

**T.C.**  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**UNRÜPTÜRE TUBAL EKTOPIK GEBELİK NEDENİYLE**  
**LAPAROSKOPIK SALPINGOSTOMİ VEYA TEK DOZ**  
**SİSTEMİK METOTREKSAT İLE TEDAVİ EDİLMİŞ**  
**FERTİLİTE İSTEMİ OLAN HASTALARIN TUBAL**  
**PATENSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gonca Gül GÜLBAŞ TANRISEVER**

**İZMİR - 2015**

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Sefa KELEKÇİ

UNRÜPTÜRE TUBAL EKTOPIK GEBELİK NEDENİYLE  
LAPAROSKOPIK SALPINGOSTOMİ VEYA TEK DOZ SİSTEMİK  
METOTREKSAT İLE TEDAVİ EDİLMİŞ FERTİLİTE İSTEMİ OLAN  
HASTALARIN TUBAL PATENSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gonca Gül GÜLBAŞ TANRISEVER

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Serpil AYDOĞMUŞ

İZMİR – 2015

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve mesleki gelişimimi borçlu olduğum, başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Sefa KELEKÇİ olmak üzere, Yrd.Doç.Dr.Serpil AYDOĞMUŞ, Op.Dr.Mehmet Hakan YETİMALAR, Doç.Dr.Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Doç.Dr.İncim BEZİRCİOĞLU, Op.Dr.Hüseyin AYDOĞMUŞ, Op.Dr.Dilek UYSAL, Op.Dr.Raziye Desdicioğlu, Op.Dr.Aslı Deniz CEYHAN ÖZDEMİR, Op.Dr.Fatih DEMİR, Op.Dr.Aşkın YILDIZ, Op.Dr.Selda UYSAL, Doç.Dr.Bülent YILMAZ, Yrd.Doç.Dr.Burcu HARMANDAR KASAP, Doç.Dr.Çetin AYDIN, Op.Dr.Kutlu KURT, Op.Dr.Çağrı GÜVEN, Op.Dr.Emre EKMEKÇİ ve Op.Dr.Seçil KURTULMUŞ'a

Kendileriyle uzun süreler çalışma imkânı bulamasam da kısıtlı çalışma süremiz boyunca bilgi birikimlerini benimle paylaşan Op.Dr.Umur Yensel, Op.Dr.Levent Hiçyılmaz, Yrd.Doç.Dr.Ayşe Merve Biçer Bülbül'e,

Tezimin hazırlık aşamasındaki yardımları açısından; Prof.Dr.Sefa KELEKÇİ ve tez hocam Yrd.Doç.Dr.Serpil Aydoğmuş'a,

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İhtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen tüm hemşire, ebe ve personellerimize,

Zorlu eğitim ve mesleki hayatımda hiçbir zaman destek ve sevgilerini benden esirgemeyen, tüm yorgunluk ve kahrımı çeken hayatta sahip olduğum en değerli hazinelerim olan annem Nadiye GÜLBAŞ, babam Ali GÜLBAŞ, kardeşlerim ve eşim Özgür TANRISEVER'e

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Gonca Gül GÜLBAŞ TANRISEVER

## ÖZET

**Amaç:** Unrüptüre tubal ektopik gebelikte uygulanan sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> IM MTX ve laparoskopik salpingostomi tedavi modalitelerinin tubal patens üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2013-Eylül 2014 tarihleri arasında, TVUSG ile konfirme unrüptüre tubal ektopik gebelik tanısıyla sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> IM MTX(15 hasta) veya laparoskopik salpingostomi(15 hasta) ile tedavi edilmiş ve fertilitate istemi olan 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara tedavi bitiminden en az 3 ay sonra HSG ile veya insidental laparoskopi esnasında tubal patens değerlendirmesi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tedavi grupları arasında yaş, gravida, parite, abortus, geçirilmiş operasyon öyküsü, RİA ve sigara kullanımı, ortalama adet rötarı, ortalama Hb değeri, USG'de ektopik odak ve gebelik kesesi çapı, yolk sac ve CRL varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ortalama  $\beta$ -hCG değeri, MTX grubunda anlamlı derecede düşük (2047.73-3503.67mIU/ml, p=0.024) iken, tedavi sonrası  $\beta$ -hCG persistansı ise laparoskopi grubuna göre anlamlı derecede yüksek(23.87-13.53 gün, p=0.001) bulundu. Laparoskopi grubunda başarı oranı, MTX grubuna göre belirgin yüksek (%100- %66.7, p=0.042) bulundu. MTX grubundaki başarısız 5 hastada 2.doz MTX ile başarı elde edildi. Ortalama  $\beta$ -hCG değeri(3430- 1356.6mIU/ml, p=0.032) ve tedavi sonrası  $\beta$ -hCG persistansı (31.6- 20gün, p=0.017), 2.doz MTX gereken grupta tek doz grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. İpsilateral veya kontralateral tubal patens açısından MTX grubu (%86.7- 86.7) ve laparoskopi grubu (%100-93.3) arasında veya 2.doz MTX gerekliliği olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Tanımlanan unrüptüre tubal ektopik gebelik gruplarında, uygulanan sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX ve laparoskopik salpingostomi tedavi modaliteleri tubal patens üzerinde anlamlı bir fark yaratmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Laparoskopik salpingostomi, sistemik tek doz MTX, tubal ektopik gebelik, tubal patens.

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of the present study is to evaluate tubal patency after systemically administered single dose of 50 mg/m<sup>2</sup> IM MTX or laparoscopic salpingostomy procedures at unruptured tubal ectopic pregnancy.

**Material and Methods:** 30 patients with desire of fertility included the study who was treated for ultrasonographically confirmed unruptured tubal ectopic pregnancy with systemic single dose 50mg/m<sup>2</sup> IM MTX(15 patients) or laparoscopic salpingostomy(15 patients) at Izmir Katip Celebi University School of Medicine, Atatürk Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department between January 2013 and September 2014. Tubal patency was evaluated at least 3 months after cessation of treatment in all patients with hysterosalpingography or incidental laparoscopy and results were compared.

**Results:** Age, gravida, parity, abortion, history of operation, the use of intrauterine devices, smoking, average number of delays, the hemoglobin value, the ectopic focus and gestational sac diameter at ultrasonography, the yolk sac and CRL presence were not different between treatment groups. Average  $\beta$ -hCG value was significantly lower in the MTX group(2047.73-3503.67mIU/ml, p = 0.024), whereas  $\beta$ -hCG persistence after treatment was significantly more than laparoscopy group(23.87-13.53 days, p = 0.001). The success rate in the laparoscopy group was significantly higher than the MTX group(100%-66.7%, p = 0.042). The 5 patients who were failed with single dose MTX were administered a second dose MTX with a success rate of 100%. Average  $\beta$ -hCG value (3430- 1356.6mI / ml, p = 0.032) and post-treatment  $\beta$ -hCG persistence (31.6- 20 days, p = 0.017), were significantly higher in second dose MTX required group than the single-dose MTX group. The ipsilateral and contralateral tubal patency rates between the MTX (86.7- 86.7%) and the laparoscopy group(100-93.3%) or between the single-dose MTX and the second dose MTX required group were not significantly different.

**Conclusion:** Systemically administered single dose of 50 mg/m<sup>2</sup> IM MTX or laparoscopic salpingostomy procedures didn't make a significant difference on tubal patency in defined unruptured tubal ectopic pregnancy.

**Key words:** Laparoscopic salpingostomy, systemic single-dose MTX, tubal ectopic pregnancy, tubal patency.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER .....	ix
TABLolar.....	x
GENEL BİLGİLER .....	1
1.EKTOPIK GEBELİK TANIM .....	1
2.TARİHÇE .....	1
3.EPIDEMİYOLOJİ.....	2
4.TUBAL ANATOMİ.....	3
5.ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ .....	4
5.1.Geçirilmiş Ektopik Gebelik.....	4
5.2.Tubal Hasar .....	5
5.3.Pelvik Enfeksiyon .....	5
5.4.Kontraseptif Kullanımı.....	6
5.5.Geçirilmiş Cerrahi.....	7
5.6.İnfertilite Öyküsü ve Yardımcı Üreme Teknikleri .....	8
5.7.Geçirilmiş Abortus Öyküsü.....	9
5.8.Yaşam Tarzı.....	9
5.9.İleri Maternal Yaş .....	10
5.10.İntrauterin Dietilstilbestrol Maruziyeti.....	10
5.11.Maternal Irk .....	10
5.12.Endometriyozis .....	10
5.13.Hormonal Faktörler .....	10
6.EKTOPIK GEBELİKTE PATOLOJİ .....	11
7.EKTOPIK GEBELİK LOKALİZASYONLARI .....	12
7.1.Tubal Gebelik .....	13
7.2.Ovaryan Gebelik .....	14
7.3.Servikal Gebelik .....	14

7.4.İntersitisyel Gebelik .....	15
7.5.Histerotomi skar gebeliği .....	16
7.6.Heterotopik Gebelik .....	16
7.7.Abdominal Gebelik .....	16
7.8.İntraligamentöz Gebelik .....	16
8.EKTOPIK GEBELİKTE SEMPTOM VE BULGULAR.....	17
9.EKTOPIK GEBELİKTE TANI YÖNTEMLERİ .....	18
9.1.Anamnez.....	19
9.2.Fizik Muayene .....	20
9.3.Jinekolojik Muayene .....	20
9.4. Serum $\beta$ -hCG Değeri.....	21
9.5.Ultrasonografi .....	24
9.6.Dilatasyon&Küretaj .....	25
9.7.Kuldosentez .....	26
9.8.Serum Progesteron Değeri.....	26
9.9.Serum Östradiol Değeri.....	27
9.10.Kretinin Kinaz.....	27
9.11.Pregnancy-associated Plazma Protein C .....	28
9.12.Relaksin ve Renin .....	28
9.13.Alfa-fetoprotein .....	28
9.14.C-Reaktif Protein .....	28
9.15.CA-125 .....	29
9.16.Laparoskopi .....	29
9.17.Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	29
9.18.Histeroskopi.....	29
9.19.Diğer Laboratuvar Tetkikleri.....	29
10.AYIRICI TANI .....	30
10.1.Corpus Luteum Kisti.....	30
10.2.Salpenjit.....	30
10.3.Akut Apandisit .....	30
10.4.Abortus .....	31
10.5.Normal Gebelikle Birlikte Abdominal veya Pelvik Problem.....	31

10.6.Çoğul Gebelik ve Heterotopik Gebelik.....	31
11.TUBAL EKTOPIK GEBELİĞİN KLİNİK SEYRİ.....	32
11.1.Tubal Rüptür.....	32
11.2.Tubal Abort.....	32
11.3.Spontan Rezolüsyon.....	32
11.4.Persiste Ektopik Gebelik .....	32
11.5.Kronik Ektopik Gebelik .....	33
12.NONTUBAL EKTOPIK GEBELİKLERDE KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ...33	
12.1.Abdominal Gebelik .....	33
12.2.Sezaryen Skar Gebeliği .....	37
12.3.Heterotopik Gebelik .....	39
12.4.İntersitisyel Gebelik .....	41
12.5.Ovaryan Gebelik .....	43
12.6.Servikal Gebelik.....	44
12.7.İntraligamentöz Gebelik .....	49
12.8.Histerektomi sonrası gebelik .....	49
13.TUBAL GEBELİKLERDE TEDAVİ MODALİTELERİ VE REPRODÜKTİF SONUÇLARI.....	49
13.1.Ekspektan Tedavi.....	49
13.1.1.Ekspektan Tedavi Adayları.....	50
13.1.2.Ekspektan Tedavi Kontraendikasyonları .....	51
13.1.3.Ekspektan Tedavi Sonuçları.....	51
13.1.4.Ekspektan Tedavi Takibi .....	52
13.1.5.Ekspektan Tedavi Fertilite Sonuçları.....	52
13.2.Medikal Tedavi .....	52
13.2.1.MTX Farmakolojisi .....	53
13.2.2.MTX ile Mifepriston Kombinasyonu .....	53
13.2.3.MTX ile Gefitinib Kombinasyonu .....	53
13.2.4.Medikal Tedavi Adayları .....	54
13.2.5.Medikal Tedavi Kontraendikasyonları .....	54
13.2.6.Medikal Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler .....	55
13.2.7.MTX İlaç Uygulaması .....	56



13.2.8.MTX Tek Doz ve Çoklu Doz Uygulamalarının Karşılaştırılması .....	57
13.2.9.İki-Doz MTX Protokolü .....	57
13.2.10.MTX Tedavisi Öncesi Yapılması Gereken Tetkikler .....	57
13.2.11.MTX Tedavisi Sırasında Alınması Gereken Önlemler .....	58
13.2.12.Tek Doz MTX Protokolü .....	58
13.2.13.Çoklu Doz MTX Protokolü.....	59
13.2.14.Medikal Tedavi Takibi.....	60
13.2.15.Medikal Tedavi Fertilite Sonuçları .....	61
13.2.16.Medikal Tedavi ile Ekspektan Tedavinin Karşılaştırılması.....	62
13.3.Cerrahi Tedavi .....	62
13.3.1.Cerrahi Tedavi Adayları .....	62
13.3.3.Cerrahi Planlama: Salpingostomi/ Salpenjektomi.....	63
13.3.4.Cerrahi Planlama: Laparoskopi/ Laparotomi .....	65
13.3.5.Salpingostomi Prosedürü .....	65
13.3.6.Salpenjektomi Prosedürü .....	67
13.3.7.Cerrahi Tedavi Takibi ve Persiste Ektopik Gebelik .....	69
13.3.8.Cerrahi Tedavi Fertilite Sonuçları .....	70
13.3.9.Cerrahi Tedavi ile Medikal Tedavinin Karşılaştırılması .....	71
GİRİŞ VE AMAÇ.....	73
MATERYAL-METOT .....	74
BULGULAR .....	77
TARTIŞMA.....	88
SONUÇ .....	92
KAYNAKLAR.....	93

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**A:** Abortus

**ACOG:** American College of  
Obstetricians and Gynecologists

**AFP:** Alfa-fetoprotein

**$\beta$ -hCG:**  $\beta$ -human koryonik  
gonadotropin

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CA-125:** Kanser Antijen- 125

**CRL:** Crown-rump length

**CRP:** C-Reaktif Protein

**DES:** Dietilstilbestrol

**EGF:** Epidermal growth factor

**G:** Gravida

**GA:** Güven aralığı

**Hb:** Hemoglobin

**H/S:** Histeroskopi

**HSG:** Histerosalpingografi

**IM:** İntramuskuler

**IRP:** Uluslararası referans  
preparasyonu

**IUI:** İntrauterin inseminasyon

**IV:** İntravenöz

**IVF:** İn vitro fertilizasyon

**KCL:** Potasyum klorür

**L/S:** Laparoskopi

**L/T:** Laparotomi

**Max:** Maksimum

**Min:** Minimum

**MRG:** Manyetik Rezonans  
Görüntüleme

**MTX:** Metotreksat

**N:** sayı

**OR:** Odss Ratio

**p:** p değeri, probability, olasılık,  
istatistiksel anlamlılık

**P:** Parite

**PAPP-C:** Pregnancy-associated  
Plazma Protein C

**PIH:** Pelvik inflamatuvar hastalık

**Rh:** Rhesus

**RIA:** Rahim içi araç

**SS:** Standart sapma

**T:** Tahliye küretaj

**TVUSG:** Transvajinal ultrasonografi

**USG:** Ultrasonografi

**VYA:** Vücut yüzey alanı

**YÜT:** Yardımcı üreme teknikleri

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Tubal anatomi .....	3
<b>Şekil 2.</b> Ektopik gebeliklerin yerleşim bölgeleri .....	13
<b>Şekil 3.</b> Laparoskopik salpingostomi prosedürü .....	66
<b>Şekil 4.</b> Mezosalpinksteki damarlar.....	67
<b>Şekil 5.</b> Laparoskopik salpenjektomi.....	68
<b>Şekil 6.</b> Laparoskopik salpenjektomi prosedürü .....	68
<b>Şekil 7.</b> Laparotomi ile salpenjektomi prosedürü.....	69
<b>Şekil 8.</b> Olguların ipsilateral ve kontralateral tubal patenslerinin tedavi gruplarına göre dağılımını gösteren grafik .....	83
<b>Şekil 9.</b> MTX grubundaki olguların 2.doz MTX gereğine göre ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının dağılımını gösteren grafik.....	84

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> Ektopik gebelik için risk faktörleri .....	4
<b>Tablo 2:</b> Kontraseptif metod kullanımına göre oluşan ektopik gebeliklerin tüm gebeliklere oranı .....	6
<b>Tablo 3:</b> Ektopik gebelik olgularının lokalizasyona göre görülme sıklığı .....	13
<b>Tablo 4:</b> Ektopik gebelikle ilişkili bulguların önemi .....	19
<b>Tablo 5:</b> Tedavi gruplarına göre olguların yaş gruplarının dağılımı .....	77
<b>Tablo 6:</b> Tedavi gruplarına göre olguların yaşlarının ortalama dağılımı .....	77
<b>Tablo 7:</b> Tedavi gruplarına göre olguların gravida, parite, abortus ve tahliye küretaj sayılarının ortalama dağılımı .....	78
<b>Tablo 8:</b> Tedavi gruplarına göre olguların operasyon öyküsü, RİA ve sigara kullanımlarının dağılımı .....	78
<b>Tablo 9:</b> Tedavi gruplarına göre olguların kan gruplarının dağılımı .....	79
<b>Tablo 10:</b> Tedavi gruplarına göre olguların tanı anındaki Hb, $\beta$ -hCG değerleri, adet rötari süreleri, USG'lerindeki ektopik odak ve gebelik kesesi çapları ve tedavi sonrası $\beta$ -hCG persistans sürelerinin ortalama dağılımı .....	79
<b>Tablo 11:</b> Olguların tedavi gruplarına göre tanı anında USG'de yolk sac ve CRL varlığının, $\beta$ -hCG değer aralığının ve tedavi başarısının dağılımı .....	80
<b>Tablo 12:</b> Olguların 2. Doz Metotreksat gereğine göre tanı anındaki Hb, $\beta$ -hCG değerleri, adet rötari süreleri, USG'de ektopik odak ve gebelik kesesi çapları ve tedavi sonrası $\beta$ -hCG persistans sürelerinin ortalama dağılımı .....	81
<b>Tablo 13:</b> Olguların 2.doz MTX gereğine göre tanı anında USG'de yolk sac ve CRL varlığının dağılımı .....	82
<b>Tablo 14:</b> Olguların ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının tedavi gruplarına göre dağılımı .....	83
<b>Tablo 15:</b> MTX grubundaki olguların 2.doz MTX gereğine göre ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının dağılımı .....	84
<b>Tablo 16:</b> MTX ve L/S tedavi gruplarında, tanı anındaki $\beta$ -hCG değeri, USG'de ektopik odak ve gebelik kesesi çapı, yolk sac ve CRL varlığı ve tedavi başarısı ile ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının korelasyonu .....	85
<b>Tablo 17:</b> Tedavi gruplarında ipsilateral tubal patense göre $\beta$ -hCG değer aralığı dağılımı .....	86
<b>Tablo 18:</b> Tedavi gruplarında kontralateral tubal patense göre $\beta$ -hCG değer aralığı dağılımı .....	87

## GENEL BİLGİLER

### 1.EKTOPIK GEBELİK TANIM

Ektopik terimi Yunanca “ec-topus”kelimesinden gelmekte olup “yerini değiştirmiş”, “başka yerde bulunmak ” anlamlarına gelmektedir(1,2).

Ektopik gebelik, gelişen blastokistin uterin kavite endometriumu dışına, en sık da fallop tüplerine (%98) yerleşmesi ile gelişen jinekolojik bir acildir(3). Erken tanı ve konservatif tedavide belirgin ilerlemelere rağmen ektopik gebelik 1.trimester anne ölümlerinin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir(4).

### 2.TARİHÇE

Gebeliğin patolojik şekli olan ektopik gebelik, insanın varolması ile birlikte başlar. Fakat kaydedilen ilk vaka MS 963 yılında yaşayan Arap alimi Albucasis (Eb’ul Kasım el Zehravi)’in vakasıdır(1). Orta çağda, gebeliği oluşturan ilişki sırasında kadının duyduğu korku ve şaşırma gibi duygular nedeniyle gebeliğin uterus dışına yerleştiği düşünölmekteydi(5).

Rüptüre olmamış ektopik gebelik ilk kez 1693 yılında Paris’te bir mahkum kadının otopsisinde Busiere tarafından gösterilmiştir(1,2). 1731 yılında Gifford İngiltere’de ayrıntılı olarak dış gebelik kavramını açıklamıştır(1). Ektopik gebeliğin başarılı ilk operasyonu, Amerika’da 1759 yılında yapılmıştır.

1800’lü yıllara kadar ektopik gebelik tedavisi nonoperatif olup, mortalite yaklaşık %60’larda idi(2). Parry ve Lea 1876 yılında ektopik gebelikteki yüksek mortalite oranına dikkat çekmişlerdir. Lavson Tait 1883 yılında rüptüre tubal gebelikte salpenjektomi tedavisinin, hayat kurtarıcı bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur.

Schauta 1891 yılında cerrahi tedavi ile mortalitenin %66’dan, %5,7’ye düşeceğini açıklamıştır. Schuman’ın 1921 yılında yaptığı çalışmada, salpenjektomi ile tedavi edilen kadınların takibinde %47,8’inde gebelik oluşmuş, ancak bunların %12,5’inde tekrar ektopik gebelik gözlenmiştir(1).

1941 yılında Caffer 10 hastaya konservatif tuboplasti uygulamış, bunların 4’ünde intrauterin, birinde tekrar ektopik gebelik oluşmuştur. 1953 yılında Stronone

unrüptüre tubal gebelikte konservatif yaklaşım olarak lineer salpingostomiye tarif etmiştir(2).

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

### 3.EPIDEMİYOLOJİ

İlk trimesterde ağrı ve/veya kanama ile acil servise başvuran hastalarda ektopik gebelik prevalansı %6-16 arasında değişmektedir(6). Center for Disease Control ilk olarak 1970 yıllarında, Amerika'daki ektopik gebelik oranlarının 1970 yılı(4.5/1000 gebelik) ile 1989 yılları(16/1000) arasında yaklaşık 4 kat arttığını bildirmiştir; ancak ektopik gebeliğe bağlı ölüm riski aynı dönemde %90 azalmıştır(7).

Centers for Disease Control tarafından yayınlanan son verilere göre ektopik gebeliğin insidansı 20.yüzyılın ortalarına kadar arttı, 1990'lardan itibaren 1000 gebelik başına 20 ektopik gebelik oranında plato çizmeye başladı(8). Bu insidans artışının, pelvik inflamatuvar hastalık(PİH) insidansındaki artışla g cl  korelasyonu olduğu bilinmektedir(9).

Ektopik gebeliğin daha kesin bir insidansını saptamak artık mümkün değildir.  nk , hastaların büyük çoğunluğu ayaktan tedavi edildiği için hastane kayıtlarına giren vaka sayısı dramatik olarak azalmakta, aynı zamanda ayaktan hasta takibinde bir hastanın birden fazla kaydı olabilmektedir ve bu da net insidans saptanmasını zorlaştırmaktadır(10).

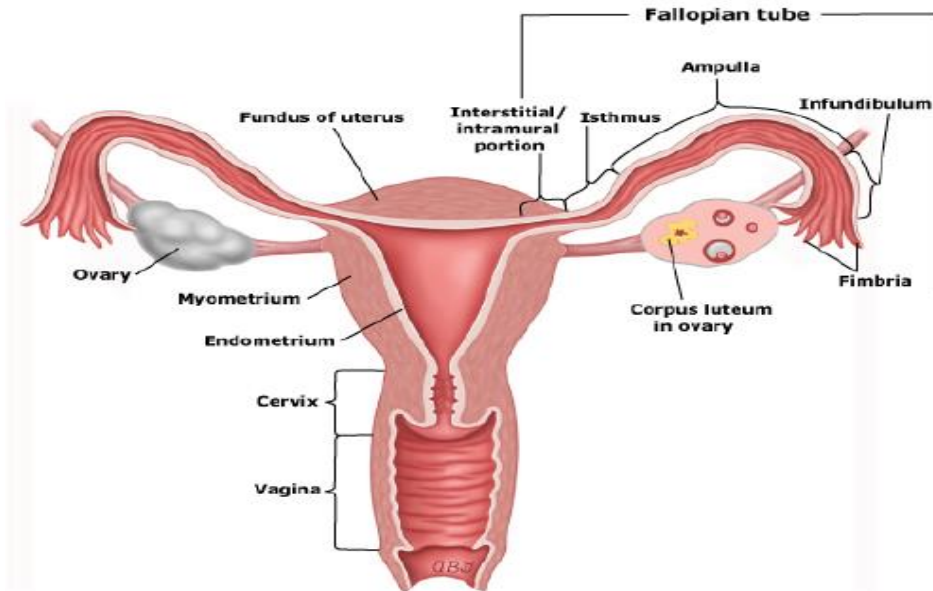
Tüm yaş gruplarında siyah ırklarda ve diğer azınlıklarda, beyaz ırka göre ektopik gebelik oranları daha fazladır. Tüm ırklar içinde, ektopik gebelik insidansı yaşla birlikte giderek artar ve 15- 24 yaş arası kadınlara göre 35-44 yaş arası risk 3-4 kat daha fazladır(7).

Ektopik gebelik mevsimsel varyasyon gösterir ve en sık olarak Haziran ve Aralık aylarında g r l r(11). Nedeni net değil ama bu durumun; üremenin mevsimsel olmasına, ışık periyoduna, sıcaklığa ve enlemlere bağlı olabileceği  ne sürülmüştür. Bu nedenle inceleme bölgesinin yerine bağlı olarak ektopik gebelik farklı mevsimsel ritmisite gösterebilir.

Tekrarlayan ektopik gebelik insidansı %15 (%4-28) (12), 2 ektopik gebelik sonrası tekrar ektopik gebelik olma ihtimali ise %30 olarak belirtilmiştir(13). Ektopik gebelik geçiren hastaların intrauterin bir gebelik elde etme ihtimali ise %38-89 aralığındadır(12).

#### 4.TUBAL ANATOMİ

Fallop tüpleri uterus ile over arasında uzanan, 7-12 cm uzunluğunda, seroza, mürsküler ve mukoza tabakalarından oluşan bir çift túbüler yapıdır. Her bir túb dört bölümden meydana gelir(Şekil 1). Birinci bölüm olan interstisyel kısmı uterus kornual bölgeden başlar. Buradan çıkarken kalın, mürsküler duvarlı ve dar lümenli ikinci bölüm olan isthmik bölge başlar. Abdominal, distal uca doğru, genişleyen lümen ve daha kıvrımlı mukozasıyla üçüncü kısım ampulla yer alır. En distal kısım olan infundibulum ise parmaksı uzantılardan oluşan fimbria bölümü ile ovumu tutması için geniş yüzey alanı sağlar. Fallop túbünün distal ucu, overe fimbria ovarica ile bağlıdır. Buradaki düz kas yapısı ovulasyonda fimbria ve overi birbirine yaklaştırır. Tuba uterinaların kan desteği, uterin ve ovarian arter'in tubal dalları tarafından sağlanır. Venöz ve lenfatik dolaşımı da bunlara paralel seyrederek.



