



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

**TEDAVİ ÖNCESİ SON 48 SAATTEKİ VE TEDAVİ
SONRASI 4. GÜNDEKİ B-HCG DEĞERLERİNDEKİ
DEĞİŞİMİN, TUBAL EKTOPİK GEBELİKTE TEK
DOZ METOTREKSAT TEDAVİ BAŞARISINI
ÖNGÖRMEDEKİ ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla CENGİZ

Antalya, 2023



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

**TEDAVİ ÖNCESİ SON 48 SAATTEKİ VE TEDAVİ
SONRASI 4. GÜNDEKİ B-HCG DEĞERLERİNDEKİ
DEĞİŞİMİN, TUBAL EKTOPİK GEBELİKTE TEK
DOZ METOTREKSAT TEDAVİ BAŞARISINI
ÖNGÖRMEDEKİ ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla CENGİZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana her zaman destek olan ve büyük emek veren danışman hocam Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR ve Doç. Dr. İlkin YERAL'a

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen, üzerimde çok büyük emekleri olan en başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet Şimşek, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Doç. Dr. İlkin YERAL, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL, Doç. Dr. H. Aykut TUNCER'e

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma

Bu günlere gelmemde en çok emeği olan, karşılıksız ve sınırsız, sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve ablalarıma

Son olarak en kıymetlilerim olan, varlıklarıyla hayatıma anlam katan, hayatımı paylaşmaktan sonsuz mutluluk duyduğum sevgili eşim Özbil CENGİZ'E ve dünyalar tatlısı kızım Peren CENGİZ'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler Ve Kısaltmalar	vi
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ektopik Gebeliğin Tanımı	2
2.2.Tarihçe	3
2.3. Epidemiyolojisi Ve İnsidansı	4
2.4. Etyolojisi Ve Risk Faktörleri	5
2.5 Patofizyoloji	8
2.6 Semptom Ve Klinik Bulgular	9
2.7 Tanı Yöntemleri	10
2.7.1 Serum β -HCG Ölçümü	11
2.7.2 Serum Progesteron Ölçümü	12
2.7.3 Transvajinal Sonografi	13
2.7.4. Kuldosentez	14
2.7.5 Endometrial örnekleme	15
2.7.6 Laparoskopi	16
2.8 Ektopik Gebeliğin Yönetimi	16
2.8.1 Medikal Tedavi	16
2.8.2. Tedavi Sonrası İzlem	23
2.8.3. Cerrahi Tedavi	24

2.8.4. Bekleme Tedavisi	25
2.9 Nontubal Ektopik Gebelikler	26
2.9.1 İnterstisyel Gebelik	26
2.9.2. Sezaryen Skar Gebeliği	27
2.9.3 Servikal Gebelik	28
2.9.4. Abdominal Gebelik	29
2.9.5. Ovaryen Gebelik	30
2.9.6. Heterotopik Gebelik	30
2.10. Ektopik Gebeliğin Seyri	31
2.10.1. Persiste Ektopik Gebelik	31
2.10.2. Kronik Ektopik Gebelik	31
3. MATERYAL VE METOD	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIşMA	47
6. SONUÇ	51
7. ÖZET	52
8. ABSTRACT	54
9. KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

CYBH Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

D/C Dilatasyon ve Küretaj

GS Gestasyonel Sak

β-HCG Beta İnsan Koryonik Gonadotropin

HSG Histerosalpingografi

MTX Metotreksat

PID Pelvik İnflamatuvar Hastalık

RİA Rahim İçi Araç

LNG-RİA Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç

TVS Transvajinal Sonografi

TAS Transabdominal Ultrasonografi

KCFT Karaciğer Fonksiyon Testleri

BFT Böbrek Fonksiyon Testleri

YÜT Yardımcı Üreme Teknikleri

C/S Sezaryen

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ektopik gebelik MTX tedavi protokolleri	20
4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	35
4.2. Hastalara Ait Ölçümler	37
4.3. Tedaviden 48 Saat Önceki β -HCG Düzeylerinde Tedavi Gününe Göre Artma Ve Azalma Olan Hastaların Başarılı-Başarısız Gruplarda Sıklıkları	38
4.4. 4. Gün β -HCG Düzeyinde Tedavi Gününe Göre Artma Ve Azalma Olan Hastaların Başarılı-Başarısız Gruplardaki Sıklıkları	38
4.5. Başarı Oranlarına Etki Eden Özellikler	39
4.6. Başarı Oranlarına Etki Eden Ölçümler	40
4.7. Başarı Durumlarına Göre Tedaviden 48 Saat Önceki β -HCG Değerlerinin Artan Ve Azalan Hastalarda Değişim Yüzdeleri	42
4.8. Başarı Durumlarına Göre Tedavinin 4. günündeki β -HCG Değerlerinin Artan Ve Azalan Hastalarda Değişim Yüzdeleri	43
4.9. Tedaviden 48 Saat Önceki Ve Tedavinin 4. Günündeki β -HCG Değerlerinde Artış Olanların β -HCG Değişim Yüzdelerinin Başarılı Gruptaki Kesim Noktalarının Belirlenmesi	44
4.10. Tedavinin Etkin Olduğu Olgularda β -HCG Değerleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ektopik gebeliğin yerleşim yerleri	2
2.2. Ektopik Gebelik Risk Faktörleri	6
2.3. Serum β - HCG'nin Gebelik Haftasına Göre Değişimi	11
4.1. Başarılı Olgularda Ölçülen B-HCG Artış Yüzdeleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	44
4.2. Tedavinin Etkin Olduğu Olgularda Ölçülen β -HCG Değerleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda ektopik gebeliklerin tüm dünyada sıklığı artmaktadır ve tüm gebeliklerin yaklaşık %1-2'sini oluşturduğu bilinmektedir. Gelişen teknolojinin, risk faktörlerindeki artışın ve yardımcı üreme tekniklerinin daha fazla kullanılıyor olmasının bu artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Modern tedavi metodlarının gelişmesi ile esas amaç artık hayat kurtarmanında ötesinde fertilitenin korunmasına doğru yönelmiştir. Ancak günümüzde ektopik gebelikler hala birinci trimester anne ölümlerinin önemli sebeplerindendir.

Ektopik gebelik tanısında; Ultrasonografi (USG) ve serum β -HCG ölçümü yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir.

Ektopik gebelikler; izlem, medikal ve cerrahi olarak tedavi edilebilir. Tercih; klinik duruma, ektopik gebelik lokalizasyonuna ve mevcut olanaklara bağlıdır. Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Bunlar; daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertilitite potansiyelindeki yükseklik olarak sayılabilir.

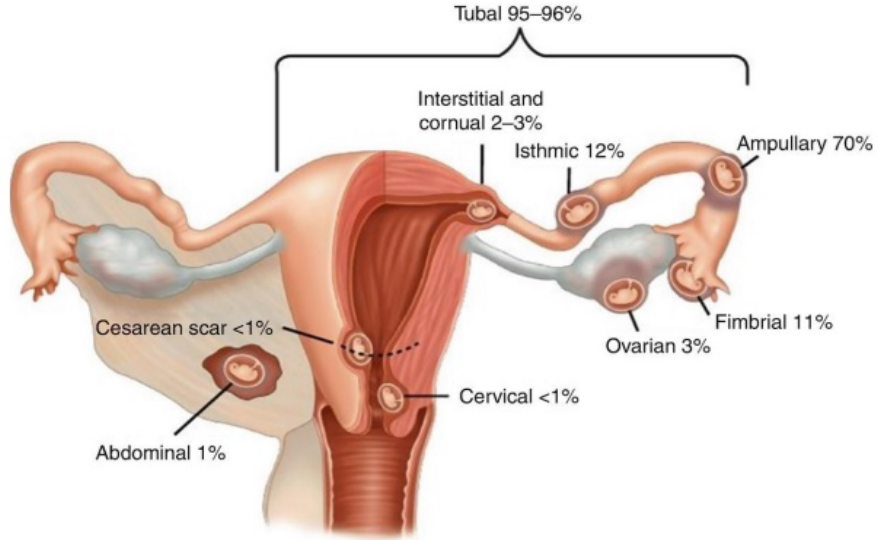
Bu çalışmamızda Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'mizde tek doz metotreksat ile tedavi edilen kriterlerimize uygun tubal ektopik gebelik tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Amacımız tubal ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisinin başarısını öngörmede, tedavi öncesi 48 saatteki β -hCG artış yüzdesini ve 1.-4. günler arası serum β -HCG değişim yüzdelerini retrospektif olarak değerlendirilip, çalışmamızdan elde edilecek veriler ile erken dönemde kullanılabilecek başarı belirteçlerini saptamak, bu belirteçler ile maternal morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunmak, bununla beraber hastaların tedavi uyumlarını arttırıp, tedavi ve hospitalizasyon maliyetlerini olabildiğince azaltmaktır.

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik, Metotreksat, β -HCG, Tedavi başarısı, MTX, Dış Gebelik

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ektopik Gebeliğin Tanımı

Ektopik gebelik, blastokistin endometrial kavite dışında bir bölgeye implante olmasıdır ve tüm gebeliklerin yaklaşık %1-2'sinde görülmektedir. Ektopik gebeliklerin %96'sı fallop tüpünde gelişir. Fallop tüpünde ise en sık, döllenmenin gerçekleştiği ampulla kısmında görülürler. 1800 ektopik gebelik vakasını içeren bir çalışmada, yerleşim yerleri %70 ampullar, %12 istmik, %11,1 fimbrial, %3,2 ovarian, %2,4 interstisyel ve %1,3 abdominal olarak bildirilmiştir(1). Daha nadir olarak görülen diğer yerleşim yerleri ise servikal, kornual ve sezaryen skarı olarak sayılabilir.



Şekil 2.1. Ektopik gebeliğin yerleşim yerleri

[Nguyen, P.K. and E.E. Wallach. Contemporary Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. Topics in Obstetrics & Gynecology, 1997. 17(13): p. 1]

Heterotopik gebelik ise, bir intrauterin gebelik ile ektopik yerleşimli gebeliğin beraber görülmesidir. Oldukça nadirdir, sıklığı 30.000’de bir olarak tahmin edilmektedir. Ancak yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artmasıyla görülme sıklığı artmıştır(2). Yapılan bir çalışmada yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile oluşan gebeliklerin 1000’de 1.5’inde görüldüğü bildirilmiştir(3).

Bilateral ektopik gebelik insidansı ise 1/200.000 olup oldukça nadir görülmektedir(4).

Ektopik gebeliğin yönetimi yıllar içinde önemli ölçüde değişmiştir. Erken tanı koyma imkanlarının gelişmesiyle beraber tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi yerine metotreksatla medikal tedavi olmuştur. Bununla birlikte bilinmesi gereken ektopik gebeliğin mortalite oranları yüksektir. İlk trimester anne ölümlerinin önde gelen sebeplerindendir. Ve yaklaşık olarak tüm gebelikle ilişkili ölümlerin %4’ünden sorumludur(5, 6).

Ektopik gebeliğin tanısı serum kantitatif beta- insan koryonik gonadotropin (β -HCG) ölçümleri ve transvajinal ultrasonografi bulgularının kombinasyonu ile konulmaktadır.

2.2.Tarihçe

İlk ektopik gebelik vakası, MS 963 yılında islam toplumunun önemli bir cerrahı Albucasis (Eb’ul Kasım el Zehravi) tarafından belgelenmiştir. Orta çağ döneminde, gebeliği oluşturan ilişki sırasında kadın partnerin korku ve şaşırma gibi duygular yaşaması sebebiyle gebeliğin uterus dışına yerleştiği düşünülmekteydi. 16. yüzyıldan itibaren ek ektopik gebelik vakaları tanımlanmıştır. Polinus ve Cordaeus yaklaşık 28 yıl vücutta kalan bir litopedonu tanımlamışlar. 1563’te Horstius tarafından üçüncü gebeliğinden 16 yıl geçtiği bilinen bir kadının karnında fetal kalıntılar bulunmuştur. Ayrıca 1594’te Primrose tarafından ilk ikiz abdominal gebelik vakası belgelenmiştir(7).

1604 yılında Fransız doktor Jean Riolan tarafından ilk ektopik gebelik rüptürü vakası bildirilirken, 1693’te bir fahişeye yapılan otopsi sırasında rüptüre

olmamış ektopik gebelik gösterilmiştir. 1700 yılında Hollandalı cerrah Abraham Cyprianus tarafından bir kadında terme ulaşmış ölü bir fetüsün doğumu bildirilmiştir. 1708'de Duverney ilk heterotopik gebelik olgusu bildirmiş, 1731 yılında Gifford ektopik gebeliğin tanımını ayrıntılı açıklamış ve 1876 yılında Parry ve Lea ektopik gebelikteki mortalite oranlarının yüksekliğine dikkat çekmişlerdir(8).

1884 yılında Tait salpenjektomiye ektopik gebelikte yaşam kurtarıcı yöntem olarak belirtmiş ve sonrasında standart bir tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır(9). 1891 yılında Schauta cerrahi tedavi ile mortalitede %66'lardan %5,7'lere düşüş olduğunu bildirmiş, Caffier 1941 yılında 10 olgu serisinde konservatif cerrahi tedavi sonuçlarını yayınlamıştır(8). Ektopik gebelikte MTX tedavisi ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark. tarafından çoklu doz olarak kullanılmıştır(10). Ancak Stovall ve arkadaşları tarafından tek doz MTX tedavisinin daha az yan etki, daha az komplikasyon oranı olduğu saptanmış ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle en tercih edilen tedavi olarak görülmüştür(10, 11).

1960'larda yapılan gebelik testlerinde, son adet tarihinden 6 haftaya kadar sonuçlar negatif gelmekteydi. 1960'ların sonundan itibaren, β -hCG' nin beta alt birimi için hassas ve doğru bir testle birlikte ultrasonun gelişmesi ektopik gebelik tanısını daha erken dönemde koymayı sağladı. Son yıllarda ise erken tanı olanaklarının artması, endoskopik cerrahinin gelişmesi ve fertilite koruyucu yaklaşımların yaygınlaşması ile konservatif cerrahi ve medikal tedavi metotları gündeme gelmiştir.

2.3. Epidemiyolojisi Ve İnsidansı

Ektopik gebelik görülme sıklığı, son iki dekada artmış ve 1990'lı yılların başında %2 olarak bildirilmiştir . Ektopik gebelik hızındaki bu artışın nedenleri olarak şunlar gösterilir:

1. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması
2. Yüksek duyarlılıktaki tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla teşhis konulabilen hasta sayısının artması.
3. Bilinen tubal patolojinin cerrahi ile giderilmesi (salpingostomi, reanostomoz vb.).
4. Yardımla üreme tekniklerinde (YÜT) (tubal anomali insidansına bağlı), rahim içi araç (RİA) kullanımında ve tubal sterilizasyon oranlarındaki artış (12).

Ektopik gebelik, tüm yaş gruplarında, siyah ırkta beyaz ırka oranla 1,4 kat daha sık görülmektedir. Ektopik gebelikler, mevsimsel değişimlere bağlı olarak Haziran ve Aralık aylarında daha sık izlenir. Bunun nedeni net bilinmemekle birlikte, üreme davranışının mevsimsel olduğu öne sürülmekte, sıcaklık ve enlem farklılıklarına bağlı olarak çeşitlilik gösterdiği savunulmaktadır (13).

Ektopik gebeliğin tekrarlama riski, bir dış gebelik öyküsü olan kadınlarda yaklaşık %10 iken iki veya daha fazla dış gebelik öyküsü olanlarda %25 daha fazladır. Ayrıca ektopik gebelik öyküsü olan kadında sonraki intauterin gebeliğinde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, plasenta dekolmanı ve plasenta previa riski artmış olarak bildirilmiştir (14).

