

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KLİNİĞİMİZDE TEDAVİ EDİLEN TUBAL EKTOPIK GEBELİK**

**OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. FAZIL AVCI**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. GÜRKAN KIRAN**

**KAHRAMANMARAŞ-2014**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DEKANLIĞI'NA**

Araş. Gör. Fazıl AVCI tarafından hazırlanan '**Kliniğimizde Tedavi Edilen Tubal Ektopik Gebelik Olgularının Retrospektif Analizi**' adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık/Yandal Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Gürkan KIRAN

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık/Yandal Uzmanlık tezi olarak ..... tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Tutanağı			İmza
Başkan	Prof. Dr. Gürkan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Hakan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Deniz ARIKAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ... / 2014

**DEKAN**

Prof.Dr. ....

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince benden desteğini ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Gürkan KIRAN, Doç. Dr. Hakan KIRAN, Doç. Dr. Ayhan COŞKUN, Doç. Dr. Deniz C. ARIKAN, Yrd. Doç. Dr. Önder ERCAN, Yrd. Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ, Yrd. Doç. Dr. Murat S. BAKACAK'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarım, hemşire ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana emek veren, bütün sıkıntılarında benim yanımda olan, eğitim sürecinde her zaman bana destek olan ve mutluluklarımı benimle paylaşan, her zaman yanımda olan aileme, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fazıl AVCI

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	I
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ.....	VI
ÖZET, ANAHTAR KELİMELER.....	VII
ABSTRACT, KEYWORDS.....	VIII
1. GİRİŞ AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
• Ektopik gebeliğin tanımı, tarihçesi.....	2
• Epidemiyoloji.....	3
• Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
• Ektopik gebeliklerde patoloji.....	9
• Ektopik gebelik lokalizasyonları.....	10
• Semptom ve bulgular.....	12
• Tanı yöntemleri.....	13
• Ayırıcı tanı.....	19
• Ektopik gebeliğin seyri.....	20
• Nontubal ektopik gebelik şekilleri.....	22
• Tedavi.....	25
• Reprodüktif sonuç.....	32
3. MATERYAL METOD.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

## TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1</b> : Ektopik gebelikte etyoloji ve risk faktörleri	4
<b>Tablo 2</b> : Ektopik gebelik olgularının lokalizasyona göre görülme sıklığı	10
<b>Tablo 3</b> : Olguların hastaneye başvuru semptomları.	13
<b>Tablo 4</b> : Olguların hastaneye başvuru bulguları	13
<b>Tablo 5</b> : Tekrarlayan doz MTX metodu	27
<b>Tablo 6</b> : Tek doz MTX tedavi metodu	28
<b>Tablo 7</b> : Oral MTX metodu	29
<b>Tablo 8</b> : Ektopik gebelik olgularımızın paritelerine göre dağılımı	35
<b>Tablo 9</b> : Ocak 2012-Ağustos 2013 yılları arasında 86 ektopik gebelik vakasının tedavi şekilleri	35
<b>Tablo 10</b> : Hastaların yaşlarına göre ektopik gebeliğin görülme oranı	37
<b>Tablo 11</b> : Ektopik gebelik olgularının gebelik haftasına göre dağılımı	38
<b>Tablo 12</b> : MTX tedavisi alan hastaların karakteristik özellikleri	38
<b>Tablo 13</b> : MTX tedavisi alan olgularımızda başarı ve başarısız oranlarını etkileyen faktörler	39
<b>Tablo 14</b> : MTX tedavisi alan olguların B-Hcg düzeyine göre başarı ve başarısızlık oranları	39
<b>Tablo 15</b> : MTX tedavisi ile başarılı olunan olgularımızın MTX uygulama miktarı	40
<b>Tablo 16</b> : Sadece MTX tedavisi ve cerrahi tedavi alan olguların karşılaştırılması	40

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Şekil 1</b> : Olguların kliniğimize başvuru şikayetleri	35
<b>Şekil 2</b> : Çalışmaya alınan olguların tedavi şekillerine göre dağılımı (n=86)	36
<b>Şekil 3</b> : Çalışma grubundaki hastaların operasyon tipleri	37

## KISALTMALAR

DES	:	Dietilstilbestrol
hCG	:	Human Koryonik Gonadotropin
HSG	:	Histerosalpingografi
IM	:	İntramusküler
IUI	:	İntra uterin inseminasyon
IVF	:	İn vitro fertilizasyon
KCI	:	Potasyum klorür
MS	:	Milattan sonra
MTX	:	Methotreksat
OKS	:	Oral kontraseptif
PID	:	Pelvic inflamatuvar Hastalık
RIA	:	Rahim içi araç
TAH	:	Total abdominal histerektomi
USG	:	Ultrasonografi

## ÖZET

**Amaç:** Kliniğimizdeki tubal ektopik gebelik tanılı hastalarda tedavi yönetimlerinin retrospektif değerlendirilmesi.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2012- Ağustos 2013 tarihleri arasında tubal ektopik gebelik nedeniyle tanı ve tedavisi yapılan 86 olgu alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, şikayetleri, son adet tarihleri,  $\beta$ -HCG değerleri, transvajinal ultrasonografi ile ektopik gebelik odak varlığı ve büyüklüğü, fetal kalp aktivitesinin varlığı ve uygulanan tedavi yöntemleri kaydedildi. Tedavi seçiminde belirleyici olması muhtemel faktörler birbirleriyle kıyaslandı. Hastaların tedavi sonuçları, medikal tedavide başarıyı etkileyen faktörler belirlenmeye çalışıldı.

**Bulgular:** Olguların ortalama yaşı  $29.1 \pm 5.7$  idi. Olguların  $\beta$ -hCG değerleri ortalaması 4496.5IU/L olarak saptandı. Olguların en sık başvuru şikayetleri sırasıyla %52 ve %36 oranında görülen vajinal kanama ve karın ağrısıydı. Bu hastalardan 14'üne laparotomi, 5'ine laparoskopi, 15'ine ekspektan tedavi uygulandı. Metotreksat uygulanan 52 hastanın 46'sında medikal tedavi tek başına yeterli olurken, 6 hastanın medikal tedavi başarısızlığı üzerine 5'ine laparotomi ve 1'sine laparoskopi yapıldı. Medikal tedavinin başarısını belirleyen faktörler arasında serum  $\beta$ -hCG düzeyi ve fetal kalp atımı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.001$ ). Cerrahi veya medikal tedavi tercihini belirleyen faktörler karşılaştırıldığında başlangıç  $\beta$ -hCG düzeyi ( $p=0.004$ ), Douglas'ta serbest mayi ( $p=0.01$ ) ve fetal kalp aktivitesi varlığı ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tek doz metotreksat tedavisiyle başarı oranı %69.5 olarak saptandı.

**Sonuç:** Tubal ektopik gebeliğin tedavisinde metotreksat tedavisi cerrahi tedaviye alternatif tedavi yöntemlerinden biridir.

**Anahtar kelimeler:** Ektopik gebelik; metotreksat: cerrahi.



## SUMMARY

**Aim:** The aim of present study is retrospective analyses of the tubal ectopic pregnancy cases treated in our clinic.

**Material and Methods:** A total of 86 women who were diagnosed and treated due to a tubal ectopic pregnancy in our clinic between January 2012 and August 2013 were included in the study. The patient files were reviewed retrospectively. Age, complaints, last menstrual date  $\beta$ -HCG levels, the size and the presence of ectopic masses by transvaginal ultrasound, fetal cardiac activity and treatment procedures were evaluated. Possible factors which are available for treatment procedure were compared. Outcomes of treatment and factors affecting the success of medical treatment were investigated.

**Results:** The mean age of the patients was  $29.1 \pm 5.7$  years. Mean  $\beta$ -HCG level was 4496.5IU/L. The most complaints of the patients, vaginal bleeding and pelvic pain were %52 and %36, respectively. Laparotomy was performed to 14 patients (%16.3), laparoscopy to 5 patients (%5.8), expectant management to 15 patients (%17.4). Methotrexate treatment was given to 46 patients (%53.5) and also, laparoscopy was performed to 1 patient (%1.2) and laparotomy to 5 patients (%5.8) due to the failure of Methotrexate in 6 patients. The  $\beta$ -hCG levels and fetal heart beat for success of methotrexate therapy are statistically significant ( $p < 0.001$ ). Possible factors affecting surgery management compared to Methotrexate treatment for tubal ectopic pregnancy are statistically significant initial  $\beta$ -hCG levels ( $p = 0.004$ ), presence of hemoperitonoun ( $p = 0.01$ ) and the presence of fetal heart activity ( $p < 0.001$ ). Single dose methotrexate treatment had a success rate of 69.5%.

**Conclusion:** Methotrexate treatment is one of alternative method to surgery treatment in tubal ectopic pregnancy.

**Key Words:** ectopic pregnancy; methotrexate; surgery

## 1. GİRİŞ AMAÇ

Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterus dışında herhangi bir yere implantasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ektopik gebeliğin görülme sıklığı tüm gebeliklerin yaklaşık % 2'sidir. Günümüzde ektopik gebelik olgularının sıklığında artış görülmektedir. Pelvik enfeksiyonların daha sık görülmesi, rahim içi araç kullanımında artış ve yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşması ana nedenleri arasında sayılmaktadır<sup>(1)</sup>. Ektopik gebeliklerin tamamen normal tüplerde de gözlenmesi, gebelik materyalinin bozukluğu veya maternal hormonal farklılıkların etyolojide rol oynadığını düşündürmektedir<sup>(2)</sup>. Ektopik gebelik sıklığındaki artışın diğer önemli nedenleri ise rekonstrüktif tubal cerrahi müdahaleler ve hassas hCG ölçümleri, transvajinal USG ve laparoskopinin sık kullanımı ile erken ve kesin tanı imkanlarının artmış olmasıdır<sup>(3)</sup>.

Ektopik gebelik tanısında; anamnez, fizik ve jinekolojik muayene, ultrasonografi, serum  $\beta$ -hCG düzeyleri, kuldosentez, dilatasyon küretaj ve laparoskopi kullanılmaktadır<sup>(4)</sup>.

Ektopik gebelik tedavisi medikal ya da cerrahi olarak yapılabilir veya sadece izlenebilir. Tercih; klinik duruma, ektopik gebeliğin yerleşim yerine ve mevcut şartlara bağlıdır<sup>(5)</sup>.

Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisi hala tüm dünyada ana tedavi metodu olsa da, MTX tedavisi seçilmiş hasta grubunda uygundur. Ruptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok faydası vardır. Bunlardan bazıları: daha az tubal hasar, düşük maliyet ve tartışmalı olmakla birlikte gelecekteki fertilité potansiyelindeki yüksekliktir<sup>(6,7)</sup>.

Bu çalışmada kliniğimizde tubal ektopik gebelik tanısı alan 86 olgunun retrospektif değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalara uygulanan tedavi metodları istatistiksel olarak değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ektopik gebeliğin tanımı ve tarihçesi

Normal gebelikte fertilize ovum intrauterin kavitede gebelik endometriyumuna yani desiduaaya yerleşir. Dış gebelik, fertilize ovumun endometriyal kavite dışındaki bir yere implante olmasıdır<sup>(8)</sup>.

Ektopik gebeliklerin % 97'si tubal, kalan % 3'ü de abdominal, ovaryan veya servikal gebelik şeklinde izlenmektedir<sup>(9)</sup>.

Ektopik gebelik deyimi Yunanca'da "ec-topus" kelimesinden gelmekte olup "yerini değiştirmiş" ya da "başka yerde bulunmak" manasına gelmektedir<sup>(10)</sup>. Gebeliğin patolojik şekli olan ektopik gebeliğin tarihi, insanın var olması ile beraber başlar. Fakat kaydedilen ilk olgu MS 963 yılında yaşayan Arap alimi Albucasis (Eb'ul Kasım el Zehravi)'in olgusudur. Ektopik gebelik ilk defa 1693 yılında Paris'te ölen bir kadının otopsisinde Busiere tarafından gösterilmiştir<sup>(11, 12)</sup>.

1731 yılında Gifford İngiltere'de detaylı olarak dış gebelik terimini açıklamıştır<sup>(11)</sup>. Ektopik gebeliğin başarılı ilk ameliyatı, Amerika'da 1759 yılında yapılmıştır. 1800'lü yıllara kadar ektopik gebelik tedavisi nonoperatif olup, mortalite riski yaklaşık %60'larda idi<sup>(12)</sup>.

Parry ve Lea 1876 yılında ektopik gebeliğin yüksek mortalite oranına dikkat çekmişlerdir. Robert Lawson Tait 1883 yılında ruptüre tubal gebelikte salpenjektomi tedavisinin hayat kurtarıcı bir metod olduğunu ortaya koymuştur. Schauta 1891 yılında cerrahi yöntem ile mortalitenin %66'lardan, %6'lara düştüğünü açıklamıştır.

Schumann'ın 1921 yılındaki çalışmasında salpenjektomi ile tedavi edilen kadınların %47.8'inde gebelik oluşmuş, ancak bunların %12.5'inde tekrar ektopik gebelik saptanmıştır<sup>(11)</sup>.

1941 yılında Caffer, 10 olguya konservatif tuboplasti uygulamış, bunların 4'ünde intrauterin, birinde ise tekrar ektopik gebelik oluşmuştur. 1953 yılında Stronone nonruptüre tubal gebelikte konservatif yaklaşım olarak lineer salpingostomi metodunu tarif etmiştir<sup>(12)</sup>.

Son yıllarda ektopik gebelikte erken tanı olanaklarının artması, endoskopik cerrahinin gelişmesi ve fertilitte koruyucu yaklaşımların yaygınlaşması ile konservatif cerrahi ve medikal tedavi metotları gündeme gelmiştir.

## **2.2. Epidemiyoloji**

Günümüzde total gebelik sayısındaki azalmaya rağmen, ektopik gebelik sayısı giderek artmaktadır. Rapor edilen gebeliklerin %1-2'si ektopik gebeliklerden kaynaklanmaktadır<sup>(13)</sup>.

Son yıllarda cinsel yolla bulaşan hastalıkların ve pelvik enfeksiyonların sık görülmesiyle ektopik gebelik insidansı artmış olup, bu artış erken tanı yöntemlerindeki ilerlemelere, hekimlerin daha bilinçli olmasına ve risk etkenlerindeki artışa bağlı olabilir<sup>(14)</sup>.

Birçok yayına göre tüm gebelikler içindeki insidansı 1/150 ve 1/1000 arasında değişmektedir<sup>(15)</sup>.

1970'li yıllarda 1000 gebelikte %4.5'ten 1992'de %19.7'ye artmıştır<sup>(9)</sup>. ABD'de tüm maternal ölümlerin %12'sinin ektopik gebelikten kaynaklandığı bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Avustralya'daki bir çalışmada ilk trimester anne mortalitesinin en sık nedeni (%79) olarak gösterilmiştir<sup>(17)</sup>.

