



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

**EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİ SONRASI FERTİLİTE
ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GONCA EVCİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



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

**EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİ SONRASI FERTİLİTE
ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GONCA EVÇİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.FATMA DEVRAN BILDIRCIN

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim sürecinde cerrahi yeteneği, deneyimi ve bilgi birikiminden faydalandığım, etik anlamda bize büyük örnek olan sevgili danışman hocam Prof.Dr.Fatma Devran BILDIRCIN'a saygılarımı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitime ilk başladığım günden beri klinik tecrübeleri, üstün cerrahi becerileri ve derin bilgi birikimleri sayesinde doktorluk nosyonunu kazanmamı sağlayan kıymetli hocalarım Prof.Dr.İdris KOÇAK, Prof.Dr.Davut GÜVEN, Prof.Dr.Miğraci TOSUN ve Prof.Dr.Handan ÇELİK' e yürekten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Her sorunumuzda her zaman yanımda olan, deneyim, bilgi ve becerileri ile her zaman yolumuza ışık tutan sayın Doç.Dr.İbrahim YALÇIN, Doç.Dr.Kadir BAKAY ve Dr.Ulaş ÇOBAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığın yorucu ve zorlu günlerinden bu yana her türlü yardımımıza koşan, ilgi ve desteklerini hep gördüğüm sevgili hocamız ve ablamız Doç.Dr.Ayşe Zehra ÖZDEMİR'e ve hocamız ve abi yerine koyduğumuz Dr.Öğr.Gör.Mesut ÖNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Yaşamımın her anında hep yanımda olan, karşılıksız ve sınırsız, sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve biricik kardeşim Gamze Baş'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman en yakın arkadaşım olan, varlığıyla hayatıma anlam katan, hayatımı paylaşmaktan dolayı onur ve mutluluk duyduğum eşim Dr.Ramazan EVCI'ye

Varlığından dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim, en büyük mutluluk kaynağım canım oğluma sevgilerimi sunarım.

Gonca EVCI

BEYAN

‘Ektopik Gebelik Tedavi Sonrası Fertilite Oranlarının Değerlendirilmesi’’ başlıklı tez çalışmamın kendi tez çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Etik onay tarih-no: 15.11.2022-2022/483

ÖZET

Amaç:Ektopik gebeliğin medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ekspektan yönetimi sonrası fertilite oranlarının değerlendirilmesi

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda, Ocak/2015-Aralık/2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine ayaktan başvuran ve acil servisten danışılan ektopik gebelik tanısı koyulan hastalara uygulanan tedavilerin sonuçları ve sonraki gebelik durumları değerlendirildi. Hastaların sistem üzerinden; yaşı, demografik özellikleri, b-hCG değerleri, ektopik risk faktörü olabilecek durumların popülasyondaki sıklığı, tedavi başarısı, ektopik gebeliğin tekrarlama ve sonraki gebeliklerdeki spontan intrauterin gebelik değişkenlerine ulaşıp fertilite ile ilişkisi değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırılıp, istatistik analiz ile sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında yaşları 18-45 arasında değişmekte olan ektopik gebelik tanısı olan hastalar dahil edildi.314 hasta medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ekspektan yaklaşım olarak üç gruba ayrıldı. Ekspektan yaklaşım grubunda 17 hasta (%5,4), medikal tedavi grubunda 80 hasta (%25,5) ve cerrahi yaklaşım grubunda 217 hasta (%69,1) mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması ekspektan yaklaşım, medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubunda sırasıyla 27,9, 28,53 ve 28,58 idi.Hastaların ektopik risk faktörleri olan sigara kullanma öyküsü,düşük yapmış olma durumları, küretaj öyküsü, pelvik enfeksiyon geçirme durumları, daha önceden doğum kontrol hapı kullanım durumları, rahim içi araç kullanma öyküsü, geçirilmiş batin cerrahi öyküsü sorgulandı; bu risk faktörleri açısından gruplarda fertilite sonucunda farklılık oluşturabilecek farklılık izlenmedi.Cerrahi tedavi verilen hastalarda en sık başvuru nedeni vajinal kanama, medikal tedavi ve ekspektan tedavi verilen grupta adet gecikmesi idi.Cerrahi tedavinin başarı oranı %98, medikal tedavinin başarı oranı %72 ve ekspektan yaklaşımın başarı oranı %94 idi.Tedavi sonrası ektopik gebeliğin tekrarlama durumları ekspektan yaklaşımda %11, medikal tedavide %26,3 ve cerrahi tedavide %16 bulundu.Gruplar arasında ektopik tekrarlama açısından istatistiksel farklılık izlenmedi.Çalışmanın sonucu olarak spontan intrauterin gebelik oranı %27,6 ile en düşük cerrahi tedavi grubunda izlendi.Medikal tedavi ve ekspektan yaklaşım uygulanan gruplarda spontan intrauterin gebelik oranları sırasıyla %40 ve %52,9 bulundu.Fertilite oranları açısından gruplar arası farklılık mevcuttu($p=0.02<0.05$).

Tartışma ve Sonuç: Ektopik gebeliğin medikal tedavisi ve ekspektan yaklaşımı ile yönetilmesi arasında tedavi başarısı açısından farklılık izlenmedi. Medikal tedavi ve ekspektan yaklaşım fertilite açısından benzer sonuçlara sahipti.Medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ekspektan yaklaşımın tedavi başarısı açısından sonuçları benzer bulundu fakat fertilite oranı cerrahi tedavide diğer yöntemlere kıyasla düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Ektopik Gebelik, Metotreksat, Salpenjektomi, Serum b-hCG, Fertilite, Ekspektan yaklaşım.

ABSTRACT

Objective: Evaluation of fertility rates of ectopic pregnancy after medical treatment, surgical treatment and expectant management

Patients and Methods: In our study, the results of the treatments applied to the patients diagnosed with ectopic pregnancy who applied to the Obstetrics and Gynecology outpatient clinics of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between January/2015-December/2020 and were consulted from the emergency service, and their subsequent pregnancy status were evaluated. Age, demographic characteristics, b-hCG values, frequency of conditions that may be ectopic risk factors in the population, treatment success, recurrence of ectopic pregnancy, and spontaneous intrauterine pregnancy variables in subsequent pregnancies were reached and their relationship with their fertility was evaluated. The data were compared statistically and the results were evaluated with statistical analysis.

Results: Patients with a diagnosis of ectopic pregnancy, aged between 18-45 years, between January 2015 and December 2020 were included in the study. 314 patients were divided into three groups as medical treatment, surgical treatment and expectant approach. 17 patients (5.4%) in the expectant approach group, 80 patients (25.5%) in the medical treatment group and 217 patients (69.1%) in the surgical approach group. The mean age of the patients was 27.9, 28.53 and 28.58 years in the expectant approach, medical treatment and surgical treatment groups, respectively. The ectopic risk factors of the patients, such as smoking history, miscarriage, curettage, pelvic infection, previous use of contraceptives, intrauterine device use, and previous abdominal surgery were questioned. In terms of these risk factors, no difference was observed in the groups that could cause a difference in fertility outcome. The most common reason for admission in patients who underwent surgical treatment was vaginal bleeding, and menstrual delay in the group given medical treatment and expectant treatment. The success rate of surgical treatment was 98%, the success rate of medical treatment was 72%, and the success rate of expectant approach was 94%. Recurrence of ectopic pregnancy after treatment; it was found 11% in expectant approach, 26.3% in medical treatment and 16% in surgical treatment. There was no statistical difference between the groups in terms of ectopic recurrence. As a result of the study, spontaneous intrauterine pregnancy rate was observed in the lowest surgical treatment group with 27.6%. Spontaneous intrauterine pregnancy rates were 40% and 52.9%, respectively, in the groups that underwent this approach. There was a difference between the groups in terms of fertility rates ($p=0.02<0.05$)

Discussion and Conclusion: There was no difference in terms of treatment success between medical treatment of ectopic pregnancy and management with expectant approach. Medical treatment and expectant approach had similar results in terms of

fertility. However, the fertility rate was found to be lower in surgical treatment compared to other methods

Keywords: Ectopic Pregnancy, Methotrexate, Salpingectomy, Serum b-hCG, Fertility, Expectan management



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tanım ve Tarihçe.....	3
2.2.Epidemiyoloji.....	4
2.3.Etiyoloji ve Patogenez	6
2.4.Risk Faktörleri.....	7
2.4.1.Tubal Faktörler	9
2.4.2.Pelvik İnflamatuvar Hastalık.....	9
2.4.3.Kontraseptif Yöntemler.....	10
2.4.4.Sterilizasyon	11
2.4.5.Geçirilmiş Cerrahi Öyküsü.....	12
2.4.6.Yardımcı Üreme Teknikleri	12
2.4.7.Düşük Yapmış Olmak.....	13
2.4.8.İn Utero Dietilstilbestriol (DES) Maruziyeti	13
2.4.9.Yaşam Tarzı	13
2.5.Fallop Tüplerinin Anatomisi	14
2.6.Ektopik Gebeliklerde Histopatoloji	16
2.7.Ektopik Gebeliğin Yerleşim Yerleri	18
2.7.1.Tubal Gebelik.....	18
2.7.2.Non Tubal Ektopik Gebelikler	20
2.7.2.1.Servikal Gebelik	20
2.7.2.2.Ovaryan Gebelik.....	21
2.7.2.3.Abdominal Gebelik	21
2.7.2.4.İntertisyel Gebelik.....	22

2.7.2.5.Sezaryen Skar Gebeliği	22
2.7.2.6.İntraligamenter Gebelik.....	23
2.7.2.7.Heterotopik Gebelik.....	23
2.5.2.8.Histerektomi Sonrası Gebelik	24
2.8.Klinik Bulgular.....	24
2.9.Fizik Muayene.....	25
2.10.1.Human Koryonik Gonadotropin	26
2.10.2.Ultrasonografi.....	28
2.10.3.Dilatasyon&Küretaj(D&C)	30
2.10.4.Laparoskopi	31
2.10.5.Kuldosentez	31
2.10.6.Serum Progesteron.....	32
2.10.7.Östradiol.....	33
2.10.8.Kreatin Kinaz.....	34
2.10.9.Pregnancy-Associated Plazma Protein A(PAPP-A)	34
2.10.10.Relaksin ve Renin	34
2.10.11.Alfa-fetoprotein(AFP).....	34
2.10.12.C-Reaktif Protein(CRP)	35
2.10.13.Ca-125.....	35
2.11.Ektopik Gebelikte Ayırıcı Tanı	35
2.12.Ektopik Gebeliğin Tedavisi.....	37
2.12.1.Ekspektan Yaklaşım.....	38
2.12.2.Medikal Tedavi.....	39
2.12.3.1.Salpenjektomi	47
2.12.3.2.Salpingostomi	49
2.13.Fertilite sonuçları.....	51
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	53
3.1.Araştırmanın Populasyonu.....	53
3.2.Araştırmanın Tipi	53
3.3.Araştırmanın Evreni, Hasta Seçimi ve Toplanması.....	53
3.4.İstatistiksel İncelemeler	55
4.BULGULAR.....	56
5.TARTIŞMA.....	63

6.SONUÇLAR.....	74
7. KAYNAKLAR	76



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

B-hCG	: Beta-İnsan Koryonik Gonadotropini
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
DES	: Dietilstilbestrol
PİD	: Pelvik İnflamatuvar Disease(Pelvik İnflamatuvar Hastalık)
RIA	: Rahim İçi Araç
PROKR2	: Recombinant Proteinaz K 2
KOK	: Kombine Oral Kontraseptif
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
MTX	: Metotreksat
HSG	: Histerosalpingografi
SIN	:Salpenjitis İstmika Nodoza
LH	: Lüteinizan Hormon
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
PUL	: Location Unknown Pregnancy(Yeri Bilinmeyen Gebelik)
D&C	: Dilatasyon&Küretaj
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plazma Proteini
AFP	: Alfa-Fetoprotein
CA125	: Kanser Antijeni 125
CRP	: C-reaktif Protein
RU-486	: Mifepriston
RH Faktör	: Rhesus Faktör
ACOG	: TheAmerican College of Obstetricians and Gynecologists
CBC	: Complete Blood Count(Tam Kan Sayımı)
İM	: İntramüsküler

TABLO DİZİNİ

Şekil 1:Fallop tüplerinin anatomisi

Şekil 2:Fallop tüplerinin arteryel dolaşımı

Şekil 3:Ektopik gebeliğin yerleşim yerleri

Şekil 4:Salpenjektomi

Şekil 5:Mezosalpinks elektrokoter yardımı ile dokudan ayrılır(A), Makas yardımı ile koagüle ettiğimiz kısım kesilir(B), Tuba yerinden çıkartılır(C)

Şekil 6:22 gauge iğne ile tubaya vazopressin ya da salin enjekte edilir(A), Antimezenterik bölgeden tubaya paralel 10 mm'lik kesi yapılır(B)

Şekil 7:Gruplar ve hasta sayısı dağılımı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1:Etyolojide rol oynayan faktörler

Tablo 2:Risk Faktörlerinin sınıflandırılması

Tablo 3:TVUSG ile erken gebelik belirteçleri

Tablo 4:Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında diğer nedenler

Tablo 5:Tek Doz Metotreksat rejimi

Tablo 6:Çoklu Doz Metotreksat rejimi

Tablo 7:Çalışma dahil edilme ve edilmeme kriterleri

Tablo 8:Grupların yaş ortalamaları

Tablo 9:Gruplardaki gravida dağılım verileri

Tablo 10: Gruplardaki parite dağılım verileri

Tablo 11:Gruplardaki düşük yapmış olma oranları

Tablo 12:Ektopik gebelik risk faktörlerinin gruplardaki dağılım oranları

Tablo 13:Gruplardaki tanı anındaki odak varlığının dağılımı

Tablo 14:Tedavi gruplarında hastaların hastaneye başvurdukları ilk şikayetlerinin dağılımı

Tablo 15:Gruplardaki tedavinin etkinliğini gösteren başarılı-başarısız dağılım oranları

Tablo 16:Cerrahi tedavi şekillerinin dağılımı

Tablo 17:Gruplardaki tedavi sonrası ektopik gebeliğin tekrarlama oranları

Tablo 18:Hastaların tedaviyi takiben spontan intrauterin gebelik oranları

Tablo 19:Medikal tedavinin başarılı olduğu ve olmadığı gruplardaki tedaviye başlanan 1. Gün B-hCG değeri ortalamaları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik yada diğer ismi ile ekstrauterin gebelik anormal bir gebelik şekli olup blastokistlerin uterin kavite dışında herhangi bir yere yerleştiği gebeliktir(1).Dünya genelinde neredeyse tüm gebeliklerin %1-2' sini oluşturur(2).Maternal mortalite ve morbiditesi yüksek olup, ilk trimester anne ölümlerinin hala en sık nedenidir(3).Etyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte kadınların %50' sinde belirli bir neden gösterilememiştir. Blastokistin endometriyel kaviteye implantasyon sürecini engelleyen veya geciktiren durumlar risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Özellikle tubal patolojiler risk faktörlerinin başında yer alır. Diğer risk faktörleri; konjenital anomaliler, endometriozis, tubal cerrahi öyküsü, rahim içi araç kullanımı, progesteron içeren kontraseptif ilaçlar, önceki düşükler, yardımcı üreme teknikleri yer alır.(3, 4)

Hastalığın klinik olarak semptomları; amenore, vajinal kanama ve pelvik ağrı şeklindedir. Bu triada eşlik eden bulantı, karın ağrısı ve omuz ağrısı şikayetleri de hastalar başvurabilir.(5)Son yıllarda serum beta-human koryonik gonadotropin(B-hCG) seri ölçümleri ve transvaginal ultrasonografi(TVUSG) kullanımının yaygınlaşması ile hastalar daha erken ektopik gebelik tanısı almaya başlamışlardır. Hızlı tanı koymanın diğer faydası tedavide konservatif yaklaşıma izin verebilmesidir(6).

İlk yapılacak olan gebelik testi pozitif olan hastanın intrauterin gebelik mi yoksa ekstrauterin mi olduğunun tespit edilmesidir. Bu testler %95-100 oranında duyarlılığa sahiptir. İntrauterin gebelik kesesi görmek çoğu zaman dış gebeliği dışlar.10000-30000 gebelikte 1 kişide heterotropik ektopik gebelik bulunmuştur(7).

Erken tanı koyup tedavi etmek tüm tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini sağlar. Çağdaş tedavi yaklaşımının hedef noktası sadece acil tedavi başarısı ile sınırlı olmadığından; gelecekte gebelik düşünen hastaların doğurganlığını optimal seviyede korumayı içerir(8).Ekspektan yönetim, medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere üç yaklaşım mevcuttur(9, 10).Medikal tedavide en sık kullanılan ajan metotreksattır(11).Yaygın olarak iki kullanım şekli vardır; tek doz ve çoklu doz metotreksat uygulanması şeklindedir(12).Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisinde salpingostomi ve salpenjektomi olmak üzere iki teknik vardır. Doğurganlığını korumak

isteyen hastalarda tüpte rüptür yoksa salpingostomi tercih edilebilir(13).Hastanın karşı tüpü normal ise yapılan çalışmalarda salpingostomi ve salpenjektomi sonrası gebelik oranları benzer bulunmuştur(14, 15).

Bu çalışmadaki amaç; kliniğimizde tedavi edilen ektopik gebeliklerin fertilite durumlarını araştırıp, farklı tedavi yöntemlerinin uzun dönemde doğurganlığı nasıl etkilediğini tespit etmektedir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Tarihçe

Ektopik kelimesi yunanca kökenlidir ve Ektopos'a dayanır. EX ve TOPOS kelimelerinin birleşimi ile oluşmuş olup, yer değiştirmiş veya yeri dışında anlamına gelir(16).İslami toplumlarda tanınmış bir cerrah olan Abulcasis 963 yılında ilk ektopik gebelik vakasını tanımlamıştır. Karın şişliği ile başvuran hastaya, karnından yaptığı drenaj ile fetal iskelet yapılarına ulaşmıştır(17).1563 yılında Horstius isimli bir araştırmacı bir kadında üçüncü çocuğuna gebe kaldıktan sonra olduğu düşünülen, karın içinde 16 yıl sonra fetal kalıntılar bulmuştur.1594 yılında Primrose isimli araştırmacı ilk kez ikiz abdominal gebeliği tanımlamıştır(4).1591 ve 1596 yıllarında İsviçreli veteriner Jacop Noierus tarafından kendi eşine uyguladığı ektopik gebelik ameliyatı kaydedilmiştir(17).1604 yılında Paris'te Jean Riolan isimli anatomist tarihteki ilk rüptüre tubal ektopik gebeliği bildirmiştir. Hastanın sekizinci gebeliğinin 4. Ayında rüptüre bağlı şikayetlerinin başlayıp sonraki gün kaybedilmesi ile sonlanmıştır.1682 yılında De Saint Maurice ovaryan ektopik gebeliği ilk kez postmortem incelemiştir(17).Paris'te Busiere tarafından 1693 yılında yapılan bir otopside canlı yırtılmamış ektopik gebelik tespit edilmiştir ve tarihte ilk kez ektopik gebelik tanımını Busiere yapmıştır(18).1700'lü yıllarda Hollandalı cerrah Cyprianus yaşayan bir kadında terme ulaşmış abdominal ektopik gebelik ölü doğumunu karnından yaptırmıştır(4).1708 yılında ilk heterotopik gebelik otopsi esnasında keşfedilmiştir(4).1816 yılında John King vajinal yolla ilk ektopik ameliyatını gerçekleştirmiştir. Hasta yaşamına devam etmiştir(17).İlk başarılı ektopik gebelik tedavisi tarihte İskoç cerrah Robert Lawson Tait tarafından gerçekleştirilmiştir.1883 yılında ilk kez laparotomi ile salpenjektomi ameliyatını gerçekleştirmiş olup, bu cerrahi rüptüre ektopik gebelik tedavisinde dönüm noktası olmuştur(4).1891 yılında Schauta yapmış olduğu çalışmayla cerrahi yapılan vakalarda mortalitenin %66'dan %5,7'ye düşebileceğini bildirmiştir.1921 yılında Schuman'ın yaptığı çalışmada salpenjektomi ile tedavi edilen ektopik gebelik vakaların %47,8'de gebeliğin oluştuğu fakat %12,5 oranında ektopik gebeliğin tekrarladığı izlenmiştir(19)Salpenjektominin keşfinden sonra fertilitenin daha az etkilenmesi

düşüncesi ile Stromme tarafından lineer salpingostomi tekniği bulunmuştur. Rüptüre olmayan gebeliklerde uygulanabilen antimezenterik bir kesi ile gerçekleştirip fetal ürünlerin boşaltılıp tekrar tüp kenarlarının dikildiği bu yöntem Stromme tekniği denilmiştir. 45 hasta üzerinde yaptığı cerrahi ile %71 oranında tekrar gebelik olmuş ve %15 oranında ektopik gebelik tekrarlamıştır(20, 21). 1982 yılında Stove ve ark. tarafından ilk kez tek doz metotreksat kullanılarak ektopik gebelik tedavi edilmiştir. Tanaka ve ark. ise multidoz metotreksatı intertisyel ektopik gebelik üzerine uygulamıştır(22). Ektopik gebeliğin yıllar içinde tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile anne sağlığının korunmasının ötesinde fertilitenin de korunması için optimal tedavi yöntemi araştırılmaya devam etmektedir.

2.2.Epidemiyoloji

Dünya çapında gebeliklerin %1-2'sini oluşturmaktadır(23). Yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastalarda insidansı %2,5 oranındadır(24). Ektopik gebelik vakalarında artış olup olmadığını belirlemek günümüzde net değildir. Bunun iki nedeni vardır. Ektopik gebelik oranları bildirilen gebelik başına vaka sayısı olarak belirtilir. Bu gebelikler içinde düşükle sonuçlanıp bildirimi yapılamayan gebelikler ve canlı doğumlar olabilir. İkinci nedeni ektopik tedavisi alan hastaların son yıllarda ayaktan takip edilmesidir. Bu hastalar hastane istatistiklerine dahil edilememektedir. Bu nedenle insidansın doğru tahmini yapılamamaktadır(25). Ektopik gebeliğin insidansını temsil eden çalışmalar yapılmıştır.

1970-1978 yılları arasında Amerika'da 15-44 yaşları arasında 1000 gebeliğin 7,1'i ektopik gebelik idi. Ektopik gebelik sayısı 1970'ten 1978'e doğru yıllık %11,5 oranında artmıştır. Aynı dönemde vakaların yarısından fazlası 25-34 yaşları arasında olduğu bulunmuştur. Siyahi ırkta oran daha yüksek bulunmuştur. 1970'ten 1978'e doğru ölüm oranı 1000 dış gebelik başına 3,5'tan 0,9'a düşmüştür. Genel ölüm oranı bu yıllar arasında 1000 vaka başına 1,7 bulunmuştur(26).

1000 canlı doğumda 4,8 olan ektopik gebelik oranı 3 kat artarak 1980'de 14,5'a yükselmiştir. 1978'ten 1980'e artış %11 bulunmuştur. 1970'ten 1980'e kadar bildirimi yapılan 1000 gebelik başına ektopik oranı iki kattan fazla artış göstermiştir; 4,5'tan 10,5'a çıkmıştır. Ektopik gebelik sayısının artış nedeni tanı yöntemlerinin gelişmesi ile

ilgili olabilir. Buna ek olarak pelvik inflamatuvar hastalıkların artması da vaka sayısındaki artışı destekler(27).

Amerika’da 1989’da 1000 gebelik başına ektopik gebelik oranı 16 iken, 1992 de oran 19,7 şeklinde bulunmuştur(28, 29)

Geniş bir sağlık verisi kullanılarak yapılan bir araştırmada 1997-2000 yılları arasında yıllık 1000 gebelik başına ektopik gebelik oranı 20,7 tespit edilmiştir. Bu kadınların %35’i medikal tedavi ile iyileşmiştir. Medikal tedavi uygulanma oranı yıllar içinde artmıştır. En yaşlı grupta(40-49) en yüksek ektopik gebelik oranları bulunmuştur.15-19 yaş grubuna oranla en yaşlı grupta ektopik gebelik oranı 3,4 kat daha yüksek bulunmuştur(30).

Acil servis verilerini kullanarak yapılan bir çalışmada 2006-2013 yılları arasında ektopik gebelik tanısı alan hasta sayısı 1000 canlı doğumda 12,3 bulunmuştur. Bu oran yıllar içinde artış göstermiştir.2006’da 1000 canlı doğum başına 11 ektopik gebelik düşerken, 2013’te oran 13,7 bulunmuştur.1000 gebelikte vaka sayısı %7’den %8,3’e yükselmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda ektopik gebeliğin canlı doğumlara oranının anne yaşı ile arttığı bulunmuştur.40-44 yaş arasında ektopik gebeliğin morbiditesi yüksek bulunmuş. Bu kadınların %50’den fazlasında tanımlanabilir risk faktörü bulunamamıştır. Yaşlı kadınların risk faktörlerine maruz kalma sürelerinin daha uzun olması nedeni ile ektopik gebelik oranlarının daha yüksek olduğuna karar verilmiştir(31).

Ektopik gebeliğin mortalitesi 1980 yılından 2007’ye doğru 100.000 canlı doğumda 1.15’ten 0.5’e düşerek %56 azalmıştır.2013-2017 yılları arasında bu oran %28,5 kadar daha düşmüştür, 100.000 canlı doğumda 0,36 ektopik gebelik mortalitesine ulaşılmıştır(32).

Ektopik gebelik sonrası fertilité ile ilgili son on yılda birçok araştırma yapılmıştır. Bir kez ektopik gebelik geçirdikten sonra spontan gebelik ile canlı doğum oranı %50-80 ve tekrarlama olasılığı %10-27 bulunmuştur. İki kez dış gebelik geçirenlerde tekrar ektopik gebelik geçirme riski bir kez geçirenlere göre 10 kat artmış bulunmuştur(33).

Ektopik gebelik öyküsü olan hastalarda, ektopik geçirme riski sağlıklı olan kadınlara göre 3-8 kat artmıştır(34).

2.3.Etiyoloji ve Patogenez

Ektopik gebeliklerin oluşmasında temel mekanizma tubal yapının zarar görmesidir. Oluşan tubal hasar yada döllenmiş yumurtanın kaviteye ulaşmasındaki bozukluklar ektopik gebelik oluşmasına neden olurlar. Tubal hasarın en önemli nedenlerinden biri pelvik inflamatuvar hastalıklardır. Uzun bir müddet gonokoklar pelvik enfeksiyon nedeni olarak düşünülmüştür. Yapılan taramalar ile aerop ve anerobik mikroorganizmalar, klamidyal enfeksiyonlar ve mikobakteriyum tuberkülozis gibi etkenlerin pelvik enfeksiyonların nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu patojenler salpenjit atakları ile tubal mukozal hasara neden olurlar. Tuba lümeninde daralma, lümende divertikül formasyonları ve yer yer yapışıklıklara neden olurlar(35).Geçirilmiş tubal cerrahiler, tümörler, konjenital anomaliler, in utero dietilstilbesterol (DES) maruziyeti gibi durumlar da tubal anatomiye bozan diğer etmenlerdir(36).

Tubanın peristaltizmini sağlayan sahip olduğu myoelektriksel aktivitedir. Sperm ve yumurtanın birbirlerine doğru hareket etmelerini ve oluşan blastokistin endometriyal kaviteye iletimini sağlar. Bu durum üzerinde hormonların da etkisi vardır. Östrojen düzey kas aktivitesini artırır, progesteron tam tersi etki gösterir. Yaş ilerledikçe bu aktivite azalır ve perimenopozal dönemde ektopik gebeliklerin artış nedenidir(37).

Etyolojide yer alan nedenler, mekanik ve fonksiyonel faktörler olmak üzere iki grupta değerlendirilir(Tablo 1).Mekanik faktörler fertilize olmuş yumurtanın endometriyal kaviteye geçişini engelleyen durumlardır. Tubanın aktivitesini engelleyen nedenler fonksiyonel faktörlerdir(38).