Şekil 1. Tubal anatomi (Ectopic pregnancy: Incidence, risk factors, and pathology UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)

## 5.ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Tubal hasar ve disfonksiyona neden olabilecek her türlü etken ektopik gebelik gelişiminden sorumlu olabilmektedir. Tubal hasar; enflamasyon, enfeksiyon ve cerrahi sonucunda gelişir. Ektopik gebeliğin tanısında hastanın risk faktörleri ve medikal hikâyesi önemlidir. Risk faktörlerinin bilinmesi tanıya daha erken ulaşılması ve erken tedavisinde bize yardımcı olacaktır. Risk faktörleri ektopik gebelik olgularının % 25-50 sinde bulunmaktadır. Ektopik gebelik için risk faktörleri yüksek, orta ve düşük olarak gruplandırılabilir (Tablo 1).

**Tablo 1: Ektopik gebelik için risk faktörleri (6,14,15)**

Risk derecesi	Risk faktörleri	Odds ratio
<b>Yüksek</b>	Geçirilmiş ektopik gebelik	9.3-47
	Geçirilmiş tubal cerrahi	6.0-11.5
	Tubal ligasyon	3.0-139
	Tubal patoloji	3.5-25
	In utero DES maruziyeti	2.4-13
	Mevcut rahim içi araç(RİA)	1.1-45
<b>Orta</b>	İnfertilite	1.1-28
	Servisit öyküsü( gonore, klamidya)	2.8-3.7
	PIH öyküsü	2.1-3.0
	Multipl seksüel partner	1.4-4.8
	Sigara	2.3-3.9
<b>Düşük</b>	Geçirilmiş pelvik/abdominal cerrahi	0.93-3.8
	Vajinal duş	1.1-3.1
	Erken yaşta cinsel ilişki (<18 yaş)	1.1-2.5

### 5.1.Geçirilmiş Ektopik Gebelik

Ektopik gebelik için konservatif tedavi edilen hastalar rekürrens açısından (%15) yüksek risk grubundadır. Bu durum, hem altta yatan ve ilk ektopik gebeliğe sebebiyet veren tubal patolojiye hem de tedavi seçimine bağlıdır.

Cerrahi ve medikal tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada, gebelik oluşan hastalar arasında tekrarlayan ektopik gebelik oranları; tek doz metotreksat sonrası %8, salpenjektomi sonrası %9.8, lineer salpingostomi sonrası ise %15.4 olarak bulunmuştur(3).



## 5.2. Tubal Hasar

Enfeksiyon, enflamasyon, geçirilmiş cerrahi, konjenital tubal anomaliler veya tümör gibi nedenlerle tuba anatomisi bozulabilir. Enflamasyon ve enfeksiyon tam tubal tıkanıklık yapmadan hasara yol açabilir(16). Tam blokaj; salpenjit, inkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi veya konjenital orta segment tubal atrezisi sonucu gelişebilir(17).

Tüp veya fimbriyanın mukozal kısmının hasarı tüm tubal gebeliklerin yaklaşık yarısından sorumludur(18). Tubal divertikül blastosistin yakalanması veya taşınmasındaki bozukluklara yol açabilir(19).

Miyoelektriksel aktivite fallop tüplerindeki propulsif aktiviteden sorumludur(19). Bu aktivite sperm ve ovumun birbirlerine yaklaşma hareketlerini kolaylaştırır ve zigotun uterus boşluğuna doğru sevk edilmesini sağlar. Östrojen düz kas aktivitesini artırır ve progesteron kas tonusunu azaltır. Yaşlanma ile fallop tüplerindeki miyoelektriksel aktivite progresif olarak kaybolur, bu da perimenopozal kadınlarda tubal gebelik insidansının artmasını açıklar(20).

Lektin, integrin, prostaglandinler, matriks-yıkıcı kumulus, büyüme faktörleri, sitokinler ve modülatör proteinler gibi bazı lokal faktörler tubada prematür implantasyona yol açarak ektopik gebeliğe neden olabilir(21).

## 5.3. Pelvik Enfeksiyon

PİH, tubal obstrüksiyon ve ektopik gebelik arasındaki ilişki kanıtlanmıştır(22). Enfeksiyon sonrası endosalpinkste hasar oluşmakta, mukozal kıvrımlarda adezyonlar gelişmekte, silier hareketler azalmakta, pelvik adhezyonlar oluşmakta ve tüm bunlar fertilize ovumun ilerleyişini bozarak tubal implantasyona katkıda bulunmaktadır. Özellikle kronik salpenjitte %90'a kadar ektopik gebelik izlenir. Kronik salpenjit, ektopik gebelik riskini 6 kez artırır(23). Yapılan çalışmalarda, salpenjit öyküsü olan kadınlarda ektopik gebelik riskinin 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir(24).

Laparoskopik olarak kanıtlanmış PİH olan 415 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada tekrarlayan PİH vakalarında tubal obstrüksiyon insidansı artmıştır; bir

ataktan sonra %13, iki ataktan sonra %35, üç ataktan sonra %75 olarak bulunmuştur(25).

Enfeksiyondan sonraki ilk gebeliğe kadar takip edilen 1204 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada; laparoskopik olarak kanıtlanmış PİH olan 746 kadının 47'sinde (%6) tubal gebelik bulunmuş ve bu oran kontrol grubundaki insidanstan (%0.9) anlamlı derecede yüksek olarak değerlendirilmiştir(26).

Klamidya, tubal hasar ve ileride tubal gebeliğe neden olan önemli bir patojendir. Klamidyal salpenjit vakalarının çoğu ağrısız olduğundan bu vakalar teşhis edilmemiş olabilir veya ayaktan tedavi edilebilir. Tubal gebeliği olan hastaların %7-30'undan klamidya kültüre edilmiştir(27). Klamidya için yapılan serolojik testlerde klamidya enfeksiyonu ile tubal gebelik arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir(28). Klamidya enfeksiyonlarında ikinci ve 3 veya daha fazla sayıda rekürrens sonrası ektopik gebelik riski sırasıyla %2.1 ve %4.5 olarak hesaplanmıştır(29). Anti-klamidya trakomatis titresi >1:64 olan kadınlarda titresi negatif bulunanlara göre konsepsiyonun tubal olma olasılığı 3 kat daha fazla bulunmuştur(30).

Klamidyal enfeksiyon geçirmenin PROKR2 proteinin üretimine yol açtığını ve bunun da tubal implantasyonu kolaylaştırdığını öne süren veriler mevcut(31).

Pelvik tüberküloz tedavisini izleyen gebeliklerin %66'sını ektopik gebelik oluşturmaktadır(2).

#### 5.4.Kontraseptif Kullanımı

**Tablo 2: Kontraseptif metod kullanımına göre oluşan ektopik gebeliklerin tüm gebeliklere oranı (32)**

Kontraseptif metod	Ektopik gebelik / tüm gebelikler
Levonorgestrel içeren RİA	1:2
Tubal sterilizasyon	1:3
Bakır içeren RİA	1:16
Noretindron içeren tablet	1:20
Norgestrel içeren tablet	1:21
Kombine oral kontraseptif	0
Kontraseptif kullanmayan kadınlar	1:50

Tüm kontrasepsiyon yöntemleri ektopik gebeliğe karşı koruyucudur (33,34). Vazektomi ve oral kontaseptifler sık kullanılan yöntemler içinde en düşük riske sahiptirler. Ancak tüp ligasyonu ve RİA kullananlarda ektopik gebelik riski yüksektir. Tubal sterilizasyonda risk artışı 60 kat iken RİA kullanımında 200 kat risk artışı vardır(32,35). Sterilizasyon sonrası 10 yılda toplam gebelik oranının 18.5/1000 işlem olduğu, başarısız tubal sterilizasyondan dolayı gebe kalanların üçte birinin ektopik gebelikle sonuçlandığı bildirilmiştir (36-39). Bakırlı ve hormon (levonorgesterol) salımlı RİA'ların ikisi için de gebelikten koruyucu etki tubal sterilizasyon kadardır ancak, eğer RİA kullanılmaktayken gebelik oluşursa bunun ektopik gebelik olma riski daha yüksektir. Bu nedenle RİA'ların daha çok intrauterin gebelik açısından koruma sağladığı kabul edilmektedir (40-44).

Acil kontrasepsiyon sonrası ektopik gebelik çok nadirdir. Teorik olarak, progestasyonel ajanlar tubal motiliteyi azaltır ve ektopik implantasyona yol açarlar; ama acil kontrasepsiyon için kullanıldıklarında hiçbiri bu riski arttırmamaktadır (45-48).

Kondom ve diyafram kullanımı intrauterin ve ektopik gebeliğin her ikisine de koruma sağlar ve ektopik gebelik insidansında bir artışa neden olmaz (49).

Düzenli vajinal duş alışkanlığı hem PİH hem de ektopik gebelik riskinde artış ile ilişkili bulunmuş(50).

### **5.5.Geçirilmiş Cerrahi**

Geçirilmiş cerrahi, tubal lümenin bütünlüğünün bozulmasına, distorsiyonuna ve adezyonlara yol açarak ektopik gebelik için risk faktörü oluşturmaktadır. Bunlar içerisinde tubal cerrahiler önemli bir yer tutar.

Tubal sterilizasyon sonrası ilk 1 yıl içerisinde başarısızlık oranı %0.1-0.8 olarak hesaplanmış ve bunların 1/3'ünün ektopik gebelik olduğu bulunmuştur(Tablo 2).

Sterilizasyon başarısızlık oranları, uzun dönem çok merkezli prospektif kohort bir çalışmada 10,685 kadının tubal sterilizasyon sonrası takip edilmesiyle elde edilmiştir. Bu çalışmada, 10 yıllık takipte 47 kadında ektopik gebelik meydana gelmiş ve 1000 prosedür başına 7.3 olarak raporlanmıştır. 30 yaş altında sterilizasyon operasyonu geçiren kadınlarda ve postpartum parsiyel salpenjektomiye oranla

bipolar koagülasyonda ektopik gebelik oranının daha yüksek (1000 prosedür başına 31.9'a 1.2) olduğu bulunmuştur. Tüm sterilizasyon metotları sonrasında yıllık ektopik gebelik oranı operasyondan sonraki ilk 3 yıl içerisinde ve 4.-10. yıllar arasında benzer olarak bulunmuştur(39). Bipolar koagülasyon sonrası ektopik gebelik için yüksek oranlar, koagüle edilen segmentte tuboperitoneal fistül oluşumuna ve bu yolla spermin oositi yakalamasına bağlı olabilir. Halka ve klips kullanımı sonrası başarısızlıkta ektopik gebelik oranı %10 olarak bulunmuştur(51).

Sterilizasyonun geri çevrilmesi de ektopik gebelik olasılığını artırır. Koterizasyon uygulanan tüpün reanastomozunda risk %15 iken, fallop halkası ve Pomeroy metodlarının geri çevrilmesinde ise % 3'ten azdır(16).

Tubal obstrüksiyonu düzeltmek için yapılan rekonstrüktif cerrahi sonrasında ektopik gebelik saptanabilmektedir. Salpingostomi operasyonu sonrası %7-27, reanastomoz operasyonu sonrası ise %3-17 oranında ektopik gebelik rapor edilmiştir(52). Tubal cerrahi sonrası gelişen ektopik gebeliklerde ana neden cerrahiden çok, altta yatan PİH veya ektopik gebeliğe bağlı gelişen tubal hasardır. Tubal rekonstrüktif cerrahi ektopik gebelik için yüksek risk faktörü olsa da, çoğu tubal hasarlı kadın bu operasyonlar olmadan intrauterin veya ektopik bir gebelik elde edememektedir.

Sezaryen doğum, over cerrahisi, appendektomi (rüptüre olmamış) ve elektif gebelik terminasyonu gibi fallop tüplerini içermeyen pelvik veya abdominal cerrahiler mevcut riski artırmamaktadır(53).

## **5.6.İnfertilite Öyküsü ve Yardımcı Üreme Teknikleri**

Ektopik gebelik insidansı, ilerleyen yaş ve parite ile artmasına rağmen infertilite tedavisi altındaki nullipar kadınlarda da anlamlı bir artış vardır(54). İnfertil kadınlarda ektopik gebelik riskini artıran etkenler arasında artmış tubal bozukluk insidansı, sterilizasyonun geri çevrilmesi, tuboplasti, ovulasyon indüksiyonu ve invitro fertilizasyon (IVF) sayılabilir.

Fertilite ilaçları ile ektopik gebelik arasındaki ilişki hormonal fluktuasyona bağlı değişmiş tubal fonksiyonla ilişkili olabilir. Çok merkezli bir çalışmada klomifen sitrat kullanan hastalarda ektopik gebelik riskinin 2 katına çıktığı(%3-%6) gösterilmiştir(55). Gonadotropin tedavisi sonrası ektopik gebelik oranı ise biraz daha

yüksek bulunmuştur (56,57). IVF, hem ektopik hem de heterotopik gebelik insidansında artışla ilişkili saptanmıştır(58,59). Hatta, ilk IVF gebeliği ektopik gebeliktir(60). Bu durumun kesin mekanizması bilinmese de, tubaya doğal migrasyon veya embriyonun tubaya doğrudan transferinin neden olduğu düşünülmektedir. Tubal faktör infertilitesi olan ve daha önce ektopik gebelik öyküsü olan olgular en riskli grubu oluştururlar. Bunun sebebi fallop tüpüne transfer edilen veya göç eden embriyoların implantasyondan önce uterin kaviteye tekrar dönme ihtimalinin daha zayıf olmasıdır. IVF sikluslarındaki yüksek hormon düzeyleri, fazla transfer medyası kullanımı, derin fundal transfer ve transferdeki teknik güçlük risk artışının nedenleridir(61,62). Servikal ve intersitisyel gebelikler de IVF sikluslarını takiben daha sık görülen ektopik gebeliklerdir.

Ovulasyon indüksiyonu ile oluşan gebeliklerin yaklaşık %1.1-%4.6'sı ektopik gebeliklerdir(63). Klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılan ovulasyon indüksiyon sikluslarına özgü hormonal değişiklikler tubal implantasyona predispozisyon yaratabilirler (56,64). Bu hastaların çoğunda histerosalpingografi(HSG) sonuçları normaldir ve intraoperatif tubal patoloji bulgusu yoktur.

### **5.7.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 abortus sonrası meydana gelen enfeksiyonların sonucu olarak ektopik gebelik görülebileceği, ayrıca ektopik gebelik ve spontan abortuslar için ortak risk faktörleri olabileceği de düşünülmektedir. Bunlar ise kromozomal anomaliler, hormonal faktörler veya immünolojik faktörlerdir(15,65).

Geçirilmiş medikal ve cerrahi müdahaleli abortuslar da önemli diğer risk faktörleridir. Müdahaleli abortuslarda enfeksiyonla ilişkili bir risk faktörü olduğu rapor edilmektedir(66).

### **5.8.Yaşam Tarzı**

İlk koitusun erken yaşta olması ve kadının cinsel eş sayısının fazla olması ektopik gebelik riskini orta derecede arttırmaktadır Bu risk cinsel yolla bulaşan hastalık oranının artışından kaynaklanmaktadır(15).

Perikonsepsiyonel peryotta sigara içimi doz bağımlı olarak ektopik gebelik riskini düşük veya orta düzeyde artırır(15,67). Sigara kullanımı ile ektopik gebelik arasındaki ilişki sigara içenlerde bozulan immün yanıtın dolaylı pelvik enfeksiyon riskinin artmasına, tubal motilitenin bozulmasına ve sigara içimine has yaşam stillerinin beraberliğine bağlanabilir(63).

### **5.9.İleri Maternal Yaş**

18 yaş altı ilk cinsel karşılaşmada ektopik gebelik riski hafifçe artar(68). Yine ileri yaş hastalarda da ektopik gebelik insidansının arttığı gösterilmiştir(69,70). Bir Norveç çalışmasına göre toplumda ektopik gebelik oranı %1.8 iken, 35 yaş üstü kadınlarda bu oran %4.1 olarak, genç yaş gruba göre 8 kat artmış bulunmuştur(70). Bu yüksek insidans ileri yaşta zamanla biriken kümülatif risk faktörlerinin yansıması olabilir.

### **5.10.İntrauterin Dietilstilbestrol (DES) Maruziyeti**

İntrauterin DES'e maruz kalan kadınlarda muhtemel bozulmuş fimbriyal fonksiyon ve anormal tuba morfolojisine bağlı olarak ektopik gebelik riski 9 kat artmıştır(71). Bu olgularda kısa ve kıvrımlı tüpler, daralmış fimbrialar ve paratubal kistler gibi tubal patolojiler tanımlanmıştır(72).

### **5.11.Maternal Irk**

Ektopik gebelik riski siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksektir(73).

### **5.12.Endometriyozis**

Endometriyozis pelviste skar ve adezyon oluşumuna neden olup tubal hasar ve tubal tıkanıklık ya da adhezyona bağlı olarak ektopik gebelik riskini arttırmaktadır(74).

### **5.13.Hormonal Faktörler**

Serum östrojen ve progesteron seviyelerinde değişimlere bağlı olarak, düz kas hücrelerindeki androjenik reseptörlerde upregülasyon meydana gelmekte ve tubal

motilite değişmektedir. Sadece progesteron içeren oral kontraseptiflere, post ovulatar yüksek dozda östrojen kullanımına, ovulasyon indüksiyonuna bağlı olarak ektopik gebelik riski artmaktadır(55). Ayrıca luteal faz defekti olan hastalarda da insidans artmış olarak bulunmuştur.

## **6.EKTOPIK GEBELİKTE PATOLOJİ**

Ektopik gebelik, koryonik villüslerin uterin kavitede gözlenmemesidir. Olguların 2/3'ünde embriyo gross veya mikroskopik olarak kavite dışında gözlenir(75).

Hemen hemen tüm ektopik gebelikler fallop tüplerinde(%98) yerleşir. Ektopik gebeliği olan ve cerrahi olarak tedavi edilmiş 1800 hastada, ektopik gebeliklerin yerleşim yerleri: %70 ampullar, %12 isthmik, %11.1 fimbrial, %3.2 ovaryan, %2.4 intersitisyel ve %1.3 abdominal olarak bulunmuştur(76).

Ektopik gebeliklerin histopatolojisi implante olduğu bölgeye göre farklılık gösterebilir. Ampullar ektopik gebeliklerinin %50'sinde trofoblastik proliferasyon tuba lümeninin içerisinde ve kas tabakası sağlam kalır(77). Geri kalanında ise trofoblastlar tüp duvarını penetre eder ve musküler tabaka ile seroza arasındaki gevşek dokuda proliferer olur. Çoğu vakada, tubal ampulladaki karakteristik segmental genişleme trofoblastlardan çok koagüle olmuş kanın yol açtığı basıdan kaynaklanır. Tubal istmik yerleşimli ektopik gebeliklerde ise, tam tersine, gestasyonel kesenin yerleşimi ekstralüminal veya hem ekstralüminal hem intralüminaldir, tubal duvarın trofoblastlarla penetrasyonu daha erken meydana gelir ve tubal duvarın yıkımı da daha fazladır(78).

Rüptüre olmamış tubal gebelik; tüpün düzensiz dilatasyonu ve hematosalpenkse bağlı mavimsi renk ile karakterizedir. Tubal gebeliklerdeki kanama genellikle ekstralüminaldir fakat intralüminal de (hematosalpink) olabilir ve fimbriyal uçtan itilebilir. Tüpün distal fimbriyal ucunu çevreleyen bir hematoma izlenebilir. Hemen her ektopik gebelikte hemoperitoneum vardır fakat tubal rüptür olmadıkça sadece cul-de-sac ile sınırlı kalır. Tubal gebeliğin doğal seyri 8. gestasyon haftası civarında fimbriyal uçtan atılma(tubal abortus), konsepsiyonun involüsyonu veya rüptüre olmasıdır(79). Bazı tubal gebelikler involüsyon ile birlikte kronik inflamatar bir kitle oluştururlar, mens geri döner ve böylece tanı koymak zorlaşır.

Birkaç hayalet villusu görmek için histolojik örnekleme gerekir(75).Tubal gebeliğin patognomonik bulgusu, kanla dolu tubanın lümeninde nadiren koryonik villusların saptanmasıdır(2).

Ektopik gebeliklerin %90'ına yakınında tubal patoloji özellikle kronik salpenjit görülmüştür. Kronik salpenjit olan tüplerde normal tüplere oranla ektopik gebelik olma ihtimali 6 kat artar(23). Kronik salpentin histolojik bulguları arasında, plikalarda azalma ve küntleşme ile tubal duvarın plazma hücreleri ve lenfositlerle infiltrasyonu vardır.

Salpenjitis istmika nodoza tubal gebeliklerin yaklaşık %10'unda görülmüştür. Makroskopik görünümü, bilateral tubaların istmik bölümlerinde nodülerite şeklindedir. Etyolojisi bilinmeyen bu tablonun mikroskopisinde, tubal mukozanın miyosalpinksini penetre ettiği ve çevresindeki muskuler tabakalarda hipertrofi meydana getirdiği görülür.

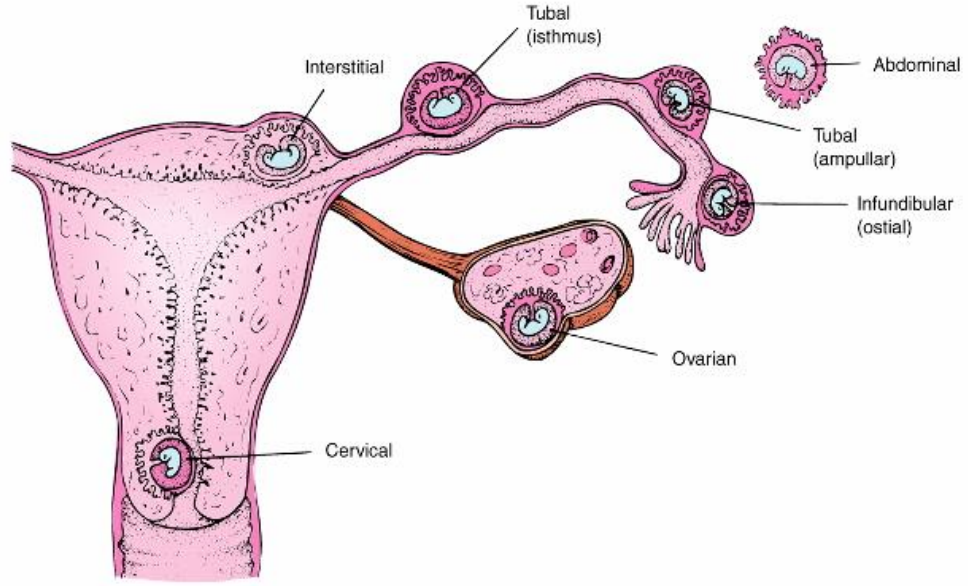
Lokalizasyondan bağımsız olarak, endometriyum sıklıkla ovaryan ve plasental kaynaklı gebelik hormonlarına yanıt verir. Ektopik gebelikle ilişkili en sık endometriyal patoloji %42 desidual reaksiyon(Arias-stella reaksiyonu), %22 sekretuar endometriyum, %12 proliferatif endometriyum olarak gösterilmiştir(80).

Arias-stella reaksiyonunda, epitelyum hücrelerinde büyüme, nükleuslarda hipertrofi, hiperkromazi, irregüler görünüm, hücrelerde kümeleşme, aşırı miktarda sekretuar aktivite, sitoplazmik vakuolizasyon gibi atipik değişimler saptanır(81). 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.

## **7. EKTOPIK GEBELİK LOKALİZASYONLARI**

Ektopik gebeliğin seyri lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. Ektopik gebeliklerin yerleşim yerleri Şekil 2'de gösterilmiştir.





**Şekil 2. Ektopik gebeliklerin yerleşim bölgeleri (Lippincott Williams & Wilkins 2004'ten alınmıştır).**

1800 olgudan oluşan ve cerrahi tedavi uygulanan bir seride ektopik gebelik lokalizasyonlarının dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur(76).

**Tablo 3: Ektopik gebelik olgularının lokalizasyona göre görülme sıklığı**

Lokalizasyon	Görülme sıklığı(%)
Tuba	95.5
Ampulla	70
İsthmik	12
Fimbrial	11.1
İntersitisyel	2.4
Ovaryan	3.2
Abdominal	1.3

### 7.1. Tubal Gebelik

Tubal gebelik patogeneğinde pek çok faktör rol oynar, ancak genellikle fertilize oositin uterin kaviteye pasajını geciktiren veya önleyen durumlar ve embriyoya özgü prematür implantasyona neden olan faktörlerin sonucu olduğuna inanılır.

Tubal gebeliklerin 1/4'ünde embriyo ile kardiyak aktivite transvajinal ultrasonografi(TVUSG) ile görülebilir(82). Hatta fetal kromozomal ve anatomik anomaliler de görülmüştür. Ancak kromozomal anomali ektopik gebelikte muhtemelen bir risk faktörü değildir(65,83). Bir çalışmada 30 canlı eksize edilen ektopik gebeliğin koryon villuslarının karyotip analizi yapılmış ve karyotip anomalisi oranı intrauterin gebelikteki orandan farklı bulunmamıştır(83).

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 rüptürü ile tuba lümenine oluşan kanama, ostium abdominalis yolu ile periton boşluğuna atılır. Bu atılma komplet veya inkomplet olabilir(84). Tubal abortus, daha çok ampullar dış gebelikte görülmektedir. Trofoblastların damar invazyonu sonucu oluşan kanamalarda, hematosalpinkis oluşabilir.

Tubal rüptür genellikle 8-10. haftalarda görülür. Rüptür sonrası senkop, karın ağrısı, servikal hassasiyet, hematokritte düşme ve şok gelişebilir. İstmik bölge lokalizasyonunda kanama daha hızlı ve fazladır. Tubal rüptür, genellikle peritoneal boşluğa olmakla birlikte, gebelik materyalinin nadiren ligamentum latum yaprakları arasına atılmasıyla intraligamenter gebelik şeklinde de devam edebilir(85).

## **7.2.Ovaryan Gebelik**

Ovaryan gebelik 1/7000 oranında görülür ve yaklaşık %0.5-3 oranıyla ektopik gebeliklerin tubal gebeliklerden sonraki en sık görülen tipidir(86). Tubal gebeliklerin aksine PİH öyküsü veya RİA kullanımı ovaryan gebelik ihtimalini arttırmaz. Ovaryan gebeliğin, infertilite veya tekrarlayan ektopik gebelikle ilişkili olmadığı ve rastlantısal bir olay olduğu düşünülmektedir. Ovaryan gebelikleri tubal abort sonrası overe implante olan gebeliklerden ayırt etmek için katı histopatolojik kriterler kullanılmaktadır(87).