2.4. Etyolojisi Ve Risk Faktörleri

Ektopik gebeliğin gelişim mekanizması belirsizliğini korumakla beraber 4 olası durumdan söz edilmektedir. Bunlar; tubada anatomik obstrüksiyon, anormal konseptus, tubal motilitede anormallik ve zigotun transperitoneal migrasyonudur. Ektopik implantasyondan çoğunlukla anatomik nedenlerin, yani fallop tüpünün distorsiyonu ve obstrüksiyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ektopik gebeliklerin risk faktörlerinin bilinmesi erken tanı konulabilmesi açısından önemlidir.

YÜKSEK RİSK	ORTA RİSK
1.Geçirilmiş <u>tubal</u> cerrahi 2.Tubal sterilizasyon 3.Ektopik gebelik geçmişi 4.İn <u>utero des</u> maruziyeti 5.Rahim içi araç	1.İnfertilite 2.Geçirilmiş <u>pid</u> öyküsü
	DÜŞÜK RİSK
	1.Sigara 2.Vajinal duş 3.18 yaşından öne <u>koitus</u>

Şekil 2.2. Ektopik Gebelik Risk Faktörleri

Tubal patoloji, ektopik gebelik için yüksek risk faktörüdür. En olası neden pelvik enfeksiyonlardır. Pelvik enfeksiyonlar endosalpinks mukozasında adhezyonlar yaratarak anatomik obstrüksiyona sebep olurlar. Tubal ektopik gebelik öyküsü olan hastaların %90'ında tubal enfeksiyon bulguları izlenmiştir. Ektopik gebelik riski, geçirilen her pelvik enfeksiyon sonrası artar. Bir tubal enfeksiyon atağı sonrası ektopik gebelik riski yaklaşık %10'dur(15). Diğer nedenler konjenital anomali, endometriozis ve cerrahi olarak sayılabilir. Salpingitis isthmica nodosa fallop tüpünün divertikülüdür. Zigotun hapsolabileceği bu divertiküller hastaların %10'unda inspeksiyonla %50'sinde mikroskopik olarak saptanmıştır. Tubal endometriozis ise basit obstrüksiyona sebep olarak ektopik gebelik riskini arttırır(16).

Tubal sterilizasyon başarısızlığı, kadınların %0,13-1,3'ünde görülmektedir bunların %15-33'ü ise ektopik gebelik olarak sonuçlanmaktadır. Tubal reanostomoz ve tuboperitoneal fistül oluşumu ana nedenlerdir(17). Yapılan çalışmalarda sterilizasyon işleminin sezaryen esnasında, mini laparotomiyle veya laparoskopik olarak yapılması arasında ektopik gebelik insidansı benzer bulunmuştur(18).

Önceki ektopik gebelik öyküsü yüksek risk faktörlerindendir. Bir ektopik gebelik öyküsü olan kadınlarda ektopik gebelik riski %10 iken, iki ektopik gebelik öyküsü olanda %25'ten daha fazladır (19).

Sigara içen kadınlarda ektopik gebelik riski 3,5 kat artmıştır. Sigara cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) için risk faktörüdür ve silier fonksiyonu bozarak embriyo transportunu bozar (20). Kontrol edilebilir bir risk faktörüdür.

İlerleyen yaş ise ektopik gebelik için kontrol edilemeyen bir risk faktörüdür. En sık insidansı 35-44 yaş aralığındadır. 35 yaş üstü kadınlarda ektopik gebelik riski, genç kadınlara göre 8 kat daha fazladır. Bunun nedeni olarak yaşla birlikte kümülatif risk faktörlerine maruziyetin artması suçlanmaktadır(20). Bazıları tarafından ise bu durum, hormonal değişimler sonucu tubal motilitenin bozulmasına bağlanmaktadır (21).

Birden fazla cinsel partner varlığı ve ilk cinsel birliktelik yaşının küçüklüğü (<18yaş) ise CYBH ve koruyucu bariyer fonksiyonların yetersizliği sebebiyle ektopik gebelik riski ile ilişkilidir (12).

Düzenli vajinal duş yapan kadınlarda da ektopik gebelik görülme riskinin 1,8 kat arttığı bildirilmiştir (22). Bunun vajinal duşun pelvik enfeksiyon riskini arttırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir(23).

YÜT ile transfer başına %0,8 ve klinik gebelik başına %2,2 ektopik gebelik riski mevcuttur. İn vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan hastalarda ektopik gebelik için temel risk faktörü, tubal faktör infertilitesi ve endometriozis olmasıdır(21).

Kontrasepsiyon yöntemleri total gebelik oranlarını ve dolayısıyla ektopik gebelik oranlarını azaltır ancak gebelik olursa ektopik gebelik riskini arttıran bazı yöntemler vardır. RİA kullanan bir kadında eğer gebelik olursa bu gebeliğin ektopik gebelik olma riski, kullanmayanlara göre daha fazladır. Yapılan bir çalışmada, Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) kullanan 1000 hastada beş yılda toplam 5 gebelik görülmüştür ve oluşan gebeliklerin yarısı ektopik gebeliktir. LNG- RİA'lar, tubal gebeliği önlemede bakırlı RİA'lara göre daha az etkindir; bakırlı RİA'da başarısız olguların %17'sinde tubal gebelik izlenir. Çünkü

tüm RİA'lar implantasyonu engellerken, bakırlı RİA'lar aynı zamanda sperm ve oositler üzerinde, fagositik ve sitotoksik etkileriyle zigot oluşumunu da önlerler. RİA kullanım süresiyle mutlak tubal gebelik riski artmaz. Yalnız progesteron içeren kontraseptif haplar ise tubal motiliteyi azalttıkları için, ektopik gebelik riskinde hafif bir artışa sebep olur. Bu risk kısmen, yaşa bağlı fekundabiliteden dolayı 30 yaş altı kadınlarda 2 kat daha fazladır.(24) Kondom ve diyafram kullanımı intrauterin ve ekstrauterin gebeliğe karşı koruma sağlar ve ektopik gebeliğin görülme sıklığını etkilemez.

Cerrahi dışı, farmakolojik olarak indüklenmiş abortus öyküsü de dış gebelik riskinde artış ile ilişkilidir. Abortus sırasında yapılan antibiyotik profilaksisi, enfeksiyonu dolayısıyla inflamatuvar tubal hasarı azaltabilir (25).

Ektopik gebeliği olan hastaların anamnezinde, abdominal cerrahi öyküsü olanlar oldukça sıktır. Ancak yapılan bir çalışmada; sezaryen, over cerrahisi ve rüptüre olmamış apendektomi sonrası risk artışı gözlenmemiştir. Diğer çalışmalarda; overin kistektomi veya wedge rezeksiyonunun muhtemelen peritubal skarlaşma nedeniyle ektopik gebelik riskini arttırdığı gösterilmiştir. Rüptüre apendiksini ektopik gebelik riskini arttırdığına dair konsensus olsa da (25), bir çalışma bunu desteklememektedir(26).

2.5 Patofizyoloji

Tuba uterinada submukozal tabaka bulunmadığı için oluşan zigot epitel boyunca ilerleyip kolaylıkla kas duvarına yerleşebilir ve trofoblastın hızlı invazyonuna olanak sağlar. Hızla büyüyen trofoblastlar, altındaki kas tabakasına invaze olur, bunun sonucunda maternal kan, trofoblastlar ile komşu doku arasına dolar. Genellikle tubal lümende, bazen de lümene invaze olarak izlenen koryonik villuslar tubal gebeliğin patognomik bulgusudur. Olguların 2/3'ünde ise embriyo gros veya mikroskobik olarak izlenebilir(27). Çoğu ektopik gebelik ise, spontan regrese olur veya fimbrial uçtan peritoneal boşluğa atılır.

Çoğu ektopik gebelikte hemoperitoneum vardır fakat tubal rüptür olmadıkça kanama sadece Douglas boşluğunda sınırlı kalır. Rüptüre olmamış tubal gebelik;

tubanın düzensiz dilatasyonu ve hematosalpinkse bağlı olarak tubanın mavimsi-gri renkte olmasıyla karakterizedir. Ektopik gebelikte, endometriumda mikroskopik olarak %25-30 oranında arias-stella reaksiyonu görülür. Bu durum, ektopik gebeliğe özgün değildir. Oral kontraseptif (OKS) kullananlarda ve klomifen sitrat ile tedavi edilenlerde de görülebilir. Endometriyumdaki diğer değişiklikler: %42 desidual reaksiyon, %22 sekretuar endometrium, %12 proliferatif endometriumdur(28). Endometriumda oluşan desidua, günler ve haftalar içinde giderek parçalanarak kesik kesik, bazen de şiddetli kanamayla kendini gösterebilir.

Tubal gebelikteki anatomik lokalizasyon hasarın derecesini belirleyebilir. Yapılan bir çalışmada ampuller yerleşimli ektopik gebeliklerin yarısının lümen içerisine yerleştiği ve %85' inde kas tabakasının korunduğu görülmüştür. İstmik yerleşimli ektopik gebeliklerde hem lümen içi hem de lümen dışı yerleşim görüldüğünden tubada daha fazla hasar oluştuğu saptanmıştır (28).

2.6 Semptom Ve Klinik Bulgular

Ektopik gebeliğin en sık klinik prezentasyonu vajinal kanama ve/veya kasık ağrısıdır. Ancak bu belirti ve bulgular başka jinekolojik durumlarda da görülebilir, ektopik gebeliğe özgü değildir. Ektopik gebelikler asemptomatik olabilir.

Tubal ektopik gebeliklerde klinik bulgular, son adet tarihinden 6-8 hafta sonra ortaya çıkarken; nontubal ektopik gebeliklerde ise bulgular daha geç oluşabilir (4).

Kasık ağrısı en sık karşılaşılan bulgudur ancak patognomik değildir. Kasık ağrısı lokalize veya yaygın olabilir. Ağrı ani başlayabilir, sürekli veya aralıklı; hafif veya şiddetli olabilir. Rüptür öncesi ağrı şiddetliken, rüptür sonrası hastada biraz rahatlama olur ancak ağrısı daha yaygın hale gelir.

Ektopik gebelik ile ilişkili vajinal kanamadan önce amenore öyküsü vardır. Özellikle düzensiz mens gören hastalar bunu adet gecikmesi olarak düşünebilir. Vajinal kanama desidualize endometriumun dökülmesinden kaynaklanır.

En erken tubal rüptür istmusta (6-8 hafta) gelişir. Ampullada (8-12 hafta) ve en geç interstisyel alanda (12-16 hafta) gerçekleşir. Rüptüre olmuş hastalarda 3/4'ünde abdominal ve pelvik muayenede belirgin hassasiyet vardır ve bu hassasiyet servikal hareketlerle artar.

Olguların 1/3'ünde adneksiyal kitle görülmekle birlikte, yokluğu dış gebeliği ekarte ettirmez. Başlangıçta ektopik gebelik yumuşak ve elastik olabilir, hemoraji varlığında ise daha sert bir kitle oluşturur. Çoğunlukla hastanın ağrısı kitlenin palpasyonunu zorlaştırır. Tekrarlayan pelvik muayene iyatrojenik rüptüre sebep olabilir.

Ateş beklenen bir bulgu değildir ancak hemoperitoneuma bağlı hafif bir yükselme görülebilir. 38°C ve üzeri ateş, enfeksiyonu düşündürmelidir.

Memelerde hassasiyet artışı, emezis ve pollaküri gibi erken gebelik semptomları bazen eşlik edebilir. Östrojen, progesteron ve β -HCG seviyeleri normal gebeliğe göre daha düşük olabileceği için bu belirtiler daha az görülür (29, 30).

Diyafragma altı kan birikimi ile frenik sinirin uyarılması sonucu gelişen, nefes alma sırasında batma ve omuza vuran ağrı veya hemorajiye sekonder gelişen hipovolemiye bağlı baş dönmesi, senkop gibi vazomotor semptomlar görülebilir (31).

2.7 Tanı Yöntemleri

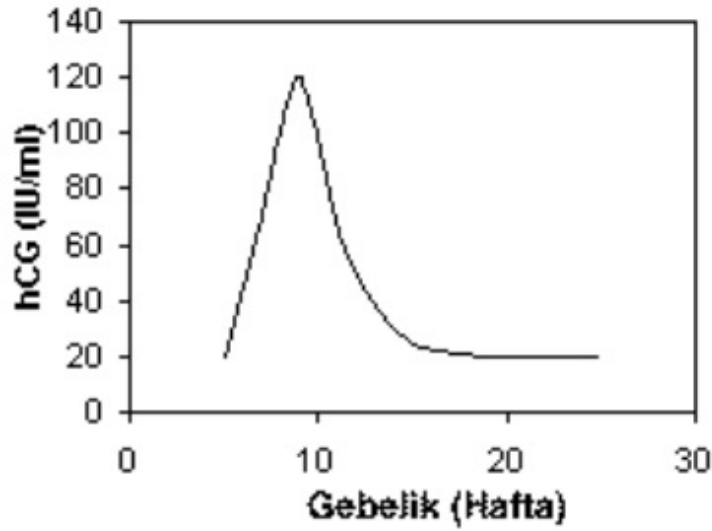
Kadınların gebelik döneminde bakım ve tedavi amacıyla daha erken başvuruları sayesinde ektopik gebeliğin tanısını rüptürden hatta semptomların başlamasından önce koymak mümkündür. Ayrıca teknolojideki gelişmeler, hızlı ve hassas β -HCG ölçümü ve risk faktörlerinin bilinmesiyle ektopik gebeliğin tanısında ciddi gelişmeler kaydedilmiştir (31).

Adet gecikmesini takiben ortaya çıkan semptom ve bulguların değerlendirilmesi, β -HCG, serum progesteron ölçümü ve yüksek çözünürlüklü transvajinal ultrasonografi tanıda kullanılmaktadır. Ayrıca endometrial küretaj, L/S

ve kuldosentez gibi cerrahi yöntemler de tanıda kullanılmaktadır. Tüm bu yöntemlere rağmen, ilk klinik muayenede ektopik gebeliğin kesin tanısı neredeyse yarı yarıyadır (31).

2.7.1 Serum β -HCG Ölçümü

β -HCG sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen glikoprotein yapıda bir hormondur. Lüteinizan hormon (LH) piki sonrası en erken 8. günde serumda saptanabilir (31). Seri serum β - HCG ölçümü, mevcut gebeliğin ektopik olup olmayacağını belirlemede yardımcı olur.



Şekil 2.3. Serum β - HCG'nin Gebelik Haftasına Göre Değişimi

İntrauterin gebeliklerde, serum β - HCG değeri son adet tarihinden sonraki 60-80. güne kadar lineer bir artış gösterir. 2. ve 3. trimestrda azalarak 100.000 ml/IU plato değerine ulaşır. Seri ölçüm yapılacak hastaların ölçümlerinin aynı laboratuarda yapılması önerilir. Çünkü ölçümlerde laboratuvarlar arasında %5-10 düzeyinde farklar olabilmektedir.

Normal intrauterin gebeliklerin çoğunda, β - HCG seviyesi yükseliş eğilimdedir. β -HCG seviyesi her 48 saatte neredeyse ikiye katlanmalıdır. 48 saat boyunca serum düzeylerinin normal olarak iki katına çıktığının gösterilmesi, fetal

canlılık tanısını destekler, ancak ektopik gebeliği dışlamaz. Ayrıca embriyo transferinden sonraki 12. günde β -hCG eşik değerlerinin klinik gebeliğin son tipini tahmin etmede yararlı olduğu belirtilmektedir. Ektopik gebelik için belirtilen eşik değer olan 91 IU/L'nin duyarlılığı %82,7, özgüllüğü ise %71,1 olarak belirtilmektedir (30).