Tablo 1:Etyolojide rol oynayan faktörler

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

2.4.Risk Faktörleri

Ektopik gebeliğe neden olan birçok faktör olmasına rağmen kadınların yaklaşık %50'sinde açıklanabilir bir risk faktörü yoktur. Bir hastada birden fazla risk faktörü birlikte bulunabilir. Bu risk faktörlerinin bilinmesi tanı ve sonraki gebeliklerin sağlıklı canlı doğum ile sonuçlanmasında önemlidir(4).Risk faktörlerini yüksek, orta ve düşük olmak üzere üç gruba ayırabiliriz(39)(Tablo 2)

Tablo 2:Risk Faktörlerinin sınıflandırılması

Risk Derecesi	Risk faktörleri	Risk oranı
Yüksek	Ektopik gebelik geçirmiş olmak	2,7-8,3
	Tubal cerrahi öyküsü	2,1-21
	Tubal patolojiler	3,5-25
	Sterilizasyon	5,2-19
	Rahim içi araç kullanımı(RİA)	
	Önceden kullanmış olmak	1,7
	Mevcut kullanım	4,2-16,4
	Levonergestrel içeren RİA	4,9
	Mevcut olan gebelikte yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmış olması	4-9,3
Orta	Östrojen/Progesteron içeren oral kontraseptif kullanımı	1,7-4,5
	Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü(gonore, klamidy)	2,8-3,7
	Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü	2,5-3,4
	Utero DES maruziyeti	3,7
	Sigara içmek	
	-sigara içme öyküsü olması	1,5-2,5
	-halen sigara içmek	1,7-3,9
	Spontan düşük öyküsü	3
Düşük	Pelvik/abdominal cerrahi öyküsü	4
	Tıbbi küretaj öyküsü	2,8
	İnfertilite	2,1-2,7
	Yaş ≥ 40 olması	2,9
	Vajinal duş	1,1-3,1
	İlk koit yaşı ≤ 18 olması	1,6
	Appendektomi öyküsü	1,6

2.4.1.Tubal Faktörler

Tubal anatomisinin bozulduğu enfeksiyon, inflamasyon ve cerrahi müdahaleler sonucu ektopik gebelik meydana gelme ihtimali artar. Enfeksiyonlar ve inflamatuvar olaylar tuba lümeninde tam obstrüksiyona neden olmadan tubayı hasarlandırırlar(40).Salpenjit, parsiyel salpenjektomi, inkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahileri, konjenital tubal atreziler sonucunda lümende tam tıkanıklık meydana gelebilir(41)Tuba veya fimbriya mukozasının bozulması ektopik gebeliklerin %50'sinin oluşma mekanizmasıdır(37).Fimriyal hasar yumurtanın tubaya geçişine engel olabilir. Tubal hasar sonucu oluşan divertiküller blastokistin transportuna engel olabilir.

Tubal sterilizasyon en etkili kontraseptif yöntemlerden biri olsa da bu yönteme bağlı başarısızlıklar oluşabilir. Sterilizasyon sonrası 10 yıllık süreç içinde ektopik gebelik oluşma ihtimali 1000 kadın başına 18,5'tur(42).Elektif tubal sterilizasyon sonrası oluşan gebeliklerin yaklaşık %16'sı ektopik gebeliktir(43).Sterilizasyon enerji kullanılarak yani elektrokoter ile yapılıyorsa risk en fazladır. Oluşan gebeliklerin %50'si ektopik gebeliktir, halka yada klips kullanıldığında bu oran %10 kadardır(19)

Tubal ligasyonu ve obstrüksiyonları açmak için yapılan cerrahiler sonrasında da ektopik gebelik oluşma riski artmıştır. Tubal reanastomoz sonrası %3-17, salpingostomi sonrası %7-27 ektopik gebelik gelişme riski vardır(44).

Tubal cerrahi geçiren kadınların ektopik riski 20 kat diğer kadınlara göre fazladır(45).Tubal cerrahi sonucu canlı doğum ihtimali %50 bulunmuştur(44).

2.4.2.Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Pelvik inflamatuvar hastalıkların (PİD veya PİH) tubalarda obstrüksiyona ve anatomik bozulmalara yol açarak ektopik gebeliğe neden olduğu gösterilmiştir(46).Hastalardan alınan öykü ve cerrahi histolojik bulgulara dayanarak en sık neden olan faktörün geçirilmiş pelvik inflamasyon olduğu belirtilmiştir. Salpenjit öyküsü olan kadınlarda ektopik riskinin 4 kat arttığı bulunmuştur. Enfeksiyonlar sonucu olarak fertilize ovumun transportu bozulur ve tubal gebelik sıklığı artar(47).Klamidya tubal hasar oluşturup tubal gebeliğe neden olan en önemli genital patojenlerdendir. Klamidyaların yaptığı salpenjit

ataklarında hastalar ağrı hissetmediklerinden, bu vakalar teşhis ve tedavi edilemeyebilirler. ubal gebeliği olan hastaların %7-30'unda kültürde klamidyä üremesi gözlenmiştir(48)

Tubal enfeksiyon sonrası ektopik gebelik oluşma ihtimali %10 bulunmuştur. Bu risk her enfeksiyon alevlenmesinde artış gösterir. Tekrarlayan PİD'ı olan olan kadınlara laparoskopi uygulanmış ve yapılan bir çalışmada tubal obstrüksiyon riskinin arttığı gözlenmiş. İlk atak sonrası %13, ikinci atak sonrası %35 ve üç ataktan sonra %75 obstrüksiyon riski bulunmuş(47).Anti-Klamidyä Trochamatis titresi $\geq 1/64$ olan kadınların ektopik gebelik ihtimali 3 kat artmıştır(48).Tubal ektopik gebelik geçiren hastaların yaklaşık %7-30'unda genital klamidyä enfeksiyonu tespit edilmiştir(49).Bazı araştırmacılar şunu bulmuştur; klamidyä enfeksiyonunun fertilize ovumun tüplere implante olmasını sağlayan bir protein (PROKR2) salgıladığı ve bu yolla da ektopik gebeliğe neden olduğu bulunmuştur(50).

Başka bir çalışmada ise laparoskopik olarak pelvik enfeksiyon geçirdiği kanıtlanmış hastalar, ilk gebelik oluşana kadar takip edilmiş ve %6 tubal gebelik oranı bulunurken, kontrol grubunda ise bu oran %0,9 bulunmuştur. Enfekte grupta ektopik insidansı kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur(51).

Genital tüberkülozu olan hastalarda her iki fallop tüpü de tutulur. Salpenjit, endometrit, hidrosalpenks, salpenjitis istmika nodoza, tuba-ovaryen kitlelere neden olur. Sonucunda endometriyal kavitede, tubalarda ve fimbriyaları içere pelvik bölgede yoğun yapışıklık yaparlar. Ektopik gebeliği olan hastaların %13'ünde genital tüberküloz sorumlu bulunmuştur(52).

2.4.3.Kontraseptif Yöntemler

Tüm kontraseptif yöntemler gebeliğe karşı koruyucu özellikte olduklarından ektopik gebelik oluşumunu engellerler. Ancak korunma yöntemi kullanılırken gebe kalırsa ektopik olma riski normale göre artmıştır. Rahim içi araçlardan bahsedecek olursak hem intrauterin hem ekstrauterin gebeliği engellerler(53).Rahim içi araçlar (RİA) intrauterin gebelik oluşumunu engellerler, fakat RİA varlığında oluşacak olan gebeliğin tubal

gebelik olma riski kullanmayan kadınlara göre 6-10 kat artmıştır(54, 55).Bakırlı RİA ile kıyaslanınca progesteronlu RİA'lar ektopik gebeliği önlemede daha başarılı görünmektedirler. Ancak RİA başarısız olduğunda; bakırlı RİA kullanırken oluşan gebeliklerin %4'ü, progesteronlu RİA kullanırken ise %17'si ektopik gebelik şeklindedir. Çeşitli mekanizmalarının olduğu düşünülen bu durumda bakırlı RİA'nın sperm ve oositler üzerinde fagositik etkilerinin olduğu bulunmuştur. Progesteronlu RİA'ların ektopik gebelik riski hiçbir yöntem kullanmayanlara göre artmıştır(56).Mevcut olan RİA'nın kullanım süresi tubal gebelik riskini ve mutlak ektopik riskini değiştirmez, fakat kullanılma oranının artması nedeni ile tubal gebeliklerin kümülatif yüzdesini artırır(57).Başka çalışmada iki yıldan daha uzun sürede RİA kullanımı ektopik riskini 4 kat artırdığı bulunmuştur. Geçmişte RİA kullanımı ile ilgili bilgiler henüz netliğini korumamaktadır(58).

Kombine oral kontraseptif(KOK) kullanırken oluşan gebeliğin ektopik olma riski 0.5-4 bulunmuştur. Daha önceden KOK kullanıp bırakmış olmanın gelecekteki ektopik riskini artırmadığı bulunmuştur(59).KOK'ler(minipill dahil), progesteronlu oral kontraseptifler ve dermal implantların kullanılıyor olması, hiçbirini kullanmama ile kıyaslandığında hem intrauterin gebeliği hemde ektopik gebeliği önler. Eğer bunlardan birini kullanırken ektopik gebelik oluşacak olursa, progesteronun tubal motiliteyi azaltması nedeni ile minipill için oran yüksek %4-10 bulunmuştur(60).Acil kontrasepsiyon amaçlı kullanılan oral ajanlar ile ektopik riski çok düşük bulunmuştur(61, 62).Norplant ile gebelik oluşursa ektopik riski %30'dur(56).

Diyafram ve kondom gibi bariyer yöntemler hem intrauterin gebeliği, hem ektopik gebeliği engeller(60, 63).Bariyer yöntemler ektopik riskini artırmazlar(64).

2.4.4.Sterilizasyon

Tüp ligasyonu etkili bir korunma yöntemi olmasına rağmen ektopik gebelik sıklığı normale göre artmıştır. Ektopik gebelik dahil gebelik riski ilk iki yıl içerisinde en yüksek orandadır(65, 66).Sterilizasyon tekniği fark etmeksizin tubal gebelik riski %5-16 bulunmuştur(66).Sterilizasyon tekniğine bağlı risk değişebilmektedir. Elektrokoter uygulanan hastaların gebe kalmaları halinde yaklaşık yarısı ektopik gebelikle

sonuçlanmıştır. Halka, klips gibi tekniklerde ise risk %12 bulunmuştur(67).Bir diğer çalışmada postpartum parsiyel salpenjektomi ve unipolar koagülasyon en az riskli bulunmuştur(1,5-1,8/1000 teknik).Bipolar koagülasyon tekniği ile risk en fazla bulunmuştur(17/1000 teknik)(65).Sterilizasyonun tekrar açılması da ektopik riskini artırır. Sterilizasyon tekniği, kalan tüp uzunluğu, ligasyon yapılan segmente ve hastalık durumuna göre risk değişmektedir. Koterize edilen tüpün açılmasında risk %15, halka ve pomeroiy yöntemlerinin reanastomozunda risk %3'ten az bulunmuştur(68, 69).

Sterilizasyon yapılan yaşa göre ektopik riski değişmektedir.28 yaşının altındakilerde risk 34 yaşının üzerindekiyle göre daha fazla bulunmuştur(53).

2.4.5.Geçirilmiş Cerrahi Öyküsü

Ektopik gebelik geçirmiş olan hastalarda çoğunlukla abdominal cerrahi öyküsü bulunmaktadır. Geçirilmiş abdominal cerrahilerinin ektopik gebeliğe etkisi tam anlaşılamamıştır. Overden kist ekzisyonu veya over wedge rezeksiyonunun peritubal skarlaşma sonucu tubal ektopik gebeliklerde artış olabileceği savunulmuştur. Başka bir araştırmada sezaryen, over cerrahisi veya appendektomi(rüptüre olmamış) sonrası risk artışı saptanmamıştır(70).

Tubal cerrahiler ektopik riskini 5 kat artırır. Ektopik gebelik cerrahisi geçirenlerde sağlıklı kadınlara göre 10 kat tekrarlama riski vardır, bu oranın %10-27'ye çıkabileceği gösterilmiştir(33, 71).

2.4.6.Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalarda ektopik riski 2 kat artmıştır(72).Tarihteki ilk tüp bebek gebeliği ektopik gebelik şeklinde oluşmuştur(73).Ovulasyon indüksiyonu ile meydana gelen gebeliklerin %1.1-4.6 ektopiktir(74).En riskli hastalar daha öncesinde ektopik öyküsü olan ve tubal faktör infertilitesi olanlardır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, fakat tubaya doğal migrasyon ya da embriyonun tubaya doğrudan transferinin neden olduğu düşünülmektedir. IVF(in vitro fertilizasyon) yapılan hastalarda artan hormon düzeyleri,

transfer etmedeki teknik güçlükler ve derine transfer edilmesi gibi durumlar risk artışının nedenlerindedir(75-77).

Klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılan ovulasyon indüksiyon sikluslarına özgü hormonal değişiklikler tubal implantasyona neden olabilirler(74).Eğer indüksiyon IVF için yapılıyorsa bu risk daha çok artmaktadır. Bu hastaların büyük kısmında histerosalpingografi(HSG) sonuçları normaldir ve intraoperatif tubal patoloji yoktur. Neden olabilecek faktörler arasında embriyonun kavitede yüksek yerleştirilmesi, tüp içine sıvı kaçıışı ve sıvı ile birlikte tüpe ilerleyen embriyonun kaviteye geri dönüşünü engelleyen tubal faktör yer almaktadır. Midkaviter transfere oranla derin fundal transfer ektopik açısından daha risklidir(78).

2.4.7.Düşük Yapmış Olmak

Kendiliğinden düşükler ile ektopik gebelik arasında ilişki yoktur(79).Tekrarlayan düşüklerde risk 2-4 kat artmıştır. Luteal faz defekti nedeni ile olabileceği düşünülmüştür. Başka bir araştırmada komplikasyonsuz küretaj sonrası ektopik riskinin artmadığı, komplikasyonlu küretaj sonrası enfeksiyona bağlı riskin arttığı bildirilmiştir(80).İllegal düşük ile risk 10 kat artar. Bu artışın nedeni postoperatif enfeksiyon ve usulüne uygun olmayan teknikle yapılmış olmasıdır(81).

2.4.8.İn Utero Dietilstilbestriol (DES) Maruziyeti

İntrauterin dönemde DES'e maruz kalanlarda ektopik gebelik riski 5 kat daha yüksek bulunmuştur(82).Bu vakalarda tubalar daha kısa ve kıvrımlı yapıda olması, fimbriyaların daralmış olması ve paratubal kistlerin oluşumu tipiktir(83).İntrauterin DES'e maruz kalan ve sonrasında gebelik geçiren kadınlarda kümülatif ektopik riski 9 kat artmıştır(84).DES maruziyeti ile ilgili başka bir araştırmada hastaların %50'sinde uterin anomali saptanmıştır. DES maruziyeti olan uterin anomalili hastalarda ektopik oranı %15,3 iken, normal uterusu olan kadınlarda bu oran %4 bulunmuştur(85).

2.4.9.Yaşam Tarzı

Sigara ektopik gebelik riskini 2-3 kat artırır(36).Tubal motiliteyi ve bağışıklığı bozarak pelvik enfeksiyonlara yatkınlık oluşturarak riski artırır. Günde bir paketten fazla sigara

kullananlarda ektopik riski 3-4 kat artmıştır(86).Endokanabioidler kanabioid reseptörlerine bağlanarak embriyonun tubadan iletimini etkilerler. Kronik nikotin kullanımı endokannabionid seviyesini etkileyerek tubada fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler(87).

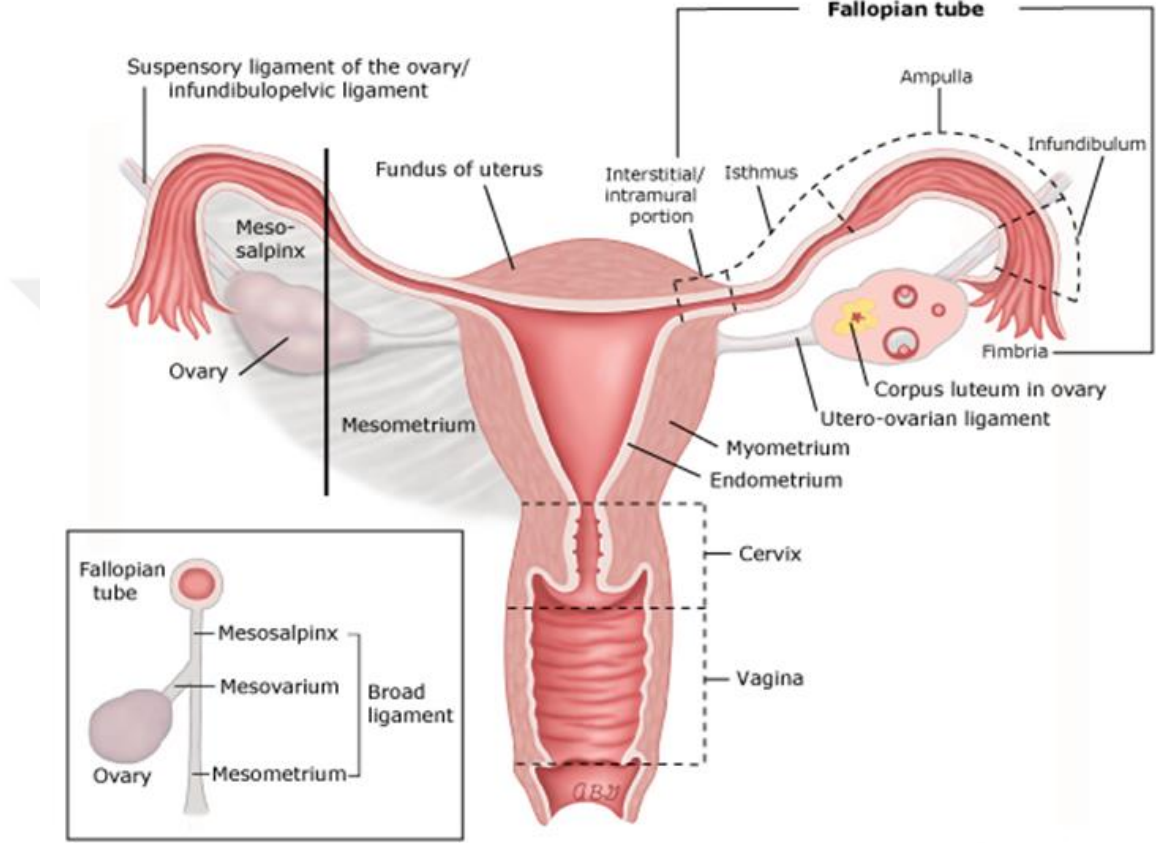
Erken yaşta cinsel ilişki ve birden fazla partnerin olması pelvik enfeksiyonlara neden olarak ektopik riskini orta derecede artırır. Aynı zamanda cinsel yolla bulaşan hastalık riskini de artırır(36).Klamidya, gonore gibi patojenler tekrarlayan tubal gebeliğin en önemli nedenlerindendir(50).Düzenli olarak vajinal duş uygulamak ektopik riskini hafif derecede (1,1-3) artırır. Bu durum asendan enfeksiyonlar ile bağlantılı bulunmuştur(88).

Tubaların sahip olduğu myoelektriksel aktivite sperm ve yumurtanın birbirine yaklaşma hareketini artırır, oluşan zigotun uterin kaviteye doğru iletilmesine olanak sağlar. Östrojen düz kas hareketlerini artırır. Yaş ilerledikçe östrojen seviyesi azalır ve buna bağlı myoelektriksel aktivite azalır. Perimenopozal kadınlarda ektopik riskinin artma nedenlerinden biridir(88).

2.5.Fallop Tüplerinin Anatomisi

Fallop tüpleri distalde overden başlayıp proksimalde uterus fundusunun dış duvarıyla birleşen ve 10-12 cm uzunluğunda seroza, musküler ve mukoza katmanlarından oluşan tubal yapıdır. Fallop tüpü dört anatomik bölgeden oluşur; intertisyel, istmik, ampulla ve infundibulum. En medialde uterusun kornual bölgesinden geçen kısmı intertisyel kısımdır. Daha kalın, müsküler tabakadan daha zengin ve dar lümenli kısmına istmik bölge denir. İstmusa komşu, tubal gebeliklerin en sık yerleşim yeri olan daha geniş lümenli ve kıvrımlara sahip olan ampulla kısmıdır. Uterusa en uzak segment infundibulum olarak adlandırılır. Her menstrual döngüyle atılan oositi yakalayan, periton boşluğuna ve fimbriyaya açılan bir abdominal ostiumda sona erer.Tüplerin en distalinde bulunan ve yaprak benzeri çıkıntıları olan yapıya fimbriya denilir.Fimbriyalar yumurtanın tutulması için geniş bir yüzey alanı sağlarlar, ovum ve gamet için transport görevi görür(89).(Şekil 1)

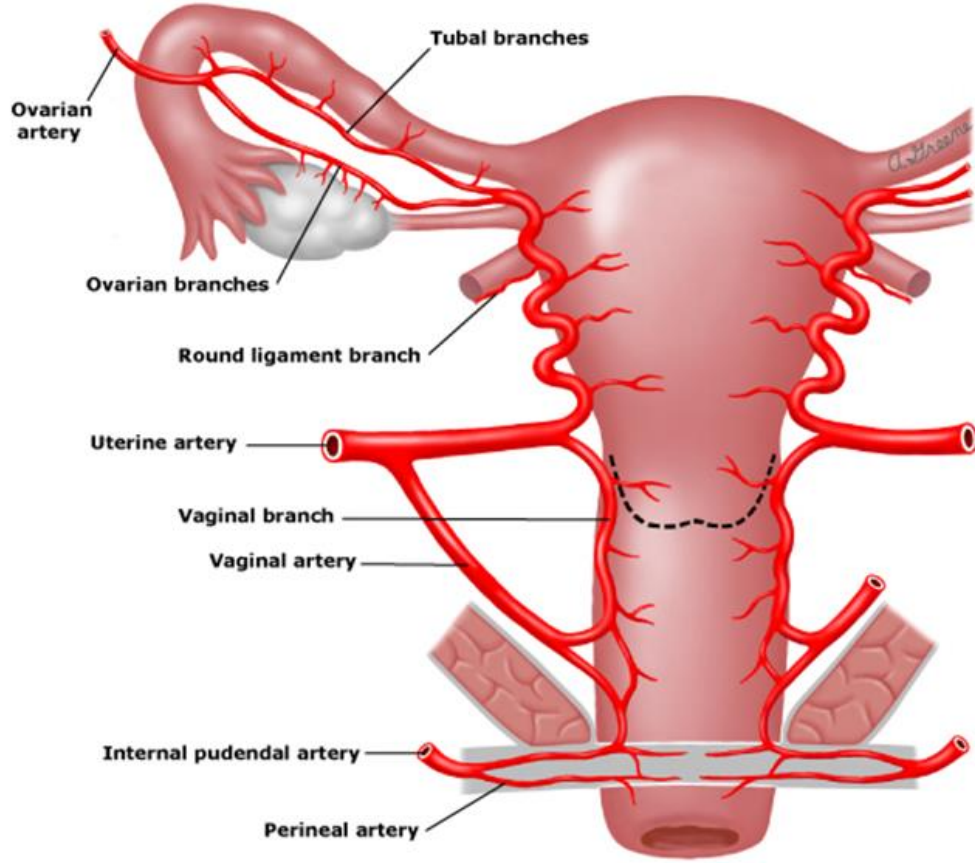
Normal female reproductive anatomy



Şekil 1: Fallop tüplerinin anatomisi

Tubaların beslenmesi hem ovaryan arter hemde uterin arterin tubal dalları tarafından sağlanır. Venöz dolaşım ve lenfatik drenaj arterlere paralel seyrederek (90) (Şekil 2)

Uterine blood supply



Şekil 2: Fallop tüplerinin arteriyel dolaşımı

2.6. Ektopik Gebeliklerde Histopatoloji

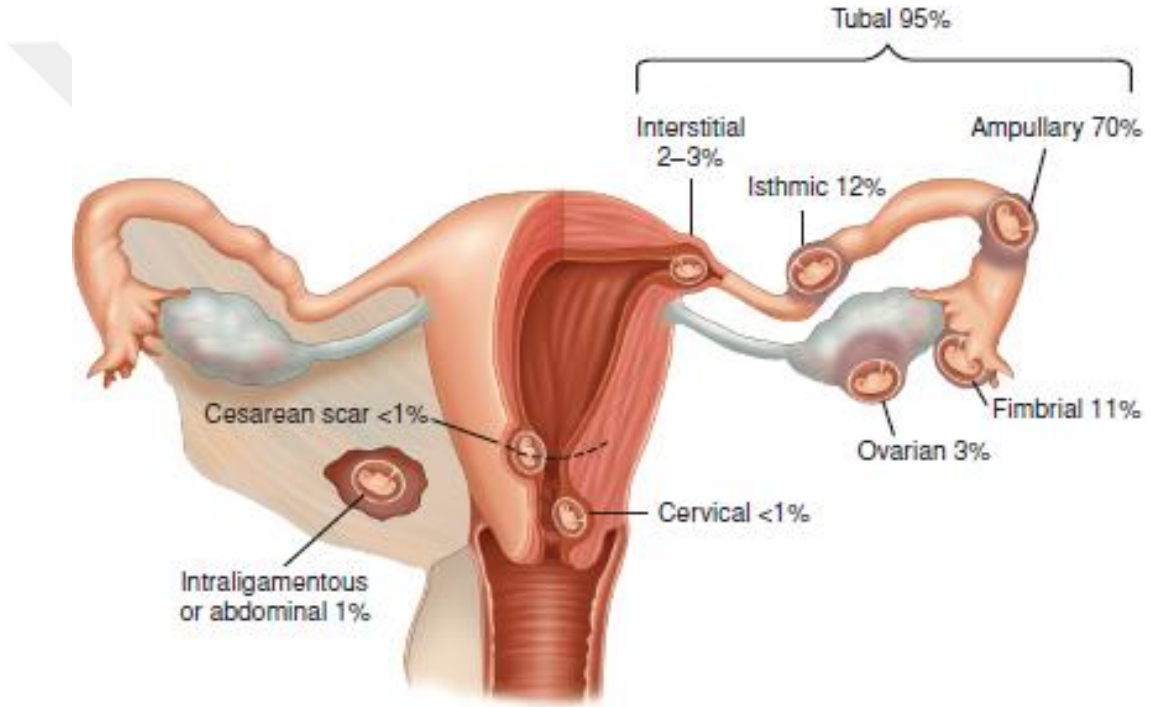
Ektopik gebelik nedeni ile çıkarılan tüplerin histopatolojik incelemesinde %90'ında inflamatuvar olaylar sonrası meydana gelen değişiklikler (kronik salpenjit, salpenjitis istmika nodosa) izlenmiştir(91, 92). Ektopik gebeliğin oluşturduğu trofoblastik invazyon tüpü hasarlandırır. Ektopik gebeliklerin histopatolojisi yerleştiği anatomik bölgeye göre farklılık gösterebilir. Ampullar ektopik gebeliklerin %50'sinde trofoblastik proliferasyon tuba lümeninin tümünü tutar fakat kas tabakası normal kalır(93). Diğer ektopik olgularında trofoblastlar tüp duvarını geçerek kas dokusu ile seroza arasında proliferer olur(94, 95). İstmik yerleşimli ektopik gebeliklerde kas tabakası daha ince olduğundan

trofoblastlar daha hızlı invazyon gösterirler. Ektopik gebeliklerin hepsi rüptüre olmamaktadır. Birçok vakada spontan regresyon olur ya da tubal abort ile karın boşluğuna atılarak kendiliğinden iyileşir(96).

Tubal gebeliğin patognomonik bulgusu tubal lümende bulunan koryonik villüslardır. Hastaların 2/3'ünde embriyo mikroskopik ya da makroskopik olarak izlenir. Rüptür olmamış tüpte; tüpün düzensiz dilatasyonu ve hematosalpekse bağlı mavimsi renk ile karakterize görülür. Tubal gebeliklerde intraluminal(hematosalpenks), fimbriyal uçtan ya da genellikle ekstraluminal kanama izlenir. Hemoperitoneum izlenebilir, rüptür yoksa kanama douglasta sınırlı kalır. Tubal gebeliğin kendiliğinden gerilediği hastalarda ve metotreksat uygulananlarda kan pıhtısı içeren genişlemiş ektopik kitle mevcuttur, doku fimbriyal uçtan itilmiştir.8. gestasyonel hafta civarında tubal gebeliklerde tubal abort, konsepsiyonun gerilemesi veya rüptüre olması beklenir. Salpenjit ve salpenjitis istmika nodosa(SIN) eşlik eden diğer patolojik bulgulardandır(97).SIN dediğimiz tubal mukozanın kas tabakasına doğru büyüyüp kas tabakasında kalınlaşmaya neden olduğu durumdur. Tubal lümende gerçek divertikül oluşumuna neden olan non-inflamatuvar bir süreçtir. Genelde bilateraldir, hem infertilite hem de ektopik gebelik nedenidir(39).Salpenjit oluşması durumunda inflamasyonun neden olduğu fibrin birikimi yapışıklıklara yol açar. Gerileme döneminde ise skar bırakarak iyileşir. Bu skarlar sperm geçişine izin verir fakat blastokist geçişini engeller. Tubal ektopik geçirenlerin histopatolojik incelemesinde %45'inde salpenjit bulguları vardır(97).Endometriyal dokuda meydana gelen değişiklikler Arias Stella reaksiyonu ve hipersekretuvar endometriyal glanların fokal hiperplazisidir. Arias Stella reaksiyonu dediğimiz belirgin nükleer pleomorfizm, genişleme ve hiperkromazi ile ilişkili glandüler epitel hücrelerinin hipertrofisi ve vakuolizasyonu ile karakterize endometriyal değişikliktir.(98)Arias Stella reaksiyonu intrauterin gebeliklerde de görülebildiği gibi ektopik gebeliklerin %20-30'unda mevcuttur(90).Oral kontraseptif kullananlarda, klomifen sitrat kullananlarda görülebilir. Endometriumdaki desidual doku zaman içerisinde parçalanıp kanama şeklinde atılır. Bazen aniden yassı, üçgen biçiminde kırmızı kahverengi, tüylü görümlü, uterin kavitesinin kalıbı halinde kadük (caduque) dışarı atılabilir(99).