### 2.3. Etyoloji ve risk faktörleri

Ektopik gebeliğin etyolojisi ve risk faktörleri Tablo 1.'de özetlenmiştir.

Tubal hasar	Yaşam tarzı
Pelvik enfeksiyon	İleri maternal yaş
Kontraseptif kullanımı	İntrauterin DES maruziyeti
Cerrahi	Maternal ırk
İnfertilite	Endometriyozis
Geçirilmiş abortus öyküsü	Hormonal faktörler

**Tablo 1.** Ektopik gebelikte etyoloji ve risk faktörleri

#### 2.3.1. Tubal hasar

Ektopik gebeliğin en sık sebepleri enfeksiyon, geçirilmiş cerrahi, konjenital tubal anomaliler veya tümör gibi nedenlerle tuba anatomisinin bozulmasıdır.

Tubal patolojilerde özellikle kronik salpenjitte %90'a kadar ektopik gebelik izlenir. Kronik salpenjit, ektopik gebelik riskini 6 kez artırır<sup>(18)</sup>. Yapılan çalışmalarda, salpenjit öyküsü olan kadınlarda ektopik gebelik riskinin 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir<sup>(19)</sup>.

Lektin, integrin, prostaglandinler, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi bazı lokal faktörler tubada prematür implantasyona yol açarak ektopik gebeliğe neden olabilir<sup>(20)</sup>.

#### 2.3.2. Pelvik enfeksiyon

PID ve tubal obstrüksiyonun ektopik gebelik ile ilişkisi kanıtlanmıştır<sup>(21)</sup>. Pelvik enfeksiyon özellikle de rekürren enfeksiyonlar tuba patolojisinin temel sebebidir ve bu yüzden ektopik gebelik insidansını da artırır<sup>(22)</sup>.

Klamidya, tubal hasar ve gelecekte tubal gebeliğe yol açan önemli bir patojendir. Klamidyal salpenjit olgularının çoğu ağrısız olduğundan, bu olgular tanı almamış olabilir veya ayaktan tedavi edilebilir. Tubal gebeliği olan hastaların %7-30'unda

kültürde klamidya elde edilmiştir<sup>(3)</sup>. Klamidya tanısında kullanılan serolojik testler, klamidya enfeksiyonu ile tubal gebelik arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir<sup>(23)</sup>.

Klamidya enfeksiyonlarında ikinci ve 3 veya daha fazla sayıda rekürrens sonrası ektopik gebelik riski sırasıyla % 2.1 ve % 4.5 olarak hesaplanmıştır<sup>(24)</sup>.

Anti-klamidya titresi >1:64 olan kadınlarda, titresi negatif olanlara göre konsepsiyonun tubal olma olasılığının 3 kat fazla olduğu saptanmıştır<sup>(25)</sup>.

### **2.3.3. Kontraseptif kullanımı**

İnert ve bakır içeren RİA'lar intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerin her ikisini de önlerler<sup>(26)</sup>. RİA'lı gebe kalan kadınlarda, kontraseptif kullanmayanlara oranla tubal gebelik gelişmesi açısından relatif riskin 0.4-0.8 olduğu ifade edilmektedir. Fakat RİA'lar implantasyonu uterus içinde tüpe oranla daha etkili engellediklerinden, RİA kullanırken gebe kalan bir kadındaki tubal gebelik riski kontrasepsiyon kullanmadan gebe kalma riskinden 6-10 kat daha fazladır<sup>(27)</sup>.

Kombine oral kontraseptif kullanımında ektopik gebelik riski %0.5-4.0 olarak hesaplanmıştır<sup>(28)</sup>. Geçmişte oral kontraseptif kullanımı sonraki ektopik gebelik riskini arttırmaz. Sadece progesteron içeren kontraseptifler (minipill), oral kontraseptifler ve subdermal implantlar kontrasepsiyon kullanılmaması ile karşılaştırıldığında intrauterin ve ektopik gebeliklerin her ikisine de koruma sağlar. Fakat yöntem kullanımı sırasında gebelik olursa, minipill kullanan hastalar için gebeliğin ektopik olma riski %4-10'dur<sup>(29)</sup>.

Kondom ve diyafram kullanımı intrauterin ve ektopik gebeliğin her ikisine de koruma sağlar ve ektopik gebelik insidansında bir artışa neden olmaz<sup>(30)</sup>.

Vajinal duş alışkanlığında ektopik gebelik olasılığı hafifçe artmaktadır<sup>(31, 32)</sup>.

#### 2.3.4. Cerrahi

Elektif tubal sterilizasyon sonrası gebeliklerin %16'sının ektopik gebelik şeklinde olduğu saptanmıştır. Elektrocerrahinin kullanıldığı yöntemlerde risk en fazladır. Meydana gelen gebeliklerin %50'sinde ektopik gebelik görülmektedir. Halka ve klips kullanımında ise bu oran %10'a düşmektedir<sup>(33)</sup>.

Tubal ligasyon ve obstrüksiyonu düzeltmek için yapılan rekonstrüktif cerrahi sonrasında ektopik gebelik saptanabilmektedir<sup>(34)</sup>. Salpingostomi operasyonu sonrası %7-27, reanastomoz operasyonu sonrası ise %3-17 oranında ektopik gebelik rapor edilmiştir<sup>(35)</sup>. Geçirilmiş cerrahinin tuba lümeninin bütünlüğünün bozulmasına, adezyonların oluşmasına ve tuba lümeninin distorsiyonuna neden olarak ektopik gebeliğe zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bu yüzden cerrahi tedaviler içinde özellikle tubal cerrahiler önemli bir yer tutar<sup>(36)</sup>.

Ektopik gebelik dahil gebelik oluşma olasılığı, sterilizasyon sonrası ilk 2 yıl içinde en fazladır<sup>(37)</sup>. Herhangi bir sterilizasyon işleminden sonra tubal gebelik gelişme riski %5-16'dır<sup>(38)</sup>.

Sterilizasyonun geri çevrilmesi de ektopik gebelik olasılığını artırır. Koterizasyon uygulanan tüpün reanastomozunda risk %15, fallop halkası ve Pomeroy metodlarının geri çevrilmesinde ise %3'ten azdır<sup>(39)</sup>.

Ektopik gebeliği olan hastaların çoğunun anamnezinde abdominal cerrahi öyküsü vardır<sup>(3)</sup>. Abdominal cerrahinin ektopik gebelikteki rolü net değildir. Bir çalışmada sezaryen doğum, over cerrahisi ve ruptüre olmamış apendiksini çıkarılması sonrasında risk artışı gözlenmemiştir. Diğer çalışmalar overin kistektomi veya wedge rezeksiyonunun muhtemelen peritubal skarlaşma sonrası ektopik gebelik riskini arttırdığını göstermiştir<sup>(40)</sup>.

Ruptüre apendiksin ektopik gebelik riskini artırdığına dair tam bir uzlaşısı var ise de<sup>(41)</sup> bir çalışma bunu desteklememiştir<sup>(42)</sup>.

### **2.3.5. İnfertilite**

Ektopik gebelik insidansı, ilerleyen yaş ve parite ile artmasına karşın infertilite tedavisi alan nullipar kadınlarda anlamlı bir artış vardır<sup>(43)</sup>. Ektopik gebelik oranı, infertilite vakalarında 2 kat artmıştır. Klomifen sitrat ve human menopozal gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonunda ektopik gebelik oranı %2.7, başka bir çalışmaya göre ise 4 kat yüksek bulunmuştur<sup>(19, 44)</sup>.

Ovulasyon indüksiyonu ile meydana gelen gebeliklerin yaklaşık %1.1-4.6 'sı ektopik gebeliklerdir<sup>(45)</sup>. Klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılan ovulasyon indüksiyon sikluslarına spesifik hormonal değişiklikler tubal implantasyona predispozisyon oluşturabilirler<sup>(46)</sup>.

IVF, hem ektopik hem de heterotopik gebelik insidansında artışla ilişkili saptanmıştır<sup>(47, 48)</sup>. Predispozan faktörler arasında embriyonun uterin kaviteye yüksek yerleştirilmesi, tüp içine sıvı reflüsü ve reflü edilen embriyonun uterin kaviteye geri dönüşünü önleyen tubal faktör varlığının etkili olması sayılabilir. Derin fundal transfer, midkaviter transfere oranla ektopik gebelikle daha fazla ilişkili bulunmuştur<sup>(49)</sup>.

### **2.3.6. Geçirilmiş abortus öyküsü**

Obstetrik öyküde ektopik gebelik için risk faktörlerinden biri de spontan abortuslardır. Abortus sayısı arttıkça, özellikle de 3 veya daha fazla abortusta bu riskin arttığı rapor edilmiştir. Spontan abortuslar sonrası meydana gelen enfeksiyonların sonucu olarak ektopik gebelik görülebileceği değerlendirilmektedir. Ayrıca ektopik gebelik ve spontan abortuslar için ortak risk faktörleri olabileceği de düşünülmektedir. Bunlar ise kromozomal anomaliler, hormonal faktörler veya immünolojik faktörlerdir<sup>(3, 50-52)</sup>.



Geçirilmiş medikal ve cerrahi müdahaleli abortuslar da önemli diğer risk faktörleridir. Müdahaleli abortuslarda enfeksiyonla ilişkili bir risk faktörü olduğu rapor edilmektedir<sup>(50, 53)</sup>.

### **2.3.7. Yaşam tarzı**

Birden fazla cinsel partner olması ve ilk cinsel birliktelik yaşının küçüklüğü ektopik gebelik riski ile ilişkili saptanmıştır<sup>(43, 45)</sup>.

Sigara kullanımı ile ektopik gebelik riskinin hafifçe arttığı saptanmıştır<sup>(54)</sup>. Sigara kullanımı ile ektopik gebelik arasındaki ilişki sigara içenlerde bozulan immün yanıtta dolayı pelvik enfeksiyon riskinin artmasına, tubal motilitenin bozulmasına ve sigara içimine has yaşam stillerinin beraberliğine bağlanabilir<sup>(45)</sup>.

### **2.3.8. İleri maternal yaş**

İleri yaş da tek başına ektopik gebelik açısından bir risk faktörüdür<sup>(55)</sup>. Otuz beş yaş civarında ektopik gebelik riski %4.1 olup, bu yaş grubunda daha genç yaşlara göre ektopik gebelik riskinin 8 kat arttığı bulunmuştur<sup>(56)</sup>. Ektopik gebelik insidansı yaşla beraber artar ve en yüksek insidansın olduğu dönem 35- 44 yaş arasındır<sup>(17)</sup>.

### **2.3.9. İntrauterin DES maruziyeti**

İntrauterin DES'e maruz kalan kadınlarda muhtemel bozulmuş fimbriyal fonksiyon ve anormal tuba morfolojisine bağlı ektopik gebelik riski 9 kat artmıştır<sup>(57)</sup>.

### **2.3.10. Maternal ırk**

Ektopik gebelik riski siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksektir<sup>(58)</sup>.

### **2.3.11. Endometriyozis**

Endometriyozis pelviste skar ve adezyon oluşumuna neden olup tubal hasar ve tubal tıkanıklık ya da yapışıklık sonrası ektopik gebeliğe zemin hazırlamaktadır. Endometriyozis ektopik gebelik riskini arttırmaktadır<sup>(59)</sup>.

### **2.3.12. Hormonal faktörler**

Hormonal faktörler infertilite başlığında olduğu gibi hormonal değişikliğe neden olan faktörler aracılığı ile ektopik gebelik nedeni olabilirler.

### **2.4. Ektopik Gebeliklerde Patoloji**

Ektopik gebelik, koryonik villüslerin uterin kavitede gözlenmemesidir. Olguların 2/3'ünde embriyo gross veya mikroskopik olarak gözlenir<sup>(60)</sup>.

Ektopik gebelik, daima açık bir şekilde görülmeyebilir. Tubal gebeliğin klinik seyri, yaklaşık 8. gestasyonel haftada fimbriyal uçtan abortus, konsepsiyonun involüsyonu veya tubanın ruptüre olması şeklindedir. Bazen tubal gebelikler involüsyon ile beraber kronik inflamatuvar bir kitle oluştururlar. Olguların mensleri geriye döner ve bu nedenle tanı koymak zorlaşır. Birkaç koryonik villusu tespit etmek için birden fazla histolojik materyal gerekebilir. Tubal gebeliğin patognomonik bulgusu, kanla dolu tubanın lümeninde nadiren koryonik villusların saptanmasıdır<sup>(61)</sup>.

Ektopik gebelikte, endometriyumda mikroskopik bakıda %25-30 oranında Arias-stella reaksiyonu izlenir. Bu reaksiyonda, epitelyum hücrelerinde büyüme, nükleuslarda hipertrofi, hiperkromazi, irregüler görünüm, hücrelerde kümeleşme, aşırı miktarda sekretuar aktivite, sitoplazmik vakuolizasyon gibi atipik değişimler saptanır<sup>(62)</sup>. Bu reaksiyondaki değişiklikler ektopik gebeliğe özgül değildir. OKS kullanımı ve klomifen sitrat tedavisi alanlarda da gözlenebilir. Çoğunlukla endometriyumda meydana gelen desidua, günler ve haftalar içinde gitgide parçalanıp kesik kesik, bazen de şiddetli kanamaya neden olabilir. Bazı olgularda gebelik materyali yassı, üçgen şeklinde kırmızı kahverengi, tüylü görünümlü, uterus kavitesinin kalıbı halinde (caduque) aniden dışarı atılabilir<sup>(63)</sup>.

Endometriyum, gebelikle ilişkili plasenta ve overden kaynaklı hormonlara sıklıkla yanıt verir. Ektopik gebeliğe ait en sık saptanan bulgular: endometriyumda

%42 oranında desidual reaksiyon, %22 oranında sekretuar endometriyum, %12 oranında proliferatif endometriyumdur<sup>(64)</sup>.

## 2.5. Ektopik gebelik lokalizasyonları

Ektopik gebeliğin seyri lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. 1800 olgudan oluşan cerrahi tedavi uygulanan seride ektopik gebelik lokalizasyonlarının dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur<sup>(65)</sup>.

Lokalizasyon	Görülme sıklığı
Tuba	%95.5
• Ampulla	%70
• İstmik	%12
• Fimbrial	%11.1
• İntertisyel	%2.4
Ovarian	% 3.2
Abdominal	%1.3

**Tablo 2:** Ektopik gebelik olgularının lokalizasyona göre görülme sıklığı.

### 2.5.1. Tubal Gebelik

Ektopik gebeliklerin %96’sı tubada görülmektedir. Tubal gebeliklerin %70 i ampullada görülür.