## **7.3.Servikal Gebelik**

Trofoblastların endoservikal kanaldaki servikal dokuya implante olduğu, ektopik gebeliğin nadir görülen bir formudur. İnsidansı 1/16000 olan servikal gebeliğin prognozu ağırdır(84).

#### 7.4.İntersitisyel Gebelik

Fallop tüpünün intersitisyel bölümü uterin musküler kas tabakasına g m l  olan proksimal kismidir. Bu bölüme yerleŐen gebeliğe intersitisyel gebelik adı verilir, ancak kornual gebelik terimi de sıklıkla bu bölgeye yerleŐen gebelikleri tanımlamak için kullanılır.

Aslında kornual gebelik teriminin, bikornuat uterustaki hornlardan birine, unikornuat uterustaki rudimenter hornuya veya total/parsiyel septalı uterustaki lateral implantasyonlar için kullanılması tercih edilmelidir(88,89). Rudimenter uterin horn gebeliği bir ektopik gebelik değildir, unikornuat uterusta rudimenter horna yerleşmiş bir intrauterin gebeliktir. Bu hastalar için kornual gebelik teriminin kullanılması ayırım açısından önemlidir. Ancak bu hastalarda da uterin rüptür riski yüksektir.

İntersitisyel ektopik gebelik nadirdir ve tüm ektopik gebeliklerin yaklaşık %2-3' n  oluŐurmaktadır(90). Risk faktörleri diğer tubal ektopik gebeliklerle benzerdir, ancak ipsilateral salpenjektomi intersitisyel gebeliğe spesifik bir risk faktörüdür. Yanlışlıkla intrauterin gebelikle karıŐabilir,  nk  gebelik materyali kısmen endometriyuma implantedir. Tanıda ipucu olarak myometriyal kalınlığın 5mm'den az olması ve ekzantrik yerleşimi önemlidir. Bilinenlerin aksine rüptür görece erken gebelik haftalarında meydana gelir(91).

Angular gebelik, intersitisyel gebelikten farklı bir klinik seyir gösteren intrauterin bir gebeliktir(88,89). Bu gebelik uterotubal bileŐkenin medialine, uterin kavitenin lateral köşesine, fallop tüpünün proksimal ostiumuna yakın yerleşir. İntersitisyel gebelikten farklı olarak round ligamentin medialine yerleşir(88,89). Laparoskop(L/S) veya laparotomi(L/T)de görüldüğü zaman, angular gebeliğe bağlı bir uterin büyümede kendisi medialde kalır, round ligament superior ve laterale doğru yer deĐiŐtirir. Öte yandan, intersitisyel gebelikteki uterin büyüme round ligamentin lateralindedir.

Angular gebelik nadir g r l r, tanı ve tedavisi için birkaç yayın mevcuttur. 39 angular gebelikten oluşan bir seride spontan abortus oranı %39 olarak bulunmuştur(89). Uterin rüptür bu gebelikte nadiren raporlanmıştır(89,92).

### **7.5.Histerotomi skar gebeliği**

Eski histerotomi (sezaryen) skarında ektopik gebelik 2000 gebelikte 1 grlr ve sezaryen öyküsü olanlarda ektopik gebeliklerin %6'sını oluşturur(93). Geirilmif sezaryen sayısı ile ilişkisizdir. Gebelik uterin kavite dışına, skar dokusuna yerleşir, myometriyum ve konnektif doku ile çevrelenir. İmplantasyonun, skar dokusunda yer alan defekte embriyonun g etmesi ile olduğuna inanılmaktadır (94).

### **7.6.Heterotopik Gebelik**

Heterotopik gebelik, aynı anda 2 ayrı alana implante olmuş gebeliklerin olmasıdır. Tahmini insidansı ektopik gebelik ve dizigotik ikizlik oranlarına bağlıdır. Bunların çoğu 1 ektopik ve 1 intrauterin gebelikken, 2 ektopik gebelik de görülebilir. Ektopik gebeliğin nadir grlen(1/30.000) bir şeklidir(95). Yardımcı reme tekniklerinin(YÜT) uygulanması ile birlikte insidansı artmaktadır. Ektopik gebelik komponenti %90 fallop tplerindedir, %4 kornuda, kalanlar da over, serviks ve abdomende olabilir. En geç 16. hafta tanımlanmif vaka mevcuttur(96).

Parsiyel salpenjektomi ve IVF sonrası ikiz ve z ektopik gebelikler bildirilmiştir. Tedavisi diğer ektopik gebelik tiplerine benzer ve gebeliğin lokalizasyonuna bağlıdır(97).

### **7.7.Abdominal Gebelik**

Abdominal gebelik insidansı 1/5000 gebeliktir(98). Blastokistin peritoneal yüzeylere veya abdominal visera yüzeylerine implantasyonu ile primer olarak veya tubadan embriyonun transpozisyonu sonrası sekonder olarak oluşabilmektedir(99).

### **7.8. İntraligamentöz Gebelik**

Her 300 ektopik gebelikte bir grlr. Tubal gebeliği olan hastada, konseptusun tubal seroza ve mezosalpinks içine trofoblastik penetrasyonu ve broad ligament yaprakları arasına sekonder implantasyonu sonucunda gelişir. Endometriyal kavite ve retroperitoneal boşluk arasında fistül olursa da oluşabilir. Nadiren de olsa abdominal gebelikte olduğu gibi canlı doğum vakaları bildirilmiştir(100).

## 8. EKTOPIK GEBELİKTE SEMPTOM VE BULGULAR

Ektopik gebeliğin en sık klinik prezentasyonu 1.trimester vajinal kanama ve/veya karın ağrısıdır(101). Ektopik gebelik asemptomatik de olabilir. Normal gebelik rahatsızlıkları (örn.meme hassasiyeti, sık idrara çıkma, bulantı) bazen görülebilir; ancak progesteron, östradiol ve  $\beta$ -human koryonik gonadotropin( $\beta$ -hCG) değerleri daha düşük olduğu için bu semptomlar da normal gebeliğe göre daha az şiddetlidir(102).

Retrospektif bir çalışmada acil servise 1.trimester vajinal kanama ve karın ağrısı ile başvuran 2026 gebe kadından, 376(%18)'sı ektopik gebelik tanısı almış. Bu 376 kadının %76'sında vajinal kanama ve %7'sinde karın ağrısı mevcutmuş(103).

Fransa'da yapılan toplum bazlı bir çalışmada, ektopik gebelikte rüptür insidansı %18 olarak bulunmuştur(104).

Ektopik gebeliğin klinik bulguları genellikle son adet tarihinden itibaren 6-8.haftalarda ortaya çıkar, ancak nontubal ektopik gebeliklerde bu daha da geç olabilir. Hastaneye başvuruda ektopik gebelik rüptüre olmuş veya olmamış olabilir. Ektopik gebelik rüptürü hayatı tehdit eden bir kanamaya neden olabilir. Şiddetli veya persiste eden karın ağrısı ve baygınlık hissi, bilinç kaybı gibi kan kaybını gösteren semptomlar konusunda dikkatli olunmalıdır.

Vajinal kanama ve/veya karın ağrısı olan reproduktif yaş grubu kadınlarda aşağıda belirtilen durumlarda ektopik gebelik akılda tutulmalıdır:

- Konfirme edilmiş intrauterin gebeliği olmayıp  $\beta$ -hCG değeri pozitif olanlar
- Son kanamasından itibaren 4 haftadan kısa süre geçip gebelik durumu şüpheli olanlar
- Akut batın ve hemodinamik instabilite ile başvuran ve başka tanıyla durumu açıklanamayanlar

Vajinal kanamanın miktarı ve süresi açısından ektopik gebelik için patognomonik bir patern yoktur. Kahverenkli lekelenmeden hemorajiye kadar değişebilir. Kanama tipik olarak aralıktır, ancak tek bir epizod veya kesintisiz de olabilir. Ektopik gebelikle ilişkili olan kanama tipik olarak amenoreyi takip eder. Adetleri düzensiz olan veya adet dönemlerini takip etmeyen bazı kadınlar bu

kanamayı normal adetleri olarak yorumlayabilir ve semptomların ektopik gebelikle olan ilişkisini anlayamayabilir.

Ektopik gebelikle ilişkili olan karın ağrısı genellikle pelvik bölgededir, diffüz veya tek tarafa lokalize olabilir. İntraperitoneal kanaması olan ve bu kanamanın üst abdomene çıktığı vakalarda, abdominal gebelik gibi nadir vakalarda, karın ağrısı orta hatta veya üst batında olabilir.

Diyaframa ulaşan bir intraabdominal kanama varsa bu ağrı omuza yansır. Douglas boşluğunda biriken kanama ise defekasyon için sıkışma hissi yaratabilir.

Karın ağrısının süresi, karakteri ve ciddiyeti değişir ve ektopik gebelik için patognomonik bir patern yoktur. Ağrının başlaması ani veya yavaş olabilir, şiddeti orta veya ağır olabilir ve aralıklı veya sürekli devam edebilir. Ağrı künt veya keskin olabilir, ama genelde kramp tarzında değildir.

Tubal rüptür ani başlangıçlı şiddetli bir ağrı ile görülebilir, ancak orta şiddette veya aralıklı bir ağrıyla da ortaya çıkabilir.

## **9.EKTOPIK GEBELİKTE TANI YÖNTEMLERİ**

Ektopik gebelik sıklıkla mens rötarı, düzensiz kanama ve karın ağrısı ile karakterize bir tablodur. Geleneksel olarak, ektopik gebelik tanısı klinik tablo ile konulur. Doğurganlık çağında cinsel aktif bir kadının, alt kadranlarda belirgin karın ağrısı ve vajinal kanaması olduğunda aksi kanıtlanana kadar ektopik gebelik olarak kabul edilmesinde yarar vardır(105).

Ektopik gebelik tanısı klinik bulgulardan yola çıkarak, serum kantitatif  $\beta$ -hCG ve TVUSG kombinasyonu ile konulur. Ektopik gebelik tanısı için yararlanılan klinik bulgular, TVUSG bulguları ve TVUSG ile serum  $\beta$ -hCG kombinasyonun sensitivite ve spesifite değerleri Tablo 4'te verilmiştir(106).

**Tablo 4: Ektopik gebelikle ilişkili bulguların önemi**

Bulgu	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
<b>Klinik bulgular</b>		
Tahmini gestasyonel yaş<70 gün	95	27
Vajinal kanama	69	26
Karın ağrısı	97	15
Abdominal hassasiyet	85	50
Peritoneal bulgular	23	95
Servikal hareketlerde hassasiyet	33	91
Adneksiyal hassasiyet	69	62
Adneksiyal kitle	5	96
<b>TVUSG bulguları</b>		
İntrauterin gebelik kesesinin görülmemesi	100	89
Adneksiyal kitle		
Overden ayrı	93	99
Kardiyak aktivite	20	100
Yolk sac veya embriyo	37	100
Tubal halka/yolk sac veya embriyo	65	99
Douglasta serbest sıvı		
Herhangi	63	69
Ekojenik	56	96
Renkli-akım doppler	95	98
<b>TVUSG ile <math>\beta</math>-hCG kombinasyonu</b>		
İntrauterin gebelik kesesinin görülmemesi		
$\beta$ -hCG $\geq$ 1000 mIU/ml	43-96	86-100
$\beta$ -hCG $\geq$ 1500 mIU/ml	40-99	84-96
$\beta$ -hCG $\geq$ 2000 mIU/ml	38-48	80-98
Adneksiyal kitle*		
$\beta$ -hCG $\geq$ 1000 mIU/ml	73	85
$\beta$ -hCG $\geq$ 1500 mIU/ml	46-64	92-96
$\beta$ -hCG $\geq$ 2000 mIU/ml	55	96

\*  $\beta$ -hCG  $\geq$  1500 mIU/ml ve  $\geq$  2000 mIU/ml için adneksiyal kitle veya douglasta serbest sıvı

### 9.1. Anamnez

Menstrüel öykü alınmalı ve tahmini gestasyonel yaş hesaplanmalıdır. Anamnezde özellikle vajinal kanama ve karın ağrısının olup olmadığı ve karakteristikleri sorgulanmalıdır. Ektopik gebelik için risk faktörleri, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, mevcut RİA olup olmadığı, tüp ligasyonu ve IVF öyküsü sorgulanmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, ektopik gebeliği olan kadınların %50'si tubal rüptürden önce asemptomatiktir ve tanımlanabilir bir risk faktörü de yoktur(107).

Fransa’da yapılan toplum bazlı bir çalışmada ektopik gebelikte tubal rüptür oranı %18 olarak bulunmuş ve bu çalışmada tubal rüptür ihtimalini arttıran faktörler tanımlanmıştır(104):

- Hiç kontrasepsiyon kullanmamış olmak
- Tubal hasar ve infertilite öyküsü
- Ovulasyon indüksiyonu
- Serum  $\beta$ -hCG seviyesinin  $\geq 10,000$  mIU/ml olması

Tedaviyi yönlendirebileceği için obstetrik hikaye, pelvik ve abdominal cerrahi öykü, medikal komorbid hastalıklar(renal ve hepatik) sorgulanmalıdır.

## **9.2.Fizik Muayene**

Hastanın vital bulguları ölçülmeli ve hemodinamik stabilitesi değerlendirilmelidir. Genç ve sağlıklı hastalarda vital bulguların postural değişimi de değerlendirmeye dahil edilmelidir. Ancak yine de vital bulgular, kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle belirgin intraabdominal kanamanın erken dönemlerinde dahi normal olabilir(108). Hemodinamik açıdan stabil olmayan ve şüpheli ektopik gebeliği olan hastalarda acil cerrahi gerekebilir.

Abdominal muayene genellikle normaldir veya alt abdominal hassasiyet gözlenebilir. Eğer rüptür ile belirgin kanama mevcutsa, abdomen distandü görünümde olabilir, palpasyonla lokalize veya diffüz hassasiyet ve/veya rebound saptanabilir.

## **9.3.Jinekolojik Muayene**

Tam bir pelvik muayene yapılmalıdır. Spekulum muayenesi, kanamanın kaynağının uterus olduğunu teyit etmek, kanama hacmini değerlendirmek, aktif kanama olup olmadığını değerlendirebilmek için yapılmalıdır.

Bimanuel pelvik muayene küçük unrüptüre ektopik gebeliği olan hastalarda normal olabilir. Adneksiyal palpasyon hafif bir basınçla yapılmalı, fazla bir basınç ektopik gebeliği rüptüre edebilir. Servikal hareketler, adneksiyal ve/veya abdominal



hassasiyet, adneksiyal kitle varlığına dikkat edilmelidir. Uterus boyutu endokrin değişikliklerle biraz artmış olabilir, ancak gebelik haftasına göre küçüktür.

Ektopik gebelikte genellikle, serviks yumuşak, hareketleri ağırlı, uterus korpusu yumuşak ve uterus büyümüştür. Tanıda en önemli bulgu, adneksiyel bölgede ele gelen hassas kitledir. Douglas'ta hamur kıvamı verecek şekilde pelvik hematoma meydana gelebilir. Çoğunlukla ruptüre olgularda, istemli defans nedeni ile pelvik muayene tam olarak yapılamaz.

#### 9.4. Serum $\beta$ -hCG Değeri

hCG iki alt ünitelerden oluşan bir glikoproteindir:  $\alpha$  ve  $\beta$  alt üniteleri.  $\alpha$  alt ünitesi diğer glikoproteinlerle aynıdır.  $\beta$  alt ünitesi ise hCG'ye özgüdür ve  $\beta$  alt ünitesine karşı geliştirilmiş antikorlardan yararlanılarak radyoimmünoanalizler ve monoklonal antikor tahlilleri 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.

Öncelikle gebelik olup olmadığını değerlendirmek için idrar veya serum  $\beta$ -hCG ölçümü yapılır. Gebe kadında, idrar veya serumda  $\beta$ -hCG en erken LH pikinden 8 gün sonra saptanabilir (28 günlük siklusu olan bir kadında 21-22. günlere denk gelir).  $\beta$ -hCG konsantrasyonu normal bir intrauterin gebelikte, gebeliğin 41.gününe kadar eğrisel olarak artar, sonrasında 10.haftaya kadar daha yavaş artmaya devam eder ve sonrasında azalmaya başlayarak 2. ve 3. trimesterde plato çizer (109). Normal bir intrauterin gebeliği tek bir  $\beta$ -hCG değeri ile saptamak mümkün değildir çünkü her gebelik haftası için normal seviyeleri gösteren geniş bir aralık mevcuttur (110).

İlk geciken adet başında veya yakın günlerinde 50-100 mIU/ml serum  $\beta$ -hCG seviyeleri çok tipiktir (111). Yanlış negatif sonuçlar son derece nadirdir ama dökümente edilmiş ektopik gebeliğe sahip bazı kadınlarda tanımlanmıştır (112).

Gebelik varlığı gösterildikten sonra ektopik gebelikten şüphe ediliyorsa seri  $\beta$ -hCG ölçümleri yapılmalıdır.  $\beta$ -hCG değerleri test içi, testler arasında ve laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Bir çalışmada test içi ve testler arası varyasyon katsayısı sırasıyla %4.87 ile 6.25 olarak bulunmuştur (113). Bundan dolayı seri  $\beta$ -hCG ölçümleri aynı laboratuvarda aynı test ile yapılırsa daha güvenilir olur.

Yapılan bir çalışmada ortalama  $\beta$ -hCG ikiye katlanma zamanının erken gebelikte 1.4-2.1 gün arasında olduğu görülmüştür. Canlı intrauterin gebeliklerin %85'inde gebeliğin ilk 40 gününde 48 saatte minimum %66 artış izlenmiş, sadece %15'inde daha yavaş bir artış görülmüş. 48 saat içerisindeki en az artış %53 olarak bulunmuştur(114,115).

Ektopik gebelikte seri  $\beta$ -hCG ölçümleri 48-72 saatte bir yapılmalıdır. Daha çok 48 saatte bir takip kullanılsa da, 72 saatte bir yapılan ölçümler,  $\beta$ -hCG ikiye katlanma zamanı uzun olan canlı intrauterin gebeliklerin yanlış sınıflanmasını engelleyebilir. Ektopik gebeliklerde ve canlı olmayan intrauterin gebeliklerin çoğunda daha yavaş bir artış görülür. Ancak ektopik gebelikler üzerinde yapılan bir çalışmada ise ektopik gebeliklerin sadece %21'inde canlı intrauterin gebeliklerde görülen minimum ikiye katlanma zamanı(48 saatte minimum %53 artış) görülmüştür(115).

Azalan  $\beta$ -hCG konsantrasyonları daha çok başarısız gebeliklerle, cansız intrauterin gebelik, anembriyonik gebelik, tubal abortus, spontan gerileyen ektopik gebelik, komplet veya inkomplet abortus ile uyumludur. Genel kural olarak komplet abortusta  $\beta$ -hCG seviyesi hızla düşerken (48 saatte %50), ektopik gebelikte seviyesi artar veya plato çizer(116).

$\beta$ -hCG için ayırıcı zon, normal bir intrauterin gebelik varsa TVUSG ile gebelik kesesinin görülebileceği değerdir. Çoğu merkezde TVUSG ile yapılan görüntülemelerde  $\beta$ -hCG değerinin 1500 veya 2000 mIU/ml olması ayırıcı zon olarak kabul edilir.  $\beta$ -hCG > 1500 mIU/ml için sensitivite %15.2 iken spesifite %93.4,  $\beta$ -hCG > 2000 mIU/ml için sensitivite %10.9 iken spesifite %95.2 olarak raporlanmıştır(117). Transabdominal ultrasonografi(USG) ile bu değer yaklaşık 6500mIU/ml gibi çok daha yüksek olsa da TVUSG ektopik gebeliği değerlendirmede standart yaklaşımdır.

Ayırıcı zonu 1500 mIU/ml yerine 2000 mIU/ml olarak kabul etmek, canlı intrauterin gebeliğe müdahale riskini azaltırken, ektopik gebelikte tanı gecikmesine neden olabilir. Ayırıcı zonun doğru seviyesinin hangisi olduğu konusu tartışmalıdır. Ayırıcı zonun 1500 veya 2000 mIU/ml olması tamamen TVUSG ile gebelik kesesinin görülmesine dayanır, bu da  $\beta$ -hCG değeri minimum 800mIU/ml iken mümkündür ve 1500-2000 mIU/ml değerinin üzerinde uzmanlar tarafından

genellikle saptanabilir(118). Bir çalışmada  $\beta$ -hCG değeri>1500 mIU/ml iken 188 intrauterin gebeliğin 185'inde (%98) TVUSG ile gebelik kesesi gözlenmiştir(119). Her gestasyonel yaş için  $\beta$ -hCG değeri varyasyonlar gösterebileceği için ayırıcı zon her zaman doğru olmayabilir.

Ayırıcı zonun altında seri  $\beta$ -hCG artışı her 48 saatte bir minimum %53 veya her 72 saatte bir ikiye katlanıyorsa ayırıcı zonu aşana kadar seri takibe devam edilir. Seri  $\beta$ -hCG takibinde artış var ancak normal değilse, en az ilk değerden sonra görülen 2 değerle birlikte bunun anormal bir gebelik (ektopik gebelik veya abortus) olduğu düşünülür.  $\beta$ -hCG az miktarda artıyor veya plato çiziyorsa klinisyen bunun sağlıklı gebelik olmadığını kesin olarak düşünebilir. Seri ölçümlerde 3 değerın 2 değere göre daha etkili olduğunu savunan veriler mevcuttur(120).

Ayırıcı zonun altında, seri  $\beta$ -hCG artışları anormal olanlar TVUSG ile değerlendirilmelidir ve intrauterin gebelik görülürse ektopik gebelik tanısından uzaklaşarak hasta bozulmuş gebelik olarak tedavi edilebilir. Eğer ektopik gebelikle uyumlu olan bir adneksiyal kitle görülürse hasta ektopik gebelik olarak kabul edilir ve medikal veya cerrahi olarak tedavi edilir. Eğer adneksiyal kitle görülmezse, bazı klinisyenler metotreksat(MTX) tedavisi verirken, bir kısmı bozulmuş intrauterin gebeliği dışlamak için küretaj yaparak, olası bozulmuş intrauterin gebelik için metotreksattan kaçınmaya çalışır(121).

Ayırıcı zonun altında seri  $\beta$ -hCG değerleri azalıyorsa bu daha çok bozulmuş gebelik (spontan abortus, tubal abortus, spontan gerileyen ektopik gebelik) ile uyumludur. Bu hastalar  $\beta$ -hCG sıfırlanana kadar haftalık takip edilmelidir.

Şüpheli ektopik gebelik tanısıyla takip edilen hastalar, rüptür riski ve belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Yeni başlayan veya kötüleşen ağrı, vajinal kanama, baygınlık hissi olması halinde haber vermesi istenmelidir.

$\beta$ -hCG ayırıcı zonun üzerinde ise, TVUSG ile tedavi yönlendirilir. TVUSG'de intrauterin gebelik görülmez ve kompleks adneksiyal kitle saptanırsa hastada ektopik gebelik hemen hemen kesindir ve hasta ona göre tedavi edilmelidir. Eğer TVUSG ile kompleks adneksiyal kitle de gözlenmezse ektopik gebelik tanısı daha az kesindir.  $\beta$ -hCG>1500 mIU/ml iken intrauterin veya ekstrauterin patoloji izlenmezse, çoğul gebelik ihtimali göz önüne alınarak 2 gün sonraki  $\beta$ -hCG ölçümü ve TVUSG ile değerlendirme beklenmelidir, çünkü çoğul gebeliklerde kesin

tanımlanmış bir ayırıcı zon yoktur. 2 gün sonra TVUSG'de hala intrauterin gebelikle uyumlu bulgu yoksa gebelik anormal kabul edilir.

### 9.5.Ultrasonografi

TVUSG gebeliğin lokalizasyonunu belirlemede en uygun görüntüleme yöntemidir. TVUSG değerlendirmenin başında yapılmalıdır ve  $\beta$ -hCG değerine göre veya rüptür şüphesinde tekrarlanması gerekebilir. TVUSG ile aşağıda belirtilen koşullarda  $\beta$ -hCG değeri bilinmeden ektopik gebelik tanısı konabilir veya tanı dışlanabilir:

- İntrauterin gebelik kesesi ile yolk sac veya embriyo görülmesi
- Ektopik gebelik kesesi ile yolk sac veya embriyonun ekstrauterin olarak görülmesi

İntrauterin olarak sadece gestasyonel kesenin görülmesi intrauterin gebelik tanısı için yeterli değildir, çünkü bazı ektopik gebeliklerde intrauterin pseudosac görünümü olabilir. Çoğu vakada yukarıda belirtilen maddeler ile doğru tanı konulabilse de heterotopik gebelikleri, intersitisyel gebelikleri ve rudimenter horn gebeliklerini akılda tutmakta yarar vardır. 1900 ile 1999 yılları arasındaki 568 rudimenter horn gebeliği gözden geçirildiğinde, %50'sinde rüptür görülmüş ve bunların %80'inin 3.trimesterden önce olduğu görülmüştür(122). Canlı intrauterin gebeliğin görülmesi, klinik uygulamada ektopik gebelikten uzaklaştırır. Çünkü intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerin bir arada bulunma olasılığı 1/3000'dir. Ancak, ekarte ettirmez ve heterotopik gebelikler, özellikle yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı gebeliklerde akılda tutulmalıdır.

TVUSG ile ektopik gebeliği düşündüren ama tanısız olmayan bulgular da elde edilebilir. Adneksiyal kitle ektopik gebelikte en sık görülen USG bulgusudur ve %89 veya daha fazla hastada görülür(123,124).

TVUSG aynı zamanda rüptür varlığını değerlendirmek için kullanılır. Douglas poşunda ve/veya abdomende ekojenik sıvı(kan içeriği olan) varlığı rüptür bulgusudur. Az miktarda sıvı her kadında olabilir ve örneğin spontan abortus vb. durumlarda da görülebilir. Rüptüre ovaryan kist gebelikte sık görülen ve az veya çok kanamaya neden olabilen bir durumdur.

$\beta$ -hCG ölçümleri 1500 mIU/ml'nin üzerindeyse TVUSG ile, 6500 mIU/ml'nin üzerindeyse abdominal USG ile intrauterin kese görülmüyorsa ektopik gebelik düşünölmelidir(125).

Renkli ve pulse Doppler USG, TVUSG'nin duyarlılığını artırır, bu metod normal ultrasonografideki anatomik görüntölere fizyolojik bilgileri ekler. Küçük intrauterin gestasyonel kesede eğer çift kese bulgusu(desidua ve membranlar) veya yolk sac mevcudiyeti yoksa, ektopik gebelikte görölen pseudosactan ayırmak zor olabilir. Pseudogestasyonel sac ektopik gebeliklerin %10'unda endometriyal kanama sonucu oluşur(126). Hakiki gestasyonel kesede görölen lokal vasköler değişiklikler intrauterin gebeliğin ektopik gebelikteki pseudosactan ayrılmasında da yardımcıdır(127). Gebelikte vasköler pulslar artar ve renkli Doppler USG ile 'sıcak'(warm) görüntü alınır. Buna ek olarak yüksek arteryel akım çok erken gebeliklerde bile tespit edilebilir.