2.7.Ektopik Gebeliğin Yerleşim Yerleri

Ektopik gebeliklerin %95'i fallop tüpünün çeşitli segmentlerinde meydana gelir.(Şekil 3).En sık implante olduğu bölge ampullardır. Bunu istmus takip eder. Geriye kalan %5'lik dilimde nontubal ektopik gebelikler yer alır. Bunlar; overler, periton boşluğu, serviks, eski sezaryen skarıdır. Nadiren sağlıklı intrauterin bir gebeliğe eşlik eden ektopik gebelik bildirilmiştir(100)



Şekil 3:Ektopik gebeliğin yerleşim yerleri

2.7.1.Tubal Gebelik

En sık görülen şeklidir.%70 ampulla, %12 istmik, %11 fimbriyal ve %2 intertisyel bölgeye implante olur. Tubal gebeliklerin sonuçları;

- 1) 3 ay kadar süren ektopik gebelikler kendiliğinden gerileyebilirler
- 2) Komplike olabilen grup
 - Tubal abortus: Tubaya yerleşmiş olan gebelik materyalinin lümeninden kas lifleri aracılığı ile periton boşluğuna atılmasıdır. Bu atılma inkomplet veya komplet olabilir(101). Daha çok ampuller yerleşimli olanlarda görülür (102). Hematosalpenks eşlik edebilir (44).

- Tubal rüptür: Gebeliğin 8-10. Haftalarında görülür. Hipotansiyona bağlı senkop, taşikardi, karın ağrısı, servikal hassasiyet, hematokritte düşme ve şoka giden tablolar gelişebilir. İsthmik bölge rüptüründe ise kanama daha hızlı ve fazla miktarda olur. Tubal rüptür çoğunlukla peritona olmakla birlikte nadiren ligamentum latumun yaprakları arasına olabilir. Bu durum intraligamentar gebelik olarak isimlendirilir(102)
- Sekonder abdominal gebelik
- Mol veya koriokarsinoma dönüşüm
- Kronik ektopik gebelik: tubal abort ya da tubal rüptüre bağlı olarak atılan trofoblastik doku peritonda gelişimini sürdürür. Kronik ektopik gebelik olarak isimlendirilir.
- Persistan ektopik gebelik: Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisini takiben gelişmeye devam eden trofoblastik dokunun varlığına verilen isimdir.

Spontan Rezolüsyon

Ektopik gebeliklerin bir kısmı medikal ya da cerrahi tedavi verilmeksizin, tubal abort veya rezorbsiyon ile iyileşirler. B-hCG'nin düşüşü ile takip edilirler. Fakat düşmesine rağmen rüptür olabileceği akılda tutulmalıdır (103).

Persiste Ektopik Gebelik

Salpingostomi ya da milking gibi cerrahi uygulanan hastalarda trofoblastik doku kaldıysa persiste ektopik gebelik olarak değerlendirilir(104, 105).Tüp koruyucu cerrahi tekniklerinin geliştirilmesi ile persiste gebelik oranları artmıştır. Tedavi sonrası b-hCG seviyesinin artış göstermesi ile tanı alır. Postoperatif 6. Günde ve daha sonra üçer günlük arayla b-hCG ve progesteron seviyesinin ölçülmesi ile tanı koyulur(106).Persiste ektopik gebeliği artıran nedenler arasında cerrahi girişimin tipi, başlangıç b-hCG seviyesi, ektopik odağın büyüklüğü ve amenore süresinin uzun olması vardır(107).Medikal ya da cerrahi tedavi uygulanır. Çoğunlukla salpenjektomi tercih edilir. Stabil hastalarda metotreksat uygulanabilir.

Kronik Ektopik Gebelik

Gözlem yapılarak takip edilen hastalarda gebeliğin tam olarak gerilememesine bağlı; pelvik kitle oluşumuna neden olan, ilerleyen dönemlerde tuba duvarlarının hasarlandığı gebelik biçimidir.Tuba duvarına kanama olur, koryon villüsları bu bölgelere yerleşir ve

rüptür olmadan ilerlemeye devam ederler.Fimriyalardan kanama olursa hematoma dönüşür.Etrafında kan pıhtıları, adezyonlar çevrili inflamatuvar pelvik kitle şeklinde klinik verir.TVUSG'de adneksiyal alanda ya da douglasta kompleks kitle görünümü verir.Kitle bası etkisi yapabilir.Pelvik inflamatuvar hastalık, myom veya endometrioma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır(108).Genellikle b-hCG seviyesi düşük ya da negatiftir.Preoperatif tanı koymak zor olduğundan cerrahi ile tedavi edilmelidir(109)

2.7.2.Non Tubal Ektopik Gebelikler

2.7.2.1.Servikal Gebelik

Maternal morbiditesi en yüksek olan ektopik gebelik şeklidir. Serviks plasenta yerleşimi için nadir olan bölgelerdendir. Trofoblastlar servikal duvara invaze olup damarlara ulaşırlar, ciddi kanamalara neden olurlar.İnsidansı 8600-12400 gebelikte 1'dir(110).Dış gebelikler içinde görülme sıklığı %1'dir.1911 yılında Rubin tarafından tanı kriterleri tanımlanmıştır.

- 1) Plasenta servikal bezlerin karşısında yerleşmelidir.
- 2) Plasenta yerleşim yeri uterin damarların seviyesinde ya da aşağısında olmalıdır.
- 3) Uterus korpusta fetal elemanlar bulunmamalıdır.

Bu kriterlerin tamamının değerlendirilmesi için histerektomi yapılmış olması gerektiğinden daha pratik ve kullanışlı kriterler oluşturulmuştur.

- 1) Amenore, krampların eşlik ettiği vajinal kanama
- 2) Gebelik materyalinin tamamen ve sıkıca endoservikse yapışmış olması
- 3) Kum saati uterus(fundustan daha yumuşak ve daha büyük serviks)
- 4) Kapalı internal os
- 5) Kısmen açık eksternal os
- 6) Kardiyak aktivitenin internal os seviyesi altında izlenmesi
- 7) TVUSG probu ile basınç oluşturulduğunda kesenin hareket etmemesi

En önemli risk faktörü hastaların anamnezinde dilatasyon ve küretaj öyküsü bulunmasıdır(111, 112).Servikal gebeliğin hipervasküler olması ve fragilitesi nedeni ile malignitelerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Malignite zannedilip kürete edilirse ciddi kanamalara neden olabilir. Gebelik materyalinin servikal kanalda takıldığı

düşünüldüğü düşük ile karışabilir. Low-line plasenta, plasenta previa, servikal karsinom, prolapse olmuş myom ve trofoblastik tümörlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır(39).

Bu olgular nadir olarak görüldüğünden cerrahi ya da medikal tedavi için belirlenmiş kriterler henüz yoktur. Servikal gebelik nadirdir ve tubal ektopik gebelikte olduğu gibi medikal ve cerrahi tedavi adayları için belirlenmiş kriterler yoktur. Sistemik metotreksat uygulanması, lokal olarak gebelik kesesine metotreksat ya da potasyum klorür uygulanması, küretaj, uterin arter embolizasyonu, histerektomi tedavi alternatifleri arasındadır(39).

2.7.2.2.Ovaryan Gebelik

Ovaryan gebelik dış gebeliklerin %1-3'ünü oluşturur. İnsidansı 2.100-60.000 gebelik başına 1'dir.Görülme sıklığı giderek artmaktadır.PİD geçirmiş olmak ya da intrauterin araç kullanımı sıklığında artışa neden olmaz.İnfertilite ya da önceki dış gebelik öyküsü ile ilgili olmadığı düşünülmüştür, tesadüfi bir olay olarak karşımıza çıkmaktadır(39).

Spielberg'in ovaryan ektopik tanı kriterleri şunlar olup tanı için hepsini içermelidir:

- Etkilenen taraftaki tüp yumurtalık ile ilişkisiz ve sağlam olmalıdır.
- Gebelik kesesi ovaryen ligament ile uterusu bağlı olmalıdır.
- Gebelik kesesi overlerin normal yerini işgal etmelidir.
- Gebelik kesesi duvarında yumurtalık kesesi mutlaka bulunmalıdır(113).

2.7.2.3.Abdominal Gebelik

Abdominal gebelik, gebeliğin fallop tüpleri, overler, serviks ve endometrium dışında abdomende, periton boşluğunda implante olduğu nadir bir gebelik şeklidir.Maternal ve fetal morbidite ve mortalitesi yüksektir.Genelde farkedildiğinde geç tanı almış olur.Nadir bir durum olduğundan insidansını belirlemek zordur.10.000-30.000 canlı doğumda bir görülür ve tüp dış gebeliklerin %1'ini oluşturur.Risk faktörleri net değildir.Tubal faktör infertilitesi veya IVF'te birden fazla embriyo transfer edilmesi abdominal gebeliği artırmaktadır.Sekonder ve primer abdominal gebelik olmak üzere 2'ye ayrılır.

- ✓ Primer abdominal gebelik:Batın boşluğuna blastokistin implante olmasıdır.

- ✓ Sekonder abdominal gebelik: Tubal abort ya da tubal rüptür gibi meknizmalar sonrasında batın boşluğuna gebeliğin implante olmasıdır(114).

Primer abdominal gebeliğin şartları şu şekildedir;

- Ektopik gebelik bulguları içermeyen normal görünen over ve tüpler
- Uteroplasental fistül olmaması
- Peritoneal yüzeye yerleşmiş olması

Abdominal gebelikler erken (≤ 20 . gebelik haftası) ve ilerlemiş (> 20 . gebelik haftası) olarak da sınıflandırılır. Canlı doğumla sonuçlanan ve terme ulaşan gebelik bildirimleri mevcut olsa da fetusta ciddi değişikliklere yol açar. Konjenital anomali, büyüme geriliği, bası etkisine bağlı deformite, fetal pulmoner hipoplaziye neden olduğundan perinatal mortalite ve morbiditesi artmıştır. İlerlemiş olgularda üst batında fetal hareketler ve ağrı hissedilebilir. Abdominal ultrasonografi, abdominal radyografi, bilgisayarlı batın tomografisi ve manyetik rezonans (MR) ile tanı koyulabilir. Cerrahi tedavi gerektirir. Metotreksat ile doku nekrozuna bağlı kanama riski mevcut olduğundan faydalı değildir(115).

2.7.2.4.İntertisyel Gebelik

Kornual gebelik, açısısal gebelik isimlendirmeleri olan intertisyel gebelik tubanın uterus myometriyumuna gömüldüğü intertisyel parçasında oluşan gebelik türüdür. Nadir rastlanan dış gebelik türüdür ve tüm ektopik gebeliklerin %0.4'ünü oluşturur. Uterus rüptürüne neden olması ile maternal mortalitesi %2-3 oranındadır. Yükselen b-hCG seviyelerine rağmen endometriyal kavitede kese izlenmemesi üzerine akla gelmelidir. Ultrasonografide(USG) endometriyal kaviteden ayrı görülen bir koryon kesesi ve gebelik kesesini çevreleyen ince bir myometriyal halka izlenir. Tedavisi histerektomi veya kornual gebeliğin kama şeklinde çıkartılmasıdır. Metotreksat fertilité beklentisi olanlarda kullanılabilir(116).

2.7.2.5.Sezaryen Skar Gebeliği

Önceki sezaryen doğumun potansiyel tehlikeli bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı yayınlarda ilerleyen haftalarda intrauterin gebeliğe dönüşebildiğinden ektopik gebelik kategorisinde sayılmazlar. O nedenle sezaryen skar gebelik olarak

isimlendirilmiştir. Normal gebelik oluşurken trofoblastlar myometriyumda yerleşip çoğalırlar, myometrium ile uterin desidua arasında sınır oluşturan bir membran mevcuttur. Bu membran trofoblastların kontrolsüz invazyonunu engellerler. İsmi nitabuch tabakasıdır. Gebelik ilerlemeye devam ederse plasenta akreta ve previa gibi plasenta invazyon anomalilerine neden olur. Rüptür riskinin yüksek olması nedeniyle maternal mortalitesi tubal gebeliklere göre yüksektir. Tanı için TVUSG yeterlidir. TVUSG’de görmemiz gereken kriterler şunlardır:

- ✓ Uterin kavite boş olmalı
- ✓ Servikal kanal boş olmalı
- ✓ Uterin istmus ön bölümünde gebelik kesesi izlenmeli
- ✓ Mesene ile gebelik kesesi arasındaki incelmış myometriyal doku(≤ 5 mm)
- ✓ Gebelik kesesi etrafında bakılan doppler incelemede artmış vaskülarite(117).

2.7.2.6.İntraligamenter Gebelik

Sıklıkla broad ligamente penetre olur. Nadir görülen bir gebelik şeklidir.2 şekilde oluşabilir. Fertilize ovum direkt ligament üzerine implante olur ya da tubal ektopik gebeliğin mezosalpikse ve çevre bağ dokusunda invaze olmasına sekonder oluşur. Term gebeliğe oluşan nadir olgular bildirilmiştir. Çok nadir tanı alır ve hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Anatomik olarak yeri tarif edilecek olunursa; uterus ektopik odağın medialinde yer alır, pelvik duvar lateral sınırdadır. Pelvik taban aşağı yerleşimlidir. Fallop tüpleri yukarı sınırı oluşturur. Çoğunlukla fetal deformitelerle ilişkilidir(118).

2.7.2.7.Heterotopik Gebelik

Hem intrauterin hem ekstrauterin gebeliğin birarada bulunduğu gebelik şeklidir. İki farklı bölgede ayrı ayrı iki gebelik implante olmuştur. Göölme sıklığı 30.000 gebelik başına 1’dir.Ovülasyon indüksiyonu yapılan veya yardımcı üreme teknikleri kullanılan kadınlarda insidansı 3000 gebelikte 1’dir.İntertisyel heterotropik gebelik daha da nadir görülür ve en mortal olan şeklidir. TVUSG ile tanı koyulur. İntrauterin kese varlığında çoğu vakanın tanı alması gecikir. Medikal tedavi ya da cerrahi uygulanabilir. Tanı alır almaz mutlaka tedavisine başlanmalıdır.%49 oranında intertisyel bölgeden rüptür olup %2-3 oranında kanama nedenli anne ölümüne neden olur(119).

2.5.2.8.Histerektomi Sonrası Gebelik

Histerektomi sonrası dış gebelik çok nadir bir durumdur. Ancak zaman içinde sıklığı giderek artmıştır. Çoğunlukla son yıllarda daha çok yapılan supraservikal histerektomi yada sezaryen sonrası histerektomiye takiben oluşur. Histerektomi esnasında tubada sperm bulunması ya da fertilize ovum olması, bunların da operasyon sonrası vajinal kafa yapışması ile oluşabildiği düşünülmüştür. Histerektomi sonrası sperm kaçışına neden olacak vajinal açıklığın kalması ve batın içerisine ulaşan spermin gebeliğe neden olması ile de oluşabileceği düşünülmüştür(120).

2.8.Klinik Bulgular

Rüptürden önce klinik bulguları belirgin değildir, hatta hiç semptom vermeyebilir. Klasik triadi; amenore, karın ağrısı ve vajinal kanamadır. Gebelerde karın ağrısının birçok nedeni vardır. Abortus, PİD, over kisti ve torsiyonu, büyümekte olan myomlar karın ağrısı yaparlar. Appendisit, böbrek taşı, üriner enfeksiyonlar ve gastroenterit ilk trimesterde karın ağrısı yapan nedenler arasındadır. Ektopik gebeliğin bu nedenlerden ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır(100).Vajinal kanama yada karın ağrısı olan doğurganlık çağındaki kadınlarda aşağıdaki özelliklerin bulunması durumunda ektopik gebelik tanısı olarak akla gelmelidir.

- Gebe fakat henüz kese görülmemiş
- Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalanlar
- Gebelik durumu belirsiz olanlar, özellikle vajinal kanama öncesi 4 haftayı geçen amenoresi olanlar
- Başka bir tanı ile açıklanamayan hemodinamisi bozulmuş ve karın ağrısı ile başvuranlar

Dış gebeliğin klinik bulguları tipik olarak son adet tarihinden 6-8 hafta sonrasında çıkar. Non-tubal gebeliklerde semptomlar daha geç ortaya çıkabilir. Gebeliğe özgü bulgular oluşabilir, bunlar arasında meme hassasiyeti, sık idrara çıkma, mide bulantısı vardır. Progesteron, östradiol ve b-hCG seviyeleri normal gebelere oranla daha düşük seyredebilir, bu nedenle ilk trimester bulguları daha silik olabilir. Rüptür olduğunda hayatı tehdit eden batın içi kanama tablosu ile başvurabilirler. Şiddetli ve sürekli devam

eden karın ağrısına eşlik eden baygınlık hissi, baş dönmesi ve bilinç kaybı olursa ciddi kanamaya bağlı olduğu akla gelmelidir.

Ektopik gebeliğe özgü vajinal kanama miktarı ve şekli yoktur. Kahverengi lekelenme şeklinde başlayıp taze kanamaya kadar değişen şekillerde oluşur. Çoğunlukla kanama ara ara olur. Kanamadan önce sıklıkla amenore olur. Bu nedenle hastalar bu kanamayı normal adet gibi düşünebilir. Bu hasta grubu gebe olduğu fark edemediklerinden ancak ektopik semptomları oluşunca tanı alırlar.

Karın ağrısının ne zaman oluşacağı, yerleşimi, karakteri ile ilgili tipik bir tanımlama yoktur. Genelde pelvik bölgede başlar, bir yere lokalize olabilir ya da yaygın karın ağrısı şeklinde hissedilebilir. Gebeliğin beşinci haftası ile yedinci haftası civarında tüpün genişlemesine bağlı karın ağrısı hissedilmeye başlar. Karın ağrısı sürekli olabilir ya da ara ara hissedilebilir. Künt bir ağrı şeklinde hissedilebilir. Rüptüre bağlı ani keskin şiddetli hissedilen bir ağrı oluşabilir. Üst batına ulaşacak kadar yaygın batın içi kanama olması durumunda ağrı üst batında hissedilir. Kanamanın diyaframı irrite etmesine bağlı omza yansıyan ağrı olur. Özellikle inspirasyonda hissedilen boyun ve omuz ağrıları yaygın batın içi kanamada olabilir. Douglasta biriken kan dışkılama dürtüsüne neden olabilir(100, 121).

2.9.Fizik Muayene

Hemodinamiyi değerlendirmek için ateş, nabız, tansiyon gibi vital bulgulara bakılmalıdır. Rüptür gelişmiş veya intraabdominal hemorajisi olan hastalarda hipotansiyon, taşikardi, solukluk, baş dönmesi ve bilinç kaybı eşlik edebilir. Hemodinamik açıdan stabil olanlarda spekulum ile vajinal kanama değerlendirilir. Bimanuel muayenede fazla uygulanabilecek olan baskı ile ektopik odak yırtılabileceğinden, hafifçe palpe edilmelidir. TVUSG probu ile servikal hassasiyet olabilir. Karın muayenesinde hassasiyet olabilir. Uterus ektopik gebelikte yaşına göre daha az büyümüş olur, genelde muayenede ele gelen uterus varsa myom akla gelmeli ya da daha nadir görülen heterotropik gebelik akla gelmelidir(121).

2.10.Ektopik Gebelik Tanı Yöntemleri

Günümüzde seri b-hCG ölçümleri ve TVUSG incelemesinin birlikte değerlendirilmesi ile ektopik gebeliklere tanı koyulabilir. TVUSG ile intrauterin gestasyonel kese olmayan hastada şu kriterlerden biri varsa ektopik gebelikten şüphelenilmelidir;

- ✎ TVUSG’de overden kaynaklanmayan heterojen ya da kese benzeri görünüm içeren adneksiyal kitle ya da intraperitoneal kanamanın görülmesi
- ✎ Anormal artış gösteren b-hCG
- ✎ Ektopik gebelik için risk faktörleri olan hastada karın ağrısı ya da vajinal kanama olması.

Şu kriterlerden herhangi biri mevcutsa ektopik gebelik tanısı doğrulanır;

- ✎ TVUSG’de kalp atımı olsun ya da olmaksızın yolk sak veya embriyo içeren extrauterin gebelik kesesi görülmesi
- ✎ B-hCG’si pozitif olup intrauterin kese görülmeyen hastada yapılan küretajda gebelik ürünü olmaması ve işlem sonrası b-hCG pozitifliğinin artarak ya da stabil devam etmesi
- ✎ Ektopik gebeliğin doku tanısının konulması(121).

2.10.1.Human Koryonik Gonadotropin

Gebeliğin en hızlı ve güvenilir bir şekilde tespiti için kanda human koryonik gonadotropin (b-hCG) düzeyinin belirlenmesi ilk yapılması gerekendir. Trofoblastlar tarafından üretilen glikoprotein yapıda bir hormondur(100).Alfa ve beta olmak üzere iki alt üniteden oluşur. Alfa alt ünitesi luteinizan hormon(LH), folikül stimulan hormon(FSH), tiroid stimulan hormon(TSH) hormonlarının alfa alt ünitesi ile benzerlik gösterir. Spesifiteyi belirleyen beta alt ünitesidir(122).Erken gebelikte hCG’nin beta alt birimi ölçülür.Ölçülebilir alt sınırı 20-25 mIU/mL’dir.Seri takibi yapılmak istenen hastalarda ölçümler aynı laboratuvaradan yapılmalıdır.Referans değerler laboratuvar farkı ile değişebileceğinden tek bir yerden bakılması doğru sonuçlar verir.En erken ovulasyondan 6 gün sonra kanda ölçülebilmüş olsa da tipik olarak ovulasyondan 8-10 gün sonra maternal dolaşıma karışır.Kanda tespit etmek için en uygun zamandır.Serum

testi 5 mIU/mL ye kadar duyarlı iken, idrarda ölçümü için en alt sınırı 20-25 mIU/mL'dir. Sağlıklı bir gebelikte implantasyondan sonraki 30 gün boyunca b-hCG değeri 29-54 saate bir iki katına çıkar. Daha az artış olması anormal bir gebeliği düşündürür(123)

Normal bir gebeliğin seyrinde b-hCG gebeliğin 41. gününe dek hızlı yükselir. 10 haftalık oluncaya dek daha yavaş yükseliş gösterir. 10. haftadan sonra, ikinci ve üçüncü trimesterde plato çizerek seviyesini korur(123).

Gebelik testi pozitif olan, vajinal kanaması ve karın ağrısı şikayeti bulunan bir kadın hastaya ilk yapılması gereken TVUSG ile gebeliğin yerleştiği yeri tespit etmektir. İntrauterin gebelik kesesinin görülebilmesi için b-hCG' belirli bir eşik seviyede olması gerekir. Bazı otörler bu değeri 1500 mIU/mL ve üzeri olarak bulmuştur; %80 oranında intrauterin gebelik tespit edilmiştir. Başka bir araştırmada 2000 mIU/mL ve üzerindeki değer olarak tespit edilmiş; %91 oranında intrauterin gebelik tespit edilmiş. Eşik değer 3500 mIU/mL olduğunda ise sağlıklı gebelik tanısı yakalama oranı %99 bulunmuş fakat ektopik gebelik tanısında gecikmelere neden olmuştur. Bu eşik değerleri çoğul gebelik için daha yüksek olabilir. Bu değerler gebelikler arasında farklılıklar gösterebilir, eşik değerleri her zaman güvenilir olmayabilir. TVUSG'yi yapan kişinin de ekipman kalitesi, klinik tecrübesi ve başka faktörler (çoğul gebelik, maternal obezite, myomlar) gebeliğin erken tanınmasını etkileyebilir(100, 121).

İlk bakılan b-hCG değerine göre ya da TVUSG bulgularına göre ektopik gebelik tanısı koyulamayan, hemodinamik açıdan stabil hastalar için seri b-hCG takibi ve ultrason takibi yapılması gerekir. Seri ölçümlerin aynı laboratuvarından bakılmış olması ve ölçümün 48-72 saatte bir yapılması gerekir. Aşağıdaki kriterlere göre b-hCG değişim oranları değerlendirebiliriz:

- B-hCG artışı $\geq$ %35 ise; normal intrauterin bir gebelikte hCG seviyesi bu şekilde artış gösterebilir. Yapılan iki araştırmada 1000'den fazla kadını içeren ve erken gebelikleri olan hasta popülasyonunun %99 oranında iki güne bir bakılan b-hCG değerinin %35'ten fazla artış gösterdiği doğrulanmıştır. Bu araştırmaların duyarlılığı %92, özgüllüğü %94 bulunmuştur.

- B-hCG artışı < %35 ise; üç kez yapılan ölçümde %35'in altında bir artış varsa anormal gebelik olduğu düşünülmelidir.(sağlıksız intrauterin gebelik, dış gebelik gibi)
- Azalan yada plato çizen b-hCG değeri varsa; başarısız bir gebelik ile ilişkilidir. Bunlar arasında tubal abort, ektopik gebeliğin kendiliğinden gerilemesi, komplet veya inkomplet abortus, erken haftada gebeliğin duraksaması bulunur(121).

B-hCG değeri azalan hastalarda ektopik rüptür ihtimali akılda tutulmalıdır. Düşük b-hCG değerlerinde rüptür olduğunda trofoblastlar ile vasküler bağlantılar bozulur. B-hCG üretilmesine rağmen maternal dolaşıma katılamaz. Düşüşe geçen değerler mutlaka sıfırlanana kadar takip edilmelidir(100).

2.10.2.Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi(TVUSG) gebeliğin yerini tespit etmek için kullanılan en önemli ve pratik görüntülme yöntemidir. TVUSG ektopik gebelik düşünülen hastaya mutlaka yapılmalıdır, klinik bulgulara ve b-hCG düzeyinin takibine ve rüptür şüphesi durumunda tekrar değerlendirilmesi gerekebilir(121).Sağlıklı gebelikte gestasyonel kesenin görülmesi ilk ultrasonografi(USG) bulgusudur. Sonolüsen bir alan ve onu çevreleyen kalın ekojenik desidual halkadan oluşur. Kese oluşumu tipik olarak son adet tarihinden 30-35 gün sonra gerçekleşir(124, 125) Fertilizasyondan 24 gün sonra veya menstrüasyonun başlamasından 38 gün sonra TVUSG ile gebelik kesesi görülmüyorsa yüksek oranda ektopik lehinedir. Menstruasyon ve konsepsiyon zamanlamasını iyi takip eden hastalar için bu kriter yol gösterici olabilir(126).B-hCG değeri 1500-2500 IU/L civarında iken TVUSG ile gebelik kesesi intrauterin tespit edilmelidir(127).TVUSG ile gestasyonel kese ilk kez 4,5-5. hafta civarı görülür. Yolk Sak yaklaşık 5. Hafta civarı, fetal kalp atımı yaklaşık 5,5-6.hafta civarı görülür(123)(Tablo 3).

Tablo 3:TVUSG ile erken gebelik belirteçleri

USG Bulgusu	USG'de ilk kez görüldüğü hafta
Intrauterin kese	4,5-5.haftada
Yolk Sak	5.haftada
Fetal Kalp Atımı	5,5-6.haftada

Sonografi yapılırken sistematik bakılması daha pratiktir. Değerlendirmeye uterin kaviteden başlanır. Ektopik gebelikte endometriyal kalınlık ile korelasyon yoktur.

Overler ve fallop tüpleri incelenmelidir. Endometriyal kavite dışında gebelik kesesi, yolk sak ve embriyo izlenirse tanı ektopik gebelik olur(128, 129).

