelişen hastaların izlemleri çok dikkatli yapılmalıdır. Bu olgularda uterus rüptürü riski nedeniyle, doğum şeklinin elektif sezaryen ile yapılması gerektiği de düşünülmektedir.

Abdominal Gebelik

Uterus veya fallopi tüpleri dışında peritoneal boşlukta herhangi bir yere implante olan gebelikler abdominal gebelik olarak adlandırılırlar (36). İnsidansları 1/10000'dir (236). Tüm ektopik gebeliklerin ise yaklaşık %1.4'lük bölümünü abdominal gebelikler oluşturur (236-238). Abdominal gebelik risk faktörleri arasında bulunan PID, multiparite, endometriozis, YÜT ve tubal patolojiler; diğer risk faktörlerine göre abdominal gebelik açısından daha yüksek risk oluşturmaktadırlar (239, 240).

Fertilize ovumun doğrudan periton yüzeylerine ya da batin içi diğer organlara implante olması sonucu "primer abdominal gebelikler" gelişirler. Tubal gebeliklerin tubal abortu ya da rüptürü sonrasında trofoblastik aktivitesini devam ettiren

embriyonun; periton yüzeyleri veya diğer batin içi organlara implantasyonu ile “sekonder abdominal gebelikler” gelişirler (241, 242). Primer abdominal gebelikler sekonder abdominal gebeliklere göre daha nadir görülürler ve Studdiford kriterleri ile tanı alırlar (243). Bu kriterler şunlardır:

1. Sekonder implantasyonu dışlayabilmek için yalnızca peritoneal yüzeye implante olmuş gebelik materyali kanıtlanmalıdır (244).
2. Uteroplasental fistül bulunmamalıdır.
3. Tuba ve overler intakt olmalı ve travma bulgusu izlenmemelidir.

Abdominal gebelikler uterus serozası, broad ligament, posterior cul-de-sac, pelvik yan duvar, omentum, abdominal organlar, büyük pelvik damarlar veya diyafram üzerinde yerleşebilmektedirler (238, 245, 246). Bu farklı yerleşim yerleri nedeni ile abdominal gebeliklerde belirti ve bulgular değişkenlik gösterebilir. Tubal ektopik gebeliklerin tersine, tanı konulmaz ise miadına kadar erişebilirler (Şekil 6). Abdominal gebeliklerde doğum indüksiyonuna anlamlı myometrial yanıt alınamayacaktır. Lamina M.A. ve ark., başarısız indüksiyon gelişen bir grup nadir vakada; gebeliğin ancak bu evresinde abdominal gebelik teşhisi konulduğunu bildirmişlerdir (184). Hastaların şikayetleri arasında ağrılı fetal hareketler, fetal hareketlerin üst abdomende hissedilmesi ya da fetal hareketlerin aniden ortadan kaybolması olabilir. Tubal ektopik gebeliklere kıyasla vajinal kanama daha az sıklıkta olup; devam eden gebeliğe bağlı endometrium proliferasyonu sürdüğü için vajinal kanama görülebilmektedir (247). Bazen plasenta dekolmanı bazen ise maternal kan damarlarının ya da batındaki diğer organların hasarlanması nedeni ile ciddi batin içi hemoraji gelişebilmekte, buna bağlı olarak hastalarda akut batin ve şok tablosu ile kendini gösterebilmektedir (236, 247-250). Özellikle ileri gebelik haftalarına ulaşabilen abdominal gebelikler hayatı tehdit eden kanamalara neden olabilirler (248).

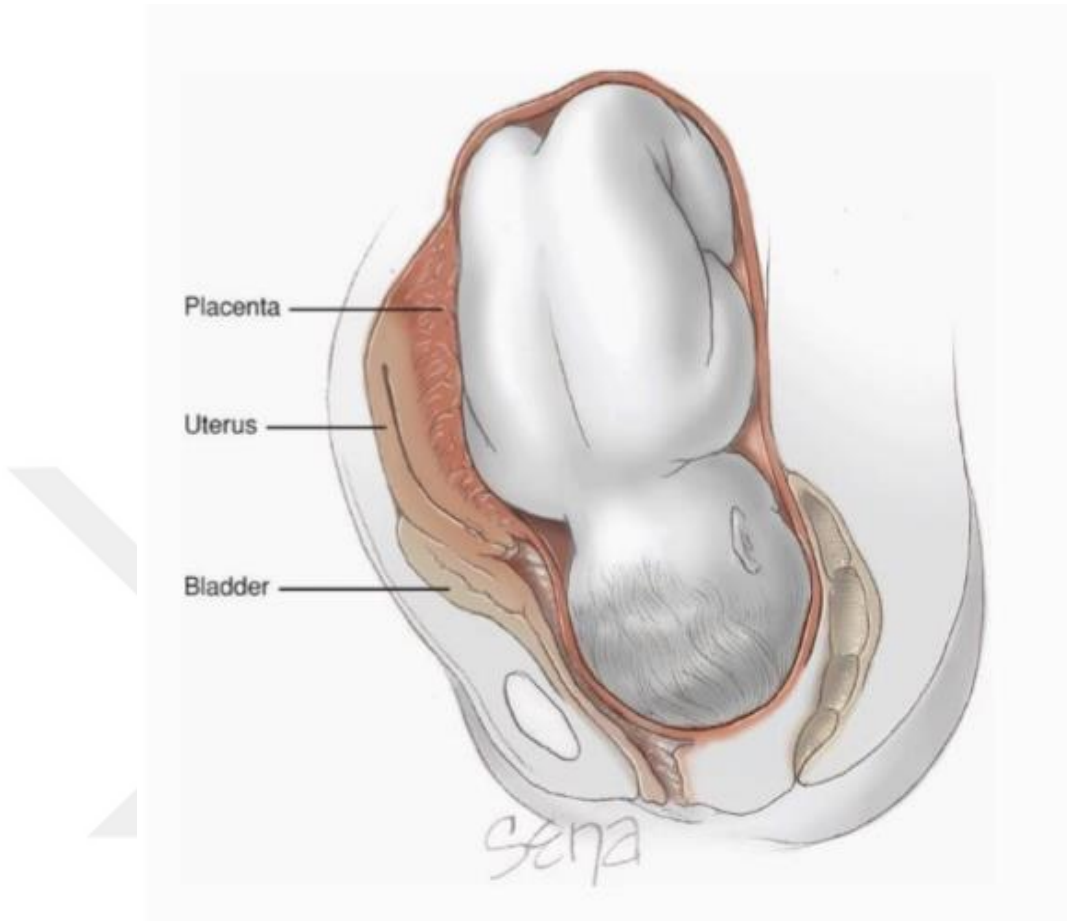
Abdominal gebelik tanısını ultrasonografi ile koymak her zaman mümkün olmasa da tanıda ultrasonografi en etkin yöntemlerden birisidir. Maternal mesane ve fetus arasında miyometrium görülmemesi abdominal gebeliğin klasik ultrasonografi bulgusudur (245). Tanıyı kesinleştirmek, batin içi yapılar ve gebelik arasındaki

ilişkileri ortaya koyabilmek, plasenta ve vasküler yapıların bağlantılarını değerlendirebilmek amacıyla BT ve MR görüntülemenin faydalı olduğu düşünülmektedir (249, 251, 252).

Abdominal gebeliklerin öncelikli tedavi şekli cerrahi müdahaledir. Erken gebelik haftalarında MTX (metotreksat) tedavisinin başarı oranı tubal ektopik gebeliklerin tersine oldukça düşüktür (253). Literatürde fetusun miadına erişebilmesi amacıyla beklenen ve başarılı doğum ile sonuçlanan olgular mevcuttur. Ancak bu olgularda çok yakın maternal izlem yapılması gerektiği ve ciddi komplikasyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır (254).

Abdominal gebeliğin cerrahi operasyonunda oluşabilecek riskler esasen plasentadan kaynaklanmaktadır. Plasentanın içerde bırakılmasını veya çıkarılması gerektiğini savunan görüşler var olsa da her iki metodun birbirine üstünlükleri net olarak ortaya konulamamıştır. Plasenta overlere, uterusu, salpenkensen posterioruna veya ligamentum latum'a yerleşmiş ise cerrahi esnasında çıkarılması önerilmektedir. Ancak plasentanın çıkarılması masif kanamalara neden olabileceğinden temel yaklaşım plasentanın içeride bırakılarak spontan rezolüsyonunu beklemektir. Özellikle plasental invazyon düşünülen olgularda plasenta çıkarılmaya çalışılmamalı, yapışma alanına yakın bir noktadan bağlanılarak batın içerisinde bırakılmalıdır. Ancak batın içerisinde bırakılan plasenta nekrotik bir hal alarak enflamatuar süreçlere ve uzun dönem komplikasyonlarına neden olabilir. İntraplasental vasküler akım kaybına rağmen bu enflamatuar süreçlerin sonucunda hastalarda geç gelişimli batın içi kanama, apse gelişimi, sepsis, bağırsak obstrüksiyonu, üreteral obstrüksiyon, fistülleşme ya da yara yerinin açılması gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (247, 255, 256). Yapılan çalışmalarda abdominal gebeliklerde %20 oranında maternal mortalite, %90 oranında fetal mortalite gelişebileceği bulunmuştur. (245, 257)

Şekil 6. Term Abdominal Gebeliğin Sagital Kesit Görüntüsü (36).



Servikal Gebelik

Ektopik gebeliklerin %1'lik kısmını oluşturan servikal gebeliklerin görülme sıklığı 1/2500-1/18000 arasındadır (258, 259). Servikal gebeliklerin insidansı YÜT sonrası oluşan gebeliklerde daha yüksektir. Karende V.C. ve ark., IVF gebeliklerde %0.1 oranında servikal gebelik geliştiğini, IVF'e bağlı gelişen ektopik gebeliklerin ise %3.7'sinin servikal ektopik gebelik olarak geliştiğini bildirmişlerdir (260). Nadir görülen bir ektopik gebelik çeşiti olan servikal ektopik gebeliklerde implantasyon endoservikal kanal içerisinde gerçekleşir ve trofoblastik aktivite servikal dokularda devamlılık gösterir. Oluşum mekanizması tam bilinmemekle beraber, geçirilmiş uterin veya servikal cerrahi öyküsü ya da serviksi ilgilendiren patolojilerin varlığı

risk faktörleri arasında yer almaktadır (259, 261). Olguların %70'inin öyküsünde geçirilmiş dilatasyon ve küretaj varlığı göze çarpmaktadır (262, 263).

Ektopik gebelikler içerisinde maternal prognozu en ağır olan form servikal gebeliklerdir (264). Amenoreik dönemden sonra görülen ağrısız vajinal kanama servikal gebeliğin en sık semptomudur. Hastaların 1/3'ünden az bir kısmında görülen alt karın ağrısı veya kramplar sıklıkla vajinal kanamanın olduğu tablolara eşlik ederler (259, 261). Ciddi kanama riski olması ve olası histerektomilerin önüne geçilebilmesi amacı ile servikal gebeliklerin erken tanısı oldukça önemlidir ve ayırıcı tanılarında mutlaka spontan abortuslardan ayırt edilmelidirler.

Servikal gebeliklerde histolojik tanı teyiti gerekmemeyle birlikte hastaya histerektomi uygulanması halinde tanı histolojik olarak Rubin kriterleri ile konulabilmektedir. Rubin histolojik tanı kriterleri şunlardır (265):

1. Plasentanın yerleştiği alanda servikal bezler izlenir.
2. Placenta servikse yakın bir yerden tutunur.
3. Placenta total ya da parsiyel olarak uterin damarların giriş yerinden daha aşağıda bulunur.

Servikal gebelik tanısının temelini klinik muayene oluşturmaktadır. Servikal gebelik şüphesi varlığında ilk yapılacak olan muayene pelvik muayenedir fakat bu hastalarda muayene esnasında bimanuel muayene uygulanması önerilmemektedir. TV-USG ise servikal gebeliklere uygulanabilecek güvenli bir tanı yöntemidir. Tanı genelde ultrasonografi bulgularına dayalı olarak konulur ve olguların %87.5'inde bu bulgular tanı için yeterli bulunmuştur (259). Ancak gebelik lokalizasyonunun ultrasonografi ile belirlenemediği durumlarda nadiren de olsa tanı ve tedavi şeklini belirlemek açısından MR görüntüleme kullanılabilmektedir (266). Servikal gebelik tanısı için klinik olarak kullanılan önemli kriterler şunlardır (267, 268):

1. Ultrasonografide serviks genişlemiş, görece olarak uterustan büyüktür ve kum saati şeklinde bir görünüm izlenir.
2. Fetal kardiyak aktivite internal servikal os seviyesinin altında izlenir.
3. TV-USG probu ile gebelik kesesinde sliding bulgusu izlenmemelidir.

4. İnternal servikal os kapalıdır ancak eksternal os açık olabilir.
5. Serviks inspeksiyonda mavi ya da mor renkli olarak izlenir.
6. Servikal manipölasyon sonrası abondan vajinal kanama izlenir.

Hemodinamisi stabil hastaların tedavisinde MTX birinci basamak medikal tedavi olarak kullanılsa da servikal gebeliklerin asıl tedavisi cerrahi yöntemler ile yapılmaktadır. MTX uygulamasını takiben ya da spontan gelişen vajinal kanamalarda dilatasyon ve endoservikal küretaj uygulanır. Hemostaz sağlanması amacı ile uterus kompresyonu, lateral servikal damar ligasyonları, serklaj suturu atılması gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca servikal kanal içerisine Foley kateter yerleştirilmesi ve yaklaşık 30 cc mayi ile şişirilerek hemostaz sağlanılmaya çalışılması gibi yöntemlerde mevcuttur. Tüm bunlara rağmen persistan kanama varlığında uterin arter embolizasyonu da bir diğer tedavi seçeneğidir ancak bu yöntem üçüncü basamak bir önlem sınıfındadır. Uterin arter embolizasyonunun fertilité yeteneği üzerine etkilerinin net olarak ortaya konulmadığı da unutulmamalıdır (269). Tüm önlemlere rağmen kanama kontrol edilemez ise histerektomi; cerrahi prosedürler içerisinde radikal fakat hayat kurtarıcı bir tedavi şeklidir. Ancak gebelik haftası 18 hafta üzerine ulaşmış servikal gebeliklerde histerektominin birinci basamak tedavi olarak kabul edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (270).

Sezaryen Skar Gebeliği

Sezaryen öyküsü olan kadınlarda, geçirilen sezaryen sayısından bağımsız olarak tüm gebeliklerde 1/2000 oranında görülen sezaryen skar gebeliği, sezaryen öyküsü olan kadınlarda görülen ektopik gebeliklerin yaklaşık %6'sını kapsar (271). Sezaryen skar gebeliğinin; fertilize ovumun eski uterin insizyon hattında gelişen skar dokusundan kaynaklı bir mikroskopik defekte implantasyonu ile geliştiği varsayılmaktadır. Bu implantasyon alanının uterin kavite dışında olduğu ve etrafının myometrium ve bağ dokusu ile sarılı olduğu düşünülmektedir (272). Risk faktörleri arasında başta sezaryen olmak üzere, geçirilmiş küretaj, myomektomi, operatif

histeroskopi gibi uterin cerrahiler ve plasentanın elle halas yöntemi ile çıkarılmasının da var olduğu belirtilmektedir (272).

Ayrırcı tanısında öncelikli olarak servikoistmik gebelikler ile ayırt etmek gerekir. Bu ayırım için ultrasonografide kullanılan kriterler şunlardır (272):

1. Mesane şişirilerek bakılan abdominal ultrasonografide intrakaviter gebelik materyali izlenilmemelidir.
2. Servikal kanalda gebelik materyali izlenilmemelidir.
3. Uterus istmusunun anteriorunda gebelik kesesi izlenilmelidir.
4. Gebelik kesesi ve maternal mesane arasında miyometrium dokusu izlenilmemelidir.

Sezaryen skar gebelikleri spontan abortuslar ya da gestasyonel trofoblastik tümörler ile karışabilir. Devam eden spontan abortus varlığında, gebelik kesesi TV-USG ile servikal kanalda izlenilebilir ya da sezaryen skar gebeliğinin aksine Doppler değerlendirilmesinde kese avasküler olarak görüntülenir (273). Bu durumda kesenin implantasyon yerinden ayrıldığı düşünülür ve ayrırcı tanı yapılmış olur. Ayrıca sezaryen skar gebeliğinin aksine spontan düşüklerde serum β -hCG seviyesinde ciddi bir azalma meydana gelecektir. TV-USG'de intrakaviter gebelik materyalinin bulunamadığı durumlarda; yüksek serum β -hCG'si tespit edilir ve miyometrium içerisinde Doppler akımla yüksek oranda vaskülarize bir kitle tespit edilirse, sezaryen skar gebeliği nadiren gestasyonel trofoblastik tümör ile karıştırılabilir (274). Sezaryen skar gebeliği tanısı gebeliğin erken dönemlerinde nispeten kolaydır, ancak hamilelik ilerledikçe tanısız olarak ayırt edilmesi zorlaşır (275).

Sezaryen skar gebelikleri erken tanı konulmaması ve tedavi uygulanmaması halinde ciddi vajinal ve intraabdominal kanamalara yol açarak maternal mortalite ve morbidite riskini artırır. Sezaryen skar gebeliğinin tedavisinde; lokal KCL enjeksiyonu, lokal MTX enjeksiyonu, sistemik MTX tedavisi gibi medikal yöntemler ile dilatasyon küretaj, operatif histeroskopi eşliğinde aspirasyon küretaj, L/S ile skar gebelik eksizyonu, histerotomi ve hatta mecbur kalınan olgularda histerektomi gibi cerrahi yöntemler de kullanılmaktadır (273, 276-280)

Heterotropik Gebelik

İntrakaviter gebelik ve ektopik gebeliğin aynı anda görüldüğü gebelikler heterotropik gebelikler olarak sınıflandırılırlar (281, 282). Spontan gebeliklerde insidansı 1/30000 olarak belirtilse de YÜT kullanım sıklığının artması ile 1/3900 gibi daha yüksek oranlarda görüldüğü tahmin edilmektedir (283, 284). Yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşması ve bu ile gebe kalan hasta sayısının artmasına bağlı olarak heterotropik gebelik insidansının bu hasta grubunda; özellikle ART ile gebe kalanlarda 1/100 oranına kadar yükseldiği bildirilmiştir (285-287). YÜT kullanılanlardaki artan insidansın nedeni olarak, bu hasta grubunda tubal patolojisi olanların zaten yüksek oranda bulunması ya da tedaviye bağlı olarak yükselen östradiol ve progesteron seviyeleri sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca multiple sayıda embriyo transferi gerçekleştirilmesinin de insidansı arttırdığı düşünülmektedir (283, 288, 289). Heterotropik gebelik risk faktörleri arasında, riski en fazla artıran neden YÜT kullanımıdır. Ektopik gebelik risk faktörlerinin tamamına yakını heterotropik gebelik gelişiminde de risk faktörleri arasındadır.

Ayrı ayrı iki ektopik gebeliğe oranla biri intrauterin diğeri ektopik gebelik olan heterotropik gebelik kombinasyonları daha sık görülmektedir (281, 282). Yapılan ultrasonografilerde intrauterin gebelik görülüp, heterotropik gebelik tanısı atlanabilir. Bundan dolayı genellikle heterotropik gebelik hastalarının tanısı, tek başına tubal ektopik gebeliği olan hastalarınkine göre daha geç konulmaktadır. Hassiakos D. ve ark. tarafından yapılan çalışmada, IVF uygulaması sonrası gebe kalan hastalarda 16. gebelik haftasında bile heterotropik gebeliklerin tespit edildiği olguların bulunduğu bildirilmiştir (290). Yine bu nedenlerden dolayı, Barrenetxea G. ve ark., heterotropik gebelik hastalarında başvuru esnasında rüptür insidansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (291). Canlı intrauterin gebeliği olan ve karın ağrısı şikayeti ile gelen olgularda, ultrasonografide batında serbest sıvı ve adneksiyel kitle tespit edilmesi durumunda ayırıcı tanıda heterotropik gebelikler akla gelmelidir. Bu hasta grubunda tanı zorluğu sadece ultrasonografi ile sınırlı değildir. β -hCG takipleri de normal gebeliğe benzer şekilde bulgular vereciğinden, heterotropik gebelik tanısı zorlaşabilir ve gecikebilir. Tanı koymada altın standart olan yöntem, kavite dışındaki

gebeliğin cerrahi metodlar (L/S ya da Laparatomi) ile gösterilmesidir. Hemodinamik açıdan stabil ve heterotropik gebelik şüphesi olan olgularda laparaskopi; açık cerrahi yöntemlere kıyasla daha az girişimsel bir metod olması, intrauterin gebeliğe ait riskleri en aza indirmesi, tanı konulmasına ek olarak cerrahi tedavi imkanını da sağlayabilmesi nedeni ile en uygun yöntem olarak öne sürülmüştür (292).

Canlı intrauterin gebeliklerin varlığında MTX gibi sistemik medikal tedaviler kontrendike kabul edilir (292). Ancak rüptüre olmamış, hemodinamisi stabil olgularda KCL ve hiperosmolar glikozun ultrasonografi eşliğinde tubal gestasyonel keseye lokal enjeksiyonu; intrauterin gebeliğe düşük toksisitede olmaları, yüksek terapötik etkinlikleri ve uygulanan salpenkste kalıcı hasar oluşturmamalarının düşünülmesi nedeni ile etkin medikal tedavi yöntemlerindendir (293, 294). Buna rağmen heterotropik gebeliklerin tedavisinde temel yaklaşım ektopik odağın cerrahi eksizyonudur. Hemodinamik olarak stabil hastalarda ön planda laparoskopik yaklaşım uygulanabilir. Salpenjektomi heterotropik gebelikte standart cerrahi prosedürdür ve özellikle hemodinamik olarak unstabil, rüptür bulguları olan hastalarda ilk tedavi seçeneğidir (291, 295). Bu olgularda, salpenjektomi sonrası intrauterin gebelikler normal seyrine devam edebilmektedir (292).

Intraligamenter Gebelik

Intraligamenter gebelikler tubal gebeliklere sekonder gelişirler. Tubal gebelikteki fertilize ovum trofoblastik penetrasyon sayesinde tuba serozasına, mezosalpenkse ilerler ve broad ligamanın katmanları arasında ikincil bir implantasyon gerçekleştirir. Retroperitoneal boşluk ile endometriyal kavite arasında fistül bulunması durumunda da intraligamenter gebelikler gelişebilirler (296). Intraligamenter gebeliklerin ektopik gebelikler arasındaki insidansı 1/245 iken, tüm gebeliklerdeki insidansı 1/49000 ile 1/184000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (297). Risk faktörleri, tanı ve tedavi basamakları yönünden tubal ve abdominal gebeliklere benzerdirler. Abdominal gebeliğe benzer biçim ve nadirlikte olarak, canlı doğum ile sonuçlanan intraligamenter gebelik vakaları da bildirilmiştir (298, 299).

Histerektomi Sonrası Gelişen Gebelik

Supraservikal histerektomiler sonrasında intraperitoneal sperm geçişine neden olabilecek servikal kanal varlığı nedeniyle veya fertilize ovumun, perioperatif dönemde fallop tüpüne implantasyonu ile histerektomi sonrasında da ektopik gebelik gelişebilmektedir. Total histerektomi sonrasında ise spermin mukozal vajinal bir defektten intraperitoneal geçiş ile ektopik gebelik gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. (281, 300). Donald L. ve ark., 1895 yılından 2010 yılına kadar dünya literatüründe toplamda 56 adet post-histerektomik ektopik gebelik olgusu olduğunu bildirmişlerdir (134).

Multiple Ektopik Gebelikler

Çoğul ektopik gebelikler birden fazla bölge ve sayıdaki ektopik gebeliğin bir arada bulunduğu birleşimlerdir. Çok nadir görülmektedirler. Ektopik gebelikler içerisinde bilateral ektopik gebelik görülme sıklığı 1/725 ile 1/1580 oranları arasındadır (301). YÜT kullanımının artışına bağlı olarak görülme sıklıkları artmıştır. Risk faktörleri diğer ektopik gebeliklerdekine benzemekle beraber YÜT kullanımı riski en fazla artıran faktör olarak göze çarpmaktadır (302). José F. ve ark., bilateral tubal gebeliği olan 242 hastanın yaklaşık %50'sinin YÜT kullanımı sonucunda gebe kaldıklarını bildirmişlerdir (303). Ayrıca Olsen M.E. tarafından 1994 yılında yayınlanan vaka sunumunda, öyküsünde tek taraflı kornual rezeksiyon olan ve IVF uygulaması sonrası gebe kalan bir hastada multiple ektopik gebelik geliştiği bildirilmiştir (304). Phupong V. ve ark. tarafından 2002 yılında yayınlanan vaka sunumunda ise bilateral tubal sterilizasyon öyküsü olan bir kadına rüptüre ektopik gebelik ön tanısı ile yapılan bilateral salpenjektomi sonucunun bilateral tubal ektopik gebelik olarak raporlandığı bildirilmiştir (305). Multiple ektopik gebeliklerin tedavisi gebelik lokalizasyonlarına göre değişim göstermekle beraber aynı yerlerdeki diğer ektopik gebeliklerle benzerlik göstermektedir (304, 306).