Serum β -HCG testi son adet tarihini bilmeyen kadınlarda ultrason bulgularını desteklemek için istenir. Gebeliğin görüntülenenebileceği eşik değerler birçok klinikte 1500-2000 IU/L olarak kabul edilir. İlk serum β -HCG ölçümü eşik değerinin üzerindeyse tanı koyma ihtimali 3 kat daha fazladır ve eğer ultrasonda intrauterin gebelik görülüyorsa; ektopik gebelik, komplet abortus veya inkomplet abortus tanılarını düşündürmelidir. Eşik değerinin altında bir β -HCG ölçümüyle beraber ultrasonda intrauterin veya ekstrauterin bir gebelik görülüyorsa; tanı kesinleşinceye kadar yeri bilinmeyen gebelik tanımlanır. Çok düşük β -HCG değerlerinde bile ektopik gebelik rüptürü gelişebileceğinden hastalar yakından takip edilmelidir (32). Çoğul gebeliği olan kadınlarda β -HCG değerleri tekil gebeliği olanlara göre daha yüksek seyrettiği için 2000 IU/L olan eşik değer doğru olmayabilir (33).

2.7.2 Serum Progesteron Ölçümü

TVUS bulgularının ve β -hCG değerlerinin tanı koymada sonuçsuz kaldığı, bazı ektopik gebelik olgularında serum progesteron ölçümü yardımcı olarak kullanılmaktadır (34). Serum progesteron değeri, gebeliğin 5.-10. Haftaları arasında stabildir, o yüzden tek bir ölçüm yeterlidir (35).

Sağlıklı ve sağlıklı olmayan gebelik olgularının ayrımında serum progesteron düzeyinin doğruluk oranı oldukça yüksektir. 20 ng/ml'nin üzerindeki değerler %95'lik bir duyarlılıkla canlı intrauterin gebeliği gösterir. 5 ng/ml'nin altındaki progesteron değerleri %60 duyarlılık ve %99 özgüllük ile sağlıklı olmayan bir gebelik için gösterge kabul edilmektedir(36). Ancak ektopik gebelik veya intrauterin gebelik ayırıcı tanısında kullanılmamaktadır. Ektopik gebelik riski taşıyan hastaların belirlenmesine yardımcı olur ve klinik izlemi desteklemek için kullanılabilir.

2.7.3 Transvajinal Sonografi

Transvajinal sonografi (TVS), gebeliğin yerini belirlemede en faydalı görüntüleme testidir. Sistemik sonografik değerlendirmeye genellikle endometrial kaviteden başlanır. Endometrial kavite değerlendirilirken, intrauterin gestasyonel kese gebelikte 4,5-5. haftalar arasında izlenir. Yolk sak, 5.-6. Haftalar arasında belirirken fetal kardiyak aktivite ise 5,5-6. haftalar arasında izlenir.

Transabdominal sonografi (TAS) ile karşılaştırıldığında; TVS ile intrauterin gebelik tanısını daha erken ve çok daha düşük serum β -HCG seviyelerinde doğrulamak mümkündür. TAS kullanılarak serum β -HCG > 6500 IU/L olduğunda intrauterin kese görüntülenebileceği bildirilmektedir (37). Ancak TVS ile intrauterin gestasyonel kese; serum β -HCG seviyeleri 1000 IU/L gibi düşük değerlerde bile görüntülenebilmektedir (38).

Endometrial kavitenin değerlendirilmesinde trilaminer endometrial paternin görülmesi ektopik gebelik için tanısaldır, ancak özgüllüğü %94 iken, duyarlılığı yalnızca %38'dir (39). Endometrial kalınlık ektopik gebelikte iyi korele değildir. Bununla birlikte, endometrial kalınlık < 8 milimetre olduğunda intrauterin gebelik görülmediği izlenmiştir (40).

Ayrıca endometriyal kavite içinde sıklıkla pseudosak (yalancı gebelik kesesi) olarak adlandırılan ektopik gebeliklerin %8-26'sında izlenebilen bir sıvı birikimi de olabilir. Pseudosak, endometrial kavite arasındaki sıvı birikimidir ve kavite şekli ile uyumludur. TVS ile bunu endometriyal kavite içinde eksantrik olarak yerleşmiş hiperekoik halkası olan erken intrauterin gebelik kesesinden ayırt etmek zor değildir. Gerçek keselerle yalancı keselerin en iyi ultrasonografik ayrımı çift desidua halka işaretini görmeyele konur (41). Ancak intrauterin gebeliği tespit etmede kese içerisinde yolk sakın görülmesi çift desidua halka işaretini görmeye göre daha üstündür (42).

Ektopik gebelik tanısında TAS ve TVS karşılaştırıldığında, sırasıyla %77 ve %88'e varan duyarlılıklar göstermiştir (43).

Ektopik gebeliğin sonografik tanısı, overden ayrı adneksiya kitlenin görülmesine dayanır. Yolk sak veya embriyo içeren ekstrauterin bir gebelik kesesinin görülmesiyle kesinleştirilir (44, 45). Eğer hem intrauterin hem de ekstrauterin bir gebelik kesesi görülüyorsa yeri bilinmeyen gebelik olarak adlandırılır. Ve nihai gebelik sonucu saptanana kadar bu gebeler takip edildiğinde %7-20 ektopik gebelik teşhisi konduğu saptanmıştır (46-49).

Bazı ektopik gebelik olgularında, transvaginal doppler ile adneksiya kitlenin çevresinde tubal hale şeklinde plasental kan akımı (ateş halkası) görülebilir, fakat korpus luteum kistlerinde de aynı görüntü izlenebilir. Tubal haleyi korpus luteum kistlerinden ayırt etmek gerekir. Tubal halka ve endometrium ile karşılaştırıldığında korpus luteum kistlerinin duvarları daha az ekojendir. Kist içerisinde dantelimsi, süngerimsi veya retiküler paternin hemoraji için klasik görüntü olduğu bulunmuştur. Ayrıca korpus luteum kisti over parankiminin içerisinde yer alırken, asimetrik over ektopik gebeliği düşündürür(50).

Diğer bazı bulgular ektopik gebeliğin varlığını düşündürebilir, ancak tanısal değildir. Douglas boşluğunda anekoik veya ekojenik serbest sıvı olabilir. Douglas boşluğunda veya Morison boşluğundaki ekojenik sıvı, rüptüre ektopik gebelik veya tubal abortusa sekonder hemoperitoneumu düşündürebilir, ancak hemorajik over kisti rüptüründe de görülebilir.

Intrauterin gebeliklerde ayırıcı zon belirlenmesine rağmen ektopik gebeliklerde durum aynı değildir. β -hCG seviyesi ektopik gebeliğin büyüklüğüyle orantılı değildir. Ektopik gebelik karın boşluğunun herhangi bir yerinde olabileceğinden görememek ektopik gebeliği ekarte etmez.

2.7.4. Kuldosentez

Günümüzde çok kullanılmayan tanısal testlerden olan kuldosentez arka fornixten douglasa girilerek elde edilen aspirasyon materyalinin değerlendirilmesidir. Klinik bulgularla beraber aspire edilen materyalin içeriği incelenerek tanı konulmaya çalışılır. Tarihsel olarak kuldosentez, batin içi kanama tanısında kullanılan kolay bir başucu testi olarak düşünülmüştür. Fakat birçok

Çalışma bu yöntemin yararlı olmadığını göstermekle beraber yerini büyük oranda TVS'ye bırakmıştır. USG'de serbest sıvı görülmesi, periton içi kanamayı saptamada, kuldosentezden daha duyarlı ve daha zgldr (51).

2.7.5 Endometrial rnekleme

β -HCG seviyesi >2.000 IU/L ve anormal β -HCG paterniyle beraber intrauterin gebelik de izlenmiyorsa ektopik gebelikten şüphelenilir. Bu gebeliklere dilatasyon küretaj (D&C) yapılarak trofoblastik dokunun yokluğu ile kesin tanı konulabilir (52).

Serum fizyolojik içerisine küretaj ile elde edilen doku eklenir ve yüzdürülür. Koryonik villuslar tipik dantelsi eğrelti otu manzarası verirken desidual doku serumda yzmez. Bu metodun duyarlılığı %78,3 ve özgüllüğü %98,4 olarak bildirilmiştir (53). Ancak küretaj materyalinin yüzdürülmesi intrauterin gebeliklerin ayırt edilmesinde yeterli olmaz. Tanının histolojik olarak ya da seri β -HCG lmleri yaparak desteklenmesi gereklidir.

Küretaj sonrası bakılan β -HCG değeri %15'den fazla azalmışsa intrauterin gebeliği gösterir. Eğer β -HCG değeri küretaj sonrası 8-12 saat içerisinde %15'den fazla azalmazsa ektopik gebelik olma olasılığı yüksektir. Alınan seri β -HCG değerleri 12-24 saatte de %15' den fazla düşme göstermiyor, hatta plato çizip artıyorsa, ekstrauterin trofoblastik aktivitenin olduğu tanısı kesinleşir. MTX tedavisi verilmeden önce küretaj materyalinde trofoblastik dokunun olmadığının doğrulanması önerilmektedir ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Spontan gebelik kaybı histolojik olarak dışlanmadıka, ektopik gebeliğin olası tanısı yaklaşık %40 oranında yanlış konulur. Diğer yandan endometrial örneklemenin gereksinimi ve yöntemi, MTX tedavisinin sınırlı riskleri karşısında iyi değerlendirilmelidir. Pipelle biyopsi, kretaja alternatif olarak uygulanmış fakat, villus elde etmek için duyarlılığı (%30-60) kretaja göre daha düşüktür. Spontan abort tanısı alan kadınlardan elde edilen koryonik villuslar, olguların yalnızca %50'sinde klinik olarak belirlenebilir ve diğer %30'unu patologlar belirler. Bu nedenle, bu kadınlara %20'sinde dış gebelik hala ekarte edilememiştir (54).

β -HCG < 2000 mIU/mL iken, TVS’de uterin kavite içerisinde gebelik kesesi izlenmeyen, serum β -HCG değerleri plato çizen ve serum progesteron düzeyleri 5 ng/ml’nin altında olan hastalar da dilatasyon küretaj (D&C) için ideal hastalardır.

2.7.6 Laparoskopi

Laparoskopi, şüpheli ektopik gebelikte güvenilir bir tanı olasılığı sağlar. Ancak serum β -HCG ölçümü ve TVS kullanımı genellikle tanı için yeterli olmaktadır. Ektopik gebeliklerin çoğu histolojik olarak normal tüplerde olduğundan cerrahisiz rezolüsyona izin verilmesi tüpü ek travmadan korur ve gelecekteki fertilité ihtimalini artırır. Bu nedenle L/S kullanmadan diğer tanı kriterleriyle mümkün olduğunca ektopik gebelik tanısına ulaşılmalıdır (54).

2.8 Ektopik Gebeliğin Yönetimi

Ektopik gebelik, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durumdur. Cerrahi yönetim altın standart tedavi iken, 1980’lerde erken tanıdaki gelişmeler metotreksat ile medikal tedavinin başlamasını kolaylaştırmıştır (55). Ultrasonun erken gebeliklerde rutin kullanımı ile ektopik gebelik tanısı daha erken konulabilmekte ve çoğu vakada medikal tedavi uygulanabilmektedir. Doğru seçilmiş hastalarda medikal tedavinin genel başarı oranı yaklaşık %90’dır (56, 57). Erken ektopik gebelik veya yeri bilinmeyen gebeliklerin seçilmiş vakalarında, izlem yönetimi bir seçenektir.

2.8.1 Medikal Tedavi

Medikal tedavide günümüzde en sık kullanılan ilaç yan etkilerinin az olması, etkinliğinin yüksek olması nedeniyle metotreksattır (58). Cerrahiye üstünlüğü düşük maliyette olması, anestezi komplikasyonlarının yaşanmaması, cerrahi morbidite ve komplikasyonların olmamasıdır.

Medikal tedavi için uygun hastalar; metotreksat kontrendikasyonları olmayan, hemodinamik olarak stabil ve asemptomatik hastalardır. Metotreksatın kontrendike olduğu durumlar kesin ve göreceli olarak ikiye ayrılmıştır.

Metotreksatın kesin kontrendike olduğu durumlar:

- 1)İntrauterin gebelik
- 2)İmmün yetmezlik
- 3)Orta veya şiddetli anemi, lökopeni ve trombositopeni
- 4)metotreksata duyarlılık
- 5)aktif akciğer hastalığı
- 6)aktif peptik ülser
- 7) Klinik olarak önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu
- 8) Klinik olarak önemli böbrek fonksiyon bozukluğu
- 9)Emzirme
- 10)Rüptüre ektopik gebelik
- 11)unstable hemodinami
- 12)takibe katılamamadır.

Metotreksatın göreceli kontrendike olduğu durumlar:

- 1) Fetal kardiyak aktivite
- 2)Yüksek başlangıç hCG konsantrasyonu
- 3)Transvajinal ultrasonografi ile görüntülenen boyutu 4 cm'den büyük ektopik gebelik
- 4)Kan naklini kabul etmeyi reddetmedir.

Metotreksat, dihidrofolat redüktazın katalitik bölgesine bağlanan bir folat antagonistidir. Pürin nükleotidlerinin ve serin ve metiyonin amino asitlerinin sentezini durdurarak, DNA sentezini, onarımını ve hücre replikasyonunu engeller. Metotreksat; kemik iliği, yanak ve bağırsak mukozası, solunum epiteli, tümör hücreleri ve trofoblastik doku gibi aktif olarak çoğalan dokuları etkiler. 1956'dan beri gestasyonel trofoblastik hastalığı tedavi etmek için kullanılan sistemik metotreksat; ilk olarak 1982'de ektopik gebeliği tedavi etmek için kullanılmıştır (10).

Ektopik gebelik için intramüsküler metotreksatın haricinde önerilen alternatif tıbbi tedavi stratejileri yoktur. Oral kullanımı çalışılmış, ancak sonuç verileri azdır ve faydaların sınırlı olduğunu göstermektedir (59).

Metotreksat tedavisinde başarıyı etkileyen faktörlerden; başlangıç serum β -HCG değeri tek başına en önemli prognostik faktördür. 1.gün yani başlangıç serum β -HCG değeri <5000 olduğunda başarı oranı %96 iken, bu değer >15000 olduğunda %68 'dir(59).

Diğer bir faktör ektopik odak boyutuyla ilgili yapılan bir çalışmada 3,5 cm altı vakalarda başarı şansı %98 iken 3,5 cm üstünde %87-90 olarak bulunmuştur(60).

Fetal kalp aktivitesinin olması medikal tedavi için göreceli kontrendikasyonlardandır ve yapılan çalışmalarda başarısızlık oranının arttığı bildirilmiş olup ancak yine de tedavi başarı oranı %87 olarak bulunmuştur.

Yolk sak görülmesiyle metotreksat tedavi başarısızlığı ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan retrospektif bir çalışmada; yolk sak görülmesi tedavi başarısızlığını arttıran bir risk faktörü olarak bulunmuştur(60).

Metotreksat ile tedavi öncesi serum β -HCG düzeyi, tam kan, böbrek fonksiyon testleri (BFT), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve kan grubu mutlaka bakılmalıdır. Kan grubu dışında diğerleri, doz tekrarı planlandığında yinelenmelidir. Akciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda interstisyel pnömoni riskinden dolayı PAAC çekilmelidir. Tedavi süresince, dihidrofolat redüktaza

bağlanarak metotreksat tedavisinin etkinliğini azaltan folik asitli ilaçlar, böbrek kan akımını azaltarak ilaç atılımını azaltan NSAİ ilaçlar, karaciğer enzimlerinde artışa yol açan alkol, metotreksata bağlı dermatiti alevlendiren güneş ışığı ve rüptüre yol açabileceğinden cinsel ilişki yasaklanmalıdır.