B-hCG değeri 6000 IU/L olduğunda abdominal usg ile gebelik kesesi izlenmelidir(127).Nadir rastlanan bir durum olan heterotropik gebelik 30.000 doğumda 1 görülse de akılda tutulmalıdır(39).Ektopik gebeliklerin %10'nunda kavite içinde kanama olur, bu nedenle psödogestasyonel kese görüntüsü izlenir. Psödogestasyonel kese, gerçek kese görüntüsü ile karıştırılmamalıdır. Gerçek gebelik kesesi ile psödogestasyonel keseyi birbirinden ayıran ultrasonografi bulgusu olan çift desidua kese görünümünün intrauterin gebelikte izlenmesidir. Gebelik kesesi kaviteye implante olurken kaviteyi henüz dolduramaz, fakat kaviteye doğru genişlemiş görünümündedir. Desidua kapsularis ile desidua bazalis arasında kalan endometriyal doku hipoeoik halka şeklinde izlenir. TVUSG' de bu görüntüye çift desidua kese yada halka görüntüsü verilir(130, 131).TVUSG'de endometriyal kavite dışında, içerisinde yolk sak veya embriyo bulunan gestasyonel kese izleniyorsa ektopik gebelik için tanısaldır. B-hCG değeri 2000 mIU/mL değerinin üzerinde ise TVUSG ile ektopik gebelik tanısı koyabilmenin duyarlılığı %10,9 özgüllüğü %95.2'dir.Heterojen yapıda kompleks ekstraovaryan adneksiya kitle görüntüsü ektopik gebeliğin en sık rastlanan bulgusudur. Vakaların %89'unda izlenir.Bu bulgu ektopik gebelik düşündüren ama tanısız olmayan bulgudur.Ektopik düşündüren diğer bulgu da tubal halka görülmesidir.Erken bir TVUSG bulgusudur.Yolk sak izlenmez.Merkezde bulunan sıvı görüntüsü gebelik kesesi, etrafındaki ekojenik halka trofoblastik dokudur(121).Renkli doppler USG ile ektopik gebelikten şüphelenilen odağa bakıldığında merkezi hipoeoik, etrafında gebeliğe bağlı vaskülerite artışı izlenir.Bu görüntüye ateş halkası denilir.Ateş halkası bulgusunda tubal gebeliği çevreleyen periferik düşük empedanslı, yüksek hızlı vaskülerite izlenir(132).

B-hCG değeri eşik değerini geçtiğinde kese görülmezse, intrauterin ya da ekstrauterin gebelik belirlenemezse 'yeri bilinmeyen gebelik(PUL)' olarak adlandırılır. PUL denildiğinde şunları içerir;

1. Başarısız intrauterin gebelik
2. İnkomplet abortus

3. Erken dönem intrauterin gebelik

4. Ektopik gebelik

Ektopik gebeliği kanıtlamak için seri b-hCG değerlendirmesi en mantıklı olanıdır. Ektopik tanısı netleşmeden tedavi başlamak doğru değildir. İlk değeri gördükten sonra 48 saat sonra tekrar düzeyini görmek ektopik açısından tanısaldır(100). Tek başına gebelik kesesinin görülmüş olması intrauterin gebelik demek için yeterli olmayıp kese içerisinde yolk sak yada embriyonun görülmesi gerekir.

Ektopik gebelikte rüptür gerçekleşirse douglas boşluğunda, barsaklar etrafında ya da ektopik odağın olduğu adneks ve uterusu çevreleyen kanamaya ait sıvı birikimi ve kan pıhtıları izlenir(121). Batın içi kanama 400-700 mililitreyi geçerse parakolik alanda ve morrison boşluğunda serbest sıvı izlenebilir(133)

2.10.3.Dilatasyon&Küretaj(D&C)

Erken hafta gebelik, ektopik ve başarısız intrauterin gebelik arasında ayırıcı tanı yapmak için kullanılmıştır. Ultrasonografideki teknik gelişmelerle D&C ihtiyacı giderek azalmıştır. B-hCG seviyesi USG eşik değerinin altında ise ektopik tanısı için kullanılması daha değerlidir. Daha az görülen heterotropik gebelik ya da spontan kanama ile atılan endometriyal materyalde koryon villuslarının tespit edilmesi dış gebelik tanısını dışlar. D&C kullanılması başarısız intrauterin gebeliği olan kadınlara gereksiz metotreksat uygulanmasını önler. B-hCG değeri eşik değerinin altında olup, seri takiplerde artışı düzensiz olan(48 saatte bir iki katına çıkmayan) hastalara küretaj uygulanmış, bu hastaların %30'unda intrauterin gebelik, %70'inde ektrauterin gebelik bulunmuştur. Küretaj ile %30'luk gruba gereksiz metotreksat uygulanması engellenmiştir(121, 134). Canlı intrauterin gebeliğe gereksiz yere zarar vermemek için b-hCG'si pozitif hastalarda D&C kararı titizlikle verilmelidir. Genellikle lokalanestezi ile suction küretaj şeklinde uygulanır. Küretaj işleminin koryon villus bulma başarısındaki duyarlılığı %70'tir(121).

Başarısız bir intrauterin gebeliğin küretajından sonra 12-24 saat içerisinde b-hCG düzeyi %15'ten fazla azalır. Azalmayı doğrulamak amaçlı 24-48 saat içerisinde ölçüm

tekrarlanmalıdır. Kavite boşaltıldıktan sonra b-hCG değeri artıyor yada plato çiziyorsa ektopik gebelik olabileceği düşünülmelidir(135).

Kürete edilen doku serum fizyolojik içine eklenir, yüzdürülmeye çalışılır. Desidual doku varsa, serum fizyolojik içinde bu doku yüzmez. Koryonik villusların tipik görünümü; dantel benzeri eğrelti otu görünümleri ile tanınırlar. Bu yöntem ektopik gebeliklerle intrauterin gebeliklerin ayırt edilmesinde kesin doğruluk taşımaz. Nihai patoloji sonucu için de beklemek gerektiğinden, tedaviyi geciktirmemek için küretaj sonrası seri b-hCG takibine bakılarak karar verilmelidir(134, 136).

Metotreksat uygulamadan önce diagnostik küretaj uygulanan hastalarla ilgili maliyet/komplikasyon oranını araştıran bir çalışma yapılmış. Küretaj yapılan hasta grubunda işlemin önemli bir faydası olmadığı sonucuna ulaşılmış. Klinisyenlerin daha çok tanıdan emin olmak, prognozu belirlemek ve sonraki tedavilerle ilgili yol göstermesi amaçlı uyguladıkları tespit edilmiş. Bu çalışmada küretaj yaptıktan bekleyip izlem yapmanın daha faydalı olacağı veya tek doz metotreksat yapmanın daha pratik ve noninvaziv olduğu bulunmuştur. Küretajın intrauterin yapışıklık oluşturma riskine karşılık metotreksatın yan etkilerinin daha az olduğu sonucuna varılmıştır(121).

2.10.4.Laparoskopi

Dış gebelik tanısı için laparoskopi altın standart tanı yöntemi olsa da en son basamak olarak kullanılması daha uygundur. İnvaziv cerrahi bir prosedür olduğundan, seri b-hCG takibi ve TVUSG ile tanı konulamayan hastalarda kullanılmaktadır(137).Laparoskopi aynı zamanda pelvik anatomisinin ve organların değerlendirilmesini sağlar. Eş zamanlı tedavi seçeneği olarak kullanılır. Hastaları anestezi ve cerrahi risklerden korumak için ilk seçenek olmamalıdır. Spontan rezolüsyona imkan tanıyıp, tüplerin hasarlanmasını önleyip, gelecekte fertilité şansını artırmak için laparoskopiden önce diğer tanı kriterleri ile tanı konulmalıdır(135).

2.10.5.Kuldosentez

Kuldosentez pelvik ağrı, karın ağrısı gibi şikayetleri olan kadınları değerlendirmek için kullanılmış olan invaziv bir tanı yöntemidir. Karın içi sıvı olup olmadığını belirlemek,

sıvı varsa içeriğini değerlendirmek (seröz, pürülan, kanlı gibi) için kullanılmıştır. Over kist rüptürü, pelvik inflamatuvar hastalık, ektopik gebelik rüptürü ayırıcı tanısında kullanılmıştır(138).TVUSG ile abdominal ve pelvik yapılar iyi tanımlanır, hasta için daha rahat bir muayene şeklidir. TVUSG aynı zamanda adneksiyal kitle veya ektopik gebelik ayırıcı tanısında büyük oranda faydalıdır. TVUSG ile laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirilip tanıya ulaşılması nedeni ile günümüzde tarihte kalmış bir tanı yöntemidir. Ultrasonografiye ulaşımın olmadığı durumda faydalı olabilir. Eski yayınlarda tüm ektopik gebeliklerin %70-83'ünde kuldosentez ile pıhtılaşmayan kan bulunmuştur. Pıhtılaşmamış kan ektopik gebelik testi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Kuldosentezi pozitif olanların %50-62'sinde tubal rüptür izlenmemiştir.%10-20'sinde seröz sıvı ya da pıhtılaşan kan bulunmuştur. Bunlar da negatif test olarak değerlendirilmiştir. Modern tanı yöntemlerinin gelişmesi ile artık dış gebelikler bu çalışmalarda temsil edilenlerden daha önce teşhis edilmiştir. Sonuç olarak kuldosentez günümüzde tanı ve terapötik seçenekler arasında çok az fayda sağlamaktadır(134).

İşlem teknik olarak şu şekilde yapılmaktadır. Serviks tenekulum ile tutulup yukarı doğru çekilir. Spinal bir iğne ile posterior forniksten cul-de-sac(Douglas boşluğu)'a giriş yapılır. Aspire edilen sıvı normal periton sıvısı görünümünde ise test negatif olarak değerlendirilir. Sıvı kuru bir yere koyulduğunda pıhtılaşmayan kan veya eski pıhtılar varsa hemoperitoneum tanısı koyulur. İğneyi çıkardıktan sonra kan pıhtıları gelirse komşu damar yaralanması veya aktif peritona kanama düşünülmelidir. Sıvı aspire edilemezse test yetersiz kabul edilir. Pürülan sıvı gelirse salpenjit, appendisit, gibi enfektif durumlar akla gelmelidir(139).

2.10.6.Serum Progesteron

Serum progesteronun canlı intrauterin gebeliklerde düzeyi, ektopik gebelik veya düşükle sonuçlanacak gebeliklere kıyasla yüksektir(121).Ektopik gebelikte trofoblastlar daha yavaş büyüyüp çoğalabildiklerinden biyolojik aktiviteleri daha azdır. Bu hücreler daha az hCG salgırlar. Erken hafta gebeliklerde gebeliğin devamını sağlayacak olan progesteronun korpus luteumdan salgılanması gerçekleşir. Bu salgılanmayı b-hCG uyarımı sağlar ve bu nedenle dış gebeliklerde progesteron seviyesi daha düşük

ölçülür(140, 141).Sağlıklı gebeliğin devamı için yaşamsal öneme sahip olan progesteronun korpus luteumdan üretimi b-hCG'ye bağlıdır. Erken dönem sağlıklı intrauterin gebeliklerin %98'inde progesteron düzeyi 25 ng/ml üzerindedir. Ektopik gebeliklerin %50'sinde, spontan düşüklerin %20'sinde bu değer 5-20 ng/ml aralığındadır(142, 143).Progesteron seviyesi 5 ng/ml 'den düşükse gebeliğin canlı olmadığı veya intrauterin olmadığı kabul edilir.Bu durumda yapılacak olan endometriyal küretaj ayırıcı tanıyı sağlar(144).

Sağlıklı intrauterin gebeliklerin yaklaşık %70'inde serum progesteron düzeyi 25 ng/ml üzerindedir. Ektopik gebeliklerin %1.5 kadarında progesteron seviyesi 25 ng/ml'den yüksektir, bu gebeliklerin de büyük çoğunluğunda fetal kalp atımı oluşmuştur(145).Progesteron seviyesi 5 ng/ml altındaysa yüksek ihtimalle anormal bir gebelik olduğunu gösterir ve bu gruptaki gebeliklerin yaklaşık 1/1500'ü normal gebelikle sonuçlanabilmiştir(146).Bu bilgilere dayanarak serum progesteron değerinin sağlıklı gebelik ya da ektopik olup olmadığını ayırt etmekten ziyade klinik izlemi desteklemek amaçlı kullanıldığı bildirilmiştir. Rutinde kullanımı yoktur.

Düşük progesteron düzeyinin değerlendirilmesi hasta popülasyonuna göre değişir. Düşük olan değerlerde spontan gebeliği olan hastalarda sağlıklı gebeliği öngörme duyarlılığı ve özgüllüğü, tüp bebek veya aşılama için kontrollü over stimülasyonu yapılan infertil hastalardan farklıdır(121).

2.10.7.Östradiol

Gebeliğin 6.haftasına kadar seviyesi yavaş artar. Gebelik ilerledikçe plasenta tarafından sentezi sürekli artar(147).Östradiol seviyesi canlı intrauterin gebeliklere kıyasla ektopik gebelikte düşüktür. Anormal ve normal gebeliklerle birlikte intrauterin ve ekstrauterin gebelikler arasında overlap izlenebilir(148).Yapılan bir çalışmada 650 pg/ml östradiol düzeyi eşik değeri olarak belirlenmiş ve ektopik gebeliklerde östradiol seviyesi bu değerin altında gelmiştir(148).

2.10.8.Kreatin Kinaz

Ektopik gebeliği olan kadınlarda kreatin fosfokinaz seviyesi, düşük yapan kadınlar ve sağlıklı intrauterin gebeliği olan kadınlarla kıyaslandığında yüksek bulunmuştur. Tubal düz kas dokusuna trofoblastik invazyon olması nedeni ile doku hasarı gelişir. Fakat bazı çalışmalarda bu değerin ektopik gebelikle örtüşmediği bulunmuştur. Klinik kullanımı henüz belirsizdir(149).

2.10.9.Pregnancy-Associated Plazma Protein A(PAPP-A)

Trofoblastlar tarafından üretilen bir glikoproteindir. Büyüme faktörlerine aracılık ederek hücrel mitozu ve farklılaşmayı destekler. Embriyogeneze, fetal ve plasental büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Düşük PAPP-A seviyelerinde fetal ve placentada gelişim yavaşlar. Yapılan çalışmalarda ektopik gebelikler ve düşüklerdeki seviyesi sağlıklı canlı gebeliklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olsa da ektopik tanısında rutin kullanmak için çalışmalar yetersizdir(150).

2.10.10.Relaksin ve Renin

Relaksin korpus luteum tarafından salgılanan peptid yapıda bir hormondur.4-5.gebelik haftalarında maternal serumda tespit edilir.10.gebelik haftasında en yüksek değerine ulaşır, terme kadar seviyesi azalır(151).Kanda relaksin değeri intrauterin canlı gebeliklerle kıyaslandığında spontan düşüklerde ve ektopik gebelikte daha düşüktür.

Aktif renin düzeyi ve öncülü olan prorenin düzeyleri ektopik gebelik ve spontan abortuslarda sağlıklı intrauterin gebeliklere kıyasla daha düşük seviyelerdedir.33 pg/ml'nin üzerindeki renin değeri ektopik gebelik tanısını dışlar. Renin ve relaksin düzeylerinin ektopik tanısında kullanılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır(152).

2.10.11.Alfa-fetoprotein(AFP)

Fetal kökenli majör alfa-globülinidir. Fetal karaciğer, gastrointestinal sistem tarafından üretilir. Tam olarak işlevi bilinmemektedir. Nöral tüp defekti, batin ön duvarı anomalileri ve trizomi 21 taramasında kullanılır. Vajinal kanaması olan, düşükle sonuçlanan ve kötü prognozlu gebeliklerde maternal kanda düzeyi artar(153).Ektopik

gebeliklerde alfa-fetoprotein değerinin yükseldiği bulunmuştur.Fakat ektopik gebelik tanısı için tek başına kullanıldığı çalışma yoktur.B-hCG, progesteron ve estradiol ile birlikte değerlendirildiği bir çalışmada ektopik tanısı için %98 özgüllük, %94 doğruluk oranına sahip olduğu bulunmuştur.Ektopik tanısında tek başına kullanabilmek için bilgiler henüz yetersizdir(154).

2.10.12.C-Reaktif Protein(CRP)

C-reaktif protein (CRP) karaciğer tarafından üretilir, inflamasyona yanıt olarak üretilen akut faz reaktanıdır. CRP ölçümü ilk önce tubal ektopik gebeliklerin tanısını koymak için kullanılmıştır. Sonraları pelvik enfeksiyon ile oluşan ektopik gebelik, canlı sağlıklı intrauterin gebelik ve spontan düşüklere ayırıcı tanısı için kullanılmıştır. CRP'si %75 persentilin üzerinde olanlarla gebelik kaybı oranı azalmıştır(155).CRP düzeyi ektopik gebeliği olanlarda akut enfeksiyonu olanlara kıyasla düşük gelmiştir. Enfeksiyonlar ile ayırıcı tanısında kullanılabilir(136).

2.10.13.Ca-125

Fetal koryon, amniyon sıvısı ve maternal desidua bol miktarda ca-125 içerir. Glikoprotein yapıdadır. Maternal desidua tarafından düşünölmüş olsa da halen gebelikte nerede üretildiği netlik kazanamamıştır. Gebelikte ilk trimesterde düzeyi artar, ikinci ve üçüncü trimesterde normale döner(156).Bir çalışmada rüptüre olmuş ve olmamış ektopik gebelikleri olanların intrauterin sağlıklı gebelikleri olanlara kıyasla ca-125 değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(157).Desidual yıkıma bağlı olarak, vajinal kanama ile düşük yapanlarda seviyesi yükselmiştir. Başka bir çalışmada sağlıksız intrauterin gebelikte ile ektopik gebelik ayırıcı tanısı için ca-125 seviyelerine bakılmış. Ektopik gebeliklerde ca-125 düzeyi daha düşük ölçölmüştür. Tanıda kullanılması ile ilgili umut verici çalışmalar olsa da dış gebelik tanısında kullanılması henüz belirsizdir(158).

2.11.Ektopik Gebelikte Ayırıcı Tanı

Pelvik ağrı veya vajinal kanama ile seyreden birçok patolojik durum ektopik gebelik ile karışabilir. Ayırıcı tanıda jinekolojik ve nonjinekolojik nedenler tablo 4' te

sıralanmıştır(121, 159).Servikal veya vajinal kanaması olan gebe hastalar, kanamanın kaynağı tespit edilmiş olsa da mutlaka TVUSG ile tekrar değerlendirilmelidir(121).

Ektopik gebelikle en sık karıştırılan ‘Corpus Luteum Kisti’dir. Adet gecikmesine eşlik eden vajinal kanama ve ağrı kliniği vardır. Hastada gebelik semptomları yoktur. Uterusta büyüme yoktur ve normal sertliktedir. Ektopik gebelik ile ayırıcı tanısı b-hCG negatifliğidir(160).

Tubal ektopik gebeliklerle sık karışan tablo ise salpenjittir. Bilateral alt kadranda ağrı olur, servikal hassasiyet eşlik eder. Tablo ilerleyip pyosalpinks yada hidrosalpinks olursa muayenede ele gelen kitle şeklinde hissedilebilir. Ektopik gebelikten farkı b-hCG’ nin negatif olmasıdır(160).

Ektopik gebeliğin abortuslardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Abortus geçiren hastalarda uterus gebelik yaşına uygun büyümüş ve yumuşamış haldedir. Adneksiyal hassasiyet yoktur. Korpus luteum haricinde ele gelen kitlesel oluşum yoktur. B-hCG takibi ile ayırıcı tanı yapılabilir(161).

Normal intrauterin bir gebelikle komplike olmuş abdominal veya pelvik patolojiler ektopik gebelik ile karışabilir. Over torsiyonu, saplı myomun eşlik ettiği sağlıklı gebeliklerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır(161).Ağrılı yada ağrısız kanamanın eşlik ettiği normal gebelikler de ektopik gebelik ile karışabilir, TVUSG inceleme ile ayırımına gidilebilir(121).

Akut batın nedeni olabilen apandisit ile karışabilir. Akut apandisitte bulantı, kusma ön plandadır. Ağrı tipik karın çevresinden başlayıp sağ alt kadrana yayılır. Lökositoz olur ve bazen ateş görülebilir. Ayırımı b-hCG negatifliği ile olur(161).

Over torsiyonu ile ayırıcı tanı yapılırken doppler incelemede torsiyon vakalarında kanlanmanın bozulduğu izlenir.Ektopik gebelikte ise sınırları daha net bir kitle görüntüsü vardır ve damarlanmanın artmış olduğu izlenir(160).

Tablo 4: Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında diğer nedenler

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

2.12.Ektopik Gebeliğin Tedavisi

Ektopik gebeliğin tedavi yaklaşımı üç şekildedir.

- ✓ Ekspektan yaklaşım (bekleme yönetimi)
- ✓ Medikal tedavi
- ✓ Cerrahi tedavi

Erken tanı konulan vakaların çoğu medikal tedavi ile tedavi edilirler, kalan hastalar ise cerrahi tedavi edilmesi gereken gruptur(Tubal rüptür, büyük boyutta ektopik odak, metotreksata uyum gösteremeyen ya da kontrendike olan hastalar.. vs).Ekspektan yaklaşımla takip edilen hasta grubu daha az sayıdadır(162).

2.12.1.Ekspektan Yaklaşım

Ektopik gebelik maternal mortalitenin yanı sıra fallop tüplerinin yada uterusun yırtılıp organ hasarı ile sonuçlanan, ciddi batın içi kanamalara sebep olduğu bir tablodur. Bu riskleri azaltmak için hızlı cerrahi ya da medikal tedavi uygulamak gerekir. Bu risklere rağmen tubal rüptür ihtimalinin çok düşük olduğu vakaların bir kısmında ekspektan yaklaşım önerilir. Bu hasta grubunu doğru seçebilmek önemlidir(163).

Ekspektan yaklaşım kriterlerinin tümünü karşılayan ve ektopik gebelik şüphesi taşıyan hastalara uygulanmalıdır. Seçim kriterleri şunlardır:

- ✦ Aseptomatik klinik bulgulara sahip olmak
- ✦ Ektopik gebeliğin etkilerini ve risklerini anlamış olanlar
- ✦ Yakın takibe uyum sağlayabilecek olması
- ✦ TVUSG ile ektopik odak görülemiyorsa, şüpheli kitle yokluğu
- ✦ B-hCG seviyesi düşüktür. Başlangıç değeri 200 mIU/mL altında olması ve 48 saat arayla bakılan değer %10'dan fazla düşüş göstermesidir.

Bazı yayınlarda bu kriterleri karşılayan b-hCG değeri 2000 mIU/mL'in altında olan hastalara da ekspektan yaklaşım yapılabileceğini önermektedir(164).Bu yaklaşımın başarı oranı, ektopik tanısı konulan b-hCG seviyesi ile ters orantılıdır(165).Cohen ve Sauer'in yaptığı bir çalışmada b-hCG değeri tedavi başlangıcında 1000 mIU/mL altındaysa ekspektan yaklaşım ile başarı oranı %80 bulunmuştur(166).Shalev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1000 mIU/mL altındaki b-hCG değeri varsa ekspektan yaklaşımın başarı oranı %88-90, 2000 mIU/mL altındaki b-hCG değeri varsa başarı oranı %60-67 bulunmuştur(167).Tubal rüptür riski olmadan ekspektan yaklaşıma uygun olan b-hCG eşik değeri ile ilgili çalışmalar henüz yeterli sayıda değildir. Yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde ekspektan yaklaşım için en uygun hasta grubu b-hCG değeri 200mIU/mL'in altında olan hastalar olarak karar verilmiştir. Hasta bu süreçte tubal rüptür riski olduğunu mutlaka bilmelidir, takiplere uyum göstermelidir(164).

Ekspektan yaklaşımın kontrendike olduğu durumlar vardır. Bu özelliklerden en az birini taşıyan hastalar için bu yöntem denenmemelidir. Medikal veya cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir;

- Hemodinamik açıdan unstabil hastalar
- Rüptüre olmuş yada rüptür şüphesi olan hastalar(  iddetli karın ağrısı veya 300mL üzerinde batın içi serbest sıvısı olan hastalar)
- B-hCG >200 mIU/mL ve değer giderek artış gösteriyorsa(Ardışık iki b-hCG ölçümünde %10'dan fazla artış olması, b-hCG artışı olarak değerlendiriyoruz. Azalmış diyebilmek için en az %10 oranında düşüş olmalıdır. Bu yüzde oranı ile ilgili çalışmalar henüz az sayıdadır)
- Hastanın tedaviye uyum gösterememesi, hastaneye zamanında ulaşamaması

Ekspektan yaklaşım ile takip edilen hastalarda b-hCG seviyesi yavaş yavaş d    yorsa, hasta asemptomatikse ekspektan yaklaşıma devam edilebilir. Bu grup hastalara metotreksat uygulamak da bir diğer seçenekler arasındadır. B-hCG seviyesi 10 hafta içerisinde sıfır düzeyine gelmediyse hastaya metotreksat tedavisi önerilmelidir. B-hCG seviyesi aynı değerde sabit devam ediyor ya da artıyorsa hasta metotreksat ile tedavi edilmelidir(164).

Ektopik gebelik şüphesi olan hastalarda ekspektan yaklaşım yapıldığında, tedaviyi takiben çekilen histerosalpingografilerin %93'  nde ektopik odağa sahip olan tüpte tubal açıklık olduğu gösterilmiştir. Bir sonraki intrauterin gebelik oranları %63-68 olarak bulunmuştur(168, 169).

2.12.2. Medikal Tedavi

Medikal tedavi dediğimizde metotreksat ile tedavi edilen ektopik gebelikler akla gelmektedir. Metotreksat belli başlı neoplastik hastalıkların, şiddetli ps  riyazisin ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılan bir folik asit analogudur. Etki mekanizması, dihidrofolat   tetrahidrofolata   eviren dihidrofolik asit redüktaz enzimine ba  lanıp aktif formu olan tetrahidrofolata d  n    m  n   engellemesidir. Tetrahidrofolatın görevi DNA sentezi, onarımı ve hücresel replikasyonu sağlayan nükleotitlerin sentezindeki karbon gruplarını taşımadır. Bu mekanizma bozulursa hücre çoğalması engellenir. Kemik iliği hücreleri, malign hücreler, fetal hücreler ve ağız, bağırsak ve idrar kesesinin mukozal hücreleri gibi aktif olarak çoğalan metotreksat etkisine en duyarlı olan hücrelerdir. Böbrekler aracılığı ile vücuttan hızla atılır. İ  traven  z dozun %90'   uygulandıktan sonraki 24 saat içinde atılır(170).

Metotreksat ektopik gebelik tedavisinde kullanılmadan önce sadece gestasyonel trofoblastik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.1982’de Tanaka ve ekibi intertisyel ektopik gebeliği olan bir hastanın tedavisinde 15 günlük intramüsküler metotreksat kürü kullanmışlardır, hasta iyileşmiştir. İlk defa bildirilen, metotreksat ile tedavi edilen vaka olarak tarihe geçmiştir(171).O zamandan bu yana ektopik gebelik tedavisi için geniş çapta kabul gören bir tedavi haline gelmiştir.

Medikal tedavide potasyum klorür, hiperosmolar glikoz, daktinomisin, prostoglandinler ve RU 486 gibi ajanların kullanıldığı tedavi rejimleri de uygulanmıştır. Direkt olarak ektopik odağın içine bu ajanlar uygulanmıştır. Daktinomisin, prostoglandinler ve RU 486 oral, intramüsküler ve intravenöz yollarla sistemik olarak da uygulanmıştır. Bu ilaçların kullanımı ile ilgili veriler yetersiz olduğundan deneysel tedaviler olarak kabul edilmişlerdir(172).

Lökoverin olarak adlandırılan folinik asit bir folat türevidir. Normal hücreleri metotreksat toksisitesinden korumak için bazı protokollerde metotreksat ile kombine kullanılır(170).Metotreksat uygulanmadan önce tam kan sayımı(CBC), karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kan grubu ve gereklilik halinde rh faktörüne(rhesus faktörü) bakılmalıdır. Metotreksatın akciğerde intertisyel pnömoni yapma riski nedeni ile akciğer hastalığı öyküsü olanlar akciğer grafisi ile taranmalıdır. Doğum öncesi folik asit içeren vitamin kullanımı sorgulanmalı ve kullanıyorsa kesilmelidir. Bu ilaçlar folik asidin etkisini azaltırlar(173).Annenin kan grubu negatif gelirse rhogam uygulanması açısından hasta değerlendirilmelidir(173).

Ektopik gebelik tedavisinde medikal tedavi ile cerrahi tedavi sonuçları kıyaslanabilir etkinliktedir ve doğurganlık oranları benzer bulunmuştur(174, 175).Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Komitesi(ACOG) tarafından belirlenen kriterlere göre aşağıdaki özelliklerden tümü mevcut olduğunda metotreksat tedavi olarak uygulanabilir(176, 177):

- Hemodinamik açıdan stabil olmalı
- Serum b-hCG değeri ≤ 5000 mIU/mL olmalı

- TVUSG'de fetal kardiyak aktivite olmamalıdır. Ektopik odak boyutunun 3-4 cm'den küçük olması eskiden sık kullanılan bir kriter idi. Ancak son çalışmalarda tedavi başarısını etkilemediği tespit edilmiştir.
- Tubal rüptür konusunda hasta bilgi sahibi olmalı, riskleri kabul ederek tedaviye uyum göstermelidir. Acil durum oluştuğunda tıbbi hizmetlere ulaşabilir olmalıdır.