2.10.3. Sınıflandırma Dışı Gebelikler

Rudimenter Horn Gebeliği

Rudimente horn gebelikleri ektopik gebelik sınıflamasına alınmaz. Rudimente uterin hornda veya bikornuat uterusun herhangi bir hornunda gelişen intrauterin bir gebelik çeşitidir. Bu gebelik çeşitinde uterus rüptürü riskinin yüksek olduğu unutulmamalı ve izlemler buna göre planlanmalıdır.

Angular Gebelik

Ektopik gebelik sınıflamasına girmeyen angular gebelik, interstisyel ektopik gebeliklerden ayırt edilmesi gereken ve klinik seyiri farklı olan intrauterin bir gebelik çeşitidir (271, 307). İnterstisyel gebeliklerin aksine angular gebeliklerde yerleşim yeri round ligamanının medialidir (230, 232). Angular gebelikler proksimal tubal ostiuma bitişik şekilde intrakaviter yerleşim gösterirler. Laparoskopik ya da laparatomik inspeksiyonda round ligamanının superolaterale doğru itilmiş olduğu görülür. Bu gebelik çeşitinde uterin rüptür gelişimi oldukça nadir oranlarda bildirilmiştir (307).

2.10.4. Ektopik Gebeliklerin Klinik Seyri

Spontan Rezolüsyon

Ektopik gebeliklerin bir bölümü spontan rezolüsyon veya komplikasyonsuz tubal abortus sonucu ek bir tedaviye gerek olmadan düzelebilir. Yao M. ve ark, tubal ektopik gebelik hastalarının %20'sinin spontan rezolüsyon sonucu iyileştiğini bildirmişlerdir (308). Spontan rezolüsyon hastalarının takibi β -hCG seviyelerinin değerlendirilmesine ek olarak TV-USG takipleri ile yapılır. Ancak β -hCG düşüşüne rağmen bu hastalarda rüptür riskinin devam etmesi, dikkate değer bir durum olarak görünmektedir (180, 309).

Persiste Ektopik Gebelik

Günümüzde ektopik gebelik tedavisinde konservatif cerrahi metodların ya da medikal tedavi yöntemlerinin kullanılma sıklığı giderek artmaktadır. Ektopik gebelik nedeni ile konservatif cerrahi tedavi yöntemlerinden ‘salpingostomi’, ‘milking’ gibi teknikler uygulanan hastalarda cerrahi sırasında tam olarak eksize edilemeyen aktif trofoblastik dokular nedeni ile persiste ektopik gebeliklerin geliştiği düşünülmektedir (310, 311). Persiste ektopik gebelik gelişme ihtimali; tedavide kullanılan cerrahi yöntem, başlangıç β -hCG seviyesi, gebelik haftası ve ektopik odağın boyutu gibi risk faktörlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (312, 313). Persiste ektopik gebelik insidansının % 4-15 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (4).

Konservatif cerrahi yöntem ile tedavi edilen ektopik gebelik hastalarında β -hCG negatifleşinceye kadar izlem yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda tedavi sonrası β -hCG platosu izleniyor ise tanı persiste ektopik gebelik olmalıdır. Ancak persiste ektopik gebelik tanısında en uygun yöntemin ne olduğuna henüz karar verilememiştir. Spandorfer S.D. ve ark. persistan ektopik gebelik riskini öngörebilmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, preoperatif bakılan β -hCG düzeyi operasyon sonrası ilk gün %50 ve üzerinde bir düşüş gösterir ise; postoperatif tedavi başarısızlığının ilk 9 gün içinde gelişmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu gruptaki hastalarda postoperatif 1. gün bakılan β -hCG’den 1 hafta sonra yeniden β -hCG kontrolü yapılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada postoperatif 1. gün β -hCG düzeyi %50’den az düşüş gösterirse tedavi başarısızlığının ilk hafta içinde 3.5 kat arttığı öne sürülmüş ve hastalara daha yakın izlem yapılması önerilmiştir (314). Vermesh M. ve ark., operasyon sonrası 6. gün itibariyle üçer gün ara ile β -hCG ve progesteron düzeyi takibinin persistan ektopik gebelik riskini öngörmede en uygun metod olabileceğini öne sürmüşlerdir (315). Graczykowski J.W. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, konservatif cerrahi ya da medikal tedavi sonrasında arta kalan ve aktivitesine devam eden trofoblastik dokunun proliferasyonuna bağlı olarak hastaların %3-20’sinde tubal rüptür geliştiği bildirilmiştir (316). Tulandi T. ve ark., persiste ektopik gebelik hastalarına yapılan

izlemlerde β -hCG konsantrasyonları düşük ya da düşme eğiliminde olsa bile tubal rüptür gelişebileceğini bildirmişlerdir (317). Bu nedenle konservatif tedaviler sonrasında izlemlerde β -hCG değerleri düşse dahi karın ağrısı şikayeti varlığında ayırıcı tanıları arasında tubal rüptür mutlaka akla gelmelidir.

Persiste ektopik gebelik hastalarının tedavisinde hastaların hemodinamik olarak stabil ya da unstabil olmalarına göre medikal veya cerrahi tedaviler tercih edilebilmektedir (313, 318). Ancak temel yaklaşım hastaları persistan ektopik gebelik gelişiminden korumak yönünde olmalıdır. Graczykowski J.W. ve D.R. Mishell Jr., ektopik gebelik kesesi 2 cm'nin altında olan ve salpingostomi uygulanan hastalara, operasyon esnasında odak sınırlarının net belirlenememesi ve odak eksizyonunun zor olması nedeni ile; postoperatif dönemde gelişebilecek persiste ektopik gebelik ihtimaline karşın profilaktik tek doz metotreksat uygulaması yapıldığını bildirmişlerdir. Bu hasta grubunda postoperatif dönemde persiste ektopik gebelik görülme insidansının azaldığı ve tedavi sonrası takip süresinin kısaldığı bildirilmiştir (319).

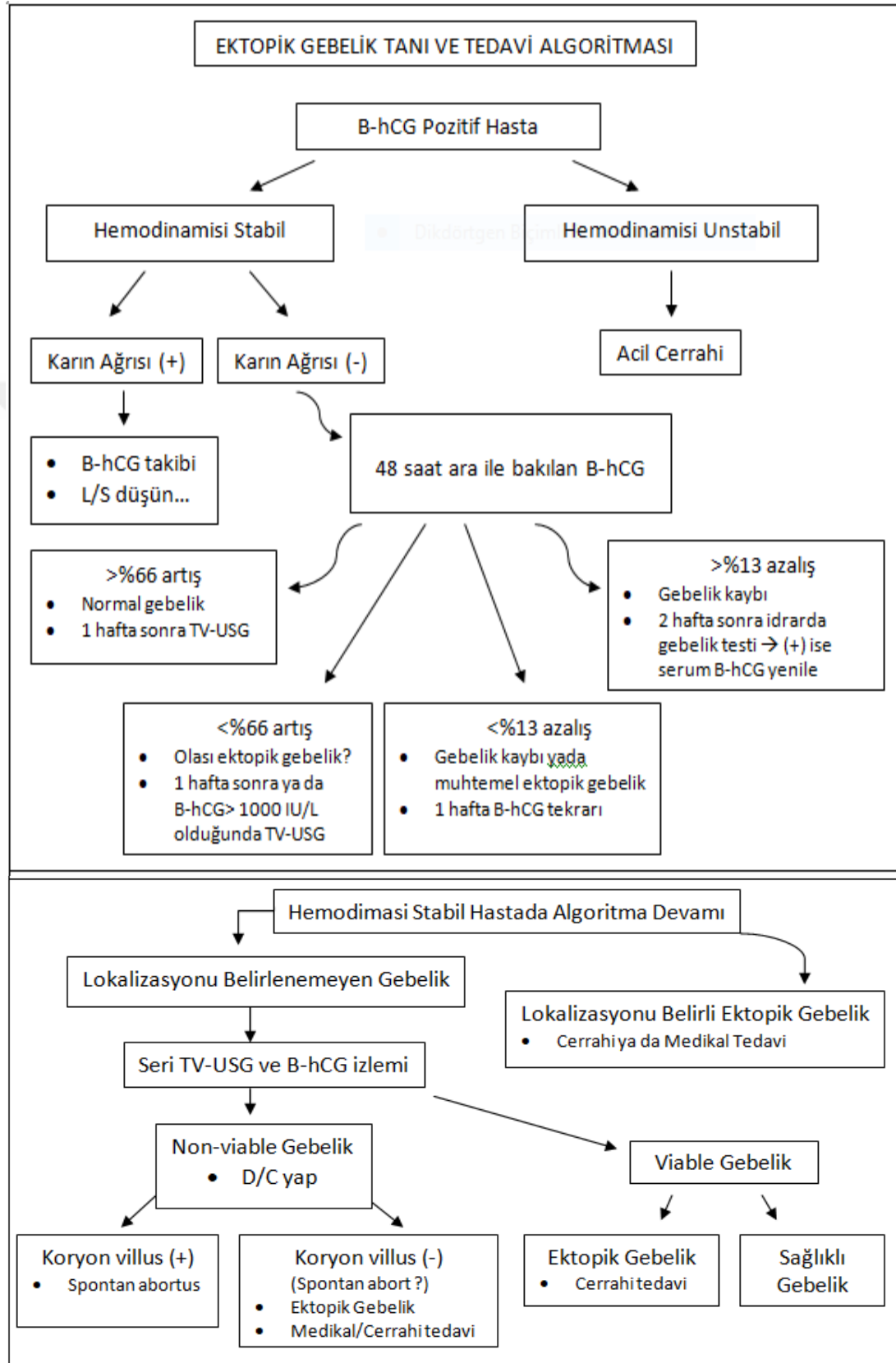
Kronik Ektopik Gebelik

Ekspektan yaklaşım ile izlem altında olan hastalarda ektopik gebelik odağının rezorbsiyonun tam olmaması sonucu kronik ektopik gebelik tablosu oluşabilir. Tuba duvarında kalan koryonik villuslar tüp lümeninde kanamaya neden olarak tubal distansiyona yol açar. Ancak bu tabloda tubal rüptür gözlenmez. Bazen tubanın fimbriyal ucundan kanama gelişmesine bağlı olarak perifimbriyal hematoma izlenebilir. Kronik ektopik gebeliklerde β -hCG düşük düzeyde seyredebilir ya da negatif olarak bulunabilir. Hastaların büyük bir kısmında semptomatik adneksiyel kitle izlenir. Kronik ektopik gebeliğin olduğu tarafta over ve salpenks arasında enflamasyon ve adezyon gelişimi gözlenir. Kronik ektopik gebeliğin tedavisi etkilenen taraftaki salpenksin cerrahi eksizyonudur. Over ve tuba arasında ciddi adezyon gelişen olgulara lüzum görülmesi halinde salpenjektomiye ek olarak ooferektomi yapılması da gerekebilir (320, 321).

2.11. Ektopik Gebeliklerin Tedavi Yöntemleri

Ektopik gebeliğin tedavisinde temel amaç maternal mortalite ve morbiditeyi önlemek, fertilitiyi korumak ve tedavi maliyetini düşürmektir. Ektopik gebelik tedavisinde konservatif izlem tedavisi, medikal tedavi veya cerrahi tedavi yöntemleri gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ektopik gebelik hastalarının tedavisinde her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi seçeneğini belirleme aşamasında şunlara dikkat edilmelidir:

1. Ektopik gebeliğin yerleşim lokalizasyonu
2. Maternal hemodinamik stabilite ya da unstabilite
3. Hastanın sonraki dönemde fertilité isteğinin olması ya da olmaması
4. Ektopik gebeliğin kardiyak aktivitesinin olması ya da olmaması
5. Ektopik gebeliğe eşlik eden intrauterin gebeliğin varlığı ya da yokluğu
6. Güncel tedavi yöntemleri ve algoritmaları (Tablo 2).

Tablo 2. Ektopik Gebelik Güncel Tanı ve Tedavi Algoritması (221).

2.11.1. Konservatif İzlem Tedavisi

Erken dönemde tanı almış olan ve izlem altında tutulan hastalarda ektopik gebeliğin kendiliğinden rezolüsyona uğradığı görülmüştür. Van Mello ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, konservatif izlem tedavisinin başarı oranı %48-100 aralığında bulunmuştur (322). Yao ve Tulandi tarafından gerçekleştirilen, 1200 hastanın üzerinde ektopik gebelik olgusunun katıldığı bir başka çalışmada, konservatif izlem tedavisinin başarı oranı %69.2 olarak bildirilmiştir (308). Mol B.W. ve ark. tarafından, sonografik olarak gebelik lokasyonu tespit edilemeyen ve β -hCG düzeyi düşük bulunan hastalara yapılan izlem tedavisinin başarı oranının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (323). Buna benzer bir şekilde, Elson J. ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, ektopik gebelikte ekspektan yaklaşım uygulanan hastaların tedavi başarı oranları sırasıyla; β -hCG düzeyi 200 IU/L'den düşük olan olgularda %88-96, β -hCG düzeyi 175-1500 IU/L aralığında olanlarda %66, β -hCG düzeyi 2000 IU/L'den yüksek olanlarda ise %20-25 aralığında bulunmuştur (324). Shalev E. ve ark., takipler esnasında β -hCG düşüşü gözlemlense bile ilk ölçülen serum β -hCG düzeyi 2000 IU/L ve üzerinde olan olgularda izlem tedavisinin başarı oranını %7 olarak saptamışlardır (325). İzlem tedavisine alınacak ektopik gebelik hastaları yakın gözlem altında tutulmalı, izlem tedavisi sonucunda oluşabilecek riskler hakkında detaylı olarak bilgilendirilmeli ve aydınlatılmış onam formları alınmalıdır.

Konservatif izlem tedavisi için hasta seçme kriterleri şunlardır (326-328):

1. Takipler esnasında β -hCG düzeyinin düşüş eğiliminde olması ve ilk ölçülen düzeyinin 200 IU/L'den az olması.
2. Tubal ektopik gebelik tanısının kesinleşmiş olması.
3. TV-USG'de rüptür veya intraabdominal kanama bulgusu olmaması.
4. Ektopik odağın çapının 35 mm'den küçük olması.

Konservatif izlem tedavisinin kontrendike olduğu durumlar şunlardır (328-330):

1. Hastada hemodinamik unstabilite var olması.

2. TV-USG ile doğrulanmış semptomatik tubal rüptür belirtilerinin var olması.
3. İlk ölçümde β -hCG düzeyinin 200 IU/L'den yüksek olması ve takiplerde plato ya da artış izlenmesi.
4. Hastanın izlem tedavisini reddetmesi veya tedavi için gerekli şartların sağlanamaması.

2.11.2. Medikal Tedavi

Günümüzde β -hCG ölçümünün sensitivitesinin yüksek olması ve TV-USG kullanımının yaygınlaşması gibi teknolojik gelişimler nedeniyle ektopik gebelik tanısı daha erken ve daha kolay konulabilmektedir. Erken tanı sayesinde medikal tedavilerin de kullanımı yaygınlaşmış, bu sayede hastalar cerrahi ve olası risklerinden (anestezi riskleri, tubal hasar vb.) daha fazla korunabilmişlerdir. Hasta seçimi doğru yapıldığı takdirde medikal tedavi başarı oranı %90 seviyesindedir (4, 8, 331).

Medikal tedavi ajanları içerisinde diğerlerine kıyasla yeterli retrospektif verisinin bulunması, düşük yan etki, yüksek etkinlik, kullanım kolaylığı gibi avantajları nedeni ile MTX en çok tercih edilen ve başarılı olunan ajandır (332). Barnhart ve arkadaşlarına göre tedavi etkinliği yönünden MTX cerrahi tedavi ile kıyaslanabilecek bir ajandır (214). Medikal tedavinin esas ajanı olan MTX'e ek olarak; prostoglandinler, mifepriston, geleneksel Çin bitkisel ilaçları, ektopik gebelik kesesine potasyum klorür ya da hiperosmolar glukoz enjeksiyonu gibi çeşitli yöntemler de kullanılabilmektedir (333). Yeko, T.R. ve arkadaşlarının non-rüptüre ve β -hCG düzeyi 2500 IU/L ve altında olan ektopik gebelik hastaları ile yaptıkları çalışmada; L/S ile ektopik gebelik odağına hiperosmolar glukoz enjeksiyonunun başarı oranı %94 olarak bildirilmiştir, literatürdeki benzer çalışmalarda bu oranın %80-98 arasında değiştiği belirtilmektedir (334). Benzer kriterler ile Gjelland K. ve ark., hiperosmolar glukoz enjeksiyonunu TV-USG eşliğinde yapmış ve aynı çalışmadaki L/S ile enjeksiyon yapılan gruba kıyasla daha yüksek başarı elde edildiğini bildirmişlerdir (335).

Medikal tedavi için hasta hemodinamik açıdan stabil ve asemptomatik olmalı, tedavi ve buna bağlı oluşabilecek riskleri kabul etmelidir. Ayrıca TV-USG’de medikal tedaviye engel teşkil eden bulgular (tubal rüptür bulguları, fetal kalp atımı varlığı vb.) olmamalıdır. Ektopik gebelik hastalarının ortalama 1/3’ünün klinik olarak MTX tedavisi için uygun olduğu belirtilmektedir (336).

Metotreksat

Metotreksat folik asitin tetrahidrofolata dönüşümünü sağlayan dihidrofolatredüktaz enzimini inhibe ederek folik asite antagonist etki gösterir. Ektopik gebelik dışında neoplazi, şiddetli psöriazis ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kullanılır. Tetrahidrofolat sentezinin engellenmesiyle hücrelerin “S” fazında deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit, adenozintrifosfat ve protein sentezi de engellenir. Dolayısıyla bölünme eğilimi fazla olan fetal hücreler ya da malign hücreler gibi hücrelerde sitotoksik etki gösterir. Bunlara ek olarak reversible karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği depresyonu, stomatit, konjoktivit, alopesi, barsak mukozasında ülserasyon ve 50-100 mg dozlarında anaflaktoid reaksiyon gibi yan etkileri bulunmaktadır (337, 338). Eliminasyonu böbrekten yapılır ve %90’ı 24 saat içinde değişime uğramadan atılır. MTX tedavisi verilen hastalarda hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Özellikle çoklu doz gereken durumlarda böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri ve tam kan parametreleri takip altına alınmalıdır (339). Ayrıca akciğer hastalığı öyküsü olan hasta grubunda interstisyel pnömoni yapabileceği unutulmamalı ve hastalara akciğer grafisinde çekilmelidir.

MTX tedavisi uygulanan hastalara; metotreksatın dihidrofolat redüktaz enzimine olan etkinliğini azaltan folik asit içeren preparatlar, renal klirensi düşüren NSAI’lar, karaciğer üzerine toksik etkisi olan alkol gibi ajanlar verilmemelidir. Ayrıca hastalara, MTX’a bağlı dermatiti alevlendirebileceği için güneş ışığından sakınmaları önerilmeli ve tubal rüptür ihtimalini artırabileceği için koitus yasaklanmalıdır (243). Özellikle çoklu doz tedavi rejimlerinde MTX’in normal hücrelerdeki sitotoksik etkilerini antagonize edebilmek ve yan etkilerinden

korunabilmek amacıyla hastalara folinik asit (lökoverin) verilmesi önerilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada, MTX'e bağlı yan etkilerin; tek doz alan hastalarda %30, çoklu doz alanlarda %40 oranında görüldüğü ve genellikle kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir (331). MTX karaciğer ve böbrekte uzun süre depolanabileceğinden tedavi alan hastalara 3 ay gebe kalmamaları önerilir. Ancak MTX kullanımı sonrası oluşan gebeliklerde herhangi bir teratojenite belirlenmemiştir. MTX kullanan hastalar sıklıkla üreme çağında olduklarından olası yeni gebelik ihtimali nedeniyle tedavi sonrasında folik asit kullanımı önerilmesi uygundur (340). İntrauterin sağlıklı gebeliği olan bir hastaya MTX verilmemelidir. Bu nedenle ektopik gebelik tedavisine başlanmadan normal gebelik olmadığından emin olunmalıdır (341).

MTX, sistemik yolla (IV, IM veya PO) uygulanabileceği gibi transvajinal ya da laparoskopik olarak direk ektopik gebelik kesesine uygulanabilir. Metotreksatın laparoskopi veya USG yardımı ile lokal enjeksiyonu başarı yönünden sistemik tedaviye benzer olsa da yan etki sıklığı açısından daha güvenilir bulunmuştur (342). En sık kullanımı intramusküler uygulama şeklindedir. Servikal gebeliklerde ise gebelik kesesi içine lokal enjeksiyonu daha çok tercih edilmektedir. Gaudoin M.R. ve ark. tarafından, MTX'in sistemik ve lokal uygulama sonuçları karşılaştırılmış; lokal enjeksiyon uygulamasının başarı oranı daha yüksek bulunmuş; ancak sonuçlar arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu anlaşılmıştır (234). Çalışma yapılan popülasyonun özelliklerine (sosyo-kültürel düzey, sağlık hizmeti almakta güçlük olup olmaması vb.) göre değişmekle beraber, MTX tedavisi uygulanan hastalarda ektopik gebelik rüptürü %7-14 oranlarında bildirilmiştir (343).

Medikal tedavi başarısını uygulanma metodu haricinde etkileyen faktörler şunlardır:

1. Tedavi öncesi β -hCG düzeyi: Tedavi başarısını öngörmekte kullanılan en önemli prognostik parametre olarak görünmektedir. Başlangıç serum β -hCG düzeyi 5000 IU/L üzerinde ölçülen olgularda tek doz MTX'in başarı oranı düştüğü, multiple doz gereksiniminin arttığı bildirilmiştir (344). Yapılan farklı çalışmalarda birbirlerine benzer şekilde, başlangıç β -hCG düzeylerine göre MTX tedavisinin başarı oranları sırasıyla:

- β -hCG 1000 IU/L'den düşük ise %98.5
 - β -hCG 1000-2000 IU/L arasında ise %94.4
 - β -hCG 2000-5000 IU/L arasında ise %96.2
 - β -hCG 5000-10000 IU/L arasında ise %85.7
 - β -hCG 15000 IU/L'nin üzerinde ise %68 bulunmuştur (344, 345).
2. Ektopik gebelik kitlesinin boyutu: β -hCG düzeyleri ile korele olmamakla beraber tedavi başarısını etkileyen faktörler arasında bulunmaktadır (346). Literatürde ektopik gebelik odağının büyüklüğü (3.5 cm ve üzerinde) medikal tedavi başarısızlığını öngermekte bir belirteç olarak gösterilmiş olsada; bu çalışmaların hasta gruplarının düşük sayıda olduğunun bilinmesi gerekmektedir (347, 348). Ektopik odağın çapı 3.5 cm'nin altında olan hastalarda tek doz MTX'in tedavi başarısı %93 iken 3.5 cm üzerinde olanlarda buna yakın bir oranda; %87-90 arasında bulunmuştur (347).
3. Fetal kardiyak aktivite ya da Yolk-Sac görülmesi: Ektopik gebelik odağında fetal kardiyak aktivite izlenmesi medikal tedavi için göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir. 350 ektopik gebelik olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, ektopik odakta fetal kalp atışı izlenen hastalara verilen medikal tedavinin başarı oranı %87 olarak bildirilmiştir (347). Ancak literatür incelendiğinde bir meta-analizde, ektopik gebelik odağında fetal kalp atımının varlığının tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirildiği anlaşılmıştır (349). Ektopik gebelik odağında yolk-sac izlenmesini, medikal tedavi başarısını düşüren bir risk faktörü olarak belirten retrospektif bir çalışma da mevcuttur (350).
4. İntraperitoneal Sıvı: TV-USG'de intraperitoneal serbest sıvı saptanması sistemik MTX tedavisi için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak Gamzu ve ark. tarafından, intraperitoneal sıvı varlığının tedavi başarısını etkilemediği bildirilmiştir (346).

MTX tedavisi alması kesin kontrendike olan hastalar şunlardır (351) :

- MTX'e karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Sağlıklı intauterin gebeliği olan hastalar,
- Emziren hastalar,
- Tubal rüptür izlenen hastalar,
- Hemodinamisi unstabil olan hastalar,
- İmmün yetmezlikli hastalar,
- Peptik ülseri olan hastalar,
- Aktif pulmoner hastalığı olan hastalar,
- Tedavi öncesi hematolojik parametrelerinde, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalar.