#### **9.6.Dilatasyon&Küretaj**

Gebeliğin intrauterin olduğunun kesin tanısı uterin küretaj materyalinde trofoblastik doku görölməsi ile konulur. Küretajın diagnostik araç olarak kullanılması, canlı intrauterin gebeliğe zarar verme ihtimali ile kısıtlanır. Ayrıca yanlış negatif sonuçlar da olabilir; örneğin elektif gebelik terminasyonu yapılan hastaların histopatolojilerinin %20'sinde koryonik villus saptanmamıştır(128). Pipelle kanülü ile yapılan endometrial biyopsinin küretaja oranla villus yakalama sensitivitesi daha düşük olarak, iki ayrı seride %30 ve %60 raporlanmıştır(129,130).

Ekstrauterin gebeliği olan bir hastanın tedavisine başlanabilmesi için trofoblastik doku varlığını mümkün olduğunca hızlı doğrulamak gerekir. Küretaj materyali serum fizyolojik içine eklenir, desidua doku serumda yüzmeyiz, koryonik villuslar ise yüzer ve tipik dantelsi eğrelti otu manzarası oluştururlar(131,132). Bu metodun duyarlılığı %78.3 ve özgülüğü %98.4 olarak bulunmuştur(133). Bu yöntem %100 doğru olmadığından histolojik konfirmasyon veya seri  $\beta$ -hCG ölçümleri gereklidir.

Küretaj sonrası eğer histopatoloji klinik izlenimi doğrulamazsa, serum  $\beta$ -hCG ölçümleri yapılabilir. Küretajın ertesi günde, eğer intrauterin bir gebelikse  $\beta$ -hCG en az %15 azalmalıdır(121). Bazı uzmanlarca, küretajın sadece  $\beta$ -hCG değeri ayırıcı

zonun altında ve seri ölçümlerde ikiye katlanma oranı düşük olanlarda kullanılması öneriliyor(132,134). Çünkü, bu hastaların yaklaşık %30'u cansız intrauterin gebelik, kalanlar ise ektopik gebeliktir(134,135). Küretaj sonuçlarını bilmek %30 hastaya gereksiz MTX tedavisi verilmesini önler. MTX öncesi diagnostik küretaj yapılan ve yapılmayanlar arasındaki maliyet/komplikasyon oranları kıyaslandığında bir yaklaşımın diğerine kıyasla daha yaralı olduğunu gösteren veri saptanmamıştır(135). Ancak yine de küretaj yapılmasının, daha kesin tanı konulmasını sağladığı ve bunun da prognostik açıdan hastayı bilgilendirmede önemli olduğu düşünülüyor. Buna rağmen, başka bir grup da, izleme devam etmenin veya tek doz MTX uygulamanın, küretaja oranla daha pratik ve daha az invaziv olduğunu düşünüyor(136,137). Tek doz MTX'in yan etkileri ihmal edilebilir düzeydedir, ancak küretajın intrauterin adhezyon formasyonu oluşturma ihtimali vardır.

### **9.7.Kuldosentez**

Tarihi olarak, Douglas'tan batına girilerek aspire edilen kanın koagüle olup olmamasının değerlendirilmesi önemli tanısal testlerden biriydi. Yeterli miktarda nonkoagüle kan aspirasyonu hemoperiton varlığını gösterirdi. Ancak bu TVUSG yardımıyla kolaylıkla gösterilebilir. Posterir cul-de-sactaki kan unruptüre veya ruptüre bir ektopik gebelikten kaynaklanabileceği gibi, ruptüre ovarian kist nedeniyle de olabilir. Dolayısıyla kuldosentezde kan saptansa da bu tanısal değildir.

### **9.8.Serum Progesteron Değeri**

Serum progesteron konsantrasyonları canlı intrauterin gebeliklerde, ektopik gebeliklerden ve abort edecek ektopik gebeliklerden daha yüksektir(138). Viable intrauterin gebeliği olan hastaların %70'inde serum progesteron değeri 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(139). Serum progesteron seviyesi 5ng/ml'den az ise normal gebelik olasılığı 1/1500'dür(140).

Bir metaanalizde 26 kohort çalışmadaki 9436 kadında, 1.trimesterde tek değer serum progesteron ölçümünün canlı olmayan gebelik tanısındaki yeri araştırılmıştır(141). Kanaması veya ağrısı olan ve pelvik ultrasonu yetersiz olan

hastalarda serum progesteron değerinin <3.2-6 ng/mL (10.2-19.1nmol/L) olmasının canlı olmayan gebeliği göstermede sensitivitesi %75, spesifitesi %98 iken sadece kanama veya ağrısı olan kadınlarda ise serum progesteronunun <10ng/mL (31.8 nmol/L) olmasının sensitivitesi %67, spesifitesi %96 olarak bulunmuştur.

Canlı olmayan gebeliklerin tanımlanması için olan düşük serum progesteron değerinin prediktif değeri hasta popülasyonuna göre değişebilir. Canlı olmayan gebeliklerin tanımlanması için olan düşük serum progesteron konsantrasyonunun sensitivite ve spesifitesi spontan gebe kalan hastalarla IVF veya intrauterin inseminasyon (IUI) için kontrollü ovaryan hiperstimulasyon yapılan hastalarda farklıdır(142).

Zaten serum progesteron değerleri sadece, serum  $\beta$ -hCG ve TVUSG ile elde edilen tanısız izlenimleri doğrulamak için kullanılır. Rutin olarak progesteron ölçümü yapılmaz. Yine de gebelik yaşına göre  $\beta$ -hCG değeri daha düşük olup ağrısı ve kanaması olan hastada yararlı olabilir. Düşük progesteron değerinin net olmadığı unutulmamalıdır.

### **9.9.Serum Östradiol Değeri**

Rutin olarak kullanılmasa da, Kuşçu ve ark.'nın çalışmasında serum östradiol seviyelerinin ektopik gebelik grubunda, normal gebelik grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir, fakat normal ve anormal gebelikler ile birlikte intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerde anlamlı overlap vardır(143).

### **9.10.Kreatinin Kinaz**

Maternal serum kreatinin kinaz düzeyi tubal gebeliği olanlarda, missed abortus veya normal intrauterin gebeliği olan hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Ülkemizdeki bir çalışmada serum kreatin kinaz ölçümünün ektopik gebelikte %65 duyarlılık ve %87 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur(144). Fakat kreatinin kinaz düzeyi ile hastanın klinik prezentasyonu ve serum  $\beta$ -hCG düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır(145).

### **9.11.Pregnancy-associated Plazma Protein C(PAPP-C)**

PAPP-C sinsityotrofoblaslar tarafından üretilir. 2 ng/L'lik bir düzeyde olması gebelik tanısı için yeterlidir fakat adetın gecikmesinden önce tanı konabilmesi şüphelidir. Nonviable gebeliği olan hastaların tümünde geç dönemde PAPP-C düzeyi artmasına rağmen tek PAPP-C düzeyinin prognostik değeri yoktur(146).

### **9.12.Relaksin ve Renin**

Relaksin sadece gebelik korpus luteumu tarafından üretilen bir protein hormondur. 4-5. gestasyon haftalarında maternal serumda görülür. 10. gestasyon haftasında pik yapar ve terme kadar azalır(147). Relaksin düzeyleri ektopik gebelik ve spontan abortuslarda normal intrauterin gebeliklere oranla anlamlı olarak düşüktür. Prorenin ve aktif renin düzeyleri viable intrauterin gebeliklerde ektopik gebelik veya spontan abortuslara göre anlamlı olarak yüksektir; 33 pg/ml'den yüksek tek bir değer ektopik gebelik tanısını ekarte ettirir(148). Fakat relaksin, prorenin ve renin düzeylerinin ektopik gebelik tanısındaki klinik kullanımı henüz tam olarak belirlenmemiştir.

### **9.13.Alfa-fetoprotein(AFP)**

AFP gebelikte bebeğin karaciğerinde üretilen bir proteindir. Gebeliğin erken dönemlerinde yolk sac kesesinde üretilirken sonrasında esas üretim yeri karaciğerdir. Ektopik gebeliğin tespitinde AFP diğer belirteçlerle ( $\beta$ -hCG, progesteron ve östradiol) kombine edildiğinde özgüllük %98.5 ve doğruluk oranı %94.5 olarak rapor edilmiştir(149).

### **9.14.C-Reaktif Protein (CRP)**

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(150).



### **9.15.Kanser Antijen- 125 (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. Spontan abortusları önceden belirleyebilmek için CA-125 düzeyleri çalışılmıştır. Spontan ve postkonsepsiyonel 18-22.günlerdeki CA-125 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen 6. gebelik haftasında ölçümlerin tekrarlanması gebeliğin gidişi ile bağıntılı bulunmamıştır(151).

Bir çalışmada adet gecikmesinden 2-4 hafta sonra CA-125 düzeyinin normal gebeliklerde ektopik gebeliklerden daha yüksek olduğu gösterilmişken, başka bir çalışma ektopik gebeliklerde CA-125 düzeylerini normal gebeliklerden daha yüksek bulmuştur(151).

### **9.16.Laparoskopi**

Nadiren serum  $\beta$ -hCG ve TVUSG sonuçları çelişkiliyse ihtiyaç duyulabilir. Laparoskopik olarak tanısı konulan ektopik gebelik cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Bu durumda medikal tedavi vermek ek riskler getirir ve kanıtlanmış yararı yoktur.

### **9.17.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Nadiren abdominal ektopik gebelik değerlendirmesi için ihtiyaç duyulabilir.

### **9.18.Histeroskopi (H/S)**

L/S gereken bazı olgularda herhangi bir patoloji izlenmezse, H/S yardımıyla uterin kavite değerlendirilebilir. Böylece intrauterin bir gebeliğin olmadığını veya uterin horna yerleşik bir gebeliğin tanısı konabilir(152).

### **9.19.Diğer Laboratuvar Tetkikleri**

Tam kan sayımı, kan grubu, koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır. Kan grubu negatif olan ve kanaması olan hastalara Anti-D immunglobulin yapılmalıdır. MTX planlanan hastalardan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de istenmelidir.

## **10.AYIRICI TANI**

Ektopik gebeliğin klasik semptomları vajinal kanama ve karın ağrısıdır. Erken gebelikte kanama ve ağrının ayırıcı tanısında, fizyolojik implantasyon kanaması, spontan abortus, gestasyonel trofoblastik hastalık, servikal, vajinal veya uterin patolojiler ve subkoryonik hematoma düşünülmelidir(153).

Alt abdominal ağrının ayırıcı tanısında ise; idrar yolu enfeksiyonu, böbrek taşı, dismenore, perforatör peptik ülser, divertikülit, apandisit, barsak perforasyonu, intraperitoneal kanama, ovaryan tümör, ovaryan kist rüptürü, ovaryan torsiyon, endometriozis, endometrit, miyom, PİH ve gebelikle ilişkili durumlar akla gelmelidir. Ektopik gebelikle en sık karışan patolojiler maddeler halinde verilmiştir.

### **10.1.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(105).

### **10.2.Salpenjit**

Rüptüre 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(105).

### **10.3.Akut Apandisit**

Bulantı, kusma daha sık görülür. Ağrı, önce periumbilikal bölgeden başlar ve mens ile ilişkili değildir. Subfebril ateş, lökositoz vardır ve  $\beta$ -hCG negatif saptanır(154).

#### **10.4.Abortus**

Uterus yumuşak ve gebelik haftasıyla korele olarak büyümüştür. Korpus luteum hariç palpe edilen bir adneksiyal kitle saptanmaz. Adneksiyal hassasiyet yoktur.  $\beta$ -hCG'nin yüksek olması tanı koymayı zorlaştırmaktadır(154).

#### **10.5. Normal Gebelikle Birlikte Abdominal veya Pelvik Problem**

Normal bir gebelikle beraber tuba ve over torsiyonu, over kist torsiyonu, pediküllü miyom olabileceği düşünülmelidir.

#### **10.6.Çoğul Gebelik ve Heterotopik Gebelik**

Nadiren de olsa, çoğul gebelik ve heterotopik gebelik olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çoğul gebeliklerde  $\beta$ -hCG değeri  $>1500$  mIU/ml iken -ayırıcı zonun üzerinde-intrauterin gebelik görülmeyebilir(155). Üçüz gebeliklerde ise  $\beta$ -hCG değeri  $>9000$ mIU/ml iken dahi TVUSG ile intrauterin gebelik görülemediği raporlanmıştır(156).

1.trimester kanama ve ağrısı olan hastalarda inceleme intrauterin gebeliğin görülmesiyle sonlandırılabilir. Ancak özellikle IVF gebeliklerinde heterotopik gebelik açısından dikkatli adneksiyal değerlendirme yapılmalıdır. Seri  $\beta$ -hCG değerleri de yönlendirici değildir. Tanı ancak TVUSG ile hem intrauterin hem de ekstrauterin gebeliğin görülmesiyle veya intrauterin gebelik varlığında Douglas'ta serbest sıvı görülmesiyle konulabilir. Heterotopik tubal gebelikler en geç 16. haftaya kadar raporlanmışken, abdominal ve rudimenter horn gebelikleri çok daha ileri haftalarda görülebilir(157,158). İntrauterin gebeliği olup karın ağrısı veya kanaması olan hastaların heterotopik gebelik ön tanısıyla haftada bir TVUSG kontrolü yapılması önerilir.

## **11.TUBAL EKTOPIK GEBELİĞİN KLİNİK SEYRİ**

Eğer tubal ektopik gebelik tedavi edilmezse, tubal abortus, tubal rüptür veya spontan rezolüsyon görülebilir. Ekspektan veya konservatif medikal/cerrahi tedavi edilen hastalarda ise persiste ektopik gebelik ve kronik ektopik gebelik gelişebilir.

### **11.1.Tubal Rüptür**

Genellikle şiddetli hemoraji ile karakterizedir ve hızla cerrahi tedavi edilmezse ölümcül olabilir. Tubal rüptür geliştiğinde en sık yaklaşım salpenjektomi yapmaktır. Rüptüre ektopik gebelik 1.trimesterde gebeliğe bağlı maternal mortalitenin en önemli nedenidir(159). Ölümlerin çoğu hastaneye yatıştan önce veya acile yetişmek üzereyken meydana gelir.

### **11.2. Tubal Abort**

Gebelik ürünlerinin fimbrial uçtan atılmasıdır. Bunu trofoblastların rezorbsiyonu, abdominal kaviteye veya overe implantasyonu takip edebilir. Tubal abort cerrahi müdahale gerektiren şiddetli kanamaya neden olabilirken, ileri tedavi gerektirmeyen az miktar kanamayla da seyredebilir.

### **11.3.Spontan Rezolüsyon**

Ektopik gebeliklerin spontan rezolüsyon insidansı bilinmemektedir. Hangi hastanın komplikasyonsuz spontan rezolüsyona gideceğini kestirmek zor ancak, başlangıç  $\beta$ -hCG değeri<2000mIU/ml olup azalan hemodinamik olarak stabil olan hastalar potansiyel adaylardır(160). Fallop tüpünde kalan gebelik ürünleri tamamen rezorbe olabileceği gibi nadiren tubal obstrüksiyona da neden olabilir(161).

### **11.4.Persiste Ektopik Gebelik**

Hasta öyküsünde konservatif cerrahi yöntem(salpingostomi, milking) mevcutsa ve viable trofoblastik doku kalmışsa persiste ektopik gebelik oluşur(162,163). 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 3'er günlük aralarla serum  $\beta$ -hCG veya progesteron düzeylerinin ölçülmesi ile konur(164). Persiste ektopik gebelik risk faktörleri arasında; cerrahi girişimin şekli, başlangıç  $\beta$ -hCG düzeyi, amenore süresi ve ektopik gebeliğin çapı sayılabilir(165,166). Persiste ektopik gebeliğin yönetiminde tedavi cerrahi veya medikal olabilir. Cerrahi tedavi çoğunlukla salpenjektomidir. Tanı konduğunda, hemodinamisi stabil olan hastalarda MTX bir tedavi seçeneğidir(166, 167).

### **11.5.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 rüptür 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(168, 169).

## **12.NONTUBAL EKTOPIK GEBELİKLERDE KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ**

### **12.1.Abdominal Gebelik**

Abdominal gebelikte, gebelik materyali peritoneal kaviteye yerleşir. Abdominal gebeliğin yerleştiği potansiyel alanlar omentum, pelvik yan duvar, broad ligament, posterior cul-de-sac, abdominal organlar(dalak, karaciğer, barsak), büyük pelvik damarlar, diyafram ve uterin serozadır(157,170-177). Tahmini insidansı 10.000 doğumda 1'dir(178) ve ektopik gebeliklerin %1.4'ünü oluşturur(178-180). Abdominal gebeliğin histerektomi sonrası görüldüğüne dair raporlar da mevcuttur(181,182).

Abdominal gebeliğin, abort etmiş tubal gebeliğe sekonder olabileceği veya sperm ve ovumun intraabdominal fertilizasyonu ile primer olarak abdomene yerleşebileceği bilinmektedir(170,179). Üçüncü bir iyatrojenik mekanizma, bilateral salpenjektomili hastaya yapılan IVF sonrası abdominal gebelik gelişen vaka sunumunda tanımlanmış ve gebeliğin lokalizasyonu IVF kateterinin uterusu perforasyonuna bağlanmıştır(180).

Abdominal gebelik için tanımlanmış risk faktörleri; tubal hasar, PİH, endometriozis, YÜT ve multiparitedir(173,183). Abdomen içerisindeki farklı yerleşim yerleri nedeniyle, geniş bir belirti ve bulgu yelpazesi vardır. Tubal ektopik gebeliklerin aksine ileri gebelik haftalarına kadar tanınmayabilir hatta terme kadar gidebilir. Bu hastalarda fetal hareketler ağırlı olabilir ve fetusun alışılmadık bir duruş şekli olabilir. Eğer barsaklara implante olursa bulantı ve kusma belirgin semptomlar olabilir. Vajinal kanama tubal ektopik gebeliklerde görülenden daha az sıklıktadır. Bazı hastalarda plasenta dekolmanı veya maternal kan damarları ve organların rüptürüne bağlı olarak ciddi intraabdominal kanamaya bağlı akut batın ve şok görülebilir(171,172,178,180,184). Nadiren bazı hastalar, oksitosin ile indüksiyona yanıtızsızlık sonrası tanı alabilir(185). Barsak tıkanıklığı ve fistül formasyonu da diğer nadir bulgulardır.

Tanısı USG ile konulur, şüphe etmek önemlidir. Klasik USG bulgusu gebelik ile maternal mesane arasında myometrial dokunun görülmemesidir(170). Boş uterus da görüntülenebilir. Diğer olası bulgular, plasentanın çözünürlüğünün düşük olması, oligohidroamniyozis ve alışılmadık fetal duruştur.

Erken abdominal gebeliği, özellikle adneksiyal alan çevresine implante olmuşsa, tubal gebelikten ayırt etmek zor olabilir(157,171,186,187). İleri gebelik haftalarında ise USG'de myometriyuma dikkat edilmezse yanlışlıkla intrauterin olarak değerlendirilebilir. Bilgisayarlı tomografi(BT) ve MRG tanıyı doğrulamada, anatomik ilişkileri ve potansiyel vasküler bağlantıları aydınlatmada ve plasental adheransı değerlendirmede yararlı olabilir(171,188-190).

Abdominal gebeliklerde maternal serum AFP konsantrasyonu yükselebilir(191). Tubal gebeliklerin aksine abdominal gebeliklerde seri  $\beta$ -hCG değerleri sıklıkla anormal bir trend izlemez. Ayırıcı tanısında, diğer

lokalizasyonlardaki ektopik gebelikler, rudimenter hornda yerleşmiş intrauterin gebelik, ablasyo plasenta ve uterin rüptür vardır.

Tedavisinde, eğer erken gebelik haftalarında tespit edilirse(1.trimester) L/S bir seçenektir(179,187,192-195). Pre-operatif selektif arteryal embolizasyon plasentayı ayırmaya çalışırken meydana gelecek kanamaları azaltabilir(189,196). Eğer vasküler yüzeye implantasyon varsa L/S yerine, kanama anında hızlı vasküler kontrol sağlayabilecek L/T tercih edilmelidir. Tubal gebeliklerin aksine erken haftalarda primer MTX tedavisinin başarı oranı düşüktür, bu durum tubal gebeliğe oranla daha ileri haftalarda tanı almalarına bağlanabilir(197).

Abdominal gebeliklerde, sağlıklı infant doğurma ihtimali düşükken, maternal komplikasyon riski yüksektir. Eğer tanısı geç konulursa, L/T ile canlı infant doğabilir. Sıkı maternal monitörizasyon altında, fetal matürasyon kazanılana kadar gözlem tedavisi birkaç vakada başarılı olmuştur(198).

İleri haftada abdominal gebelikte tedavinin esası cerrahidir, ancak optimal yaklaşım tanımlanmamıştır. Fetüsün doğumu kolaylıkla yapılabilir ancak esas sorun plasentanın yönetimidir. Plasentanın çıkarılması hayatı tehdit eden maternal hemorajiye neden olabilir. Bu nedenle umbilikal kordu bağlayarak plasentayı içerde bırakmak tercih edilir. Sonrasında hasta spontan takip edilebileceği gibi plasental involüsyonu hızlandırmak için arteryal embolizasyon veya MTX da uygulanabilir(170,189,196,199).

Bazı vakalarda, cerrahiden kaçınmak ve plasental ayrılmaya bağlı kanamayı önlemek için hem fetüs hem de plasenta içerde bırakılabilir. Literatürde 14.5 hafta abdominal gebeliğe USG eşliğinde fetosit yapılmış ve doğal rezorbsiyona bırakılmış bir vaka mevcuttur(200). Bu hastada gebelik kesesi çok yavaş involüsyona uğramış ve işlemiden 6 ay sonra dahi amniyotik sıvı volumu normal olarak saptanmış, ancak 9.ayda azaldığı görülmüştür.  $\beta$ -hCG seviyeleri doğumdan sonra ilk birkaç ay hızlı azalır ancak plasental kitlenin absorpsiyonu yıllar alır.

Nekrotik plasentaya bağlı inflamatuvar değişiklikler nedeniyle, abse formasyonu, sepsis, gecikmiş kanama, barsak ve üreter obstrüksiyonu, abdominal organları içeren fistüller ve yara ayrışması gibi uzun dönem komplikasyonlar meydana gelebilir(184,189,201). Bu komplikasyonlar intraplasental kan akımı kaybına rağmen meydana gelir. MTX uygulanmasının plasentada hızlı destrüksiyona yol açarak, çok

miktarda nekrotik doku birikime neden olacağı öne sürülmüştür(201). Bu da kolonik bakterlerin büyümesi için uygun bir ortam yaratarak maternal komplikasyonları arttırır.

MTX yokluğunda plasental dejenerasyon daha yavaş meydana gelir ve teorik olarak bu daha az ciddi komplikasyon oranı ile beraberdir. Yine de, MTX seçilmiş hasta grubuna (yüksek persiste eden serum  $\beta$ -hCG'si olan) enfeksiyon belirtileri sıkı takip edilerek verilebilir.

Alternatif bir yaklaşım, başka makul seçenek yokluğunda, plasental kan desteğini ligate ettikten sonra, plasentayı ayırmaya çalışmaktır(170,173,184). Bu ayırma, plasenta birkaç hayati organa veya büyük damarlara adheze olmuş olabileceği ve normalde plasental yataktan kan kaybını engelleyen uterus kontraksiyonu gibi bir mekanizma da olmadığı için genellikle zordur. İşlem sırasında plasenta parçalanırsa kontrol edilemeyen kanama riski yüksektir. Bu durumda, transfüzyon, pelvik tampon, uterin arter tıkaçıcı kateterler(202) ve askeri anti-şok pantolonu kanamayı önlemek için denenmiştir.

Vaka sayısı az olduğu için sonuçların insidansını vermek zordur. Maternal ölüm genellikle kontrol edilemeyen kanamaya bağlı olarak %20 vakada raporlanmıştır. Fetal deformasyonlar ve perinatal ölüm ise maternal ölümden daha sık olarak görülmüştür(203,204). Sık anomaliler; fasyal-kraniyal asimetri, eklem anomalileri, hipoplastik ekstremiteler ve santral sinir sistemi anomalileridir. Uterusa vasküler bağlantısı olan abdominal gebeliklerin fetal yaşam şansının daha yüksek olduğu görülmüştür(170).

Bir vaka serisinde, 10 abdominal gebelikten sadece 6 tanesi operasyondan önce tanı almış, transfüzyon gerektiren hemoraji 9'unda, preeklampsi 3'ünde görülmüştür(205).

Bu hastaların ileride fertilité şansı da düşüktür. Nadiren tanımlanmamış bir abdominal gebelik kendiliğinden ölüp kalsifiye olabilir. Oluşan litopedion, intraabdominal abse, adhezyon, kitle ve fistüle neden olabilir(206). Çoğu vakada litopedion düz karın grafisinde insidental bir bulgu olarak saptanır.



## 12.2.Sezaryen Skar Gebeliği

Sezaryen (histerotomi) skar gebeliği yaklaşık 2000 gebelikte bir görölür ve geçirilmiş sezaryen öyküsü olan kadınlarda görülen ektopik gebeliklerin %6'sını oluşturur(97,207,208). İnsidansı sezaryen sayısı ile korele değildir. Gebelik skar dokusuna yerleşir, myometriyum ve konnektif doku ile çevrenir. İmplantasyon mekanizmasının, embriyonun alt uterin segmentteki kama şeklindeki bir defekt ile veya skar dokusundaki mikroskobik fistül yardımıyla o bölgeye göç etmesi olduğuna inanılmaktadır(94,209). Adenomyozis, IVF, dilatasyon&küretaj öyküsü, plasentanın elle çıkarılması iddia edilen risk faktörleridir(207,209,210).

Semptomatik hastalarda, klinik prezentasyon vajinal kanamanın eşlik ettiği veya etmediği ağrıdan, uterin rüptür ve hipovolemik şoka kadar değişir (194,210,211). Tanısal değerlendirme için gebeliği olan hastalarda yapılan USG'de şüpheli olmak gereklidir. USG'de anterior uterin konturun, önünde kabarıklık oluşturabilecek şekilde histerotomi skarının içine gömölü bir kitle ile genişlemiş olduğu görölür(212-214). Diğer USG bulguları mesane ve ön uterus duvarı arasında trofoblast görölmesi, uterin kavitede fetal ekler görölmemesi, gebelik kesesi ve mesane arasında myometriyum görölmemesi, peritrofoblastik damarlardaki perfüzyonu gösteren Doppler USG kanıtı ve sagittal planda ön uterin konturda devamsızlık görölmesidir(93,94,210). Komşu pelvik dokulara örn.mesaneye olan invazyonu değerlendirmede dikkatli olunmalıdır. MRG ve H/S gebelik lokalizasyonunun ileri değerlendirmesinde kullanılabilir ancak şart değildir (207,208,215,216). Ayırıcı tanıda, plasenta akreata akla gelmelidir(210).