Metotreksat tedavisinin kontrendike olduğu durumda cerrahi uygulanmalıdır(176, 177):

- Hemodinamisi bozuk hastalar
- İntrauterin gebeliğin eşlik ettiği heterotropik gebelik
- Ektopik kitlenin devam etmekte olan ya da yaklaşan rüptür belirtileri(Pelvik ağrı ya da karın ağrısı, intraperitoneal kanama bulguları)
- Tedavi başında bakılan böbrek, karaciğer testleri veya kan parametrelerinde anormallik olması-Metotreksatın ciddi mortal etkilere neden olabileceği hastalara uygulanmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz metotreksat tedavisi akut solunum yetmezliği, kemik iliği baskılanması ve intestinal iskemi gibi tablolara hatta ölümlere yol açabilir. Diyaliz ile renal atılımı sağlanamaz.
- İmmün yetmezlik, aktif akciğer hastalığı(tüberküloz gibi), peptik ülser/Bağıışıklığı bozuk hastalarda pulmoner toksisitesi artabilir. Peptik ülseri olanlarda hastalığın durumunu kötüleştirir.
- Metotreksata karşı aşırı duyarlılık
- Emzirme

Hastanın sterilizasyon yada hidrosalpinsin çıkarılması (IVF planı varsa) gibi cerrahi prosedür istemi varsa medikal tedavi yerine cerrahi tedavi tercih edilebilir. Hemodinamik açıdan stabil bir hastaya cerrahi müdahale ancak TVUSG incelemesi ile ektopik odak görünen ya da ektopik düşündüren adneksiyal kitlesi varsa yapılmalıdır. TVUSG' de kitle izlenmiyorsa, tubal bir gebeliğin intraoperatif palpe edilememesi ve ameliyatta görülememesi ihtimali yüksektir. Hastanın gereksiz bir cerrahi işlemle sonuçlanma ihtimali de yüksektir(162).

Metotreksatın göreceli kontrendikasyonları şunlardır(173):

- TVUSG ile fetal kardiyak atım izlenmesi
- Başlangıç b-hCG değerinin >5000 IU/L'den yüksek olması
- TVUSG ile görülebilirdiği haliyle 4 cm'den büyük odağın olması
- Hastanın kan transfüzyonunu istememesi

- Hastanın takiplere uyum gösteremeyecek olması

Metotreksatın sık kullanılan, tek doz ve çoklu doz olmak üzere iki tedavi rejimi vardır. Çoklu doz tedavi rejimi trofoblastik hastalık için uygulanan bir prosedür iken, tarihteki ilk kullanımı ektopik gebeliği tedavi etmek şeklindedir. Çoklu doz protokolü metotreksat tedavisine lökoverin ile kombine edilip uygulanır. Çoklu doz tedavide başlangıç b-hCG değeri %15 düşene kadar metotreksat uygulanmaya devam edilir. Bu şekilde tedavi edilen hastaların %50'sinde tedavinin 8 günlük süresi tamamlanmadan b-hCG istenilen seviyelerde düşüş gösterir. Tek doz isimlendirmesi yanlış bir terimdir. Tek dozdan kasıt planlanan metotreksat enjeksiyon sayısını ifade ederken, tedaviye istenilen yanıt alınamazsa ek doz metotreksat uygulanması mümkündür(178). Metotreksat rejimlerinde gereken gerçek doz sayısına göre değil de amaçlanan metotreksat sayısına göre isimlendirme yapılır(179).

Sistemik olarak (intravenöz, intramüsküler ve oral) uygulanabilir. Aynı zamanda transvajinal veya transabdominal (laparoskopik) yolla direkt ektopik odağa metotreksat uygulanabilir. İntramüsküler uygulama kullanılan en sık şeklidir. Lokal enjeksiyon deneyimli bir cerrah tarafından uygulanmayı gerektirdiğinden, yapan kişinin başarısına bağlı olduğundan ve salpingostomiden daha az etkili olduğundan genellikle tubal gebelikler için kullanılmaz. Lokal enjeksiyonlar ektopik gebeliğin daha nadir lokasyonları için kullanılır (servikal gebelik gibi). Çoklu doz metotreksat uygulamasında lökoverin sıklıkla intramüsküler uygulanır, ağızdan da uygulanabilir(179).

Metotreksatın yan etkileri hafiftir. En sık görülenleri stomatit ve konjonktivitir. Nadir yan etkiler arasında gastrit, enterit, dermatit, pnömoni, alopesi, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, kemik iliği supresyonu görülür. Tek doz uygulanan hastaların %30'unda, çoklu doz uygulananların %40'ında bu etkiler görülebilir(179).

Tek doz metotreksat uygulaması, çoğunlukla ilk tercih edilmesi gereken rejimdir. Bu hastaların %15-20'si ikinci bir metotreksat dozuna ihtiyaç duyarlar. Hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir(180). İlacın uygulandığı gün 1. gündür. B-hCG ölçümü ilacın 1. günü yapılır. Kullanılan doz 50 mg/m^2 yüzey alanıdır. Maksimum metotreksat dozu 100 mg 'dır. 4. ve 7. Günlerde b-hCG değerine bakılmalıdır. 4. gün ile 7. gün arasındaki b-hCG

düşüşü %15'ten az ise ikinci bir metotreksat dozu 50 mg/ m² uygulanır. Tek doz metotreksat rejimi tablo 5' te özetlenmiştir(173). 1. günden 4.güne kadar geçen sürede b-hCG seviyesi artış gösterebilir. Bunun nedeni sitotrofoblast üretiminin durmasına rağmen sinsityotrofoblastlar tarafından b-hCG üretimine devam edilmesidir(173, 179). 7.günden sonra b-hCG ölçümü haftalık yapılır. 7. gün bakılan değerle 14. gün bakılan değer arasında %15'ten fazla düşüş varsa kanda değeri sıfırlanana kadar b-hCG ölçümüne haftalık devam edilmelidir. Laboratuvar farkı olmaması açısından aynı yerden ölçümler yapılması önemlidir. Metotreksat uygulandıktan 35 gün sonra çoğunlukla b-hCG değeri <15 mIU/mL seviyesine düşer. Bazı hastalarda b-hCG atılımı daha yavaş olup 109 güne kadar uzayabilir.

Tablo 5: Tek Doz Metotreksat rejimi

Tedavi Günü	Laboratuvar Değerlendirmesi	Müdahale
Tedavi öncesi	hCG, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatin, kan grubu, rh antikoru	Spontan abortusu dışla Rh negatif ise Rhogam yap
1 . gün	hCG	MTX 50 mg/ m ² IM
4 . gün	hCG	
7 . gün	hCG	MTX 50 mg/ m ² IM, eğer b-hCG değeri 4-7.günler arası <%15 azalırsa

MTX:metotreksat, IM:intramüsküler(kas içi)

B-hCG kanda ölçülemeyecek değere gelirse yeni oluşabilecek gebelik ihtimali dışlanmalıdır. 3 haftalık takipte değerler benzer şekilde ve düşme izlenmiyorsa ek doz metotreksat (50 mg/ m²) uygulanabilir. 7.gün ile 14. Gün değerleri arasında %15'ten daha az düşme varsa da ek doz metotreksat (50 mg/ m²) uygulanabilir. B-hCG yükseliyorsa tekrar TVUSG ile değerlendirme yapılmalıdır. En fazla 3 doz metotreksat verilebilir. Bu şekilde ek dozlar verilen hastalarda lökoverin kurtarma tedavisi gerekli değildir. Bu esnada rutin TVUSG incelemelerinin faydalı olduğu görülmüştür. Tedaviden sonra ektopik odağın boyutunun arttığı ve haftalarca TVUSG' de devamlılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu görüntü genellikle kalıcı trofoblastik doku yerine hematoma şeklindedir. Tedavi başarısızlığını göstermez. Şiddetli karın ağrısı olan hastalarda USG değerlendirmesi batın içi kanama açısından mutlaka yapılmalıdır(179).

Çoklu doz metotreksat uygulaması sıklıkla intertisyel ektopik gebeliği olanlarda tercih edilir. Uygulama şekli 1,3,5,7. günlerde metotreksat uygulanır, 2,4,6,8. günlerde

lökoverin uygulanır. Metotreksat 1 mg/kg 'dan hesaplanır ve maksimum dozu 100 mg'dır. İntravenöz ya da intramüsküler uygulanır. Lökoverin ise 0.1 mg/gün'den hesaplanarak intramüsküler yapılır. B-hCG düzeylerine 1,3,5,7. Günler yani metotreksat uygulanan günler bakılır. B-hCG düşüşü önceki ölçüme göre %15'ten fazla olduğunda tedavi durdurulur. Haftalık b-hCG takibi yapılır. Haftalık takiplerinde düşüş %15'ten olursa bir doz daha 1mg/kg'dan metotreksat uygulanır, bir sonraki gün lökoverin 0.1 mg/gün 'den uygulanır. B-hCG seviyesi kanda sıfırlanana kadar haftalık takibe devam edilir(179). Çoklu doz metotreksat uygulaması tablo 6'da özetlenmiştir(173).

Tedavi edilen hastaların uyması gereken kurallar mevcuttur(179);

- ✎ B-hCG kanda ölçülemeyecek seviyeye gelene kadar yeni bir gebelikten kaçınılmalıdır.
- ✎ Tubal rüptür riski nedeni ile tedavi aşamasında pelvik muayeneden kaçınılmalıdır
- ✎ Metotreksata bağlı dermatit riski nedeni ile güneşe maruz kalmaktan uzak durulmalıdır
- ✎ Folik asit içeren vitaminler bırakılmalıdır.
- ✎ Metotreksat ile renal atılımda yarışıp toksisitesini artırabileceğinden dolayı nonsteroidal antiinflatuvarlardan kaçınmak gerekir.

Tablo 6: Çoklu Doz Metotreksat rejimi

Tedavi Günü	Laboratuvar Değerlendirmesi	Müdahale
Tedavi öncesi	hCG, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatin, kan grubu, rh antikoru	Spontan abortusu dışla Rh negatif ise Rhogam yap
1 . gün	hCG	MTX 1,0 mg/kg IM
2 . gün		LEU 0,1 mg/kg IM
3 . gün	hCG	MTX 1,0 mg/kg IM 1.gün ile 3.gün arası b-hCG düşüşü %15'ten fazla ise tedavi durdur, gözlemle
4 . gün		LEU 0,1 mg/kg IM
5 . gün	hCG	MTX 1,0 mg/kg IM 3.gün ile 5.gün arası b-hCG düşüşü %15'ten fazla ise tedavi durdur, gözlemle
6 . gün		LEU 0,1 mg/kg IM
7 . gün	hCG	MTX 1,0 mg/kg IM 5.gün ile 7.gün arası b-hCG düşüşü %15'ten fazla ise tedavi durdur, gözlemle
8 . gün		LEU 0,1 mg/kg IM

LEU:lökoverin, IM:intramüsküler(kas içi) MTX:metotreksat

Metotreksat tedavisinden sonra ne kadar sürede gebelik düşünölebileceği henüz belirsizdir. Bazı çalışmalarda tedavi bittikten sonra üç ay içinde gebe kalmamaları gerektiği belirtilmiştir. Fakat daha erken gebe kalanlar için teratojenite riski ile ilgili yeterli araştırma yoktur.Gebelik planlayan hastalar rutin folik asit takviyesini almalılar(179).

Metotreksat tedavisinin bir sonraki fertilite oranlarını etkilemediği gözlemlenmiştir. Ektopik gebelik öyküsü olan 327 hastayı içeren 7 ayrı çalışmanın meta-analizinde, tedavi öncesi ve sonrası IVF sikluslarından toplanan oosit sayısı ortalama ile benzer oranda bulunmuştur(181).

2.12.3.Cerrahi Tedavi

Ektopik gebeliğin kesin tedavisi cerrahidir.Kullanılacak olan cerrahi teknik ektopik gebeliğin yerleşim yeri, hastanın fertilite istemi ve mevcut cerrahi kapasite ile belirlenir.Laparoskopi deneyimli cerrahi beceri ve ekipman olduğu sürece dış gebeliklerin tedavisinde altın standart yaklaşım haline gelmiştir.Laparoskopide postoperatif ağrı şikayeti, hastanede yatış süresi,normal hayata dönüş süresi ve maliyeti laparotomiye göre daha azdır(182).Laparotomi ile tedavi edilen hastalarda laparoskopiyeye kıyasla batın içi adezyonlar daha sık görölse de postoperatif tubal açıklık oranları benzer bulunmuştur(183).Batın içi kanaması olan vakalarda bile cerrahın deneyimine bağlı olarak laparoskopi sıklıkla tercih edilir(184).Tubal ektopik gebelik laparoskopik olarak lineer salpingostomi ya da salpenjektomi ile tedavi edilebilir.İntertisyel gebelikler laparoskopik olarak kornual rezeksiyon yada ekzisyon uygulanarak tedavi edilebilir.Batın içi yapışıklık gibi başka nedenlerle laparoskopi uygulanamayan hastalar laparotomi ile yönetilir(182).İntertisyel gebelik cerrahisinde daha çok laparotomi tercih edilir. Nadir bir dış gebelik türü olduğundan cerrahi tekniklerle ilgili deneyim daha azdır.İntertisyel gebelik daha fazla kaybına yol açabilir, myometriyal bölgenin kesilmesi durumunda dikiş atılmayı gerektirir.Bu nedenlerden dolayı intertisyel gebelikte laparotomi daha çok kullanılır(184).Ovaryan ve abdominal ektopik gebeliklerde çoğunlukla laparotomi kullanılır fakat son zamanlarda cerrahi tekniklerin de gelişmesi ile ovaryan gebelikler için laparoskopi daha çok tercih edilmeye başlamıştır(185, 186).

Cerrahi tedavi endikasyonları şu şekildedir(184);

- ✓ Acil cerrahi gereksinimi olan hastalar; hemodinamisi bozulmuş, ektopik rüptür gelişmiş ya da gelişmekte olan hastalar(karın ağrısı veya rüptür düşündüren intraperitoneal kanama bulguları)
- ✓ Eş zamanlı başka cerrahi istemi olan hastalar; sterilizasyon istemi, IVF planı olanlar için hidrosalpenksin alınması gibi
- ✓ Canlı intrauterin gebelikte beraber heterotropik gebelik
- ✓ Metotreksatın kontrendike olması
- ✓ Başarısız medikal tedavi

Cerrahi ektopik gebelik için en son kullanılacak olan tedavi şeklidir, cerrahinin kontrendike olduğu durumlar daha azdır. Cerrahi veya medikal tedavi uygulanabilecek bir hastada perioperatif komplikasyon riski fazla ise, bu hastada cerrahi tedavi göreceli kontrendikedir. Hemodinamik açıdan stabil bir hastada TVUSG’de ektopik odak varsa ya da şüphelendiren adneksiyal lezyon görülüyorsa cerrahi yapılabilir. USG bulgusu olmadan cerrahiye alınan hastalarda operatif olarak lezyon görülmeyebilir ya da palpe edilmeyebilir. Bu hastalarda cerrahi başarısız ve gereksiz olur. Ektopik gebeliği erken aşaması ya da sağlıklı intrauterin gebelik karışabilir. Bu nedenle ekspektan yaklaşım ya da tıbbi tedavi daha uygun seçimdir. İlerleyen günlerde TVUSG ile kontrol edilirse patolojik bulgular oluşabilir(184).

Tubal gebeliklerin cerrahi tedavisinde iki seçenek karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan biri salpenjektomi, diğeri ise salpingostomi tekniğidir. Salpenjektomi tubanın çıkartılmasıdır. Salpingostomide tubanın antimezenterik bölgesine lineer bir kesi yapılır, ektopik gebelik materyali temizlenir ve kesi dikişle kapatılır(182).İki teknikte de fertilité sonuçları benzer bulunmuş olsa da standart cerrahi şekli salpenjektomidir(174).Cerrahi teknikler konusunda hasta bilgilendirilip, olası riskler anlatılırsa cerrah ile hasta ortak bir karara varabilir. Hangi cerrahi tekniğin kullanılacağı birçok faktöre bağlıdır. Eğer tüpte rüptür gelişip tubada hasar oluştuysa, kanama kontrol altına alınamıyorsa ya da gebelik materyali çıkartılamayacak kadar büyük boyutta ise standart prosedür salpenjektomidir. Salpenjektominin salpingostomiye karşı üstünlüğü tedavi sonrası kalıcı trofoblastik doku riskini engeller. Salpingostomi sonrası trofoblastik doku tekrarlıyorsa, bu hasta grubu

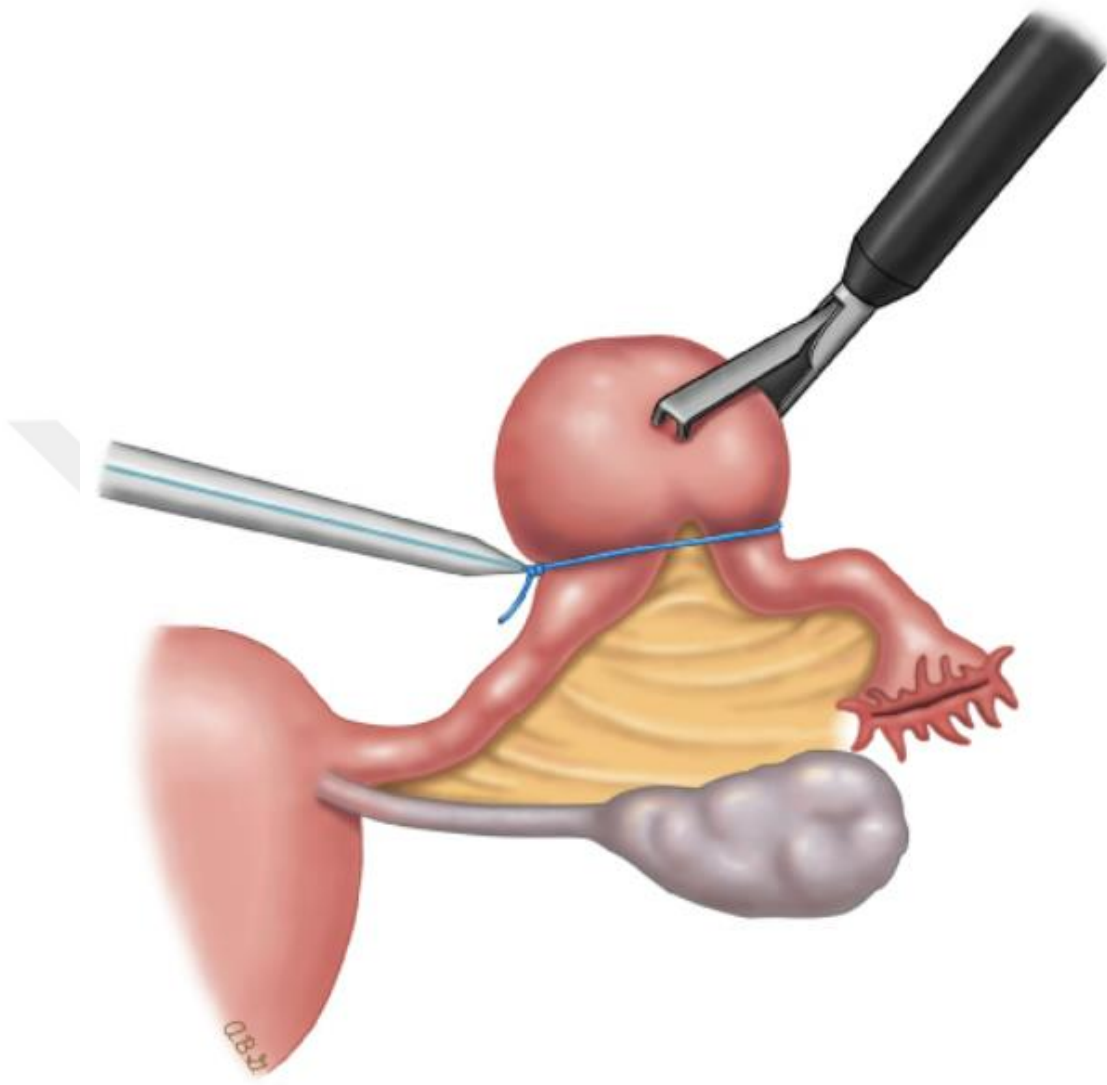
metotreksat ile tedavi edilebilir. Daha fazla takip gerektireceği ve metotreksatın mortal sonuçlara yol açabileceği ya da kontrendike olabileceği hasta grubunda salpingostomi tercih edilmemelidir. Fertilitesi tamamlamış hastalar bilateral salpenjektomi uygulanabilir, tubal neoplazi riski azaltılmış olur. Bazı çalışmalarda yüksek dereceli seröz over karsinomlarının kaynağı tubalar olarak bulunmuştur, buradan yola çıkarak over kanseri riskini azalttığı söylenebilir(184).

Salpingostomi ile gelecekteki fertilitenin korunması amaçlanmıştır. Tek taraflı tüpü alınan hastalar gelecekteki fertiliteleri ile ilgili kaygı duyarlar. Salpingostomi gelecekte çocuk istemi olan ve kontralateral tüpü olmayan veya hasarlı olan hastalarda tercih edilir. IVF imkanı olan hasta grubunda tubaları koruma ihtiyacı azalmış olmakla birlikte IVF yaptıramayacak olanlarda salpingostomi kullanılır(174).

2.12.3.1.Salpenjektomi

Tuba uterinaların bir kısmının ya da tamamının çıkarılmasına salpenjektomi denir. Total veya parsiyel yapılabilir. Hanginin uygulanacağına hastanın yaşı, kontralateral tüpün sağlam olup olmadığı, ektopik gebelik oluşan tüpün durumu ve hastanın fertilitite beklentisi değerlendirilerek karar verilir. Tüpteki ektopik odak orta segmente sınırlı ise parsiyel veya total salpenjektomi yapılabilir. Parsiyel salpenjektomi uygulanacak tüpün kalan kısımları çok uzun değilse yada fimbriyaların alınması gerekiyorsa total salpenjektomi yapılmalıdır. Parsiyel salpenjektomi uygulanma amacı ilerleyen zamanlarda tubal anastomoz yapılmasına imkan vermektir. Eğer hastanın IVF planı varsa hidrosalpinks oluşma ihtimaline karşı total salpenjektomi uygulanır. Hastanın iki tüpü varsa ve ektopik olmayan tüpü sağlamsa salpenjektomi uygulamak steriliteye neden olmaz. Fakat hastanın tek tüpü varsa salpenjektomi uygulandığında hastaya gebelik için IVF seçeneği kalır(184).

Laparoskopik salpenjektomi için çeşitli teknikler vardır. Bunlardan biri ektopik odak bulunan tubaya bir halka geçirilir. Halkadaki düğüm sıkılarak iyice bağlanır. Sıkışan tubal parça rezeke edilir. Kalan kısmı sağlamlaştırmak amaçlı tekrar halka geçirilip düğüm atılabilir(Şekil 4).



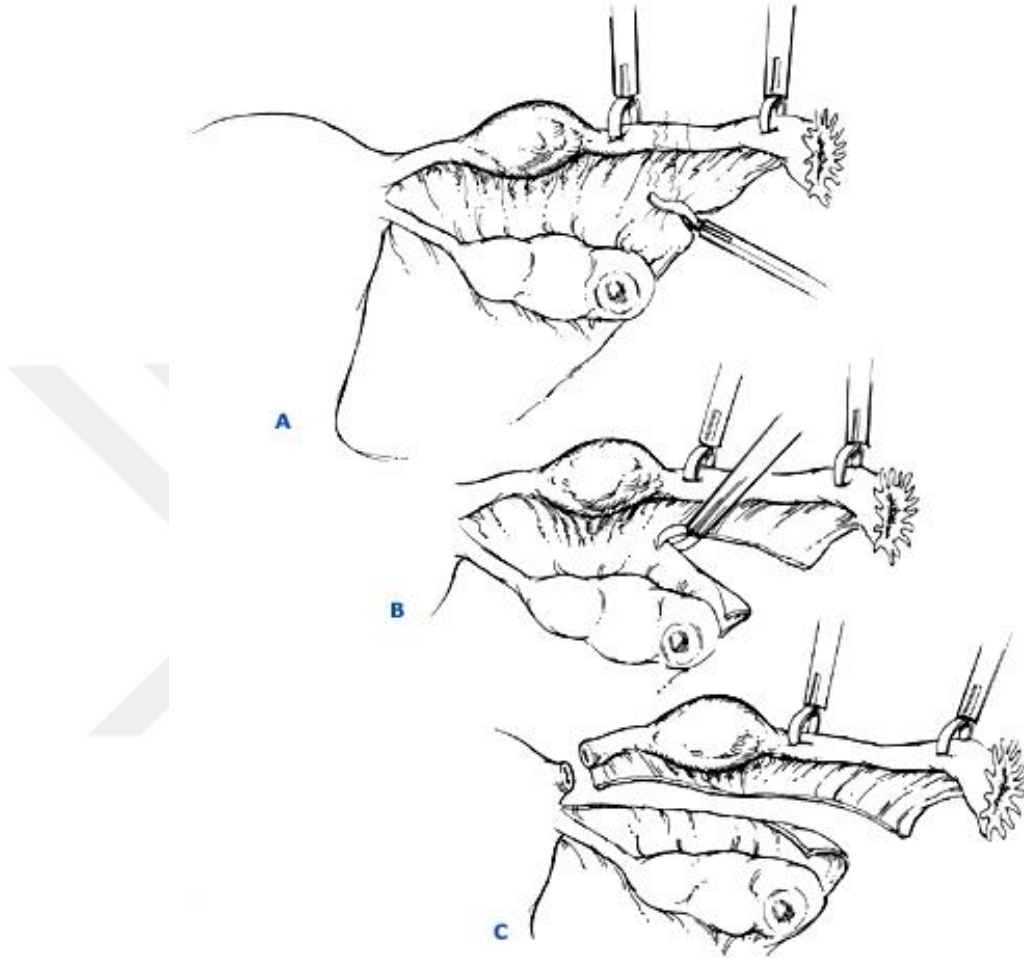
Şekil 4:Salpenjektomi

Başka bir yöntem ise minimum termal etkiye sahip bir cihaz veya elektrocerrahi ile mezosalpinksteki damarlar koagüle edilir. Tuba kesilerek alınır. Önemli olan kısımlar kornual kısım uterusu yakın çıkartılmalıdır. Overleri besleyen damarlara zarar vermemek için olabildiğinde tubaya yakın olacak şekilde mezosalpinksten eksize edilmelidir(Şekil 5)(184)

Salpenjektomi aşağıdaki özelliklere sahip hastalara yapılmalıdır(184):

- Rüptüre olmuş tubada orta veya ciddi hasarlanma olması
- Tubada kontrol altına alınamayan kanama

- Ektopik odağın 3 cm üzerinde olması



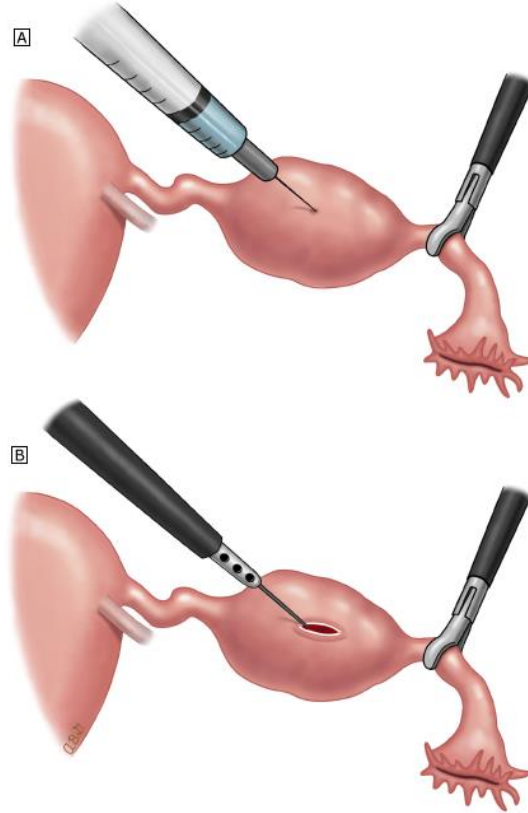
Şekil 5:Mezosalpinks elektrokoter yardımı ile dokudan ayrılır(A), Makas yardımı ile koagüle ettiğimiz kısım kesilir(B), Tuba yerinden çıkartılır(C)

2.12.3.2.Salpingostomi

Tuba uterinaya bir kesi yapıp ve ektopik odağın çıkartılması işlemidir. Laparoskopik veya laparotomi ile yapılabilir. Laparoskopik teknikle yapılacak olan işlemin basamakları şu şekildedir:

- ✎ Ektopik odak tespit edilir, laparoskopik forceps ile sabit ve gergin tutulur
- ✎ 5 mm'lik porttan 22 gauge bir iğne ile batin içine girilir, maksimum gerginlikle tutulan tüpün duvarına vazopressin iğne ile enjekte edilir. Vazopressin ile kanama minimuma indirilir. Vazopressin yerine salin de kullanılabilir. Şekil 6'da işlem örneklenmiştir(184).