MTX için rölatif kontrendike olan hastalar şunlardır (351) :

- Ektopik gebelik odağında fetal kardiyak aktivite görülen hastalar,
- Tedavi öncesi ölçülen kantitatif β -hCG değerinin 6000-15000 IU/L değerini aşmış olması (352),
- Acil bir durum olması halinde hastahaneye ulaşamıyacak hastalar,
- Hastanın detaylı bilgilendirmeye rağmen MTX tedavisini kabul etmemesi,
- Ektopik gebeliğe bağlı kitlenin boyutu fallopi tüpü içerisine olan kanamalar nedeni ile çok farklı boyutlarda olabilmektedir. Son yıllarda yayınlanan ACOG bülteninde de belirtildiği gibi kontrendikasyonu oluşturan çap, kitlesel lezyonun tamamına ait değildir. Ektopik gebelik kesesinin çapı 3.5 cm'in üzerinde olan hastalarda rölatif kontrendikasyon mevcuttur (352).

Metotreksat tedavi uygulamasında ‘‘tek doz’’ ve ‘‘ardışık çoklu doz’’ protokolü olmak üzere iki farklı yöntem mevcuttur. Uygun hastalarda tek doz MTX metodu daha sık tercih edilmektedir. Bunun nedeni tek doz MTX tedavisinin ardışık çoklu doz protokolüne göre; izlem süresinin kısa olması, daha az yan etkisi olması, folinik asit ihtiyacının düşük olması ve düşük maliyetli olmasıdır (349). Her iki yöntemin sonuçlarını kıyaslayan bir çalışmada, tek doz rejiminin başarı oranı %89; ardışık çoklu doz protokolünün başarı oranı %93 olarak bildirilmiştir (353). Buna

benzer olarak Barnhart ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, tedavide tekli doz ve çoklu doz rejimlerinin başarı oranları sırasıyla; %88, %93 olarak bildirilmiştir (349). Ancak buna benzer çalışmaların detaylı analizi yapıldığında tek doz protokolünde ikinci doz metotreksat ihtiyacının yüksek olduğu, bu protokolün çoklu doza göre daha düşük gestasyonel haftadaki kadınlara uygulandığı görülmüştür. Bu bilgiler ışığında daha sonra yapılan çalışmalarda tek doz MTX tedavisinin başarı oranları daha önce yayınlanan çalışmalardakinden farklı olarak daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda tek doz MTX tedavisinde ikinci bir “tek doz” gereksiniminin %6-78 arasında olduğu görülmüştür. Ayrıca araştırmacılar tek doz metotreksat uygulanan hasta grubunda abortusu dışlamak için uterus tahliyesi yapılmadığından, elde edilen bu yüksek başarı oranlarının abartılmış olabileceğini öne sürmüşlerdir (354). Tek doz MTX tedavisinin çoklu doz protokolüne kıyasla başarısızlık oranının 1.96 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Dikkate değer bir şekilde, iki protokol arasındaki başarı oranlarındaki fark, klinisyenlerin iyi prognozlu kadınları tek doz ile tedavi etmeleri ve çoklu dozu başarısızlık şansı yüksek olan kadınlarda (yani daha yüksek β -hCG değeri olan veya fetal kardiyak aktivite izlenen) kullanmaları nedeni ile yanlış sonuçlar doğurmuştur. Daha sonra çok değişkenli bir analiz ile yapılan istatistiksel düzeltmede; iki protokol arasındaki başarısızlık oranlarındaki fark daha da belirginleşmiştir. β -hCG düzeyine göre yapılan düzeltmede tek doz MTX başarısızlık oranı çoklu doza göre 2.34 kat, fetal kalp aktivitesine göre yapılan düzeltmede ise 4.74 kat fazla bulunmuştur (354).

Tek Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Farklı doz ve uygulama yöntemleri olsa da ektopik gebeliğin medikal tedavisinde tek doz MTX tedavisi genellikle i.m. olarak, 50 mg/m² dozunda uygulanmaktadır (355). Literatürde var olan randomize bir çalışmada MTX dozu; 25mg/m² ve 50mg/m² olarak iki farklı dozda denenmiş ve tedavi etkinlikleri benzer olarak bildirilmiştir (356). Tedavi öncesinde hastalara ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formları alınmalı, karaciğer, böbrek fonksiyonları ile hemogram parametrelerine bakılmalıdır. MTX uygulanan ilk gün tedavinin 1. günü olarak kabul edilir. Takipler için β -hCG düzeyleri; tedaviye başlamadan önceki gün (0.gün), 4. ve

7. günlerde ölçülmelidir. Normalde takiplerde tedavi başarısını öngörmek için sıklıkla kabul edilen metod; tedavinin 4. ve 7.günleri arasında β -hCG düzeylerinde %15 oranında azalma olmasıdır. Eğer düşüş bu oranın altında izlenirse, ikinci doz mtz (50 mg/m²) verilir. Literatürde bundan farklı olarak, β -hCG düzeylerine 1. ve 7. günler bakılmasını öneren ve düşüşün %25'in altında olduğu durumlarda ikinci dozun uygulanmasını öneren görüşler de mevcuttur (357). Bazı çalışmalarda hastaların %15-20'lik bir kısmına ikinci doz, %1'lik bir kısmına ise çoklu doz uygulaması gerektiği bildirilmiştir (347, 349). İkinci doza ihtiyaç duyulan durumlarda labaratuvar değerlerini yenileme ihtiyacı yoktur.

β -hCG üretimi tedavinin 4. gününde sitotrofoblastlarda durmuş olsa da sinsityotrofoblastlardan devam eder. Bu nedenle tedavinin 4. gününde görülebilen β -hCG düzey artışı; tedavi başarısızlığını öngörmekte kullanılmaz ve normal kabul edilir (358). Tedavinin 7. günündeki ölçümde yeterli düşüş görülmesi durumunda β -hCG düzeyi negatifleşene dek haftalık ölçümler tekrarlanmalıdır. Tedavinin 7. ve 14. günleri arasında β -hCG düzeyi %15'ten az bir oranda düşüş gösterirse MTX (50 mg/m²) dozu tekrar edilir. Genelde β -hCG düzeyleri ilk MTX uygulamasından 35 gün sonra 15 IU/L'nin altına düşer. Ancak bazı çalışmalarda bu sürenin 109 güne kadar uzayabildiği belirtilmiştir (359). β -hCG düşüşüne rağmen TV-USG de ektopik odak görünümü haftalarca devam edebilir hatta intratubal hematoma nedeni ile tedavi sonrası odak çapında bir miktar artış tespit edilebilir. Bu takip döneminde en önemli parametre β -hCG düzeyidir. Yapılan bir çalışmada, β -hCG düşüşünün devam ettiği durumlarda seri TV-USG takibinin klinik yararı olmadığı bildirilmiştir (346). Ancak β -hCG düzeyi takiplerde düşüş göstermiyor ya da artıyorsa yeni başlangıçlı bir gebelik nedeni ile olabileceği düşünülmeli ve tanısı TV-USG ile kesinleştirmelidir. Ayrıca şiddetli karın ağrısı gibi rüptür bulguları olan hastalarda da mutlaka TV-USG yapılmalıdır.

Tek doz protokolünde MTX en fazla 3 doz uygulanabilir. Buna rağmen haftalık takiplerde β -hCG düzeyi %15'in üzerinde düşüş göstermeyen olgularda cerrahi tedavi planlanması gerekebilir. Tek doz rejiminde ek doz MTX (toplam 3 doza kadar) uygulansa bile lökoverine ihtiyaç duyulmaz. Bu yöntem kolay

uygulanması, yan etkilerin az olması nedeni ile avantajlı gibi görülmekte etkinlik ve güvenilirlik açısından daha fazla çalışma gerektirmektedir.

Tek doz rejimine ek olarak tedavinin etkinliğini ve başarı oranını artırmak maksadıyla çoklu doz protokolüne geçişte bir ara form olarak “iki doz rejimi” denenmiştir. Bu yöntem; çoklu doz alan hastaların sadece %54’ünün 4 tam doza ihtiyaç duyması, tek doz tedavisi alan hastaların ise % 15-20’sinin ikinci bir tek doz ihtiyacı duyması nedeniyle gündeme gelmiştir. Bu yöntemde hastalara 0. ve 4. günlerde 50 mg/m² intramusküler MTX uygulanması, 4. ve 7. günlerde β -hCG düzeyi bakılması planlanmıştır. β -hCG düzeylerinin takibinde düşüş % 15’ten az ise 7. ve 11. günlerde MTX dozu tekrarlanır ve β -hCG takibi bu günlere göre yapılır (360). İki doz rejiminin başarı oranı %87 olarak bildirilmiş, komplikasyon ve yan etkilerinin ise nadir olduğu belirtilmiştir. (351). Ancak yine de bu yöntem açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavi Protokolü

Ardışık çoklu doz uygulamasında toplamda 4 doz MTX iki günde bir (1, 3, 5, 7. günlerde 1 mg/kg dozunda) i.m. ya da i.v. verilir. MTX’i takiben her bir dozdan 24 saat sonra yan etkileri azaltmak amacıyla i.m. lökoverin (2, 4, 6, 8. günlerde de 0,1 mg/kg) verilir (361). Hastalara 4 tam doz MTX verilmesi şart değildir. Seri β -hCG ölçümlerinde (0,1, 3, 5, 7. günlerde ölçülür), iki ölçüm arası % 15’ten fazla düşüş izlenilir ise tedavi durdurulur ve hasta haftalık takibe alınır. β -hCG değeri, bir önceki değere göre %15’ten az bir düşüş gösterirse protokole aynen devam edilir. En fazla 4 doz tekrarlanır ve serum β -hCG düzeyleri negatifleşene kadar haftalık takibe devam edilir (Tablo 3, Tablo 4). Bu protokolde, tekrarlayan dozlara bağlı olarak yan etkiler daha sık görülse de bunların çoğunluğu ek bir komplikasyona neden olmadan kendiliğinden düzelmektedir. Bu protokol tek doz tedaviye göre tubal rüptür, ciddi intraabdominal hemoraji, acil cerrahi ihtiyacı ve kan transfüzyonu gereksinimi gibi tedavi başarısızlıklarını engellemede 5 kat daha başarılı bulunmuştur (362).

Tablo 3. Metotreksat Tedavi Protokolleri (363)

Tedavi Günü	Tek Doz Protokolü	Çoklu Doz Protokolü
1	• β-hCG değeri • 50 mg/m² MTX i.m.	• β-hCG değeri • 1 mg/kg MTX i.m. ya da i.v.
2		• 0.1 mg/kg Lökovorin(PO/İV)
3		• β-hCG değeri • β-hCG düşüşü < %15 ise MTX (aynı doz) • β-hCG düşüşü > %15 ise haftalık takibe başla
4	• β-hCG değeri	• 0.1 mg/kg Lökovorin(PO/İV)
5		• β-hCG değeri • β-hCG düşüşü < %15 ise MTX (aynı doz) • β-hCG düşüşü > %15 ise haftalık takibe başla
6		• 0.1 mg/kg Lökovorin(PO/İV)
7	• β-hCG değeri • β-hCG düşüşü < %15 ise MTX (aynı doz) • β-hCG düşüşü > %15 ise haftalık takibe başla	• β-hCG değeri • β-hCG düşüşü < %15 ise MTX (aynı doz) • β-hCG düşüşü > %15 ise haftalık takibe başla
8		• 0.1 mg/kg Lökovorin(PO/İV)
14	• β-hCG değeri • β-hCG düşüşü < %15 ise MTX (aynı doz) • β-hCG düşüşü > %15 ise haftalık takibe başla	• β-hCG değeri • β-hCG düşüşü < %15 ise MTX (aynı doz) • β-hCG düşüşü > %15 ise haftalık takibe başla
21 ve 28	• 3 doz MTX yapılmasına rağmen 21-28 günler arası β-hCG düşüşü <%15 ise L/S yap	• 5 doz MTX yapılmasına rağmen 21-28 günler arası β-hCG düşüşü <%15 ise L/S yap

Tablo 4. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavi Protokolü Öncesi Öneriler

-
- β -hCG değeri (0. Gün) tedavi öncesinde mutlaka bakılmalı
 - TV-USG
 - Kan grubu ve Rh tipi tayini (anti-D Rh IG açısından değerlendir)
 - Hemogram, Böbrek ve Karaciğer Fonksiyon Testleri
 - Folik asit kullanımı varsa kesilmeli
 - NSAİİ kullanılmamalı
 - Gerekli durumlar için Parasetamol öner
 - Koitus yasağı öner
 - Ağır egzersizlerden kaçınmasını öner
-

2.11.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedaviler ektopik gebelikler için kür sağlayıcı tedavilerdir (364).

Ektopik gebelik hastalarında cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:

- Hemodinamik unstabilite (TV-USG ile ektopik odak doğrulanmalı)
- Tubal rüptür şüphesi ve eşlik eden risk faktörlerinin varlığı
- MTX kullanması kontrendike olan ya da tolere edemeyen hastalar
- Cerrahi öncesinde uygulanan medikal tedavi yönteminin başarısız olması
- Eş zamanlı cerrahi prosedür endikasyonu olan hastalar (Gebe kalması için IVF planlanan hidrosalpinksli hastalar ya da strelite isteği olan hastalar)
- Canlı intrauterin gebeliğe eşlik eden heterotopik gebelik tanısı konulması.

Cerrahi tedavide laparoskopik ya da laparatomik metodlar uygulanabilir. Ektopik gebelikte en sık kullanılan geleneksel cerrahi yaklaşım salpenjektomidir. Bununla beraber uygun hastalarda konservatif bir cerrahi yöntem olarak

salpingotomi ya da salpingostomi de uygulanabilmektedir (356). Cerrahi yönteme karar verilirken hastanın kliniği, fertilite arzusu, ektopik odağın lokalizasyonu, rüptüre olup olmaması, hemodinamik bulguları ile beraber cerrahın deneyimi ve teknik olanaklar da göz önünde bulundurulmalıdır (365). Laparoskopik cerrahi, ektopik gebelik için standart ve en çok tercih edilen cerrahi yaklaşımdır, laparotomi ile kıyaslandığında daha avantajlı olduğu görülmüştür (356). Hemodinamik açıdan stabil hastalarda intraabdominal kanama bulguları tespit edilse bile çoğu zaman laparoskopik yaklaşım tercih edilmektedir. Yapılan bir çalışmada özellikle laparoskopik salpingostomi yapılan hastalarda ameliyat süresinin önemli  l de kısalddığı, perioperatif kan kaybının daha az olduğu, hospitalizasyon ve iyileşme sürelerinin kısalddığı, maliyetin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ancak bu hastaların daha sonraki tubal geçiş oranları ile intrauterin gebelik ya da ektopik gebelik oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (356). Ayrıca laparoskopik salpingostomide laparatomik metoda kıyasla geride daha fazla trofoblast kaldığı belirlenmiştir. Laparotomi grubunda ise ektopik gebelik odağının ipsilateralinde adezyon gelişiminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (356).

Birbirine benzer şekilde ektopik gebelik tedavisinde uygulanan tüm cerrahi yöntemlerden sonra, hastalarda yeniden ektopik gebelik gelişme ihtimali %15 olarak bildirilmiştir. Hastaya ikinci kez gelişen ektopik gebelik nedeni ile cerrahi uygulanmışsa bu oranın %30'a kadar yükseldiği belirtilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası persiste ektopik gebelik gelişme sıklığı ise tedavi yöntemine göre farklılık göstermektedir. Persiste ektopik gebelik gelişme oranları; salpingostomide salpenjektomiden, laparoskopide laparatomiden daha yüksek bulunmuştur (4). Single port laparoskopisi metodu da ektopik gebelik hastalarında cerrahi tedavide denenmiş olan diğer bir yöntemdir (366, 367). Tubal ektopik gebeliklerin cerrahi tedavisinde single port laparoskopisi ile standart laparoskopik yöntemi karşılaştıran bir çalışmaya göre ameliyat süresi, hemoraji miktarı ve hospitalizasyon süresi her iki yöntem için benzer olarak bildirilmiştir (368). Bazı durumlarda bilinen avantajlarına rağmen laparoskopisi uygulanamamaktadır. Hemodinamik açıdan stabil hale getirelemeyen hastalarda laparoskopisi yapılması kesin olarak kontrendikedir (369). Ciddi pelvik adezyonlar, hemoperitoneum varlığı, ektopik kitlenin 4 cm'den büyük olması ise

laparaskopinin rölatif kontrendikasyonları arasında sayılabilir. Ayrıca ektopik gebelik lokalizasyonu kornual, interstisyel, ovaryan ya da abdominal ektopik gebelikle uyumlu ise sıklıkla laparatomik cerrahi yöntem tercih edilmektedir (369). Ektopik gebelik cerrahisinde (laparatomik ya da laparaskopik yöntem) konservatif ve radikal olmak üzere iki tür yaklaşım vardır. Günümüzde ektopik gebelikte erken tanı olanaklarının artışı, laparoskopik teknolojilerin yaygınlaşması ve gelişmesi nedeni ile konservatif cerrahi yaklaşımların yaygınlığı da artmıştır.

Cerrahi Tedavide Konservatif Yaklaşım

Salpingostomi

Fertilite arzusu devam eden, hemodinamisi stabil bir hastada kontralateral tubada hasar varsa ve ektopik gebelik odağı rüptüre değilse primer tedavi yaklaşımıdır. Özellikle ampullar gebeliği olan hastalarda bu metod tercih edilmektedir. İstmik ektopik gebeliklerde komplikasyon (fistül ya da obstrüksiyon) oranları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca β -hCG değeri 6000 IU/L'nin üzerinde olan hastalara yapılan salpingostomi sonrasında tubal hasar gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (370). Salpingostomide, ektopik gebelik materyali salpenksin antimezenterik tarafından yapılan lineer bir insizyonla çıkarılır. Bu yaklaşımda salpenks insizyonu suture edilmeden sekonder iyileşmeye bırakılır. Primer suturasyon ve sekonder iyileşme karşılaştırıldığında fertiliteye etkileri veya adezyon gelişimi açısından sonuçlar benzer bulunmuştur (371, 372). Salpingostomi yapılan hastaların gebe kalma oranı salpenjektomi geçirenler ile benzer biçimde %40 olarak bulunmuştur (308).

Ektopik odağın eksizyonu sonrasında geride materyal kalmadığından emin olunmalıdır. Aksi takdirde geride kalan aktive trofoblastik dokuların intraabdominal implantasyonu nedeniyle persistan ektopik gebelik kliniği gelişebilmektedir(373). Bu nedenle salpingostomi yapılan hastalar β -hCG düzeyleri negatif olana kadar takibe alınmalıdır. Salpingostomi uygulanan hastaların incelendiği bir çalışmada, operasyon öncesi bakılan β -hCG düzeyleri ile operasyon sonrası 1. günde bakılan değerler

karşılaştırılmış ve ilk değere göre en az % 50'lik bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar içerisinde β -hCG düşüş oranı % 76 ve üzerinde olanlarda persistan ektopik gebelik gelişimine rastlanılmadığı bildirilmiştir (314). Salpingostomi esnasında gebelik materyalinin tamamının çıkarılamadığı düşünülüyorsa postoperatif tek doz metotreksat verilmesi uygun bir yaklaşımdır (374).

Salpingotomi

Genellikle 1/3 distal tubal yerleşimli, 2 cm'den büyük, non-rüptüre ektopik gebeliklerde tercih edilen bu yöntemde; salpingostomiden farklı olarak insizyon hattı primer suture edilir. Komplikasyon ya da reproduktif sonuçlar yönünden salpingostomi ile benzerdir.

Milking (Sağma) Yöntemi

Hiç insizyon yapılmaksızın sadece tubanın dışarıdan sıvazlanması ile ektopik gebelik ürününün fimbriyal uçtan dışarı çıkarılmasıdır. Yetersiz trofoblastik doku eksizyonu nedeni ile artmış persistan ektopik gebelik riski bu yöntemin en önemli dezavantajı olarak belirtilmektedir (375). Ayrıca artmış ektopik gebelik riski ile ilişkilidir ve günümüzde pek tercih edilmemektedir.

Segmental Rezeksiyon ve Tubal Reanastomoz

Rüptüre olmuş istmik ve ampuller ektopik gebeliklerde ektopik gebelik materyali ile birlikte salpenks segmentinin eksizyonu sonrasında kalan uçların mikrocerrahik reanastomozudur. Skar oluşumu ya da lümen obstrüksiyonu açısından diğer konservatif cerrahilerden avantajlıdır (376).

Cerrahi Tedavide Radikal Yaklaşım

Salpenjektomi

L/S veya L/T ile tubanın total ya da segmenter rezeksiyonuna salpenjektomi denilir. Salpenjektomi endikasyonları şunlardır (21, 377) :

- Hastanın fertilite arzusu bulunmaması
- Ciddi tubal anatomik hasar varlığı
- Konservatif tedavi yaklaşımı sırasında ya da sonrasında kontrol altına alınamayan kanama gelişmesi
- Hemodinamik unstabilite varlığı
- Daha önce ektopik gebelik geçiren tubada yeniden ektopik gebelik gelişmesi.

Yapılan çalışmalarda ovaryan seröz karsinomların tubal epitelden köken aldığı bildirilmiştir (378). Fertilite arzusu olmayan hastalarda bilateral salpenjektomi yapılması hem ektopik gebeliği tedavi eder ve tekrarlamasını önler hem de sonrasında gelişebilecek ovaryan neoplaziler açısından koruyuculuk sağlayabilir.

Salpingo-Ooforektomi ve Histerektomi

Tubal ektopik gebeliğin overe adeze olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon esnasında kanama kontrolünün sağlanamadığı durumlarda veya ovaryan ektopik gebelik tespit edilmiş olan hastalarda tek taraflı salpingo-ooforektomi yapılmalıdır. Ciddi hemoraji ile komplike servikal ektopik gebeliklerde histerektomi gerekebileceği bilinmektedir. Ayrıca kornual ektopik gebeliklerin veya uterusu dens adezyon ile yapışmış herhangi bir ektopik odağın cerrahi rezeksiyonunda da, uterustan kaynaklanan ve durdurulamayan bir kanama gelişir ise histerektomi yapılması gerekebileceği bilinmelidir (379).

2.12. Reprodüktif Sonuçlar

Ektopik gebelik geçiren bir kadında tedavi sonrası reprodüktif sonuç, sonraki gebeliklerin şekli, HSG de tubal açıklık ve ektopik gebelik nüks oranı ile değerlendirilebilir. Ektopik gebeliğin fertilité üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca erken tanı konulamayan ve tedavi edilmeyen hastalarda mortalite ve morbidite gibi ciddi sonuçları olabilen bir hastalıktır (380). Yapılan bir çalışmada ektopik gebelik geçiren hastaların kümülatif olarak %20 ile %60'ında infertilite gelişebildiği bildirilmiştir (381). Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsüne ek olarak ileri yaş, öncesinde bilinen infertilite öyküsü ve tubal hasar varlığı da fertilité başarısını düşürmektedir (382, 383). Over fonksiyonları üzerine negatif etki gösteren kemoterapötik ajanlar; oosit verimini düşürmelerinin yanında doğrudan oosit kaybına da neden olarak erken menopoz tablosuna neden olabilmektedirler. Ektopik gebelik tedavisinde kullanılan ve esasen kemoterapötik bir ajan olan MTX'ın reprodüktif sonuçları açısından farklı görüşler mevcuttur (381).

Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisinde tubal cerrahi sonrasında oluşabilecek perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak over fonksiyonları olumsuz etkilenebilir. Bu hastaların folikülogenezis yetenekleri ve over rezervleri farklılık gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, medikal tedavi ile cerrahi tedavi reprodüktif sonuçlar açısından farklılık göstermediği bildirilmiştir (375, 383). Ayrıca laparotomi ile laparoskopinin de reprodüktif sonuçları birbirine benzer bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, tedavi yönteminden bağımsız olarak tedaviye başlanmadan önce tubal hasarlanma oranı fazla olan hastaların tedavi sonrası fertilité oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (384). Laparoskopik konservatif cerrahi yapılan hastaların dahil edildiği bir başka çalışmada ise hastaların %84'ünde tubal geçişin bozulmadığı bildirilmiştir (385).