Tuba duvarına yerleşmiş olan embriyo, tuba lümeninden mukoza ve bazı kas lifleri aracılığıyla ayrılır (tubal abortus). Embriyoyu tuba lümeninden ayıran bu tabakanın ruptürü ile tuba lümenine oluşan kanama, ostium abdominalis yolu ile periton boşluğuna atılır. Bu atılma komplet veya inkomplet olabilir<sup>(66)</sup>.

Tubal abortus, daha çok ampullar dış gebelikte görülmektedir. Trofoblastların damar invazyonu sonucu oluşan kanamalarda, hematosalpinks oluşabilir.

Tubal ruptür genellikle 8-10'uncu haftalarda görülür. Ruptür sonrası senkop, karın ağrısı, servikal hassasiyet, hematokritte düşme ve şok gelişebilir. İstmik bölge lokalizasyonunda kanama daha hızlı ve fazladır. Tubal ruptür, genellikle peritoneal boşluğa olmakla birlikte, gebelik materyalinin nadiren ligamentum latum yaprakları arasına atılmasıyla intraligamenter gebelik şeklinde de devam edebilir<sup>(67)</sup>.

### **2.5.2. Ovaryan gebelik**

Ovaryan gebelik 1/7000 oranında görülür ve yaklaşık %0.5-3 oranıyla ektopik gebeliklerin tubal gebeliklerden sonraki en sık görülen tipidir<sup>(68)</sup>.

### **2.5.3. Servikal Gebelik**

Ektopik gebeliğin nadir görülen bir formudur. Anne için prognozu ağır olan ektopik gebelik şeklidir. İnsidansı 1/ 16000'dir<sup>(66)</sup>.

### **2.5.4. İntertisyel veya kornual gebelik**

Kornual ektopik gebelik tüm ektopik gebeliklerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır<sup>(69)</sup>. Yanlışlıkla intrauterin gebelikle karışabilir, çünkü gebelik materyali kısmen endometriyuma implantedir. Tanıda ipucu olarak myometrial kalınlığın 5mm.den az olması ve ekzantrik yerleşimi önemlidir. Bilinenlerin aksine ruptür riski görece erken gebelik haftasında meydana gelir<sup>(70)</sup>.

### **2.5.5. Histerotomi skar gebeliği**

Gebeliklerde 1/2000 oranında görülür ve sezeryan öyküsü olanlarda ektopik gebeliklerin %6'sını oluşturur<sup>(71)</sup>. Sezeryan sayısı ile ilişkisizdir. İmplantasyonun skar dokusunda yer alan defekte embriyonun yerleşmesi sonucu olduğuna inanılmaktadır<sup>(72)</sup>.

### **2.5.6. Heterotopik gebelik**

Ektopik gebeliğin nadir görülen bir şeklidir (1/30000)<sup>(73)</sup>. Ektopik ve intrauterin gebeliğin eş zamanlı görülmesidir. ART uygulamaları ile birlikte insidansı artmaktadır.

### **2.5.7. Abdominal gebelik**

Abdominal gebelik primer olarak blastokistin periton veya abdominal visera yüzeyine implantasyonu veya tubadan embriyonun transpozisyonu sonrası oluşmaktadır<sup>(74)</sup>. İnsidansı 1/5000 olarak görülür<sup>(75)</sup>.

### **2.5.8. Multiple ektopik gebelikler**

Değişik lokalizasyon ve kombinasyonlarda ikiz veya multiple ektopik gebelikler heterotopik gebeliklere oranla daha az oluşur (<1/30000)<sup>(73)</sup>. Parsiyel salpenjektomi ve İVF sonrası ikiz ve üçüz gebelikler bildirilmiştir. Tedavisi diğer ektopik gebelik tiplerine benzer ve gebeliğin lokalizasyonuna bağlıdır.<sup>(76)</sup>

### **2.5.9. İntraligamentöz gebelik**

Her 300 ektopik gebelikte bir görülür. Tubal gebeliği olan hastanın tubal seroza ve mezosalpinks içine trofoblastik penetrasyon ve broad ligament yaprakları arasında sekonder implantasyon sonucunda gelişir. Endometriyal kavite ve retroperitoneal boşluk arasında fistül olursa da oluşabilir. Nadiren de olsa abdominal gebelikte olduğu gibi canlı doğum vakaları bildirilmiştir<sup>(77)</sup>.

## **2.6. Semptom ve bulgular**

Ektopik gebeliğin yerleşim yerine göre semptomlar oluşur. Ektopik implantasyonun erken döneminde hastalık genellikle asemptomatiktir. Ektopik gebeliğin en yaygın semptomu yaklaşık 7 haftalık amenore periyodu, vajinal kanama ve karın ağrısıdır<sup>(9)</sup>.

Geleneksel olarak, ektopik gebelik tanısı klinik tablo ile konulur. Doğurganlık çağında cinsel aktif bir kadının, alt kadrantlarda belirgin karın ağrısı ve vajinal kanaması olduğunda aksi kanıtlanana kadar ektopik gebelik olarak kabul edilmesinde yarar vardır<sup>(78)</sup>.

Olguların semptom ve bulguları ektopik gebeliğe özgü değildir ve ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo 3 ve 4)<sup>(79)</sup>.

Semptomlar	Yüzde (%)
Abdominopelvik ağrı	77.4
Vajinal kanama	45.2
Kanama ve ağrı	35.5
Bulantı ve kusma	12.9

**Tablo 3:** Olguların hastaneye başvuru semptomları.

Bulgular	Yüzde (%)
Batında hassasiyet	80.6
Vajinal kanama	48.4
Kollum gerilmesine karşı hassasiyet	45.2
Douglasta dolgunluk	41.9

**Tablo 4:** Olguların hastaneye başvuru bulguları.

## 2.7. Ektopik gebelikte tanı yöntemleri

Ektopik gebelik sıklıkla mens rötari, düzensiz kanama ve karın ağrısı ile karakterizedir. Anamnez ve fizik muayene risk altındaki hastaları belirler ve ruptüre olmamış ektopik gebeliklerin saptanma olasılığını arttırır<sup>(80)</sup>.

### 2.7.1. Anamnez

Anamnezde adet rötari, önceki gebeliklerin özellikleri, infertilite hikayesi, kullanılan kontrasepsiyon yöntemi, olası risk faktörleri ve mevcut semptomlar değerlendirilir.

### 2.7.2. Fizik muayene

Hastanın genel durumu değerlendirilir. Tansiyon arteriyel, dakika nabız sayısı, genel görünüm, solukluk, terleme, baş dönmesi, karın ağrısı gibi bulgular kaydedilir.

Karın ağrısı hastaların %80-95'inde mevcuttur. Hastaların %10'unda 38 dereceyi aşan ateş bulunur.

### **2.7.3. Jinekolojik muayene**

Jinekolojik muayenede serviks yumuşak, hareketleri ağrılı, uterus korusu yumuşak ve uterus büyümüştür. Tanıda en önemli bulgu, adneksiye bölgede ele gelen hassas kitledir. Douglas'ta hamur kıvamı verecek şekilde pelvik hematoma meydana gelebilir. Ruptür ve intraabdominal kanamada batın distandü olarak saptanır. Batında hassasiyet ve rebound olabilir. Çoğunlukla ruptüre olgularda, istemli defans nedeni ile pelvik muayene tam olarak yapılamaz.

### **2.7.4. Serum $\beta$ -hCG değeri**

Trofoblastlar tarafından salgılanan  $\beta$ -hCG serumda ovulasyondan yaklaşık on gün sonra pozitifdir.  $\beta$ -hCG serum değerleri normal bir intrauterin gebelikte birkaç gün arayla iki katına yükselir. Bu dönemde başlangıçtaki seviyeden bağımsız olarak, ikiye katlanma zamanı kısmen sabittir<sup>(81)</sup>. Bu katlanarak artış gebeliğin altıncı haftasına kadar sürer.  $\beta$ -hCG değerinde azalma, sabit kalma veya normalden az artışlarda anormal intrauterin gebelik veya ektopik gebelik düşünülmelidir. hCG iki alt üiteden oluşan bir glikoproteindir:  $\alpha$  ve  $\beta$  alt üiteleri.  $\alpha$  alt ünitesi diğer glikoproteinlerle aynıdır.  $\beta$  alt ünitesi ise hCG'ye özgüdür ve  $\beta$  alt ünitesine karşı geliştirilmiş antikorlardan yararlanılarak radioimmunoassayler ve monoklonal antikor assayleri geliştirilmiştir.  $\beta$ -hCG ölçümü için üç referans standard vardır. Üçüncü uluslararası standard günümüzdeki kitlerde yaygın olarak kullanılan referanstır. Bu standard uluslararası referans preparasyonuna (IRP) eşittir.

İlk geciken adet başında veya yakın günlerinde 50-100 IU/L serum  $\beta$ -hCG seviyeleri çok tipiktir<sup>(82)</sup>. Yanlış negatif sonuçlar son derece nadirdir ama dökümanite edilmiş ektopik gebeliğe sahip bazı kadınlarda tanımlanmıştır<sup>(83)</sup>.  $\beta$ -hCG seviyesinin

ikiye katlanma zamanı ektopik gebeliği intrauterin gebelikten ayırabilir. 48 saatte bir  $\beta$ -hCG'deki %66'lık bir artış viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındır<sup>(84, 85)</sup>. Fakat normal gebeliklerin bir kısmı anormal bir patern gösterir (%3-10) ve çok büyük bir kısmı geçicidir. Ektopik gebelik tanısında en iyi  $\beta$ -hCG paterni,  $\beta$ -hCG'nin plato çizmesidir (ikiye katlanma süresi 7 günden fazladır).

Ultrasonografinin tipik olmaması ve  $\beta$ -hCG'nin 2000 IU/L üzerinde olması nonviable gebelik (ektopik gebelik veya komplet abortus) için tanısaldır. Genel kural olarak komplet abortusta  $\beta$ -hCG seviyesi hızla düşerken (48 saatte %50), ektopik gebelikte seviyesi artar veya plato çizer<sup>(86)</sup>. Klinik tanıda seri  $\beta$ -hCG düzeyi ölçümleri gerekebilir<sup>(87)</sup>.

#### **2.7.5. Ultrasonografi**

$\beta$ -hCG ölçümleri 1500 IU/L'nin üzerindeyse vajinal ultrasonografide, 6500 IU/L'nin üzerindeyse abdominal ultrasonografide intrauterin kese görülüyorsa ektopik gebelik düşünülmelidir<sup>(88)</sup>.

Canlı intrauterin gebeliğin görülmesi, klinik uygulamada ektopik gebelikten uzaklaştırır. Çünkü intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerin bir arada bulunma olasılığı 1/3000'dir<sup>(89)</sup>. Ayrıca ektopik gebelik olasılığını ekarte ettirmez. Kombine intrauterin ve ekstrauterin gebelikler, özellikle yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı gebeliklerde düşünülmelidir.

Doppler USG, vajinal USG'nin duyarlılığını artırır. Ektopik kitleler etrafında meydana gelen anormal renk haritası ile ayırt edilebilirler. Erken hafta gebeliklerde gestasyonel kese boyutu ile standart USG arasındaki peritrofoblastik arteriyel akım tipik olarak büyüktür<sup>(19)</sup>.



### 2.7.6. Dilatasyon küretaj

USG ile gebeliğin canlı olmadığı saptanıp gebelik lokalizasyonu saptanamazsa uterin dilatasyon küretaj yapılır. Canlı intrauterin bir gebeliği gereksiz yere bozmaktan kaçınmak için gebelik testinin pozitif olduğu hallerde uterusu boşaltma kararı özenle verilmelidir.

Ekstrauterin gebeliği olan bir hastanın tedavisine başlanabilmesi için trofoblastik doku varlığını mümkün olduğunca hızlı doğrulamak gerekir. Küretaj materyali serum fizyolojik içine eklenir ve yüzmesi sağlanır. Çünkü desidial doku serumda yüzmez. Koryonik villuslar tipik dantelsi eğrelti otu manzarası ile tanınırlar<sup>(90, 91)</sup>. Bu metodun duyarlılığı %78.3 ve özgüllüğü %98.4 olarak bulunmuştur<sup>(92)</sup>. İntrauterin gebeliklerin ekstrauterin gebeliklerden ekarte edilmesinde küretaj materyalinin yüzdürülmesi % 100 doğru olmadığından histolojik konfirmasyon veya seri  $\beta$ -hCG ölçümleri gereklidir.

Işık mikroskopisi ile normalde tespit edilemeyen intermediate trofoblastların saptanmasında immunohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılmıştır<sup>(93)</sup>.

Anormal bir intrauterin gebeliğin boşaltılması sonrası 12-24 saat içinde  $\beta$ -hCG düzeyi % 15'ten daha çok azalır. Sınırdaki bir azalma ölçüm farklılığını düşündürebilir. 24-48 saat içinde azalmanın konfirmasyonu için ölçüm tekrarlanmalıdır. Uterus boşaltılmış ve gebelik ekstrauterin ise; ekstrauterin trofoblastik doku varlığının bir belirtisi olarak  $\beta$ -hCG seviyesi bir plato çizecek veya artmaya devam edecektir<sup>(94)</sup>.

### 2.7.7. Kuldosentez

Douglas'tan batına girilmesi sonrası aspirasyon sıvısının yani kanın koagüle olup olmamasının değerlendirilmesi önemli tanısal testlerden biridir. Yeterli miktarda nonkoagüle kan aspirasyonu hemoperiton varlığını gösterir. Pozitif gebelik testinde hemoperitonun en önemli sebebi ektopik gebelik olmakla beraber diğer nedenler de ayırt edilmelidir. Zira kuldosentezin hemoperitonu ayırt edebilme duyarlılığı ve

özgüllüğünün %85-90 rapor edilmiş olmasına rağmen pozitif prediktif değeri %80-95'dir<sup>(95)</sup>. Sıvı gelmemesi veya koagüle kan tanısız değildir. Nonkoagüle kanın hematokrit düzeyi %10'un üzerinde ise anlamlıdır<sup>(66)</sup>.

### **2.7.8. Progesteron Ölçümü**

Serum progesteron seviyesi başarısız gebeliği gösterebilir ve ektopik gebelik için riskli hastaları saptayabilir, ancak diagnostik değildir. Ektopik gebelikte sensitivitesi çok düşüktür (%15); bu yüzden ektopik gebelik hastalarının %85'i normal seviyede progesterona sahiptir<sup>(96)</sup>.

Viable intrauterin gebeliği olan hastaların %70'inde serum progesteron 25 ng/ml'nin üzerinde iken, ektopik gebelik olgularının %1.5'inde serum progesteron seviyeleri 25 ng/ml'den büyüktür ve bu gebeliklerin büyük kısmı kardiyak aktivite gösterir<sup>(97)</sup>.

Serum progesteron seviyesi 5 ng/ml'den az ise normal gebelik olasılığı 1/1500'dür<sup>(98)</sup>.