- ✎ Elektrokoter ya da makas ile tubaya paralel bir şekilde 10 mm'lik kesi yapılır. Kesi mezosalpinksin olduğu kısmın karşısından yapılır.
- ✎ Ektopik odak yüksek başınçla irrigé edilir. Hafif aspirasyonla künt diseksiyon yapılabilir. Hidrodiseksiyonla tubadan yarılan konsepsiyon ürünleri endobag yardımı ile çıkartılır. Ektopik odak forceps ile çıkartılırsa trofoblastik dokunun tubada kalma ihtimali daha yüksektir. Sıvı kullanarak diseke etmek daha sık tercih edilir.
- ✎ Tubalar irrigé edilir, doku kalıntısı olmamasına özen gösterilmelidir. Kanama alanları kontrol edilir, bipolar kullanılarak hafifçe koagüle edilir. Hiperkoagülasyonu önlemek amaçlı mikrobipolar tercih edilir. Eğer kanama devam ederse mezosalpenksteki damarlar 6-0 vicril ile bağlanır.
- ✎ Tubadaki plasenta yatağı pıhtılaşması durumunda tubaya ciddi zarar verir. Kesi kendiliğinden iyileşmeye bırakılır. Yapılan bir çalışmada dikilip kapatılan tuba ile kapatılmadan iyileşmeye bırakılan tubada adezyon oluşumu ve fertilité oranları benzer bulunmuştur(187).



Şekil 6:22 gauge iğne ile tubaya vazopressin ya da salin enjekte edilir(A), Antimezenterik bölgeden tubaya paralel 10 mm'lik kesi yapılır(B)

Yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası kalıcı ektopik gebelik oranı %4-15 bulunmuştur. Bu oran cerrahi tipi ile değişir. Salpenjektomide ve laparotomi ile tedavi edilenlerde bu oran daha düşüktür. Salpingostomi sonrası kalıcı trofoblastik dokuya neden olan risk faktörleri arasında cerrahın deneyimi, gebelik materyalinin parçalar halinde çıkartılması ve trofoblastların tubaya derin infiltrasyonu yer alır(188).

Postoperatif b-hCG seviyesi sıfırlanana kadar haftalık takip edilir. Eğer ektopik odağın tam boşaltılmadığı öngörülüyorsa tek doz metotreksat uygulanabilir(189).

Ektopik gebelik ile ilgili daha önceden denenmiş bazı cerrahi teknikler vardır, artık günümüzde pek tercih edilmemektedir;

- Salpingotomi teknik olarak salpingostomiye benzer, farkları salpingotomide kesi yeri 6-0 ya da 7-0 vicril ile dikilerek kapatılır. Fertilitenin korunmak istendiği, rüptüre olmamış gebeliklerde kullanılır(190).
- Fimbriyal ekspresyon (Milking); ampüller yerleşimli ektopik gebelikler için uygulanmıştır. Ektopik odağa hafifçe baskı uygulanır, fimbriyal uçtan konsepsiyon ürünleri çıkar. Fimbriyal uca doğru kademeli şekilde itilir ve aynı zamanda sağma adı verilir. Trofoblastik doku artığı kalma ihtimali ve ektopik gebeliğin tekrarlama oranı yüksek olduğundan artık bu yöntem kullanılmamaktadır(191).
- Segmental rezeksiyon ve anastomoz; İsthmusta yerleşen ektopik gebeliklerde tercih edilen bir yöntemdir. Tubanın isthmik bölgesi ampüller bölgeye göre daha dardır. Salpingotomi ile lümenin tıkanma olasılığı yüksektir. Hasar gören kısım ekzise edilir, kalan kısımlar uç uca dikilerek anastomoz sağlanır(192).

2.13.Fertilite sonuçları

Ektopik gebeliğin yerleşimi çoğu zaman geçirilen salpenjit ataklarının tubalarda anatomik veya fonksiyonel değişikliklere neden olması ile meydana gelir. Tubadaki hasar genellikle çift taraflı ve kalıcı olmaktadır. Sonuç olarak ektopik gebelik tekrarlayan ve infertiliteye neden olan bir tablo olarak karşımıza çıkar. Tubal gebelik geçirenlerde infertiliteye neden olan diğer sebepler artan yaş, pelvik inflamatuvar hastalığın neden olduğu tubal hasar ve infertilite öyküsü yer alır(193, 194)

Ektopik gebelik sonrası fertilite oranları ile ilgili çalışmalar yapılmış. Dış gebelik geçiren hasta grupları değişen sürelerle takip edilmiş, %38-89 oranında sağlıklı gebelik olduğu gösterilmiştir. Ektopik gebeliğin tekrarlama oranı %15(%4-28) bulunmuştur.2

randomize kontrollü çalışmanın sonucu olarak salpenjektomi ve salpingostomi yapılanlarda ektopik gebeliğin tekrarlama oranı benzer bulunmuştur(188)

Metotreksat tedavisi sonrası ektopik gebeliğin tekrarlama oranı %10.2-18.7 bulunmuştur. İki kez üst üste ektopik gebelik geçirenlerde tekrarlama oranı %30'a yükselir.

Yapılan prospektif bir çalışmada ektopik gebelik geçiren hastaların ve intrauterin kontraseptif yöntem kullanmayan ve fertilité beklentisi olan 328 hasta gözlemlenmiştir.1 yıl sonraki toplam gebelik oranı %66, intrauterin gebelik oranı %56, dış gebelik oranı %13 ve canlı doğum oranı %31 bulunmuştur.35 yaşından büyük anne yaşı, infertilite öyküsü ve tubal hasar durumunda gebelik oranların azalması, gebe kalma performansının azalması ile ilişkilendirilmiştir(195).

Cerrahi ile tedavi edilen hastalar için uygun olan gebelik aralığı henüz tespit edilmemiş olsa da, tedavi bittikten sonraki adet dönemini geçirip gebe kalmaya çalışmaları önerilmektedir(184).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Araştırmanın Populasyonu

Bu tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (15.11.2022, toplantı karar no:2022/483) alındıktan sonra, Ocak 2015-Ocak 2020 tarihleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ektopik gebelik tanısı ile tedavi edilen hastaların retrospektif incelenmesine dayanarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar etik kurul izni ve hasta onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.2.Araştırmanın Tipi

Ektopik gebelik tedavisi alan hastaların, tedavi şeklinin fertiliteye etkisini inceleyen kesitsel bir çalışmadır.

3.3.Araştırmanın Evreni, Hasta Seçimi ve Toplanması

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında 2015-2020 yılları arasında ektopik gebelik tanısı alan ve tedavi verilen 1218 hasta içinden aşağıdaki seçim kriterlerine uyan 314 hasta araştırmaya dahil edildi (Tablo 7).Hastanemize ait hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tubal ektopik gebelik tanılı hastalara ulaşıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar bilgilerine sistem taraması yapılarak ulaşıldı. Hastaların aldığı tedavi şekline göre; ekspektan yaklaşım, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak hastalar 3 gruba ayrıldı. Sistemde bulunan hastalara ait telefon numaraları üzerinden hastalar arandı, bilgilendirme yapıldı. Rızası alınan hastaların tedavi bittikten sonra 24 aylık süreçte spontan intrauterin gebelik ve ektopik gebeliğin tekrar edip etmediği bilgisine ulaşıldı. Bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hasta yaşı, gravida-parite bilgisi, başvuru şikayeti, sigara kullanım öyküsü, PİD öyküsü, KOK kullanım öyküsü, küretaj öyküsü, rahim içi araç kullanımı, geçirmiş olduğu batın cerrahi öyküsü, TVUSG'de odak olup olmadığı, medikal tedavinin başarılı ve başarısız olduğu b-hCG ortalama değerleri, ektopik gebeliğin tekrarlama durumu, tedavi başarı oranları ve 24 aylık süreçteki spontan intrauterin gebelik oranı öğrenildi. Tüm hastalardan tedaviye başlamadan önce serum β -hCG, progesteron, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Serum β -hCG ve TVUSG bulguları

kaydedildi. Daha sonra uygun hastalara IM yolla MTX 50 mg/m² dozunda yapıldı. Tedavinin 4. günü serum β -hCG değerleri tekrar edildi. Birinci ve 4. günler arasındaki serum β -hCG konsantrasyonundaki yükselmeler normal olarak kabul edildi. 4. ve 7. günler arası serum β -hCG konsantrasyonunda %15’lik bir düşüş olan hastalarda tek doz MTX tedavisi yeterli kabul edildi. Daha sonra seviyeler saptanamaz hale gelene kadar haftalık β -hCG takipleri yapıldı. Ancak, serum β -hCG değerinde 4. günden 7. güne artış olan veya 7. günde %15’in altında bir düşüş saptanan hastalara medikal tedavi dozu tekrarlandı. Medikal tedavinin başarısız olduğu vakalara cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi ile β -hCG sıfırlanmayan 3 hastaya tek doz metotreksat uygulanmıştır. Tedavinin başarılı olarak değerlendirilmesi ikincil tipte tedavi gereksinimi olmaması kabul edilmiştir

Tablo 7:Çalışma dahil edilme ve edilmeme kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilenler	Çalışmaya Dahil Edilmeyenler
18-45 yaş aralığında olmak	Ektopik gebelik sonrası fertilité beklentisi olmayanlar
Tubal Ektopik tanısı almak	Cerrahi tedavi olanlardan tüp ligasyonu yaptıranlar
Ekspektan yaklaşım, medikal tedavi yada cerrahi tedavi prosedürlerinden en az birini almış olmak	Tedavi sonrası yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde edenler
Tedavi sonrası 2 yıllık süreçte fertilité istemi olmak	Tedavi sonrası kontrasepsiyon uygulayanlar
	Tubal ligasyon sonrası ektopik geçirenler
	Bilinen infertilite faktörü olanlar
	İletişim bilgilerine ulaşılabilenler
	Abdominal cerrahi öyküsünde Tuboovarian cerrahi öyküsü olan hastalar

Hastaların ektopik gebelik tedavisini takiben korunmayı bıraktıkları zaman sıfır kabul edildi.24 aylık fertilité takibi yapıldı.24 aydan sonra meydana gelen gebelikler çalışmaya

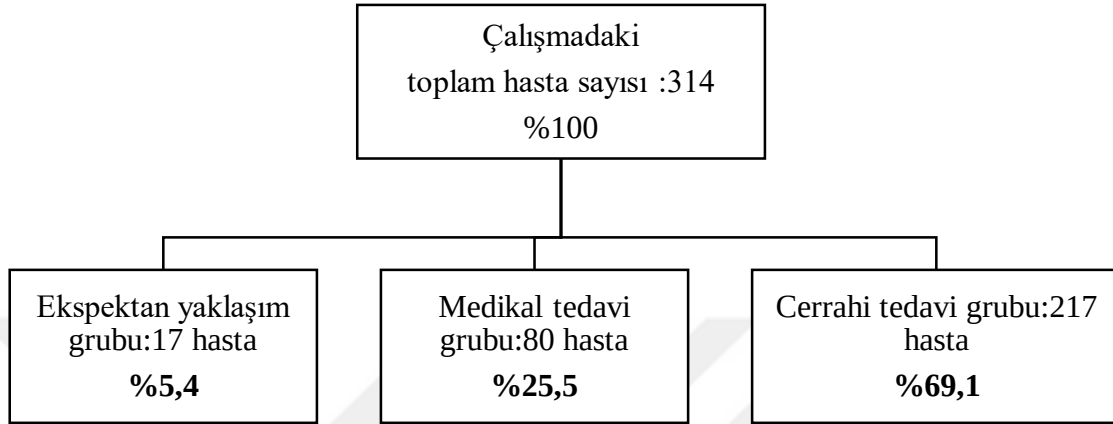
dahil edilmedi. Bu hastalar 24 aylık süre içinde gebelik meydana gelmemiş olan hastalar şeklinde sınıflandırıldı.

3.4.İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare ve Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.005$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Şekil 7:Gruplar ve hasta sayısı dağılımı



Çalışmaya dahil edilen hastalardan ekspektan yaklaşımla tedavi edilen hasta sayısı 17, medikal tedavi edilen hasta sayısı 80, cerrahi tedavi edilen hasta sayısı 217’dir.

Tablo 8:Grupların yaş ortalamaları

Grup	Yaş Ortalaması	Minimum	Maksimum	Standart Sapma
Ekpektan yaklaşım	27.29	19	36	5,62
Medikal tedavi	28,53	19	37	4,83
Cerrahi tedavi	28,58	18	43	5,02
Tüm Hastalar	28,49	18	43	5,00

Tablo 8’de grupların yaş ortalaması belirtilmiştir.314 hastanın ortalama yaşı 28,49 olup minimum 18 maksimum 43 standart sapma ise 5’tir.Ekspektan yaklaşımla yönetilen hastaların yaş ortalaması 27,29, medikal yaklaşımla tedavi edilen hastaların yaş ortalaması 28,53, cerrahi yaklaşımla tedavi edilen hastaların yaş ortalaması 28,58 olup, gruplardaki yaş ortalaması benzer bulunmuştur. Tüm hastaların yaş ortalaması 28,49’dur.

Tablo 9:Gruplardaki gravida dağılım verileri

Grup		Nulligravid	Primigravid	Multigravid
Ekspektan yaklaşım	Hasta sayısı	8	5	4
	Yüzdesi	%47,1	%29,4	%23,5
Medikal tedavi	Hasta sayısı	21	25	34
	Yüzdesi	%26,3	%31,3	%42,4
Cerrahi tedavi	Hasta sayısı	87	70	60
	Yüzdesi	%40,1	%32,3	%27,7

Tablo 9’ da gruplardaki nulligravida, primigravida ve multigravida dağılım oranları yer almaktadır. İlk gebeliğinde ektopik geçiren hastalar ekspektan yaklaşım grubunda %47,1, medikal tedavi edilen grupta %26,3, cerrahi tedavi edilen grupta %40,1 oranındadır.

Tablo 10: Gruplardaki parite dağılım verileri

Grup		Nullipar	Primipar	Multipar
Ekspektan yaklaşım	Hasta sayısı	9	6	2
	Yüzdesi	%52,9	%35,3	%11,8
Medikal tedavi	Hasta sayısı	38	33	9
	Yüzdesi	%47,5	%41,3	%11,3
Cerrahi tedavi	Hasta sayısı	104	80	33
	Yüzdesi	%47,9	%36,9	%15,2

Tablo 10’da gruplardaki parite dağılım sayıları ve oranları yer almaktadır.Nullipar olan hastalar ekspektan yaklaşım uygulanan grupta %52,9, medikal tedavi uygulanan grupta %47,5 cerrahi tedavi uygulanan grupta %47,9 oranındadır.Multipar olan hastalar üç grupta da düşük oranlardadır.

Tablo 11:Gruplardaki düşük yapmış olma oranları

Grup		Düşük yapmamış olmak	Düşük yapmış olmak
Ekspektan yaklaşım	Hasta sayısı	13	4
	Yüzdesi	%76,5	%23,5
Medikal tedavi	Hasta sayısı	41	39
	Yüzdesi	%51,3	%48,7
Cerrahi tedavi	Hasta sayısı	171	46
	Yüzdesi	%78,8	%21,2

Tablo 11’ de gruplardaki düşük geçirmiş olanlarla, hiç düşük yapmayanları dağılım oranları yer almaktadır.

Tablo 12:Ektopik gebelik risk faktörlerinin gruplardaki dağılım oranları

Grup		Sigara kullanımı		Pelvik enfeksiyon geçirmek		Küretaj geçirmiş olmak		Oral kontraseptif kullanımı		Rahim içi araç kullanımı		Batın ameliyatı geçirmiş olmak	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Ekspektan yaklaşım	Hasta sayısı	16	1	17	0	16	1	17	0	16	1	13	4
	Yüzdesi	%94,1	%5,9	%100	%0	%94,1	%5,9	%100	%0	%94,1	%5,9	%76,5	%23,5
Medikal tedavi	Hasta sayısı	64	16	71	9	60	20	75	5	75	5	50	30
	Yüzdesi	%80,0	%20,0	%88,8	%11,2	%75,0	%25,0	%93,8	%6,2	%93,8	%6,2	%62,5	%37,5
Cerrahi tedavi	Hasta sayısı	175	42	198	19	178	39	208	9	206	11	148	69
	Yüzdesi	%80,6	%19,4	%91,2	%8,8	%82,0	%18,0	%95,9	%4,1	%94,9	%5,1	%68,2	%31,8

Tablo 12’ de tedavi gruplarındaki ektopik gebelik risk faktörlerinden hastaların sigara kullanımı, pelvik enfeksiyon geçirme öyküsü, küretaj olma öyküsü, oral kontraseptif kullanma öyküsü, rahim içi araç kullanma öyküsü ve geçirilmiş batın ameliyatı öyküsü dağılımları mevcuttur.

- ✓ Gruplar arası sigara kullanımına bakıldığında medikal tedavi uygulanan grupta olguların %20’si, cerrahi tedavi uygulanan grupta olguların %19,4’ü, ekspektan yaklaşım uygulanan grupta olguların %5,9’si sigara kullanmaktadır. Pearson Ki Kare testi ile analizde gruplardaki sigara kullanımının benzer olduğu izlendi.(p=0,952)
- ✓ Gruplar arası pelvik enfeksiyon öyküsüne bakıldığında medikal tedavi uygulanan grupta olguların %11’i, cerrahi tedavi uygulanan grupta olguların %8,8’i enfeksiyon öyküsüne sahiptir. Ekspektan yaklaşım uygulanan grupta enfeksiyon öyküsüne rastlanmadı. Pearson Ki Kare testi ile analizde gruplardaki enfeksiyon geçirme durumu benzer olduğu izlendi.(p=0,332)
- ✓ Gruplar arası küretaj geçirme öyküsüne bakıldığında medikal tedavi uygulanan grupta olguların %25, cerrahi tedavi uygulanan grupta olguların %18’i, ekspektan yaklaşım uygulanan hastaların %9’u küretaj öyküsüne sahiptir. Pearson Ki Kare testi ile analizde gruplardaki küretaj geçirme durumunun benzer olduğu izlendi.(p=0,142)

- ✓ Gruplar arası oral kontraseptif kullanımına bakıldığında medikal tedavi uygulanan grupta olguların %6'sı, cerrahi tedavi uygulanan grupta olguların %4'ü KOK kullanım öyküsüne sahiptir. Ekspektan yaklaşım uygulanan grupta KOK kullanımına rastlanmadı. Fisher-Ki Kare testi ile analizde gruplardaki KOK kullanımının benzer olduğu izlendi.(p=0,952)
- ✓ Gruplar arası RİA kullanım öyküsüne bakıldığında medikal tedavi uygulanan grupta olguların %6'sı, cerrahi tedavi uygulanan grupta olguların %5'i, ekspektan yaklaşım uygulanan hastaların %6'sı RİA kullanmıştır. Fisher-Ki Kare testi ile analizde gruplardaki RİA kullanım durumunun benzer olduğu izlendi.(p=0,695)
- ✓ Gruplar arası geçirilmiş batin operasyonu öyküsüne bakıldığında medikal tedavi uygulanan grupta olguların %37'si, cerrahi tedavi uygulanan grupta olguların %32'si, ekspektan yaklaşım uygulanan hastaların %23'ü operasyon öyküsüne sahiptir. Pearson Ki Kare testi ile analizde gruplardaki batin cerrahisi geçirme durumunun benzer olduğu izlendi.(p=0,458)

Tablo 13:Gruplardaki tanı anındaki odak varlığının dağılımı

Grup	Dış gebelik odağı	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Ekspektan yaklaşım	Var	1	%5,9
	Yok	16	%94,1
Medikal tedavi	Var	26	%32,5
	Yok	54	%67,5
Cerrahi tedavi	Var	154	%71,0
	Yok	63	%29,0

Tablo 13'te tedavi gruplarında ilk tanı anındaki TVUSG'de ektopik odak olup olmadığının oranları mevcuttur. Cerrahi tedavi edilen hastalarda %71, medikal tedavi edilen hastaların %32, ekspektan yaklaşımla tedavi olan hastaların %5,9'unda ektopik odak tespit edilmiştir. Pearson Ki Kare testi ile yapılan analizde TVUSG'de ektopik odak görülmesiyle tedavi yöntemleri arasında **bağlılık vardır(p=0,000<0,005)**. Cerrahi yapılan grupta ektopik odağa daha fazla rastlanmıştır.

Tablo 14: Tedavi gruplarında hastaların hastaneye başvurdıkları ilk şikayetlerinin dağılımı

			Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Cerrahi Tedavi	Hasta Şikayeti	Adet gecikmesi	34	15,7%
		Bulantı-Kusma	26	12,0%
		Vajinal kanama	98	45,2%
		Karın ağrısı	59	27,2%
Ekspektan Yaklaşım	Hasta Şikayeti	Adet gecikmesi	8	47,1%
		Bulantı-Kusma	2	11,8%
		Vajinal kanama	1	5,9%
		Karın ağrısı	6	35,3%
Medikal Tedavi	Hasta Şikayeti	Adet gecikmesi	29	36,3%
		Bulantı-Kusma	8	10,0%
		Vajinal kanama	17	21,3%
		Karın ağrısı	26	32,5%

Tablo 14’te tedavi gruplarındaki hastaların hastaneye ilk başvurdıkları şikayetleri yer almaktadır. Cerrahi tedavi edilenler en sık olarak %45,2’lik oranla vajinal kanama şikayetiyle başvurmuştur. Ekspektan yaklaşımla tedavi edilen hastalar en sık olarak %47,1’lik oranla adet gecikmesi şikayetiyle başvurmuştur. Medikal tedavi edilenler en sık olarak %36,3’lük oranla adet gecikmesi şikayeti ile başvurmuştur.

Tablo15: Gruplardaki tedavinin etkinliğini gösteren başarılı-başarısız dağılım oranları

		Hasta sayısı	Yüzdesi
Cerrahi Tedavi	Başarısız	3	1,4%
	Başarılı	214	98,6%
Ekspektan yaklaşım	Başarısız	1	5,9%
	Başarılı	16	94,1%
Medikal tedavi	Başarısız	22	27,5%
	Başarılı	58	72,5%

Tablo 15’te medikal, cerrahi tedavi ve ekspektan yaklaşımın başarı oranları gösterilmiştir. Medikal tedavinin başarısı %72,5, ekspektan yaklaşımın başarısı %94,1, cerrahi tedavinin başarısı %98,6 bulunmuştur. Cerrahi tedavi ile yeterli oranda b-hCG düşüşü olmayan hastalar başarısız kabul edildi ve tek doz metotreksat uygulaması ile tedavi edildi ve bu hastalar çalışmamızdaki medikal tedavi grubuna dahil edilmediler. Medikal tedaviyle başarısız olanlar cerrahi olarak tedavi edildiler. Ekspektan yaklaşımla başarısız olan tek hasta medikal tedavi edildi.

Tablo 16:Cerrahi tedavi şekillerinin dağılımı

	Ameliyat	Hasta sayısı	Yüzdesi
Cerrahi tedavi	Laparoskopik Salpenjektomi	50	23,0%
	Laparotomi ile salpenjektomi	167	77,0%

Tablo 16’da cerrahi tedavi edilen hastaların laparotomi ve laparoskopi yöntemi ile dağılım oranları yer almaktadır. Hastaların %77’sine laparotomi ile, %23’üne laparoskopi ile salpenjektomi uygulanmıştır. Kliniğimizde diğer cerrahi yöntemler arasında yer alan salpingostomi tercih edilmemiştir, tubal ektopik gebeliği olan hastalara salpenjektomi uygulanmıştır. Milking ile tedavi edilen tek bir hasta olduğundan, istatistiksel analiz yapılamadığından dahil edilmemiştir.

Tablo 17:Gruplardaki tedavi sonrası ektopik gebeliğin tekrarlama oranları

	Ektopik Gebelik Tekrarı	Hasta Sayısı	Yüzdesi
Cerrahi Tedavi	Yok	181	83,4%
	Var	36	16,6%
Ekspektan Yaklaşım	Yok	15	88,2%
	Var	2	11,8%
Medikal Tedavi	Yok	59	73,8%
	Var	21	26,3%

Tablo 17’de Medikal tedavi sonrası ektopik gebeliğin tekrar etme oranı %26,3, cerrahi tedavi sonrası ektopik gebeliğin tekrar etme oranı %16,6 ve ekspektan yaklaşım sonrası ektopik gebeliğin tekrar etme oranı %11,8 bulunmuştur. Pearson Ki kare testi ile yapılan analizde ektopik gebelik tekrarı ile tedavi yöntemleri arasında farklılık yoktur.($p=0,125>,05$)

Tablo 18:Hastaların tedaviyi takiben spontan intrauterin gebelik oranları

	Tedavi sonrası gebelik durumu	Hasta sayısı	Yüzdesi
Cerrahi tedavi	YOK	157	72,4%
	VAR	60	27,6%
Ekspektan yaklaşım	YOK	8	47,1%
	VAR	9	52,9%
Medikal tedavi	YOK	48	60,0%
	VAR	32	40,0%

Tablo 18’de tedavi sonrası spontan intrauterin gebelik oranları belirtilmiştir. Cerrahi tedavi sonrası spontan gebelik oranı %27,6, ekspektan yaklaşım sonrası %52,9 ve medikal tedavi sonrası gebelik oranı %40 bulunmuştur. Pearson Ki kare testi ile yapılan analizde spontan gebelik durumu ile tedavi yöntemleri arasında **bağlılık vardır.(p=0,022<0,05)**.Cerrahi tedavi verilen hastalarda spontan intrauterin gebelik oranı, diğerlerine göre düşüktür.

Tablo 19:Medikal tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplardaki tedaviye başlanan 1. Gün B-hCG değeri ortalamaları

Medikal Tedavi		Hasta sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart hata ortalaması
B-hCG 1.gün değeri	BAŞARISIZ	22	1994,3636	2433,43343	518,80975
	BAŞARILI	58	1387,4310	1885,65107	247,59812

Tablo 19’da medikal tedavi alan toplam hasta sayısı 80 olup tedavi sonucu başarılı olan hastalara ait tedaviye başlanan 1.gün b-hCG ortalama değeri 1994 IU/L, medikal tedavinin başarısız olduğu 22 hastaya ait b-hCG ortalama değeri 1387 IU/L bulunmuştur. Mann Whitney U testi ile yapılan analizde medikal tedavinin başarılı ve başarısız olduğu hastaların b-hCG ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur.(u=513, p=0,178>0,05)

5.TARTIŞMA

İnsanlık tarihi kadar eski olup çoğunlukla fetüsün kaybıyla sonuçlanan ektopik gebelik, anne için yıkıcı bir süreç olarak devam etmiştir. Ektopik gebelik dünya çapında tüm gebeliklerin yaklaşık %2'sinde izlenmekle beraber doğurganlık istemi olan genç kadınları etkiler. Son yıllarda tubal hasardan kaçınarak üreme fonksiyonlarının korunması tedavinin ana hedefidir(196).Çalışmamızda kliniğimizde tedavi olan ektopik gebelik vakalarının tedavi sonrası gebelik oranları ve tedavi yönteminin fertiliteye etkisini tespit ettik.

Ektopik gebeliğin tanı ve tedavisinde ilerleme olmasına rağmen hala ektopik vakaları ile karşılaşmaktayız. Toplumdaki pelvik enfeksiyon sıklığının artması, ileri anne yaşı ve yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelere paralel insidansı artmaya devam etmektedir. Risk faktörlerine yönelik toplumun bilinçlenmesi, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunmayla beraber PİD sıklığının azaltılması gibi önlemeye yönelik yeni girişimlerle insidansı azaltılabilir. Kadın sağlığı, kadının toplumdaki statüsü ile yakından ilgilidir. Kadınların toplumdaki çalışma oranı giderek artmaktadır ve beraberinde evlilik ve çocuk sahibi olma yaşı ertelenmektedir. İleri anne yaşına paralel fertilitate azalıyor görünse de ektopik gebelik oranı artış göstermektedir.