Girişimsel olmayan tanı yöntemlerinin spesifite ve sensivitelele teknolojik gelişmelere bağlı olarak sürekli artmakta, bu sayede ektopik gebelik tanısı oldukça erken bir dönemde konulabilmektedir. Erken tanı sayesinde medikal tedavilerin kullanımı artmakta, tubal hasar oluşma oranı azalmakta ve fertilité oranları

yükselmektedir (386). Strobelt N. ve ark. çalışmasında, izlem tedavisi sonrası HSG çekilen hastaların %93'ünde ektopik gebelik geçirilen tubadan radyoopak madde geçişi izlenmiştir. Aynı çalışmada izlem tedavisi sonrasında hastalarda intrauterin gebelik gelişiminin % 63-88 oranları arasında olduğu belirtilmiştir (387).

2.13. Ektopik Gebelikte Mortalite ve Morbidite

2.13.1. Ektopik Gebelikte Mortalite

Ektopik gebelik, gebeliğin erken dönemlerindeki maternal ölüm nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Teknolojik gelişmeler, tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün artması gibi nedenler ile geçmişe göre maternal mortalite insidansı düşüş göstermektedir (41). Ektopik gebelikte mortaliteye neden olan en önemli neden tubal rüptüre bağlı olarak gelişen şiddetli batın içi kanamadır. 1997 ve 1999 yıllarında yapılan iki çalışmada 20 yıllık retrospektif veriler incelenmiş; ektopik gebelik hastalarının %20-35'inde tubal rüptür geliştiği tespit edilmiştir (388, 389). Ektopik gebeliğin anatomik lokalizasyonuna göre rüptür zamanı farklılık gösterebilmektedir. İstmus ve ampulla yerleşimli olanlar daha erken rüptüre olur iken intertisiyel bölge yerleşimli olanlar daha geç rüptüre olurlar. Ayrıca bimanuel pelvik muayene ya da koitus esnasında tubal rüptür oluşabilmektedir. Akut gelişimli ektopik gebeliklerde kronik ektopik gebeliklere göre tubal rüptür gelişimi riski daha fazladır (218). Akut gelişimli ektopik gebeliklerde intratubal yerleşimli trofoblastlarda normale yakın bir aktivite nedeni ile tanı esnasında yüksek ve artış gösteren β -hCG değerleri izlenebilir. Trofoblastik aktivitenin yüksek olması durumunda, erken dönemde trofoblast büyümesi sağlıklı ilerlemekte ve intratubal ya da intraabdominal kanamaya neden olmamaktadır. Akut ektopik gebelik hastaları bu nedenler ile daha geç dönemde semptom göstermekte ve daha geç başvuru yapmaktadırlar. Dolayısıyla rüptür gelişimi bu hasta grubunda daha sık görülmektedir. Kronik ektopik gebeliklerde ise anormal trofoblastik aktivitenin daha erken sonlanması nedeni ile tanı anında daha düşük ya da azalış gösteren β -hCG değerleri izlenir. Ayrıca kronik ektopik gebelik hastaları sık pelvik kitle gelişimi, rekürren rüptürler ya da tubal abort gibi inflamasyona neden olan tablolar nedeni ile

daha erken semptom verirler ve daha erken başvuru yaparlar (390). Tubal rüptür risk faktörlerinin (YÜT kullanımı, başvuru sırasında β -hCG düzeyi 10.000 IU/L'den yüksek bulunması, kontraseptif metodları hiç kullanmamış olmak vb.) bilinmesi ile tedavi metodu belirlenirken daha doğru karar verilebileceği ve mortalite oranlarının azaltılabileceği belirtilmektedir (388).

2.13.2. Ektopik Gebelikte Morbidite

Ektopik gebelik nedeniyle oluşan tuba hasarının, sonraki gebeliklerin uzun dönemli sonuçlarında bir değişiklik oluşturmadığı düşünülmektedir. Job-Spira ve ark. tarafından, tubal rüptür sonrası bir yıllık periyot içinde intrauterin sağlıklı gebelik gelişme hızının değişmediği bildirilmiştir (388). Elito ve ark. ise, tedavi öncesi β -hCG değeri 5000 IU/L'den fazla olan hastaların izlem ya da MTX tedavileri sonrasında tedavi öncesi β -hCG değeri daha düşük olan gruba kıyasla tubal obstrüksiyon riskinin 12 kat yüksek olduğunu bildirmişlerdir (391). Çoklu doz MTX tedavisinin tek doza kıyasla tubal hasarla daha fazla ilişkili olduğu belirtilmiş ancak bunun nedeni olarak; çoklu doz uygulanan hastaların, yüksek riskli bir grubu temsil etmesi gösterilmiştir (392).

2.14. Önleme

Ektopik gebelikler risk faktörlerini azaltarak önlenmeye çalışılabilir ancak çoğu risk faktörü değiştirelemeyen faktörler olduğu için ektopik gebelik önlenmesi zor bir hastalıktır (109). Risk faktörleri arasında tubal patolojiler önemli bir yere sahiptir. Tubal patolojiler PID, tubal obstrüksiyon ya da adezyon oluşumuna zemin hazırlayabilirler. Oluşan bu hastalıkların tamamı ektopik gebelik risk faktörleri içerisinde yer almaktadır. Klamidya enfeksiyonları PID tablosunun yaklaşık %50'sinden sorumludur. 25 yaş altında olan cinsel aktif kadınlar (yüksek riskli grup) veya diğer risk faktörleri var olan kadınlarda asemptomatik enfeksiyonları tarama önerilebilir. Bu sayede PID gelişimi ya da oluşturduğu patolojiler engellenebilir ve risk faktörlerinden birisi önlenmiş olabilir (393, 394). Bunlara ek olarak sigara da

ektopik gebelik risk faktörleri arasında yer almaktadır. Hastalara sigarayı bırakmalarının önerilmesi uygundur.

2.15. Anti-Müllerian Hormon (AMH)

AMH, TGF (transforming growth factor) ailesine ait bir büyüme faktörüdür (10, 395). Vücutta preantral ve antral folliküllerin granülosa hücrelerinden salınan ve başka hiçbir yerden salınmayan AMH (396), 72kDa ağırlığında dimerik yapıda bir glikoproteindir (10, 395). Kadınlara göre erkeklerin AMH seviyeleri daha yüksektir. AMH, 8. gebelik haftasından sonra erkek fetusların testisinde sertoli hücrelerinden salınmaya başlar, puberteye kadar kanda yüksek seviyelere ulaşır sonrasında salınımı yaşam boyu devam eder. Erkek fetuste salınmaya başladıktan sonra MİF (müllerian inhibiting faktör) olarak işlevini sürdürür ve normal erkek iç genital organların gelişimini sağlar. Dişi fetuslarda ise 36. gebelik haftasında overin granülosa hücrelerinden salınmaya başlar ve salınımı menapozu kadar devam eder. Menapoz ve sonrasında ölçülemeyecek kadar azalır (397).

AMH, folliküler matürasyon esnasında otokrin bir etki ile aşırı follikül gelişimini durdurur (398, 399). FSH'a olan duyarlılığı düşürerek, preantral ve antral folliküllerin preovulatuvar follikül evresine girmesini önler (400, 401). Foliküler dönemin erken evrelerindeki etkisi ve foliküler gelişime olan katkısı nedeni ile AMH over rezervini değerlendirmede oldukça spesifik bir markerdir. Menstrüel siklusun günleri arasında ve diğer sikluslar arasında farklılık göstermemesi, tek ölçümle yeterli bilgi sunabilmesi, over yaşlanmasını belirlemede en erken değişiklik gösteren belirteç olması gibi özellikleri nedeni ile AMH; diğer serum markerlarından daha avantajlıdır (402-404). Üreme çağındaki kadınların dahil edildiği bir çalışmada (405), 3 yıl ara ile AMH, FSH ve inhibin-B düzeyleri ölçülerek değerler kendi aralarında kıyaslanmıştır. Bu çalışmaya göre sadece AMH değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiş, diğer değerlerde ise anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bunun sonucunda AMH serum düzeylerinin yumurtalık yaşlanmasını belirlemede kıymetli bir belirteç olduğu vurgulanmıştır. Tremellen ve ark tarafından, over yaşlanmasını ve oosit azalışını öngörmeye AMH'ın; FSH'a göre daha sensitif ve spesifik olduğu

bildirilmiştir. Ancak yinede AMH değerlerinin diğer testlerle korele edilmesinin daha doğru sonuçlar ortaya çıkaracağı belirtilmiştir.(406). Bir başka çalışmada inhibin B ya da antral folikül sayısı ile kıyaslandığında AMH'nın azalmış over yanıtını öngörmeye daha duyarlı bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (407). Özellikle IVF uygulanan hasta grubunda, AMH ile ilgili detaylı çalışmalar yapılmıştır. IVF tedavisi alan hastalarda yüksek AMH düzeyleri ile artmış matür oosit sayısı ve gelişmiş embriyo morfolojisi arasında bir ilişkili olduğu da tespit edilmiştir (408, 409). Yumurtalık rezervi ve fertilite ile ilişkisi dışında AMH; granuloza hücreli tümörlerin tanısında ve takibinde, puberte prekoks ve gecikmiş pubertenin tanısında, her yaştaki erkek hastaların testis fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, kriptoorşit ve anorşit hastaların tanısında da önemli bir belirteçtir (397, 410).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlanmadan, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Karar No: 2020/03, Tarih: 05.02.2020 olan etik kurul onayı alınmıştır. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1.1.2017–30.12.2019 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı alarak interne edilmiş ve ardışık çoklu doz MTX tedavi protokolü uygulanmış 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmada izlenen yöntem ve aşamalar izleyen bölümlerde verilmiştir

3.1. Hasta Seçimi ve Tedavi Protokolü

Çalışmaya ektopik gebelik tanısı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmış, başlangıç β -hCG düzeyi <10000 IU/L olan, ardışık çoklu doz MTX protokolü uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrasında HBYS'de (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) kayıtlı laboratuvar değerleri, anamnezi, USG raporu, klinik seyiri, ektopik gebeliği teyit eden patolojik tanıları olan 18-44 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük ya da 44 yaşından büyük, önceden kemoterapi alan, sigara içme öyküsü, bilinen kronik hastalık öyküsü, endometriozis öyküsü, daha önce jinekolojik nedenler ile (over ya da salpenks) cerrahisi öyküsü bulunan ve infertilite tanısı veya yardımcı üreme tedavilerden herhangi birini almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Daha önceden ektopik gebelik geçirme öyküsü olan hastalardan medikal tedavi ya da operasyon geçiren hastalar çalışmada dikkate alınmamış, sadece izlem tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, yaş, gravida, parite, abort, vücut kitle indeksi (VKİ), USG bulguları (ektopik odak boyutu, odak lokalizasyonu, endometrium kalınlığı, douglasta serbest mayi miktarı), tedavi öncesi ve sonrasındaki β -hCG düzeyleri, MTX dozları ve uygulama sayıları, non-rüptüre olan hastaların endometrium örnekleme sonuçları, rüptüre olan hastaların cerrahi spesmanlarına ait patoloji sonuçları, tedavi öncesindeki AMH düzeyleri ve tedavi sonrası 3-6 aylık periyottaki AMH düzeyleri kayıt altına alınmıştır. Ektopik gebelik tanısı ile

hospitalize edilen, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalar ektopik gebelik ve riskleri hakkında bilgilendirilmiş; tedavi öncesinde aydınlatılmış onam formları alınmış, çoklu ardışık doz MTX tedavisi alan toplam 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Maksimum 4 doz MTX, en yüksek doz 80 mg olacak şekilde, iki günde bir (1, 3, 5, 7. günlerde 1 mg/kg dozunda) i.m. olarak uygulanmıştır. MTX'i takiben her bir dozdan 24 saat sonra yan etkileri azaltmak amacıyla 0.1 mg/kg Lökovorin. (2, 4, 6, 8. günlerde) i.m verilmiştir. Seri β -hCG ölçümlerinde (0, 1, 3, 5, 7. günlerde), iki ölçüm arası %15'ten fazla düşüş izlenen hastalarda tedavi durdurulmuş, hastalar haftalık β -hCG takibine alınmış ve β -hCG düzeyi negatif oluncaya dek takip edilmişlerdir. Medikal tedavide başarısız olunan hastalar da çalışmaya dahil edilmiş ve tedavi başarısı olmayan grup olarak kayıt altına alınmıştır. Medikal tedavi başarısız olan grup; MTX protokolü devam ederken ektopik gebelik rüptürü gelişen ya da dört tam doz tedaviye rağmen β -hCG düzeylerinde %15'ten fazla düşüş görülmeyen, plato veya artış görülen ve opere edilen hastalardan oluşmaktadır. Hastaların çalışmaya dahil edilen ilk β -hCG düzeylerine tedavinin sıfıncı gününde bakılmıştır. Medikal tedavi ile başarılı olunan hastalarda, son MTX dozundan sonra %15'ten fazla düşüşün görüldüğü β -hCG düzeyi son değer olarak kabul edilmiştir. Medikal tedavi ile başarısız olunan grupta son MTX dozundan sonra %15'ten fazla düşüş görülmeyen, plato izlenen ya da yükselen β -hCG düzeyleri son değer olarak kabul edilmiştir. Tedavinin tüm dozları tamamlanamadan acil operasyon ihtiyacı gelişen hastalarda ise, operasyon öncesi bakılan β -hCG düzeyi son değer olarak kabul edilmiştir. Tedavi başarısı olan ve olmayan gruba ek olarak hastaların over rezervlerindeki değişim tedavi öncesi ve sonrası AMH seviyeleri ile karşılaştırılmıştır. Serum AMH düzeyleri hastane hormon laboratuvarında bulunan, ticari marka Human AMH (Elabscience, Wuhan, CHINA, Katalog No: E-EL-H0317) kitleri ile analiz edilmiş olup tek cihazın sonuçlarına dayanmaktadır.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler iki grup karşılaştırmalarında normal dağılan

değişkenler Student-t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Buna karşın, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney-U testi yapılmıştır. İki'den daha fazla olan grupların karşılaştırılmalarında ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında ise Ki-kare testi; Ki-kare test koşulları sağlanmadığı durumlarda ise, Fischer Exact testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki düzeyinin önemliliği, Sperman sıra (rank) korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Lojistik regresyon metodu kullanılarak bağımlı değişken üzerine yaş, gravida, parite, abort, geçirilmiş abdominal operasyon sayısı, ektopik gebelik öyküsü, MTX dozu ve uygulama sayılarının etkilerini azaltmak için düzeltme yapıldı. Ayrıca, düzeltilmiş P değeri ($P_{adj.}$) her bir bağımsız değişken için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Çalışmada kullanılan değişkenlerin ortalamaları ve bu ortalamaların standart hataları (SH) hesaplanarak veriler buna göre karşılaştırılmıştır. Analizlerde, ‘‘R 3.5.1 (R istatistik Programı, Matematik ve İstatistik Kurumu, Vienna, Austria) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada, $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 63 hastanın ortalama yaşı 30.03 ± 0.77 (Ort. $\pm$ SH), gravidası 3.05 ± 0.24 (Ort. $\pm$ SH), paritesi 1.19 ± 0.16 (Ort. $\pm$ SH), abortusu 0.84 ± 0.19 (Ort. $\pm$ SH), endometrium kalınlığı 10.48 ± 0.54 mm (Ort. $\pm$ SH), odak boyutu 18.78 ± 1.01 mm (Ort. $\pm$ SH), douglasta serbest mayi miktarı 4.68 ± 1.09 mm(Ort. $\pm$ SH), VKİ 26.37 ± 0.46 (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Hastaların ilk ölçülen ortalama β -hCG değeri 4028.89 ± 384.81 IU/L (Ort. $\pm$ SH) iken, tedavi bitiminde ölçülen ortalama β -hCG değeri 2334.86 ± 248.72 IU/L (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Tedavi öncesi AMH düzeylerinin ortanca değeri 2.06 ng/ml iken, tedavi sonrası 3-6. aylar arasında ölçülmüş olan AMH düzeylerinin ortanca değeri 1.80 ng/ml bulunmuştur. Tedavi öncesi AMH düzeylerinin ortalaması 2.34 ± 1.72 ng/ml (Ort. $\pm$ SH) iken, tedavi sonrası 3-6. aylar arasında ölçülmüş olan AMH düzeylerinin ortalaması 2.65 ± 2.43 ng/ml (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen toplam 63 hastanın genel tanımlayıcı istatistikleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hasta Grubundaki Değişkenler ve Genel Tanımlayıcı İstatistikleri (n=63)

Değişkenler	Min.	Max.	Ortanca	Ort.	SH	CV	Ort. Alt Güv. Sın. (95%)	Ort. Üst Güv. Sın. (95%)
Gravida	1.00	10.00	3.00	3.05	0.24	0.62	2.57	3.53
Parite	0.00	5.00	1.00	1.19	0.16	1.09	0.86	1.52
Abortus	0.00	8.00	0.00	0.84	0.19	1.76	0.46	1.22
Geçirilmiş Abdominal Operasyonların Sayısı	0.00	3.00	0.00	0.65	0.10	1.26	0.44	0.86
Endometrium Kalınlığı (mm)	4.00	25.00	10.00	10.48	0.54	0.41	9.40	11.56
Odak Boyutu(mm)	7.00	41.00	15.00	18.78	1.01	0.42	16.77	20.79
Douglasta Serbest Mayi (mm)	0.00	45.00	0.00	4.68	1.09	1.84	2.49	6.87
Yaş	19.00	41.00	30.00	30.03	0.77	0.20	28.50	31.56
V.K.İ.	21.00	37.00	26.00	26.37	0.46	0.14	25.45	27.28
İlk β -hCG (IU/L)	291.00	9636.00	3505.00	4028.89	384.81	0.75	3259.66	4798.12
Son β -hCG (IU/L)	117.00	7912.00	2227.00	2334.86	248.72	0.84	1837.67	2832.04
İlk AMH Değeri (ng/ml)	0.22	9.69	2.06	2.34	1.72	0.22	1.91	2.77
Son AMH Değeri (ng/ml)	0.13	13.69	1.80	2.65	2.43	0.31	2.04	3.26
CV: Varyasyon (Değişim) Katsayısı, Ort.:Ortalama, SH: Ortalamanın Standart Hatası ($\frac{s_x}{\sqrt{n}}$), Ort. Alt Güv. Sın.: Ortalama Alt Güven Sınırı, Ort. Üst Güv. Sın.: Ortalama Üst Güven Sınırı								

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 45'inde ardışık çoklu doz tedavisi başarılı olurken 18 hastada tedavi başarısız olmuştur. Medikal tedavi başarı oranı %71.4 bulunmuştur. Tedavi ile başarısız olunan hastaların %88.8'inde tedavi devam ederken tubal rüptür ya da tubal abort gelişmesi nedeni ile hastalara operasyon yapıldığı bulunmuştur. Tedavi başarısız olan grubun %11.2'sinde ise tedavi ile β -hCG düşüşü %15 ten az bulunmuş ve tedaviyi takip eden günlerde operasyon planlandığı anlaşılmıştır. Her iki grupta yaş ortalaması, VKİ, gravida, parite, abortus, geçirilmiş abdominal operasyon ve ektopik gebelik öyküsü varlığı, endometrium kalınlıkları, ektopik odağın boyutu ve lokalizasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Douglasta serbest mayi, medikal tedavide başarılı olunan grubun %24.4'ünde pozitif, medikal tedavi ile başarısız olunan

grubun %55'inde pozitif bulunmuştur. Medikal tedavi ile başarılı olunan grupta douglasta serbest mayi ortalaması 2.40 ± 0.70 mm (Ort. $\pm$ SH); başarısız olunan grupta 10.38 ± 3.05 mm (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Douglastaki serbest mayi miktarının medikal tedavi ile başarısız olunan grupta, başarılı olunan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ve yaklaşık olarak 4 kat yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir ($P_{adj.}=0.009$). Ardışık çoklu doz MTX tedavisi ile başarılı ve başarısız olunan grupların klinik parametreleri, demografik verileri Tablo 6'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavisi İle Başarılı ve Başarısız Olunan Grupların Klinik Parametreleri, Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Klinik Parametreler ve Demografik Veriler	Medikal Tedavi Başarılı Grup 45(%71.4), n(%)	Medikal Tedavi Başarısız Grup 18(%28.6), n(%)	P	$P_{adj.}$
Yaş (Ort. $\pm$ SH)	30.15 ± 0.92	29.72 ± 1.32	0.79	0.62
VKİ (Ort. $\pm$ SH)	26.53 ± 0.56	25.94 ± 0.76	0.56	0.72
Gravida (Ort. $\pm$ SH)	3 ± 0.29	3.16 ± 0.39	0.75	0.86
Parite (Ort. $\pm$ SH)	1.26 ± 0.20	1.00 ± 0.25	0.46	0.93
Abortus (Ort. $\pm$ SH)	0.73 ± 0.21	1.11 ± 0.37	0.37	0.98
Abdominal Operasyon Öyküsü, n(%)	22(48.9)	7(38.9)	0.36	0.32
Ektopik Gebelik Öyküsü, n(%)	2(4.4)	3(10.7)	0.12	0.18
Endometrium Kalınlığı (mm) (Ort. $\pm$ SH)	10.08 ± 0.61	11.44 ± 1.10	0.25	0.27
Sağ Ektopik Odak, n(%)	32(71.1)	12(66.7)	0.72	0.43
Sol Ektopik Odak, n(%)	13(28.9)	6(33.3)		
Ektopik Odak Boyutu (mm) (Ort. $\pm$ SH)	18.11 ± 1.17	20.44 ± 1.94	0.29	0.36
Douglasta Serbest Mayi (mm) (Ort. $\pm$ SH)	2.40 ± 0.70	10.38 ± 3.05	0.006	0.009
Ort $\pm$ SH: Ortalama $\pm$ Standart Hata, $P_{adj.}$: Düzeltilmiş P Değeri				

Medikal tedavi başarılı olan grupta hastaların %13.3'ü tek doz, %33.3'ü iki doz, %17.8'i üç doz, %35.6'sı dört doz MTX ile tedavi edilmiştir. Medikal tedavi başarısız olan grupta ise hastaların %16.7'sine tek doz, %27.8'ine iki doz, %11.1'ine üç doz, %44.4'üne dört doz MTX uygulanmıştır. Medikal tedavi başarılı ya da başarısız olan gruplarda MTX doz sayısı ve miktarında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($P_{adj.}>0.05$). Medikal tedavi ile başarılı olunan grubun başvuru β -hCG düzeyi 3668.55 ± 440.55 IU/L (Ort. $\pm$ SH); başarısız olunan grubunki 4929.72 ± 752.65 IU/L (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Medikal tedavi başarılı ya da başarısız olan gruplarda başvuru β -hCG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P_{adj.}>0.05$). Medikal tedavi başarılı olan grupta tedavideki son β -hCG düzeyi 2022.75 ± 259.35 IU/L (Ort. $\pm$ SH); başarısız olunan grubunki 3115.11 ± 551.61 IU/L (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Medikal tedavi başarılı olan grupta tedavi esnasında bakılan son β -hCG değeri, başarısız olunan grubunkine göre düşük bulunmuş, bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($P_{adj.}=0.05$). Medikal tedavi ile başarılı olunan grubun tedavi öncesi AMH düzeyi, ortanca değere göre 2.06 ng/ml; başarısız olunan grubunki 1.94 ng/ml bulunmuştur. Medikal tedavi ile başarılı olunan grubun tedavi sonrası 3-6 aylık periyot arasında ölçülen AMH düzeyi ortanca değere göre 1.80 ng/ml; başarısız olunan grubunki 1.81 ng/ml bulunmuştur. Medikal tedavi başarılı ya da başarısız olan grupların tedavi öncesi ve sonrası AMH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($P_{adj.}>0.05$). Medikal tedavi ile başarılı olunan hastaların %55.5'inde AMH seviyesinde düşüş tespit edilirken; başarısız olunan hastaların %38.8'inde düşüş tespit edilmiştir. Medikal tedavi başarılı ya da başarısız olan gruplarda; AMH düzeyi düşüş gösteren veya göstermeyen hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır ($P_{adj.}>0.05$). Ardışık çoklu doz MTX tedavisi ile başarılı ve başarısız olunan gruplarda MTX doz miktarı ve sayılarının, β -hCG ve AMH düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavisi İle Başarılı ve Başarısız Olunan Gruplarda MTX Doz Miktarı ve Sayılarının, β -hCG ve AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Medikal Tedavi Başarılı Grup 45(%71.4), n(%)	Medikal Tedavi Başarısız Grup 18(%28.6), n(%)	P	P _{adj.}
MTX Doz Sayısı, n(%)				
1	6(13.3)	3(16.7)	0.80	0.61
2	15(33.3)	5(27.8)		
3	8(17.8)	2(11.1)		
4	16(35.6)	8(44.4)		
MTX Doz Miktarı, n(%)				
60 mg	20(44.4)	9(50)	0.75	0.51
65 mg	1(2.2)	5(27.8)		
70 mg	16(35.6)	3(16.7)		
75 mg	2(4.4)	1(5.6)		
80 mg	6(13.3)	0		
İlk β -hCG Seviyesi (IU/L) (Ort. $\pm$ SH)	3668.55 $\pm$ 440.55	4929.72 $\pm$ 752.65	0.14	0.20
Son β -hCG Seviyesi (IU/L) (Ort. $\pm$ SH)	2022.75$\pm$259.35	3115.11$\pm$551.61	0.05	0.05
İlk AMH seviyesi (ng/ml) (Ort. $\pm$ SH) Ortanca (min.-max.)	2.16 $\pm$ 0.18 2.06 (0.22-5.71)	2.77 $\pm$ 0.59 1.94 (0.39-9.69)	0.21	0.14
Son AMH seviyesi (ng/ml) (Ort. $\pm$ SH) Ortanca (min.-max.)	2.41 $\pm$ 0.29 1.8 (0.13-8.62)	3.23 $\pm$ 0.78 1.81 (0.3-13.69)	0.24	0.16
AMH Seviyesi Düşenler, n(%) AMH Seviyesi Düşmeyenler, n(%)	25(55.5) 20(44.5)	7(38.8) 11(61.2)	0.23	0.23
Ort $\pm$ SH: Ortalama $\pm$ Standart Hata, P _{adj.} : Düzeltilmiş P Değeri, Ortanca: Median, Min.: Minumum Değer, Max.: Maksimum Değer				