### **2.7.9. Östradiol**

Kuşçu ve ark. çalışmasında serum östradiol seviyelerinin ektopik gebelik grubunda, normal gebelik grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir<sup>(99)</sup>.

### **2.7.10. Kreatinin kinaz**

Ülkemizdeki bir çalışmada serum kreatin kinaz ölçümünün ektopik gebelikte %65 duyarlılık ve %87 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur<sup>(100)</sup>.

### **2.7.11. Pregnancy-associated plazma protein C(PAPP-C)**

PAPP-C, sinsityotrofoblastlar tarafından üretilmektedir. 2 ng/L'nin üzerinde bir seviyede olması gebelik tanısını koymada yeterlidir. Nonviable gebeliği olan hastaların

tümünde geç periyotta PAPP-C seviyesi artmasına rağmen sadece PAPP-C seviyesinin prognostik değeri yoktur<sup>(101)</sup>.

#### **2.7.12. Relaksin ve Renin**

Relaksin seviyeleri ektopik gebelik ve spontan abortuslarda normal intrauterin gebeliklere oranla anlamlı derecede düşüktür. Prorenin ve aktif renin düzeyleri viable intrauterin gebeliklerde ektopik gebelik veya spontan abortuslara göre anlamlı ölçüde yüksektir; 33 pg/ml'den yüksek tek bir renin düzeyi ektopik gebelik tanısını ayırt etmektedir<sup>(102)</sup>.

#### **2.7.13. Alfa-fetoprotein**

AFP gebelikte bebeğin karaciğerinde üretilen bir proteindir. Gebeliğin erken dönemlerinde yolk sak kesesinde üretilirken sonrasında esas üretim yeri karaciğerdir. Ektopik gebeliğin tespitinde AFP diğer belirteçlerle (hCG, progesteron ve östradiol) kombine edildiğinde özgüllük %98.5 ve doğruluk oranı %94.5 olarak rapor edilmiştir<sup>(103)</sup>.

#### **2.7.14. C-Reaktif Protein**

CRP gebeliğin ilk 4 haftasında sağlıklı gebeliklerde yüksek olarak tespit edilebilir. Bir akut faz reaktanıdır. Bu yüzden ayırıcı tanıda enfeksiyon düşündürecek bulgular varsa C-reaktif protein ölçümü faydalı olabilir<sup>(104)</sup>.

#### **2.7.15. CA-125**

CA-125 bir glikoproteindir ve gebelikte nereden üretildiği belli değildir. CA-125 seviyeleri ilk trimesterde artar, ikinci ve üçüncü trimesterde gebelik öncesi düzeyine döner. Bir çalışmada mens rotarından 2-4 hafta sonra CA-125 seviyesinin normal gebeliklerde ektopik gebeliklerden daha yüksek olduğu belirtilmişken, diğer bir çalışmada ektopik gebeliklerde CA-125 düzeyleri normal gebeliklerden daha yüksek tespit edilmiştir<sup>(4)</sup>.

### **2.7.16. Laparoskopi**

Ektopik gebelik tanısını koymada laparoskopi altın standarttır. Eş zamanlı pelvisin ve intraperitoneal organların değerlendirilebilmesini de sağlar. Ancak ektopik gebeliklerin büyük kısmı histolojik olarak normal tüplerden kaynaklandığından cerrahi yontemsiz rezolüsyona müsaade edilmesi tubayı ek travmadan korur ve gelecekteki fertilité şansını da artırır. Bu yüzden ektopik gebelik tanısı laparoskopi olmadan diğer tanı araçları yardımıyla konabilmelidir<sup>(105)</sup>.

### **2.7.17. MR Görüntüleme**

Ektopik gebelik ultrasonografi ile tanınamayabilir ve MR veya laparoskopi gerekebilir<sup>(106, 107)</sup>.

### **2.7.18. Histeroskopi**

Bazı olgularda ektopik gebeliğin tanısında laparoskopide herhangi bir patoloji izlenmezken histeroskopi yardımıyla uterin bir gebeliğin olmadığı ve uterin horna yerleşik gebelik materyalinin izlenmesi ile tanı konabilir<sup>(108)</sup>.

## **2.8. Ayırıcı tanı**

Çoğu patolojik durum ektopik gebelik ile karışabilir. Bunlardan en yaygın görülenler aşağıda sıralanmıştır.

### **2.8.1. Corpus Luteum Kisti**

Ektopik gebelikle en çok karışan patolojidir. Klinikte gecikmiş bir menstrüasyon sonrası vajinal kanama ve ağrı vardır. Erken gebelik semptomları mevcut değildir, uterus büyümemiş ve sert tespit edilir.  $\beta$ -hCG normal seviyededir. Kanama spontan durmazsa acil cerrahi müdahale gerektirmektedir<sup>(109)</sup>.

### **2.8.2. Salpenjit**

Ruptüre tubal gebelikle en sık karıştırılan patolojilerden biridir. Çoğunlukla ağrı bilateral olup, servikal hareketlerde bilateral ağrı hissedilir. Piyosalpinks veya

hidrosalpinks varsa ele gelen kitle tespit edilebilir. Ayırıcı tanıda  $\beta$ -hCG'nin negatif olması önemlidir<sup>(109)</sup>.

### **2.8.3. Akut Apandisit**

Bulantı, kusma daha sık görülür. Ağrı, önceleri periumblikal bölgeden başlar ve mens ile ilişkili değildir. Subfebril ateş, lökositoz vardır ve  $\beta$ -hCG negatif saptanır<sup>(110)</sup>.

### **2.8.4. Abortus**

Uterus yumuşak ve gebelik haftasıyla korele olarak büyümüştür. Korpus luteum hariç palpe edilen bir adneksial kitle saptanmaz. Adneksial hassasiyet yoktur.  $\beta$ -hCG'nin yüksek olması tanı koymayı zorlaştırmaktadır<sup>(110)</sup>.

### **2.8.5. Normal İntrauterin Gebelikle Birlikte Abdominal veya Pelvik Problem**

Normal bir gebelikle beraber tuba ve over torsiyonu, over kist torsiyonu, pediküllü myom olabileceği düşünülmelidir. Nadiren de olsa, intrauterin ve ekstrauterin gebelik aynı anda bulunabilir.

### **2.8.6. Diğer nedenler**

Dismenore, erken gebelik ve pelvik tümör, gebelik ve retroversio uteri, renal kolik, perforo peptik ülser, divertikülit, barsak perforasyonu ve intraperitoneal kanama ektopik gebelikle karışabilen diğer durumlar arasındadır.

## **2.9. Ektopik gebeliğin seyri**

Ektopik gebelikte klasik klinik seyir dışında aşağıda sıralandığı gibi farklı klinik gidişler de gözlenebilir.

### **2.9.1. Spontan rezolüsyon**

Ektopik gebeliklerin bir kısmı tıbbi veya cerrahi tedavisiz rezorpsiyon veya tubal abortus ile rezolüsyona uğrarlar. Spontan rezolüsyonda  $\beta$ -hCG düzeyinin düşmesi en çok kullanılan indikatördür, ama  $\beta$ -hCG düzeyinin düşmesine rağmen ektopik gebeliğin ruptüre olma riski vardır<sup>(94, 111)</sup>.

### **2.9.2. Persiste ektopik gebelik**

Hasta öyküsünde konservatif cerrahi yöntem (salpingostomi, milking) mevcutsa ve viable trofoblastik doku kalmışsa persiste ektopik gebelik oluşur<sup>(112, 113)</sup>.

Tüpleri koruyan cerrahi müdahalelerin artarak kullanılması ile persiste ektopik gebelik insidansı artmıştır. Konservatif cerrahi sonrası  $\beta$ -hCG düzeyleri plato çizerse, persiste ektopik gebelik tanısı konur. Persiste ektopik gebelik tanısı postoperatif 6. günde ve sonrasında üçer günlük aralarla serum  $\beta$ -hCG veya progesteron düzeylerinin ölçülmesi ile konur<sup>(114)</sup>.

Persiste ektopik gebelik risk faktörleri arasında cerrahi girişimin şekli, başlangıç  $\beta$ -hCG düzeyi, amenore süresi ve ektopik gebeliğin çapı sayılabilir<sup>(115, 116)</sup>.

Persiste ektopik gebeliğin yönetiminde tedavi cerrahi veya medikal olabilir. Cerrahi tedavi çoğunlukla salpenjektomidir. Tanı konduğunda, hemodinamisi stabil olan hastalarda MTX bir tedavi seçeneğidir<sup>(116, 117)</sup>.

### **2.9.3. Kronik ektopik gebelik**

Ekspektan tedavide gebeliğin tamamen rezorbe olmaması durumuna kronik ektopik gebelik denir. Koryonik villusların persistansıya beraber tüp duvarı içine kanama, yavaş gelişen distansiyon vardır, ama ruptür gelişmez. Fallop tüpünün fimbriyal ucundan olan kronik kanama sonrasında tamponad meydana gelebilir.

Hastaların büyük kısmında, sıklıkla semptomatik olan pelvik kitle vardır.  $\beta$ -hCG düzeyi sıklıkla düşüktür ama negatif de bulunabilir.

Kronik ektopik gebelik etkilenen tüpün çıkarılması ile tedavi edilir. Genelde overin de çıkarılması gerekir. Zira adhezyon gelişimi ile beraber enflamasyon da mevcuttur. Kronik kanamaya ikincil olarak hematoma da olabilir<sup>(118, 119)</sup>.

## **2.10. Nontubal ektopik gebeliklerde klinik seyir**

### **2.10.1. Abdominal Gebelik:**

8000 canlı doğumda bir saptanır<sup>(120)</sup>. Ruptüre olan tubadan embriyonun ve amniyotik kesenin bozulmadan abdominal boşluğa atılması ve sıklıkla ligamentum latuma veya omentuma tutunmasıyla meydana gelir<sup>(66)</sup>.

Nadiren primer abdominal gebelik de görülebilir. Primer abdominal gebelik kriterleri şunlardır:

- Uteroplental fistülün olmaması
- Sadece peritoneal yüzeye yapışan gebelik materyali
- Tuba ve overlerin travma belirtisi olmadan mevcudiyeti

Bazen ektopik gebelik miada kadar sürer. Maternal mortalite %5-10, fetal mortalite %90 olarak saptanır. Tedavideki amaç fetüsü çıkarıp plasentayı çıkartmadan fetal kordu plasentaya en yakın yerinden kesmektir. Bu şekilde plasentanın absorpsiyonuna müsaade edilir. Placenta sadece tubanın arkasına, ovaryuma, ligamentum latuma ve uterusu yapışık olması halinde çıkarılır<sup>(89)</sup>.

### **2.10.2. Servikal gebelik**

Anne için prognozu ağır olan ektopik gebelik şeklidir. İnsidansı 1/ 16000'dir<sup>(66)</sup>. Tüm ektopik gebeliklerin 15/1000'i servikal yerleşimlidir. IVF yöntemiyle gebe kalan infertilite olgularında nadir de olsa intrauterin ve servikal gebelik beraber görülebilir.

Servikal gebelikte:

- Amenore sonrası ağrısız uterin kanama
- Gebelik materyalinin endoservikste olması
- İnternal os'un kapalı olması
- Eksternal os'un kısmi açık olması

Bütün bu kriterler dikkate alındığı takdirde servikal gebeliğin preoperatif tanısı %10'dan azdır. Tedavi metodu cerrahidir. Nadiren konservatif yöntemler kullanılabilir.

Bunlar:

- MTX, aktinomisin D, siklofosfamid, prostaglandin F2 $\alpha$
- Küretaj sonrası foley sondanın balonu ile tampon yapılması
- Uterin arterin desendan dalının bağlanması
- Bilateral hipogastrik arter ligasyonu

Olguların %70'inde durdurulamayan kanamadan dolayı histerektomi yapılmaktadır<sup>(121)</sup>. Gebelik haftası 18-20 ve üzeri olduğu takdirde tedavi metodu histerektomi olmalıdır.

### **2.10.3. Ovaryan gebelik**

İnsidansı 1/40000 ile 1/70000 arasında görülmektedir<sup>(122)</sup>. Ovaryan gebeliğin tanısında Spiegelberg kriterleri kullanılmaktadır. Bunlar:

- Gebeliğin olduğu over tarafında tuba intakt olmalı
- Gestasyonel kese over içinde olmalı
- Tubalar normal olmalı
- Gestasyonel kese duvarında over dokusu bulunmalı

Tedavi ektopik gebeliğin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bazen salpingooferektomi gerekebilir<sup>(120)</sup>.

### **2.10.4. İnterstisyel gebelik**



Ektopik gebeliklerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Bu olgular tubal gebeliğe göre gestasyonun daha geç bir döneminde başvururlar. İnterstisyel gebelikler genellikle uterin ruptür ile beraberdir ve bu nedenle ektopik gebeliklere bağlı ölümlerin en çok nedenidirler. Laparoskopik cerrahi uygulanmış olgular bulunmakla birlikte, tedavi laparotomi ile kornual rezeksiyondur<sup>(123)</sup>.

#### **2.10.5. İntraligamentöz gebelik**

Her 300 ektopik gebelikte bir gözlenir. Tubal gebeliği olan hastada tubal seroza ve mezosalpinks içine trofoblastik penetrasyon veya broad ligament yaprakları arasına sekonder implantasyon sonrası oluşur. Endometriyal kavite ve retroperitoneal boşluk arasında fistül varsa da meydana gelebilir. Nadiren de olsa abdominal gebelikteki gibi canlı doğum olguları rapor edilmiştir<sup>(77)</sup>.

#### **2.10.6. Heterotopik gebelik:**

Intrauterin ve eksrauterin gebeliklerin beraber olması halidir. Spontan konsepsiyonu olanlara göre ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda insidans daha yüksektir. USG incelemesi sırasında intrauterin gebelik saptanır ve ekstrauterin gebelik rahatlıkla atlanabilir. Ektopik gebeliğin tedavi yöntemi operatiftir. Ektopik gebeliğin çıkarılması sonrası hastaların büyük kısmında intrauterin gebelik devam etmektedir. Transvajinal veya laparoskopik KCl enjeksiyonu gibi nonkemoterapotik tıbbi tedavi yöntemlerinin kullanılması da mümkündür<sup>(124)</sup>.

#### **2.10.7. Multipl ektopik gebelikler**

Heterotopik gebeliklere oranla farklı lokalizasyon ve kombinasyonlarda ikiz veya multiple ektopik gebelikler daha az meydana gelir. Parsiyel salpenjektomi ve İVF sonrası ikiz ve üçüz gebelikler rapor edilmiştir. Tedavi metodu diğer ektopik gebelik tiplerine benzer ve gebeliğin lokalizasyonuna bağlıdır<sup>(76, 125)</sup>.