Metotreksatın en sık yan etkileri; stomatit, konjunktivit ve geçici KCFT bozukluğudur. Kemik iliği supresyonu, mukozit, akciğer hasarı ve anafilaktik reaksiyon yalnızca 50-100 mg uygulandığında bildirilmiştir. Bu yan etkiler, tedavi gören hastaların üçte birinde görülür ve genellikle spontan geçer. Bu hastalara MTX tedavisinin yan etkilerini azaltmak ve engellemek için leukovorin (folinik asit) verilebilir.

MTX böbreklerden atılır. İntravenöz olarak uygulandıktan sonra 24 saat içinde %90'ı vücuttan değişmeden atılır.

Ektopik gebeliğin metotreksatla tedavisine 3 protokol vardır (Tablo2)

1)Tek doz protokolü (61)

2) İki doz protokolü (62)

3)Çoklu doz protokolü (63)

Tablo 2.1. Ektopik gebelik MTX tedavi protokolleri

Tedavi günü	Tek doz protokolü	İki doz protokolü	Çoklu doz protokolü
1	Serum β -HCG ölçülür. 50 mg/m ² MTX IM uygulanır.	Serum β -HCG ölçülür. 50 mg/m ² MTX IM uygulanır.	Serum β -HCG ölçülür. 1 mg/kg MTX IM uygulanır
2			Lökoverin 0,1 mg/kg IM
	-		Serum β -HCG bakılır. 1. günden 3. güne ≤ 15 düşüş olursa 2. doz MTX verilir. ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip
4	Serum β -HCG bakılır.	Serum β -HCG bakılır. 2. doz MTX verilir.	Lökoverin 0,1 mg/kg IM
5			Serum β -HCG bakılır. 3. günden 5. güne ≤ 15 düşüş olursa 3. doz MTX verilir. ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip
6			Lökoverin 0,1 mg/kg IM
7	Serum β -HCG bakılır. 4. Günden 7. Güne ≤ 15 düşüş olursa 2. Doz MTX verilir. 4. Günden 7. Güne ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip	Serum β -HCG bakılır. 4. Günden 7. Güne ≤ 15 düşüş olursa 3. Doz MTX verilir. 4. Günden 7. Güne ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip	Serum β -HCG bakılır. 3. günden 5. güne ≤ 15 düşüş olursa 4. doz MTX verilir. ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip
8	-	-	Lökoverin 0,1 mg/kg IM
11		Serum β -HCG bakılır. 7. Günden 11. Güne ≤ 15 düşüş olursa 4. Doz MTX verilir. 7. günden 11. güne ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip	
14	Serum β -HCG bakılır. 7. Günden 14. Güne ≤ 15 düşüş olursa ek doz MTX verilir. 4. Günden 7. Güne ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip	Serum β -HCG bakılır. 11. Günden 14. Güne < 15 düşüş olursa cerrahi tedavi düşünülür. 11. günden 14. güne ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip	Serum β -HCG bakılır. 7. günden 14. güne < 15 düşüş olursa 5. doz MTX 1mg/kg verilir. ≥ 15 düşüş olursa, haftalık olarak takip
15			
21	Serum β -HCG bakılır. 3 doz verildiyse ve 14. günden 21. güne < 15 düşüş varsa cerrahi tedavi düşünülür.		

Tek doz rejimi, üç rejimin en basitidir; ancak hastaların dörtte birine kadar olan kısmında rezolüsyon sağlamak için ek bir doz gerekebilir(56, 64). İki doz rejimi, ilk olarak 2007'de çoklu doz protokolünün etkinliğini tek doz rejiminin

olumlu yan etki profiliyle birleştirmek amacıyla önerilmiştir(56). İki doz rejimi, tek doz rejimiyle aynı β -HCG izleme planına sahiptir, ancak tedavinin 4. gününde ikinci bir metotreksat dozu uygulanır. Çoklu doz metotreksat rejimi, metotreksatın olumsuz etkilerini en aza indirmek için kurtarma dozu olarak verilen metotreksat ve folinik asidin dönüşümlü olarak uygulanmasıyla 8 güne kadar tedaviyi içerir.

Gözlemsel çalışmalarda ektopik gebeliğin sistemik metotreksatla tedavi başarısı yaklaşık %70 ile %95 arasında değişmektedir(56). Ektopik gebeliğin rezolüsyonu, kullanılan metotreksat tedavi rejimine ve başlangıç β -HCG düzeyine bağlı olabilir. Ektopik gebeliğin yönetimi için optimal metotreksat rejimi konusunda literatürde net bir fikir birliği yoktur. Metotreksat protokolünün seçimine, başlangıç β -HCG düzeyi ve her yaklaşımın yararları ve riskleri hakkında hastayla yapılan görüşme rehberlik etmelidir. Genel olarak, başlangıç β -HCG düzeyi nispeten düşük veya β -HCG değerlerinde plato olan hastalar için tek doz protokolü en uygun olabilir ve özellikle başlangıç β -HCG değeri yüksek olanlarda tek doz rejimine alternatif olarak iki doz rejimi düşünülebilir.

Tek doz ile çoklu doz metotreksat protokollerini karşılaştıran gözlemsel çalışmalarda; çoklu doz rejiminin daha etkili olduğu, tek doz rejiminde daha az yan etki profili izlendiği bulunmuştur(56). Daha yakın tarihli randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesinde tek doz ve çoklu doz protokollerin benzer başarı oranlarına sahip olduğu, çoklu doz rejiminde artmış yan etki riski olduğu izlenmiştir(65).

Metotreksatın yan etkileri doza ve tedavi süresine bağlıdır. Hızla bölünen dokulara etki ettiğinden gastrointestinal sistem üzerine etki ederek bulantı, kusma ve ishale sebep olabilir. Metotreksat uygulanmasından 2-3 gün sonra, muhtemelen ilacın sitotoksik etkisi nedeniyle, karın ağrısı olması beklenebilir. Bu durum meydana geldiğinde rüptür şüphesi dışlandıktan sonra hemoglobin düzeyi ve TVS ile serbest sıvı takibi yapılarak yönetilebilir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi daha nadir görülen yan etkidir, metotreksat kesildikten sonra düzelmesi beklenir(66)

1) Tek doz protokolü

Tubal ektopik gebeliklerde genellikle tek doz tedavi rejimi tercih edilir. Çünkü yapılan çalışmalarda tek doz ve çoklu doz prokollerinin rezolüsyon oranları benzer bulunmuş olup yaklaşık %90 civarındır(67). Ayrıca tek doz tedavi daha az hospitalizasyon gerektirir ve folinik asit vermeyi gerektirmez.

Tedavinin 1. gününde hastanın başlangıç serum β -HCG düzeyi ölçülür ve vücut yüzey alanı (VYA) hesaplanır. Metotreksat 50 mg/m² olacak şekilde intramuskuler (IM) olarak uygulanır. Daha sonra 4.gün ve 7.günlerde serum β -HCG düzeylerine bakılır. 7. gün bakılan serum β -HCG değerinde, 4. güne göre %15 ve üzerinde düşme olursa tedavi başarılı olarak kabul edilir ve haftalık serum β -HCG düzeyi takibi yapılır. Hastalar, β -HCG değeri negatifleşene kadar takip edilir. Rezolüsyon süresi ortalama 36 gündür; ancak 109 güne kadar uzayabilir.

Eğer 7. günde serum β -HCG düzeyi 4. güne göre %15 ten daha az azalmışsa; hastaya 2. doz 50 mg/m² metotreksat IM yapılır. Metotreksat tedavisinin 4. ve 7. günlerinde bakılan serum β -HCG de anlamlı düşme olmazsa cerrahi tedavi düşünülebilir.

2) İki doz protokolü

Tek doz protokolü ile benzer başarı oranlarına sahiptir. Tek doz ve çift doz tedavi protokollerinin karşılaştırıldığı üç randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesi ve metaanalizi sonucunda benzer başarılı rezolüsyon oranları bulunmuştur(65). Bu üç çalışmanın ikisinde yüksek β -HCG seviyelerine sahip olan hastalarda ise çift doz rejiminin başarı oranları daha yüksek izlenmiştir(68). Tedavi öncesi β -HCG düzeyi 3600-5500 mIU/ml ve ektopik odak çapı 2.7-3.5 cm olan kişilerde çift doz protokolü tavsiye edilmektedir(65).

1. gün serum β -HCG düzeyi bakılır, 50 mg/m² metotreksat intramuskuler olarak yapılır. 4. gün tekrar serum β -HCG değeri görülür ve 50 mg/m² metotreksat intramuskuler olarak uygulanır. 7. günde hastanın serum β -HCG değerine bakılır. Tedavi sonrası 4. ve 7.gün β -HCG değerleri değerlendirilir.

-Eğer düşüş %15 ve üzerindeyse haftalık olarak β -HCG bakılarak negatifleşinceye kadar takip edilir.

-Eğer düşüş %15'ten az ise; 7. günde tekrar 50mg/m² metotreksat intramuskuler uygulanır. 10. günde β -HCG bakılır.

-Eğer 10. gün β -HCG değerinde, 7. güne göre %15 ve daha fazla düşme olmuşsa haftalık olarak takibe alınır.

- β -HCG %15'ten daha az düşmüşse, 10. günde tekrar 50 mg/m² metotreksat intramuskuler uygulanır. 13. günde β -HCG bakılır. 4 dozdan sonra β -HCG azalmamış olursa cerrahi tedavi düşünülebilir.

3)Tekrarlayan doz tedavi protokolü (çoklu doz)

1., 3., 5., ve 7. günlerde 1 mg/kg intramuskuler metotreksat uygulanırken 2., 4., 6. ve 8. günlerde dönüşümlü olarak 0,1 mg/kg folinik asit verilir. Metotreksat verilen günlerde β -HCG değerlerine bakılır. β -HCG seviyesi önceki ölçüme göre %15 ve üzeri bir değerde düşüş olana kadar devam edilir. Düşüş %15'ten fazlaysa haftalık takibe alınır. 4 dozdan sonra β -HCG azalmazsa cerrahi tedavi düşünülebilir.

Gözlemsel çalışmalarda çoklu doz protokolü uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek başarı ve yan etki olduğu izlenmiştir(56).

2.8.2. Tedavi Sonrası İzlem

Metotreksat uygulandıktan sonra hastalar β -HCG değerleri negatifleşene kadar haftalık takip edilir. Yakın izlem, trofoblastik aktivitenin yok olduğunu garanti etmek ve persistan ektopik gebelik olasılığını ekarte etmek için gereklidir.

Ektopik gebelikte metotreksat tedavisinden ne kadar zaman sonra gebe kalınması ile ilgili bir çalışma yoktur. Bununla birlikte retrospektif bir çalışmada, metotreksat sonrası ilk 180 gün içinde sikluslardaki oosit sayısının daha sonraki günlerde görülen oosit sayısına göre daha düşük sayıda olduğu izlenmiştir.

Toksikoloji, 4-6 aylık beklemei önerir. Metotreksat birkaç ay karaciğer ve böbrekte depolanabilir. Kadınlara genelde 3 ay boyunca korunmaları önerilir. Öte yandan, daha erken gebelik isteyenlerde teratojenik riski olduğuna dair bir kanıt yoktur. Bu popölasyondaki kadınlar, günlük folik asit tedavisi almalıdır(69).

2.8.3. Cerrahi Tedavi

Medikal tedavinin başarı ihtimalinin düşük olduğu ya da başarısız olduğu durumlarda cerrahi tercih edilir. Ektopik gebelikte cerrahi tedavi kür sağlar. Hasta hemodinamik olarak stabilse daha az operasyon süresi, daha az intraoperatif kan kaybı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha düşük maliyet, daha az analjezik gereksinimi ve daha az adezyon oluşumu gibi birçok avantajı nedeniyle laparoskopik yaklaşım laparotomiye tercih edilir(70).

Hastanın hemodinamisinin stabil olmadığı masif hemoperitonyumu olan tubal ektopik gebelik rüptürü vakaları cerrahi deneyim arttıkça laparoskopi ile de güvenli bir şekilde tedavi edilebileceği bildirilmiştir(71). Hipovolemik olgularda laparoskopinin pnömoperitonyum ile ilişkili azalmış venöz dönüş ve kardiyak outputun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Cerrahi öncesinde hastayla fertilite beklentisi hakkında konuşmak gerekir. Eğer hastanın fertilite arzusu yoksa; etkilenmiş tüpe salpenjektomi yapılırken etkilenmemiş tüpe de sterilizasyon amaçlı ligasyon veya salpenjektomi işlemi yapılabilir.

Cerrahi seçenekler arasında konservatif (tüp koruyucu) ve radikal yaklaşımlar bulunmaktadır.

1) Konservatif yaklaşım:

Salpingostomi: Kontralateral tüpte hasar varsa, fertilite arzusu mevcutsa rüptüre olmamış ektopik gebelikte konservatif bir seçenektir. Tüpün antimezenterik kısmından 10-15 mm lineer bir kesi yapılır. Gebelik materyalleri genellikle kendiliğinden dışarı çıkar. Ya da yüksek basınçlı irrigasyon kullanılarak trofoblastik doku tamamen çıkarılır(72). Küçük kanama odakları iğne uçlu

elektrokoter ile kontrol altına alınır ve kesi yeri suture edilmeden sekonder iyileşmeye bırakılır. İşlem esnasında ektopik gebelik ürününün tamamen çıkartıldığından emin olmak gerekir. Yanıtı değerlendirmek için β -HCG ile takip edilir. Rezolüsyon süresi ortalama 20 gündür.

Salpingotomi: Salpingostomiden tek farkı insizyonun tek tek geç emilebilen suturla kapatılmasıdır. Dokunun suture edilmesi prognostik açıdan fark yaratmadığı bildirilmiştir(73). Tubanın distal 1/3 üne yerleşmiş, 2 cm'den büyük rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanır.

Milking (sağma) yöntemi: Fallop tüpüne insizyon yapılmadan gebelik materyalinin sağılarak fimbrial uçtan çıkartılmasıdır.

Segmental Rezeksiyon ve Tubal Reanastomoz: Rüptüre isthmik ve ampuller gebeliklerde tercih edilen bir yöntemdir. Ektopik gebelik materyali tamamen çıkarıldıktan sonra mikrocerrahi yöntemleri ile tüp uçlarının birleştirilir. Skar oluşumu ve lümen darlığı diğer konservatif girişimlere göre daha azdır.

2) Radikal yaklaşım:

En sık salpenjektomi yapılmaktadır. Salpenjektomi; fertilite beklentisinin olmaması, hemodinaminin unstabil olması, ciddi tubal hasar olması, konservatif cerrahi yapılan hastada kanamanın durmaması gibi durumlarda yapılabilir(74).

Yapılan büyük randomize kontrollü çalışmalarda; kontralateral tüpte hasar bulunmayan hastalarda salpingostomi veya salpenjektomi seçilmesinin cerrahi sonrasında spontan gebelik oranları bakımından benzer sonuçlar verdiği izlenmiştir(75, 76).

2.8.4. Bekleme Tedavisi

Bazı ektopik gebelikler medikal veya cerrahi tedavi gerekmeksizin tubal abort veya spontan rezolüsyon yoluyla kendi kendine geriler(77, 78). Ektopik gebeliğin bekleme tedavisiyle yönetiminde hasta seçimi, bekleme yönteminin

etkinliği ve güvenliği, medikolegal durumlar hakkında belirsizlik mevcut olduğu için bu tedavi yöntemi daha nadir tercih edilmektedir.

Hangi hastaların başarılı olarak spontan gerileyeceği veya neden bunların gerilediği bilinmemektedir. Ancak başlangıç β -hCG'si 175mIU/ml'nin altında olan vakalarda %96 oranında spontan rezolüsyon bildirilmiştir(79). Başlangıç β -hCG >2000 mIU/ml olan hastaların %93,3'ünde bekleme yöntemi başarısız olmuştur(80).