Çalışmaya dahil edilen toplam 63 hastanın %50.7'sinin tedavi öncesi ve tedaviden 3-6 ay sonra ölçülen AMH değerlerinde düşüklük saptanırken; %49.3'ünde AMH seviyesinin değişmediği, bazı hastalarda bir miktar yükseliş gösterdiği görülmüştür. AMH seviyeleri düşen ve düşmeyen hasta gruplarında VKİ, gravida, parite, abortus, non-jinekolojik abdominal operasyon öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, endometrium kalınlığı, ektopik odak lokalizasyonu ve boyutu, douglasta serbest mayi varlığı ya da miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P_{adj.} > 0.05$). AMH değeri düşüş gösteren grubun yaş ortalaması 31 ± 1.13 (Ort. $\pm$ SH); düşüş göstermeyen grubunki 29.03 ± 1.01 (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. AMH seviyesi düşüş gösteren grubun yaş ortalaması, düşüş göstermeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P_{adj.} = 0.05$). Ardışık çoklu doz MTX tedavisi ile AMH düzeyi düşüş gösteren ve göstermeyen grupların klinik parametreleri, demografik verileri Tablo 8'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavisi ile AMH Seviyesi Düşüş Gösteren ve Göstermeyen Grupların Klinik Parametreleri, Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Klinik Parametreler ve Demografik Veriler	AMH Seviyesi Düşüş Gösteren Grup 32(%50.7), n(%)	AMH Seviyesi Düşüş Göstermeyen Grup 31(%49.3), n(%)	P	P _{adj.}
Yaş (Ort.±SH)	31±1.13	29.03±1.01	0.19	0.05
VKİ (Ort.±SH)	26.15±0.61	26.58±0.69	0.64	0.29
Gravida (Ort.±SH)	3.15±0.37	2.93±0.30	0.64	0.29
Parite (Ort.±SH)	1.18±0.23	1.19±0.23	0.98	0.76
Abortus (Ort.±SH)	1.03±0.32	0.64±0.17	0.31	0.76
Abdominal Operasyon Öyküsü, n(%)	15(46)	17 (54.8)	0.71	0.42
Ektopik Gebelik Öyküsü n(%)	2(6.2)	3(9.6)	0.61	0.85
Endometrium Kalınlığı (mm) (Ort.±SH)	10.25±0.84	10.70±0.68	0.66	0.62
Sağ Ektopik Odak, n(%)	22 (68.7)	22(70.9)	0.84	0.53
Sol Ektopik Odak, n(%)	10 (31.3)	9 (28.1)		
Ektopik Odak Boyutu (mm) (Ort.±SH)	18.06±1.39	19.51±1.45	0.46	0.37
Douglasta Serbest Mayi (mm) (Ort.±SH)	4.78±1.66	4.58±1.43	0.92	0.51
Ort±SH: Ortalama±Standart Hata, P _{adj.} : Düzeltilmiş P Değeri				

AMH düzeyi düşüş gösteren gruptaki hastaların %15.6'sına tek doz, %25'ine iki doz, %12.5'ine üç doz, %46.9'una dört doz MTX verildiği tespit edilmiştir. AMH düzeyi düşüş göstermeyen grubun ise %12.9'una tek doz, %35.4'üne iki doz, %19.3'üne üç doz, %32.4'üne ise dört doz MTX verildiği anlaşılmıştır. İki grup arasında uygulanan MTX doz sayısında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır ($P_{adj.}>0.05$). AMH düzeyi düşüş gösteren grubun tedavi başlangıcındaki β -hCG düzeyi 3911.87 ± 536.75 IU/L (Ort±SH); düşüş göstermeyen

grubunki 4149.67 ± 560.06 IU/L (Ort $\pm$ SH) bulunmuştur. AMH düzeyi düşüş gösteren grubun tedavi sırasındaki son β -hCG düzeyi 2410.90 ± 367.47 IU/L (Ort $\pm$ SH); düşüş göstermeyen grubunki 2256.35 ± 339.67 IU/L (Ort $\pm$ SH) bulunmuştur. AMH düzeyi düşüş gösteren ve göstermeyen grupların; MTX doz miktarı (mg), başlangıç ve tedavi sonu β -hCG (IU/L) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P_{adj.} > 0.05$). AMH düzeyinde düşüş görülen grubun tedavi öncesi AMH düzeyi, ortanca değere göre 1.96 ng/ml; düşüş göstermeyen grubunki 2.07 ng/ml bulunmuştur. AMH düşüşü görülen grubun tedavi öncesi AMH değerleri, düşüş göstermeyen grubunkine göre düşük bulunmuş olup, değerler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($P_{adj.} = 0.05$). AMH seviyesi düşüş gösteren grubun tedavi sonrası 3-6 aylık periyot arasında ölçülen AMH düzeyi ortanca değere göre 1.63 ng/ml; düşüş göstermeyen grubunki 2.83 ng/ml bulunmuştur. AMH düşüşü görülen grubun tedavi sonrası AMH değerinin, düşüş görülmeyen grubunkine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu anlaşılmıştır ($P_{adj.} = 0.002$). AMH düşüşü görülen hastaların %78.1'inde, düşüş görülmeyenlerin %64.5'inde medikal tedavi ile başarılı olunmuştur. AMH düşüşü görülen ve görülmeyen gruplardaki medikal tedavi ile başarılı ya da başarısız olunan hasta sayıları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($P_{adj.} > 0.05$). Ardışık çoklu doz MTX tedavisi ile AMH seviyesi düşüş gösteren ve göstermeyen gruplarda uygulanan MTX doz miktarı ve sayıları, β -hCG ve AMH düzeyleri, tedavide başarılı ya da başarısız olunan hasta sayılarının karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Ardışık Çoklu Doz MTX Tedavisi İle AMH Seviyesi Düşüş Gösteren ve Göstermeyen Gruplarda Uygulanan MTX Doz Miktarı ve Sayılarının, β -hCG ve AMH Düzeylerinin, Tedavide Başarılı ya da Başarısız Olunan Hasta Sayılarının Karşılaştırılması

Değişkenler	AMH Seviyesi Düşen Grup 32(%50.7), n(%)	AMH Seviyesi Düşmeyen Grup 31(%49.3), n(%)	P	P _{adj.}
MTX Doz Sayısı, n(%)				
1	5(15.6)	4 (12.9)	0.63	0.96
2	8(25)	11 (35.4)		
3	4(12.5)	6 (19.3)		
4	15(46.9)	10 (32.4)		
MTX Doz Miktarı, n(%)				
60 mg	15(46.9)	14 (45.2)	0.51	0.58
65 mg	1(3.1)	0		
70 mg	12(37.5)	9 (29)		
75 mg	1(3.1)	4 (12.9)		
80 mg	3(9.4)	4 (12.9)		
İlk β -hCG Seviyesi (IU/L), (Ort. $\pm$ SH)	3911.87 $\pm$ 536.75	4149.67 $\pm$ 560.06	0.75	0.58
Son β -hCG Seviyesi (IU/L) (Ort. $\pm$ SH)	2410.90 $\pm$ 367.47	2256.35 $\pm$ 339.67	0.75	0.95
İlk AMH seviyesi (ng/ml) (Ort. $\pm$ SH) Ortanca (min.-max.)	1.96$\pm$0.18 1.96 (0.5-4.06)	2.72$\pm$0.38 2.07 (0.22-9.69)	0.09	0.05
Son AMH seviyesi (ng/ml) (Ort. $\pm$ SH) Ortanca (min-max)	1.61$\pm$0.16 1.63 (0.13-3.92)	3.71$\pm$0.53 2.83 (0.4-13.69)	0.002	0.002
Medikal Tedavi Başarılı, n(%) Medikal Tedavi Başarısız, n(%)	25 (78.1) 7 (21.9)	20 (64.5) 11 (35.5)	0.23	0.39
Ort $\pm$ SH: Ortalama $\pm$ Standart Hata, P _{adj.} : Düzeltilmiş P Değeri, Ortanca: Median, Min.: Minumum Değer, Max.: Maksimum Değer				

63 hastanın %14.2'sine tek doz, %31.7'sine iki doz, %15.8'ine üç doz, %38.3'üne ise dört doz MTX uygulandığı bulunmuştur. Dört doz uygulanan grubun AMH düzeyindeki düşüş %2.04 (Ortanca,%25-75); tek doz uygulanan grubunki %1.14 (Ortanca,%25-75) bulunmuştur. Minimum ve maksimum sayıda doz uygulanmış olan hastaların AMH değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Tek doz uygulanan grubun ilk β -hCG değeri 1716.22 ± 730.34 IU/L (Ort. $\pm$ SH) iken son β -hCG değeri 754.00 ± 364.55 IU/L (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Dört doz uygulanan grubun ilk β -hCG değeri 4969.50 ± 651.68 IU/L (Ort. $\pm$ SH) iken, son β -hCG değeri 3075.75 ± 464.07 IU/L (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Tek doz uygulanan grupta %56.06, dört doz uygulanan grupta %38.10 β -hCG düşüşü saptanmıştır. β -hCG düşüşü tek doz MTX uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0.05$) (Tablo 10). Bunlara ek olarak verilen MTX doz miktarı (mg) ile AMH ve β -hCG değişimleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r=-0,016$, $P=0,90$; $r=-0,013$, $P=0,91$).

Tablo 10. MTX Doz Sayılarına Göre Minimum ve Maksimum Doz Verilen Grupların AMH ve β -hCG Değişimlerinin Karşılaştırılması

MTX DOZ SAYISI	AMH (Ortanca) Değişimi (-%)	β -hCG (Ort. $\pm$ SH) Değişimi (-%)
1	-1.14	-56.06
4	-2.04	-38.10
P	0.56	0.05

Daha önce ektopik gebelik geçirme öyküsü olan, medikal tedavi ya da cerrahi tedavi uygulanmamış yalnızca izlem tedavisi ile takip edilerek çalışma grubuna dahil edilen hastalar tüm çalışma grubunun %7.9'unu oluşturmaktadır. Ektopik gebelik öyküsü olan ve olmayan hastalar β -hCG değişimleri açısından kıyaslandığında, ektopik gebelik öyküsü bulunmayan grupta β -hCG düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0.001$) (Tablo 11). Yatış ve tedavi sonrası AMH düzeyleri ektopik gebelik öyküsü olan hastalarda, olmayanlara göre oldukça düşük olup, bu değer istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P=0.03$, $P=0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Ektopik Gebelik Öyküsü Var Olan ve Olmayan Hastalarda Medikal Tedavi ile β -hCG Değişimi ve AMH Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Ektopik Gebelik Öyküsü Var(n=5)	Ektopik Gebelik Öyküsü Yok(n=58)	P
İlk β -hCG Ortanca[IQR min-max]	5546.00[1315.00-6527.00]	3050.00[724.00-6357.00]	0,64
Son β -hCG Ortanca[IQR min-max]	2342.00[1633.00-4477.00]	2198.00[510.00-3586.00]	0,27
P	0,18	0,001	
İlk AMH Seviyesi Ortanca[IQR min-max]	1.09[0.76-1.19]	2.11[1.26-3.20]	0.03
Son AMH Seviyesi Ortanca[IQR min-max]	1.38[0.99-1.44]	1.87[1.26-3.56]	0.05
[IQR min-max]: Interquartile Range min-max (Kartiller arası en düşük - en yüksek değer)			

Araştırma grubunda tedavide başarısız olunan hasta grubunun tamamında cerrahi spesmanlarda ektopik gebelik ile uyumlu sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Ancak hastalardan tedavi başlangıcında alınan endometrial örneklemelerin sonuçlarında farklı sonuçların ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Hastaların endometrial örnekleme sonuçları incelendiğinde, %46.1’inde sekretuar endometrium, %22.3’sinde Arias-Stella reaksiyonu, %6’sında endometrit bulguları, %25.6’sında desidual reaksiyon görülmüştür. İlgili literatür tarandığında diğer araştırmacılarında benzer sonuçlar elde ettiği anlaşılmıştır. Örneğin; Lopez H.B. ve ark., ektopik gebeliklerde endometriyum örneklemede Arias-Stella reaksiyonu dışında, desidual reaksiyon (%42), sekretuar endometriyum (%22), proliferatif endometriyumun da (%12) görülebileceğini bildirmişlerdir (129).

5. TARTIŞMA

Tüm gebeliklerin %1-2'sini oluşturan ektopik gebelik, maternal mortalite ve morbidite açısından önemli bir durumdur (6). Son yıllarda teknolojik gelişmelere bağlı olarak tanı konulması geçmişe kıyasla kolaylaşmış olan ektopik gebeliklerin yine aynı neden ile görülme sıklıkları da artmıştır. Ektopik gebelik hastalarında esas hedef maternal mortaliteyi engellemektir. Bununla birlikte hastaların klinik durumlarının uygun olması halinde, hastalara uygulanacak tedavi yöntemlerinin daha sonra infertiliteye neden olabileceği göz önünde bulundurulması gereken önemli bir husustur. Ektopik gebelik hastaları için izlem tedavisi, medikal tedavi ya da cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu çalışmada ektopik gebelik hastalarına uygulanan ardışık çoklu doz MTX tedavi protokolünün başarı oranı, uygulamanın başarısız olmasına neden olabilecek parametrelerin ortaya konulması ve tedavinin over rezervleri üzerine etkisinin AMH düzeyleri üzerinden değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

İlerleyen yaş ile birlikte ektopik gebeliğin risk faktörlerine maruziyetin artması nedeni ile ektopik gebelik riskinin yükseleceği düşünülmektedir (411). Çalışmada ektopik gebelik hastalarının genel yaş ortalaması literatür ile uyumlu 30.03 ± 0.77 (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. 1997-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 15-19, 20-29, 30-39 ve 40-49 yaşları arasındaki ektopik gebelik oranları sırasıyla; %1.25, %1.66, %2.53 ve %4.25 bulunmuştur (336). Göksedef B.P. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, artan yaş ile ektopik gebelik görülme sıklığı arasındaki paralelliğin tedavi başarısızlığı için gözlemlenmediği bildirilmiştir (412). Buna karşın Roya Faraji ve ark., ilerleyen yaş ile tedavi başarısızlığı arasında bir paralellik izlendiğini bildirmiştir (413). Tez kapsamında yapılan bu çalışmada, ardışık çoklu doz MTX protokolü ile başarılı olunan hastaların yaş ortalaması 30.15 ± 0.92 (Ort. $\pm$ SH) iken başarısız olunan hastaların yaş ortalaması 29.72 ± 1.32 (Ort. $\pm$ SH) saptanmıştır. Tedavi başarısı ya da başarısızlığı açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($P_{adj.} > 0.05$).

Öte yandan Anderson M. ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün ektopik gebelik riskini yaklaşık 7-9 kat arttırdığı, ektopik gebelik hastalarının yaklaşık %10'unda ektopik gebelik öyküsü olduğu bildirilmiştir (414). Farquhar ve ark. ise daha önce ektopik gebelik öyküsü olanlarda yeniden ektopik gebelik görülme oranını %4-28 (ortalama %15) olarak bildirilmişlerdir (4). Bu çalışmada ise hastaların %7.9'unda ektopik gebelik öyküsü tespit edilmiş olup, bu oranın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ancak medikal ya da cerrahi tedavi uygulanmış ektopik gebelik öykülü hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklı olarak çalışma grubumuzda bu hastaların oranının normalden düşük olduğu düşünülmektedir. Tedavi başarısı ya da başarısızlığı olan gruplarda ektopik gebelik öykülü hasta sayılarında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($P_{adj.} > 0.05$). Literatürde geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün medikal tedavi başarısını düşürdüğü bildirilmiş ise de (415); hasta grubunda ektopik gebelik öyküsü bulunan hastaların tamamının araştırmaya dahil edilmeyişi ve hasta sayısının nispeten düşük olmasının bu farklılığa neden olabileceği hususu ağırlık kazanmıştır. Farklı bir bakış açısı ile bu durumu yeniden değerlendirmek için hastaları ektopik gebelik öyküsü olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırarak β -hCG değişimleri incelenmiştir. Araştırmada daha önce ektopik gebelik öyküsü olan hastaların yatış β -hCG düzeyi ortalama değere göre 5546.00[1315.00-6527.00] IU/L; son β -hCG düzeyi 2342.00[1633.00-4477.00] IU/L bulunmuştur. Ektopik gebelik öyküsü olmayan hastalarda ise yatış β -hCG düzeyi ortalama değere göre 3050.00[724.00-6357.00] IU/L; son β -hCG düzeyi 2198.00[510.00-3586.00] IU/L bulunmuştur. Ektopik gebelik öyküsü olan ve olmayan hastalar β -hCG değişimleri açısından kıyaslandığında, ektopik gebelik öyküsü bulunmayan gruptaki β -hCG düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P_{adj.} = 0.001$). Literatürle uyumlu olarak (344, 347, 415, 416), düşük β -hCG düzeylerinde MTX etkinliğinin yüksek olması, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün rüptür riskini yükseltmesi ve MTX tedavi başarısızlığını artırmasının bu sonucu ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Kendrick J.S. ve ark., geçirilmiş sezaryenların ektopik gebelik riskini arttırmadığını bildirilmişlerdir (417). Ancak peritubal bölgeye yakın yapılan girişimler nedeniyle peritubal skarlaşmaya neden olan geçirilmiş abdominal-pelvik

cerrahilerin ektopik gebelik gelişim riskini düşük seviyede artırdığını bildiren çalışmalarında olduğu dikkati çekmektedir (107, 108). Bu araştırmaya daha önce over ya da salpenks cerrahisi geçirmiş olan hastalar dahil edilmemiştir. Tüm hastaların %53.9'unda daha önce abdominal operasyon öyküsü olmadığı saptanmış, hastalarda geçirilmiş non-jinekolojik abdominal operasyon ve sezaryen sayısı 0.65 ± 0.10 (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Araştırmada geçirilmiş non-jinekolojik abdominal operasyonların, gravida, parite ve abortusların medikal tedavi başarısı olan ya da olmayan gruplarda anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($P_{adj.} > 0.05$).

Literatür incelendiğinde ektopik gebeliklerde MTX tedavisinin başarı oranlarının %65 ile %94 arasında olduğu bildirilmiştir (344, 345, 418). Tedavi öncesi β -hCG düzeyi, tedavi başarısını öngörmekte kullanılan en önemli prognostik parametre olup başlangıç serum β -hCG düzeyi 5000 IU/L üzerinde ölçülen hastalarda tek doz MTX'ın başarı oranı düştüğü, multiple doz MTX ya da cerrahi gereksiniminin arttığı bildirilmektedir (344). Çalışmaya dahil olan 63 hastanın başvuru anındaki ortalama β -hCG düzeyi 4028.89 ± 384.81 IU/L (Ort. $\pm$ SH) iken medikal tedavi ile başarılı olunan grubun başvuru β -hCG düzeyi 3668.55 ± 440.55 IU/L (Ort. $\pm$ SH) olarak bulunmuştur. Bulguların literatür ile uyum gösterdiği anlaşılmaktadır. Çalışma sonuçları dikkate alındığında, ardışık çoklu doz MTX tedavisinin başarı oranı da literatürle uyumlu bulunmuş ve %71.4 olarak tespit edilmiştir. Literatürdeki bir çok çalışmada, tanı anındaki β -hCG düzeyi 5000 IU/L ve üzerinde olan ektopik gebelik hastalarında medikal tedavi başarı oranının oldukça düştüğü, hatta bu hastaların büyük çoğunluğunun cerrahi yöntemler ile tedavi edilmesinden dolayı medikal tedavi başarısının bu hasta grubunda yeterli veriye ulaşamadığı bildirilmiştir (353, 354, 362, 419). Çalışmada medikal tedavi başarı oranı normal aralıkta yer almıştır. Araştırmada, MTX ile başarısız olunan hastaların başvuru β -hCG seviyesi 4929.72 ± 752.65 IU/L (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Bu değer in literatürdeki medikal tedavi başarısızlığını öngören cut-off değerle uyumlu olduğu görülmektedir. Bu durum, çalışmadaki medikal tedavi başarı oranının daha yüksek olmamasının nedeni olarak düşünülmektedir. Medikal tedavi ile başarılı olunan grubun başvuru anındaki β -hCG düzeyinin başarısız grubunkinden düşük olduğu görülmektedir. Ancak tedavi başarılı ve başarısız olan gruplar arasında başvuru β -

hCG düzeylerinde istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir ($P_{adj.}>0.05$). Medikal tedavi başarılı olan grupta tedavi esnasında bakılan son β -hCG değeri 2022.75 ± 259.35 IU/L (Ort. $\pm$ SH) iken medikal tedavide başarısız olunan grupta bakılan son β -hCG değeri 3115.11 ± 551.61 IU/L (Ort. $\pm$ SH.) bulunmuştur. Çalışmamızda medikal tedavi başarılı olan grupta tedavi esnasında bakılan son β -hCG düzeyi, medikal tedavide başarısız olunan grupta bakılan son β -hCG düzeyine kıyasla anlamlı olarak daha düşük seviyelerde bulunmuştur ($P_{adj.}=0.05$). Medikal tedavi ile başarılı olunan grupta başvuru β -hCG düzeyinin başarısız olunan grubunkinden daha düşük bulunduğu ve düşük β -hCG düzeylerinde MTX tedavi etkinliğinin arttığı düşünüldüğünde; MTX tedavisi başarılı olan grupta son β -hCG değerinin anlamlı düzeyde düşük bulunması, araştırmanın literatürdeki bilgileri destekler nitelikte olduğunu düşündürmektedir. Medikal tedavi başarılı olan grupta ortalama β -hCG düşüşü %44.87 iken, başarısız grupta bu düşüş %36.80 oranında bulunmuştur. Murray S.H. ve ark, tubal abortus ya da rüptür gelişen ektopik gebelik olgularında β -hCG'nin azalma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (57). MTX tedavisi başarısız olan araştırma grubunda, hastaların %88.8'inin (n=16) tedavi devam ettiği sırada tubal rüptür ya da tubal abortus nedeni ile operasyona alındıkları diğer 2 hastada ise tedavi devam ettiği esnada β -hCG değerinin plato çizdiği tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda tedavi esnasında β -hCG değerinin bu oranlarda düşüş göstermesine; ektopik gebelik odağının implantasyon bölgesinden ayrılması ile gelişen β -hCG düşüşünün neden olduğu düşünülmektedir.