#### **2.10.8. Histerektomi sonrası gebelik**

Bu gebelik şekli supraservikal histerektomiden sonra meydana gelebilir. Zira hastada intraperitoneal geçişi sağlayan servikal kanal mevcuttur. Fertilize ovumun, perioperatif dönemde fallop tüpüne implantasyonu sonrası gebelik oluşabilir. Total histerektomi sonrasında oluşan gebelik, herhalde spermin karın boşluğuna geçmesine neden olan mukozal vajina defektine bağlı olarak gelişir<sup>(126, 127)</sup>.

### **2.10.9. Angular gebelik**

İntertisyel gebelikten klinik açıdan farklı bir intrauterin gebelik tipidir. Gebeliğin uterin kavitenin fallop tüpünün proksimal ostiumuna yakın lateral açısında uterotubal bileşkenin medyaline implante olmasıdır<sup>(128, 129)</sup>. Uterin ruptür nadiren izlenir<sup>(129, 130)</sup>.

### **2.11. Tedavi**

Tubal ektopik gebelikte tedavi şekilleri ekspektan, medikal ve cerrahi tedaviler olmak üzere 3 grupta toplanmaktadır.

#### **2.11.1. Ekspektan tedavi**

Erken tanı alan bir ektopik gebelikte yapılan izleme bunların bir kısmının hiçbir bulgu vermeden klinik tablonun gerilediği gözlenmiştir. Ektopik gebelik tanılı olguların 1/4'ünde izlem uygun görülmüş ve bunların %70'inde başarılı sonuç alınmıştır<sup>(19)</sup>. İzlem tedavisi için aşağıdaki kriterlere uyulması önerilmektedir:

- $\beta$ -hCG titrelerinin düşmesi
- Ektopik gebeliğin tubada olması
- Şiddetli kanama olmaması
- Ruptüre ait belirti olmaması
- Ektopik kitlenin en büyük çapının 4cm'den küçük olması<sup>(131)</sup>.

Yao ve ark. 1200'ün üzerinde ektopik gebelik olgu serilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ekspektan tedaviye uygun olanlarda başarı oranı %69.2 olarak saptanmıştır<sup>(132)</sup>.

### 2.11.2. Medikal tedavi

Ektopik gebelik olguları erken tanı almaya başlayınca, tubaya hasar vermeden hastalığın medikal tedavisine izin veren kemoterapi uygulamalarının denenmesi fikri ortaya çıkmıştır. Bundan dolayı en çok ve başarılı uygulanan ajan MTX olmuştur<sup>(66)</sup>.

MTX bir folik asit antagonistidir. Folik asitin tetrahidrofolat'a dönüşümünde rol alan dehidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA, RNA ve ATP sentezi için şart olan tetrahidrofolat formasyonunu inhibe eder. Bununla birlikte protein sentezinin bozulmasına yol açar. MTX, sentez fazı dönemindeki hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterir. Kemik iliği depresyonu, ağız ve bağırsak mukozasında ülserasyon gibi yan etkileri vardır. Hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri de mevcuttur. Bununla beraber ilacın etkileri dışarıdan uygulanan folinik asit tarafından antagonize edilir<sup>(133)</sup>.

Ektopik gebelikte MTX uygulanabilmesi için aşağıda sıralanan kriterler belirlenmiştir:

- Hastanın hemodinamik olarak stabil, uyumlu olması
- USG'de intrauterin gebelik olmamalı
- Dilatasyon küretaj sonucunda koryon villusu bulunmamalı
- Ektopik gebelik kitlesinin çapı 4cm'den büyük olmamalı
- Ruptüre ait bulgu olmamalı

$\beta$ -hCG titrelerinin 10000IU/L'den fazla ve fetal kardiyak aktivitenin varlığı rölatif kontrendikasyondur. Kimi yayınlarda fetal kardiyak aktiviteli vakalarda da tedavinin başarıyla yapıldığı rapor edilmiştir. Tedavinin uygulanabilmesi için aktif hepatit ve renal hastalık olmamalıdır.

MTX tedavisi öncesi tüm hastalara eğer kan grubu O Rh(-) ise ve gebelik 8 haftanın üzerinde ise anti D immünoglobulin uygulanmalıdır. Bununla birlikte tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, dilatasyon küretaj yapılmalıdır.

### MTX Kullanımı:

MTX tekrarlayan doz metodu, tek doz metodu, oral MTX metodu veya salpingosentez metodu gibi farklı şekillerde uygulanabilmektedir.

#### 2.11.2.1. Tekrarlayan doz metodu (Tablo 5).

---

1. gün	Serum $\beta$ -hCG CBC, platelet sayısı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri MTX 1.0 mg/kg i.m.
2. gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m.
3. gün	MTX 1 mg/kg i.m.
4. gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum $\beta$ -hCG
5. gün	MTX 1.0 mg/kg i.m. Serum $\beta$ -hCG
6. gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum $\beta$ -hCG
7. gün	MTX 1.0 mg/kg i.m. Serum $\beta$ -HCG
8. gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum $\beta$ -HCG, CBC, platelet sayısı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
Haftalık	Serum $\beta$ -HCG (negatif olana kadar)

---

**Tablo 5:** Tekrarlayan doz MTX metodu

MTX ve folinik asit enjeksiyonları, serum  $\beta$ -hCG değerleri MTX dozunun 7. Günü ve 4. Günü arasındaki %15'i kadar azalmaya kadar maksimum dört doz olacak şekilde iki güne bir verilebilir. Sonrasında düzeyi sıfırlanana kadar haftalık  $\beta$ -hCG

takipleri yapılır. Gerek olursa aynı tedavi yöntemleri kullanılarak ek tedaviler de yapılabilir<sup>(134, 135)</sup>.

#### 2.11.2.2. Tek doz metodu (Tablo 6)

1.gün	Serum $\beta$ -hCG CBC, platelet sayımı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri MTX 50 mg/m <sup>2</sup> i.m.
4. gün	Serum $\beta$ -hCG
7. gün	Serum $\beta$ -HCG CBC, platelet sayımı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
Haftalık	Serum $\beta$ -hCG (negatif olana kadar)

#### 2.11.2.2. Tablo 6: Tek doz MTX tedavi metodu

Medikal tedavi sonrası kazanılan tecrübeler zenginleştikçe, tedaviyi basitleştirmek, tedaviye uyumu arttırmak, yan etkileri ve maliyeti azaltmak için tek doz tedavi metodları ortaya çıkmıştır<sup>(136)</sup>.

Tek doz MTX protokolü ile anlamlı ölçüde yan etkileri azaltmıştır. Folinik asite bile ihtiyaç olmamaktadır.  $\beta$ -hCG sonuçları tedavinin ilk 3 gününde artmaya devam eder, ama 7. günden başlayarak düşmeye başlar. Tam iyileşme 3-6 hafta sürer. Yedinci günde %15'in altında bir azalma varsa tedavi protokolü tekrarlanır. Yapılan bir çalışmada, gelecekteki fertilité sonuçları ile ilgili olarak intrauterin gebelik oranı %87; eksrauterin gebelik oranı %13 civarında bulunmuştur<sup>(137)</sup>.

### 2.11.2.3. Oral MTX metodu (Tablo 7)

---

1.gün	Temel tetkikler 0,3 mg/kg/gün oral
2.gün	0,3 mg/kg/gün oral
3.gün	0,3 mg/kg/gün oral
4.gün	0,3 mg/kg/gün oral
7.gün	Serum $\beta$ -hCG

---

**Tablo 7:** Oral MTX metodu

Tedavi öncesinde yapılması gereken temel tetkikler arasında tam kan sayımı, trombosit sayımı, karaciğer, renal fonksiyon testleri sayılabilir. Oral MTX kullanımı henüz çok sınırlıdır. Tedavi sırasında  $\beta$ -hCG'nin negatif olma süresinin ortalama 4 hafta olduğu,  $\beta$ -hCG azalırken dahi ruptür riskinin olduğu hatırlanmalıdır<sup>(138)</sup>.

Konservatif cerrahi sonrası olan persiste ektopik gebelikler için de MTX uygulanabilir. Tek doz IM MTX tedavisi ile başarılı sonuçlar kazanılmıştır<sup>(139)</sup>.

### 2.11.2.4. Salpingosentez metodu

Laparoskopi yoluyla veya USG yardımıyla direkt olarak (transabdominal veya transvajinal) gestasyonel kese içine madde enjeksiyonu yapılmasıdır. MTX, KCl, prostaglandinler ve hiperozmotik glukoz gibi maddeler de denenmiştir. IM MTX enjeksiyonu ile gestasyonel keseye doğrudan enjeksiyon karşılaştırıldığında dolaşımdaki MTX seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır<sup>(140)</sup>.

### 2.11.3. Cerrahi Tedavi

Yoğun kanamalı bir hastada hızlıca yapılan laparotomi hayat kurtarıcı olabilir. Ektopik gebelikte uygulanan standart tedavi salpenjektomidir. İyi hemostaz sağlar, ama bu durum ektopik gebeliğin ileri safhasında çoğunlukla ruptüre olmuşken tanı aldığında söz konusudur. Son zamanlarda ektopik gebeliğin erken tanı kapasitesinin artması,

laparoskopik tekniklerin gelişmesi ile fallop tüplerini koruyacak biçimde konservatif cerrahi yaklaşımlara eğilim artmıştır.

Cerrahi tedavinin sınıflandırılması:

**2.11.3.1. Konsevatif yaklaşım (laparoskopik, laparotomi ile)**

- Sağma yöntemi (milking)
- Lineer salpingostomi
- Salpingotomi
- Segmenter rezeksiyon

**2.11.3.2. Radikal yaklaşım (laparoskopi, laparotomi ile)**

- Salpenjektomi
- Histerektomi

**2.11.3.1. Konservatif yaklaşım:**

**2.11.3.1.1. Sağma yöntemi (milking):**

Tubaya baskı yaparak, içindeki gebelik ürününe ait parçaların çıkarılmasıdır. Bu metod tubanın trofoblastik dokuya invazyonu nedeniyle persiste ve tekrarlayan ektopik gebeliklere yol açabilir. Yapılan bir çalışmada, milking yöntemi ile tedavi alan hastaların tekrar ektopik gebelikle karşılaşma riskinin 2 kat artmış olduğu rapor edilmiştir<sup>(141)</sup>.

**2.11.3.1.2. Lineer salpingostomi:**

Ampullar ektopik gebelik sıklıkla lineer salpingostomi ile tedavi edilir. İstmik gebeliklerde uygulanması ise tartışmalıdır. Ampullar lineer salpingostomi postoperatif dönemde ender olarak fistül veya tubal obstrüksiyona neden olabilir. İstmik bölgedeki ektopik gebeliklerde uygulandığı takdirde komplikasyon sıktır. Eğer fistül veya obstrüksiyon oluşmuşsa tekrar rezeksiyon ve anostomoz yapılmalıdır. Kimi laparoskopistler dilüe vazopressin solüsyonu (20 U vazopressini 100ml serum fizyolojik içine koyarak) ile kanamayı azaltmak için tüpün antimezenterik kısmına enjekte

etmektedirler. Salpingostomi sonrası insizyon yeri suture edilmemekte, sekonder iyileşmeye bırakılmaktadır.  $\beta$ -hCG takipleri negatif olana dek takip edilmelidir. Bazen bu takip 2-3 ayı bulabilir.  $\beta$ -hCG'nin düşmemesi, plato çizmesi ya da hasta şikayetlerinin devamı halinde hastanın tekrar USG ile değerlendirilmesi gerekir. Persiste ektopik gebelik olabilir. Lineer salpingostomi sonrası gebelik oranı %40 olarak rapor edilmiştir. Bu oran salpenjektomi oranı ile aynıdır<sup>(132)</sup>.

#### **2.11.3.1.3. Salpingotomi:**

Salpingostomi yönteminden farkı, ektopik gebelik ürünü çıkartıldıktan sonra insizyon yerinin suturelerle kapatılmasıdır.

#### **2.11.3.2. Radikal yaklaşım:**

##### **2.11.3.2.1. Salpenjektomi:**

Tubal bölgenin çıkarılmasıdır. Günümüzde çocuk arzusu olmayan, tamir olanağı olmayan, tuba ruptürü olan vakalarda, ciddi ve kontrol edilemeyen kanamalarda, aynı tubada tekrarlamış dış gebelik vakalarda, salpenjektomi tercih edilmektedir<sup>(142)</sup>.

Salpenjektomi, laparotomiyle veya laparoskopik olarak uygulanabilir.

Laparoskopi kontrendikasyonu:

- Kesin kontrendikasyon: Hemodinamik parametrelerin stabil olmaması
- Relatif kontrendikasyonlar:
  - Geniş pelvik yapışıklıklar
  - Peritonda kan birikmesi
  - 4 cm'den büyük ektopik gebelik olması

Laparoskopi uygulanan hastalarda tahmini kan kaybı az, hastanede kalma süresi kısa, gebelik ve persiste trofoblast oranları denk ve sonraki gebeliklerde tubal gebelik oranları benzer bulunmuştur<sup>(143)</sup>.



Laparotomi ile tedavi olan hastalarda, laparoskopi ile tedavi edilenlere göre operasyon yerinde anlamlı derecede daha fazla adezyon oluşmakta, ancak tubal açıklık oranları benzer saptanmaktadır<sup>(36)</sup>.

Kısaca; salpingostomi, salpenjektomi, salpingotomi ve segmenter rezeksiyon laparotomiyle veya laparoskopik olarak yapılabilir. Tercih edilecek yaklaşım hastanın hemodinamik durumuna, ektopik gebelik kitlesinin ebadına, lokalisyonuna ve cerrahın tekniğine bağlıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalara laparoskopi uygulanırken, hemodinamisi stabil olmayan hastalarda laparotomi tercih edilmesi daha mantıklıdır. Ektopik gebeliğin ruptüre olması mutlaka laparotomi endikasyonu değildir. Ama aşırı kan kaybı varsa veya karın içindeki kan hızlıca boşaltılamıyorsa laparotomi düşünülmelidir. Laparoskopik tedavi tanımlanmış olsa da, kornual veya interstisyel gebeliklerde sıklıkla laparotomi gerekir. Ovaryan ve abdominal gebeliklerin büyük kısmının tedavisinde laparotomi seçilir<sup>(144)</sup>.

Tubal ektopik gebelik tedavisinde salpingostomiyle salpenjektominin fertilité üzerine etkisinin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada fayda ve zararlarının gözönünde bulunarak karar verilmesini önermiştir<sup>(145)</sup>.

#### **2.11.3.2.2. Histerektomi**

Olguların %70'inde durdurulamayan kanamadan dolayı histerektomi yapılmaktadır<sup>(121)</sup>.