Sezaryen skar gebeliğinin optimal tedavisi net değildir ve hastanın klinik durumuna göre yönlendirilmelidir. Kanama ve hemodinamik instabilitesi olan hasta cerrahi tedavi edilmelidir, stabil hastada ise dilatasyon&küretaj veya MTX düşünülebilir. Hangi yaklaşımın daha etkili veya daha komplikasyonlu olduğunu söylemek için yeterince veri yoktur. Tedavi planlanırken hastanın gelecekteki fertilitte beklentisi, gebeliğin haftası-boyutu ve hemodinamik stabilite göz önüne alınmalıdır. Tedavi seçenekleri(93,94,207-209,211,217):

- L/T veya L/S ile ektopik alanın wedge rezeksiyonu,
- H/S ile eksizyon,

- Kese içerisine 5 mEq potasyum klorid(KCL) lokal enjeksiyonu ve
- Lokal veya sistemik MTX uygulanması (fetal kardiak aktivite varsa lokal tercih edilmeli)

USG eşliğinde lokal ve sistemik MTX kombinasyonunun 26 vakalık bir seride etkili olduğu gösterilmiştir(218).

Medikal tedavinin dezavantajları; gebeliğin geç rezolüsyona uğraması(aylar), rüptür ve hemoraji riski ve histerektomi gerekebilme ihtimalidir. Cerrahi tedavinin avantajları ise hem gebeliği eksize etme hem de defekti onarma imkanı vermesidir. Rüptür ve maternal ölüm riski nedeniyle izlem tedavisi iyi bir seçenek değildir(219).

Büyük serilerden birinde, 18 tane sezaryen skar gebeliğinin tedavilerinde kullanılan transvajinal cerrahi evakuasyon, 25mg MTX'in ekzoçölemik kavite içerisine lokal enjeksiyonu ve izlem tedavileri karşılaştırılmış. Küretaj 8 hastanın 5'inde(%63) başarılı iken, 3 hastada ciddi kanama(500-1000mL) nedeniyle Foley kateter ile hemostaz sağlamak için tampon yapmak gerekmiş. MTX 7 vakanın 5'inde(%71) başarılı iken, 2 hastada 1000mL üzerindeki kanamayı kontrol etmek için acil cerrahi gerekmiş. İzlem tedavisi ise 3 vakanın sadece 1'inde başarılı imiş(220).

Uterin arter embolizasyonu, konservatif cerrahi veya MTX enjeksiyonu yapılacak olan hastalara sonrasındaki kanama riskini azaltmak için kullanılmıştır(220-224). Dilatasyon&küretaj uterin arter embolizasyonu yapılmadan yapılırsa, perforasyon ve katastrofik kanama ile sonuçlanabilir(207,208). Randomize bir çalışmada, sezaryen skar gebeliği olan ve vakum küretaj yapılacak olan 72 kadına öncelikle, uterin arter embolizasyonu veya sistemik MTX yapılmış. Uterin arter embolizasyonu yapılan grupta kan kaybının belirgin olarak azaldığı( 416 mL yerine 37 mL) ve hopitalizasyon süresinin kısaldığı( 40 gün yerine 12 gün) görülmüştür(225).

Yeni sayılabilecek başka bir yaklaşım ise H/S ile sezaryen skar gebeliğinin görülerek eksizyonudur, 5 hastalık bir seride, sadece 1 hastada intrauterin Foley kateter ile tamponad gerektirecek kanama görülmüş ve 1 hastada plato çizen serum  $\beta$ -hCG seviyeleri nedeniyle MTX gerekmiştir(217). Aslında tüm bu grup 1.trimesterde tanı konulup tedavi edilmiştir. H/S ile tedavinin, USG veya L/S eşliğinde yapılabileceği tanımlanmıştır(226). Erken sezaryen skar gebeliklerinde

medikal tedavi mantıklı olsa da, rüptür ve kanamadan hasta ölüm riski nedeniyle lokal eksizyon veya histerektomi en güvenilir yaklaşımlar olabilir. Medikal tedavi sonrası tam rezolüsyon olsa da, sonraki gebelikler için uterin rüptür, plasenta akreata ve ciddi kanama riskleri devam eder.

Servikal skar gebeliğinin tanısının 2.trimesterde konulması nadir bir durumdur ancak bu dönemde medikal tedavi başarısı düşük olacağı için cerrahi tedavi düşünülmelidir. Sezaryen skar gebeliklerinin bir kısmında gebelik kısmen uterin kavite içerisine yerleşip terne gidebilirken, diğerlerinde skar dokusunun daha derinlerine yerleşerek 1.trimesterde rüptüre neden olur.

Sezaryen skar gebeliği sonrası term gebelikler olabileceği gibi tekrarlayan skar gebelikleri, uterin rüptür ve plasenta akreata da tanımlanmıştır(10,227-229). Hastalar ileriki gebeliklerinde, erken dönemde gebelik lokalizasyonu açısından değerlendirilmeli ve zayıflamış sezaryen skar hattı ve tekrar sezaryen olmaları gerekeceği hakkında bilgilendirilmelidir(220,227,230).

### **12.3.Heterotopik Gebelik**

Heterotopik gebelik, aynı anda 2 ayrı alana implante olmuş gebeliklerin olmasıdır. Bunların çoğu 1 ektopik ve 1 intrauterin gebelikken, 2 ektopik gebelik de görülebilir(231-233). Ektopik gebeliklerin büyük çoğunluğu fallop tüplerinde(%90) iken, servikal, ovaryan, intersitisyel, abdominal ve eski sezaryen skar hattında da tanımlanmıştır(96,192,234-238).

Heterotopik gebeliğin insidansı, ektopik gebelik ve dizigotik ikizlik oranlarına bağlıdır. Heterotopik gebelik nadirdir tahmini insidansı 30.000 gebelikte 1'dir(231). Ancak yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla, insidansının artarak yaklaşık 3900 gebelikte 1'e yükseldiği tahmin edilmektedir(121,239,240). Amerika'da 1999-2002 yılları arasında heterotopik gebelik insidansı, 1000 YÜT kullanılan gebelikte 1,5 olarak bulunmuştur(241). Bu gebeliklerdeki artmış heterotopik insidansı, bu grupta tubal hastalık oranının fazlalığına, yüksek östrojen ve progesteron seviyelerine veya transfer edilen embriyo veya ovule olan ovum sayısının fazlalığına bağlanabilir(236,239,240). Transfer medyumunun hacmi ve viskozitesi, embriyo transfer tekniği gibi faktörler de rol oynuyor olabilir(239). PİH öyküsü de predispozan faktörler arasındadır(234).

Heterotopik gebeliğin klinik prezentasyonu, düşük tehdidi ve ektopik gebelikleri taklit eder. Semptomlar arasında karın ağrısı, adneksiyal kitle, periton irritasyonu ve büyümüş bir uterus mevcuttur(231). Bu hastalar bazen izole tubal gebeliklere göre, ileri gebelik haftalarında (örn.16 hafta) tanı alabilir(96), çünkü intrauterin bir gebelik görülünce genellikle ek bir ektopik gebelik olabileceği düşünülmez.  $\beta$ -hCG seviyeleri de tanıda yardımcı değildir.

Yanlış tanı ihtimalinin yüksek olması nedeniyle rüptürle tanı alma insidansı yüksektir(235). Rüptür, akut batın ve hemodinamik şok ile sonuçlanabilir. Canlı intrauterin gebeliği olup belirgin karın ağrısı olan hastalarda, heterotopik gebelik düşünülmelidir. YÜT ile gebe kalan, USG'de pelviste serbest sıvısı veya adneksiyal kitlesi olan veya tedavi sonrası  $\beta$ -hCG artışı olan hastalarda heterotopik gebelik ihtimali için daha dikkatli olunmalıdır. Eğer intrauterin gebelik görüldükten sonra heterotopik gebelikten şüphe edilmezse, mevcut ektopik odak, corpus luteum kisti olarak adlandırılabilir. İleri gebelik haftalarında yolk sac ve fetal pol ile kardiyak aktivite görüldüğünde tanı koymak kolaylaşır(240). USG'de serbest sıvı varlığı tubal rüptür varlığını gösteriyor olabilir ama yanlışlıkla ovaryan hiperstimulasyon sendromuna bağlı assit olarak adlandırılabilir(242).

Cerrahi değerlendirme, heterotopik gebelik tanısında anahtar rol oynamaya devam etmektedir. Bazı hastalarda, ciddi ağrı ve hemodinamik instabilite nedeniyle cerrahi değerlendirme ve tedaviye gerek duyulabilir. Stabil hastalarda L/S minimal invaziv değerlendirme avantajı sağlarken, eşlik eden intrauterin gebelik üzerine olan etkiyi azaltır.

İntrauterin gebeliği olup kanama ve ağrısı olan hastaların ayırıcı tanısında, düşük tehdidi, heterotopik gebelik ve rüptüre korpus luteum kisti olmalıdır. YÜT ile intrauterin gebeliği olup, devamlı bir ağrısı ve pelviste serbest sıvısı olan hastalar heterotopik gebelik açısından değerlendirilmelidir.

Tedavi eşlik eden ektopik gebeliğin lokalizasyonuna göre ve intrauterin gebeliği korumak için en az invaziv olacak şekilde seçilmelidir. Sistemik medikal tedavi (örn.MTX) kontraendikedir(242). Salpenjektomi eşlik eden tubal ektopik gebelikte standart cerrahi yaklaşımdır ve hemodinamik instabilitesi veya tubal rüptür bulguları olanlarda ilk tedavi basamağı olmalıdır(234,235).

Tecrübeli ellerde, rüptüre olmamış ektopik gebelikte, kese içerisine USG eşliğinde lokal enjeksiyon etkili bir tedavidir. Enjeksiyonda kullanılacak olan madde, yüksek terapötik etkisi, düşük toksisitesi olan ve tubada uzun dönem hasar bırakmayacak bir madde olmalıdır(243). KCL ve hiperosmolar glukoz gibi 2 seçenek mevcuttur(243,244). Literatürde, lokal KCL ile tedavi edilen 11 heterotopik gebelikten 6'sında(%55) tedavi başarısız olmuş ve cerrahi gerekmiştir(234). Servikal ektopik gebelikte kombine bir heterotopik gebelikte de KCL enjeksiyonu denenmiş ancak gecikmiş kanama ile komplike olmuş ve servikal sütürlerle kontrol altına alınabilmiştir(240). Sezaryen skar gebeliği ile kombine bir heterotopik gebelik ise, aspirasyonla selektif embriyo redüksiyonu yapılarak tedavi edilmiştir(237).

Sonuç olarak, heterotopik gebeliklerde, 3 hastadan birinde eşlik eden intrauterin gebelik spontan olarak abortusla sonuçlanıyor ve bu oran tekil intrauterin gebeliğe göre yüksektir(235,241,242).

#### **12.4.İntersitisyel Gebelik**

İntersitisyel gebelik ektopik gebeliklerin %1 ila 3'ünü oluşturur(88,245). İntersitisyel gebeliklerin özel anatomik lokalizasyonu tanıda gecikmelere neden olabilese de büyük serilerde bu gecikmenin tubal gebeliklere göre sadece 4 gün olduğu bulunmuştur(90). Tanısında kullanılan USG bulguları:

- Gestasyonel kesenin uterin kornunun proksimaline ekzantrik lokalizasyonu,
- Gestasyonel kesenin ince bir myometriyum (<5mm) ile çevrili olması ve uterin serozaya yakın olması(246) ve
- İntersitisyel hat (ekojenik hat olarak da tanımlanır ve endometriyumun en süperior ve lateral kısmından, intersitisyel kitle veya kesenin ortasına doğru uzanır) görülmesidir(247).

İntersitisyel hat, gebeliğin boyutuna bağlı olarak, endometriyal kanalı veya fallop tüpünün intersitisyel kısmını temsil eder(247). Küçük serilerde belirtildiği kadarıyla USG bulgularından intersitisyel hat, diğerlerine göre daha kullanışlıdır(247,248). İntersitisyel gebelik terimi, sıklıkla kornual gebelikte birbirinin yerine kullanılır ancak, kornual gebelik bikornuat uterusun bir hornuna yerleşmiş gebeliktir. Angular gebelik terimi ise nadiren kullanılır ve intersitisyumun

ötesine uterin kavitenin lateral köşesine yerleşmiş gebelik anlamına gelir. Bu ayırım angular gebelikler daha çok abortusla, intersitisyel gebelikler ise rüptürle seyrettiği için önemlidir(239).

İntersitisyel gebelikler yaklaşık %20-50 oranında rüptürle gelir(91,249,250). Cerrahi kayıtlardan elde edilen verilere göre, 14 rüptürle gelen intersitisyel gebeliğin tamamı 12.gebelik haftasından küçüktür(91). Tubal gebeliğe bağlı maternal mortalite oranları düşmesine rağmen, intersitisyel gebelikler yanlışlıkla intrauterin gebelik olarak tanı alabildiği için mortalite oranı %2-2.5'larda sabit kalmaktadır.

Tarihsel olarak, kornual rezeksiyon ve histerektomi intersitisyel gebelik tedavisinde en sık kullanılan prosedürlerdi, bunun nedeni de muhtemelen tanıdaki gecikmeydi(88,236,251,252). Günümüzde ise intersitisyel gebelikler daha erken haftarda, rüptürden önce tanı aldığı için konservatif medikal ve cerrahi tedavi imkanı olmaktadır(91). Laparoskopik kornuostomi ile intersitisyel gebeliğin eksizyonu tercih edilmektedir, gerekirse kornual rezeksiyon da yapılmaktadır(249). Kornual rezeksiyon teknik olarak kornuostomiden daha zordur ve bu artmış mortaliteyle ilgili olabilir.

Laparoskopik kornuostomi prosedüründe, sulandırılmış vazopressin kornual myometriyuma operasyonun başında enjekte edilerek, kan kaybı azaltılır ve görüş imkanı artırılır. Alternatif olarak, hemostaz uterin damarların asendan dalı bağlanarak da yapılabilir. Eğer kornuostomi planlandıysa, konsepsiyon ürünleri hidrodiseksiyonla, grasper forcepsle, aspirasyonla veya nazik küretajla eksize edilebilir. Hidrodiseksiyonla gebelik ürünlerinin uzaklaştırılması, trofoblastların tamamen eksizyonuna yardım ettiği için tercih edilmektedir.

H/S ile intersitisyel gebelik eksizyonunun başarılı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur(253,254). Bu yöntemin etkinliği ve uzun dönem sonuçları ise bilinmemektedir.

İntersitisyel gebeliği tedavi edilecek olan hastalar, sonraki gebeliklerinde uterin rüptür ihtimali hakkında bilgilendirilmelidir. Literatürde uterin rüptür vakaları olsa da, medikal tedavi sonrası rüptür riski ve konservatif cerrahi sonrası uterusun bütünlüğü net olarak bilinmemektedir(254-256). Konservatif cerrahi sonrası, uterin kornuda myometriyum ve serozanın çok katlı olarak suture edilmesi bu komplikasyonu engelleyebilir. Geçirilmiş intersitisyel gebeliği olan hastaların yakın

antenatal takibi önemlidir ve bu hastalara doğumda uterin rüptür riski nedeniyle sezaryen ile doğum tavsiye edilmelidir.

İntersitisyel ektopik gebelikler, klinik durumunda kötüleşme yoksa çoklu doz medikal tedavi ile cerrahiye başvurmadan tedavi edilebilir(88,91,252,257,258). İntersitisyel gebeliklerde, tek doz ile çoklu dozu kıyaslayan kaliteli veri yoktur. En sık kullanılan çoklu doz rejim 1mg/kg intramuskuler(IM) veya intravenöz(IV) MTX'in 1,3,5 ve 7.günlerde ve lökovorinin 0.1 mg/kg oral 2,4,6 ve 8.günlerde verilmesidir, 2.kür MTX/lökovorin son dozdan 7 gün sonra verilebilir(257). Başarı oranı %66-100 olarak raporlanmıştır(258). Bir çalışmada, serum  $\beta$ -hCG seviyelerinin sıfırlanması için gereken sürenin  $43\pm 64$  gün olduğu gösterilmiştir(88). Bazı çalışmalarda,  $\beta$ -hCG seviyeleri tamamen sıfırlanmasına rağmen USG'de rezidü intersitisyel kitle veya devamlı vaskülarite gösteren heterojen alan varlığı raporlanmıştır (259,260). Medikal tedavi edilen hastalar yakın takip edilmeli ve artan karın ağrısı durumunda erken cerrahi girişim düşünülmelidir.

İntersitisyel ektopik gebeliklerin selektif arterial embolizasyon veya selektif arteriyel embolizasyon ve MTX ile tedavi edildiği vaka sunumları mevcuttur(261,262).

### **12.5.Ovaryan Gebelik**

Ovaryan gebelik, 1/2100 ila 1/60.000 gebelikte görülür ve ektopik gebeliklerin %1-3'ünü oluşturur(263).

USG ile preoperatif tanı konulabilir(263) ancak, over dokusuyla çevrili gestasyonel kese içerisinde embriyo görülmezse, corpus luteum sanılabilir. Tanı için sıklıkla L/S ve patolojik inceleme gerekir. Ovaryan gebeliklerin tanısı tipik olarak L/S ile konulur, ancak L/S'de bile hemorajik kist veya distal tubal gebelikten ayırımı zor olabilir. Spiegelberg tarafından primer ovaryan gebelikleri, overe sekonder implante olan gebeliklerden ayırmak için patolojik kriterler tanımlanmıştır(87):

- Gebeliğin olduğu over tarafında tuba intakt ve overden ayrı olmalı
- Gestasyonel kese overin normal pozisyonun içinde olmalı
- Over ile gestasyonel kese uterusu ovaryan ligament ile bağlı olmalı
- Patoloji spesmeninde gestasyonel kese duvarında ve ona tutunmuş olarak ovaryan doku bulunmalı

Ovaryan gebeliklerin kesin tanısını koymak klinik olarak önemli değildir, çünkü genellikle cerrahisinde etkilenen organlar eksize edilir. MTX tedavisinin başarılı olduğu vaka sunumları mevcuttur(264).

## **12.6.Servikal Gebelik**

Servikal gebelik, ektopik gebelikler içerisinde gebeliğin endoservikal kanal içerisine yerleştiği nadir bir formdur. Ektopik gebeliklerin %1'inden azını oluşturur (76,265). İnsidansı yaklaşık 90.000 doğumda 1'dir(266,267). YÜT kullanıldığı gebeliklerde daha sık görülebilir; IVF gebelikleri arasında %0.1, IVF ektopik gebelikleri arasında ise %3.7 oranında görülür(268). Nedeni bilinmemekle birlikte, küretaj öyküsü ve sezaryen doğum ile belirgin bir ilişkisi mevcuttur(266,267). Başka bir teori ise, fertilize ovumun endoservikal kanala nidasyon kapasitesi kazanmadan transferi veya reseptif özelliği olmayan endometriyum nedeniyle meydana geldiğidir.

En sık görülen semptomu vajinal kanamadır, sıklıkla da ağrısız ve aşırıdır(266,267). Alt abdominal ağrı ve kramplar 1/3'ten az hastada görülür ve kanama olmadan ağrı nadirdir. Bu hastalarda servikal gebeliği akla getirip erken tanı koymak komplikasyonlardan uzak durmak ve başarılı tedavi için önemlidir.

Spekulum muayenesinde, eksternal os açık olabilir ve mavi-mor renkli fetal membranlar veya gebelik dokusu görülebilir. Nadiren, servikal dudak üzerinde bir kistik lezyon görülebilir ve servikal stromaya trofoblastik invazyon gösterebilir. Servikal gebelikten şüphelenildiği zaman, görüntüleme yöntemleriyle tanıdan uzaklaşılan kadar bimanuel muayene ertelenmelidir, çünkü bimanuel muayene endoservikal kanalda kanamaya neden olup görüntüyü bozabilir. Bimanuel muayenedeki önemli bulgu, uterusu orantısız büyümüş yumuşak bir servikstir, kum saati uterus olarak adlandırılır(266). Kıyaslamak gerekirse, intrauterin gebelikte ise, belirgin servikal büyüme olmadan uterusun büyümesi ve serviksin yumuşayarak konjesyone olması karakteristiktir.

Pozitif gebelik testi olan bir kadında servikal ektopik gebelik tanısı TVUSG'ye dayanır(266, 269-271). Doğru tanı, aşırı kanamaya yol açabilecek ve histerektomi gerektirebilecek girişimlerden sakınmak için önemlidir. Servikal gebeliğin sonografik kriterleri(271):

- Serviks içerisinde gestasyonel kese veya plasenta,



- Normal endometriyal çizgi ve
- Balonlaşmış servikal kanalla birlikte kum saati(8 rakamı şeklinde) uterustur.

Ek bulgular, embriyo veya fetusun intraservikal alanda görülmesi ve internal servikal os veya uterin arter seviyesinin altında gestasyonel kese varlığıdır.

Sonografik olarak servikal gebelik izlenimi %87.5 vakada doğrudur(266). Servikal ektopik gebelikten ayırıcı tanıda, inkomplet abortus vardır. Servikal gebeliği inkomplet abortustan ayırıcı bulgular:

- Servikal gebelikte görünür bir embriyoda kardiyak aktivite sıklıkla mevcutken, inkomplet abortusta olmaz(273),
- Servikal gebelikte gestasyonel kese düzenli yapıdayken, inkomplet abortusta sıklıkla irregüler konturludur ve USG esnasında şekil değiştirebilir,
- Servikal gebelikte servikal os tipik olarak kapalı iken, inkomplet abortusta açıktır.

Rubin servikal gebelikler için histolojik kriterler tanımlamış, ancak bu kriterler histerektomi gerektirdiği için pratik değildir. Rubin'in kriterleri: plasentanın servikse yakın tutunması, implantasyon sahasının karşısında servikal glandların varlığı, plasentanın uterin damarların insersiyonunun veya uterin viseral peritonun anterior ve posterior refleksiyonlarının altına lokalize olması ve uterin korpusta fetal unsurların olmamasıdır(274).

Servikal abortus terimi, abort eden bir intrauterin gebeliğin eksternal servikal kanalın direnci nedeniyle endoservikal kanalda tuzaklanmasını tanımlamak için kullanılır. Abort etmekte olan bir intrauterin gebelik, eğer gebelik ürünleri eksternal servikal osu geçmediyse servikal gebeliği taklit edebilir. Eğer USG'de, uterin kavitede gebelik ürünleri/kan pıhtıları varsa, uterin kavite servikse göre daha çok genişlemiş ise, internal servikal kanal açık ise, gestasyonel kese düzleşmiş ve ekojenik kenar içermiyor veya minimal içeriyorsa, embriyo içermiyor veya ölü embriyo içeriyorsa servikal abortus tanısı olasıdır(269-271). Ek olarak, servikal abortus, servikal stromaya trofoblastik invazyon veya kardiyak aktivite göstermezken; Renkli Doppler USG'de intraservikal peritrofoblastik kan akımı

varlığı veya kardiyak aktivite doğru bir servikal gebeliği gösterir. İnkomplet abortusla servikal gebelik ayırımında, vajinal transducer ile servikse hafif basınç uygulandığında, servikal gebelikte kayan kese görünümü negatiftir, intraservikal kesenin yeri sabittir. Eğer tanı kesin değilse, USG'yi ertesı gün tekrar ederek kese hareket etmişse servikal abortus tanısı konulabilir veya MRG çekilebilir.

Ayırıcı tanıda eğer gebelik kesesi ön alt uterin segmentte, uterin kavite ve endoservikal kanal boş ise, sezaryen veya histerotomi skar gebeliği de akla gelmelidir(275,276).

Hemodinamik olarak stabil olan hastalar, multidoz MTX ve fetal kardiyak aktivite varsa intramniyotik ve/veya intrafetal KCL (intrakardiyak enjeksiyon 5 mEq KCL) ile tedavi edilir(277). Bu tedavi ektopik gebeliğin ablasyonunu sağlayarak, uterusun korunmasını en az %80 hastada sağlar(266). Ciddi hemoraji gelişip histerektomi gereken hastalar genelde 1.trimesterin sonunda veya 2.trimesterin başında oldukları için erken tanı ve tedavi önemlidir.

Tubal ektopik gebeliklerde, medikal tedavi için hasta seçim kriterleri olsa da, servikal gebelikte hemodinamik stabilite dışında yoktur. Bunun bir nedeni, servikal gebelikteki tecrübe kısıtlı olduğu için, medikal tedavinin optimal kriterler için kesin sonuçlara varamamasıdır. Örneğin, fetal kardiyak aktivite varlığı(servikal gebeliklerde %60, tubal gebeliklerde %10 görülür) tubal gebeliklerde medikal tedavi başarısı için kötü prognostik faktör iken, bunun servikal gebelikte de doğru olup olmadığı bilinmemektedir.

Diğer bir faktör de, medikal tedavinin risk ve yararlarının ne zaman ağırlık kazandığı konusudur. Tubal gebeliklere göre servikal gebeliklerde medikal tedavi komplikasyonu için tolerans daha yüksekken, servikal gebeliğin cerrahi tedavisinde kanama riski belirgin yüksektir. Servikal gebelik için MTX kullanım tecrübesi, tek tek vakalarla ve vaka serileriyle sınırlıdır (266,269,278-285). Çeşitli medikal tedaviler(tek veya çoklu doz MTX, lokal kese içerisine MTX veya KCL enjeksiyonu veya bu tedavilerin kombinasyonu) kullanılmış ve vakaların %80-90'ında etkili olmuş. MTX'in alışılmış yan etkileri dışında komplikasyon görülmemiştir. IM çoklu doz MTX fetal kardiyak aktivitesi olmayan erken servikal gebeliklerin tedavisinde tek başına sıklıkla uygun bulunmuştur(286). MTX'i IV vermektense daha kolay olduğu için IM vermek tercih ediliyor ama birinin diğerine üstün olduğunu gösteren

veri yoktur. Daha ileri gebelik haftalarında, fetal kardiyak aktivite varsa, multidoz IM MTX ile intraamniyotik ve/veya intrafetal KCL enjeksiyonu kombinasyonu, hemen fetal ölüm gerçekleştirerek birkaç ay alabilecek gebelik rezorbsiyonunu hızlandırmak için tercih ediliyor(287-289). Gestasyonel kese içerisine enjeksiyonda, kese kollabe olurken kanama riski yaratabileceği için, bu işlem ameliyathanede yapılmalıdır. TVUSG eşliğinde, iğne için kılavuz aparat yardımıyla 20-22 gauge iğne ile gestasyonel kese içerisinden geçilerek fetal toraksa ulaşılır. İğnenin ucu embriyonun içerisindeyken KCL (%20'lik KCL solüsyonundan, 1 ila 5 mL) kardiyak aktivite durana kadar enjekte edilir. Gebelik involusyona uğrarken aşırı vajinal kanama gelişecek olursa, hemoraji kontrolü için intraarteryal embolizasyon gerekebilir. Başarılı olmazsa sonraki basamak, dilatasyon ve evakuasyondur, histerektomi ise son seçenektir.