Douglastaki serbest sıvı ektopik gebelikle ilişkili olabileceği ancak serbest sıvısının varlığı veya yokluğunun ektopik gebeliğin rüptüre olup olmadığının güvenilir bir göstergesi olmadığı bildirilmiştir (160, 161). TV-USG'de intraperitoneal serbest sıvı saptanması sistemik MTX tedavisi için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (351, 420). Ancak Gamzu ve ark., intraperitoneal sıvı varlığının tedavi başarısını etkilemediği sonucuna varmışlardır (346). Lipscomb G.H. ve ark., ektopik gebelikte kitlenin büyüklüğü ve pelviste serbest sıvının bulunup bulunmamasının tedavinin başarısızlığı açısından önemli risk faktörleri olmadığı bildirmişlerdir (345). Çelik E. ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada ise ektopik odak büyüklüğünün başarısızlık riskini arttırdığı;

douglasta serbest mayi varlığı ve endometrial kalınlığın başarısızlık riskini arttırmadığı bildirilmiştir (421). 63 hastanın verilerine dayanan bu araştırmada ortalama ektopik odak boyutu medikal tedavi başarılı olan grupta 18.11 ± 1.17 mm (Ort $\pm$ SH); başarısız olan grupta 20.44 ± 1.94 mm (Ort $\pm$ SH) olarak bulunmuştur. Medikal tedavi ile başarılı ve başarısız gruplar arasında, ektopik odak boyutu başarısız olunan grupta daha büyük olsada, bu büyüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P_{adj} > 0.05$). Medikal tedavi başarılı olan grupta endometrial kalınlık 10.08 ± 0.61 mm (Ort $\pm$ SH); başarısız olan grupta 11.44 ± 1.10 mm (Ort $\pm$ SH) olarak bulunmuştur. Literatürdeki diğer araştırmaları da destekler nitelikte, tedavi başarısı ya da başarısızlığında endometrial kalınlığın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmıştır ($P_{adj} > 0.05$). Medikal tedavi başarılı olan grupta hastaların %24.4'ünde, başarısız grubun %55.5'inde douglasta serbest mayi pozitifliği saptanmıştır. Medikal tedavi başarılı olan grupta douglastaki ortalama serbest mayi miktarı 2.40 ± 0.70 mm (Ort $\pm$ SH); başarısız olan grupta 10.38 ± 3.05 mm (Ort $\pm$ SH) olarak bulunmuştur. Literatürdeki birçok çalışmanın aksine bu araştırmada, douglasta serbest mayi miktarının tedavi başarısı ya da başarısızlığı olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği, mayi miktarı fazla olan grupta tedavi başarısının düştüğü bulunmuştur ($P_{adj} = 0.009$). Hinney B. ve ark çalışmalarında, ektopik gebeliklerin serum β -hCG düzeyleri ile douglastaki serbest sıvı miktarları arasında paralellik izlendiğini belirtmişlerdir (422). Buna benzer şekilde bu araştırmada, medikal tedavi başarısız olan grupta başlangıç β -hCG düzeyi ve douglasta serbest mayi miktarının; medikal tedavi başarılı olunan gruba göre daha yüksek bulunması ve paralellik göstermesi; douglasta serbest mayi miktarı fazla olan hastalarda medikal tedavi başarısızlığının gelişebileceğine işaret etmektedir. Ancak hasta sayısının nispeten az olması ve verilerin geçmişe yönelik taranması nedeni ile bu bulguların prospektif, randomize, geniş hasta gruplu çalışmalar ile yeniden değerlendirilmesinde yarar görülmektedir.

Ramirez ve ark. tarafından tubal ektopik gebeliklerde ektopik odak lokalizasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, sağ tubal ektopik gebeliklerin daha fazla izlendiği bildirilmiştir (228). Bu araştırma bulguları ile literatür ile uyumlu bulunmuş olup, ektopik gebelikler %69.84 oranında sağ tubada saptanmıştır. Ancak

odak lokalizasyonu ile tedavi başarısı ya da başarısızlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($P_{adj} > 0.05$).

Araştırmaya konu olan 63 hastanın %14.2'sine tek doz, %31.7'sine iki doz, %15.8'ine üç doz, %38.3'üne ise dört doz MTX uygulaması yapıldığı bulunmuştur. Medikal tedavi başarılı olan grupta hastaların %13.3'ü tek doz MTX ile tedavi edilirken %33.3'ü iki doz, %17.8'i üç doz, %35.6'sı dört doz MTX ile tedavi edilmiştir. Medikal tedavi başarısız olan grupta ise hastaların %16.7'sine tek doz, %27.8'ine iki doz, %11.1'ine üç doz, %44.4'üne dört doz MTX uygulanmıştır. MTX doz sayısı ve miktarı (mg) ile tedavi başarısı ya da başarısızlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($P_{adj} > 0.05$). Bulguların daha iyi değerlendirilmesi amacıyla tek doz ve dört doz uygulanan hastalar arasında subgruplandırma yapılmıştır. Tek doz uygulanan grubun ilk β -hCG düzeyi 1716.22 ± 730.34 IU/L (Ort. $\pm$ s.h.); son β -hCG düzeyi 754.00 ± 364.55 IU/L (Ort. $\pm$ s.h.) bulunmuştur. Dört doz uygulanan grubun ilk β -hCG düzeyi 4969.50 ± 651.68 IU/L (Ort. $\pm$ SH); son β -hCG düzeyi 3075.75 ± 464.07 IU/L (Ort. $\pm$ SH) bulunmuştur. Tek doz uygulanan grubun β -hCG düzeyinde %56.06'lık düşüş; dört doz uygulanan grupta %38.10'luk bir düşüş saptanmıştır. β -hCG düşüşü tek doz MTX uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($P=0.05$). Literatürle uyumlu olarak (344, 345); düşük β -hCG düzeylerinde MTX tedavi etkinliğinin daha yüksek olmasının ve ek doz MTX gereksiniminin azalmasının bu sonuca neden olduğu düşüncesi ağırlık kazanmıştır.

AMH; menstrüel siklusun fazlarından etkilenmemesi, sikluslar arası değişim göstermemesi, tek bir ölçümle fikir verebilmesi ve yaş faktörüne bağlı olarak en erken değişen belirteç olması nedeni ile over rezervini göstermede diğer biyokimyasal markerlardan üstündür (13-16). Hasta yaşına, uygulanan doza ya da tedavi süresine göre değişiklik göstermekle beraber kemoterapik ajanların ovaryan foliküllere zarar verdikleri düşünülmüş ancak mekanizması net olarak bulunamamıştır. Peigné M. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kemoterapi alan kadınların AMH düzeyleri, kemoterapi almayan aynı yaş grubundaki kadınlara göre daha düşük bulunmuş; özellikle alkilleyici ajanlar başta olmak üzere kemoterapi

ajanlarının yaptığı over hasarının; kalıcı ya da geçici prematür ovaryan yetmezlik ve / veya infertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir (17). MTX ektopik gebelik tedavisinde girişimsel olmayan ve etkin bir tedavi yöntemi olsada literatürde over rezervleri üzerine etkileri konusunda fikir birliğine varılamadığı dikkati çekmektedir. Bu bağlamda Oriol B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, YÜT kullanımı sonrası ektopik gebelik tanısı alan 25 hasta MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, tedavi öncesi ve tedaviden 1 hafta sonra AMH ölçümü yapılmış, ölçümler arasında anlamlı bir fark tespit edilmediği bildirilmiştir (423). Ersoy G. ve ark. tarafından yapılan çalışmada; ektopik gebelik nedeni ile MTX tedavisi alan 56 hasta, salpenjektomi yapılan 45 hasta ve sağlıklı 80 kadın üzerinde tedavilerin over rezervi üzerindeki uzun dönem etkileri incelenmiş, tedavi öncesi ve tedaviden ortalama 15 ay sonra yapılan AMH ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (424). Boots ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan çok merkezli retrospektif kohort analizde (425), toplam 214 hastanın MTX tedavisi öncesi ve sonrası ART siklusları incelenerek over rezervleri, overlerin gonadotropin tedavisine yanıtı, klinik gebelik ve canlı doğum oranları incelenmiştir. MTX sonrası gonadotropin tedavisi alan hastaların yaşı biraz daha büyük olmakla birlikte FSH, antral follikül sayısı, stimülasyon süresi, elde edilen oosit sayısı, fertilizasyon oranı yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar MTX tedavisinin over rezervinde negatif bir etki oluşturmadığını dair irdelemelerde bulunmuşlardır. Ancak MTX'in overlerdeki proliferatif hücrelerde olumsuz etkilerine dair çalışmaların da varlığı dikkati çekmektedir (8, 9). Arığın A.D. ve ark. yaptıkları bir hayvan çalışmasında, ardışık çoklu doz MTX protokolü uygulanan farelerin AMH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandığı bildirilmiştir (426). Ivase A. ve ark. çalışmasında, gestasyonel trofoblastik neoplazili hastalarda verilen çoklu doz MTX tedavisinin AMH düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bunun yanında cerrahi yöntemlerin de over perfüzyonunu bozarak rezervleri olumsuz etkilediği düşünülmektedir (427). Her iki tedavi şeklinin de over rezervleri üzerine etkileri konusunda tartışmalı sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Toplam 63 hastanın tedavi öncesi AMH değerlerinin ortalama değeri 2.06 ng/ml iken tedavi sonrası 3-6. aylar arasında ölçülmüş olan AMH değerlerinin

ortanca değeri 1.80 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi AMH düzeylerinin ortalaması 2.34 ± 1.72 ng/ml (Ort. $\pm$ SH); tedavi sonrası 3-6. aylar arasında ölçülmüş olan AMH düzeylerinin ortalaması 2.65 ± 2.43 ng/ml (Ort. $\pm$ SH) olarak tespit edilmiştir. Ortalama ve ortanca değerlerin tezat oluşturacak şekilde sıralandığı dikkati çekmektedir. Bu tezat durumun açıklanması ve rasyonel bir irdelemenin yapılabilmesi için verilerin dağılımının incelenmesi gerekmektedir. Bu açıdan, verilerin çarpıklık katsayılarına bakıldığında verilerin çarpık bir dağılımla karakterize edildiği anlaşılmıştır. Bu itibarla, çarpık dağılım gösteren verilerde, ortalamanın verinin merkezini temsil etmekte iyi bir istatistik olmadığı dikkate alınırsa, ortanca değerlerin araştırmanın amaçlarına daha uygun olduğu anlaşılmaktadır. Diğer yandan, hasta sayısının nispeten düşük olması, MTX ve cerrahi tedavinin over üzerine olası etkileri veya bilinmeyen ya da dikkate alınmayan bir değişken nedeni ile böyle bir durumun oluşabileceğini de göz ardı etmemek gerekmektedir. Dolayısıyla, verilerin dağılım karakteri de göz önüne alındığında, AMH düzeyleri ile ilgili yapılan karşılaştırmalarda ortanca değerin kullanılmasının araştırmanın amacına daha uygun ve isabetli olacağı açıktır. Bu itibarla, çalışmadaki 63 hastada, ortanca değere bakıldığında tedavi öncesi ve sonrası AMH düzeylerinde %12.6'lık bir düşüş saptanmıştır. Bu konu ile ilgili literatürde değişken sonuçların bulunuyor olmasının nedeni, araştırmacıların verilerin çarpıklık dağılımını göz ardı ediyor olmaları olabilir. Literatürde var olan çalışmaların büyük çoğunluğunda araştırmacıların verilerin çarpıklık dağılımına değinmedikleri dikkati çekmiştir. Verilerin dağılımına yönelik çalışmalarda, en az 30 verinin olması gerektiği hususu göz önünde bulundurulduğunda hasta sayısının yeterli olacağı düşünülmektedir. Ancak hasta sayısının daha yüksek rakamlarda olmasının hipotezin gücünü daha da arttıracak sonucuna varılabilir. Verilerin çarpık oluşu, hasta sayısının nispeten az oluşu ve geçmişe ait verilerin kullanılması nedeni ile bu konu üzerinde daha kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun önemi ortadadır.

Çalışmada AMH düzeylerinin medikal tedavi başarı ya da başarısızlığına etkileri de değerlendirilmiştir. Medikal tedavi ile başarılı olunan grubun tedavi öncesi ölçülen AMH seviyesi $2.06 [0.22-5.71]$ ng/ml (Ortanca [min-max]) iken medikal tedavi ile başarısız olunan grupta $1.94 [0.39-9.69]$ ng/ml (Ortanca [min-max]) olarak

bulunmuştur. Medikal tedavi ile başarılı olunan grubun tedavi sonrası 3-6 aylık periyot arasında ölçülen AMH seviyesi 1.8 [0.13-8.62] ng/ml (Ortanca [min-max]) iken medikal tedavi ile başarısız olunan grupta 1.81 [0.30-13.69] ng/ml (Ortanca [min-max]) saptanmıştır. Medikal tedavi başarılı ya da başarısız olan gruplarda tedavi öncesi ve sonrası AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($P_{adj.} > 0.05$). Bu verileri yorumlayarak medikal tedavi başarısı ya da başarısızlığını öngörmekte over rezervinin belirleyici olamayacağı ve AMH düzeylerinin kullanılamayacağı sonucuna çıkarılabilmektedir. Ancak literatürde bu konu ile ilgili yapılmış yeterli çalışma bulunmadığından, verilerin geçmişe yönelik olması ve hasta sayısının nispeten az olması nedeniyle; bu konu üzerinde daha kapsamlı, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu yönünde bir kanaat oluşmuştur. Bunlara ek olarak, medikal tedavi ile başarılı olunan hastaların %55.5'inde AMH düşüşü tespit edilirken; başarısız olunan hastaların %38.8'inde AMH düşüşü tespit edilmiştir. Medikal tedavi ile başarılı olunan hastalarda AMH ortanca değere göre %12.6 düşüş gösterirken; başarısız grupta AMH %6.7 düşüş göstermiştir. Medikal tedavi başarılı ya da başarısız olan gruplarda, tedavi başarılı olan grupta daha yüksek bir oranda düşüş görülmesine rağmen; AMH değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P_{adj} > 0.05$). Dolayısıyla literatürdeki birçok çalışmaya paralel bulgular elde edilmiştir. Sadece MTX ile MTX+Cerrahi uygulanmış hastalarda AMH değişimleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Retrospektif bir çalışma gerçekleştirilmiş olduğundan, sağlıklı kadınlardan oluşan bir kontrol grubu yoktur. Dolayısıyla, tedavi uygulanan hastalarda görülen AMH düşüşünün sağlıklı popülasyona kıyasla anlamlı olup olmadığı hipotezi istatistiksel olarak test edilememiştir. Araştırmanın gelecekte, prospektif ve daha kapsamlı olarak genişletilmesinin önemi aşikardır.

Çalışmada hastaları AMH seviyesi düşen ve düşmeyen hastalar olarak gruplandırarak değişkenleri karşılaştırılmıştır. Buna göre toplam 63 hastanın %50.7'sinin tedavi öncesi ve tedaviden 3-6 ay sonra ölçülen AMH değerlerinde düşüş saptanırken hastaların %49.3'ünde AMH seviyesinin değişmediği, bazı hastalarda ise bir miktar yükseliş gösterdiği tespit edilmiştir. AMH seviyeleri düşen ve düşmeyen hastalar kıyaslandığında iki grup arasında VKİ, gravida, parite, abortus,

geçirilmiş non-jinekolojik abdominal operasyon öyküsü, endometrium kalınlığı, ektopik gebelik öyküsünün varlığı, ektopik odak lokalizasyonu ve boyutu, douglasta serbest mayi varlığı ve miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P_{adj} > 0.05$). Ektopik gebelik öyküsü olan ve olmayan hastalarda AMH değerlerine bakıldığında; öyküsü olan grubun tedavi öncesi AMH düzeyi $1.09[0.76-1.19]$ ng/ml (Ortanca[%25-75]); olmayan grubun $2.11[1.26-3.20]$ ng/ml (Ortanca[%25-75]) bulunmuştur. Ektopik gebelik öyküsü olan grubun tedavi sonrası AMH düzeyi $1.38[0.99-1.44]$ ng/ml (Ortanca[%25-75]); olmayan grubun $1.87[1.26-3.56]$ ng/ml (Ortanca[%25-75]) bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası AMH düzeyleri ektopik gebelik öyküsü olan hastalarda, öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($P=0.03$, $P=0.05$). Bu veriler değerlendirilerek literatürdeki bazı çalışmalara da uygun olarak; geçirilmiş ektopik gebeliklerin over rezervini azalttığı söylenebilir. Ancak çalışmaya dahil olmama kriterlerine göre ektopik gebelik öyküsü olan tüm hastaları araştırmaya dahil etmeyerek, hasta sayısının nispeten düşük olması nedeni ile daha güçlü bir sonuca ulaşmak için daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılabilir.

AMH seviyeleri düşüş gösteren grubun tedavi öncesi ölçülen AMH düzeyinin ortanca değeri 1.96 ng/ml; düşüş göstermeyen grubunki 2.07 ng/ml olarak bulunmuştur. AMH düzeyleri düşüş gösteren grubun tedavi öncesi AMH ölçümleri, düşüş göstermeyen gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($P_{adj}=0.05$). AMH seviyesi düşüş gösteren grubun tedavi sonrası 3-6 aylık periyot arasında ölçülen AMH düzeyinin ortanca değeri 1.63 ng/ml; düşüş göstermeyen grubunki 2.83 ng/ml olarak bulunmuştur. AMH düzeyleri düşüş gösteren grubun tedavi sonrası AMH ölçümleri, düşüş göstermeyen grubunkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($P_{adj} = 0.002$). Bunlara ek olarak; AMH seviyesi düşüş gösteren grubun yaş ortalaması 31 ± 1.13 (Ort. $\pm$ SH); düşüş göstermeyen grubun yaş ortalaması 29.03 ± 1.01 (Ort. $\pm$ SH) olarak bulunmuştur. AMH seviyesi düşüş gösteren grupta yaş ortalamasının düşüş göstermeyen gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P_{adj} = 0.05$). Elde edilen veriler ile literatüre de uygun olarak; AMH düzeyi düşüş gösteren grupta

düşüş göstermeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olan tedavi öncesi ve sonrası AMH düzeyinin, artan yaş ile uyumlu olarak düşük olduğu söylenebilir. Çalışmada AMH değişimi üzerinde medikal tedavi başarısı ya da başarısızlığının etkisi ve MTX doz sayısı ile miktarının (mg) AMH seviyelerine olan etkileri de araştırılmıştır. AMH düzeyleri düşüş gösteren hastaların %78.1'inde medikal tedavi ile başarılı olunmuşken; düşüş göstermeyen hastaların ise %64.5'inde medikal tedavi ile başarılı olduğu görülmüştür. AMH düzeyleri düşüş gösteren ve göstermeyen gruplar arasında tedavi başarısı ya da başarısızlığı olan hasta sayılarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P_{adj}>0.05$). AMH düzeyleri düşüş gösteren gruptaki hastaların %15.6'sına tek doz, %25'ine iki doz, %12.5'ine üç doz, %46.9'una dört doz MTX verildiği tespit edilmiştir. AMH düzeyleri düşüş göstermeyen hastaların ise %12.9'una tek doz, %35.4'üne iki doz, %19.3'üne üç doz, %32.4'üne ise dört doz MTX verildiği tespit edilmiştir. İki grup arasında MTX doz sayısı ve miktarı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P_{adj}>0.05$). Çalışmada bu durumu daha iyi değerlendirebilmek amacıyla tek doz ve dört doz MTX uygulanan hastalar arasında alt gruplandırma yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen 63 hastanın %14.2'sine tek doz, %31.7'sine iki doz, %15.8'ine üç doz, %38.3'üne ise dört doz MTX uygulaması yapıldığı anlaşılmıştır. Dört doz uygulanan grubun ortalama AMH düzeylerindeki düşüş %2.04 iken tek doz uygulanan grubun düşüş oranı %1.14 elde edilmiştir. Minimum ve maksimum sayıda doz uygulanan hastaların AMH değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Bunlara ek olarak verilen MTX doz miktarı (mg) ile AMH değişimleri arasında anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır ($r=-0,016$, $P=0,90$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ektopik gebelikte ardışık çoklu doz MTX protokolünün başarı oranı, başarı ya da başarısızlığına etki eden parametreler ile tedavinin over rezervi üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmada ardışık çoklu doz MTX protokolü uygulanan 63 hastada tedavinin başarı oranı %71.4 olarak saptanmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular literatür ile uyumlu bulunmuş olup, seçilmiş tubal ektopik gebeliği olan olguların tedavisinde, MTX tedavisinin cerrahi tedaviye önemli bir alternatif olduğunu destekler niteliktedir. Ektopik gebelik tedavisinde tanı anında β -hCG değerinin yüksekliği tedavi başarısını etkileyen temel prognostik faktördür. Literatürde tedavi öncesi β -hCG düzeyi yüksekliğinin başarı oranlarını düşürdüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada da başlangıç β -hCG değeri ile tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki literatürde verilen bulgularla uyumaktadır. Buna ek olarak douglasta serbest sıvı varlığının medikal tedavi başarısını düşürebileceğini öngören sonuçlar elde edilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak yaş ile AMH düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada ardışık çoklu doz MTX tedavisi uygulanan ektopik gebelik hastalarında tedaviden 3-6 ay sonra ölçülen AMH düzeyinde düşüş tespit edilmiş olup; araştırmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi nedeni ile aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan oluşan bir kontrol grubu ile sonuçlar karşılaştırılamamıştır. Dolayısıyla, AMH seviyesindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilememiştir. Olgu sayısının nispeten az ve retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasının; çalışmanın güvenilirliğini olumsuz etkilediği söylenilebilir. Literatürde var olan sonuçların da tartışmalı olduğu göz önünde bulundurularak, MTX tedavisi ile AMH düşüşü hipotezinin; daha geniş vaka sayılı, prospektif çalışmalarla doğrulanılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Malatyahoğlu E, Beksaç S, (ed.). Ektopik Gebelik. Obstetrik Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1 Baskı İstanbul, Medical Network. 2001:1086–113.
2. Cunningham FG LK, Bloom SL, et al (ed's). Ectopic pregnancy In Williams Obstetrics. 22. edition ed. New-York: The McGraw Hill Company; 2005. 253-73 p.
3. Ory SJ, Nnadi E, Herrmann R, O'Brien PS, Melton III LJ. Fertility after ectopic pregnancy. Fertility and sterility. 1993;60(2):231-35.
4. Farquhar CM. Risk factors. Lancet (London, England). 2005;366:583-91.
5. Johnson C, Hallock J. John Hopkins Obstetri ve Jinekoloji El Kitabı. 2016. 379 p.
6. Cunningham F, MacDonald P, Gant N. Williams Obstetrics 20th ed: Appleton & Lange. Stamford. 1997:1113-15.
7. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. Obstetrics & Gynecology. 2004;103(6):1218-23.
8. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2000;95(3):407-12.
9. Oyer R, Tarakjian D, Lev-Toaff A, Friedman A, Chatwani A. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. Obstetrics & Gynecology. 1988;71(3):469-70.
10. Novak E. Berek & Novak's gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
11. Kuohung W, MD. H. Evaluation of female infertility. UpToDate 2011
12. Kuohung W, Hornstein MD, Barbieri RL, Barss VA. Causes of female infertility. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2011.
13. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2012;13(3):196.
14. GÜLERMAN C, KAHYAOĞLU İ. Overlerin Durumu ve Over Rezervinin Belirlenmesi. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik-Özel Konular. 2013;6(1):7-13.
15. Demir M. Over rezerv tayininde en iyi belirteç: anti-müllerien hormon (AMH). Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2013;11(2):79-85.
16. Yeniçeri H, Ürünsak İF, Sucu M, Çetin C, Özsürmeli M, Khatib G. Anti-müllerian hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü. Cukurova Medical Journal. 2017;42(1):19-26.
17. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. Reproductive Biology and Endocrinology. 2014;12(1):26.
18. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-

control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):185-94.

19. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly J-L, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human Reproduction*. 2002;17(12):3224-30.

20. Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ clinical evidence*. 2012;2012.

21. Stovall TG. Early pregnancy loss and ectopic pregnancy. *Novak's Gynecology*. 1997.

22. Al-Awwad MM, Al Daham N, Eset JS. Guest Editorial: Spontaneous Unruptured Bilateral Ectopic Pregnancy Conservative Tubal Surgery. *Obstetrical & gynecological survey*. 1999;54(9):543-44.

23. Baggish MS, Karram MM. *Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery*: Elsevier Health Sciences; 2015.

24. Knaus JV, Isaacs JH. *Office gynecology: advanced management concepts*: Springer Science & Business Media; 2012.

25. Lurie S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1992;43(1):1-7.

26. Howard W J, Georgeanna SJ. *Novak* 1985. 780-804 p.

27. John D. Thompson M. *Operative Gynecology. Ectopic Pregnancy* John A. Rock Te Linde's 2005. 476 p.

28. J R, H JI. *Te Linde Operatif Jinekoloji* 2013. 798-822 p.

29. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(2):294-97.

30. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichino K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertility and sterility*. 1982;37(6):851-52.

31. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(5):754-57.

32. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1987;30(1):164-72.

33. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics*, 24e: Mcgraw-hill; 2014. 31-389 p.