Bu hastalar seri β -hCG ölçümleriyle takip edilmelidir. Eğer β -hCG plato izerse, artarsa veya hastada abdominal ağrı ya da tubal rüptür bulguları ortaya çıkarsa aktif tedaviye geçilmelidir(81).

2.9 Nontubal Ektopik Gebelikler

2.9.1 İnterstisyel Gebelik

Muskuler uterus duvarı içine uzanan proksimal tubal segmente yerleşen gebelikler olarak tanımlanır. Bazen kornual gebelik olarak da adlandırılır, ancak bu yanlış bir tanımlamadır. Çünkü kornual gebelikler müllerian anomalili uterus rudimente hornunda gelişen gebeliklerdir(82).

Tüm ektopik gebeliklerin %2,4'n oluşturur. Risk faktörleri tubal gebeliklerle benzerdir, ancak aynı taraf geçirilmiş salpenjektomi öyküsü interstisyel gebelik için özellikle risk taşımaktadır(83).

Diğer tubal gebeliklere nazaran daha geç rüptür olurlar. Çünkü tubanınin interstisyel kısmını çevreleyen myometrium daha esnektir. Uterin ve ovarian arterlere yakın olması nedeniyle ciddi kanamalara sebep olabileceğinden daha yüksek mortaliteye sahiptirler(84).

Tanısı günümüzde transvajinal ultrason ve β -HCG lm ile erken konabilir ancak zorlayıcıdır. Çünkü müllerian anomalili uteruslarda eksantrik yerleşimli intrauterin gebeliklerle sonografik olarak benzer görünüme sahiptir. Ayırıcı tanı için; uterusun boş izlenmesi, gebelik kesesinin endometriumdan ayrı

izlenmesi ve uterin kavitenin en lateral kısmından >1 cm uzakta izlenmesi, keseyi çevreleyen myometrial tabakanın ince 5 mm altında olması kullanılır.

Cerrahi yönetimde; laparotomi veya laparoskopi ile kornual rezeksiyon ya da kornuostomi yapılabilir. Kornual rezeksiyonda gebeliği çevreleyen myometrium ve aynı taraflı fallop tüpü bütün olarak çıkarılır. Alternati olarak kornuostomi, kornun insizyonundan sonra vakum veya cerrahi aletlerle gebeliğin çıkarılmasını içerir. Postoperatif dönemde trofoblast kalıntısını dışlamak için β -HCG ile takip edilmelidir. Erken tanı durumunda; medikal yönetim, metotreksat tedavisi kullanılabilir. Laparoskopi veya ultrason eşliğinde transservikal vakumlama yapılabilir(82).

Medikal veya cerrahi tedavi sonrası, intrauterin gebelik durumunda rüptür riski belirsiz olduğu için bu hastalara elektif sezaryen ile doğum önerilebilir.

Anguler gebelikler, intertisyel gebelikten farklı olarak gebelik kesesinin uterotubal bileşkenin medialine yerleşmesiyle meydana gelen intrauterin gebeliklerdir. Anguler gebeliklerde round ligament yukarı ve dışarıya doğru uzanım gösterirken, interstisyel tubal gebelikte değişim olmamaktadır. Bu ayrım önemlidir çünkü anguler gebelikler miada kadar ulaşabilir.

2.9.2. Sezaryen Skar Gebeliği

Gebeliğin, önceki sezaryen skarının myometriumuna implante olması olarak tanımlanır. Görülme sıklığı 1/2000 dir(85). Patogenenezi plasenta akreataya benzer ve ciddi kanama açısından benzer risk taşımaktadır(86). İnsidans artışının, sezaryen doğumun artışıyla ilişkili olup olmadığı ya da uterusun çift kat veya tek kat dikilmesi ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Ağrı ve kanama ile erken bulgu verebilir ancak hastaların %40'ı asemptomatiktir. Tanı ultrasonografi ile koyulur.(85)Servikoistmik gebelikte ayrımı zor yapılmaktadır. Bunun için 4 adet tanı kriteri mevcuttur:

- 1.Endometriyal kavite boş olmalı.
- 2.Servikal kanal boş olmalı.
3. Uterus isthmus kısmında kese izlenmeli.
- 4.Mesane ile gebelik kesesi arasında myometrial doku izlenmemelidir.

Standart bir tedavisi yoktur, çeşitli seçenekler mevcuttur. İzlem tercih edilen hastalarda canlı doğum oranları %57 olarak bildirilmiştir(87) Ancak uterin rüptür ve plasenta akreata gibi riskler mevcuttur. Sterilizasyon istemi olan hastalarda histerektomi ilk seçenek olarak düşünülebilir. Kontrol edilemeyen kanama durumunda da histerektomi yapılabilir. Fertilite koruyucu seçenekler arasında , tek başına veya konservatif cerrahi ile birlikte sistemik veya lokal metotreksat enjeksiyonunu içerir. Cerrahi prosedürler; ultrasonografi eşliğinde vakum küretaj, histeroskopik rezeksiyon ve abdominal veya vajinal yolla isthmik rezeksiyondur.

2.9.3 Servikal Gebelik

Nadir görülür. Servikal gebeliklerin risk faktörleri geçirilmiş D/C ve YÜT olarak gösterilebilir(88). Trofoblastlar servikal kanalı penetre edip kan damarlarına ulaşır ciddi kanamalara sebep olabilir. Servikal gebeliğe sahip kadınların %90'ında ağrısız vajinal kanama eşlik etmekteyken, 1/3'üne masif kanama eşlik edebilir(89).

Tanı kriterleri:

- 1.Amenore sonrası ağrının eşlik etmediği vajinal kanama
- 2.Gebelik materyalinin tamamen endoservikal kanala yerleşmiş olması
- 3.Fundustan daha yumuşak ve büyük serviks (kum saati görünümü)
- 4.Kapalı veya kısmen açık internal os
5. FKA'nın internal servikal os altında olması

6. Transvajinal proba basınç uygulandığında gestasyonel kesenin hareket etmemesidir.

Cerrahi tedavide morbidite riski yüksektir bu nedenle tanı esnasında ciddi kanama yoksa, genellikle metotreksatla medikal tedavi tercih edilir. Kanama varsa, 26 nolu foley katater servikal kanala yerleştirilerek balonu 30 cc'ye kadar şişirilir ve kaviteden drenaj izlenir. Balon, 24-48 saat yerinde bırakılır ve birkaç gün sonra yavaşça çekilir(90).

2.9.4. Abdominal Gebelik

Nadir rastlanan ektopik gebeliklerdendir. Maternal mortalite oranı tubal ektopik gebeliklere göre 8 kat daha fazladır(91). Döllenen zigotun tubayı geçerek peritoneal kavitede implantasyonu ya da çoğunlukla erken tubal rüptür veya abortu takiben reimplantasyonla oluştuğu düşünülmektedir. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Tanısı zor olabilir, çünkü semptom olmayabilir. Klinik olarak anormal fetal pozisyon ve yer değiştirmiş serviks palpe edilebilir. Oligohidroamniyoz sıkıtır ancak spesifik değildir. Yönetimi gestasyonel yaşa bağlıdır. Konservatif tedavi ani kanama riski nedeniyle maternal risk taşımaktadır.

Term abdominal gebeliklere ait yayınlar vardır. Bu vakalarda genellikle büyüme geriliği, bası deformiteleri, yüz ve ekstremiteler ve fetal pulmoner hipoplaziye bağlı olarak perinatal mortalite ve morbidite yüksektir. Konjenital anomali %20-40 arasındadır(92, 93).

Tedavi cerrahidir. Cerrahi sırasında plasentanın vasküler desteği bulunup bağlanırsa plasenta çıkarılabilir. Fakat bu şekilde de kanama olabileceğinden dolayı plasentayı yerinde bırakıp 24-48 saat sonra çıkarılması önerilir. Anjiyografik arter embolizasyonu uygulanabilir. Vasküler desteğin yeri bulunamazsa kordon plasentaya yakın yerden bağlanır ve plasenta yerinde bırakılır. Plasental involüsyon seri ultrasonografi ve β -hCG seviyesi ile takip edilir. Plasenta yerinde bırakıldığı için barsak obstruksiyonu, fistül oluşumu ve dejenere doku nedeniyle sepsis gelişebilir. Abdominal gebelik tedavisinde metotreksat uygulaması hızlı doku nekrozu nedeniyle enfeksiyon ve sepsis riskine yol açabilir (94).

2.9.5. Ovaryen Gebelik

Zigotun overde ektopik implantasyonu sonucu oluşur. Spielberg tarafından 1878’de 4 tanı kriteri tanımlanmıştır:

- 1.Aynı taraf tubanın overden ayrı ve sağlam olarak izlenmesi
- 2.Dış gebeliğin over yerleşimli olması
- 3.Uterooveryan ligament ile uterusla bağlantılı olması
- 4.Ovaryen dokuda plasentanın histolojik olarak görüntülenmesidir.

Risk faktörleri tubal gebeliklerle benzerdir ancak YÜT veya RİA başarısızlığı ovaryen gebelikler için orantısız olarak ilişkilidir(95).

Over büyüyen gebeliğe tubal gebelikten daha iyi uyumlu olsa da erken rüptür riski mevcuttur(96).

Yapılan bir derlemede cerrahi yapılmadan tanı koyulamayacağı çünkü birçok olguda tubal gebelik varsayıldığı bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi sırasında da erken ovaryen gebelikler hemorajik korpus luteum olarak değerlendirilebilir(97).

Ovaryen gebeliklerin klasik yönetimi cerrahidir. Küçük lezyonlar kama rezeksiyon veya kistektomi ile tedavi edilebilirken; büyük lezyonlar ooforektomi gerektirebilir(98). Konservatif cerrahi yapılan hastalarda persistan trofoblastı dışlamak için β -HCG seviyeleri takip edilmelidir.

2.9.6. Heterotopik Gebelik

Hem intrauterin hem de bir dış gebeliğin birlikte görülmesidir. İnsidansı 1/30.000 dir. YÜT ile heterotopik gebelik görülme sıklığı artmıştır. YÜT gebeliklerinde insidansı 1/100’dür(99). Heterotopik gebeliklerde metotreksat ile tedavi kontrendikedir. Cerrahi tedavi uygulanır.

2.10. Ektopik Gebeliğin Seyri

Ektopik gebeliğin klasik klinik seyrinin haricinde bazı klinik tablolar da gelişebilir.

2.10.1. Persiste Ektopik Gebelik

Hastaya organ koruyucu cerrahi (salpingostomi, milking) işlemi yapıldıktan sonra eğer trofoblast dokusu kalmışsa persiste ektopik gebelik oluşur. Konservatif cerrahinin kullanımının artmasıyla insidansı artmıştır. Cerrahi işlem sonrası β -HCG seviyesi genellikle hızla düşer. Eğer postoperatif β -HCG artıyor veya plato çiziyorsa persistan ektopik gebelikten şüphelenilir. Bu durumda ek medikal veya cerrahi tedavi gerekir. Tubal rüptür düşünülüyorsa standart tedavi 50mg/m² tek doz metotreksattır. Rüptür veya kanama durumunda cerrahi tedavi gerekir.

2.10.2. Kronik Ektopik Gebelik

Konservatif tedavide ektopik gebelik materyalinin tamamen rezorbe olmaması sonucu ortaya çıkar. Koryonik villusların persiste olmasıyla, tüp duvarı içine kanama ve yavaş gelişen distansiyon vardır fakat rüptür gelişmez.

Hastaların çoğunda, semptomatik olan pelvik kitle vardır. β -HCG düzeyi sıklıkla düşüktür ama negatif de olabilir. Kronik ektopik gebelik salpenjektomi yapılarak tedavi edilir.

Ektopik gebeliklerde tek doz metotreksat tedavisi başarısının öngörülebilmesi ve başarısızlık oranlarını azaltmak için birçok değişken tanımlanmıştır. Metotreksat ile tedavinin 1. gününde bakılan β -HCG değerleri yüksek olanlarda tedavi başarısızlığının yüksek olduğu, ince bir endometriumun ise başarılı tedavi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (100, 101).

Ancak günümüzde ektopik gebelikte metotreksat tedavisinin terapötik başarısının ideal belirleyicileri henüz tanımlanmamıştır. Tedaviden önceki 48 saatlik dönemde β -HCG düzeyinde artışın, ektopik trofoblastik dokunun invazyon derecesiyle ilişkili olduğu, tedaviye yanıtın dinamik bir değerlendirilmesini

sağlayacağı varsayılmıştır. Ayrıca tedaviden 48 saat önce bakılan serum β -HCG rutinin bir parçası olup ek masraf ve zaman gerektirmemektedir.

Nguyen ve ark., ektopik gebeliğin tek doz metotreksat ile tedavisinden sonra 4. gün serum β -HCG değerleri düşen hastaların başka bir tedaviye ihtiyaç duymadan %100 gibi kayda değer bir tedavi başarı oranına sahip olduklarına dair bir gözlem bildirmiştir. Bununla birlikte, serum β -HCG değerleri 4. gün yükselen olguların tedavi başarısı yalnızca %62'dir (67). Bu nedenle, çalışmamızda tedaviden 48 saat önceki β -HCG düzeyindeki artış yüzdesine ve tedavinin 4. Günündeki β -HCG değişimine bakarak tedavinin terapötik başarısının ek öngörücü değişkenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Tarih:08.06.2022 Etik Kurul Karar No:KAEEK-401).

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine, 01/01/2017-01/05/2022 tarihleri arasında tubal ektopik gebelik tanısıyla interne edilen ve MTX tedavisi uygulanan hasta dosyaları incelendi. Rüptüre ektopik gebelik tanısı nedeniyle cerrahiye alınan hastalar, MTX tedavisini kabul etmeyen hastalar, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve böbrek fonksiyon testleri (BFT) bozukluğu nedeniyle MTX tedavisine uygun olmayan, bilgileri kayıtlarda eksik gözlenen, tedaviden 48 saat önceki β -HCG değeri bilinmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İncelenen dosyalardan hastalarla ilgili; hastanın yaşı, gravida ve paritesi, eğitim durumu, sigara kullanımı, geçirilmiş ektopik gebelik cerrahisi ve/veya MTX tedavisi öyküsü, son adet tarihi, ultrasonografik ektopik odak boyutu, endometriyal kalınlık bulguları, rahim içi araç (RİA) varlığı tarandı. Ayrıca tedaviden 48 saat önceki ve MTX tedavisi uygulamadan hemen önce ölçülen β -HCG değeri (tedavi protokolünde 1.gün β -HCG değeri olarak kaydedildi), tedavinin 4. ve 7. günü ölçülen β -HCG değeri not edildi.

Kriterlere uyan toplam 97 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 97 hasta MTX tedavisi başarılı grup (n=76) ve başarısız grup (n=21) olmak üzere ikiye ayrıldı. Tedavi başarısız grup, 2. doz MTX verilen ve/veya tek doz MTX tedavisi sonrası cerrahi uygulanan olgular olarak belirlenmiştir. Tedavi başarılı grup ise tek doz MTX tedavisi ile kür olan hastalar olarak belirlendi. Veriler hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve hastaların medikal kayıtlarından elde edildi.

β -hCG pozitifliği ile beraber intrauterin kese görülmeyen ve TVS'de tubal ektopik odak görülen hastalara tubal ektopik gebelik tanısı konmuştur. Çalışmamızda karaciğer ve renal fonksiyon testleri normal, hemodinamik olarak

stabil, MTX tedavisi için kontrendikasyon bulunmayan ve MTX tedavisi için bilgilendirilmiş onam veren hastalara medikal MTX tedavisi uygulanmıştır.