Servikal gebeliğin geleneksel tedavisi, dilatasyon&küretajdı, kanama kontrol edilemezse histerektomiye geçilirdi. Dilatasyon&evakuasyon konservatif bir cerrahi seçenek ve ana komplikasyonu olan ciddi hemorajinin insidansı yüksek ancak pre-operatif olarak; uterin arterin servikovajinal dallarının transvajinal ligasyonu, Shirodkar serklajı, anjiyografik uterin arter embolizasyonu veya intraservikal vazopressin enjeksiyonu ile bu komplikasyonun üstesinden gelinebilir. İntraservikal vazopressin enjeksiyonunda, 20 ila 30 mL of vazopressin (0.5 U/mL) solüsyonu 1.5 inç 21 gauge iğne ile yoğun servikal stromanın derinlerine dairesel olarak enjekte edilir. Uterin arterin servikovajinal dallarının transvajinal ligasyonunda, serviks bir yana deviye edilerek saat 3 ve 9'a lateral servikal alanlara, lateral vajinal fornikslerin hemen altına 2-0 Vicryl ile birer sutur yerleştirilir(266,272). Yine de, bu seçenekler arasından anjiyografik uterin arter embolizasyonu tercih edilmelidir.

Eğer postoperatif dönemde implantasyon sahasında kanama gelişirse, bu sıklıkla 26 numaralı Foley kateter balonu dilate serviks içerisinde 30mL ile şişirilerek kontrol altına alınabilir. Steril su(maksimum 95mL) ile balon şişirilir ve kanamayı tamponlamak için 24 ila 48 saat boyunca bırakılır. Eksternal servikal os etrafına çevre suturu atılıp, balon şişirildikten sonra bağlanarak, balonun çıkması engellenebilir. 24 ila 48 saat sonra, balon saatler ile günler içerisinde kademeli olarak indirilir ve çekilir, bu aşamada kanama artar veya tekrarlarsa balon tekrar şişirilebilir. Balonun kavite içerisine uzanan kısmı uterin drenajı da sağlar. Kanamanın hala

kontrol altına alınamadığı hastalarda, servikse hemostatik suturler atılması, anjiyografik embolizasyon, bilateral internal iliak arter ligasyonu ve bilateral uterin arter ligasyonu yapılabilir. Histeroskopik rezektoskop yardımıyla başarılı olarak tedavi edilmiş bir hasta da raporlanmıştır(290).

Fertilitesini tamamlamış veya ek uterin patolojileri olan ve konservatif cerrahi ve medikal tedavideki kanama risklerini almak istemeyen hastalarda histerektomi de bir seçenek olarak sunulabilir.

Uterin arter embolizasyonu servikal gebeliğin evakuasyonu öncesinde kanama kontrolü için önemli bir metottur(266,277,278,291,292). Küçük bir seride, bu yaklaşımın histerektomiden veya laparotomiden kaçınmak için 16 vakanın 16'sında da başarılı olduğu gösterilmiştir. Bir literatür derlemesinde ise, preoperatif hazırlık yapılmayan 41 vakanın %71'inde masif hemoraji meydana gelmiş ve bunların 5'inde bilateral uterin arter veya internal iliak arter ligasyonu gerekirken, 7 vakada ise histerektomi ile kanama kontrol altına alınabilmiştir(266). Uterin arter embolizasyonu, medikal veya konservatif cerrahi tedavi sonrası kanama kontrolünde de kullanılabilir. İşlemden kullanılan materyal olan 'gelfoam' 2-6 hafta arası geçici tıkanıklık sağlar(269,281) ve kollateral kan akımı gelişimine izin verir(293). Kollateral akım prosedür sonrası saatler içerisinde gelişmeye başladığından, işlemden maksimum yaralanmak için cerrahi evakuasyon hemen sonrasında yapılmalıdır. Uterin arter embolizasyonu sonrası cerrahi evakuasyon için optimal zamanlama tanımlanmamış olup, birkaç saat ile 24 saat arasında değişmektedir.

Prosedüre bağlı uterustaki iskemik etkiyle ilgili raporlar olmasa da, emboli materyalinin hipogastrik arterin posterior dalına reflusu ile alt abdomen ve kalçalarda sıklıkla geçici olan topallama meydana gelebilir(266,293).

Uterin arter embolizasyonu, servikal gebeliği olanlarda morbiditeyi azaltmak için umut vaat eden bir yöntem olsa da, rutin uygulamaya girmeden önce ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bir literatür derlemesinde, 37 hastanın servikal gebelikten 2 ay ila birkaç yıl sonrasında gelişen gebeliklerinin sonuçları şöyle raporlanmış: 21 hasta miadında doğum yapmış(1 ikiz gebelik 38. haftada), 4 hasta prematür doğum yapmış(25, 28, 32 ve 36. haftalarda), 3 hasta 8 ila 9.haftalar arasında düşük yapmış, 2 hasta elektif olarak gebeliğini sonlandırmış, 2 hastada tubal gebelik, 1 hastada tekrarlayan

servikal gebelik(IVF gebeliği) meydana gelmiş ve 4 hastanın gebeliği rapor zamanında devam etmekteymiş ve 3 hastaya şüpheli servikal yetmezlik nedeniyle McDonald servikal serklaj yapılmıştır(3).

### **12.7.İntraligamantöz 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(100).

### **12.8.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(231, 294).

## **13.TUBAL GEBELİKLERDE TEDAVİ MODALİTELERİ VE REPRODÜKTİF SONUÇLARI**

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

### **13.1.Ekspektan Tedavi**

Ektopik gebelik genellikle acil cerrahi veya medikal tedavi gerektiren bir jinekolojik acildir. Ancak az sayıdaki vakada, özellikle tubal rüptür riski az olan bir grupta ekspektan tedavi uygun olabilir. Ekspektan tedavi için aday olan hastalardan, tedavi stratejisi ve gebelik gerileyene kadar yakın takip gerektiği hakkında bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tubal rüptür için risk faktörlerinde bakılmaksızın 1955 yılında yapılan ve tubal ektopik gebelik için ekspektan tedavi ile cerrahi tedaviyi karşılaştıran bir

çalışmada, ekspektan tedavinin başarısı %57 olarak raporlanmıştır(295). Ekspektan tedavinin başarısız olduğu grupta, belirgin komplikasyonlar görülmüş(örn. tubal rüptür) veya devam eden ektopik gebelik için cerrahi gerekmiştir.

### **13.1.1.Ekspektan Tedavi Adayları**

Ekspektan tedavi alacak olan hastaların seçiminde daha sıkı kriterler kullanılmaya başlanmasıyla tedavi etkinliği yaklaşık %70'lere ulaşmıştır(3). Başarı oranları inklüzyon kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle %48 ila 100 arasında değişmektedir(296).

Ekspektan tedavi için American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından da önerilen seçim kriterleri(297,298):

- TVUSG ile gestasyonel kese veya ektopik odak için şüpheli ekstrauterin kitle görülmemesi ve
- $\beta$ -hCG konsantrasyonunun  $\leq 200$  mIU/ml olması ve azalmasıdır.

Azalan  $\beta$ -hCG, 3.ölçümün 1.ölçümüne göre daha düşük olması şeklinde tanımlanmıştır. TVUSG ile ekstrauterin kitlenin görülmediği hastalar, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle başarısız intrauterin gebelik mi yoksa gerileyen bir ektopik gebelik mi olduğu netleşene kadar 'lokalizasyonu belli olmayan gebelik' olarak adlandırılabilir. Ekspektan tedavi alan hastalarda  $\beta$ -hCG seviyeleri artar veya tubal rüptür gelişirse, medikal veya cerrahi tedavi gerekebilir. Ektopik gebeliğin tedavisinde, son derlemelerde endometriyal örnekleme yapılmadığı belirtilmektedir.

Ekspektan tedavi için serum  $\beta$ -hCG seviyesinin tubal rüptür riski olmadan maksimum seviyesi bilinmemektedir. Birkaç çalışma,  $\beta$ -hCG eşiğini 200 mIU/ml olarak almıştır(160,297,299). Bunlar arasından  $\beta$ -hCG eşiğini en iyi değerlendiren randomize bir çalışmada, 73 hasta ektopik gebelik veya plato çizen  $\beta$ -hCG değerleriyle 'lokalizasyonu belli olmayan gebelik' tanılarıyla MTX tedavisi veya ekspektan tedavi almışlardır(299).  $\beta$ -hCG eşik değeri ektopik gebelik için  $<1500$ mIU/ml ve 'lokalizasyonu belli olmayan gebelik' için  $<200$ mIU/ml olarak alınmıştır. Başlangıç tedavi MTX grubunda, ekspektan tedavi grubuna göre daha başarılı(%76'ya %39) olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ekspektan tedavi grubundan %28 hastaya MTX, MTX grubundaki 41 kadından

1'ine(%2), ekspektan tedavi grubundaki 32 kadından ise 4'üne(%13) cerrahi tedavi gerekmiştir. Tubal rüptür ve ektopik gebeliğe bağlı kanama riskleri ile medikal ve cerrahi tedavinin güvenlik ve etkinliği göz önüne alındığında, ekspektan tedavi için sıkı bir  $\beta$ -hCG kriteri( $\leq 200$  mIU/ml) kullanılmalıdır.  $\beta$ -hCG'nin 200-1500 mIU/ml arasındaki değerleri için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

### **13.1.2.Ekspektan Tedavi Kontraendikasyonları**

Ekspektan tedavinin kontraendike olduğu hasta grubunun özellikleri:

- Hemodinamik olarak stabil olmayan,
- Ektopik gebelik rüptürü veya yaklaşan rüptür belirtileri olan(örn: ciddi veya persiste eden karın ağrısı veya pelvik kavite dışında  $>300$  mL serbest sıvı),
- $\beta$ -hCG  $>200$  mIU/ml olup artan veya azalmayan,
- Yakın takip için uyumsuz veya gönülsüz olan ve
- Hastaneye ulaşımı zor olan hastalardır.

### **13.1.3.Ekspektan Tedavi Sonuçları**

Ekspektan tedavinin başarı oranları inklüzyon kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle %48 ila 100 arasında değişmektedir(3,296,297,300,301). Ekspektan tedaviyi değerlendirmek için yapılan randomize bir çalışmada, ektopik gebelik tanısı alan 60 hastaya oral MTX(2,5mg, 5gün) veya plasebo verilmiş(297). Ektopik gebelik tanısı, pozitif serum  $\beta$ -hCG ve TVUSG'de adneksiyal kitle veya gebelik kesesi ile intrauterin gebeliği gösteren bulgu olmamasıyla konulmuş. Dışlama kriterleri ise, adneksiyal kitlenin  $\geq 4$  cm olması, 2 günde serum  $\beta$ -hCG artışının  $\geq 50$ , orta veya ciddi karın ağrısı ve intraabdominal kanama belirtileri olarak belirlenmiş. Ortalama  $\beta$ -hCG seviyeleri gruplar arasında hemen hemen aynı, örn. plasebo grubunda 211 mIU/mL(30-1343 mIU/mL) iken, TVUSG bulguları raporlanmamış. Her ki grupta da, %77 hasta L/S gerekmeden iyileşmiş. Her iki grupta da, tedavinin başından  $\beta$ -hCG sıfırlanana kadar geçen süre benzer(plasebo grubu 24 gün, MTX grubu 27 gün) bulunmuş. Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, düşük doz oral MTX'in etkinliğini kanıtlayan bir delil yoktur ve bu nedenle gruplarda benzer sonuçların ortaya çıkması şaşırtıcı değildir. Ek olarak, standart tedavilerin (örn.IM MTX, L/S) başarı oranları %77'den yüksektir.

Ekspektan tedaviyi seçilmiş gruplarda prospektif değerlendiren 10 çalışma ve 347 hasta içeren bir derlemede, ortalama etkinlik yaklaşık %70 olarak bulunmuştur(3). Ancak, bu hastalarda ektopik gebelik tanısı her zaman TVUSG veya L/S ile teyit edilmemiş ve bütün hastalar hemodinamik olarak stabil ve azalan  $\beta$ -hCG değerlerine sahiplermiş.

#### **13.1.4.Ekspektan Tedavi Takibi**

Ekspektan tedavi uygulanan hastalar sıkı takip edilmelidir. Düşük ve azalan  $\beta$ -hCG değerlerinde bile tubal rüptür raporlanmıştır(302). Her 48 saatte bir en az 3 kez  $\beta$ -hCG düşüşünü doğrulamak ve sonrasında sıfırlanana kadar haftada 1 kez takip etmek önerilmektedir. Ekspektan tedavi edilen ve  $\beta$ -hCG seviyeleri yavaşça azalan veya plato çizen asemptomatik hastalara ekspektan tedavi devamı veya MTX enjeksiyonu hakkında danışmanlık verilmelidir. Ekspektan tedavi, karın ağrısında belirgin artış,  $\beta$ -hCG seviyelerinin azalmaması veya artması durumlarında terk edilmelidir.

#### **13.1.5.Ekspektan Tedavi Fertilite Sonuçları**

Ekspektan tedavi sonrası HSG ile, %93 hastada etkilenen tubada tubal patens gösterilmiştir(303). İntrauterin gebelik oranları ise %63 ila 88 olarak raporlanmıştır (303-306).

#### **13.2.Medikal Tedavi**

Ektopik gebelik hayati tehdit eden bir durum olsa ve cerrahi ana tedavi metodu olsa da, erken tanıdaki gelişmelerle birlikte MTX ile medikal tedavinin 1980'lerden itibaren tedavi yöntemi olarak tanımlanması kolaylaşmıştır(307). Çalışmalardan birinde ektopik gebeliklerin yaklaşık %35'inin medikal tedavi için uygun olduğu raporlanmıştır(308). Gebe kalan infertil hastalarda erken USG'nin yaygın kullanımına bağlı olarak, ektopik gebelik erken tanınabilir ve çoğuna medikal tedavi uygulanabilir. İyi seçilmiş hasta grubunda medikal tedavinin başarısı yaklaşık %90'lardadır(309-311).



### **13.2.1.MTX Farmakolojisi**

MTX, folik asit antagonistidir ve 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 sentezini ve hücre çoğalmasını, özellikle aktif çoğalan malign hücrelerde, trofoblastlarda ve fetal hücrelerde inhibe eder. MTX, sentez fazı dönemindeki hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterir.

MTX böbrekler yoluyla hızla elimine edilir, IV dozun %90'ı 24 saat içerisinde değişmeden atılır(312). MTX kanser, romatoid artrit ve ağır psöriazis tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Ektopik gebeliği tedavi etmek için kullanılan MTX dozu( $50\text{mg}/\text{m}^2$  veya  $1\text{mg}/\text{kg}$ ), kanser tedavisinde kullanılan dozlara göre( $\geq 500\text{mg}/\text{m}^2$ ) oldukça düşüktür. Bazı protokollerde indirgenmiş folatlar(lökovorin, folinik asit de denir, N5-formil-tetrahidrofolat, citrovorum faktörü) MTX toksisitesinden normal dokuları kurtarmak için verilmektedir.

### **13.2.2.MTX ile Mifepriston Kombinasyonu**

MTX'in mifepriston ile kombine edildiği tedavi de araştırılmıştır(313). Sistemik bir derlemede, tek doz IM MTX ( $50\text{mg}/\text{m}^2$ ) ile oral mifepriston (600 mg) kombinasyonunu, tek doz MTX ile karşılaştıran randomize çalışmalar incelendiğinde, kombinasyonun tedavi etkinliğini arttırabileceği bulunmuştur. Başarı oranları MTX için %74 iken, MTX/mifepriston için %81 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıymış. Tubal patens açısından gruplar arasında fark bulunmazken, sonraki gebelikleri hakkında ise veri yokmuş(313).

Mifepristonun MTX'a eklenmesinin getireceği yararlar hakkında ileri araştırmalar gereklidir ve henüz Amerika'da ektopik gebelik tedavisinde onaylı değildir.

### **13.2.3.MTX ile Gefitinib Kombinasyonu**

Küçük-hücreli olmayan akciğer kanseri ve meme kanseri tedavisinde kullanılan gefitinib ile MTX kombinasyonunun ektopik gebelik tedavisinde kullanılması için ön araştırmalar yapılmıştır(314,315). Gefitinib selektif olarak

epidermal growth factor(EGF) reseptörünün tirozin kinaz domainini bloke eder ve plasenta malign olmayan dokular içerisinde en fazla EGF eksprese eden dokudur.

Ektopik gebeliği olan 12 hastadan oluşan küçük bir vaka serisinde, MTX ile gefitinib kombinasyonu trofoblastik aktivitenin göstergesi olan  $\beta$ -hCG seviyelerini izole MTX'e göre daha hızlı düşürmüştür(315).

Gefitinib özellikle de Japonlarda intersitisyel akciğer hastalığına neden olabilmektedir. Dolayısıyla, gefitinibin ektopik gebelik için kullanımından önce ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### **13.2.4. Medikal Tedavi Adayları**

Ektopik gebelik medikal tedavisi için optimal adaylar:

- Hemodinamik olarak stabil,
- Renal, hepatik veya hematolojik hastalığı olmayan,
- İstekli ve tedavi sonrası takibe uyum sağlayabilecek,
- Tedavi öncesi serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonu  $\leq 5000$  mIU/ml olan ve
- Ektopik odak boyutu  $< 3-4$  cm olan ve fetal kardiak aktivitesi olmayan (bu ikisi tedavi başarısını öngörmede bağımsız faktör değillerdir) hastalardır.

#### **13.2.5. Medikal Tedavi Kontraendikasyonları**

Medikal tedavinin kontraendike olduğu ve cerrahi tedavi edilmesi gereken hastaların özellikleri(316,317):

- Hemodinamik olarak stabil olmayan,
- Ektopik gebelik rüptürü veya yaklaşan rüptür belirtileri olan(örn:ciddi veya persiste eden karın ağrısı veya pelvik kavite dışında  $> 300$  mL serbest sıvı),
- Bazal hematolojik, renal veya hepatik laboratuvar değerlerinde klinik olarak önemli anormallikleri olan,
- İmmün yetmezlik, aktif pulmoner hastalık veya peptik ülseri olan,
- MTX'a karşı hipersensitivitesi olan,
- Eşlik eden canlı intrauterin gebeliği olan,
- Emzirme döneminde olan,
- Tedavi sonrası monitörizasyon konusunda isteksiz ve uyum sağlayamayacak olan ve hastaneye ulaşımı zor olan hastalardır.

MTX renal yolla elimine edildiği için, renal yetmezliği olan hastalarda, tek doz MTX bile kemik iliği süpresyonu, akut respiratuvar distres sendromu ve bağırsak iskemisi gibi ciddi komplikasyonlara veya ölüme neden olabilir. Diyaliz normal renal klerensi sağlamaz(318,319). Renal ve hepatik hastalıklarda MTX yavaş metabolize edildiği için, pansitopeni ve cilt-mukoza hasarı yaratabilir(320).

### **13.2.6. Medikal Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler**

- Yüksek serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonu, tedavi başarısızlığı ile ilişkili en önemli faktördür. Serum bazal  $\beta$ -hCG değeri  $>5000$  mIU/ml olan hastalarda medikal tedavide tekrarlayan dozlar gerekebilir veya tedavi başarısız olabilir(321,322). Sistematik bir derlemede, gözlemsel çalışmalardan 503 kadın başlangıç  $\beta$ -hCG değeri konsantrasyonlarına göre, tek doz MTX başarısı açısından gözden geçirilmiştir(321). Başlangıç  $\beta$ -hCG değerleri  $>5000$  mIU/ml olan hastalarda,  $<5000$  mIU/ml olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı başarısızlık oranları saptanmıştır(OR 5.5, %95 GA 3.0-9.8). Başlangıç  $\beta$ -hCG değerleri 5000-9999 mIU/ml arasında olan hastalarda, 2000-4999 mIU/ml arasında olan hastalara göre belirgin başarısızlık oranları bulunmuştur(OR 3.8, %95 GA 1.2-12.3). Sonuç olarak, başlangıç  $\beta$ -hCG değerleri 2000-4999 mIU/ml yerine 5000-9999 mIU/ml arasında olan her 10 hastadan birinde, tedavinin başarısız olacağı bulunmuştur.
- Fetal kardiyak aktivite varlığının, tedavi başarısızlığı ile belirgin bağlantılı olduğu bir metaanalizde gösterilmiştir(OR 9.1, %95 GA 3.8-22.0) (309).
- Büyük ektopik odak  $\geq 3.5$  cm medikal tedavide dışlama kriteri olarak sıklıkla kullanılsa da, bu veri küçük çalışma ve tutarsız protokollere ve sonuçlarına dayanmaktadır(322-325). Çalışmalar genellikle MTX kullanımını, ektopik odağı 3-4 cm'den küçük olanlarla(322-323) sınırlandırdığı için, daha büyük boyutlarda yalnızca birkaç çalışma mevcuttur(326). Örnek olarak gözlemsel bir çalışma, sistemik MTX'in başarı oranını, ektopik odağı  $<3.5$  cm olanlarda, 3.5-4 cm arasında olanlara göre daha yüksek(%93'e %90) bulmuştur(323). Ek olarak, ölçülen kitle boyutu, sadece gestasyonel kitle veya gestasyonel kitle ile çevreleyen hematoma olarak çalışma içi ve çalışmalar arasında

farklılık gösterebilmektedir(322-324). Ayrıca, ektopik odak boyutu serum  $\beta$ -hCG seviyesiyle korele görünmemektedir(327).

- Peritoneal sıvı varlığı, tubal rüptür için tanısal değildir, tubal abortun da göstergesi olabilir. Tarihsel olarak, ektopik gebeliği olan ve kuldosentezle peritoneal kavitedeki sıvının kan olduğu saptanan %70-83 hastanın, sadece %50-62'sinde rüptüre fallop tüpü mevcutmuş(328-330). Büyük vaka serilerinde, pelvik kaviteye sınırlı serbest sıvının, medikal tedavi başarısızlığı ile ilgili olmadığı gösterilmiştir(322). Parakolik boşluklar ve üst abdomende serbest sıvı varlığında cerrahi mantıklı olabilir, posterior cul-de-sacta sınırlı kabul edilebilir serbest sıvı miktarı ise net değildir(316,331).
- Diğer bulgular: yolk sac varlığı(322,332,333), ektopik odağın ampuller yerine isthmik lokalizasyonu(322,334), tedavi öncesi yüksek folik asit seviyeleri(335) ve tedaviden önce veya tedavi sonrası birkaç gün içinde  $\beta$ -hCG artış veya düşüş hızının(334,336) tedavi başarısına etkisinin olabileceği bulunmuştur ancak bunları doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak, sterilizasyon planı olan hastalar, cerrahi tedavi ile eş zamanlı tubal ligasyon tercih edebilirler.

### **13.2.7.MTX İlaç Uygulaması**

MTX, sistemik(IV, IM veya oral) veya ektopik gebelik kesesi içerisine transvajinal veya laparoskopik yolla lokal olarak da verilebilir. IM uygulama, tubal gebelik tedavisinde predominant yoldur(307). Lokal enjeksiyon nadiren kullanılır, operatör bağımlıdır ve L/S ile uygulanması da pratik değildir. Ayrıca, L/S'nin maliyetini ve risklerini alan bir hasta definitif tedavi(örn.ektopik gebeliğin eksizyonu) edilmelidir. Sistemik bir derlemede, MTX'in lokal uygulanmasının başarısı, sistemik yoldan fazla bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşamamıştır(313). Ek olarak, lokal ve sistemik uygulama sonrası, intrauterin gebelik ve tekrarlayan ektopik gebelik oranları da benzer bulunmuştur.

### **13.2.8.MTX Tek Doz ve Çoklu Doz Uygulamalarının Karşılaştırılması**

MTX'in en sık 2 uygulanma şekli IM tek doz ve çoklu doz (4 kez MTX, oral lökovorinle kombine) protokolleridir. Bir çalışmada, tek doz protokolü uygulanan hastaların %14'üne 2 veya daha fazla doz gerekirken, çoklu doz protokolündeki hastaların %10'una tek doz yeterli olmuştur(309). Hem tek doz hem de çoklu doz protokollerinde, ektopik gebeliğin rezolüsyon oranı yaklaşık %90'larda bulunmuştur(309,313,337) ve multidoz protokolünde daha fazla yan etki görülmüştür(309), bu nedenle öncelikle tek doz protokolü tercih edilmelidir. Tek doz protokolünün daha ucuz olması, daha az monitörizasyon gerektirmesi ve folinik asit ile kurtarma gerektirmemesi avantajlarıdır.

Sistemik bir derlemede, tek doz ile çoklu doz MTX'i karşılaştıran 2 randomize çalışma derlenmiş(313), tedavi başarısı oranları(tek doz için %89-91, multidoz için %86-93) ve komplikasyon oranları açısından belirgin fark bulunamamıştır(328,329).

Başka bir sistemik derlemede, 26 gözlemsel çalışmadan 1300 ektopik gebelik hastası incelenmiştir(309). Tek doz protokolünde ortalama başarı %88 iken, multidoz protokolünde %93 olarak belirgin farklı bulunmuştur. Bu fark,  $\beta$ -hCG konsantrasyonu ve embriyonik kardiyak aktivite varlığına göre düzeltme yapıldığında daha da büyümüştür(OR 4.74, %95 GA 1.77-12.62). Ancak, tek doz rejimde belirgin daha az yan etki (%41'e %31) görülmüştür.

### **13.2.9.İki-Doz MTX Protokolü**

Tek ve çoklu dozun hibridi olan iki-doz MTX rejimi(50 mg/m<sup>2</sup> IM, 0. ve 4.gün) önerilmiştir. Bu protokoldeki tek çalışmada, %87 başarı oranı, daha az komplikasyon ve yan etki ile yüksek hasta memnuniyeti bulunmuştur(340). Ancak iki-doz MTX protokolü önerilmeden önce ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

### **13.2.10.MTX Tedavisi Öncesi Yapılması Gereken Tetkikler**

Tedaviye başlamadan önce, mutlaka intrauterin gebelik dışlanmalıdır, yoksa MTX'e maruz kalacaktır(155). Yapılması gereken testler:

- Serum  $\beta$ -hCG değeri, hem tanısal değerlendirme, hem de tedavi monitörizasyonunda bazal değer elde etmek için,

- TVUSG tanısal değerlendirme için,
- Kan grubu, Rh negatif olan hastalara anti-D immunglobulin uygulanması için,
- Tam kan sayımı ve karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, MTX'e kontraendike durum varlığını araştırmak için yapılmalıdır.