34. KL M. Dalley FA. Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins. 2010;6:383-400.

35. Smith RP. *Netter's obstetrics and gynecology*: Elsevier Health Sciences; Third Edition. 17 p.

36. Obstetrics W. Cunningham FG, Hauth JC, Leveno KJ, Gilstrap L III, Bloom SL, Wenstrom KD, eds: New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. 883-910 p.
37. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *The Lancet*. 1976;307(7965):880-82.
38. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy—United States, 1970–1989. *Morbidity and Mortality Weekly Report: CDC Surveillance Summaries*. 1993;73-85.
39. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertility and sterility*. 1999;71(2):282-86.
40. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*: lippincott Williams & wilkins; 2005. 1013-67 p.
41. Control CfD, Prevention. Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1995;44(3):46.
42. Stulberg D, Cain L, Dahlquist I, Lauderdale D. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women, 2004–2008. *Human Reproduction*. 2016;31(3):666-71.
43. Koonin LM, Smith JC, Ramick M, Strauss LT. Abortion surveillance—United States, 1995. *MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT: CDC Surveillance Summaries*. 1998;31-68.
44. Ory SJ. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Jama*. 1992;267(4):534-37.
45. Pansky M, Bukovsky J, Golan A, Avrech O, Langer R, Weinraub Z, et al. Reproductive outcome after laparoscopic local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Fertility and sterility*. 1993;60(1):85.
46. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):183-200.
47. Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Human Reproduction*. 1992;7(5):723-25.
48. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol*. 1999;94(4):583-7.
49. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 1998;71(2):325-29.
50. Cunningham F, Gant N. Leveno Leveno KJ, Gilstrap L. C, Hauth JC, & Wenstrom LD *Ectopic Pregnancy Williams Obstetrics*. Newyork: McGrawhill: Medival Publishing division; 2001. 883-910,17,18 p.
51. Speroff L, Robert H, Kase N. *Ectopic Pregnancy Clinical gynecologic endocrinology and infertility*: Williams & wilkins; 1996. 947-64 p.

52. Berek J, Adashi E, Hillard P, Storall T, Mc Cord M. Erken Gebelik Kaybı ve Ektopik Gebelik Novak Jinekoloji. . Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1998;487-524.
53. Zane SB, Kieke BA, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Maternal and child health journal*. 2002;6(4):227-36.
54. Cagnacci A, Landi S, Volpe A. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(5):1067-71.
55. Iavazzo C, Salakos N, Vitoratos N, Bakalianou K, Deligeoroglou E, Dalainas H, et al. Intrauterine devices and extrauterine pregnancy. A literature review. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2008;35(2):103.
56. Skjeldestad F, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;91(1):129-35.
57. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Cmaj*. 2005;173(8):905-12.
58. Breen JL. A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1970;106(7):1004-19.
59. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 1996;65(6):1093-99.
60. Farnaghi S, Kothari A. Heterotopic pregnancy: a report of two cases. *Australasian journal of ultrasound in medicine*. 2013;16(1):30-36.
61. Tay J, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy *West J Med*. 2000;173(2):131-4.
62. Sandvei R, Bergsjø P, Ulstein M, Steier JA. Repeat Ectopic Pregnancy: A Twenty-year Hospital Survey: A Twenty-year Hospital Survey. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1987;66(1):35-40.
63. Wallach EE, Lavy G, Diamond MP, DeCherney AH. Ectopic pregnancy: its relationship to tubal reconstructive surgery. *Fertility and sterility*. 1987;47(4):543-56.
64. Cheng MC, Wong Y, Rochat RW, Ratnam S. Sterilization failures in Singapore: an examination of ligation techniques and failure rates. *Studies in family planning*. 1977:109-15.
65. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(11):762-67.
66. DeSTEFANO F, Peterson HB, Layde PM, Rubin GL. Risk of ectopic pregnancy following tubal sterilization. *Obstetrics and gynecology*. 1982;60(3):326-30.
67. John D. Thompson M. *Operative Gynecology. Ectopic Pregnancy* John A. Rock Te Linde's 2005. 476 p.

68. McCausland A. High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failures: incidence and etiology. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;136(1):97-101.
69. Lennox CE, Mills JA, James GB. Reversal of female sterilisation: A comparative study. *Contraception*. 1987;35(1):19-27.
70. Hulka JF, Halme J. Sterilization reversal: results of 101 attempts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(3):767-74.
71. Mol B, Ankum W, Bossuyt P, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception*. 1995;52(6):337-41.
72. Chow W-H, Daling JR, CATES JR W, GREENBERG RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiologic reviews*. 1987;9(1):70-94.
73. Trussell J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Studies in family planning*. 1987;18(5):237-83.
74. Jian Z, Linan C. Ectopic gestation following emergency contraception with levonorgestrel. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2003;8(4):225-28.
75. Sivin I. Dose-and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(2):291-98.
76. Vessey M, Meisler L, Flavel R, Yeates D. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1979;86(7):548-56.
77. VESSEY M, MEISLER L, FLAVEL R, YEATES D. Outcome of Pregnancy in Women Using Different Methods of Contraception. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1980;35(4):206-07.
78. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(1):50-54.
79. Li C, Zhao W-H, Zhu Q, Cao S-J, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15(1):187.
80. Tulandi T. Reproductive performance of women after two tubal ectopic pregnancies. *Fertility and sterility*. 1988;50(1):164-66.
81. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(6):1620-24.
82. Stovall TG. Medical management should be routinely used as primary therapy for ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1995;38(2):346-52.
83. Haney A, Newbold RR, Fetter BF, McLachlan J. Paraovarian cysts associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. Comparison of the human with a mouse model. *The American journal of pathology*. 1986;124(3):405.

84. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1304-14.
85. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(4):483-89.
86. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertility and sterility*. 2014;102(4):1203-08.
87. Stabile I, Chard T, Grudzinskas G. Ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*: Springer; 1996. p. 23-25.
88. Stabile I. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and management. Cambridge University Press, NY1996. 13:345-49. p.
89. Niles JH, Clark JF. Pathogenesis of tubal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1969;105(8):1230-34.
90. Shaw JL, Wills GS, Lee K-F, Horner PJ, McClure MO, Abrahams VM, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFkB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *The American Journal of Pathology*. 2011;178(1):253-60.
91. Chi I-C, Potts M, Wilkens L. Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience. *Obstetrical & gynecological survey*. 1986;41(1):7-19.
92. Ory H. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. *The Women's Health Study*. *Obstetrics and gynecology*. 1981;57(2):137-44.
93. Green LK, Kott ML. Histopathologic findings in ectopic tubal pregnancy. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1989;8(3):255-62.
94. Stock R. Tubal pregnancy. Associated histopathology. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1991;18(1):73-94.
95. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sexually transmitted diseases*. 1992;19(4):185-92.
96. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, Batioğlu S, Oğuz S, Gökmen O. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1994;57(2):91-94.
97. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiemik E, Spira A. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious factors. *American journal of epidemiology*. 1991;133(9):839-49.
98. Hillis S, Owens L, Marchbanks P, Amsterdam L, Mac Kenzie W. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and

pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176(1):103-07.

99. Cohen J, Mayaux M-J, Guihard-Mascato M-L, Schwartz D. In-vitro fertilization and embryo transfer: a collaborative study of 1163 pregnancies on the incidence and risk factors of ectopic pregnancies. *Human Reproduction*. 1986;1(4):255-58.

100. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1993;60(5):919.

101. Coste J, Fernandez H, Joyé N, Benifla J-L, Girard S, Marpeau Lc, et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2000;74(6):1259-60.

102. Lavy G, DeCherney AH. The hormonal basis of ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1987;30(1):217-24.

103. Du T, Chen H, Fu R, Chen Q, Wang Y, Mol BW, et al. Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6. *Fertility and sterility*. 2017;108(1):108-16. e1.

104. Revel A, Ophir I, Koler M, Achache H, Prus D. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Human reproduction*. 2008;23(6):1372-76.

105. Dart RG, Kaplan B, Varaklis K. Predictive value of history and physical examination in patients with suspected ectopic pregnancy. *Annals of emergency medicine*. 1999;33(3):283-90.

106. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ, Group NAS. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001–2011. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(1):70.

107. Trimpos-Kemper T, Trimpos B, van Hall E. Etiological factors in tubal infertility. *Fertility and Sterility*. 1982;37(3):384-88.

108. Weinstein D, Polishuk W. The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1975;141(3):417.

109. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertility and sterility*. 2003;80(6):1340-44.

110. Lalos O. Risk factors for tubal infertility among infertile and fertile women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1988;29(2):129-36.

111. Horne AW, Phillips III JA, Kane N, Lourenco PC, McDonald SE, Williams AR, et al. CB1 expression is attenuated in Fallopian tube and decidua of women with ectopic pregnancy. *PloS one*. 2008;3(12):e3969.

112. Tharaux-Deneux C, Bouyer J, Job-Spira N, Coste J, Spira A. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. *American Journal of Public Health*. 1998;88(3):401-05.

113. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(3):493-98.
114. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708-12.
115. Condous G. Ectopic pregnancy: risk factors and diagnosis. *Australian family physician*. 2006;35(11):854-57.
116. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976–1993. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1997;76(4):345-49.
117. Chow W-H, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Soderstrom R. Vaginal douching as a potential risk factor for tubal ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;153(7):727-29.
118. Zhang J, Thomas AG, Leybovich E. Vaginal douching and adverse health effects: a meta-analysis. *American Journal of Public Health*. 1997;87(7):1207-11.
119. Shoupe D, Mishell DR. Norplant: subdermal implant system for long-term contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;160(5):1286-92.
120. Burkman RT, Mason KJ, Gold EB. Ectopic pregnancy and prior induced abortion. *Contraception*. 1988;37(1):21-27.
121. Kalandidi A, Doulgerakis M, Tzonou A, HSIEH CC, Aravandinos D, Trichopoulos D. Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1991;98(2):207-13.
122. Alan H. Decherney Lauren Nathan, *Current Obstetrics and Gynecology, Diagnosis and Treatment* 2003. 5-30 p.
123. Handler A, Davis F, Ferre C, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *American Journal of public health*. 1989;79(9):1239-42.
124. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-76.
125. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(8):10009-19.
126. Benjamin CL, Beaver DC. Pathogenesis of salpingitis isthmica nodosa. *American journal of clinical pathology*. 1951;21(3):212-22.
127. Jenkins CS, Williams SR, Schmidt GE. Salpingitis isthmica nodosa: a review of the literature, discussion of clinical significance, and consideration of patient management. *Fertility and sterility*. 1993;60(4):599-607.

128. Arias-Stella J. The Arias-Stella reaction: facts and fancies four decades after. *Advances in anatomic pathology*. 2002;9(1):12-23.
129. Lopez HB, Micheelsen U, Berendtsen H, Kock K. Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1994;38(2):104-06.
130. Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1975;121(5):707-13.
131. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams gynaecology third edition*, Chapter 7. 2016:169.
132. Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. *Emergency medicine clinics of North America*. 2003;21(3):565-84.
133. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertility and sterility*. 1999;72(1):1-7.
134. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a review and insight into etiology and prevention. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):431-35.
135. Vicken SP, Michel RE. *Ectopic Pregnancy Treatment & Management*. Medscape Medical News. 2013.
136. Surampudi K, Gundabattula SR. The role of serum Beta hCG in early diagnosis and management strategy of ectopic pregnancy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(7):QC08.
137. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 2011;37(4):231-40.
138. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly J-L, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(4):938-44.
139. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(10):1098-103.
140. Stabile I, Grudzinkas J. Ectopic Pregnancy: A Review of Incidence, and Diagnostic Aspects. *Obstetrical & gynecological survey*. 1990;45(6):335-47.
141. Seeber B, Sammel M, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Endometrial stripe thickness and pregnancy outcome in first-trimester pregnancies with bleeding, pain or both. *The Journal of reproductive medicine*. 2007;52(9):757.
142. McIntyre-Selman K, Andrews-Detrich L. Ectopic pregnancy. In: Niswander KR, Evans AT, editors. *Manual of obstetrics: diagnosis and therapy*: Little, Brown Medical Division; 1996. p. 273-82.
143. Cunningham F, MacDonald P, Clark S. *Williams Obstetrics (20th ed)* New Jersey, Prentice-Hall International, Inc. 1997. 607-34 p.

144. Kadar N, Bohrer M, Kemmann E, Shelden R. The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertility and sterility*. 1994;61(6):1016-20.
145. Timor-Tritsch IE, Yeh MN, Peisner DB, Lesser KB, Slavik TA. The use of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(1):157-61.
146. Bree R, Marn C, editors. Transvaginal sonography in the first trimester: embryology, anatomy, and hCG correlation. *Seminars in Ultrasound, CT, and MR*; 1990.
147. Gurel S, Sarikaya B, Gurel K, Akata D. Role of sonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Journal of clinical ultrasound*. 2007;35(9):509-17.
148. Fader AN, Mansuria S, Guido RS, Wiesenfeld HC. A 14-week abdominal pregnancy after total abdominal hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(2):519-21.
149. Filly RA. Ectopic pregnancy: the role of sonography. *Radiology*. 1987;162(3):661-68.
150. Bradley W, Fiske C, Filly R. The double sac sign of early intrauterine pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. *Radiology*. 1982;143(1):223-26.
151. Levi C, Lyons E, Lindsay D. Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal US. *Radiology*. 1988;167(2):383-85.
152. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Quarterly*. 2005;21(2):69-85.
153. Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, et al. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics*. 1996;16(4):755-74.
154. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound quarterly*. 2004;20(3):105-17.
155. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *Journal of ultrasound in medicine*. 1994;13(4):259-66.
156. Bree R, Edwards M, Bohm-Velez M, Beyler S, Roberts J, Mendelson E. Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy: correlation with HCG level. *American Journal of Roentgenology*. 1989;153(1):75-79.
157. Gabrielli S, Romero R, Pilu G, Pavani A, Capelli M, Milano V, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound and serum hCG in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1992;2(2):110-15.
158. Hammoud AO, Hammoud I, Bujold E, Gonik B, Diamond MP, Johnson SC. The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1370-75.

159. Moschos E, Twickler D. Endometrial thickness predicts intrauterine pregnancy in patients with pregnancy of unknown location. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(7):929-34.
160. Atri M, Stempel JD, Bret PM. Accuracy of transvaginal ultrasonography for detection of hematosalpinx in ectopic pregnancy. *Journal of clinical ultrasound*. 1992;20(4):255-61.
161. Frates MC, Brown DL, Doubilet PM, Hornstein MD. Tubal rupture in patients with ectopic pregnancy: diagnosis with transvaginal US. *Radiology*. 1994;191(3):769-72.
162. Nyberg D, Hughes M, Mack L, Wang K. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology*. 1991;178(3):823-26.
163. Branney SW, Wolfe RE, Moore EE, Albert NP, Heinig M, Mestek M, et al. Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1995;39(2):375-80.
164. Rodgers JD, Heegaard WG, Plummer D, Hicks J, Clinton J, Sterner S. Emergency department right upper quadrant ultrasound is associated with a reduced time to diagnosis and treatment of ruptured ectopic pregnancies. *Academic Emergency Medicine*. 2001;8(4):331-36.
165. Atri M, Valenti DA, Bret PM, Gillett P. Effect of transvaginal sonography on the use of invasive procedures for evaluating patients with a clinical diagnosis of ectopic pregnancy. *Journal of clinical ultrasound*. 2003;31(1):1-8.
166. Condous G, Okaro E, Bourne T. The conservative management of early pregnancy complications: a review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(4):420-30.
167. Yoshigi J, YASHIRO N, KINOSHITA T, O'UCHI T, KITAGAKI H. Diagnosis of ectopic pregnancy with MRI: efficacy of T2*-weighted imaging. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2006;5(1):25-32.
168. Ries A, Singson P, Bidus M, Barnes JG. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertility and sterility*. 2000;74(3):593-95.
169. Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, Wheeler JE. Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(4):906-09.
170. Chung K, Chandavarkar U, Opper N, Barnhart K. Reevaluating the role of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Fertility and sterility*. 2011;96(3):659-62.
171. Shaunik A, Kulp J, Appleby DH, Sammel MD, Barnhart KT. Utility of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(2):130. e1-30. e6.
172. Lindahl B, Ahlgren M. Identification of chorion villi in abortion specimens. *Obstetrics and gynecology*. 1986;67(1):79-81.

173. Lindblom B, Enk L, Hahlin M, Källfelt B, Lundorff P, Thorburn J. Non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *The Lancet*. 1988;331(8599):1403.
174. Spandorfer SD, Menzin AW, Barnhart KT, LiVolsi VA, Pfeifer SM. Efficacy of frozen-section evaluation of uterine curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(3):603-05.
175. Kurman RJ, Main CS, Chen H-C. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. *Placenta*. 1984;5(4):349-69.
176. Gruber K, Gelven PL, Austin RM. Chorionic villi or trophoblastic tissue in uterine samples of four women with ectopic pregnancies. *International journal of gynecological pathology*. 1997;16(1):28-32.
177. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(18):1325-29.
178. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(3):505-10.
179. 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. *Fertility and sterility*. 2005;83(2):376-82.
180. Garcia AJ, Aubert JM, Sama J, Josimovich JB. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertility and Sterility*. 1987;48(3):395-400.
181. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2):399-413.
182. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):411-13.
183. Tongsong T, Pongsatha S. Transvaginal sonographic features in diagnosis of ectopic pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1993;43(3):277-83.
184. Lamina M, Akinyemi B, Fakoya T, Shorunmu T, Oladapo O. Abdominal pregnancy: a cause of failed induction of labour. *Nigerian journal of medicine: journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria*. 2005;14(2):213-17.
185. Glezerman M, Press F, Carpman M. Culdocentesis is an obsolete diagnostic tool in suspected ectopic pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1992;252(1):5-9.
186. Daniilidis A, Pantelis A, Makris V, Balaouras D, Vrachnis N. A unique case of ruptured ectopic pregnancy in a patient with negative pregnancy test-a case report and brief review of the literature. *Hippokratia*. 2014;18(3):282.
187. Cole LA. RETRACTED: Individual deviations in human chorionic gonadotropin concentrations during pregnancy. Elsevier; 2011.
188. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic

pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(7):770-75.

189. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(1):65-70.

190. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(1):50-55.

191. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(3):605-10.

192. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertility and sterility*. 2012;97(1):101-06. e2.

193. Xiao-Yan C, Jie L, Dang J, Tao L, Xin-Ru L, Guang-lun Z. A highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay for detecting human embryonic human chorionic gonadotropin in spent embryo culture media during IVF-ET cycle. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2013;30(3):377-82.

194. Dietl J, Buchholz F, Kindler P. Histopathology of tubal pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1988;27(3):385-88.

195. Rausch ME, Barnhart K. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(2):418.

196. Verhaegen J, Gallos ID, Van Mello NM, Abdel-Aziz M, Takwoingi Y, Harb H, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *Bmj*. 2012;345:e6077.

197. Mol B, Lijmer JG, Ankum WM, Van der Veen F, Bossuyt P. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(11):3220-27.

198. Stovall TG, Ling FW, Cope BJ, Buster JE. Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;160(6):1425-31.

199. Carson SA, Buster JE. Ectopic Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(16):1174-81.

200. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Johnston PD, Thorneycroft IH. Relaxin, CA-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. *Fertility and sterility*. 1990;53(6):1029-36.

201. GUILLAUME J, BENJAMIN F, SICURANZA BJ, DEUTSCH S, SELTZER VL, TORES W. Serum estradiol as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1990;76(6):1126-29.

202. Kuscu E, Vicdan K, Turhan N, Oguz S, Zorlu G, Gokmen O. The hormonal profile in ectopic pregnancies. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 1994;44(2):45-47.
203. Lavie O, Beller U, Neuman M, Ben-Chetrit A, Gottschalk-Sabag S, Diamant YZ. Maternal serum creatine kinase: a possible predictor of tubal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(5):1149-50.
204. Duncan W, Sweeting V, Cawood P, Illingworth P. Measurement of creatine kinase activity and diagnosis of ectopic pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1995;102(3):233-37.
205. Korhonen J, Alfthan H, Stenman U-H, Ylöstalo P. Failure of creatine kinase to predict ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1996;65(5):922-24.
206. Plewa MC, Ledrick D, Buderer NF, King RW. Serum creatine kinase is an unreliable predictor of ectopic pregnancy. *Academic emergency medicine*. 1998;5(4):300-03.
207. Bell R, Eddie L, Lester A, Wood E, Johnston P, Niall H. Relaxin in human pregnancy serum measured with an homologous radioimmunoassay. *Obstetrics & Gynecology*. 1987;69(4):585-89.
208. Meunier K, Mignot T-M, Maria B, Guichard A, Zorn J-R, Cedard L. Predictive value of the active renin assay for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1991;55(2):432-35.
209. Grosskinsky C, Hage M, Tyrey L, Christakos A, Hughes C. hCG, progesterone, alpha-fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(5 (Pt 1)):705-09.
210. Stabile I, Olajide F, Chard T, Grudzinski J. Maternal serum alpha-fetoprotein levels in ectopic pregnancy. *Human Reproduction*. 1989;4(7):835-36.
211. Theron A, GB S. C-reactive protein levels in ectopic pregnancy, infection and carcinoma of the cervix. *South African Medical Journal*. 1986;69(11):681-82.
212. Sadovsky Y, Pineda J, Collins J. Serum CA-125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies. *The Journal of reproductive medicine*. 1991;36(12):875-78.
213. Segal S, Gor H, Correa N, Mercado R, Veenstra K, Rivnay B. Inhibin A: marker for diagnosis of ectopic and early abnormal pregnancies. *Reproductive biomedicine online*. 2008;17(6):789-94.
214. Barnhart KT. Ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(4):379-87.
215. Kirk E, Papageorghiou AT, Van Calster B, Condous G, Cowans N, Van Huffel S, et al. The use of serum inhibin A and activin A levels in predicting the outcome of 'pregnancies of unknown location'. *Human reproduction*. 2009;24(10):2451-56.
216. Aliyeva S, Kaya S, Soyman Z, Ateşer G, Bacanakgil H, Boran B. Diagnostic Value of Hematological Parameters in Pelvic Inflammatory Disease. *Istanbul Medical Journal*. 2019;20(5).

217. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology*. 2010;105(2):186-91.
218. Barnhart KT, Rinaudo P, Hummel A, Pena J, Sammel MD, Chittams J. Acute and chronic presentation of ectopic pregnancy may be two clinical entities. *Fertility and sterility*. 2003;80(6):1345-51.
219. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *The Lancet*. 2000;355(9205):712-15.
220. Lee R, Dupuis C, Chen B, Smith A, Kim YH. Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting. *Ultrasonography*. 2018;37(1):78.
221. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Human reproduction update*. 2014;20(2):250-61.
222. Swire MN, Castro-Aragon I, Levine D. Various sonographic appearances of the hemorrhagic corpus luteum cyst. *Ultrasound quarterly*. 2004;20(2):45-58.
223. Pellerito J, Taylor K, Quedens-Case C, Hammers L, Scoutt L, Ramos I, et al. Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. *Radiology*. 1992;183(2):407-11.
224. Hazebroek EJ, Boonstra O, van der Harst E. Concurrent tubal ectopic pregnancy and acute appendicitis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2008;15(1):97-98.
225. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infectious disease clinics of North America*. 2008;22(4):693-708.
226. Soper DE. Diagnosis and laparoscopic grading of acute salpingitis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(5):1370-76.
227. Jacobson L. Laparoscopy in the diagnosis of acute salpingitis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1964;43(2):160-74.
228. Ramirez N, Lawrence W, Ginsburg K. Ectopic pregnancy. A recent five-year study and review of the last 50 years' literature. *The Journal of reproductive medicine*. 1996;41(10):733-40.
229. Larraín D, Marengo F, Bourdel N, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Pouly J-L, et al. Proximal ectopic pregnancy: a descriptive general population-based study and results of different management options in 86 cases. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):867-71.
230. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1999;72(2):207-15.
231. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstetrics and gynecology*. 1981;58(2):162-66.
232. JANSEN RP, ELLIOTT PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1981;58(2):167-75.