Medikal tedavi, intramusküler olarak 50 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Seçilen bu hastalarda β -hCG ölçümü tedavinin 4. ve 7. günlerinde tekrarlanmış olarak izlenmiştir ve 4. ve 7. günler arası %15'ten az düşme olan hastalara 2. doz MTX ve/veya cerrahi uygulanmıştır. Başarısız medikal tedavinin tanımı, 2. doz MTX verilen ve/veya tek doz MTX tedavisi sonrası cerrahi uygulanan olgular olarak belirlenmiştir. β -hCG değerleri negatif (<5 mIU/mL) olana kadar hastalar takip edilmiştir. Tedaviden 48 saat önceki ve tedavi başlangıcındaki β -hCG değeri mevcut olan hastaların β -hCG değerleri karşılaştırıldı. Tedavi başarısız ve tedavi başarılı grupta; tedavi öncesi β -hCG değeri ortalama $\pm$ (SD) olarak gruplar arasında incelendi. Ayrıca tedavi öncesi 48 saatte β -hCG değerlerinde artışın yüzde olarak tedavi başarısını öngörmedeki rolü araştırıldı. Bununla beraber tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplarda 4.gündeki β -hCG değişim yüzdesinin tedavi başarısını öngörmede yeri değerlendirildi.

İstatiksel analizler için SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Çalışmada başarı durumlarının hastaların özelliklerine göre oransal kıyaslamaları için χ^2 (Ki-kare) analizi ve düzeltmelerinde Fisher testi uygulanmıştır. Çalışmada başarı durumlarının hastaların ölçümleri ile kıyaslamaları için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Hastaların başarı durumlarına etki eden risk faktörlerin incelenmesinde Lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Risk faktörleri için Odds oranları, %95 GA aralıkları hesaplanmıştır. Ayrıca tedavi öncesi 48 saatteki β -HCG değişim yüzdesi ve 1.-4. gün arası β -HCG değişim yüzdesi değişimleri için tahminleme yöntemi için ROC analizi yapılmış, kesim noktaları belirlenmiştir. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir($\alpha=0,05$).

4. BULGULAR

Çalışmamız 01/01/2017-01/05/2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yaşları 20 ile 43 arasında değişmekte olup, ortalama $32,06 \pm 5,64$ yaş olan toplam 97 hasta ile yapılmıştır (Tablo 3).

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n	%
Eğitim	İlkokul	33	34,0%
	Lise	33	34,0%
	Üniversite	31	32,0%
Sigara Kullanımı	Var	20	20,6%
	Yok	77	79,4%
Metotreksat Öyküsü	Var	12	10,3%
	Yok	85	89,7%
Ektopik Gebelik Operasyon Öyküsü	Var	11	11,3%
	Yok	86	88,7%
RİA	Var	2	1,6%
	Yok	95	98,4%
Parite	0	43	44,3%
	1	28	28,9%
	2	18	18,6%
	3	7	7,2%
	4	1	1,0%
Tek doz tedavi başarısı	Başarılı	76	78,4%
	Başarısız	21	21,6%

Olguların eğitim durumlarının; %34'ünün (n=33) ilkokul, %34'ünün (n=33) lise, %32'sinin (n=31) üniversite düzeyinde olduğu izlenmiştir (Tablo2).

Olguların %44,3'ünün (n=43) 0 paritesi, %28,9'unun (n=28) 1 paritesi, %18,6'sının (n=18) 2 paritesi, %7,2'sinin (n=7) 3 paritesi, %1'inin (n=1) ise 4 paritesi olduğu gözlenmiştir (Tablo2).

Olguların %12,4'ünün (n=12) daha önce dış gebelik öyküsü nedenli MTX tedavisi aldığı, %11,3'ünün (n=11) ise dış gebelik öyküsü nedenli operasyon geçirdiği kaydedilmiştir (Tablo 2).

Olguların %20,6'sının (n=20) sigara kullanmadığı, %79,4'ünün (n=77) ise sigara kullandığı izlenmiştir (Tablo 2).

Olguların %1,6'sında (n=2) kavitede RİA izlenmiştir (Tablo2).

Hastaların %21,6'sı (n=21) tek doz metotreksat tedavisinden fayda görmemiş, 2.doz MTX ya da cerrahi tedavi uygulanmıştır. Olguların %78'4'ünde (n=76) tek doz MTX tedavisi başarılı olmuştur (Tablo2).

Tablo 4.2. Hastalara Ait Ölçümler

Ölçüm	X±s.s.
Yaş	32,06±5,64
Son Adet Tarihi (Gün)	43,55±7,09
Ektopik Odak Boyutu (mm)	15,77±7,99
Endometrium Kalınlığı (mm)	9,08±4,34
Tedaviden 48 Saat önceki β-HCG Değeri (mIU/ml)	1716,63±1423,7
1. Gün β-HCG Değeri (mIU/ml)	1751,51±1412,54
4. Gün β-HCG Değeri (mIU/ml)	1694,04±1492,46
7. Gün β-HCG Değeri (mIU/ml)	1307,61±1426,54
Tedavi Öncesi 48 Saatteki β-HCG Değişim Yüzdesi (%)	%24±%73
1.-4. Gün Arası β-HCG Değişim Yüzdesi (%)	%9±%47

Hastaların ortalama yaşlarının 32,64±5,64 ve son adet tarihlerine göre gebeliklerin ortalama 43,55±7,09 günlük olduğu saptanmıştır. Olguların ektopik odak boyutlarının ortalama 15,77±7,99 mm ve endometrium kalınlıklarının ise ortalama 9,08±4,34 mm olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Olguların tedaviden 48 saat önceki β-HCG düzeyinin ortalama 1716,63±1423,7 mIU/ml seviyesinde olduğu görülmüştür. Olguların metotreksat tedavisinin verildiği 1. gün β-HCG ölçümleri ortalama 1751,51±1412,54 mIU/ml, 4. gün ölçümleri ortalama 1694,04±1492,46 mIU/ml ve 7.gün ölçümleri 1307,61±1426,54 mIU/ml olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi 48 saatteki β-HCG değişim yüzdesi ortalama %24±%73 ve 1.-4. günler arasındaki β-HCG değişim yüzdesi ortalama %9±%47 seviyesinde olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 4.3. Tedaviden 48 Saat Önceki β -HCG Düzeylerinde Tedavi Gününe Göre Artma Ve Azalma Olan Hastaların Başarılı-Başarısız Gruplarda Sıklıkları

Tedaviden 48 saat önceki β-HCG düzeyleri	Başarılı	Başarısız
Azalanlar(n=48)	43 (%89,59)	5 (%10,41)
Artanlar (n=49)	33 (%67,35)	16 (%32,65)

Çalışmamızda tedaviden 48 saat önceki β -HCG düzeyleri tedavi gününe (1. gün) göre azalan hastaların oranı başarılı grupta %89,59 iken, başarısız grupta bu oran %10,41 olarak saptanmıştır. Tedaviden 48 saat önceki β -HCG düzeyinde 1. güne göre artış olan hastaların oranı başarılı grupta %67,35 ; başarısız grupta bu oran %32,65 olarak izlenmiştir (p=0,39)

Tablo 4.4. 4. Gün β -HCG Düzeyinde Tedavi Gününe Göre Artma Ve Azalma Olan Hastaların Başarılı-Başarısız Gruplardaki Sıklıkları

4.Gün β-HCG Düzeyi	Başarılı	Başarısız
Azalanlar (n=53)	51 (%96,23)	2 (%3.77)
Artanlar (n=44)	25 (%56,82)	19 (%43,18)

Çalışmamızda tedavi gününe göre 4. Gün β -HCG düzeyinde azalma olan hastaların başarı oranı %96,23 iken, artış olanların başarı oranı %56,82 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.5. Başarı Oranlarına Etki Eden Özellikler

		Başarı				p
		Başarılı		Başarısız		
		n	%	n	%	
Sigara	Var	22	28,95%	5	6,58%	0,26
Kullanımı	Yok	54	71,05%	16	21,05%	
Ektopik gebelik	Var	9	11,8%	2	9,5%	0,87
operasyon öyküsü	Yok	67	88,2%	19	90,5%	
MTX	Var	12	15,79%	2	9,52%	0,51
Öyküsü	Yok	64	84,21%	19	90,48%	
RİA	Var	2	2,6%	0	0,0%	0,73
	Yok	74	97,4%	21	100,0%	

**Ki-kare analizi *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Olguların sigara kullanma durumuna göre tedavi başarı oranlarına etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Ektopik operasyon öyküsü varlığına göre olguların tek doz MTX ile tedavi başarı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

MTX öyküsü varlığına göre olguların tedavi başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

RİA varlığına göre olguların tedavi başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 4.6. Başarı Oranlarına Etki Eden Ölçümler

Ölçümler	Başarı		p
	Başarılı x±s.s.	Başarısız x±s.s.	
Yaş	32,39±5,49	30,9±6,2	0,21
Son Adet Tarihi (gün)	43,47±7,08	43,89±7,36	0,59
Ektopik Odak boyutu (mm)	6,09±5,16	21,58±9,83	0,01*
Endometrium kalınlığı (mm)	8,52±4,59	9,22±4,29	0,30
Tedavi Öncesi 48 Saatteki β-HCG değişim yüzdesi	-%48±%32	%71±%7	0,01*
1.-4. Gün Arası β- HCG Değişim Yüzdesi	-%49±%30	%44±%38	0,01*
Tedaviden 48 Saat Önceki β- HCG Değeri	1670,17±1483,06	1882,52±1205,39	0,49
1. Gün β-HCG Değeri	1651,08±1444,78	2114,95±1254,04	0,04*
4. Gün β-HCG Değeri	1397,18±1350,3	2768,38±1519,07	0,02*
7. Gün β-HCG Değeri	837,62±917,29	3008,52±1653,96	0,01*

**Mann U testi analizi *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hasta yaşının tek doz metotreksat tedavisinin başarı durumuna etkisi açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Olguların son adet tarihlerinin üzerinden geçen süreye göre tedavi başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlenmektedir (p>0,05).

Ektopik gebelik odağının büyüklüğü arttıkça tek doz MTX tedavisinin başarısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Endometriyal kavite kalınlığının tedavi başarısına etkisi değerlendirildiğinde tek doz MTX tedavisinde başarılı ve başarısız olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Hastaların tedavi öncesi 48 saatteki β -HCG değişim yüzdesi, MTX tedavisinin başarılı ve başarısız olduğu grupta sırasıyla -48 ± 32 ve 71 ± 7 idi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Medikal tedavinin başarılı olduğu grupta β -HCG değeri düşme eğiliminde olduğu, başarısız grupta yükselme eğiliminde olduğu izlenmiştir.

Olguların 1. ve 4. günler arasındaki β -HCG değişim yüzdesi, MTX tedavisinin başarılı ve başarısız olduğu grupta sırasıyla -49 ± 30 ve 44 ± 38 idi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 1. ve 4. günler arasındaki β -HCG değişiminde tedavi başarısız grupta ortalama β -HCG değeri yükselme eğiliminde iken tedavinin başarılı olduğu grupta düşme eğiliminde olduğu saptanmıştır.

Hastaların tedaviden 48 saat önceki β -HCG değerleri, MTX tedavisinin başarılı ve başarısız olduğu grupta sırasıyla $1670,17\pm1483,06$ ve $1882,52\pm1205,39$ idi, tedavinin başarılı olduğu grupta daha düşük β -HCG değerleri izlenmesine rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

1., 4. ve 7. gün β -HCG değerleri MTX tedavisinin başarılı olduğu gruplarda daha düşük olduğu görülmüştür, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.7. Başarı Durumlarına Göre Tedaviden 48 Saat Önceki β -HCG Değerlerinin Artan Ve Azalan Hastalarda Değişim Yüzdeleri

Ölçüm	Başarılı $X \pm s.s.$	Başarısız $X \pm s.s.$	p
Tedaviden 48 Saat Önceki β-HCG Değişim Yüzdesi (Artış Olan Grupta)	%14,23 $\pm$ %6	%23,55 $\pm$ %7,30	0,01*
Tedaviden 48 Saat Önceki β-HCG Değişim Yüzdesi (Azalma Olan Grupta)	%16,38 $\pm$ %8,3	%7,14 $\pm$ %6,12	0,03*

Tedaviden 48 saat önceki β -HCG değerlerinin tedavinin 1. gününe göre artış gösterdiği hastalardaki β -HCG değişim yüzdesi başarılı grupta ortalama %14,23 iken, başarısız grupta ortalama %23,55 olduğu izlenmiştir ($p=0,01$). Başarılı olan grupta tedaviden 48 saat önceki β -HCG düzeyi artış yüzdesinin, başarısız gruba göre daha düşük olduğu izlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

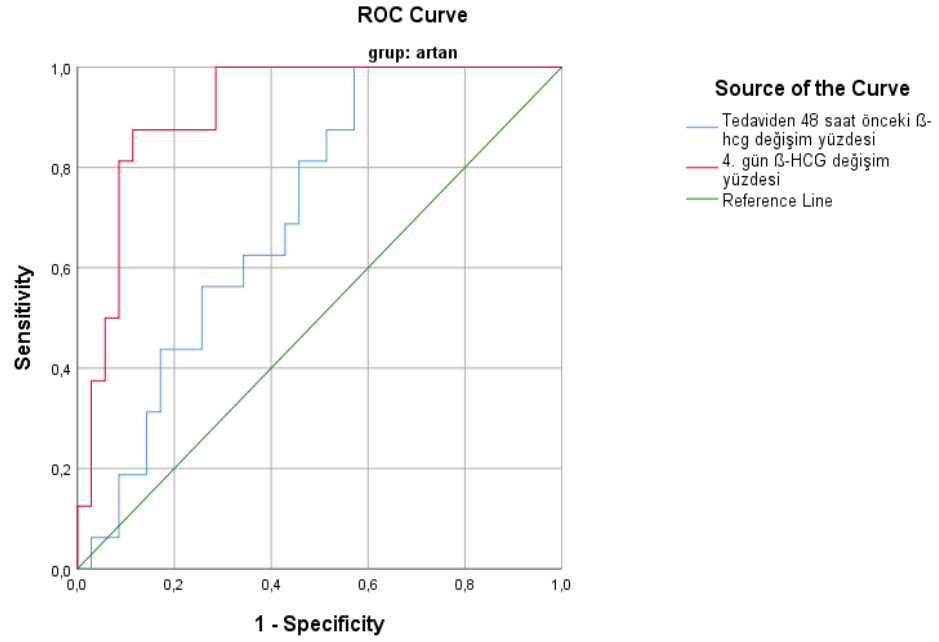
Tedaviden 48 saat önceki β -HCG değerlerinin tedavinin 1. gününe göre azalma gösterdiği hastalardaki β -HCG değişim yüzdesi başarılı grupta başarısız gruba göre daha fazla azalma eğiliminde olduğu izlenmiştir, ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,03$).

Tablo 4.8. Başarı Durumlarına Göre Tedavinin 4. günündeki β -HCG Değerlerinin Artan Ve Azalan Hastalarda Değişim Yüzdeleri

Ölçüm	Başarılı $X \pm s.s.$	Başarısız $X \pm s.s.$	p
4.Gün β-HCG Değişim Yüzdesi (Artış Olan Grupta)	8,23% $\pm$ 5,21%	18,5% $\pm$ 7,85%	0,01*
4. Gün β-HCG Değişim Düzeyinin (Azalma Olan Grupta)	%24 $\pm$ %11,23	%19 $\pm$ %5,20	0,01*

Tedavinin 4. günündeki β -HCG değerlerinin tedavinin 1. gününe göre artış gösterdiği hastalardaki β -HCG değişim yüzdesi başarılı grupta ortalama %8,23 iken, başarısız grupta ortalama %18,5 olduğu izlenmiştir (p=0,01). Başarılı olan grupta tedavinin 4. günündeki β -HCG düzeyi artış yüzdesinin, başarısız gruba göre daha düşük olduğu izlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tedavinin 4. günündeki β -HCG değerlerinin tedavinin 1. gününe göre azalma gösterdiği hastalarda β -HCG değişim yüzdesi başarılı grupta başarısız gruba göre daha fazla azalma eğiliminde olduğu izlenmiştir, ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,03).