### **13.2.11.MTX Tedavisi Sırasında Alınması Gereken Önlemler**

MTX tedavisi sırasında alınması gereken önlemler(316):

- $\beta$ -hCG sıfırlanana kadar cinsel ilişki ve yeni bir konsepsiyondan uzak durulmalı,
- MTX tedavisinin izlem süresince, tubal rüptür teorik riski nedeniyle pelvik egzersizler yapılmamalı,
- MTX dermatiti riskini azaltmak için güneşe maruz kalınmamalı,
- Folik asit içeren yiyecek ve vitaminlerden uzak durulmalı,
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar MTX ile etkileşime girerek, kemik iliği supresyonu, aplastik anemi veya gastrointestinal toksisite yaratabileceği için kullanılmamalıdır.

### **13.2.12.Tek Doz MTX Protokolü**

Tek doz IM MTX en etkili medikal tedavi yaklaşımıdır. Yaklaşık olarak %15-20 hastada 2.doz MTX(309,323), %1'den az hastada ise iki dozdan fazlasının gerekebileceği (309) hakkında hastalar protokole başlamadan bilgilendirilmelidir.

Tek doz protokolünde, 1.gün MTX uygulanır(307,341). MTX dozu her  $1m^2$  vücut yüzey alanına(VYA) 50mg olarak ayarlanır(342). VYA, tedavi günü boy ve kilo ölçümü yapılarak,  $VYA=karekök((cm \times kg)/3600)$  formülü ile veya VYA hesaplayıcısı ile bulunabilir. Takibindeki protokoller biraz farklıdır ve doktorun tercihine göre değişebilir. Sıklıkla kullanılan protokolde, 4.ve 7.gün serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonları ölçülerek(316,317,343), 4.gün ile 7.gün arasındaki  $\beta$ -hCG düşüşü %15'ten az ise, 2.doz IM MTX 50mg/ $m^2$  yapılır. Tedaviden sonraki birkaç günde(4.güne kadar),  $\beta$ -hCG seviyelerinde artış gözlenebilir(344). Buna, sitotrofoblastlarda dursa da, sinsityotrofoblastlarda devam eden  $\beta$ -hCG üretimi neden olmaktadır.

MTX tedavisi sonrası 1,4 ve 7.gün  $\beta$ -hCG değerleri ile ilgili datalardan elde edilen verilere göre, 4.gün  $\beta$ -hCG değeri tedavi başarısını öngörmeye başarılı değildir(345). Bu nedenle, 2. $\beta$ -hCG değerini 7.günde almak hastayı 4.gün kontrolünden kurtarabilir(346). 2.  $\beta$ -hCG değeri 7.gün ölçüldükten sonra 1.güne göre %25'ten az bir düşüş varsa protokol tekrar edilir.

Ek doz MTX gereken hastalara, tedavi öncesi laboratuvar testleri(tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) tekrarlanmaz, çünkü tek dozun laboratuvar değerlerini değiştirdiğine dair veri yoktur.

7.günden sonra  $\beta$ -hCG ölçümü haftalık tekrarlanır. 14.gündeki  $\beta$ -hCG değeri 7.güne göre %15'ten az düşüş göstermişse 3.doz IM MTX 50 mg/m<sup>2</sup> yapılır. Eğer %15 veya daha fazla bir düşüş varsa,  $\beta$ -hCG sıfırlanana kadar haftalık ölçülmeye devam edilir. Serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonu tedaviden 35 gün sonra sıklıkla 15mIU/ml altına düşmüştür, ancak bu düşüşün en fazla 109 günü bulabildiği de raporlanmıştır(323,347).

Eğer  $\beta$ -hCG konsantrasyonu sıfırlanmazsa, yeni gebelik durumu dışlanmalıdır, artış varsa TVUSG ile değerlendirilmelidir. Alternatif olarak, bazı hastalarda serum  $\beta$ -hCG klerensi daha yavaştır. Son MTX dozundan sonraki 35 gün içerisinde, 3 haftalık  $\beta$ -hCG değerleri benzerse, ek doz IM MTX(50 mg/m<sup>2</sup>) verilmesi tercih edilmektedir. Bu tipik olarak  $\beta$ -hCG düşüşünü hızlandırır. Bu hastalarda gestasyonel trofoblastik hastalık ihtimali düşüktür.

Maksimum 3 doz MTX verilmesi ve eğer 3.dozdan sonra haftalık  $\beta$ -hCG düşüşü %15'ten az ise laparoskopik salpingostomi veya salpenjektomi yapılması önerilmektedir. Tek doz protokolünde ek dozlar gerekse de, folinik asit ile kurtarma gerekli değildir.

### **13.2.13.Çoklu Doz MTX Protokolü**

Çoklu doz protokolünün en sık kullanılan şeklinde, 1mg/kg MTX IM/IV olarak 1,3,5,7.günlerde verilir ve 0.1mg/kg oral lökovorinle 2,4,6 ve 8.günlerde kurtarma yapılır(257).  $\beta$ -hCG seviyeleri 1,3,5 ve 7.günlerde ölçülür. Eğer ölçümlerden biri öncekine göre %15'ten fazla düşmüş ise tedavi sonlandırılır ve takibe başlanır. Takip aşamasında her hafta  $\beta$ -hCG ölçülür. Eğer  $\beta$ -hCG değeri, bir hafta önceki ölçüme göre %15'ten daha az düşerse, hastaya ek doz 1mg/kg IM MTX

ve ertesi gün 0.1mg/kg oral lökoverin verilir ve  $\beta$ -hCG sıfırlanana kadar haftalık takibe devam edilir.

Çoklu doz MTX tedavisiyle ilgili sistematik bir derlemede, %93 başarı oranı bulunmuştur(309). Hastaların %40'ında yan etkiler ortaya çıkmıştır, ancak bunların çoğunun minör ve geçici yan etkiler olduğu raporlanmıştır.

#### **13.2.14. Medikal Tedavi Takibi**

- USG takibi, ciddi karın ağrısı olan hastalarda peritoneal serbest sıvı varlığını değerlendirmek için gereklidir. Rutin seri USG takibinin ise klinik yararı gösterilememiştir(327). Tedavi sonrası, ektopik gebelik boyutunun artabildiği ve haftalarca persiste edebildiği sıklıkla belirtilmiştir. Bunun trofoblastik dokudan ziyade hematoma olduğu ve tedavi başarısızlığını göstermediği vurgulanmıştır.
- MTX'in yan etkileri sıklıkla hafiftir ve kendi kendini sınırlar. En sık görülenleri stomatit ve konjonktivitir. Nadir yan etkiler arasında ise, gastrit, enterit, dermatit, pnömonit, alopesi, yükselmiş karaciğer enzimleri ve kemik iliği süpresyonu vardır. Tek doz protokolünde yaklaşık %30 hastada, multidoz protokolünde ise %40 hastada yan etkiler görülmüştür(309).
- Tedavi sonrası ağrı, medikasyon sonrası 6-7 gün içerisinde kısa süreli(1-2 günlük) hafif karın ağrısı yaygındır. Bu ağrı tubal abortus veya hematoma formasyonuna bağlı tubal distansiyona bağlı olabilir ve sıklıkla asetaminofenle kontrol altına alınır. Bazen ağrı şiddetli olabilir ama hemodinamik olarak stabil olan hastalarda sıklıkla cerrahi değerlendirme gerekmez. Bir derlemede, klinik veya acil serviste değerlendirilecek veya hastaneye yatış gerektirecek kadar ciddi karın ağrısı olan 56 hastanın sadece 8'ine cerrahi gerekmiştir(331). Ciddi karın ağrısı olan hastalar TVUSG ile değerlendirilmelidir. Hemoperitonyum ile ilgili bulgular, klinik tubal rüptür şüphesini artırır. Bir çalışmada, hemoperitonyumun  $\geq 300$  mL olduğunu tahmin etmede 3 parametre çalışılmış, bunlar: orta-ağır pelvik ağrı, uterin fundus üzerinde veya over çevresinde serbest sıvı, serum hemoglobin(Hb) konsantrasyonunun  $< 10$  g/dL olmasıdır(348). Bu 3 kriteri de sağlamayan hastada hemoperitonyumun  $\geq 300$  mL olma ihtimali %5.3 iken, 2 kriter veya



fazlasını sağlayanlarda bu oran %92.6'ya ulaşmıştır. Ciddi karın ağrısı olan hastada, tubal rüptür ihtimali olabileceği için, hasta hemodinamik değişiklikler açısından sıkı takip edilmelidir. Düşen  $\beta$ -hCG değerleri tubal rüptür olasılığını dışlamaz ve eğer tubal rüptür şüphesi varsa acil cerrahi gereklidir.

### **13.2.15. Medikal Tedavi Fertilite Sonuçları**

MTX tedavisi sonrası en erken ve en iyi konsepsiyon zamanını işaret eden bir çalışma yoktur. Bir çalışmada, MTX ile tedavi edilen ektopik gebelik hastalarının konservatif cerrahi hastalarına göre, menslerinin zamanında dönüşü ve konsepsiyon oranları daha yüksek bulunmuştur(349). Retrospektif bir çalışmada ise, MTX sonrası kontrollü ovaryan stimülasyon yapılan hastalarda, MTX sonrası 180 gün içerisinde, sonrasına göre siklus başına daha az oosit oluştuğu raporlanmıştır(350).

Toksikoloji literatürü MTX sonrası 4 ila 6 aylık temizlenme dönemi önermektedir(351,352). Retrospektif bir çalışmada, MTX tedavisi sonrası 6 aydan kısa sürede(ortalama  $3.6 \pm 1.7$  ay) gebe kalan hastalarla, 6 aydan sonra gebe kalanlar karşılaştırıldığında fetal malformasyon veya advers sonuç oranları arasında fark bulunmamıştır(353). Önceki MTX tedavisinin fetüs için belirgin bir sağlığa zararlı etkisinin olmadığı gösterildiğinden beri, konsepsiyona izin vermek makul olabilir. Bu popülasyondaki hastalar da, rutin prekonsepsiyonel önerilere uygun olarak folik asit kullanmalıdır.

MTX'in ilerideki gebelikler üzerine advers etkisi olduğuna dair kanıt yoktur(354-357). Ek olarak MTX tedavisinin, ovaryan rezervden ödün vermediği gösterilmiştir(358).  $\beta$ -hCG değerleri sıfırlandıktan sonra, gebelik için girişimler yeniden başlayabilir. Ektopik gebelik sonrası IVF için tedavi edilen hastalarda ovaryan yanıtların, MTX veya salpenjektomi öyküsü olanlarda kıyaslanabilir olduğü görülmüştür(359).

Ektopik gebelik sıklıkla, klinik veya subklinik salpenjite bağlı zarar görmüş tubal fonksiyon nedeniyle meydana gelir ve fonksiyonel bozukluk bilateral ve geri dönüşüzdür. Bundan dolayı, ektopik gebelik sonrası infertilite veya rekürren ektopik gebelik şaşırtıcı değildir.

Tekrarlayan ektopik gebelik insidansı yaklaşık olarak %15'tir ve 2 ektopik gebelik sonrası %30'a yükselir(13). Medikal ve cerrahi tedaviler sonrası rekürrens riski aynı görünmektedir(360). Başlangıç  $\beta$ -hCG değerinin >5000mIU/mL olması, tedavi yaklaşımından bağımsız olarak, tubal obstrüksiyon için artmış risk teşkil etmektedir(361).

### **13.2.16. Medikal Tedavi ile Ekspektan Tedavinin Karşılaştırılması**

Ekspektan tedavi sadece 'lokalizasyonu belli olmayan gebelik' veya şüpheli ektopik gebelik ve düşük veya azalan serum  $\beta$ -hCG değerleri olduğunda tercih edilmelidir.

### **13.3. Cerrahi Tedavi**

Ektopik gebelik tarihsel olarak cerrahi tedavi edilirdi, ancak günümüzde MTX tedavisi tercih edilmektedir(362). Bazı kadınlar ise tercih ettiği için veya gereklilik nedeniyle cerrahi tedavi edilmektedir.

#### **13.3.1. Cerrahi Tedavi Adayları**

- Hemodinamik instabilite,
- Rüptür şüphesi veya rüptür için risk faktörleri varlığı,
- MTX kontraendikasyonları ve
- Başarısız medikal tedavidir.

Ektopik gebelik genel olarak, hasta diğer tedavi seçeneklerine uygun değilse veya diğer tedavi seçenekleri başarısız olursa cerrahi tedavi edilir. Perioperatif riskleri yüksek olan hastalarda rölatif kontraendike olmakla birlikte genellikle son çare tedavi seçeneğidir.

#### **13.3.2. Cerrahi Tedavi Kontraendikasyonları**

Hemodinamik olarak stabil hastalarda cerrahi tedavi, sadece TVUSG ile tubal ektopik gebelik veya ektopik gebeliği işaret eden adneksiyal kitle net olarak görülürse yapılmalıdır. Eğer kitle TVUSG ile görülmezse, yüksek ihtimalle cerrahi esnasında da görülemeyecek veya palpe edilemeyecektir ve cerrahi başarısız veya

gereksiz yapılmış olacaktır. Bu durum erken gebelik haftalarında, ektopik gebelik küçükken veya anormal gebelik aslında intrauterin yerleşimli ise veya başka bir ektopik odakta ise olabilir. Bu hastalar ekspektan veya medikal tedavi seçeneklerine yönlendirilmelidir. Birkaç gün sonraki kontrol USG, ektopik odağın görünmesini sağlayabilir ve cerrahi tedavi isteniyorsa o zaman yapılabilir. Eğer anormal gebeliğin intrauterin mi, ektopik mi olduğu kesin değil, ancak canlı olmadığı kesinse dilatasyon&küretaj yapılabilir.

### **13.3.3.Cerrahi Planlama: Salpingostomi/ Salpenjektomi**

Tubal ektopik gebelik tedavisinde 2 cerrahi yaklaşım seçeneği mevcuttur. Salpenjektomi(fallop tüpünün eksizyonu) ve salpingostomi(fallop tüpünün insize edilerek tubal gebeliğin eksizyonu ve tubanın yerinde bırakılması) yapılan hastalarda fertilitate sonuçları benzer görülmektedir. Geleneksel olarak salpenjektomi standart prosedür iken, son zamanlarda salpingostomi hastalara konservatif cerrahi yaklaşımı sağlamak için sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır(363).

Salpingostomi ile salpenjektomiyi karşılaştıran iki randomize çalışmada da benzer fertilitate sonuçları elde edilmiş, ancak her iki çalışmanın da yeterli istatistiksel gücü yokmuş(364,365). Çalışmalardan birinde(N=199), salpingostomi ve salpenjektomi gruplarında 2 yıl içerisindeki spontan konsepsiyon ile intrauterin gebelik oranları benzer(%70'e %64) bulunmuştur(364). Salpingostomi grubunda 21 hastaya(%21) persiste tubal kanama nedeniyle eninde sonunda salpenjektomi uygulanmıştır. Persiste trofoblast oranı ise raporlanmamıştır. Rekürren ektopik gebelik oranları da çok farklı(%8'e %12) bulunmamıştır(364). Diğer randomize çalışmada(N=446), IVF olmaksızın gelişen tubal ektopik gebelikler operasyon esnasında tubal gebelik doğrulandıktan ve sağlıklı karşı tuba görüldükten sonra randomize edilmiştir(365). Salpingostomi ile salpenjektomi yapılan hastalar arasında, 36.ayda spontan konsepsiyonla devam eden gebelikler açısından istatistiksel fark görülmemiştir(%61'e %56). Tahmin edildiği gibi, salpingostomi grubunda persiste trofoblast oranı %14 iken, salpenjektomi grubunda %1 bulunmuştur. Cerrahi komplikasyon oranı ise her iki grup için de düşük raporlanmıştır. İpsilateral tubada tekrarlayan ektopik gebelik oranları da benzer bulunmuştur(%3'e, %1).

Salpingostomi veya salpenjektomi seçimi pek çok faktöre dayanır ve hasta ile doktorun ortak kararı olmalıdır. Eğer tubanın durumu tehlikedeysse (rüptüre veya bozulmuş), kanama kontrol edilememişse veya gebelik salpingostomi ile eksizetmek için çok büyükse salpenjektomi standart prosedürdür. Salpenjektominin avantajı, salpingostomide olabildiği gibi persiste trofoblast için ileri tedavi gerekmemesidir. Persiste trofoblast, tipik olarak MTX ile güvenli ve etkili bir şekilde gerilese de, ileri takip gerektirir ve bazı potansiyel morbiditeler yaratır. Mesela, MTX'in kontraendike olduğu hastalarda salpenjektomi gerekebilir.

IVF'nin yüksek intrauterin gebelik oranları ve ulaşılabilir olması, hastalıklı tubanın (örn. ektopik gebelik) korunması ihtiyacını azaltmıştır. Ancak pek çok kadın, finansal, coğrafik ve etnik nedenlerle IVF tedavisine ulaşamamaktadır.

Fertilitesini tamamlamış hastalarda, kalıcı sterilizasyon için bilateral salpenjektomi de yapılabilir. Salpenjektominin diğer sterilizasyon metodlarına göre avantajı overe yayılımla gelişen tubal neoplazi riskini azaltmasıdır. Salpenjektomi over kanser riskinde azalma ile ilgili görünmekte ve birtakım veriler bazı ovaryan olduğu kabul edilen yüksek-grade seröz kanserlerin tubal orjinli olduğunu öne sürmektedir. Yine de bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır ve unilateral salpenjektomi incelenmemiştir.

Salpingostominin avantajı, ilerde fertilitate beklentisi olan hastalarda, tubanın korunmasıdır ve özellikle kontralateral tubası olmayan veya hasarlı olan hastalarda tercih edilmelidir.

Mevcut veriler ve klinik görüşler ışığında, unrüptüre tubal gebeliği olan ve cerrahi tedavi planlanan hastalara salpingostomi önerilmelidir. Salpenjektomi ise:

- Rüptüre tuba,
- Kontrol edilemeyen tubal kanama,
- Orta-ağır hasarlı tuba,
- Büyük ektopik gebelik (>3cm) varlığında gereklidir.

Sonraki gebelikleri için IVF planlayan veya kalıcı sterilite isteyen hastalar da salpenjektomiyi tercih edebilirler.

#### **13.3.4.Cerrahi Planlama: Laparoskopi/ Laparotomi**

L/S ektopik gebelik için standart yaklaşımdır. Çoğu ektopik gebelik, hemoperitonyum varlığında bile L/S ile tedavi edilir. Bazı cerrahlar ise, akut kanamalı hastalarda L/T tercih ederler. Cerrahi yaklaşım, hastanın durumu göz önünde bulundurularak ve anestezi doktorunun fikri alınarak cerrah tarafından seçilir.

Laparoskopik salpingostomi ile açık cerrahi yaklaşımı karşılaştıran randomize çalışmaların derlemesinde(363), laparoskopik salpingostominin operasyon süresi belirgin olarak daha kısa(88 dk'ya 73dk), perioperatif kan kaybı daha az(195mL'ye 79mL), hastanede kalış süresi daha kısa(3-5gün yerine 1-2gün), iyileşme süresi daha kısa(24gün yerine 11gün) ve dolayısıyla maliyeti daha düşük bulunmuştur. Laparoskopik salpingostomide, L/T ile yapılan salpingostomiye oranla daha yüksek oranda[OR 3.5, %95 GA 1.1-11; gerçek risk 9/78(%11)'e 3/87 (%3.4)] persiste trofoblast bulunmuştur(363). Sonraki intrauterin gebelik ve tekrarlayan ektopik gebelik oranlarında fark olmasa da, persiste ektopik gebelikteki yüksek oranlar cerrahın L/S tecrübesine bağlı olabilir.

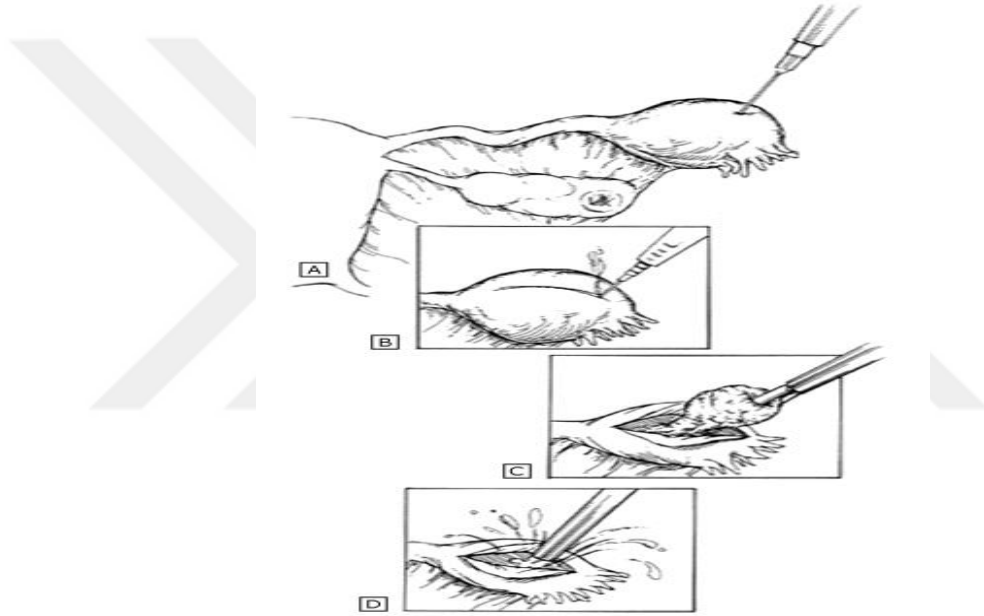
Ektopik gebelik için tek port L/S (diğer adı, laparoendoscopic single-site surgery) de tanımlanmıştır(10,366-369). Yapılmış tek prospektif çalışmada, tubal ektopik gebelik için tek port L/S veya konvansiyonel L/S ile salpenjektomi yapılan hastalarda, operasyon süresi, kan kaybı ve hastanede kalış süreleri benzer bulunmuştur(370).

#### **13.3.5.Salpingostomi Prosedürü**

Salpingostomi prosedürü, fallop tüpüne yapılan insizyon ile ektopik gebeliğin eksizye edilmesini içerir. Prosedürün basamakları aşağıda sıralanmıştır:

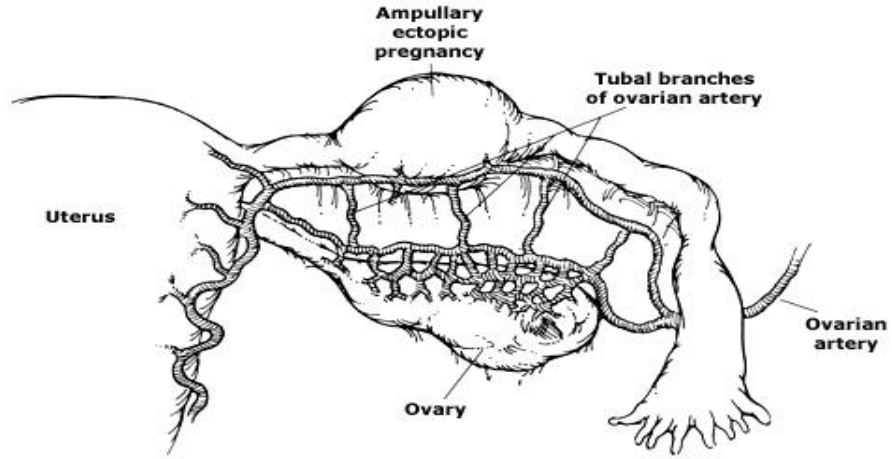
- Ektopik gebelik belirlenir ve laparoskopik forceps ile tuba immobilize edilir
- 5mm'lik porttan 22 gauge iğne girilerek, maksimum distansiyondaki tuba duvarına 0.2 IU/mL'lik vazopressin solüsyonu(20IU vazopressin, 100ml serum fizyolojik) maksimum 5mL enjekte edilir, böylece salpingostomi alanındaki kanama minimize edilmiş olur(Şekil 3).

- Elektrocerrahi veya makas kullanılarak, ektopik odağın üzerinde tubaya antimezenterik kenarı boyunca 10mm'lik longitudinal insizyon yapılır(Şekil 3).
- Gebelik ürünlerinin tubadan uzaklaştırılması için, yüksek basınçlı hidrodiseksiyon ve vakum irigatörle nazik künt diseksiyon kombinasyonu kullanılır(Şekil 3). Hidrodiseksiyon, künt eksizyona tercih edilir. Gebelik ürünlerini forceps yardımıyla parça parça eksize etmek, özellikle ektopik odağın proksimalindeki tubada trofoblastik doku kalmasına neden olabilir. Spesmen laparoskopik poşet yardımıyla abdominal kavite dışına alınabilir.



**Şekil 3. Laparoskopik salpingostomi prosedürü (Ectopic pregnancy: Surgical treatment UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)**

- Tuba dikkatli şekilde irrigate edilerek hemostaz için kontrol edilir. Kanama noktaları basınç uygulayarak veya bipolar koagülasyonun hafifçe uygulanmasıyla kontrol altına alınabilir. Tubanın aşırı koagüle olmasından kaçınmak için, mikrobipolar forceps kullanılır. Kanama persiste ederse, mezosalpinksteki damarlar(Şekil 4) 6-0 poliglaktin suturele bağlanabilir. Tubanın içerisindeki plasental yatak koagüle edilmemelidir çünkü bu tubayı ciddi olarak hasarlar.



**Şekil 4. Mezosalpinkteki damarlar (Ectopic pregnancy: Surgical treatment UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)**

- İnsizyon sekonder iyileşme için açık bırakılır, fertilitte ve adhezyon formasyonu oranları sekonder iyileşme ile primer kapama için benzer bulunmuştur(231,372).

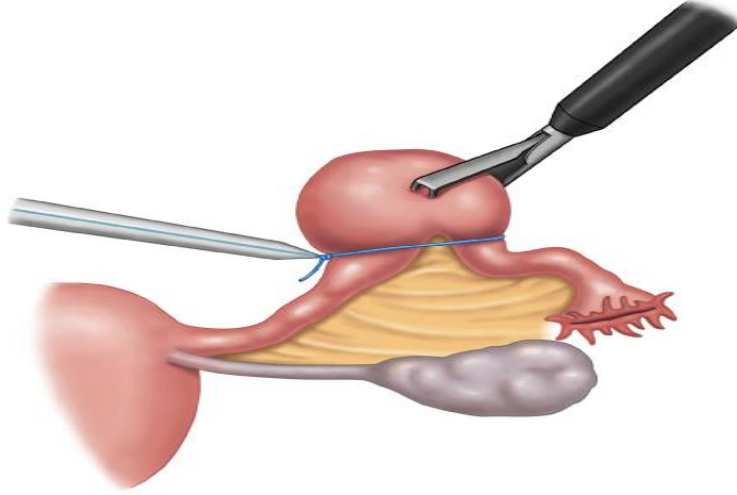
### **13.3.6.Salpenjektomi Prosedürü**

Salpenjektomi fallop tüpünün tamamının veya bir bölümünün eksize edilmesidir. Eğer ektopik odağın da bulunduğu tubal hasar tubanın orta segmentinde sınırlı ise parsiyel veya total salpenjektomi yapılabilir. Eğer rezidü tubanın uzunluğu kısaysa veya fimbrianın eksize edilmesi gerekiyorsa total salpenjektomi yapılmalıdır. Parsiyel veya total salpenjektomi kararı, hastanın yaşına, mevcut tuba sayısına, fertilitte beklentisine bağlıdır. Eğer hastanın 2 tubası mevcutsa, 1 tubanın alınması tubal sterilizasyona neden olmazken, tek tuba varlığında tubal sterilizasyona neden olarak hastanın gebelik için tek seçeneğini IVF olarak sınırlar.