233. Spiegelberg O. Casusistik der ovarialschwangerschaft. Arch Gynecol. 1878;13:73.
234. Gaudoin M, Coulter K, Robins A, Verghese A, Hanretty K. Is the incidence of ovarian ectopic pregnancy increasing? European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1996;70(2):141-43.
235. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. Obstetrics & Gynecology. 2005;105(1):42-45.
236. Atrash HK, Friede A, Hogue C. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. Obstetrics and Gynecology. 1987;69(3 Pt 1):333-37.
237. Fisch J, Ortiz B, Tazuke S, Chitkara U, Giudice L. Medical management of interstitial ectopic pregnancy: a case report and literature review. Human reproduction (Oxford, England). 1998;13(7):1981-86.
238. Dover RW, Powell MC. Management of a primary abdominal pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1995;172(5):1603-04.
239. Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. Case Report: The forgotten child—a case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. Human Reproduction. 1999;14(5):1372-74.
240. Tsudo T, Harada T, Yoshioka H, Terakawa N. Laparoscopic management of early primary abdominal pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 1997;90(4):687-88.
241. STRAFFORD JC, RAGAN WD. Abdominal pregnancy. Obstetrical & Gynecological Survey. 1978;33(6):396-97.
242. Strafford JC, Ragan WD. Abdominal pregnancy. Review of current management. Obstetrics and gynecology. 1977;50(5):548-52.
243. Poggi SH, Ghidini A. Importance of timing of gestational exposure to methotrexate for its teratogenic effects when used in setting of misdiagnosis of ectopic pregnancy. Fertility and sterility. 2011;96(3):669-71.
244. Anderson PM, Opfer EK, Busch JM, Magann EF. An early abdominal wall ectopic pregnancy successfully treated with ultrasound guided intralesional methotrexate: a case report. Obstetrics and Gynecology International. 2009;2009.
245. Varma R, Mascarenhas L, James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2003;21(2):192-94.
246. Fishman DA, Padilla LA, Joob A, Lurain JR. Ectopic pregnancy causing hemothorax managed by thoracoscopy and actinomycin D. Obstetrics & Gynecology. 1998;91(5):837-38.
247. RAHMAN MS, AL-SULEIMAN SA, RAHMAN J, AL-SIBAI MH. Advanced abdominal pregnancy-observations in 10 cases. Obstetrics & Gynecology. 1982;59(3):366-72.

248. Fisch B, Peled Y, Kaplan B, Zehavi S, Neri A. Abdominal pregnancy following in vitro fertilization in a patient with previous bilateral salpingectomy. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(4):642-43.
249. Kitade M, Takeuchi H, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. A case of simultaneous tubal-splenic pregnancy after assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*. 2005;83(4):1042. e19-42. e21.
250. Cormio G, Santamato S, Vimercati A, Selvaggi L. Primary splenic pregnancy. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 2003;48(6):479-81.
251. Jazayeri A, Davis TA, Contreras DN. Diagnosis and management of abdominal pregnancy. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 2002;47(12):1047.
252. Lockhat F, Corr P, Ramphal S, Moodley J. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of extra-uterine abdominal pregnancy. *Clinical radiology*. 2006;61(3):264-69.
253. Zinger M, Rosenfeld D. Failed treatment of abdominal pregnancy with methotrexate. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 2001;46(4):392-94.
254. Beddock R, Naepels P, Gondry C, Besserve P, Camier B, Boulanger J, et al. Diagnosis and current concepts of management of advanced abdominal pregnancy. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2004;32(1):55-61.
255. Rahaman J, Berkowitz R, Mitty H, Gaddipati S, Brown B, Nezhat F. Minimally invasive management of an advanced abdominal pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(5):1064-68.
256. 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. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2005;31(1):22-26.
257. Onan M, Turp A, Saltık A, Akyurek N, Taskiran C, Himmetoglu O. Primary omental pregnancy: case report. *Human Reproduction*. 2005;20(3):807-09.
258. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Erzik B. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate. *Fertility and sterility*. 2004;81(4):1130-32.
259. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstetrical & gynecological survey*. 1997;52(1):45-59.
260. Karande V, Flood J, Heard N, Veeck L, Muasher S. Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human reproduction*. 1991;6(3):446-49.
261. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2007;14(4):481-84.
262. Hung T, Jeng C, Yang Y, Wang K, Lan C. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1996;53(3):243-47.

263. Pisarska MD, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(1):2-8.
264. PARENTE JT, OU C-S, LEVY J, LEGATT E. Cervical pregnancy analysis: a review and report of five cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1983;62(1):79-82.
265. Rubin I. Cervical pregnancy. *Surg Gynecol Obstet*. 1911;13:625-33.
266. Jung SE, Byun JY, Lee JM, Choi BG, Hahn ST. Characteristic MR findings of cervical pregnancy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;13(6):918-22.
267. Hofmann H, Urdl W, Höfler H, Hönigl W, Tamussino K. Cervical pregnancy: case reports and current concepts in diagnosis and treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 1987;241(1):63-69.
268. Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji: Baskı; 1996. 75-346 p.*
269. Takeda J, Makino S, Ota A, Tawada T, Mitsuhashi N, Takeda S. Spontaneous uterine rupture at 32 weeks of gestation after previous uterine artery embolization. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(1):243-46.
270. Peleg D, Bar-Hava I, Neuman-Levin M, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. Early diagnosis and successful nonsurgical treatment of viable combined intrauterine and cervical pregnancy. *Fertility and sterility*. 1994;62(2):405-08.
271. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(6):1373-81.
272. Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(3):253-63.
273. Tan G, Chong Y, Biswas A. Cesarean scar pregnancy: a diagnosis to consider carefully in patients with risk factors. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(2):216-19.
274. Weimin W, Wenqing L. Effect of early pregnancy on a previous lower segment cesarean section scar. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002;77(3):201-07.
275. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson C. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(3):220-27.
276. Ravhon A, Ben-Chetrit A, Rabinowitz R, Neuman M, Seller U. Successful methotrexate treatment of a viable pregnancy within a thin uterine scar. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997;104(5):628-29.
277. Arslan M, Pata O, Dilek T, Aktas A, Aban M, Dilek S. Treatment of viable cesarean scar ectopic pregnancy with suction curettage. *International journal of gynecology & obstetrics*. 2005;89(2):163-66.

278. Wang CB, Tseng CJ. Primary evacuation therapy for Cesarean scar pregnancy: three new cases and review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(2):222-26.
279. Wang CJ, Yuen LT, Chao AS, Lee CL, Yen CF, Soong YK. Caesarean scar pregnancy successfully treated by operative hysteroscopy and suction curettage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(6):839-40.
280. Lee C-L, Wang C-J, Chao A, Yen C-F, Soong Y-K. Case report: laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a previous Caesarean section scar. *Human Reproduction*. 1999;14(5):1234-36.
281. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;146(3):323-30.
282. Rojansky N, Schenker JG. Heterotopic pregnancy and assisted reproduction—an update. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1996;13(7):594-601.
283. Wallach EE, 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. *Fertility and sterility*. 1996;66(1):1-12.
284. Luo X, Lim CED, Huang C, Wu J, Wong WSF, Cheng NCL. Heterotopic pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer: 12 cases report. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;280(2):325-29.
285. Chin H-Y, Chen F-P, Wang C-J, Shui L-T, Liu Y-H, Soong Y-K. Heterotopic pregnancy after in vitro fertilization—embryo transfer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004;86(3):411-16.
286. Molloy D, Deambrosis W, Keeping D, Hynes J, Harrison K, Hennessey J. Multiple-sited (heterotopic) pregnancy after in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertility and sterility*. 1990;53(6):1068-71.
287. GOLDMAN GA, FISCH B, OVADIA J, TADIR Y. Heterotopic pregnancy after assisted reproductive technologies. *Obstetrical & gynecological survey*. 1992;47(4):217-21.
288. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(5):1264-70.
289. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertility and sterility*. 2007;87(2):303-09.
290. Hassiakos D, Bakas P, Pistofidis G, Creatsas G. Heterotopic pregnancy at 16 weeks of gestation after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2002;266(3):124-25.

291. Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, de Larruzea AL, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertility and sterility*. 2007;87(2):417. e9-17. e15.
292. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, Dubuisson J. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(5):1100-02.
293. Goldberg JM, Bedaiwy MA. Transvaginal local injection of hyperosmolar glucose for the treatment of heterotopic pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2):509-10.
294. Salomon L, Fernandez H, Chauveaud A, Doumerc S, Frydman R. Successful management of a heterotopic Cesarean scar pregnancy: potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation: case report. *Human Reproduction*. 2003;18(1):189-91.
295. Goldstein JS, Ratts VS, Philpott T, Dahan MH. Risk of surgery after use of potassium chloride for treatment of tubal heterotopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2):506-08.
296. Kobak AJ, Fields C, Pollack SL. Intraligamentary Pregnancy: The extraperitoneal type of abdominal pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1955;70(1):175-84.
297. Jang M-G, Seo S-B, Kim H-J, Kang Y-D, Myong N-H, Park H-Y, et al. A Case of Cornual Pregnancy Complicated with Intraligamentary Pregnancy. *Obstetrics & gynecology science*. 2004;47(8):1625-29.
298. Vierhout ME, Wallenburg H. Intraligamentary pregnancy resulting in a live infant. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;152(7 Pt 1):878-79.
299. Seckin B, Turkcapar F, Tarhan I, Yalcin H. Advanced intraligamentary pregnancy resulting in a live birth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;31(3):260-61.
300. Nehra PC, Loginsky SJ. Pregnancy after vaginal hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology*. 1984;64(5):735-38.
301. Rondeau J, Hibbert M, Nelson K. Combined tubal and cornual pregnancy in a patient without risk factors. A case report. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1997;42(10):675-77.
302. Hoopmann M, Wilhelm L, Possover M, Nawroth F. Case report: Heterotopic triplet pregnancy with bilateral tubal and intrauterine pregnancy after IVF. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003;6(3):345-48.
303. José F, Castañeda JD, Miryam A. Bilateral ectopic pregnancy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2007;14(4):419-27.
304. Olsen M. Bilateral twin ectopic gestation with intraligamentous and interstitial components. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 1994;39(2):118-20.
305. Phupong V, Taneepanichskul S, Rungruxsirivorn T. Bilateral tubal pregnancies after tubal sterilization in a human immunodeficiency virus seropositive

woman. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet*. 2002;85(11):1236-39.

306. Adair C, Benrubi G, Sanchez-Ramos L, Rhatigan R. Bilateral tubal ectopic pregnancies after bilateral partial salpingectomy. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 1994;39(2):131-33.

307. Baldawa P, Chaudhari H. Angular ectopic pregnancy presenting as rupture of lateral wall of the uterus. *Journal of human reproductive sciences*. 2008;1(1):33.

308. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1997;67(3):421-33.

309. Mäkinen J, Kivijärvi A, Irjala K. Success of non-surgical management of ectopic pregnancy. *The Lancet*. 1990;335(8697):1099.

310. Seifer DB, Gutmann JN, Doyle MB, Jones EE, Diamond MP, DeCHERNEY AH. Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(6):1121-25.

311. Cartwright P. Peritoneal trophoblastic implants after surgical management of tubal pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*. 1991;36(7):523-24.

312. Foulot H, Chapron C, Morice P, Mouly M, Aubriot F, Dubuission J. Failure of laparoscopic treatment for peritoneal trophoblastic implants. *Human Reproduction*. 1994;9(1):92-93.

313. Higgins KA, Schwartz MB. Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with methotrexate. *Fertility and sterility*. 1986;45(3):427-28.

314. 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. *Fertility and sterility*. 1997;68(3):430-34.

315. Vermesh M, Silva PD, Sauer MV, Vargyas JM, Lobo RA. Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating β -human chorionic gonadotropin and progesterone, and management options. *Fertility and sterility*. 1988;50(4):584-88.

316. Graczykowski JW, Seifer DB. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(1):9-22.

317. Tulandi T, Hemmings R, Khalifa F. Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertility and sterility*. 1991;56(4):786-87.

318. Bengtsson G, Bryman I, Thorburn J, Lindblom B. Low-dose oral methotrexate as second-line therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(4):589-91.

319. Graczykowski JW, Mishell Jr DR. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;89(1):118-22.

320. Cole T, Corlett JR. Chronic ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1982;59(1):63-68.

321. Rogers WF, Shaub M, Wilson R. Chronic ectopic pregnancy: ultrasonic diagnosis. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1977;5(4):257-60.
322. van Mello NM, Mol F, Adriaanse AH, Boss EA, Dijkman AB, Doornbos JP, et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC Women's Health*. 2008;8(1):1-6.
323. Mol B, Van der Veen F. Results of expectant management of women early pregnancy and unknown location. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(3).
324. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;23(6):552-56.
325. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertility and sterility*. 1995;63(1):15-19.
326. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1992;57(2):456-57.
327. Korhonen J, Stenman U-H, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(5):775-78.
328. Mol F, Mol B, Ankum W, Van der Veen F, Hajenius P. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2008;14(4):309-19.
329. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidini A. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1995;63(3):469-72.
330. Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *American family physician*. 2014;90(1):34-40.
331. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(4):778-84.
332. Dogan A, Gulhan I, Uyar I, Ekin A, Gezer C, Bilgin M, et al. Methotrexate treatment in progressive tubal ectopic pregnancies and hCG-related clinicosurgical implications. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2016;32(6):317-22.
333. Dengfeng W, Lina H, Marjoribanks J, Haijun J, Ying S, Zhang J, et al. Chinese herbal medicine in the treatment of ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(4).
334. Yeko TR, Mayer JC, Parsons AK, Maroulis GB. A prospective series of unruptured ectopic pregnancies treated by tubal injection with hyperosmolar glucose. *Obstetrics & Gynecology*. 1995;85(2):265-68.

335. Gjelland K, Hordnes K, Tjugum J, Augensen K, Bergsjø P. Treatment of ectopic pregnancy by local injection of hypertonic glucose: a randomized trial comparing administration guided by transvaginal ultrasound or laparoscopy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1995;74(8):629-34.
336. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(5):1052-57.
337. Isaacs Jr JD, McGehee RP, Cowan BD. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(4):694-96.
338. Straka M, Zeringue E, Goldman M. A rare drug reaction to methotrexate after treatment for ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(5):1047-48.
339. Lipscomb GH, editor *Medical therapy for ectopic pregnancy*. Seminars in reproductive medicine; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
340. Deruelle P, Lucot J-P, Lions C, Robert Y. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(5):1165-67.
341. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1443-51.
342. Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y, et al. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1995;63(1):25-29.
343. Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(2):440.
344. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertility and sterility*. 2007;87(3):481-84.
345. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(26):1974-78.
346. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Pauzner D, Lessing JB, Jaffa A, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Human reproduction*. 2002;17(10):2585-87.
347. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(6):1354-58.
348. Shalev E, Peleg D, Bustan M, Romano S, Tsabari A. Limited role for intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1995;63(1):20-24.

349. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing single dose and multidose regimens. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(4):778-84.
350. Dungan J. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, et al (Univ of Tennessee Health Science Ctr, Memphis) *Am J Obstet Gynecol* 200; 338. e1-338. e4, 2009. *Year Book of Obstetrics, Gynecology and Women's Health*. 2009;2009:190-91.
351. Medicine PCotASfR. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2006;86(5 Suppl 1):S96.
352. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1479.
353. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertility and sterility*. 2006;85(6):1661-66.
354. Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clinical obstetrics and gynecology*. 55(2):440.
355. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(6):1759-65.
356. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(1).
357. Amirian M, Rajaei M. Comparison of single and multiple-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy: a clinical trail. *life science*.
358. Natale A, Candiani M, Barbieri M, Calia C, Odorizzi MP, Busacca M. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology*. 2004;117(1):87-92.
359. Fauconnier A, Mabrouk A, Salomon LJ, Bernard J-P, Ville Y. Ultrasound assessment of haemoperitoneum in ectopic pregnancy: derivation of a prediction model. *World Journal of Emergency Surgery*. 2007;2(1):23.
360. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of 2-dose regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2007;87(2):250-56.
361. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1989;51(3):435-38.
362. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(6):1844-47.
363. Voedisch AJ, Frederick CE, Stovall TG. *Berek and Novak's Gynecology* 15th Ed.

364. KOÇER H, KARACAOĞLU M, DAYAN H, KARACAN T, ÖZTÜRK S, NAKİ° MM. Ektopik gebeliğin tedavisinde medikal ve cerrahi yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi*, 2004, 14.1: 21-26.
365. Gray D, Thorburn J, Strandell A, Lundorff P, Lindblom B. A cost-effectiveness study of a randomised trial of laparoscopy versus laparotomy for ectopic pregnancy. *The Lancet*. 1995;345(8958):1139-43.
366. Savaris RF, Cavazzola LT. Ectopic pregnancy: laparoendoscopic single-site surgery and laparoscopic surgery through a single cutaneous incision. *Fertility and Sterility*. 2009;92(3):1170. e5-70. e7.
367. Kim Y-W, Park B-J, Kim T-E, Ro D-Y. Single-port laparoscopic salpingectomy for surgical treatment of tubal pregnancy: comparison with multi-port laparoscopic salpingectomy. *International journal of medical sciences*.10(8):1073.
368. Yoon BS, Park H, Seong SJ, Park CT, Jun HS, Kim IH. Single-port versus conventional laparoscopic salpingectomy in tubal pregnancy: a comparison of surgical outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.159(1):190-93.
369. Zuo X, Shen A, Chen M. Successful management of unruptured interstitial pregnancy in 17 consecutive cases by using laparoscopic surgery. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*.52(4):387-90.
370. Storrin P, GAINES-DAS RE, Bangham D. International reference preparation of human chorionic gonadotrophin for immunoassay: potency estimates in various bioassay and protein binding assay systems; and international reference preparations of the A and B subunits of human chorionic gonadotrophin for immunoassay. *Journal of Endocrinology*. 1980;84(2):295-310.
371. Tulandi T, Guralnick M. Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertility and sterility*. 1991;55(1):53-55.
372. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Ishimaru T. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Human Reproduction*. 2004;19(5):1195-200.
373. Bucella D, Buxant Fdr, Anaf V, Simon P, Fayt I, NoÃ«l J-C. Omental trophoblastic implants after surgical management of ectopic pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;280(1):115-17.
374. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertility and sterility*. 2001;76(6):1191-95.
375. Kayataş S, Kurt D, Eroğlu M, Arınkan SA, Api M. Milking yöntemi sonrasında persistan ektopik gebelik: Olgu sunumu. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*.41(1).
376. Park JH, Cho S, Choi YS, Seo SK, Lee BS. Robot-assisted segmental resection of tubal pregnancy followed by end-to-end reanastomosis for preserving tubal patency and fertility: An initial report. *Medicine*.95(41).
377. Diamond MP, DeCherney AH. Surgical techniques in the management of ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1987;30(1):200-09.

378. Erdoğan B. Seröz over kanseri gelişiminden tuba epiteli mi sorumludur? Ahi Evran Tıp Dergisi.3(3):92-97.
379. Harralson J, van Nagell Jr J, Roddick Jr J. Operative management of ruptured tubal pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1973;115(7):995-97.
380. CENGİZ H, KAYA C, GÜRASLAN H, KARAKAŞ S, YAŞAR L, EKİN M. Ektopik Gebelik Yönetimi: Fertilite Sonuçları Üzerine Etkisi.Yeni Tıp Dergisi 2012;29(4):210-213
381. Duru NK, Alanbay İ, Muhcu M, Keskin U, Vedat A. Ektopik gebelik tedavisi sonrasında (laparoskopik salpingostomi ve sistemik methotrexate) tubal patensin değerlendirilmesi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni.38(3):93-97.
382. Job-Spira N, Bouyer J, Pouly J, Germain E, Coste J, Aublet-Cuvelier B, et al. Fertility after ectopic pregnancy: first results of a population-based cohort study in France. Human reproduction. 1996;11(1):99-104.
383. Pouly JL, Chapron C, Manhes H, Canis M, Wattiez A, Bruhat M-A. Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. Fertility and sterility. 1991;56(3):453-60.
384. Michalas S, Minaretzis D, Tsionou C, Maos G, Kioses E, Aravantinos D. Pelvic surgery, reproductive factors and risk of ectopic pregnancy: a case controlled study. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1992;38(2):101-05.
385. Lecuru F, Robin Fo, Chasset S, Leonard F, Guitti Sp, Taurelle R. Direct cost of single dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy: Prospective comparison with laparoscopy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2000;88(1):1-6.
386. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: A caseâ€control study. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology. 2006;46(6):521-27.
387. Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, Trio D, Tiezzi A, Ghidini A. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. The Journal of reproductive medicine. 2000;45(10):803-07.
388. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly J-L, Germain E, Coste JL. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. American journal of obstetrics and gynecology. 1999;180(4):938-44.
389. Saxon D, Falcone T, Mascha EJ, Marino T, Yao M, Tulandi T. A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 1997;90(1):46-49.
390. Brennan DF, Kwatra S, Kelly M, Dunn M. Chronic ectopic pregnancyâ€two cases of acute rupture despite negative Î²hCG. The Journal of emergency medicine. 2000;19(3):249-54.

391. Elito Jr J, Han KK, Camano L. Values of human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(9):864-67.
392. Guven ESG, Dilbaz S, Dilbaz B, Ozdemir DS, Akdag D, Haberal A. Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency. *Fertility and sterility*. 2007;88(5):1288-92.
393. Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann Br. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *Bmj*. 1998;316(7147):1776-80.
394. Cates Jr W. Chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy. *Jama*. 1999;281(2):117-18.
395. Kuohung W, Hornstein MD, Barbieri RL, Barss VA. Evaluation of female infertility. UpToDate, Waltham, MA Accessed Jan.
396. La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, et al. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGL*. 2005;12(7):545-48.
397. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews*. 2001;22(5):657-74.
398. Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, Behrman HR, Asmundson L, Donahoe PK, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(3):711-14.
399. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human reproduction update*. 16(2):113-30.
400. Desforges-Bullet V, Gallo Cc, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Increased anti-Müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 94(1):198-204.
401. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2009;92(5):1586-93.
402. Mutlu MFr, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 13(3):196.
403. Çiçek MN. A'dan Z'ye yardımcı üreme teknikleri: Palme Yayıncılık; 2009.
404. GÜLERMAN C, KAHYAOĞLU İ. Overlerin Durumu ve Over Rezervinin Belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik-Özel Konular*. 6(1):7-13.

405. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and sterility*. 2002;77(2):357-62.
406. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;45(1):20-24.
407. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri D, Serhal P. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(10):1384-90.
408. Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, et al. The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility*. 94(5):1775-81.
409. Silberstein T, MacLaughlin D, Shai I, Trimarchi J, Lambert-Messerlian G, Seifer D, et al. Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Human reproduction*. 2006;21(1):159-63.
410. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;211(1-2):85-90.
411. Bouyer J, Coste JL, Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):185-94.
412. Goksedef BPnC, Kef S, Akca A, Bayik RNE, Cetin A. Risk factors for rupture in tubal ectopic pregnancy: definition of the clinical findings. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology*. 154(1):96-99.
413. Darkhaneh RF, Asgharnia M, Porkar NF, Alipoor AA. Predictive value of maternal serum β -hCG concentration in the ruptured tubal ectopic pregnancy. *Iranian journal of reproductive medicine*. 13(2):101.
414. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen Jr, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708-12.
415. Laibl V, Takacs P, Kang J. Previous ectopic pregnancy as a predictor of methotrexate failure. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2004;85(2):177-78.
416. Latchaw G, Takacs P, Gaitan L, Geren S, Burzawa J. Risk factors associated with the rupture of tubal ectopic pregnancy. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2005;60(3):177-80.
417. Kendrick JS, Tierney EF, Lawson HW, Strauss LT, Klein L, Atrash HK. Previous cesarean delivery and the risk of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;87(2):297-301.

418. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of Success of Methotrexate Treatment in Women With Tubal Ectopic Pregnancies. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2000;55(6):363-64.
419. Skubisz MM, Tong S. The evolution of methotrexate as a treatment for ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia: a review. *International Scholarly Research Notices*. 2012.
420. Lermann J, Segl P, Jud SM, Beckmann MW, Oppelt P, Thiel FC, et al. Low-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy: a retrospective analysis of 164 ectopic pregnancies treated between 2000 and 2008. *Archives of gynecology and obstetrics*. 289(2):329-35.
421. Çelik E, Türkçüoğlu I, Karaer A, Kırıcı P, Eraslan S. Assessment of early decline in the percentage of β -hCG values between days 0 and 4 after methotrexate therapy in ectopic pregnancy for the prediction of treatment success. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 14(3):125.
422. Hinney B, Osmers R, Tobler-Sommer M, Wilke G, Wuttke W, Kuhn W. Diagnosis of early extrauterine pregnancy by serum and Douglas pouch fluid hCG level. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1991;51(8):637-42.
423. Oriol Br, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):1579-82.
424. Sahin Ersoy G, Turhan OT, Sakin O, Bulut S. Comparison of the long-term effects of single-dose methotrexate and salpingectomy on ovarian reserve in terms of anti-müllerian hormone levels. *Human Fertility*. 19(4):262-67.
425. Boots CE, Hill MJ, Feinberg EC, Lathi RB, Fowler SA, Jungheim ES. Methotrexate does not affect ovarian reserve or subsequent assisted reproductive technology outcomes. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 33(5):647-56.
426. Arigin AD, Çöğendez E, Gün İ, Sakin Ö, Çıkman MS, Başak K, et al. The Effect of Dehydroepiandrosterone on Ovarian Reserve in Ovarian Damage Caused by Methotrexate. *Medical Laboratory Technology Journal*. 6(1).
427. Karuserci, Ö. K., Uğur, M. G., Balat, Ö., & Sucu, S. (2017). No increase in free fetal DNA level in ectopic pregnancy: A preliminary study. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 14(3), 156.