Şekil 4.1. Başarılı Olgularda Ölçülen B-HCG Artış Yüzdeleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

Tablo 4.9. Tedaviden 48 Saat Önceki Ve Tedavinin 4. Günündeki β -HCG Değerlerinde Artış Olanların β -HCG Değişim Yüzdelerinin Başarılı Gruptaki Kesim Noktalarının Belirlenmesi

Ölçüm	ROC	Kesim Noktası	p	95% CI	
				L	U
Tedaviden 48 Saat Önceki β-HCG Değişim Yüzdesi (Artış Olan Grupta)	0,91	%12,5	0,01*	0,83	0,99
4. Gün β-HCG Değişim yüzdesi (Artış Olan Grupta)	0,93	%13,4	0,01*	0,76	0,96

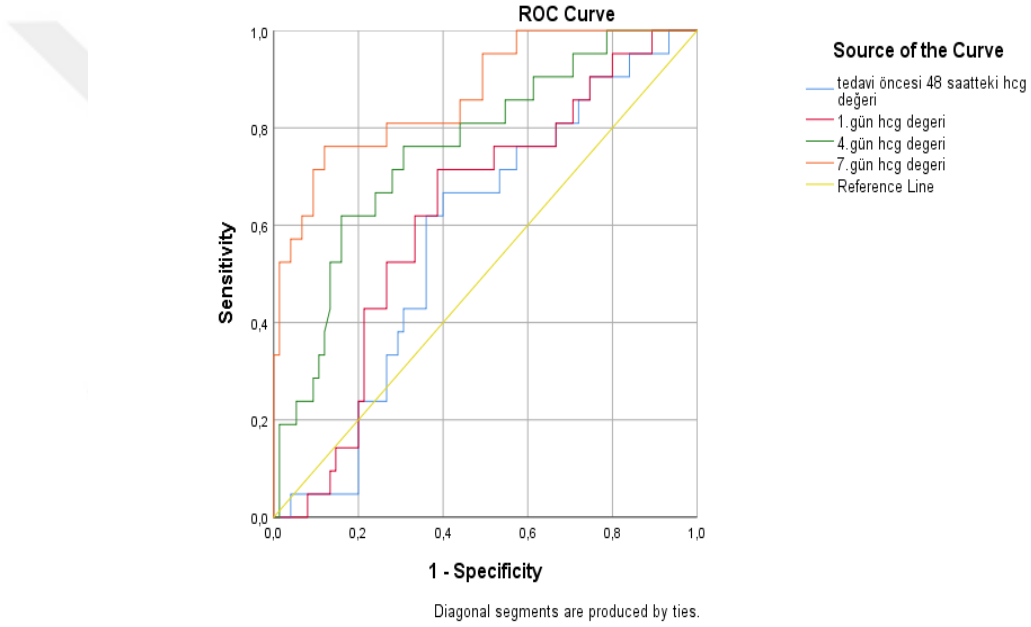
**ROC analizi* anlamlı kesim noktası

ROC eğrisi ile yapılan değerlendirme sonucuna göre; tedaviden 48 saat önceki β -HCG değerinde artış olan hastalarda β -HCG düzeyindeki değişim yüzdesi için cut-off değeri $\leq 12,5$ olarak saptanmıştır. Tedaviden 48 saat önceki β -HCG

değerinde artış olan hastalarda β -HCG düzeyindeki değişim yüzdesi için %12,5 ve altı kesme değeri için duyarlılık %88; özgüllük %81; tanı doğruluk oranı %91 (%95CI L-U)[0,83-0,99] olarak saptanmıştır (p=0,01).

ROC eğrisi ile yapılan değerlendirme sonucuna göre; 4. Gün β -HCG düzeylerinde artış olan hastalardaki ortalama β -HCG değişim yüzdesi için elde edilen cut-off değeri $\leq 13,4$ olarak saptanmıştır. Belirlenen kesim noktası için duyarlılık %92; özgüllük %91; tanı doğruluk oranı

%93 (%95CI L-U)[0,76-0,96] olarak saptanmıştır.



Şekil 4.2. Tedavinin Etkin Olduğu Olgularda Ölçülen β -HCG Değerleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

Tablo 4.10. Tedavinin Etkin Olduğu Olgularda β -HCG Değerleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

Ölçüm	ROC	kesim noktası	p	95% CI	
				L	U
Tedaviden 48					
Saat Önceki	0,49	-	0,23	0,30	0,71
β-HCG Değeri					
1. Gün β-HCG	0,48	-	0,18	0,33	0,82
Değeri					
4. Gün β-HCG	0,69	475	0,01*	0,48	0,90
Değeri					
7. Gün β-HCG	0,72	495	0,01*	0,53	0,92
Değeri					

**ROC analizi

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonuçlarına göre; hastaların tedaviden 48 saat önceki ve 1. gün ölçülen β -HCG değerleri için anlamlı bir kesme noktası belirlenememiştir ($p=0,23$) (Tablo 5).

5. TARTIŞMA

Literatürdeki birçok çalışma ektopik gebelik riskinin yaşla birlikte arttığını, bu durumun yaş arttıkça daha fazla ektopik gebeliğe yol açan risk faktörlerine maruziyetin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir(25). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $32,06 \pm 5,64$ olarak bulunmuştur, bu veriler literatürle uyumludur. Ancak yaş faktörünün tek doz metotreksat tedavi başarısına etkisi açısından bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Rahim içi araç kullanımının ektopik gebelik metotreksat tedavi başarısına etkisi çalışmamızda bakılmıştır. Ancak RİA kullanımı hastaların sadece 2'sinde tespit edilmiştir. Ektopik gebelik tedavi başarısına etkisine bakıldığında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ektopik gebelik nedeniyle operasyon öyküsü olan hastaların oranı %11,3 olarak saptanmıştır. Tubal ektopik gebeliğin tek doz metotreksatla tedavisinde ektopik gebelik nedenli operasyon geçiren ve geçirmeyen olgular arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Önceki ektopik gebeliğinde MTX tedavisi öyküsü olan hastaların oranı ise %12,4 olarak bulunmuştur. MTX öyküsü varlığına göre olguların tedavi başarı oranları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Takacs ve ark.(2005) endometrial kalınlığın 12 mm ve üzerinde olan hastalarda tek doz MTX tedavisinin başarısızlığını daha yüksek bulmuşlardır(101). Bu yüzden biz de endometrial kalınlık ölçümlerini not ettik. Bizim çalışmamızda başarılı ve başarısız gruplar arasında endometrial kalınlıklar benzer olarak bulunmuştur. Endometrial kalınlığın MTX tedavi başarısına etkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır(tablo?). Daha kalın endometrium daha yoğun trofoblastik aktivite olarak yorumlanabilse de, başlangıç β -HCG değerleri ile endometrial kalınlığın korele olmaması bizim sonuçlarımızı desteklememektedir.

Ektopik odak boyutu ölçüsünün tubal gebelikte tek doz MTX tedavi başarısına etkisine bakılmıştır. Tek doz metotreksat tedavisi başarılı olan hastalarda, tedavisi başarısız olan olgulara göre ektopik odak boyutu ölçüsü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bulgumuz literatür ile uyumludur(102). Literatür taramalarında metotreksat tedavi başarısı açısından ektopik odak boyutu 35 mm sınır olarak alınmaktadır, bu değerden daha büyük değerlerde tedavi başarısı düşük çıkmaktadır.

Çalışmamızda tubal ektopik gebeliğin metotreksatla tedavisinde başarı oranı %78,4 (76/97) olarak bulunmuştur. Bu oran literatürle uyumlu olup metotreksat tedavisinin cerrahi tedaviye iyi bir alternatif olduğunu desteklemektedir. Literatüre bakıldığında ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisi ile başarı oranlarının genelde %64-94,2 arasında olduğunu görmekteyiz(103).

Başlangıç β -HCG seviyelerine göre (1. gün β -HCG) MTX tedavisinin başarısı incelendiğinde başarılı olan olgularda daha düşük seviyede β -HCG değerleri izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Fakat her ne kadar hastaların başlangıç β -HCG değerleri düşük olsa da cerrahi ihtimali her zaman vardır. Diğer yandan çalışmamızda serum β -HCG düzeyi arttıkça hastalarda ek doz MTX ihtiyacı ve cerrahiye gereksinimin arttığı izlenmiş, literatür ile uyumlu bulunmuştur(104).

Başlangıç serum β -HCG düzeylerine göre MTX tedavi başarısını değerlendiren bir çalışmada başlangıç β -HCG seviyesi için cut-off değer 1790 mIU/mL bulunmuştur(105). Bizim çalışmamızda ise hastaların 1.gün β -HCG değeri ortalama 1651 mIU/mL olduğu izlenmiştir ancak anlamlı bir kesme değeri bulunamamıştır.

Metotreksat tedavisi verilen ektopik gebelik hastaları çoğu klinik yönetimde hastanede 7 gün boyunca yatırılarak tedavi edilmektedir. Bu yüzden daha farklı kriterler bulma arayışı içerisine girilmiştir. Bunun için 1. gün ve 4. gün arasındaki β -HCG değişim yüzdesine bakmak ek masraf gerektirmeyen en uygun yöntemdir.

4. gün serum β -HCG değerlerinin tedavi başarısını veya başarısızlığını tahmin etmedeki rolüne ilişkin mevcut literatür çelişkilidir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada (105) 1. gün ve 4.gün ölçülen β -HCG değişimine göre başarı durumunun öngörülemediği belirtilse de sonrasında yapılan çalışmalarda umut vadeden sonuçlar bulunmuştur (67, 102, 106).

Nguyen ve ark.(67) yaptığı çalışmada 4. gün β -HCG değerinde başlangıç değerine göre düşme olması durumunda başarı oranı %100 bulunurken, artma olması durumunda başarı oranı %61 olarak raporlanmıştır. Skubisz ve ark.(106) yaptığı başka bir çalışmada ise 4. gün değerinde başlangıç değerine göre düşme olması durumunda %88 başarılı, yükselme olması durumunda ise %42 başarılı olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak 4. Gün β -HCG değerlerinde azalma olan hastaların %96'sının başarılı olduğu bulunmuştur (67, 102, 107). Türkiyede yapılan bir çalışmada da yine 4. Gün β -HCG değerlerinde düşme olması tedavinin başarılı olduğunu gösteren en önemli kriter olarak bulunmuştur(102).

4. gün β -HCG değerinde artış olan hastalarda ise β -HCG değişim yüzdesinin başarısız grupta daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu bulgumuz; 4. Gün β -HCG değerlerindeki artışın başarısızlık oranlarını arttırdığını gösteren diğer çalışmalarla uyumludur(60, 108-111)

Çalışmamızda 4. Gün β -HCG değerlerinde %13,4 ve altında artış olan hastalarda tedavi başarı oranı %93 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, eşik noktamız olan %13,4, Mashlach ve ark.(112) tarafından belirlenen %50'den çok daha düşüktür. Ancak literatürde 4. Gün β -HCG düzeylerinin MTX tedavisinin başarısını veya başarısızlığını öngörmeye hiçbir önemi olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (109, 110).

Tedaviden 48 saat önce bakılan β -HCG düzeyi ektopik gebelik tanısının konması sürecinde bakılan günlük rutinin bir parçasıdır, fazladan zaman veya masraf gerektirmemektedir. Tedaviden önceki 48 saatlik dönemde β -HCG düzeyinde artışın, ektopik trofoblastik dokunun invazyon derecesiyle ilişkili

olduğu, tedaviye yanıtın dinamik bir değ erlendirilmesini sağ layacağ ı varsayılmıştır. Bu protokolün kullanımı birçok araştırmacı tarafından da tanımlanmıştır(113-115). Biz de çalışmamızda tedaviden 48 saat nceki β -HCG düzeyinin tedavi günündeki β -HCG düzeyine göre artış yüzdesinin başarılı ve başarısız gruplar arasındaki değ erlerini inceledik.

Tedaviden 48 saat nceki β -HCG düzeyinin başarılı olan grupta daha düşük seviyelerde olduğu izlenmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tedaviden 48 saat nceki β -HCG değ erinin, tedavinin 1. gününe göre artış yüzdesi başarılı olan grupta başarısız gruba göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Başarılı olan olgularda tedaviden 48 saat nceki β -HCG artış yüzdesi için elde edilen kesme noktası $\leq 12,5$ olarak saptanmıştır. 2008’de yayınlanan prospektif bir çalışmada da tedaviden 48 saat nceki β -HCG düzeyinde %11’den daha az artış olan hastalarda daha fazla başarı durumu saptanmıştır(116). Biz de alışmamızda β -HCG düzeylerinde %12,5’tan daha fazla azalma olan hastaların daha başarılı olduğ unu saptadık.

6.SONUÇ

Ektopik gebeliğin metotreksatla tedavi başarısı iyi seçilmiş hastalarda oldukça yüksektir. Metotreksatın terapötik başarısını öngören değişkenlerin belirlenmesinin amacı; bu tedaviyi alacak hastaların seçimini iyileştirmek, böylece başarısızlık oranlarını azaltmak ve acil cerrahi müdahalelerin sayısını ve sonuç olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Biz de çalışmamızda bu tedavinin etkinliği daha erken öngörebilmeyi ve hospitalizasyonu azaltmayı amaçladık.

Çalışmamızda başlangıç β -HCG düzeyi daha düşük olan hastalarda başarı oranının daha fazla olduğunu gördük. Ancak metotreksat tedavi başarısını öngörecektir başlangıç β -HCG düzeyi için herhangi bir kesme değeri belirlenememiştir. Bu yüzden öngörümüz yetersiz kalmıştır. Bu anlamda daha fazla hasta sayılarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. gün ölçülen β -HCG değerinin, 1. Güne göre değişimine bakıldığında, β -HCG düzeyinde azalma olan hastaların artış olanlara göre daha fazla başarılı olduğu izlenmiştir. 4. Gün serum β -HCG değerinde artış olan hastalarda ise %13,4 ve altında artış olanlarda başarı oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tedaviden 48 saat önceki β -HCG düzeyinin, tedavinin başlangıç günündeki β -HCG düzeyine göre artış yüzdesi %12,5 ve altında olan hastalarda başarı oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

7. ÖZET

AMAÇ: Tubal ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisi uygulanan hastalarda tedavi başarısını erken öngörmek ve tedaviyi yönlendirmek

MATERYAL-METOD: Kliniğimize Ocak 2017 - Mayıs 2022 arasında başvuran, tubal ektopik gebelik endikasyonu ile tek doz MTX tedavisi uygulanan hastaların dosyaları ve kayıtları retrospektif olarak incelendi. Toplam 97 hasta çalışmaya dahil edildi. MTX tedavisi uygulamadan 48 saat önceki β -HCG değeri, tedavinin hemen öncesi ölçülen giriş β -HCG değeri (1.gün β -HCG değeri), tedavinin 4. günü alınan β -HCG değeri ve tedavinin 7. günü alınan β -HCG değeri not edildi. Çalışmaya alınan 97 hasta 2 gruba ayrıldı. Hastalar tedavi etkinliğine göre gruplara ayrıldı. Bu hastalarda MTX tedavisi öncesi 48 saatteki β -HCG değişim yüzdesi ve MTX tedavisinin 1. ve 4. gün β -HCG değerlerindeki değişim yüzdesi SPSS kullanarak istatistiksel olarak hesaplandı ve rutinde tedavinin 4. günü ile 7. gün β -HCG değeri arasında %15’lik düşüşe göre başarısı öngörülen tedavinin; tedaviden 48 saat önceki ve 1-4. gün oransal/yüzde değişimiyle öngörü gücü hesaplandı.

BULGULAR: Olguların %78,4’ünde tek doz MTX tedavisinin başarılı, %21,6’sında başarısız olduğu gözlenmiştir.