### **2.12 Reprodüktif Sonuç**

Ektopik gebelik sonrası reproduktif sonuç, sıklıkla HSG ile tubal açıklığın saptanması, sonraki gebeliklerin şekli ve ektopik gebeliğin nüks oranı ile değerlendirilir. Laparotomi veya laparoskopi ile tedavi alan hastalardaki gebelik oranları benzerdir. Konservatif laparoskopi tedavisi sonrası aynı taraftaki tubal açıklık yaklaşık %84'tür<sup>(146)</sup>.

Hastada tubal hasar bulgusu var ise gebelik oranı, tubal hasarı olmayan kadınlara kıyasla anlamlı derecede daha azdır (%42'ye karşı %79). Yapılan çoğu çalışma göstermiştir ki, cerrahi tedavi tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında reproduktif sonuç benzerdir<sup>(147)</sup>.

### 3. MATERYAL VE METOD

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2012-Ağustos 2013 tarihleri arasında tubal ektopik gebelik nedeniyle tanı ve tedavisi yapılan 86 olgu çalışmaya alındı.

Hastaların anamnez, jinekolojik muayene, fizik muayene, gebelik testi, USG ve dilatasyon küretaj verilerine dayanılarak ektopik gebelik tanısı konuldu. Hastaların tamamına ektopik gebelik hakkında bilgi verilerek olası riskler anlatıldı. Ruptüre ait herhangi bir bulgu ya da semptomu olmayan, hemodinamisi stabil olan uygun hastalara tedavi protokolü hakkında bilgi verilip tek doz MTX tedavisi başlandı. MTX tedavisini kabul etmeyen ya da MTX tedavisinin uygun olmadığı vakalara operasyon hakkında bilgi verilerek laparotomi ya da laparoskopi ile cerrahi tedavi uygulandı. Ektopik gebelik nedeniyle tedavi edilen tüm hastalarla ilişkili klinik ve laboratuvar bulgularıyla tedavi sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Dosya taramasından elde edilen yaş, ektopik gebeliğin teşhis edildiği hafta, başvuru zamanında gebelik haftası, polikliniğe başvuru şikayetleri, ektopik gebeliğin nullipar, primipar, multipar hastalar arasında dağılımı, tedavi başarı oranları,  $\beta$ -hCG düzeylerine göre başarı oranları ve medikal tedavi uygulanan hastalarda tercih edilen rejim gibi parametreler karşılaştırıldı.

Tüm hastalardan tedaviye başlamadan önce serum  $\beta$ -hCG, progesteron, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Serum  $\beta$ -hCG, progesteron değerleri ve USG bulguları kaydedildi. Daha sonra uygun hastalara IM ya da laparoskopik yolla direkt gebelik kitlesi içine MTX 50mg/m<sup>2</sup> dozunda yapıldı.

Tedavinin 4. günü serum  $\beta$ -hCG değerleri tekrar edildi. Birinci ve 4. günler arasındaki serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonundaki yükselmeler normal olarak kabul edildi. 4. ve 7. günler arası serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonunda %15'lik bir düşüş olan hastalarda tek doz MTX tedavisi yeterli kabul edildi. Daha sonra seviyeler saptanamaz hale gelene kadar haftalık  $\beta$ -hCG takipleri yapıldı. Ancak, bundan sonra serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonundaki herhangi bir artış veya 7. günde %15'in altında bir düşüş saptanan hastalara, tedavi dozu tekrarlandı.

### **İstatiksel incelemeler**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel ve niteliksel verilerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden Mann-Whitney U test ve Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

Çalışma Ocak 2012-Ağustos 2013 tarihleri arasında yaşları 16 ile 41 arasında değişmekte olan toplam 86 olgu üzerinde yapılmıştır. Vakaların ortalama yaşları  $29.1 \pm 5.7$  dir. Olguların  $\beta$ -hCG değerleri 35 ile 39769IU/L arasında olmakla beraber ortalaması 4496.5IU/L dir.

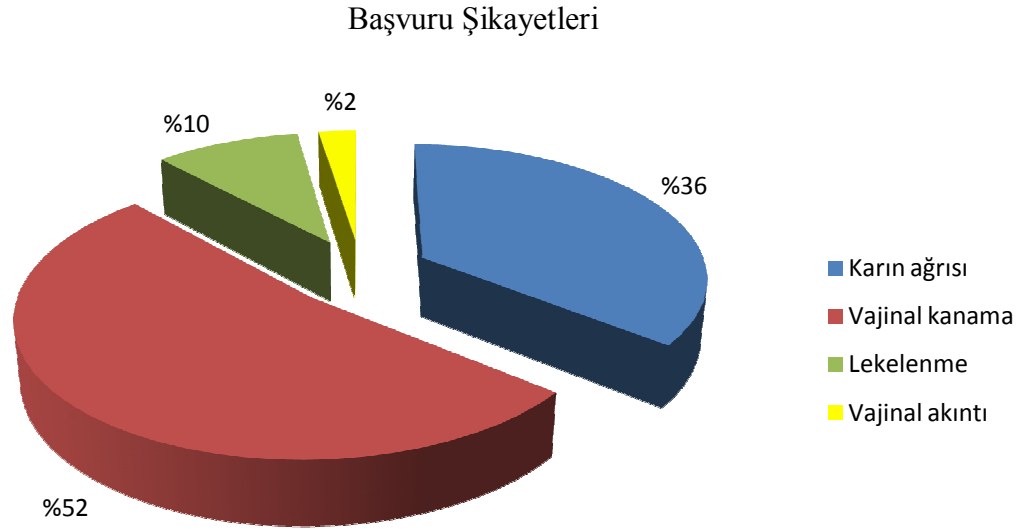
Bu 86 olgudan 14'üne laparotomi, 5'ine laparoskopi, 15'ine ekspektan tedavi uygulandı. Elli iki olgunun 46'sına sadece MTX uygulanırken, takiplerinde hemodinamisi bozulan veya  $\beta$ -hCG düzeylerinde yükselme saptanan 6 olgunun 5'ine laparotomi ve 1'ine laparoskopi yapılmıştır.

Olgularımızın %43.1'i multipar olup %26.7'si primipar olarak değerlendirdik (Tablo 8).

Parite	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Nullipar	26	30,2
Primipar	23	26,7
Multipar	37	43,1

**Tablo 8:** Ektopik gebelik olgularımızın paritelerine göre dağılımı.

Kliniğimize en sık başvuru Őikayeti %52 oranda vajinal kanama ve ikincil olarak da %36 oranında karın ağrısıydı (Şekil 1).

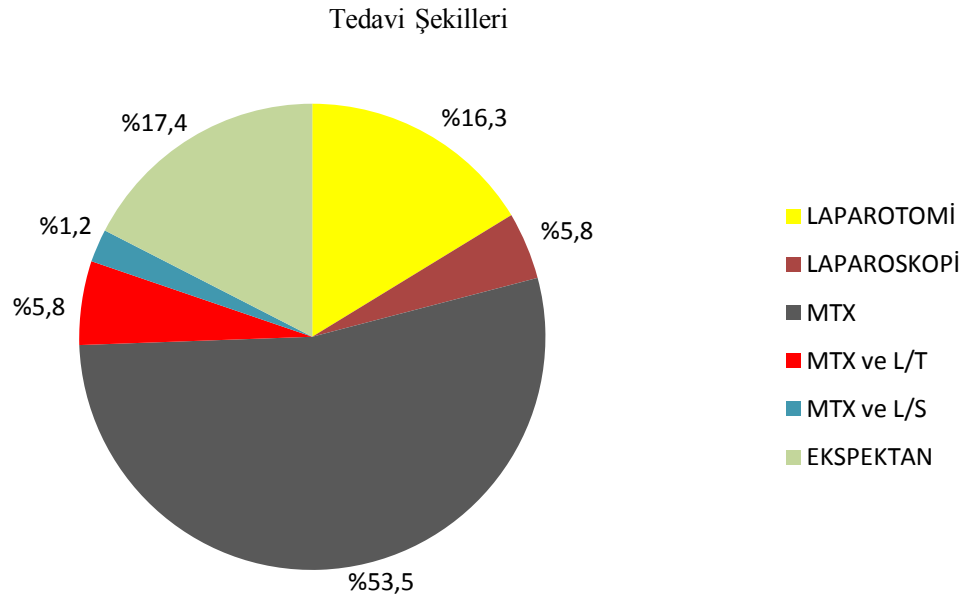


**Şekil 1:** Olguların kliniğimize başvuru Şikayetleri.

Çalışmamızdaki olguların %53.5'ine MTX tedavisi, %17.4'üne ekspektan tedavi, %16.3'üne laparotomi, %5.8'ine MTX ve laparotomi, %5.8'ine laparoskopi ve %1.2'sine MTX ve laparoskopi tedavisi uygulandı ( Tablo 9, Şekil 2).

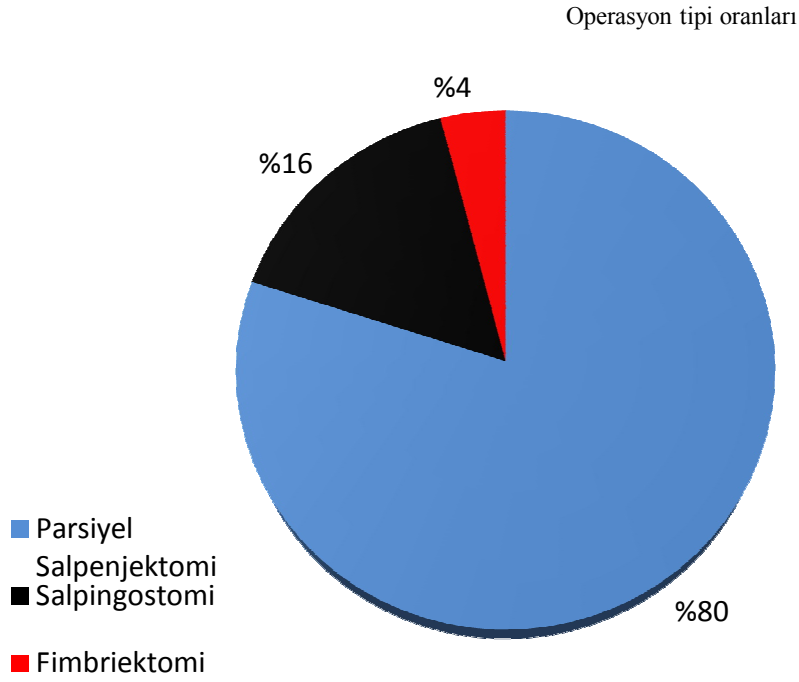
Tedavi şekli	N
Laparotomi	14
Ekspektan tedavi	15
Laparoskopi	5
MTX	
• MTX sonrası L/S	1
• MTX sonrası L/T	5
• Cerrahi olmaksızın MTX	46

**Tablo 9:** Ocak 2012-Ağustos 2013 yılları arasında 86 ektopik gebelik vakasının tedavi şekilleri.



**Şekil 2:** Çalışmaya alınan olguların tedavi şekillerine göre dağılımı (n=86).

Cerrahi tedavi uygulanan olguların 20'sine parsiyel salpenjektomi, 4'üne salpingostomi ve 1'ine fimbriektomi uygulandı (Şekil 3).



**Şekil 3:** Çalışma grubundaki hastaların operasyon tipleri

Ektopik gebelik olgularının %31.5'i 30-34 yaş aralığında ve %29.1'i 25-29 aralığındaydı (Tablo 10).

Yaş	N	Görülme oranları (%)
≤20	6	7.0
20-24	13	15.1
25-29	25	29.1
30-34	27	31.5
35-39	12	14.0
40-44	3	3.5
Total	86	100

**Tablo 10:** Ektopik gebelik olgularının yaş aralıklarına göre dağılımları.

Ektopik gebelik %69.6'sı 4-7 hf arasında tanı almıştı (Tablo 11).

Gebelik haftası	N	%
2-3 hf	12	13.9
4-5 hf	25	29.0
6-7 hf	35	40.6
8-13 hf	14	16.2
Toplam	86	100.0

**Tablo 11:** Olguların son adet tarihi baz alınarak belirlenmiş tanı sırasındaki gebelik haftalarına göre dağılımı.

MTX tedavisi alan hastaların karakteristik özellikleri Tablo 12’de sunulmuştur.

Hasta karakteristikleri	Değerler
Yaş (yıl)*	29.2 ± 5.9
Gravida (n)*	2.6 ± 1.2
Parite (n)*	1.1 ± 1.0
Douglasta serbest mayi n (%)	22 (47.8)
Fetal kalp aktivitesi n (%)	2 (4.3)
Ektopik kitle n (%)	49 (94.2)
Serum β- hCG (mIU/ml)*	2483.4 ± 3728.5
Serum progesteron düzeyi (ng/ml)*	6.1 ± 7.0
Kitle çapı (cm)*	1.4 ± 0.9

\* mean ±SD

**Tablo 12:** MTX tedavisi alan hastaların karakteristik özellikleri.

Ektopik gebelikte MTX tedavisinde serum β-hCG düzeyi ve fetal kalp atımı varlığı gibi parametrelerin tedavinin başarısını belirlemede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olduğu saptandı (Tablo 13).

Faktörler	Tedaviye yanıt		
	Başarılı (n= 46)	Başarısız (n=6)	p
Yaş (yıl)*	29 ± 6.1	30.3 ± 3.7	0.6
Parite (n)*	1 ± 1	1.3 ± 1.5	0.7
Serum β-hCG (mIU/ml)*	1637.8 ± 2755.6	8966.1 ± 4056.1	<0.001
Serum progesteron (ng/ml)*	5.3 ± 0.6	12.6 ± 6.5	0.7
Kitle çapı (cm)*	1.3 ± 0.9	2.0 ± 0.4	0.05
Douglas'ta serbest mayi n (%)	21 (45.6)	1 (2.1)	0.1
Fetal kalp aktivitesi n (%)	-	2 (4.3)	<0.001

\* mean ±SD

**Tablo 13:** MTX tedavisi alan olgularımızda tedaviye yanıt oranlarını etkileyen faktörler.

β-hCG düzeyi 2000IU/L' e kadar olan 37 olguda MTX tedavisi %100 oranında yeterli iken, 2000IU/L ve üstünde β-hCG düzeyi arttıkça başarı oranı azalmaktaydı (Tablo 14).

Serum β-hCG düzeyi (mIU/ml)	Başarılı (n)	Başarısız (n)	Başarı oranı (%)
<1000	29	-	100.0
1000-1999	8	-	100.0
2000-4999	5	1	83.3
5000-9999	3	2	60.0
10,000-14.999	-	2	0
≥15.000	1	1	50.0

**Tablo 14:** MTX tedavisi alan olguların başlangıç β-hCG düzeyine göre başarı ve başarısızlık oranları.



MTX uygulanan olgularda bir kez MTX uygulama %69.5 oranında yeterli iken, iki kez uygulama %28.2 ve üç kez uygulama %2.1 olguda gerekli olmuştu (Tablo 15).