Ektopik gebelik insidansı anne yaşı ile artar.35-44 yaş aralığındaki kadınlarda, 15-24 yaş aralığındaki kadınlara kıyasla ektopik riski 3-4 kat artmıştır. En fazla 35-44 yaşlar arası görülür(100, 197).Al-Nuaim ve Bamgboye 'nin Suudi Arabistan'da 1990-1995 yılları arasında yaptıkları 120 ektopik gebelik vakası içeren çalışmada yaş faktörünün tedavi sonrası fertilitayı etkilediğini bulmuşlardır(198).Fransa'da 2002 yılında Ego ve Subtil tarafından yapılan çalışmada 345 hasta ile yapılan çalışmada yaş faktörünün ektopik gebelik tedavisi sonrası fertilitayı etkilediği tespit edilmiştir(199).Bizim çalışma grubunda tablo 8'de belirtildiği gibi yaş ortalaması medikal tedavi, ekspektan yaklaşım ve cerrahi tedavi gruplarında sırasıyla 28.5, 27.5 ve 28.5 bulunmuştur. Tüm hastaların yaş ortalaması 28,4 bulunmuştur. Böylelikle ektopik gebelik sonrası fertilitayı etkileyen yaş faktörünün gruplar arasında farklılığa neden olma etkisi dışlandı.

Sigara kullanımı ve ektopik gebelik ilişkisini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Saraiya ve ark.nın çalışmasında içilen sigara sayısına bağlı olarak, sigara içmeyenlere göre 1,6-3,5 kat ektopik riski artmıştır(86).Dechanet ve ark.nın 2011 yılında yayınladığı araştırmada sigara dumanına maruziyetin tubal morfolojide hasarlanma ve tubal siliyer aktivitede bozulmaya neden olduğunu belirtmişlerdir.Kronik ve geri dönüşsüz tubal lezyon yaptığı düşünülse de sigaranın bırakılması tubal fonksiyonların iyileşmesinde faydalıdır(200).Sigara ektopik gebelik risk faktörlerinden değiştirebilir olması nedeni ile insidans azaltılabilir.Prue ve Karen'in derlemesinde sigara dumanındaki kimyasalların tubaların işlevini bozduğuna dair kanıtlar yer almaktadır.Epidemiyolojik veriler sigara kullanan kadınların dış gebelik, infertilite ve gebelikte gecikme gibi çeşitli üreme sorunları açısından risk altında olduğunu defalarca göstermiştir(201).Çalışmamızda tablo 12'de yer alan ekspektan yaklaşım yapılan grupta sigara kullananların oranı %6, medikal tedavi verilen grupta %20 ve cerrahi tedavi verilen grupta %19 bulunmuştur. Pearson Ki Kare testi ile analizde gruplardaki sigara kullanımının benzer olduğu izlendi Böylelikle ektopik gebelik sonrası fertilitayı etkileyen sigara faktörünün gruplar arası farklılığa neden olma etkisi dışlandı.

Weström ve Bengtsson'un 1992'de İsveç'te 20 yıllık süreci ele alan çalışmasında rahim içi araç kullanımı, yaş faktörü ve pelvik enfeksiyonların ektopik gebeliğe etkisi incelenmiştir. Akut salpenjitten sonra ektopik gebeliğin yedi kat arttığını doğrulamışlardır. Pelvik inflamatuvar hastalık tubal anatomide bozukluklara yol açarak tubaların obstrüksiyonuna neden olur ve sonucunda ektopik gebelik riski artar(202).Jacques ve arkadaşlarının derlemesinde PİD vakalarının %85'ten fazlasına bakteriyel vajinosis ile ilişkili bakteriler ve/veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların neden olduğu belirtilmiştir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaklaşık yarısına Klamidya trachomatis ve Neisseria gonore neden olmaktadır. Bu patojenler tubal hasara neden olarak olurlar(203).Hillis ark.nın yaptığı çalışmada pelvik inflamatuvar hastalık ve ektopik gebelik için risk faktörü olarak klamidyaların rol aldığı belirtilmiştir.Klamidyal enfeksiyonun geçirilme sayısı ektopik risk oranını etkiliyor.İki kez klamidyal enfeksiyon geçirenlerin ektopik gebelik nedeniyle hastaneye yatış oranı iki kat, pelvik inflamatuvar hastalık nedeni ile yatma olasılığı dört kat

artmıştır(204).Tablo'12 de çalışmamızda yer alan pelvik enfeksiyon oranları medikal tedavi grubunda %11 ve cerrahi tedavi uygulanan grupta %8,8 olup, gruplar arası enfeksiyon geçirme oranları benzer bulunmuştur. Ektopik oranlarını etkileyip fertilité açısından farklılığa neden olabilecek PİD faktörü dışlanmış oldu. Çalışmamızın kısıtlılığı ekspektan yaklaşım grubunda pelvik enfeksiyon öyküsü olan bir hasta olmamasıydı. Diğer bir kısıtlılık ise hastaların pelvik enfeksiyon geçirip geçirmediği hastaların anamnez bilgilerinden varsa kültür sonuçlarından elde edilmesiydi. Vajinal akıntı, ateş ve karın ağrısı gibi subjektif soruların yanı sıra antibiyotik tedavisi alıp almadıkları öğrenildi

1930'lu yıllardan sonra dünya çapında küretaj yasallaşmaya başlamıştır. Bununla birlikte istemli küretajlar üzerinden araştırmalar başlamıştır.1982'de Rowland ve ark.nın yaptığı derlemede istemli küretaj olma durumu ile ektopik gebelik arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır(205).Parazzini ve ark.nın yaptığı çalışmada istemli küretaj ile ektopik gebelik arasında bağlantı olduğu, istemli küretaj sayısına paralel ektopik riskinin arttığı bulunmuştur(206).Burkman ve ark. istemli küretajın ektopik riskini önemli ölçüde artırmadığı bulunmuştur(207).Çalışmamızda tablo 12' de yer alan gruplardaki küretaj oranları; ekspektan yaklaşım uygulanan grupta %9, medikal tedavi uygulanan grupta %25 ve cerrahi tedavi edilen grupta %18 bulunmuştur. İstatistiksel açıdan gruplar arası küretaj olma oranları benzer bulunmuştur. Çalışmamızdaki ektopik gebelik sonrası fertilitéyi etkileyen küretaj öyküsünün gruplar arası farklılığa neden olma etkisi dışlandı.

Birçok kontraseptif ilaç ve intrauterin araç hem intrauterin gebelik hem ektopik gebelik riskini azaltır. Bununla birlikte kontraseptif yöntem başarısız olursa, ektopik gebelik oranları kullanmayanlara göre daha yüksektir. Li Zhao ve ark.nın Çin'de yaptıkları çalışmada KOK kullanımında ektopik gebelik oranı %4 bulunmuştur.Çalışmamızdaki oral kontraseptif kullanımına bakıldığında, tablo 12'de medikal tedavi uygulanan grupta olguların %6'sı, cerrahi tedavi uygulanan grupta olguların %4'ü KOK kullanım öyküsüne sahiptir.Çalışmamızdaki KOK kullanan ektopik gebelik vakaları literatür ile uyumlu bulunmuştur.Çin'de yapılan çalışmada KOK başarısızlığı durumunda ektopik gebelik riski 2-5 kat arttığı bulunmuştur(208).

Xiong ve ark.nın yaptığı bir meta-analizde RİA kullanım öyküsü olan hastalarda ektopik gebelik riskinin hafif arttığı bulunmuştur.Mevcutta bulunan RİA intrauterin ve ektopik gebeliği engellerken, RİA ile gebe kalınırsa ektopik olma riski artmıştır(209).Parazzani ve ark.nın yaptığı çalışmada RİA kullanımı ile ektopik riskini 1,5-4 kat artırdığı ve bunun kullanım süresi ile bağlantılı olduğu bulunmuştur.Üç yılı aşan kullanımlarda risk artışı bulunmuştur(210).Rossing ve ark. tubal gebelik riski açısından KOK, bariyer yöntem ve RİA'yı karşılaştırmışlar ve RİA ile meydana gelen gebeliklerde tubal ektopik gebelik oluşma ihtimalini diğerlerine göre daha yüksek bulmuşlardır(211).Çalışmamızda tablo 12 'de yer alan gruplar arası RİA kullanım oranları, ekspektan yaklaşım grubunda %6, cerrahi uygulanan grupta %5 ve medikal tedavi uygulanan grupta %6 bulunmuş olup grupların RİA kullanım durumları istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

Jaana ve ark. komplike olmayan appendektomi, komplike appendektomi ve inflamasyon gelişmeden yapılan appendektominin ektopik riski oluşturmadığını göstermişlerdir(212). Parazzini ve ark. batın ameliyatlarının ektopik gebelik ile bağlantısı olup olmadığını araştırmışlar. Batın ameliyatı öyküsü olarak tubaovaryan ve uterin cerrahiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya sezaryen ve genel cerrahi ameliyatları dahil edilmiştir. Abdominal cerrahi öyküsünün, ektopik riskini 2 kat artırdığı bulunmuştur(213). Çalışmamıza sezaryen ve genel cerrahi ameliyatları dahil edildi, tubaovaryan cerrahiler çalışma dışı bırakıldı. Gruplar arası batın ameliyatı öyküsüne bakıldığında medikal tedavi uygulanan grupta %37, cerrahi tedavi uygulanan grupta %32 ve ekspektan yaklaşım uygulanan grupta %23 batın cerrahisi geçirme oranları mevcuttu. Grupların batın cerrahisi öyküsü istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

Lipscomb ve ark. tubal ektopik gebeliği tek doz metotreksat ile tedavi etmişlerdir. Bu kadınların %91'i başarılı olup iyileşmiş, başarıyı etkileyen tek durumun tedavi öncesi b-hCG seviyesi olduğunu belirtmişlerdir, ektopik odağın boyutu/hacmi ya da periton boşluğunda sıvı olması tedavi başarısını öngörmemiştir(214).Haim ve ark. tek doz metotreksat tedavisi uygulanan ve b-hCG düzeyi< 5000 mIU/mL olanlarda, yolk sak kesenin varlığı ve kitle boyutu, tedavi başarısında ve ikincil cerrahi ihtiyacını öngörmede belirleyici bulmuşlar. Hemoperitoneum varlığı adneksiyal kitlenin

boyutundan ve başlangıç b-hCG değerinden daha fazla ayırt edici bulunmuştur.(215).Çalışmamızda tablo 13'te ektopik odak olup olmadığına ilişkin veriler mevcut olup; sistemden hastaların tümünün TVUSG bulgularında hemoperitoneum ya da fetal kalp atımı olup olmadığına ulaşamadı. Cerrahi yapılan hastalarda ektopik odağa daha fazla rastlanılması beklediğimiz bir durumdur. Literatürde yer alan çalışmaların ilgi odağı ektopik boyutun büyüklüğü, peritoneal serbest sıvı ve yolk sak varlığı olmuştur.

Çalışmamızda ekspektan yaklaşım uygulanan ektopik gebelik vakalarının başlangıç b-hCG ortalaması 513,52 mIU/mL olup ekspektan yaklaşımın başarı oranı %94,1'dir.Tek bir vaka başarısız olup, medikal tedavi olmuştur. Stabil olan her ektopik gebelik vakasının medikal tedaviden önce bekleme ile takip edilip edilmeyeceği akla gelmelidir. Kirk ve ark. ekspektan yaklaşımda b-hCG değeri sıfırlanmasının 67 güne uzayabileceğini tespit etmiştir. Başlangıç b-hCG düzeyinin tedavi başarısında en önemli faktör olduğunu tespit etmişlerdir. Başlangıç b-hCG düzeyi olarak 374 mIU/mL ile 741 değeri kıyaslandığında, yüksek değerlerde tedavi başarısı oldukça düşük bulunmuş. Başlangıç b-hCG düzeyi 200 mIU/mL'ün altında iken başarı oranı %88, 2000 üzerinde iken %25 bulmuşlardır(216).Başka bir çalışmada ektopik gebeliklerin %18'inin tedavisiz spontan gerilediği bulunmuş, başlangıç b-hCG değeri 1000 IU/mL altında ise %90 oranında tedavisiz rezorbe olacağı tespit edilmiştir(217, 218).Bu çalışmayı destekler nitelikte yapılan başka çalışmada b-hCG değeri < 1000 IU/L altında olanlar ekspektan yaklaşım ile yönetilmiş ve spontan rezolüsyon oranı %88 bulunmuştur. B-hCG >1000 IU/L üzerinde, başarı oranı %48 bulunmuştur. Ekspektan yaklaşımda hastaların TUVSG ile takibi tedavi başarısını öngörmede etkili görünmektedir. Bir çalışmada ekspektan yaklaşımla yönetilen vakaların %55'inin boyutunun 3 gün sonra, %84'ünün 7 gün sonra küçüldüğü gösterilmiştir.7. günde ektopik odakta küçülme olması, spontan rezolüsyon için %84 duyarlılığa ve %100 spesifiteye sahiptir(216, 219). 1992-2004 yıllarını tarayan Medline çalışmasında ekspektan yaklaşımın başarı oranı %48-100 oranında bulunmuştur(216).

Kirk ve ark. ekspektan yaklaşımla yönetilen hastaların %93'ünde histerosalpingografi ile tüplerinde açıklık olduğunu tespit etmişlerdir. Sonraki intrauterin gebelik oranları %63-%88 bulunmuştur. Spontan gebelik için beklenen süre yaklaşık ortalama 16 ay bulunmuştur. Ektopik gebelik tekrarı %4-5 oranında bulunmuştur. Bu çalışma ekspektan yönetim açısından çalışmamız ile benzer özellikler ve sonuçlar taşımaktadır(216).Çalışmamızın kısıtlı yönü ekspektan yönetim uygulanan hasta sayımızın az olmasıdır.

Ekspektan yaklaşım ile cerrahi tedaviyi kıyaslayan bir çalışmada birincil tedavi olarak cerrahi yapılan ektopik gebeler ile beklenti yönetiminin başarısız olup cerrahi geçiren hastalar karşılaştırılmıştır. İki grubun bir sonraki spontan gebe kalma oranları benzer şekilde bulunmuştur(220).

1993-2004 yıllarını tarayan Medline çalışmasında MTX tedavi başarısı %65-95 bulunmuştur. Tek doz metotreksata ilişkin en büyük çalışma %90'lık başarıyla 495 kadın üzerinde yapılmıştır. Başarı oranını etkileyen faktörlerin dahil edilme kriterlerinde farklılıklar olması bu taramanın sonucunu etkilediği düşünülmüştür. Bazı araştırmalarda yeri bilinmeyen gebeliklerin, TVUSG bulgusu olmayan ektopik gebeliklerin ve b-hCG seviyesi azalan başarısız intrauterin gebeliklerin, metotreksat başarısını değerlendiren çalışmaya dahil edilmesi, medikal tedavinin başarı yüzdesini artırdığını açıklamışlardır. Çünkü bu gebelikler kendiliğinden gerilemiş olabilir. MTX başarısını araştıran çalışmalarda fetal kardiyak aktivitesi olan hasta grubu seçildiğinde, medikal tedavi başarısı önemli ölçüde düşmüştür. Serbest peritoneal sıvının eşlik ettiği ektopik gebeliklerde iki ihtimal düşünülür; ya ektopik gebelik rüptüre olmuştur ya da tubal abort olmuştur. Tubal abort durumunda ektopik gebelik kendiliğinden gerileyecektir.Eğer bu hastalara MTX verilirse medikal tedaviyle iyileştiği düşünülebilir.Bununla ilgili yapılan çalışmada ektopik gebelik rüptürü düşünülüp, hemodinamisi stabil olan bu hastalara, MTX uygulanmış ve başarısı %62 bulunmuştur(221).Kirk ve ark başlangıç b-hCG değerinin 1000 IU/L üzerinde olduğunda tedavi başarısının oldukça düştüğünü belirtmişlerdir(216).Çalışmamızda medikal tedavinin başarılı ve başarısız olduğu başlangıç b-hCG değerlerinin ortalaması tablo 19'da yer almaktadır.80 hasta medikal

tedavide başarılı olmuştur ve b-hCG ortalama değeri 1994 IU/L idi. Medikal tedavinin başarısız olduğu 22 hastaya ait ortalama b-hCG değeri 1387 IU/L bulundu ve başarılı-başarısız olan hastalara ait b-hCG ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

MTX tedavisinden sonra HSG ile tubal açıklık durumu incelenmiş, tek doz MTX tedavisi ile %77-82 oranında ipsilateral tüpte açıklık olduğu bulunmuş ve %80 oranında gebelik elde edilmiştir(222, 223). Başka bir çalışmada ek doz MTX ile %79 genel gebelik oranı tespit edilmiş; bunların %87'si intrauterin gebelik ve %12'si ektopik gebelik şeklinde oluşmuştur(223). Çalışmamızdaki verilerin sonuçları medikal tedavi başarısı %72, spontan gebelik oranı %40 ve ektopik tekrarı %26 bulunmuştur.

Jamard ve ark. salpingotomi ve salpenjektomi ile tedavi edilen hastalarda tekrarlayan ektopik gebeliği incelemişler. Salpingotomi sonrası intrauterin gebelik oranı %88 ve nüks oranı %8 bulunmuş, salpenjektomi sonrası intrauterin gebelik oranı %68 ve nüks oranı %5 bulunmuştur. Bu çalışmada doğurganlık ve nüks açısından cerrahi teknikler arasında farklılık izlenmemiştir(224). Çalışmamızda tablo 17'de cerrahi sonrası ektopik tekrarlama oranı %16,6 bulunmuştur. Kliniğimizde henüz salpingotomi ya da salpingostomi tercih edilmemektedir. Persiste trofoblatik doku ve tekrarlayan ektopik gebelik kaygısı tedavi seçimimizi etkilemektedir.

Tüp anastomozu ile sterilizasyon yaptıran kadınların tekrar fertilité kazanması hedeflenmektedir. Gebelik oranları %31-85 arasında bulunmuştur. Bu teknik ektopik gebeliğin tedavisinde de kullanılmış, fakat diğer cerrahi yöntemlerle karşılaştırıp değerlendiren çok az çalışma mevcuttur(225).

Ektopik gebeliğin tedavisinde fertilitéyi en iyi etkileyen cerrahi şekli ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Salpenjektomi sonrası fertilité, birçok retrospektif çalışmada salpingotomi ile kıyaslanmıştır. Popülasyona dayalı bir çalışmada kümülatif intrauterin gebelik oranları, tek değişkenli analizde tedavi yöntemine göre farklılık göstermiştir. Konservatif tedavilere kıyasla radikal tedavi sonrası fertilité daha düşük oranda tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmalarda sonucu etkileyen faktörlerin tekrar düzeltilip tedavilerin istatistiksel kıyaslanması ile anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Cerrahi

tekniklere göre nüks riski belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar laparoskopik salpingostomiden sonra ektopik gebeliğin daha sık tekrarladığını belirtse de diğer çalışmalar hiç bir fark bulmamıştır(226).

Turan ve ark. salpenjektomi yapılanlarda %65,2 ve salpingostomi yapılanlarda %60, 24 aylık süreçte spontan intrauterin gebelik olduğunu tespit etmişler, fakat istatistiksel açıdan aralarında fark bulunamamıştır(227). Başka bir çalışmada 7 yıllık kümülatif intrauterin gebelik oranının salpenjektomi geçirenlerde, salpingostomiye göre daha düşük olduğu bulunmuştur(228). Li ve ark. salpingostomi yapılan hastalarda intrauterin gebelik oranını %50,9, salpenjektomi yapılan hastalarda intrauterin gebelik oranını %55,5 bulmuşlardır. Salpenjektomi grubunda fertilité sonuçları daha yüksektir. Fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır(226).

Alice ve ark.nın çalışmasında tubal ve nontubal ektopik gebeliklerin cerrahi tedavi sonrası tekrarlama oranı incelenmiştir. Çalışmada ektopik gebeliğin tekrarlama oranı %10 bulunmuştur. Bu nedenle ektopik gebelik öyküsü olan hastaların gelecekteki herhangi bir gebeliklerinde erken USG taraması yaptırmalarını önermektedirler(229).

Başka bir çalışmada tek doz MTX tedavisi sonrası ektopik gebeliğin tekrar oranı %8.2 bulunmuştur(230). Bir diğer çalışmada ekspektan yaklaşım, medikal tedavi, salpenjektomi ve salpingostomi ile tedavi edilen 555 hastada ektopik gebeliğin tekrarlama oranı %10-20 bulunmuştur. Literatürde ektopik gebeliğin tekrar oranı %10-27 bulunmuş ve salpingostomi veya salpenjektomiyi takiben doğurganlık oranlarında hiçbir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır(231, 232). Çalışmamızda medikal tedavi sonrası nüks oranı %26, ekspektan yaklaşım sonrası nüks oranı %11 bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda tedavi etkinliği tablo 15 'te belirtilmiş olup ekspektan yaklaşımda tedavi başarı oranı %94, cerrahi tedavide %98 ve medikal tedavide %72 bulunmuştur. Tedavi etkinliklerinin benzer oranlarda olmasının avantajı fertilité sonuçlarının kıyaslanabilir olmasıdır. Tablo 18'de yer alan tedavi sonrası spontan intrauterin gebelik oranları ekspektan yaklaşımda %52,9, medikal tedavi sonrası %40 ve cerrahi tedavi sonrası %27 bulunmuş olup tedavi yöntemi ile spontan gebelik arasında istatistiksel açıdan bağlılık

bulduk. Çalışmamızda ekspektan yaklaşım ile medikal tedavi arasında farklılık tespit edilmedi fakat cerrahi tedavi sonrası daha düşük bulundu. Literatür ile benzer sonuca ulaştık.

Silvia ve ark. ektopik gebelik tedavisi sonrası, hastaların 12-80 aylık süreçteki fertilitte durumlarını incelemişler. Sonucunda ekspektan yaklaşım yapılanlarda fertilitte oranı %65, metotreksat tedavisi verilenlerde %55 ve cerrahi uygulananlarda %39 bulmuşlardır, çalışmamızda benzer oranlar elde edildi. Neticede klinik koşulların izin verdiği ölçüde beklenti yönetimini uygulayabilmek açısından fikir vericidir. Bu çalışmaya tubal ektopik gebeliklerin dahil edilmesi ve fertilitte istemi olan hastaların dahil edilmesi açısından kendi çalışmamızla oldukça benzerdir. Farklı olarak cerrahi tedavi olarak salpenjektomi, salpingotomi ve milking tercih etmeleridir(233).Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy(Green-top Guideline) 2016 klavuzu, kanıt derecesi düşük olup uzman görüşlerine dayanarak “subfertilitte ve tubal patoloji öyküsü olmayanlarda, farklı tedavi şekilleri ile fertilitte oranı, gelecekteki tubal ektopik riski veya tubal açıklık oranlarının arasında fark olmadığını ” belirtmişlerdir. Subfertilitte öyküsü olanlarda ise tubal ektopik gebeliklerin ekspektan yaklaşım veya medikal tedavisinin cerrahiye göre daha iyi fertilitte sonuçlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (öneri düzeyi D)((234).

Peter ve ark.nın 2023 yılında yayınladıkları çalışmada ekspektan yaklaşım ile salpenjektomi yapılan hastalar karşılaştırılmıştır.Toplamda 312 hastanın dahil olduğu çalışmada klinik gebelik en yüksek ekspektan yaklaşım ve salpingostomi yapılan hastalardaydı.Salpenjektominin spontan gebe kalma olasılığını %65 azalttığı bulunmuştur.Serum b-hCG düzeyine göre değerlendirildiğinde b-hCG düzeyi < 1745 IU/L olan hastalarda ekspektan yaklaşım ve cerrahi tedavinin aynı fertilitte sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir(235)

Amelia ve ark. MTX tedavisi verilen, tubal ektopik gebeliği olan kadınların gelecekteki doğurganlıklarını inceleyen çalışmalarında 1 yıl sonra ve 2 yıl sonra fertilitte oranlarını %57,5 ve %66,9 ve ektopik tekrarlama oranlarını %15,4 ve %23,7 bulmuşlardır. Doğurganlıkla ilişkili faktörler için düzeltilme yapıldıktan sonra, önceki infertilitte

durumunun doğurganlığı kötü yönde etkilediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada yazarlar ektopik gebeliğin tedavisinden çok hastanın fertilitésinin önceki tıbbi geçmişı ile daha ilişkili olduğunu savunmuşlardır(236).

Ohannesian ve ark IVF siklusları sırasında toplanan ortalama oosit sayısının, bazal folikül uyarıcı hormon seviyesinin, stimölasyon süresinin, stimölasyon için kullanılan toplam gonadotropin dozunun ve ovulasyonun tetiklendiğı günde ki estradiol seviyesinin MTX tedavisinden önce ve sonra benzer olduğunu bildirmişlerdir. Ektopik gebelik tedavisinde MTX kullanımının yumurtalık rezervi, yumurtalık yanıtı ve IVF başarısı üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir(181). Tek doz yada çoklu doz MTX tedavisini kıyaslayan çalışmada tedavi başarısı açısından farklılık bulunmamıştır. Tek doz MTX tedavisinin, daha az maliyetli ve çok daha iyi fertilité sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir(237)

Hastanede kalış süresinin kısa olması, maliyetin düşük olması ve daha az batın içi yapışıklık oluşması gibi avantajları nedeni ile cerrahi endikasyon durumunda laparotomiye kıyasla laparoskopik yaklaşım tercih edilmelidir. Fertilitésini korumak isteyenlerde, rüptür durumunda salpingostomi salpenjektomiye göre daha sık tercih edilmeli görüşünü savunanlar vardır(238) Çalışmamızda laparoskopi son zamanlarda daha sıklıkla tercih edilmiştir. Henüz laparoskopi oranı bu çalışmada %23,7 olsa da çalışmanın ileri zamanlarda güncellenip tekrar incelenmesi ile bu oranın artacağı düşüncesindeyiz. Çok merkezli bir çalışmada ektopik gebelik nedeni ile cerrahi olacak hastalar salpingotomi ve salpenjektomi grubuna randomize edilmiş ve yeni gebelikler için hastalar izleme alınmıştır. Salpingotomi ve salpenjektomi sonrası kümülatif gebelik oranları sırasıyla %60,7 ve %52,2 bulundu. Tekrar ektopik oranları salpingotomi ve salpenjektomi için sırasıyla %8 ve %5 idi. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, tubal gebeliğı olan ve karşı tüpü sağlam olan hastalarda salpingostominin salpenjektomiye kıyasla fertilité başarısını önemli ölçüde artırdığı sonucuna varılmıştır (239). Kliniğimizde henüz radikal cerrahi daha sık tercih edilse de yeni tekniklerin geliştirilmesi ile, hastalara olası risk-fayda durumu anlatılarak salpingostomiye yönelim oluşabilir.

Cerrahi ve medikal tedaviyi kıyaslayan bir çalışmada, medikal tedavinin (hastaların %11'i) doğurganlık oranı %76, laparoskopik salpingostominin (hastaların %61'i) doğurganlık oranı %76 ve laparoskopik salpenjektominin (hastaların %28'i) doğurganlık oranı %67 bulunmuştur. Radikal tedaviden sonra gebelik elde etme oranı daha dūřuk olmasına rağmen istatistiksel açıdan aralarında fark yoktu. Bu çalışmada gelecekteki fertilitenin tedavi yönteminden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır(240).



6.SONUÇLAR

Reprodüktif çağda olan kadınların hastalığı olması nedeni ile fertilite kapasitesini koruyarak tedavi seçimimiz birincil hedefimiz olmalıdır. Radikal cerrahi uygulamalar bizim çalışmamızda görüldüğü üzere hastanın fertilitatesini düşürmektedir. Erken tanı konulan ektopik gebeliklerin çoğu tedavi verilmeden spontan gerilemektedir. Her ektopik gebelik tedavi edilmelidir düşüncesi son çalışmalarla görüldüğü üzere terk edilmektedir. Ekspektan yaklaşımın tubal tıkanıklığa yol açmaması, gebelik oranının yüksek olması ve nükslerin daha az olması nedeni ile mümkün olduğunca düşük riskli vakalarda tercih edilebilir. Nitekim çalışmamızda ekspektan yaklaşımın tedavi başarı ve fertilite oranı medikal tedavi ile benzer şekildedir. Ekspektan yönetim ile iyileşecek hastalara MTX verilmesi ile gereksiz tedaviye, gereksiz maliyetlere ve ilaç yan etkilerine neden olmaktadır. Henüz salpingostomi ile ilgili elimizde veri yoktur. Literatürde salpenjektomi ve salpingostomi arasında reprodüktif sonuçlar açısından fark olmadığı yer almaktadır fakat ilerleyen dönemlerde karşı tüpte oluşabilecek hasarlar hastanın fertilitatesini olumsuz etkileyebilir, konservatif cerrahiler daha mantıklı gibi görünmektedir. Hastaya olası risk ve faydalar anlatılarak cerrahinin nasıl yapılacağı konusunda karar verilebilir

Cerrahi tedavinin optimum şekli ile ilgili literatürde farklı görüşler mevcuttur. Her zaman literatüre bilgilerine dayanarak yapılan yaklaşım hastanın tercihi olmayabilir. Önceki deneyimlerimize dayanarak, mümkün olduğu en kısa sürede sorunu çözmek isteyen hastalara, özellikle tekrarlayan ektopik gebeliği olan ve acil takibe gelemeyecek kadınlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Özellikle büyük ektopik kitlesi olan ve b-hCG değeri yüksek olanlarda, hayatı tehdit edecek kanama gibi komplikasyonlardan kaçınmak için cerrahi uygulanmalıdır.