Tek doz MTX tedavisi başarılı olan olguların giriş β -HCG değeri, tedavinin başarısız olduğu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,04$).

Başarılı olan olgularda tedaviden 48 saat önceki β -HCG değerinin 1. güne göre artış yüzdesi ortalama %14 saptanmıştır. Başarısız olgularda ise tedaviden 48 saat önceki β -HCG’nin artış yüzdesi %23 saptanmıştır. Başarılı olan olguların tedaviden 48 saat önceki β -HCG değeri artışı için kesme noktası $\leq 12,5$ olduğu görülmüştür.

Tek doz MTX tedavisi başarılı olan olguların 4. gününde 1. güne göre β -HCG değişim yüzdesi, tedavisi başarılı olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,01$).

SONUÇ: Tek doz metotreksat tedavisi verilen tubal ektopik gebelik vakalarında tedavi öncesi 48 saatteki β -HCG artış yüzdesinin $\leq 12,5$ olanların daha başarılı olduğu bulunmuştur. 1.-4. gün arası β -HCG değişim yüzdesinin tedavinin başarılı olduğu hastalarda azalma eğiliminde olduğunu saptanmıştır.



8. ABSTRACT

OBJECTIVE: To predict early treatment success and to direct the treatment in patients who received single-dose methotrexate treatment in tubal ectopic pregnancy.

MATERIAL-METHODS: The files and records of patients who applied to our clinic with the diagnosis of tubal ectopic pregnancy between January 2017 and May 2022 and treated single-dose MTX treatment were retrospectively analyzed. 97 patients in total were included in the study. β -HCG value measured just 48 hours before MTX treatment, inlet β -HCG value taken just before the treatment (β -HCG value on day 1), β -HCG value taken on 4th day of treatment and β -HCG value taken on 7th day of treatment were noted. 97 patients included in the study were divided into 2 groups. Patients were divided into groups according to treatment efficiency. In these patients, the rate of change in β -HCG value on 48 hours before MTX treatment and on the 1st and 4th days of MTX treatment was statistically calculated using SPSS and according to %15 decrease of β -HCG value between the 4th day and on the 7th day success of the routine treatment; Prediction power was calculated with the value on 48 hours before treatment and the proportional/ percentage change on the 1st and 4th days of treatment.

RESULTS: It was observed that a single-dose of MTX treatment was successful in 78.4% of the cases and failed in 21.6%.

The initial β -HCG value of the cases with successful single-dose MTX treatment was found to be statistically significantly lower than the cases who failed treatment. ($p=0,04$)

The average percentage of increase in β -HCG value on 48 hours before the treatment compared to the 1st day was determined as %14 in successful cases. The percentage of increase in β -HCG value on 48 hours before the treatment was determined %23 in unsuccessful cases. It was observed that the cut-off point for the β -HCG value on 48 hours before the treatment was $\leq 12,5$ in the successful cases.

The percentage change in the β -HCG value on the 4th day compared to the first day of treatment in cases who were successful in a single dose MTX treatment was found to be statistically significantly lower than the cases whose treatment was not successful ($p = 0,01$).

CONCLUSION: In tubal ectopic pregnancy cases given single-dose methotrexate treatment, for those with β -HCG increase percentage of ≤ 12.5 in the 48 hours before treatment were found to be more successful. It was determined that the percentage of change in β -HCG value between the 1st and 4th days tended to decrease in patients with successful treatment.



9. KAYNAKLAR

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3224-30.
2. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril.* 1996;66(1):1-12.
3. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril.* 2007;87(2):303-9.
4. al-Awwad MM, al Daham N, Eseet JS. Spontaneous unruptured bilateral ectopic pregnancy: conservative tubal surgery. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54(9):543-4.
5. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):837-43.
6. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1302-9.
7. Graham H, Eternal E. The History of Gynaecology-Obstetrics. Doubleday- Company. 1951:269-305.
8. Thompson JD. Ectopic Pregnancy John A.Rock Te Linde's Operative Gynecology. 2005:476

9. Tait L. Five Cases of Extra-Uterine Pregnancy Operated upon at the Time of Rupture. Br Med J. 1884;1(1226):1250-1.
10. 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.
11. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 1991;77(5):754-7.
12. Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1995;44(3):46-8.
13. Tanyeri U. Ektopik Gebelikte Tek Doz Metotreksat Tedavisinin Başarısını Öngörmeye Tedavi Öncesi B-Hcg Düzeyi ve 24 Saat İçerisindeki B-Hcg Değişiminin Önemi. [Tıpta Uzmanlık tezi]. İzmir2020.
14. Chouinard M, Mayrand MH, Ayoub A, Healy-Profitt J, Auger N. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. Fertil Steril. 2019;112(1):112-9.
15. Betha K, Robertson JM, Tang G, Haggerty CL. Prevalence of Chlamydia trachomatis among Childbearing Age Women in India: A Systematic Review. Infect Dis Obstet Gynecol. 2016;2016:8561645.
16. Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1988;159(4):939-41.
17. Awonuga AO, Imudia AN, Shavell VI, Berman J, Diamond MP, Puscheck EE. Failed female sterilization: a review of pathogenesis and subsequent contraceptive options. J Reprod Med. 2009;54(9):541-7.

18. Napolitano PG, Vu K, Rosa C. Pregnancy after failed tubal sterilization. *J Reprod Med.* 1996;41(8):609-13.
19. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril.* 2006;86(1):36-43.
20. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):376-86.
21. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71(2):282-6.
22. Zhang J, Thomas AG, Leybovich E. Vaginal douching and adverse health effects: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1997;87(7):1207-11.
23. Daling JR, Weiss NS, Schwartz SM, Stergachis A, Wang SP, Foy H, et al. Vaginal douching and the risk of tubal pregnancy. *Epidemiology.* 1991;2(1):40-8.
24. Iavazzo C, Salakos N, Vitoratos N, Bakalianou K, Deligeoroglou E, Dalainas H, et al. Intrauterine devices and extrauterine pregnancy. A literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008;35(2):103-6.
25. 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.
26. Ni HY, Daling JR, Chu J, Stergachis A, Voigt LF, Weiss NS. Previous abdominal surgery and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990;75(6):919-22.
27. Revel A, Ophir I, Koler M, Achache H, Prus D. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1372-6.

28. Lopez HB, Micheelsen U, Berendtsen H, Kock K. Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38(2):104-6.
29. Feng C, Chen ZY, Zhang J, Xu H, Zhang XM, Huang XF. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(2):528-35.
30. Wu G, Yang J, Xu W, Yin T, Zou Y, Wang Y. Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *J Reprod Med.* 2014;59(3-4):161-6.
31. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):50-5.
32. Morin L CY, Glanc P. . Ultrasound evaluation of Clinical Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy first trimester complications of pregnancy. . *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38():982-8.
33. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):e91-e103.
34. Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1992;7(5):723-5.
35. Yavuz A AM, Karakoç G, Doğan MM, Yalçın Y, Tatar B. . Histopatolojik Olarak Ektopik Gebe Olduğu Kanıtlanan Hastalarda Serum Ca-125, Östradiol ve Progesteron Düzeyleri. . *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2015;12:140-3.

36. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3220-7.
37. Romero R, Kadar N, Jeanty P, Copel JA, Chervenak FA, DeCHERNEY A, et al. Diagnosis of ectopic pregnancy: value of the discriminatory human chorionic gonadotropin zone. *Obstetrics and gynecology.* 1985;66(3):357-60.
38. Aleem FA, DeFazio M, Gintautas J. Endovaginal sonography for the early diagnosis of intrauterine and ectopic pregnancies. *Human Reproduction.* 1990;5(6):755-8.
39. Hammoud AO, Hammoud I, Bujold E, Gonik B, Diamond MP, Johnson SC. The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1370-5.
40. Moschos E, Twickler DM. Endometrial thickness predicts intrauterine pregnancy in patients with pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):929-34.
41. Bradley WG, Fiske CE, Filly RA. The double sac sign of early intrauterine pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. *Radiology.* 1982;143(1):223-6.
42. Nyberg DA, Mack LA, Harvey D, Wang K. Value of the yolk sac in evaluating early pregnancies. *J Ultrasound Med.* 1988;7(3):129-35.
43. Valenzano M, Anserini P, Remorgida V, Brasca A, Centonze A, Costantini S. Transabdominal and transvaginal ultrasonographic diagnosis of ectopic pregnancy: Clinical implications. *Gynecologic and obstetric investigation.* 1991;31(1):8-11.

44. 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 Obstet Gynecol.* 1992;2(2):110-5.
45. Bree RL, Edwards M, Böhm-Vélez M, Beyler S, Roberts J, Mendelson EB. Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy: correlation with HCG level. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(1):75-9.
46. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1999;14(4):231-6.
47. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, Lawrence A, Elson J, Jurkovic D. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2001;108(2):158-63.
48. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2005;26(7):770-5.
49. Hahlin M, Thorburn J, Bryman I. Pregnancy: The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Human reproduction.* 1995;10(5):1223-7.
50. Gurel S, Sarikaya B, Gurel K, Akata D. Role of sonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2007;35(9):509-17.
51. Atri M, Valenti DA, Bret PM, Gillett P. Effect of transvaginal sonography on the use of invasive procedures for evaluating patients with a clinical diagnosis of ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2003;31(1):1-8.

52. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):938-44.
53. Spandorfer SD, Menzin AW, Barnhart KT, LiVolsi VA, Pfeifer SM. Efficacy of frozen-section evaluation of uterine curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(3 Pt 1):603-5.
54. Barnhart KT, Rinaudo P, Hummel A, Pena J, Sammel MD, Chittams J. Acute and chronic presentation of ectopic pregnancy may be two clinical entities. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1345-51.
55. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2007;25(2):93-8.
56. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):778-84.
57. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):407-12.
58. Dogan A, Gulhan I, Uyar I, Ekin A, Gezer C, Bilgin M, et al. Methotrexate treatment in progressive tubal ectopic pregnancies and hCG-related clinicosurgical implications. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(6):317-22.
59. Lipscomb GH, Meyer NL, Flynn DE, Peterson M, Ling FW. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(6):1192-5.
60. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1974-8.

61. 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.
62. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2007;87(2):250-6.
63. Rodi IA, Sauer MV, Gorrill MJ, Bustillo M, Gunning JE, Marshall JR, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. *Fertil Steril.* 1986;46(5):811-3.
64. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1844-7; discussion 7-8.
65. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):383-91.
66. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 1998;351(9109):1115-20.
67. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):630.e1-5.
68. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2016;31(2):332-8.
69. Deruelle P, Closset E. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):427-8.

70. Gray DT, Thorburn J, Lundorff P, Strandell A, Lindblom B. A cost-effectiveness study of a randomised trial of laparoscopy versus laparotomy for ectopic pregnancy. *Lancet*. 1995;345(8958):1139-43.
71. Cohen A, Almog B, Satel A, Lessing JB, Tsafir Z, Levin I. Laparoscopy versus laparotomy in the management of ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123(2):139-41.
72. Al-Sunaidi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2007;25(2):117-22.
73. Tulandi T, Guralnick M. Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertil Steril*. 1991;55(1):53-5.
74. Kocer H, Karacaoglu M, Dayan H, Karacan T, Ozturk S, Naki M. Medical and surgical approach in the treatment of ectopic pregnancy. *The Medical Journal of Goztepe Training and Research Hospital*. 2013;28:83-5.
75. Odejinmi F, Oliver R. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy. *J Comp Eff Res*. 2014;3(3):241-3.
76. 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.
77. Fernandez H, Rainhorn JD, Papiernik E, Bellet D, Frydman R. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988;71(2):171-4.
78. Garcia AJ, Aubert JM, Sama J, Josimovich JB. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril*. 1987;48(3):395-400.
79. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(6):552-6.

80. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril*. 1995;63(1):15-9.
81. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1479-85.
82. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(1):15-29.
83. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1999;72(2):207-15.
84. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):47-50.
85. Rotas MA, Haberman S, Levigur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1373-81.
86. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, Palacios-Jaraquemada JM, Maymon R, Arslan AA, et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(4):383-95.
87. Maheux-Lacroix S, Li F, Bujold E, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(6):915-25.
88. Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1076-82.
89. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv*. 1997;52(1):45-59.

90. Ginsburg ES, Frates MC, Rein MS, Fox JH, Hornstein MD, Friedman AJ. Early diagnosis and treatment of cervical pregnancy in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1994;61(5):966-9.
91. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol*. 1987;69(3 Pt 1):333-7.
92. Rabinerson D, Berezowsky A, Gabbay-Benziv R. [ADVANCED ABDOMINAL PREGNANCY]. *Harefuah*. 2017;156(2):114-7.
93. Stevens CA. Malformations and deformations in abdominal pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993;47(8):1189-95.
94. Martin JN, Jr., Sessums JK, Martin RW, Pryor JA, Morrison JC. Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstet Gynecol*. 1988;71(4):549-57.
95. Zhu Q, Li C, Zhao WH, Yuan JJ, Yan MX, Qin GJ, et al. Risk factors and clinical features of ovarian pregnancy: a case-control study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e006447.
96. Melcer Y, Maymon R, Vaknin Z, Pansky M, Mendlovic S, Barel O, et al. Primary Ovarian Ectopic Pregnancy: Still a Medical Challenge. *J Reprod Med*. 2016;61(1-2):58-62.
97. Koo YJ, Choi HJ, Im KS, Jung HJ, Kwon YS. Pregnancy outcomes after surgical treatment of ovarian pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;114(2):97-100.
98. Elwell KE, Sailors JL, Denson PK, Hoffman B, Wai CY. Unruptured second-trimester ovarian pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(9):1483-6.
99. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1264-70.

100. da Costa Soares R, Elito J, Jr., Han KK, Camano L. Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(3):289-92.
101. Takacs P, Chakhtoura N, De Santis T, Verma U. Evaluation of the relationship between endometrial thickness and failure of single-dose methotrexate in ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272(4):269-72.
102. Celik E, Türkçüoğlu I, Karaer A, Kırıcı P, Eraslan S. Assessment of early decline in the percentage of β -hCG values between days 0 and 4 after methotrexate therapy in ectopic pregnancy for the prediction of treatment success. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013;14(3):125-9.
103. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(6):1840-6; discussion 6-8.
104. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril*. 2007;87(3):481-4.
105. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1203-7.
106. Skubisz MM, Li J, Wallace EM, Tong S. Decline in β hCG levels between days 0 and 4 after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy predicts treatment success: a retrospective cohort study. *Bjog*. 2011;118(13):1665-8.
107. Agostini A, Blanc K, Ronda I, Romain F, Capelle M, Blanc B. Prognostic value of human chorionic gonadotropin changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2007;88(2):504-6.

108. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Horne AW, Tong S. Using a decline in serum hCG between days 0-4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:30.
109. Girija S, Manjunath AP, Salahudin A, Jeyaseelan L, Gowri V, Abu-Heija A, et al. Role of day 4 HCG as an early predictor of success after methotrexate therapy for ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215:230-3.
110. Atkinson M, Gupta S, McGee T. β hCG monitoring after single-dose methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy: is the Day 4 β hCG necessary? A retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(5):475-9.
111. Ustunyurt E, Duran M, Coskun E, Ustunyurt Ö B, Simşek H. Role of initial and day 4 human chorionic gonadotropin levels in predicting the outcome of single-dose methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(5):1149-52.
112. Mashiach R, Kislev I, Gilboa D, Mazaki-Tovi S, Seidman DS, Goldenberg M, et al. Significant increase in serum hCG levels following methotrexate therapy is associated with lower treatment success rates in ectopic pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:188-91.
113. Elito J, Jr., Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67(2):75-9.
114. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2719-22.
115. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or

increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril.* 2002;77(4):761-5.

116. da Costa Soares R, Elito J, Jr., Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(4):319-24.