MTX doz sayısı	n	%
1	32	69.5
2	13	28.2
3	1	2.1

**Tablo 15:** MTX tedavisi ile başarı sağlanan olgularımızın MTX uygulama doz sayısı.

Ektopik gebelik olgularının cerrahi ve MTX tedavi tercihinde başlangıç  $\beta$ -hCG düzeyi, Douglas'ta serbest mayi ve fetal kalp aktivitesi varlığı gibi parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde belirleyici olduğu saptandı (Tablo 16).

	Medikal tedavi (n=46)	Cerrahi tedavi (n=19)	p
Yaş (yıl)*	29.1 $\pm$ 6.2	30.5 $\pm$ 4.6	0.5
Gravida*	2.6 $\pm$ 1.2	2.7 $\pm$ 1.5	0.5
Parite*	1 $\pm$ 1	1.5 $\pm$ 1.2	0.1
Progesteron* (ng/ml)	5.3 $\pm$ 4.6	6.8 $\pm$ 4.4	0.07
Serum $\beta$ -hCG* (mIU/ml)	1637.8 $\pm$ 2755.6	9647.2 $\pm$ 12856.2	0.004
Gebelik haftası*	5.7 $\pm$ 2.0	6.3 $\pm$ 1.9	0.4
Douglas'ta serbest mayi (n)	21	15	0.01
Fetal kalp aktivitesi (n)	-	8	0.000
Kitle çapı* (cm)	1.3 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 1.1	0.1

\* mean  $\pm$ SD

**Tablo 16:** Sadece MTX tedavisi ve cerrahi tedavi alan olguların epidemiyolojik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılması.

## 5. TARTIŞMA

Ektopik gebeliğin gemişı insanlık tarihi kadar eski olup, neredeyse her daim fetal ölümlle sonuçlanmıştır. Ektopik gebelikte ilk başarılı operasyon ABD’de 1759 yılında yapılmış, lakin 1800’l yıllara kadar ektopik gebeliğin tedavisi nonoperatif olup maternal mortalite oranları %60’lara kadar ulaşmıştır<sup>(148)</sup>. Yüksek mortalite oranları ektopik gebeliğin tanı ve tedavisinde önemli gelişmelere destek ve dayanak olmuştur. 1800’l yılların sonlarına doğru uygulanan salpenjektominin hayat kurtarıcı müdahale olduğu saptanmış ve maternal mortalite oranları cerrahi müdahale ile %60’lardan %5’lere dşmştir.

Cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle beraber, konservatif tubal cerrahinin ektopik gebeliğin tedavisinde yerini alması, 1937 yılında Hope’nin ektopik gebeliğinin tanısında ilk kez laparoskopi kullanması ve sonrasında gelişen laparoskopik tekniklerle beraber, laparoskopinin ektopik gebeliğin hem tanısı hem de tedavisinde de sıkça kullanılması ektopik gebeliğin tanı ve tedavisindeki en önemli gelişmeler arasındadır<sup>(148)</sup>. Cerrahideki bu gelişmelerle beraber ektopik gebeliğin erken tanısı için başvurulan yardımcı tanı metodlarından özellikle serumda kantitatif  $\beta$ -hCG bakılması, rezolyonu yüksek USG cihazlarının ve de Doppler USG’nin geliştirilmesi ektopik gebeliğin çok erken dönemlerde saptanmasına ve konservatif cerrahi tedavinin daha sık kullanılmasına olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler sonucunda ektopik gebeliğin tedavisindeki amaç hayat kurtarıcı girişimlerden fertilitte koruyucu tekniklere doğru yönelmiştir.

Tanı ve tedavideki bu gelişmelere rağmen ektopik gebeliğin insidansı, PID oranında artış, ilerleyen maternal yaş ve infertilite tedavisindeki gelişmelere paralel şekilde artmıştır. Toplumun bilinçlenmesi, seksüel yolla geçen hastalıklardan korunma ile beraber PID sıklığının azalması gibi etkenler, ektopik gebeliğin insidansındaki

yükselişini sınırlama potansiyeli taşımaktadır. Kadının toplumdaki statüsü, yeri ve toplumda çalışan kadın oranı her geçen gün artmaktadır. Bu faktörler evlilik ve çocuk sahibi olma yaşının gecikmesine sebep olmaktadır. İleri maternal yaş ile beraber fertilitenin azalmasına rağmen ektopik gebelik insidansı artmaktadır.

Arebibong ve Sobande'nin 2000 yılında Suudi Arabistan'da 82 ektopik olgusunu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, ektopik gebelik insidansı 7.4/1000 (canlı doğum başına düşen ektopik gebelik oranı) ve olguların yaşları 21-30 arasında olarak saptandı. Bu çalışmada olguların %56'sı multipar ve %21'i nullipardı. Olguların %60'ında öncesinde herhangi bir abortus öyküsü mevcut değildi. Hastaların %90'ına yapılan salpenjektomi en sık uygulanan cerrahi prosedür idi. Hiçbir olguda maternal mortalite izlenmedi<sup>(149)</sup>. Bizim çalışmamızda ektopik gebelik görülme oranı 46.7/1000 olarak saptandı ve olguların yaş aralığı 16-41 idi. Yaş aralığının kendi çalışmamızda yüksek olması kliniğimizin referans merkezi olmasıyla açıklanabilir. Olgularımızın %43.1' i multipar, %26.7' si nullipardı. Hastaların %73.2' sinde herhangi bir abortus öyküsü tespit edilmedi. En sık tercih edilen tedavi %60.4 oranıyla MTX uygulaması idi. Hiçbir olguda maternal mortalite gözlenmedi.

Sewell ve Cundiff'in Philadelphia'da 1994-1999 yıllarındaki çalışmalarında 3729 ektopik gebelik olgusu tedavi edildi. Olgulara medikal, konservatif (salpingostomi, salpingotomi) ve ekstirpatif cerrahi (salpenjektomi, salpingo-ooforektomi, ooforektomi ve histerektomi) seçenekleri uygulandı. Ektopik gebelik insidansı 5.2/10000 olarak saptandı. Olguların yaş dağılımı 15-45 arası ve çoğunlukla 29 yaş üzeriydi. Hastaların %67.8'i ilk olarak acil departmanına başvurmuştu ve %90.7'sine cerrahi işlem yapıldı. Ekstirpatif operasyonu belirleyen en önemli faktörler olguların acil departmana başvurması ve yaşlarının yüksek olmasıydı<sup>(150)</sup>. Kliniğimizdeki cerrahi işlem oranı %29 dur ve ekstirpatif operasyonu belirleyen en

önemli faktör acil yapılan laparotomidir. Bu oranın düşük olmasının nedeni kliniğimize başvuran hastaların akut batın tablosu taşıyan olgulardan çok, hemodinamisi stabil olup MTX tedavisine uygun hastalar olmalarıdır.

Seksenbeş ektopik gebelik olgusundan oluşan başka bir çalışmada, ektopik gebelik en sık 25-30 yaşları arasında ve multipar grupta saptanmıştır. En önemli klinik semptom %91.7 oranında abdominal ağrı ve %71.7 oranında vajinal kanama olarak gözlemlenmiştir<sup>(151)</sup>. Kliniğimizde ise ektopik gebelik en çok 30-34 yaşları arasında ve multiparlarda saptandı. En önemli semptomlar %52 oranında vajinal kanama ve %36 oranında karın ağrısıydı.

Fransa'da 1992 yılında yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada ektopik gebelik insidansı 15.8/1000 olarak saptandı. Aynı çalışmada ektopik gebelik insidansının 30 yaşından sonra özellikle 35 yaşından sonra arttığı ortaya konuldu. Olguların %94'üne cerrahi girişim ve %6'sına MTX tedavisi uygulanmıştır<sup>(152)</sup>. Çalışmamızda olguların %54'üne MTX; %29'una cerrahi tedavi uygulanmıştır. Kendi popülasyonumuzda ektopik gebelik insidansı daha yüksek ve 35 yaşından sonra görülme oranı azalmakta olarak saptandı.

Leach ve Ory'nin Minnesota'da 1990 yılında yaptıkları çalışmada hastalarda en önemli semptomun abdominal ağrı olduğu tespit edildi<sup>(141)</sup>. Olgularımızda en önemli semptom %52 oranında görülen vajinal kanamaydı.

Fouk ve Steiger'in 1997 yılında yaptıkları çalışmada 180 opere ektopik gebelik vakasının 131'ine (%72) laparoskopi, 49'una (%28) laparotomi uygulandı. Yirmi sekiz hastada (%17.6) laparotomiye konversiyon gerekli oldu<sup>(153)</sup>. Çalışmamızda 86 olgunun 14'üne (%16.3) laparotomi, 5'ine (5.8) laparoskopi uygulandı ve laparoskopiden laparotomiye geçiş hiç bir olguda olmadı.

Tek doz MTX tedavisinde başarı oranları %52-%94 arasında iken<sup>(154-159)</sup>, bizim çalışmamızda bu oran %69.5 olarak belirlendi.

## 6. SONUÇ

İnsanlık tarihi kadar eski bir geçmişi olan ektopik gebelik, neredeyse tamamen fetal ölüm ve %10'lara ulaşan maternal mortalite oranları sebebiyle obstetrik ve jinekolojinin önemli ve ilgi çekici noktalarından biri olmayı halen devam ettirmektedir. Bundan dolayı ektopik gebelikte son 20 yılda hem tanı ve hem de tedavi girişimlerinde önemli kademeler alınmış ve maternal mortalite oranları azalmıştır.

Ektopik gebeliğin tanısı hastada ektopik gebeliği düşünmekle başlar. Dikkatli alınan anamnez, iyi bir pelvik ve fizik muayene sonrası gerekli yardımcı tanı yöntemleri ve takiben hastanın kliniği ve mevcut olanaklara göre uygulanan tedavi metodları hayat kurtarıcı olmaktadır.

Bu çalışmada Ocak 2012-Ağustos 2013 tarihleri arasında tubal ektopik gebelik tanısı sonrası laparotomi, laparoskopi, MTX uygulaması ve ekspektan tedavisi yapılan 86 olgunun istatistiksel verileri çıkarılmıştır. Çalışmada 52 olgudan 46' sında (%88.4) MTX tek başına etkili bulunmuştur. MTX uygulanan olguların 32'sine (%69.5) tek doz, 13'üne (28.2) iki doz ve 1'ine de (%2.1) üç doz uygulanırken, hemodinamik instabilite nedeniyle 1 olguya (%1.9) laparoskopi ve 5 olguya (%9.6) da laparotomi uygulanmıştır.

Ektopik gebelik olgularının cerrahi ve MTX tedavi tercihlerini belirlemede kullanılan parametreler karşılaştırıldığında başlangıç  $\beta$ -hCG düzeyi yüksekliği ( $p<0.004$ ), Douglas'ta serbest mayi miktarının az olması ( $p<0.01$ ) ve fetal kalp aktivitesi varlığı ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamız tubal ektopik gebeliğin tedavisinde MTX tedavisinin cerrahi tedaviye önemli bir alternatif olduğunu desteklemektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hallatt JG, Ectopic pregnancy, a study of 123 consecutive cases. *Obstet Gynecol*, 1975;45:542-544.
2. Bouyer J, Coste J, Job N, Risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Epidemiol* 2003;157:185-188.
3. Chow WH, Daling JR, Cates W Jr, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rew* 1987;9:70-94.
4. Sadovsky Y, Pineda J, Collins JL, Serum CA 125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies. *J Reprod Med* 1991;36:875-878.
5. Butts S, Sammel M, Hummel A, Clinical features of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2003;80:1340-1344.
6. Schoen JA, Nowak RJ, Repeat ectopic pregnancy clinical survey. *Obstet Gynecol* 1975;45:542-548.
7. Levin AA, Schoenbaum SC, Stubblefield PG, Ryan KJ. Ectopic pregnancy and prior induced abortion. *Am J Public Health* 1982; 72: 253-256.
8. Aboud E, Chaliha C. Nine year survey of 138 ectopic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:83-7.
9. Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:565-84.
10. John D. Thompson MD. Ectopic Pregnancy. *Operative Gynecology Te Linde's* 2005;18:474-476.
11. John D. Thompson, MD: *Operative Gynecology. Ectopic Pregnancy* John A. Rock. Te Linde's s 476, 2005.
12. Howard W Jones, Georgeanna Seegar Jones: Novak. s 780-804,1985.

13. Cunnigham FG, MacDonald, Clark SL, et al. Williams Obstetrics(20 th ed). New Jersey, Prentice Hall International, Inc.1997;17:637-634.
14. Nguyen PKP, Wallach EE, Contemporary diagnosis and management of ectopic pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology 1997;17:1-5.
15. Atasü T, Sahmay S. Jinekoloji, 2. Baski, Nobel yayinevi, 547-557,2001.
16. Tenore JL. Ectopic pregnancy. Am Fam Physician 2000; 61:1080- 8.
17. Condous G. Ectopic pregnancy--risk factors and diagnosis. Aust Fam Physician 2006; 35: 854- 7.
18. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, et al. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 57:91.
19. Leon Speroff, Robert H, Nathan G Kase: Clinical gynecology endocrinology and infertility. 32, p947-967,1994.
20. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2004; 31:779.
21. Richardson DA, Evans MI, Talerman A, et al. Segmental absence of the midportion of the fallopian tube. Fertil Steril 1982;37:577-579.
22. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril 1996; 65:1093.
23. Coste J, Job Spira N, Fernandez H, et al. Risk factor for ectopic pregnancy: a case kontrol study france with special focus on infectious factors. Am J Epidemiol 1991;133:839-849.
24. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, et al. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:103.

25. Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, et al. The association between chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: case control study. *JAMA* 1990;263:3164-3167.
26. The World Health Organization's Programme of Research, Development and Research Training in human reproduction. Task Force on intrauterine devices for fertility regulation. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil* 1985;3(2):131-43.
27. Ory HW. The Women's Health Study. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. *Obstet Gynecol* 1981;57:137-44.
28. Franks AL, Beral V, Cates W Jr, Houge CJR. Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1120-1123.
29. Rantakyla P, Ylostalo P, Jrvien PA. Ectopic pregnancy and use of intrauterine device and low dose progestogen contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:61-62.
30. Trussell J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of literature. *Stud Fam Plann* 1987;18:237-283.
31. Westrom L, Bengtsson LPH, P.A.: Incidence, trends, and risk of Ectopic Pregnancy in a population of women. *Br Med* 1981;282:15-18.
32. Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. *JAMA* 1990; 263:1936.
33. John D. Thompson, MD: Operative Gynecology. Ectopic Pregnancy John A. Rock Te Linde's s 476, 2005.
34. Kışnişçi H.Gökşin E, Durukan T. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ektopik gebelik s:1407, 1423.1996.