Çalışmamızda medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ekspektan yönetim sonucu kliniğimizdeki fertilite oranını inceledik. Cerrahi tedavinin fertilitateyi azalttığını, medikal tedavi ve ekspektan yaklaşımda sonuçların daha iyi olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak bu veriler ve literatür bilgilerine dayanarak zorunlu bir endikasyon olmadıkça ektopik

gebelik ile başvuran hastaların ekspektan yönetilmesi ve başarısız olduğunda medikal tedavi seçilmesi önemlidir. Cerrahi en son seçenek olmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Asgari Z, Chegini V, Hosseini R, Mohajeri M, Ansari I. Fertility outcomes subsequent to medical and surgical treatment for ectopic pregnancy: A retrospective cohort study in Iran. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2021;19(10):881.
2. Tay JJ, Moore J, Walker JJ. Regular review-Ectopic pregnancy. *British Medical Journal*. 2000;320(7239):916-9.
3. Fan Y-Y, Liu Y-N, Mao X-T, Fu Y. The Prevalence of Ectopic Gestation: A Five-Year Study of 1273 Cases. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:9657.
4. MARION LL, MEEKS GR. Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012;55(2):376-86.
5. Islam A, Fawad A, Shah AA, Jadoon H, Sarwar I. Analysis of two years cases of ectopic pregnancy. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2017;29(1):65-7.
6. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013;68(8):571-81.
7. Mukul LV, Teal SB. Current management of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2007;34(3):403-19.
8. 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.
9. Webster K, Eadon H, Fishburn S, Kumar G. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;367.
10. 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.
11. Taran F-A, Kagan K-O, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(41):693.
12. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):638-44.

13. Mann LM, Kreisel K, Llata E, Hong J, Torrone EA. Trends in ectopic pregnancy diagnoses in United States emergency departments, 2006–2013. *Maternal and child health journal*. 2020;24(2):213-21.
14. Agdi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2009;23(4):519-27.
15. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the fertility outcome of salpingotomy and salpingectomy in women with tubal pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152343.
16. Parashar M, Mehta M. Ectopic pregnancy in a tertiary care centre of Jharkhand, India. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2019;8(8):2970.
17. 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.
18. Goel JK, Chandrashekhar M. PREGNANCY IN A RUDIMENTARY HORN OF BICORNUATE UTERUS. *Medical Journal Armed Forces India*. 2000;56(4):351-2.
19. Rock J, Jones IH. Ektopik Gebelik. *Te Linde Operatif Jinekoloji* 2013. p. 798-822.
20. DeCherney A, Agel W. *Glob. libr. Women's med.* ISSN. 1756;2228:2008.
21. DeCherney AH, Jones EE. Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1985;28(2):365-74.
22. Lindblom B. Non-surgical Approaches in Ectopic Pregnancy: Systemic Medical Treatment or Local Injection Therapy? *The Fallopian Tube*: Springer; 1994. p. 271-7.
23. Orazulike NC, Konje JC. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Women's Health*. 2013;9(4):373-85.
24. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertility Research and Practice*. 2015;1(1):1-20.
25. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *The Lancet*. 2005;366(9485):583-91.
26. Dorfman SF. Ectopic pregnancy surveillance. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 1983;19SS-21SS.
27. Atrash HK, Hughes JM, Hogue CJ. Ectopic pregnancy in the United States, 1970-1983. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 1986;29SS-37SS.
28. 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.

29. Control CfD, Prevention. Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1995;44(3):46-8.
30. 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 Part 1):1052-7.
31. Mann LM, Kreisel K, Llata E, Hong J, Torrone EA. Trends in Ectopic Pregnancy Diagnoses in United States Emergency Departments, 2006–2013. *Matern Child Health J* 24(2):213-221. 2020;24(2).
32. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(4):837-43.
33. Skjeldestad F, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;91(1):129-35.
34. 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):1-9.
35. Osguthorpe NC. Ectopic Pregnancy. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 1987;16(1):36-41.
36. 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.
37. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new surgical epidemic. *Obstet Gynecol*. 1983;61(6):698-701.
38. Yenen MC, Dede M, Göktolga Ü, Küçük T, Alanbay İ, Pabuçcu R. Ektopik gebelikte risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2003;45(3):244-8.
39. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Epidemiology, risk factors, and anatomic sites 2022 [updated Jun 03, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-epidemiology-risk-factors-and-anatomic-sites?search=ectopic%20pregnancy%20risk%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3.
40. Chi IC, Potts M, Wilkens L. Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience. *Obstet Gynecol Surv*. 1986;41(1):7-19.
41. DeStefano F, Peterson HB, Layde PM, Rubin GL. Risk of ectopic pregnancy following tubal sterilization. *Obstet Gynecol*. 1982;60(3):326-30.
42. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(4):1161-8; discussion 8-70.

43. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30(1):164-72.
44. Lavy G, Diamond MP, DeCherney AH. Ectopic pregnancy: its relationship to tubal reconstructive surgery. *Fertil Steril.* 1987;47(4):543-56.
45. Borgatta L, Murthy A, Chuang C, Beardsley L, Burnhill MS. Pregnancies diagnosed during Depo-Provera use. *Contraception.* 2002;66(3):169-72.
46. Richardson DA, Evans MI, Talerman A, Maroulis GB. Segmental absence of the mid-portion of the fallopian tube. *Fertility and Sterility.* 1982;37(4):577-9.
47. Weström L, JOESOE 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;185-92.
48. Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, Greenland S, Sweet RL, Schachter J. The Association Between Chlamydia trachomatis and Ectopic Pregnancy: A Matched-Pair, Case-Control Study. *JAMA.* 1990;263(23):3164-7.
49. Berenson A, Hammill H, Martens M, Faro S. Bacteriologic findings with ectopic pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine.* 1991;36(2):118-20.
50. 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 NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *The American Journal of Pathology.* 2011;178(1):253-60.
51. James R, Philips J. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Obstetric and Gynecology* 1994. p. 166:87-89.
52. Sharma JB, Sharma E, Sharma S, Dharmendra S. Female genital tuberculosis: Revisited. *The Indian journal of medical research.* 2018;148(Suppl 1):S71.
53. 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.
54. ORY HW. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. *Obstetrics & Gynecology.* 1981;57(2):137-44.
55. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. The World Health Organization's Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation. *Clinical reproduction and fertility.* 1985;3 2:131-43.
56. Sivin I. Dose-and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstetrics and Gynecology.* 1991;78(2):291-8.
57. 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.

58. Chow W-H, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Soderstrom RM, Metch BJ. IUD use and subsequent tubal ectopic pregnancy. *American journal of public health.* 1986;76(5):536-9.
59. CHOW W-H, Daling JR, Cates W, Greenberg RS, CHOW W-H, DALING JR, et al. Epidemiology of ectopic pregnancy. 1987.
60. Rantakylä P, Ylöstalo P, Järvinen P, Vuorjoki A. Ectopic pregnancies and the use of intrauterine device and low dose progestogen contraception. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 1977;56(1):61-2.
61. Nielsen CL, Miller L. Ectopic gestation following emergency contraceptive pill administration. *Contraception.* 2000;62(5):275-6.
62. Grimes DA, Raymond EG. Emergency contraception. *Annals of Internal Medicine.* 2002;137(3):180-9.
63. Liukko P, Erkkola R, Laakso L. Ectopic pregnancies during use of low-dose progestogens for oral contraception. *Contraception.* 1977;16(6):575-80.
64. 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.
65. Peterson HB, Xia Z, Hughesa JM, Wilcox LS, Tylora LR, Trussell J, et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1996;174(4):1161-70.
66. 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.
67. 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.
68. Lennox CE, Mills JA, James GB. Reversal of female sterilisation: a comparative study. *Contraception.* 1987;35(1):19-27.
69. Hulka JF, Halme J. Sterilization reversal: results of 101 attempts. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1988;159(3):767-74.
70. Ni H, Daling J, Chu J, Stergachis A, Voigt LF, Weiss NS. Previous abdominal surgery and tubal pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 1990;75(6):919-22.
71. SANDVEI R, BERGSJØ P, ULSTEIN M, STEIER JA. Repeat Ectopic Pregnancy: A Twenty-Year Hospital Survey. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 1988;43(4):224-5.
72. Braude P, Rowell P. Assisted conception. III-Problems with assisted conception. *Bmj.* 2003;327(7420):920-3.

73. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *The Lancet*. 1976;307(7965):880-2.
74. Gemzell C, Guillome J, Wang CF. Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982;143(7):761-5.
75. FERNANDEZ H, COSTE J, JOB-SPIRA N. Controlled ovarian hyperstimulation as a risk factor for ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1991;78(4):656-9.
76. Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction*. 1995;10(1):199-203.
77. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1999;72(2):305-9.
78. 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):919-21.
79. Shoupe D, Mishell DR. Norplant: subdermal implant system for long-term contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;160(5):1286-92.
80. Daling JR, Chow WH, Weiss NS, Metch BJ, Soderstrom R. Ectopic pregnancy in relation to previous induced abortion. *JAMA*. 1985;253(7):1005-8.
81. 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.
82. 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):483-9.
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. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertility and sterility*. 1999;72(1):1-7.
85. 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.
86. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(3):493-8.

87. 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.
88. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 1996;65(6):1093-9.
89. Han J, Sadiq NM. *Anatomy, abdomen and pelvis, fallopian tube*. 2019.
90. Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. *Placenta*. 1984;5(4):349-69.
91. Green LK, Kott ML. Histopathologic findings in ectopic tubal pregnancy. *International journal of gynecological pathology*. 1989;8(3):255-62.
92. Stock RJ. Tubal pregnancy. Associated histopathology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991;18(1):73-94.
93. Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(4):939-41.
94. Budowick M, Johnson TR, Jr., Genadry R, Parmley TH, Woodruff JD. The histopathology of the developing tubal ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1980;34(2):169-71.
95. Dietl J, Buchholz F, Kindler PA. Histopathology of tubal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1988;27(3):385-8.
96. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new surgical epidemic. *Obstetrics and Gynecology*. 1983;61(6):698-701.
97. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(8).
98. Arias-Stella J. The Arias-Stella reaction: facts and fancies four decades after. *Advances in anatomic pathology*. 2002;9(1):12-23.
99. Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;121(5):707-13.
100. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. Ectopic Pregnancy. *Williams Obstetrics*, 26e. New York, NY: McGraw Hill; 2022.
101. Esencan TY. Jinekolojik erken tanı yöntemlerinin kullanımında kadınların tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2009;40(2):63-6.
102. Pritchard MD. Ectopic Pregnancy. *Williams Obstetrics* 1989. p. 22:531.
103. Garcia AJ, Aubert JM, Sama J, Josimovich JB. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertility and Sterility*. 1987;48(3):395-400.

104. Seifer DB, Gutmann JN, Doyle MB, Jones EE, Diamond MP, DeCherney AH. Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1990;76(6):1121-5.
105. Cartwright P. Peritoneal trophoblastic implants after surgical management of tubal pregnancy. *The Journal of reproductive medicine.* 1991;36(7):523-4.
106. Vermesh M, Silva PD, Sauer MV, Vargyas JM, Lobo RA. Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating beta-human chorionic gonadotropin and progesterone, and management options. *Fertil Steril.* 1988;50(4):584-8.
107. Foulot H, Chapron C, Morice P, Mouly M, Aubriot FX, Dubuisson JB. Failure of laparoscopic treatment for peritoneal trophoblastic implants. *Hum Reprod.* 1994;9(1):92-3.
108. Bedi DG, Fagan CJ, Nocera RM. Chronic ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1984;3(8):347-52.
109. Drakopoulos P, Pluchino N, Yaron M, Dällenbach P. Chronic tubal ectopic pregnancy: a rare but challenging diagnosis. *Case Reports.* 2014;2014:bcr2014205715.
110. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(1):45-59.
111. Hung T, Jeng C, Yang Y, Wang K, Lan C. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1996;53(3):243-7.
112. Pisarska MD, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(1):2-8; quiz 55-6.
113. BeGum J, Pallavee P, Samal S. Diagnostic dilemma in ovarian pregnancy: a case series. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* 2015;9(4):QR01.
114. Chauhan S, Bhalwal A. Abdominal Pregnancy 2022 [updated oct 24,2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abdominal-pregnancy?search=abdominal%20gebelik&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
115. COSTA SD, PRESLEY J, BASTERT G. Advanced Abdominal Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 1991;46(8):515-25.
116. Jiang L-Y, Wang P-H. Interstitial pregnancy: cornuostomy or wedge resection? *Journal of the Chinese Medical Association.* 2019;82(3):167-8.
117. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D'Antonio F, Kaelin Agten A. Cesarean Scar Pregnancy: Diagnosis and Pathogenesis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2019;46(4):797-811.
118. Sheethal CH, powar A. Full term viable secondary broad ligament pregnancy – A rare case. *Case Reports in Women's Health.* 2017;13:4-5.

119. Ayyash M, Shaman M, Craig B, Khangura R. Expectant management of a heterotopic interstitial pregnancy-a case report. *Case Reports in Women's Health*. 2022;34:e00414.
120. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy may not be so uncommon: A case report and review of the literature. *Case reports in women's health*. 2015;7:8-11.
121. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis 2022 [updated Jun 08, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=ectopic%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
122. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7(1):1-37.
123. Bastian L, Brown H. Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy 2022 [updated Aug 29, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-early-pregnancy?search=human%20koryonik%20gonadotropin&topicRef=3209&source=related_link#H8965897.
124. Newton J. Ectopic pregnancy: recent advances in diagnosis, clinical management, and conservative surgery. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1989;1(1):216-9.
125. Speroff LG, R.H Kase, N.G. Transvaginal sonography in the first trimester. *Clinical gynecology endocrinology and infertility*1994. p. 32:947- 67.
126. James RP, J. Extrauterine findings of ectopic pregnancy at transvaginal sonography. *Obstetric and Gynecology*1994. p. 118:33-40.
127. 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.
128. 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):110-5.
129. 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):75-9.
130. Chambers S, Muir B, Haddad N. Ultrasound evaluation of ectopic pregnancy including correlation with human chorionic gonadotrophin levels. *The British Journal of Radiology*. 1990;63(748):246-50.

131. Gürses C, Okşar FS. Radyolojide ilk trimester obstetrik ultrasonografide rutin bakılması gerekenler. 2017.
132. Aljebreen AM, Aljohani IM, Alshabanat AZ, Saeedan MB. The tubal ring and ring of fire signs. *Abdominal Radiology*. 2016;41(12):2310.
133. Branney SW, Wolfe RE, Moore EE, Albert NP, Heinig M, Mestek M, et al. Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *J Trauma*. 1995;39(2):375-80.
134. GIVENS VM, LIPSCOMB GH. Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012;55(2):387-94.
135. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med*. 1990;19(10):1098-103.
136. Theron GB, Shepherd EG, Strachan AF. C-reactive protein levels in ectopic pregnancy, pelvic infection and carcinoma of the cervix. *S Afr Med J*. 1986;69(11):681-2.
137. Ankum WM, der Veen FV, Hamerlynck JVTH, Lammes FB. Pregnancy: Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? *Human Reproduction*. 1993;8(8):1301-6.
138. Fowler RJ. Culdocentesis 2022 [updated Feb 22, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/culdocentesis?search=kuldosentez&source=search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=default&display_rank=1.
139. 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):411-3.
140. Klein M, Graf AH, Hütter W, Hacker GW, Beck A, Staudach A, et al. Proliferative activity in ectopic trophoblastic tissue. *Hum Reprod*. 1995;10(9):2441-4.
141. Kiss H, Klein M, Egarter C, Graf AH, Hacker G, Hütter W, et al. Proliferative cell activity in correlation to human chorionic gonadotrophin release of trophoblast tissue of tubal pregnancy. *Hum Reprod*. 1997;12(2):383-6.
142. Gelder MS, Boots LR, Younger JB. Use of a single random serum progesterone value as a diagnostic aid for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1991;55(3):497-500.
143. McCord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. *Fertil Steril*. 1996;66(4):513-6.
144. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1174-81.
145. Stovall TG, Ling FW, Cope BJ, Buster JE. Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(6):1425-8; discussion 8-31.

146. Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA, Whitworth NS. Receiver-operator characteristic, efficiency analysis, and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(6):1729-37.
147. Stovall TG. Early pregnancy loss and ectopic pregnancy. *Novak's gynecology*. 1997.
148. Guillaume J, Benjamin F, Sicuranza BJ, Deutsch S, Seltzer VL, Tores W. Serum estradiol as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1126-9.
149. Katsikis I, Rouso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Zournatzi-Koiou V, et al. Creatine phosphokinase in ectopic pregnancy revisited: Significant diagnostic value of its MB and MM isoenzyme fractions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(1):86-91.
150. Ugurlu EN, Ozaksit G, Karaer A, Zulfikaroglu E, Atalay A, Ugur M. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine pregnancies, and spontaneous miscarriages. *Fertility and Sterility*. 2009;91(5):1657-61.
151. Bell RJ, Eddie LW, Lester AR, Wood EC, Johnston PD, Niall HD. Relaxin in human pregnancy serum measured with an homologous radioimmunoassay. *Obstet Gynecol*. 1987;69(4):585-9.
152. Meunier K, Mignot TM, Maria B, Guichard A, Zorn JR, Cedard L. Predictive value of the active renin assay for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1991;55(2):432-5.
153. Stabile I, Olajide F, Chard T, Grudzinskas JG. Maternal serum alpha-fetoprotein levels in ectopic pregnancy. *Human Reproduction*. 1989;4(7):835-6.
154. Grosskinsky CM, Hage ML, Tyrey L, Christakos AC, Hughes CL. hCG, progesterone, alpha-fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(5 (Pt 1)):705-9.
155. Memtsa M, Jauniaux E, Gulbis B, Jurkovic D. Evaluation of maternal serum biomarkers in predicting outcome of successful expectant management of tubal ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;250:61-5.
156. Aşkar N, Tıraş B, Asena U, Tefik B, Özşaran A. SERUM COCENTRATION OF CA-125 IN NORMAL PREGNANCIES. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 1994;4(1):6 - 8.
157. 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):875-8.

158. Predanic M. Differentiating tubal abortion from viable ectopic pregnancy with serum CA-125 and β -human chorionic gonadotropin determinations. *Fertility and sterility*. 2000;73(3):522-5.
159. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(8):571-81.
160. Pernoll ML. Ectopic Pregnancy Current Therapy. *Obstetrics and Gynecology* 1990. p. 370-1.
161. James R, Philip J, Mack L. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstetric and Gynecolog*. 1994;16:187-96.
162. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Choosing a treatment 2022 [updated May 17, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-choosing-a-treatment?search=ektopik%20gebelik%20tedavisi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#.
163. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(2):461-70.
164. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Expectant management 2023 [updated Apr 12, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-expectant-management?sectionName=Selection%20criteria&search=ektopik%20gebelik%20tedavisi&topicRef=112852&anchor=H3&source=see_link#H3.
165. CRAIG LB, KHAN S. Expectant Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012;55(2):461-70.
166. Cohen MS, MV. *Clin Obstet Gynecol* 1999.
167. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertility and Sterility*. 1995;63(1):15-9.
168. Rantala M, Mäkinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1043-6.
169. Zohav E, Gemer O, Segal S. Reproductive outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;66(1):1-2.
170. LIPSCOMB GH. Medical Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012;55(2):424-32.
171. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril*. 1982;37(6):851-2.
172. Lipscomb GH, editor *Medical therapy for ectopic pregnancy. Seminars in reproductive medicine*; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...

173. Medicine PCotASfR. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):638-44.
174. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):Cd000324.
175. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):309-19.
176. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1479-85.
177. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(3):638-44.
178. Medicine PCotASfR. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2006;86(5 Suppl 1):S96-S102.
179. Tulandi T. Ectopic pregnancy, Methotrexate therapy 2022 [updated Dec 05, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-methotrexate-therapy?search=ektopik%20gebeli%C4%9Fin%20medikal%20tedavisi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
180. 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.
181. Ohannessian A, Loundou A, Courbière B, Cravello L, Agostini A. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(9):1949-56.
182. Ehrenberg-Buchner S, Sandadi S, Moawad NS, Pinkerton JS, Hurd WW. Ectopic Pregnancy:: Role of Laparoscopic Treatment. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2009;52(3):372-9.
183. Duggal B, Tarneja P, Sharma R, Rath S, Wadhwa R. Laparoscopic management of ectopic pregnancies. *Medical Journal Armed Forces India*. 2004;60(3):220-3.
184. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Surgical treatment 2023 [updated Apr 12, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-surgical-treatment?search=ektopik%20gebelik%20cerrahi%20tedavi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
185. ELMiski F, Ouafidi B, Elazzouzi E, Elquasseh R, Lamrissi A, Fichtali K, et al. Abdominal pregnancy diagnosed by ultrasonography and treated successfully by

- laparotomy: Two cases report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021;83:105952.
186. Maree G, Mohammad S, Moualla Z, Alshoumary L, Makhos R, Alfarra A. Spontaneous ovarian and intrauterine non-viable heterotopic pregnancy at 12 weeks of gestation: A case report. *Case Reports in Women's Health*. 2022:e00423.
 187. 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. *Hum Reprod*. 2004;19(5):1195-200.
 188. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005;366(9485):583-91.
 189. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril*. 2001;76(6):1191-5.
 190. Brosens IA, Gordts S, Boeckx W. Tubal Pregnancy: Salpingostomy Versus Salpingotomy. *Fertility and Sterility*. 1983;39(3):384-5.
 191. Alkatout I, Honemeyer U, Noé G, Eckmann-Scholz C, Maass N, Ellessawy M, et al. Diagnostic and Treatment Modalities for All Localizations of Ectopic Pregnancy. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017;5:82-9.
 192. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1997;67(3):421-33.
 193. Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:187.
 194. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, 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. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):185-94.
 195. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debauge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2001;75(3):560-6.
 196. JUNEAU C, BATES GW. Reproductive Outcomes After Medical and Surgical Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012;55(2):455-60.
 197. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(5):754-7.
 198. al-Nuaim L, Bamgboye EA, Chowdhury N, Adelusi B. Reproductive potential after an ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1995;64(5):942-6.
 199. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debauge V, Querleu D. [Fertility after ectopic pregnancy: the population-based register of the urban area around Lille, Northern France]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30(3):195-203.

200. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude J, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human reproduction update*. 2011;17(1):76-95.
201. Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction: The oviduct as a target of cigarette smoke. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005;3(1):52.
202. Weström L, Bengtsson LP, Mårdh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):15-8.
203. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(3):251-7.
204. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LE, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;176(1, Part 1):103-7.
205. ROWLAND HOGUE CJ, CATES W, JR., TIETZE C. THE EFFECTS OF INDUCED ABORTION ON SUBSEQUENT REPRODUCTION. *Epidemiologic Reviews*. 1982;4(1):66-94.
206. Parazzini F, Ferraroni M, Tozzi L, Ricci E, Mezzopane R, Vecchia CL. Induced abortions and risk of ectopic pregnancy. *Human Reproduction*. 1995;10(7):1841-4.
207. Burkman RT, Mason KJ, Gold EB. Ectopic pregnancy and prior induced abortion. *Contraception*. 1988;37(1):21-7.
208. Li C, Zhao W-H, Meng C-X, Ping H, Qin G-J, Cao S-J, et al. Contraceptive use and the risk of ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *Plos one*. 2014;9(12):e115031.
209. Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: A meta-analysis of case-control studies. *Contraception*. 1995;52(1):23-34.
210. Parazzini F, Ferraroni M, Tozzi L, Benzi G, Rossi G, La Vecchia C. Past contraceptive method use and risk of ectopic pregnancy. *Contraception*. 1995;52(2):93-8.
211. Rossing MA, Daling JR, Voigt LF, Stergachis AS, Weiss NS. Current use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy. *Epidemiology*. 1993;4(3):252-8.
212. Männistö J, Sammalkorpi H, Niinimäki M, Mentula M, Mentula P. Association of complicated appendicitis on the risk of later in vitro fertilization treatment requirement and ectopic pregnancy: a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(8):1490-6.
213. PARAZZINI F, TOZZI L, FERRARONI M, BOCCIOLONE L, LA VECCHIA C, FEDELE L. Risk Factors for Ectopic Pregnancy: An Italian Case-Control Study. *Obstetrics & Gynecology*. 1992;80(5):821-6.

214. 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):1974-8.
215. Krissi H, Peled Y, Eitan R, Bishara A, Goldchmit C, Ben-Haroush A. Single-dose methotrexate injection for treatment of ectopic pregnancy in women with relatively low levels of human chorionic gonadotropin. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013;121(2):141-3.
216. Kirk E, Condous G, Bourne T. The non-surgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):91-100.
217. Garcia AJ, Aubert JM, Sama J, Josimovich JB. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril*. 1987;48(3):395-400.
218. Ylöstalo P, Cacciatore B, Sjöberg J, Kääriäinen M, Tenhunen A, Stenman UH. Expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1992;80(3 Pt 1):345-8.
219. Cacciatore B, Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Transvaginal sonography and serum hCG in monitoring of presumed ectopic pregnancies selected for expectant management. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995;5(5):297-300.
220. Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, Trio D, Tiezzi A, Ghidini A. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med*. 2000;45(10):803-7.
221. Kumtepe Y, Kadanali S. Medical treatment of ruptured with hemodynamically stable and unruptured ectopic pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116(2):221-5.
222. Tolaymat LL, Brown TL, Maher JE, Horan CA, Green BA, Ripps BA. Reproductive potential after methotrexate treatment of ectopic gestation in a community hospital. *J Reprod Med*. 1999;44(4):335-8.
223. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(6 Pt 1):1759-62; discussion 62-5.
224. Jamard A, Turck M, Pham AD, Dreyfus M, Benoist G. Fertilité et risque de récurrence après traitement chirurgical d'une grossesse extra-utérine : salpingotomie versus salpingectomie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2016;45(2):129-38.
225. Deffieux X, Morin Surroca M, Faivre E, Pages F, Fernandez H, Gervaise A. Tubal anastomosis after tubal sterilization: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):1149-58.

226. Li J, Jiang K, Zhao F. Fertility outcome analysis after surgical management of tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *BMJ open*. 2015;5(9):e007339.
227. Turan V. Fertility outcomes subsequent to treatment of tubal ectopic pregnancy in younger Turkish women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(5):251-5.
228. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(8):765-70.
229. Hurrell A, Reebe O, Funlayo O. Recurrent ectopic pregnancy as a unique clinical sub group: a case control study. *Springerplus*. 2016;5:265.
230. Levin G, Dior UP, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Rottenstreich A. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy following single-dose methotrexate treatment. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(4):294-8.
231. Petrini A, Spandorfer S. Recurrent Ectopic Pregnancy: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:597-600.
232. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1247-53.
233. Baggio S, Garzon S, Russo A, Ianniciello CQ, Santi L, Laganà AS, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;303(1):259-68.
234. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(13):e15-e55.
235. Török P, Naem A, Csehely S, Chiantera V, Sleiman Z, Laganà AS. Reproductive outcomes after expectant and surgical management for tubal pregnancy: a retrospective study. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2023:1-9.
236. Gervaise A, Masson L, de Tayrac R, Frydman R, Fernandez H. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril*. 2004;82(2):304-8.
237. Tabatabaai Bafghi A, Zaretezerjani F, Sekhavat L, Dehghani Firouzabadi R, Ramazankhani Z. Fertility outcome after treatment of unruptured ectopic pregnancy with two different methotrexate protocols. *Int J Fertil Steril*. 2012;6(3):189-94.
238. Agdi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(4):519-27.
239. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP

study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9927):1483-9.

240. de Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1271-6.e1-3.



8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/721

10.11.2022

Sayın Prof.Dr.Fatma Devran Bıldırcın

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Ektopik Gebelik Tanısı Alan Hastaların Tedavi Sonrası Fertilite Oranlarının Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2022/483 Karar nolu Dosya taraması+Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 09.11.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Raif ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

8.2. Orijinallik Raporu

GONCA EVCI

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	acikerisim.sakarya.edu.tr	2%
	Internet Source	
2	acikbilim.yok.gov.tr	2%
	Internet Source	
3	acikerisim.dicle.edu.tr	1%
	Internet Source	
4	acikerisim.omu.edu.tr	<1%
	Internet Source	
5	libratez.cu.edu.tr	<1%
	Internet Source	
6	docplayer.biz.tr	<1%
	Internet Source	
7	openaccess.acibadem.edu.tr:8080	<1%
	Internet Source	
8	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi	<1%
	Student Paper	
9	books.akademisyen.net	<1%
	Internet Source	