35. Levy G, Diamond M,P. De Cherney A.H: Ectopic Pregnancy: relationship to tubal reconstrative surgery. *Fertil. Steril* 47:543,1987.
36. Tay, J.I., Moore, J., Walker, J.J.: Ectopic pregnancy. *BJM* 2000;320-916-9.
37. Cheng MC, Wong YM, Rochat RW. Sterilization failures in Singapore: an examination of ligation techniques and failure rates. *Stud Fam Plan* 1977;8:109-15.
38. Chi IC, Potts M. Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:7-19.
39. Hulka JF, Hamle J. Sterilization reversal: Results of 101 attempts. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159 :767-74.
40. Trimbos- Kemper T, Trimbos B. Etiological factors in tubal infertility. *Fertil Steril* 1982;37:384-8.
41. Lavy G, DeCherney AH. The hormonal basis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:217-24.
42. Ni H, Daling JR Previous abdomimal surgery and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75:919-22.
43. Stabile I. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and management. Cambridge University Pres, NY,1996;13:345-349.
44. Gemzell L, Guillame J. Ectopic pregnancy following treatment with human menopausal gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol*,143:761,1982.
45. Cole LA,Phantom HCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:325-329.
46. OelsnerG, Blankstein J, Serr DSC, Mashiach S.The role of gonadotropin in the etiology of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989;52:514-516.

47. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71:282.
48. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;60:919.
49. Nazari A, Askari H, Check JH. Embryo transfer techniques as a cause of ectopic pregnancy in vitro fertilization. *Ferti Steril* 1993;60:919-921.
50. Bouyer, J., Coste, J., Shojaei, T., et al: Risk factor for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on a large control populationbased study in France. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):185-94.
51. Coste, J., Fernandez, H., Joye, N. et al.: Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2000;74:1259-60.
52. Doyle, M.B., Decherney, A.H., Diamond, M.P.: Epidemiology and ethiology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991 Mar;18(1):1-17.
53. Tharaux-Deneux, C., Bouyer, J., Job-Spira, N. et al.: Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. *Am J Public Health* 1998; 88: 401-5.
54. Coste J, Job Spira N, Fernandez H.increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health* 1991;81:199-201.
55. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708.
56. Storeide O, Veholmen M, Eide M, et al. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:345.

57. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999; 72:1.
58. Glebatis DM, Janerich DT. Ectopic pregnancies in upstate New York. *JAMA*. 1983 Apr 1;249(13):1730-5.
59. Hjordt Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW, Lidegaard O. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 May;93(5):483-9.
60. Niles JH, Clark JFJ. Pathogenesis of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1230-4.
61. Howard W Jones, Georgeanna Seegar Jones: Novak. s 780-804,1985.
62. Kurman RJ Main CS, Intermediate trophoblast a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Plasenta* 1984;5:349-69.
63. James R, Philip J Diasa et all. *Obstetric and Gynecolog*.1994;187:16-23.
64. Lopez HB, Micheelsen U, Berendtsen H, Kock K. Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38:104.
65. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
66. Atasü T. Şahmay- S.Jinekoloji sf 75.346.1996.
67. Pritchard, Mac Donald, Gent Williams : *Obstetrics . Ectopic Pregnancy*, 22:531,1989.
68. Gaudoin MR, Coulter KL, Robins AM, et al. Is the incidence of ovarian ectopic pregnancy increasing?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70:141.

69. 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.
70. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103:47.
71. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1373.
72. Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007; 114:253.
73. Molloy D, Deambrosis W, Keeping D, Hynes J, Harrison K, Hennessey J. Multiple-sited (heterotopic) pregnancy after in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 1990 Jun;53(6):1068-71.
74. Strafford JC, Ragan WD. Abdominal pregnancy. Review of current management. *Obstet Gynecol* 1977; 50:548.
75. Martin JN Jr, Sessums JK, Martin RW, et al. Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstet Gynecol* 1988; 71:549.
76. Olsen ME. Bilateral twin ectopic gestations with intraligamentous and interstitial components: a case report. *J Reprod Med* 1994;39:118-20.
77. Vierhout ME, Wallenburg HCS. Intraligamentary pregnancy resulting in a live infant. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ;152:878-9.
78. M.L.Pernoll: in *Obstetrics and gynecology: Ectopic Pregnancy Current Therapy*, 1990;83:133-145.
79. Şahin HG; Zeteroğlu Ş. Sürücü R, Sucaklı MH, Kamacı M. Ektopik gebeliklerde risk faktörleri ve tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor* 2004;10:696- 700.

80. Burgoyne PS, Holland K, incidence of numerical chromosome anomalies in in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data. Hum Reprod 1991;6:555-556.
81. Daus K, Mundy D, Graves W. Ectopic pregnancy. What to do during the 20-day window. J Reprod Med 1989;34:162-6.
82. Taylor PN, Padula C, Goldsmith PC, Pitfall in the diagnosis of ectopic pregnancy: immunocytochemical evaluation in a patient with false negative serum beta HCG levels. Obstet Gynecol 1988;71:1035-143,
83. Maccato ML, Estrada R, Faro S, Ectopic pregnancy with undetectable serum and urine beta HCG level and detection of beta HCG in the ectopic trophoblast by immunocytochemical evaluation. Obste Gynecol 1993;81:878-879.
84. Kadar N ,Caldwell BV, Romero R, A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. Obstet Gynecol 1981;58:162.
85. Kadar N ,Romero R, Observations on the lon human chorionic gonadotropin time relationship in early pregnancy and its practical implications. Am J Obstet Gynecol 1987;157:73-74.
86. Cartwright PS, Moore RA, Dao AH, Seru beta HCG level relate poorly with the size of a tubal pregnancy. Fertil Steril 1987;57:302-310.
87. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. Am Fam Physician 2005; 72: 1707- 14.
88. Borrelli PT, Butler SA, Docherty SM, Staite EM, Borrelli AL, Iles RK. Human chorionic gonadotropin isoforms in the diagnosis of ectopic pregnancy. Clin Chem 2003;49:2045-9.
89. James R, Philip J Diasa et all. Obstetric and Gynecolog.sf:187.1994.

90. Lindhal B, Ahlgren M, identification of chorion villi in abortion specimens. *Obste Gynecol*1986; 67:79.
91. Limbscomb GH, Stovall TG, Non surgical treatment of ectopic pregnancy. *New Engl J Med*2000 ;343:1325-1332.
92. Spandorfer SD, Menzin AW, Pfeiffer SM , Efficacy of frozen section evaluation of endometrial curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:603-605.
93. Kurman RJ Main CS, Intermediate trophoblast a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Plasenta* 1984;5:349-69.
94. Garcia AJ, Aubet JM. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1987;48:395-400.
95. Sauer MV: Culdocentesis and curettage in the diagnosis of ectopic pregnancy *New York. Emerg Med* 1993;18: 179-192.
96. Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1999;14:2855-62.
97. Stovall TG, Bruster JE, Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesteron. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1425-1431.
98. Cowan BD.Vandermolen DT, Long CA, Predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1729-34.
99. Kuşcu E, Vicdan K, Turhan NO, Oğuz S, Zorlu G, Gökmen O. The hormonal profile in ectopic pregnancies. *J Pak Med Assoc.* 1994; 44: 45- 7.

100. Develioglu OH, Askalli C, Uncu G, Samli B, Daragenli O. Evaluation of serum creatinine kinase in ectopic pregnancy with reference to tubal status and histopathology. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 121- 8.
101. Witt BR, Wolg GC, Johnston PD, Relaxin , CA125, progesteron, estradiol, and HCG as predictor of outcome in threatened and non threatened pregnancies. *Fertil Steril* 1990;53:1029-1056.
102. Meunier K, Mignot TM, Maria B, Cedard L. Predictive volue of the active renin assay fort he diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1991;55:432-435.
103. Grosskinskiy CM, Hage ML, Tyrey L, Hughes CL. HCG, progesteron, AFP, and estradiol in the identification ph ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:705-709.
104. Theron GB, Shepherd EGS, CRP levels in ectopic pregnancy , pelvic infection and carcinoma of the cervix. *Med J* 1986;69:681-682.
105. Stovall TG, Kellerman AL. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med* 1990;19:1098-1103.
106. Katano K, Ikuta K, Matsubara H, Oya N, Nishio M, Suzumori K. A case of successful conservative chemotherapy for intramural pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72: 744-746.
107. Valley M T. Pierce J G. Daniel T B. Kaunitz A M. Cesarean scar pregnancy: imaging and treatment with conservative surgery. *Obstet Gynecol* 1998; 91(5): 838-840.
108. Kabukoba JJ, de Courcy-Wheeler RH. Hysteroscopy in the diagnosis of suspected interstitial pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 1992;37:121– 126.

109. M.L.Pernoll: in *Obstetrics and gynecology: Ectopic Pregnancy Current Therapy*, 1990;3:370-371.
110. James R, Philip J , Mack LA ,et al. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstetric and Gynecolog*.1994;16:187-196.
111. Makinen JI, Kivijarvi AK. Success of non-surgical management of ectopic pregnancy. *Lancet* 1990;335:1099-1113.
112. Seifer DB, Gutmann JN, Doyle MB. Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:1121-5.
113. Cartwright PS. Peritoneal trophoblastic implants after surgical management of tubal pregnancy. *J Reprod Med* 1991;36:523-4.
114. Vermesh M, Silva PD, Sauer MV. Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating Beta- human chorionic gonadotropin and progesterone, and management options. *Fertil Steril* 1988;50:584-8.
115. Foulot H, Chapron C, Morice Ph. Failure of laparoscopic treatment for peritoneal trophoblastic implants. *Hum Reprod* 1994;9:92-3.
116. Higgins KA, Schwartz MB. Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with MTX. *Fertil Steril* 1986;45:427-8.
117. Bengtsson G, Bryman I, Thorburn J Low dose oral MTX as secondline therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:589-91.
118. Cole T, Corlett RC. Chronic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982 ;59:63-8.
119. Rogers WF, Shaub M Chronic ectopic pregnancy: ultrasonic diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1977;5:257-60.



120. M.L.Pernoll: in *Obstetrics and gynecology: Ectopic Pregnancy Current Therapy*, 370,1990.
121. Brand E, Gibbs RS, Davidson SA. Advanced cervical pregnancy treated with actinomycin-D. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 May;100(5):491-2.
122. Kadar N, Caldwell B.U. A method of screening for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 58:162,1981.
123. Pasic R, Wolfe WM. Laparoscopic diagnosis and treatment of interstitial ectopic pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 587-8.
124. Jackson P, Barrowclough IW, France JT. A succesful pregnancy following total hysterectomy. *Br J Obstet Gynecol* 1983.
125. Adair CD, Benrubi GI. Bilateral tubal ectopic pregnancies after bilateral partial salpengectomy: a case report. *J. Reprod Med* 1994;39:131-3.
126. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146: 323-30.
127. Nehra PC, Loginsky SJ Pregnancy after vajinal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1984;64:735-7.
128. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72:207.
129. Jansen RP, Elliott PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:167.
130. Ps B, Hk C. Angular ectopic pregnancy presenting as rupture of lateral wall of the uterus. *J Hum Reprod Sci* 2008; 1:33.
131. Stovall TG, Ling F. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 57:456.1992.

132. Yao M, Tulandi T, Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1997;67:421-433.
133. Kayaalp Oğuz Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji Cilt 1 7. baskı s.1035- 38.1994.
134. Ory SJ, Sand PK, Tamura RK, Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1299-1234.
135. Sauer MV, Gorrill MJ, Buster JE, Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1987; 48:752-755.
136. Glock JL, Jhonson JV, Brumsted JR, Efficay and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:716-718.
137. Stoval TG, Ling F. Single dose MTX for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 77:754.1991.
138. Leon Speroff, Robert H, Nathan G., Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Clinical gynecology endocrinology and infertility*.1994; 32:947-967.
139. Parker J, Thompson D: Persistent ectopic pregnancy after conservation management successful treatment with single-dose intramuscular MTX. *Obstet Gynecol*. 1994;34:99-102.
140. Motta GL, Rullin MC. Lack of resolution of ectopic pregnancy by intratubal injection of MTX. *Fertil Steril* 1992;57:685-687.
141. Leach RE, Ory SJ , Management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician* 1990; 41:1215-1222.
142. Diamond M.P. Surgical techniques for the management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;30:411-2.

- 143.** Vermesh M., Silva PD. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:400-404.
- 144.** Hill GA, Sears JH Laparoscopic management of interstitial pregnancy. *J Gynecol Surg* 1989;5:209-212.
- 145.** Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, Barnhart KT, Yalcinkaya TM, Verhoeve HR, Graziosi GC, Koks CA, Klinte I, Hogström L, Janssen IC, Kragt H, Hoek A, Trimbos-Kemper TC, Broekmans FJ, Willemsen WN, Ankum WM, Mol BW, van Wely M, van der Veen F, Hajenius PJ; European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1483-9.
- 146.** Lecuru F, Robin F Direct cost of single dose MTX for unruptured ectopic pregnancy Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2000;88:1-6.
- 147.** Michaels S, Aravantinos D. Pelvic surgery, reproductive factors and risk of ectopic pregnancy: a case controlled study. *Int J Gynecol Obstet* 1992 ;38:101-105.
- 148.** Diamond MP, DeCherny AH. Ectopic pregnancy. *WB Saunders*, 1991;163:780-804.
- 149.** Arebibong EI, Sobande AA. Ectopic pregnancy in Abha, Saudi Arabia. A continuing conundrum. *Saudi Med J* 2000 Apr 21(4):330-4.
- 150.** Swell CA, Cundiff GW Trends for inpatient treatment of tubal pregnancy in Maryland. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186:404-8.

151. Pal A, Gupta KB A study of ectopic pregnancy and high risk factors in Himachal Pradesh. *J Indian Med Assoc.* 1996 May;94(5): 172-3,202.
152. Coste J, Job-Spira Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population- based register in France. *Hum Reprod.* 1994 49:742-5.
153. Foulk RA, Steiger RM ACOG Clinical Review Volume 2 Issue 2, 4 March 1997 page 8.
154. A. Tawfiq, A. F. Agameya, and P. Claman, "Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate,". *Fertility & Sterility*, vol. 74, no. 5, pp. 877–880, 2000.
155. G. H. Corsan, M. Karacan, S. Qasim, M. K. Bohrer, M. X. Ransom, and E. Kemmann, "Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy,". *Human Reproduction*, vol. 10, no. 10, pp. 2719–2722, 1995.
156. C. S. Stika, L. Anderson, and M. C. Frederiksen, "Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience,". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 174, no. 6, pp. 1840– 1848, 1996.
157. M. B. Potter, L. A. Lepine, and D. J. Jamieson, "Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital,". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 188, no. 5, pp. 1192–1194, 2003.
158. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H (2003) Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21(2):181–185.

- 159.** Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A (2012) The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 116(2):101–104.