Genellikle, parsiyel salpenjektomi yapılarak, ileri bir tarihte tubal reanastomoz şansı verilir. Ancak IVF planı olan kadınlarda, tubal stump gebeliği olasılığını azaltmak ve proksimal tubada hidrosalpink gelişimini önlemek için total salpenjektomi yapılmalıdır.

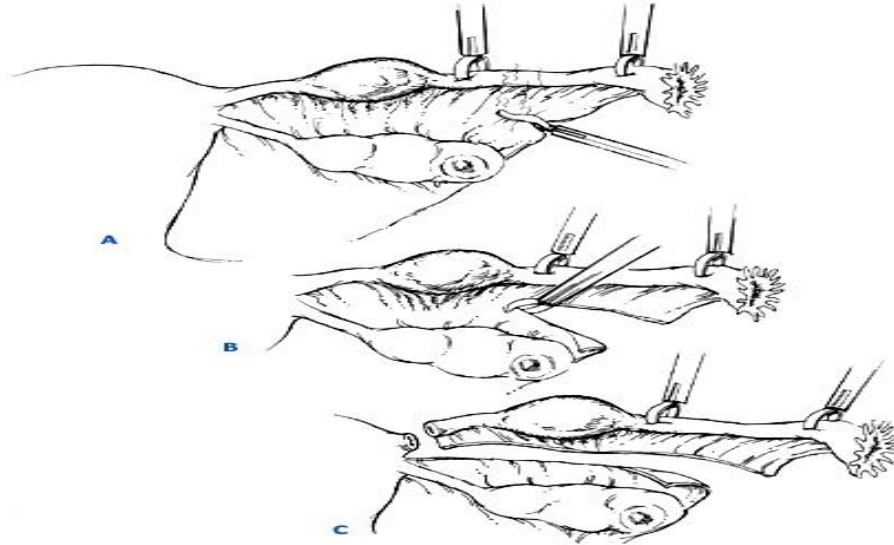
Laparoskopik salpenjektomi için birkaç metot mevcuttur. Bunlardan biri, fallop tüpünü yakalama forsepsi yardımıyla önceden bağlı cerrahi ilmik içine

geçirmek, düğümü bağlamak ve sonrasında tubayı eksize etmektir(Şekil 5). İkinci bir düğüm eksize edilen tubaya da atılabilir.



**Şekil 5. Laparoskopik salpenjektomi (Ectopic pregnancy: Surgical treatment UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)**

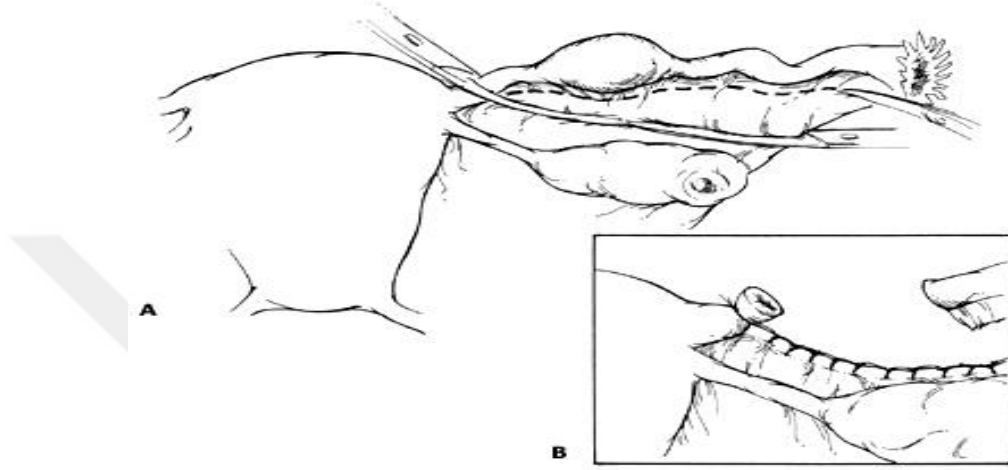
Alternatif olarak, mezosalpinksteki damarları koagüle etmek için, elektrocerrahi kullanılabilir ve takiben makasla eksize edilir(Şekil 6). Tubanın kornual kısmı uterusu yakın eksize edilir. Elektrocerrahi kullanırken tubayı eleve edip koagülasyonu tubaya çok yakın yapmak, ovaryan damarlara zarar vermemek için önemlidir.



**Şekil 6. Laparoskopik salpenjektomi prosedürü (Ectopic pregnancy: Surgical treatment UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)**



Eğer L/T ile total salpenjektomi yapılacaksa, klempin biri mezosalpinks boyunca yerleştirildikten sonra, diğeri karşısına uç uca gelip mezosalpiks damarlarını oklüze edecek şekilde proksimal tubada kornuya mümkün olduğunca yakın yerleştirilir(Şekil 7). Sonrasında tuba eksize edilerek pediküller 2-0 veya 3-0 sentetik emilebilir sütürlerle bağlanır. Parsiyel salpenjektomide ise, klempler ektopik odağın proksimaline ve distaline yerleştirilerek arası eksize edilir.



**Şekil 7. Laparotomi ile salpenjektomi prosedürü (Ectopic pregnancy: Surgical treatment UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)**

### **13.3.7.Cerrahi Tedavi Takibi ve Persiste Ektopik Gebelik**

Persiste ektopik gebelik insidansı vaka serilerinde %4-15 arasında değişmektedir(12). Persiste ektopik gebelik riski, cerrahi tedavinin tekniğine göre değişir ve salpenjektomide salpingostomiye göre, L/T'de L/S'ye göre daha nadir görülür.

Salpingostomi geçiren hastalarda, serum  $\beta$ -hCG değerleri negatifleşene kadar haftalık takip edilir. Bir çalışmada(N=147) salpingostomi yapılan hastalarda, post-operatif 1.günde serum  $\beta$ -hCG değerlerinin pre-operatif değerlere göre %50'den fazla azaldığı bulunmuştur(373). Post-operatif 1.günde serum  $\beta$ -hCG değerleri %76'dan fazla düşenlerde persiste ektopik gebelik saptanmamıştır.

Cerrahın gebelik ürünlerini tamamen çıkardığından emin olamadığı hastalara, hemen cerrahi sonrasında tek doz profilaktik MTX verilmesi önerilmektedir(374). Salpenjektomi yapılan hastalarda ise, eğer patoloji tubal gebeliği doğrularsa, pek çok

cerrah post-operatif dönemde serum  $\beta$ -hCG değerini kontrol etmez, bazıları da seviyedeki büyük düşüşü görmek için tek değer isteyebilir.

Eğer serum  $\beta$ -hCG değerleri her ölçümde azalmaz veya mümkün olan dönemde sıfırlanmazsa MTX ile tedavi edilir.

### **13.3.8.Cerrahi Tedavi Fertilité Sonuçları**

Gözlemsel çalışmalardaki farklı hasta popülasyonlarının, farklı gözlem süreleri sonunda elde edilen verilerine göre, ektopik gebelik öyküsü olan kadınlarda intrauterin gebelik oranları %38-89 olarak bulunmuştur(12).

Tekrarlayan ektopik gebelik insidansı yaklaşık %15(%4-28)'tir(12). 2 randomize çalışmada salpingostomi ve salpenjektomi sonrası ektopik gebelik oranları benzer bulunmuştur(364,365). MTX tedavisi sonrası rekürren ektopik gebelik oranları %10.2-18.7 arasında değişmektedir(360,376). Bu farklılık fallop tüplerinin değişik durumuna bağlı olabilir. 2 ektopik gebelik sonrası rekürrens riski %30'a yükselmektedir(13).

Prospektif bir çalışmada, ektopik gebeliği sırasında intrauterin kontrasepsiyon kullanmayan ve sonunda gebe kalmayı başarmış 328 hasta takip edilmiş(375). 12 ay sonraki kümülatif oranlara bakılırsa, gebelik oranı %66, intrauterin gebelik oranı %56, ektopik gebelik oranı %13, canlı doğum oranı ise %31 imiş. Yaşı 35'in üzerinde olanlarda, infertilite öyküsü ve tubal hasar öyküsü olanlarda reproduktif performans düşük bulunmuştur.

Tubal gebelik sonrası pek çok faktör fertilitéyi etkiler. Önceki infertilite öyküsü, ilerideki fertilitéyi tahmin etmede en önemli faktördür(376). Bilinen infertilite öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre ektopik gebelik sonrası gebelik oranları 1/4'tür(377).

Önceki tubal hasar varlığında gebelik oranları %42 iken, normal görünümlü tubaya sahip kontrollerde %79 olarak raporlanmıştır(378). İpsilateral periadneksiyal adhezyonlar da tubanın kötü durumunu yansıtır(379).

Ektopik gebeliği esnasında RİA kullanan hastaların, ilerideki fertilité için daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. RİA kullanan 23 hastanın hiçbirinde 2 yıl içinde ektopik gebelik rekürrensi görülmezken, 305 kullanmayan hastanın %28'inde rekürrens görülmüştür(380).

Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisi sonrası spontan gebeliklerin hemen hepsi(%93) 18 ay içerisinde meydana gelmiştir(381). Eğer hastalarda, ilk 12-18 ay içerisinde spontan gebelik oluşmazsa veya kontralateral tubası yok veya hasarlı ise IVF için yönlendirmek uygundur.

Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisi sonrası, konsepsiyon için optimal intervaller ilgili veri yoktur. Pratikte hastalara, takip eden menstrüel periyotta gebelik için çalışmaları önerilmektedir.

### **13.3.9.Cerrahi Tedavi ile Medikal Tedavinin Karşılaştırılması**

Ektopik gebeliklerin yaklaşık %35'i medikal tedavi için uygun adaylardır(308). Bu hastalarda sistemik MTX tedavisi, laparoskopik salpingostomi kadar etkili ve sonrasında tubal patens ve intrauterin gebelik başarı oranları da benzerdir(363). Cerrahi tedaviye nazaran MTX tedavisinde advers etkiler daha çok olsa da, MTX protokolüne (çoklu doz yerine tek/değişken doz) bağlı olarak bu durum iyileştirilebilir. Medikal tedavi maliyeti de, cerrahiye göre daha düşük bulunmuştur(311).

Hem medikal hem de cerrahi tedavi için uygun aday olan hastalar, her iki tedavinin riskleri, yararları, sonuçları ve monitörizasyon gereklilikleri hakkında ayrıntılı bilgilendirildikten sonra, hasta tercihinine göre tedavi yönlendirilmelidir. Cerrahi tedavide olduğu gibi medikal tedavide de bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır.

MTX ile laparoskopik salpingostomiye karşılaştıran randomize çalışmaların sistematik bir derlemesinde, majör bulgular(363):

- IM MTX(tek veya çok doz) ve salpingostomi sonrası benzer başarı oranları elde edilmiştir(MTX için %82-95, salpingostomi için %80-92). MTX'in transvajinal enjeksiyonu salpingostomiye göre belirgin olarak daha az etkili bulunmuştur.
- Yan etkiler ve komplikasyonlar sistemik MTX grubunda daha sık (%12'ye %60) bulunsa da, bu çalışmalar nadir perioperatif komplikasyonları saptamak için muhtemelen yeterli güce sahip değillermiş.

- Fiziksel ve fizyolojik fonksiyon tek doz MTX sonrası laparoskopik salpingostomiye kıyasla daha iyi iken, multidoz MTX protokolü sonrası fonksiyonel hasar cerrahi grubuna göre daha fazla saptanmıştır.
- Laparoskopik salpingostomi sonrası,  $\beta$ -hCG değerlerinin sıfırlanması daha hızlı olduğu için, tedavi sonrası monitörizasyon süresi de kısalmıştır.
- Tedavi sonrası tubal patens ve intrauterin gebelik oranları da benzer bulunmuştur.
- Rekürren ektopik gebelik riski, tedavi yaklaşımıyla değişmemiştir.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, gelişen blastokistin uterin kavite endometriyumu dışına, en sık da fallop tüplerine(%98) yerleşmesi ile gelişen jinekolojik bir acildir(3). Erken tanı ve konservatif tedavide belirgin ilerlemelere rağmen ektopik gebelik 1.trimester anne ölümlerinin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir(4).

Tekrarlayan ektopik gebelik insidansı %15(%4-28) (12), 2 ektopik gebelik sonrası tekrar ektopik gebelik olma ihtimali ise %30 olarak belirtilmiştir(13). Cerrahi ve medikal tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada, ektopik gebelik sonrası spontan gebeliği oluşan hastalar arasında tekrarlayan ektopik gebelik oranları; tek doz MTX sonrası %8, lineer salpingostomi sonrası ise %15.4 olarak bulunmuştur(3). Ektopik gebelik geçiren hastaların intrauterin bir gebelik elde etme ihtimali ise %38-89 aralığında raporlanmıştır(12).

MTX ile laparoskopik salpingostomiye karşılaştıran randomize çalışmaların sistematik bir derlemesinde, IM MTX(tek veya çok doz) ve salpingostomi sonrası benzer başarı oranları elde edilmiştir(MTX için %82-95, salpingostomi için %80-92). Tedavi sonrası tubal patens ve intrauterin gebelik oranları da benzer bulunmuştur(363).

Ektopik gebeliklerin yaklaşık %35'i medikal tedavi için uygun adaylardır(308). Sistemik MTX ve laparoskopik salpingostomi ektopik gebeliğin tedavisinde en sık kullanılan konservatif tedavi modaliteleridir. Hem medikal hem de cerrahi tedavi için uygun aday olan hastalar, her iki tedavinin riskleri, yararları, sonuçları ve monitörizasyon gereklilikleri hakkında ayrıntılı bilgilendirildikten sonra, hasta tercihinine göre tedavi yönlendirilmelidir.

Bu çalışmanın amacı, tubal ektopik gebelik tedavisinde sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> IM MTX veya laparoskopik salpingostomi tedavileri uygulanan hastalardan, retrospektif olarak hem medikal hem de cerrahi tedavi için uygun aday olanların seçilerek, bu homojen hasta grubunda tedavi sonrası tubal patens değerlendirilmesidir.

## MATERYAL-METOT

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2013-Eylül 2014 tarihleri arasında TVUSG ile konfirme unruptüre tubal ektopik gebelik nedeniyle sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> IM MTX veya laparoskopik salpingostomi tedavi modalitelerinden biri ile tedavi edilen ve fertilitate istemi olan 30 olgu dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bu hastaların tedavi protokolleri aynıydı. Sistemik tek doz MTX protokolünde, hastalara 1.gün 50mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX uygulandıktan sonra, 4.ve 7.gün serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonları ölçülmüştür. 4.gün ile 7.gün arasındaki  $\beta$ -hCG düşüşü %15'ten fazla ise tedavi başarılı olarak kabul edilmiş ve  $\beta$ -hCG sıfırlanana kadar haftalık  $\beta$ -hCG ölçümlerine devam edilmiştir. Eğer düşüş %15'ten az ise, 2.doz 50mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX yapılmış ve yine 4.ve 7.gün serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonları ölçülerek takip edilmiştir. Laparoskopik salpingostomi prosedüründe ise, tubaya antimezenterik kenarı boyunca yaklaşık 10mm'lik longitudinal insizyon yapılarak, yüksek basınçlı hidrodiseksiyon ve grasper forceps ile nazik künt diseksiyon kombinasyonu kullanılarak ektopik odak eksize edilip, bipolar yardımıyla kanama kontrolü sağlandıktan ve kromopertubasyon ile tubal patens değerlendirildikten sonra tubal kesi suture edilmeden bırakılarak operasyon sonlandırılmıştır.

### Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Ultrason ile konfirme edilmiş unruptüre tubal ektopik gebelik nedenli laparoskopik salpingostomi veya sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> IM MTX ile tedavi edilmiş olması,
- 2) Tedavi edilen hastaların:
  1. Yaş aralığının 18-35 olması,
  2. Hemodinamik açıdan stabil olması,
  3. Eşlik eden intrauterin gebeliklerinin olmaması,
  4. Ektopik kese çapının <4 cm olması ve fetal kalp atımı olmaması,
  5. Serum  $\beta$ -hCG <5000mIU/ml ve  $\beta$ -hCG >200mIU/ml olması,
- 3) Fertilitate ve tubal patens değerlendirmesi istemlerinin olması ve tedavi bitiminden itibaren en az 3 ay geçmiş olmasıdır.

### **Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:**

- 1) Hemodinamik instabilite olması,
- 2) Rüptüre ektopik gebelik olması,
- 3) Non tubal ektopik gebelik olması,
- 4) Ultrason ile yerleşimi bilinmeyen ektopik gebelik olması,
- 5) Serum  $\beta$ -hCG>5000mIU/ml olması veya  $\beta$ -hCG<200mIU/ml olup seviyelerinin düşmesi
- 6) Tekrarlayan ektopik gebelik olması
- 7) Geçirilmiş pelvik cerrahi(sezaryen ve unrüptüre appendektomi dışında) veya P H  yk s  olması
- 8) Ektopik gebelik kesesinin >4 cm olması ve/veya içerisinde fetal kalp atımının olması

Unrüptüre tubal ektopik gebelik nedeniyle laparoskopik salpingostomi veya sistemik tek doz 50 mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX ile tedavi edilen olgulardan araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, fertilit  istemi olup, tubal açıklık değerlendirmesi talep eden hastalar tedavi bitiminden en az 3 ay sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara, adet bitiminden itibaren 5-7. gün içerisinde standart protokol HSG ekildi. Tüm hastalar, işlem öncesi muayene edilerek aktif vajinal, servikal, pelvik enfeksiyonu olup olmadığı değerlendirildi. İşlem  ncesi serum  $\beta$ -hCG değerlerinin negatif olduğu teyit edildi. Kontrast madde allerjisi sorgulandı. İşlem için engel durumu olmayan hastalara pelvik enfeksiyonu önlemek ve ağrıyı azaltmak amacı ile, işlemden 2 gün önce doksisisiklin tablet 2x1 oral yol ile başlandı. Hastaların işlemden 1 saat önce non-steroidal anti-inflamatuar 1 ağrı kesici tablet ve spazmolitik tablet alması sağlandı.

HSG işlemi hastalara ayaktan prosedür olarak uygulandı. Hasta semi-litotomi pozisyonunda hazırlanarak vajene müdahale spekulumu yerleştirildi. Vajen batikon ile temizlendikten sonra, anterior veya posterior serviks tek dişli ile tutuldu. Rubin kanülü yerleştirildi. Sırası ile 2, 2 ve 2 cc kontrast madde verilerek uterin kavite ve tubal geçirgenlik değerlendirildi.

İnsidental olarak laparoskopik operasyon geçirecek ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara da bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldıktan sonra hastalara laparoskopi esnasında kromopertubasyon (metilen mavisi) yöntemiyle tubal patens değerlendirmesi yapıldı.

Sistemik tek doz 50 mg/m<sup>2</sup> IM MTX ile tedavi edilen 15 hasta ve laparoskopik salpingostomi yapılan 15 hastanın ipsilateral tubal patensleri kıyaslandı. Gruplar arasında laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz 50 mg/m<sup>2</sup> IM MTX tedavi etkinliği de retrospektif olarak değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 paket programında %95 güvenle yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Unrüptüre tubal ektopik gebelik nedeniyle laparoskopik salpingostomi yapılan 15 hasta ve sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX ile tedavi edilen 15 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular 18-35 yaş aralığında idi.

**Tablo 5: Tedavi gruplarına göre olguların yaş gruplarının dağılımı**

		MTX		L/S		TOTAL		p*
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Y	18-24	3	20.0	6	40.0	9	30.0	0.631
A	25-30	4	26.7	3	20.0	7	23.3	
ř	31-35	8	53.3	6	40.0	14	46.7	

\*Fisher's Exact test

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın totalde 14 tanesi(%46.7) 31-35 yaş aralığında, 9(%30)'u 18-24 yaş aralığında, 7(%23.3)'si ise 25-30 yaş aralığında idi. Yaş grupları açısından(18-24, 25-30, 31-35) tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.631).

**Tablo 6: Tedavi gruplarına göre olguların yaşlarının ortalama dağılımı**

	MTX	L/S	p*
YAş Ort.±SS, Median(Min.-Max.)	30.13±4.58, 31 (22-35)	27.47±6.22, 28 (19-35)	0.227

\*Mann Whitney U analizi

Tablo 6'da gösterildiği üzere sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX ile tedavi edilen 15 hastanın yaş ortalaması 30.13 iken, laparoskopik salpingostomi yapılan 15 hastanın yaş ortalaması ise 27.47 olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0.227).

**Tablo 7: Tedavi gruplarına göre olguların gravida(G), parite(P), abortus(A) ve tahliye küretaj(T) sayılarının ortalama dağılımı**

	MTX	L/S	p*
<b>G</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	2.33±1.05, 2 (1-4)	2.2±1.52, 1 (1-5)	0.515
<b>P</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	0.53±0.64, 0 (0-2)	0.47±0.74, 0 (0-2)	0.617
<b>A</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	0.67±0.72, 1 (0-2)	0.53±0.74, 0 (0-2)	0.549
<b>T</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	0.13±0.35, 0 (0-1)	0.13±0.52, 0 (0-2)	0.605

\*Mann Whitney U analizi

MTX ve L/S gruplarında sırasıyla ortalama G 2.33, 2.2; ortalama P 0.53, 0.47; ortalama A 0.67, 0.53 ve ortalama T 0.13, 0.13 olarak bulundu. Tedavi grupları arasında G, P, A, T ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı(p>0.05).

**Tablo 8: Tedavi gruplarına göre olguların operasyon öyküsü, RİA ve sigara kullanımlarının dağılımı**

	MTX		L/S		TOTAL		p*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>APPENDEKTOMİ</b>	2	13.3	-	-	2	6.7	0,109
<b>SEZARYEN</b>	-	-	3	20.0	3	10.0	
<b>RİA</b>	3	20.0	-	-	3	10.0	0.224
<b>SİGARA</b>	2	13.3	7	46.7	9	30.0	0.109

\*Fisher's Exact test

Çalışma grubundaki 30 ektopik gebelik hastasının 5'inde(%16.7) geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttu. Bunların 2'si appendektomi, 3'ü sezaryen idi. Hastaların 3'ünde(%10) RİA kullanımı, 9'unda(%30) ise sigara kullanımı mevcuttu. Bu özelliklerin tedavi gruplarına göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0.05).

**Tablo 9: Tedavi gruplarına göre olguların kan gruplarının dağılımı**

	MTX		L/S		TOTAL		p*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>A Rh -</b>	-	-	1	6.7	1	3.3	0.130
<b>A Rh +</b>	3	20.0	7	46.7	10	33.3	
<b>AB Rh+</b>	3	20.0	3	20.0	6	20.0	
<b>B Rh +</b>	1	6.7	2	13.3	3	10.0	
<b>0 Rh +</b>	7	46.7	1	6.7	8	26.7	
<b>0 Rh -</b>	1	6.7	1	6.7	2	6.7	

\*Fisher's Exact test

Kan gruplarının tedavi gruplarına göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0.05).

**Tablo 10: Tedavi gruplarına göre olguların tanı anındaki Hb,  $\beta$ -hCG değerleri, adet rötari süreleri, USG'lerindeki ektopik odak ve gebelik kesesi çapları ve tedavi sonrası  $\beta$ -hCG persistans sürelerinin ortalama dağılımı**

	MTX	L/S	p*
<b>Hb (g/dl)</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	11.39±1.53, 11.6 (8.9-13.2)	11.11±1.52, 11 (8.4-13.4)	0.618
<b><math>\beta</math>-hCG (mIU/ml)</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	2047.73±1764.95, 1195 (220-4950)	3503.67±1520.03, 4254 (391-4970)	<b>0.024</b>
<b>ADET RÖTARI(gün)</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	46.13±5.88, 46 (35-56)	44.6±6.2, 45 (36-56)	0.454
<b>EKTOPIK ODAK ÇAPI(mm)</b> Ort.±SS, Median(Min.-Max.)	15.16±5.48, 15 (6-24)	17.41±4.63, 18.4 (10-25)	0.372
<b>GEBELİK KESESİ ÇAPI(mm)</b> Ort.±SS, Median(Min.-Max.)	4.46±3.79, 3.8 (0-13.9)	6.51±3.38, 5.8 (2.5-15.4)	0.056
<b><math>\beta</math>-hCG PERSİSTANSI(gün)</b> Ort.±SS, Median (Min.-Max.)	23.87±8.59, 24 (10-43)	13.53±3.74, 12 (10-23)	<b>0.001</b>

\*Mann Whitney U analizi

MTX grubundaki hastaların tanı anında ortalama Hb değeri 11.39g/dl iken, L/S grubunda ise 11.11g/dl idi ve anlamlı fark yoktu. Tanı sırasında ortalama  $\beta$ -hCG değerleri MTX grubunda 2047.73mIU/ml iken, L/S grubunda 3503.67mIU/ml olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.024$ ). MTX grubunda tanı sırasında ortalama adet rötari 46.13gün iken, L/S grubunda 44.6gün idi ve anlamlı fark yoktu. Tanı sırasında MTX grubunda USG’de ortalama ektopik odak çapı 15.16mm ve gebelik kesesi çapı 4.46mm iken; L/S grubunda ise USG’de ortalama ektopik odak çapı 17.41mm ve gebelik kesesi çapı 6.51mm idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası MTX grubunda  $\beta$ -hCG persistansı 23.87gün iken, L/S grubunda ise 13.53gün olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.001$ ).

**Tablo 11: Olguların tedavi gruplarına göre tanı anında USG’de yolk sac ve crown-rump length(CRL) varlığının,  $\beta$ -hCG değer aralığının ve tedavi başarısının dağılımı**

		MTX		L/S		TOTAL		p*
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>USG YOLK SAC</b>		3	20.0	4	26.7	7	23.3	1.000
<b>USG CRL</b>		1	6.7	3	20.0	4	13.3	0.598
<b><math>\beta</math>-hCG (mIU/ml)</b>	200-999	7	46.7	1	6.7	8	26.7	<b>0.020</b>
	1000-1999	2	13.3	1	6.7	3	10.0	
	2000-4999	6	40.0	13	86.7	19	63.3	
<b>TEDAVİ BAŞARISI</b>		10	66.7	15	100.0	25	83.3	<b>0.042</b>

\*Fisher’s Exact test

Hastaların tanı anında yapılan USG’lerinde 7 hastada(%23.3) yolk sac, 4 hastada(%13.3) ise CRL saptandı ve bunların tedavi gruplarına göre dağılımı açısından anlamlı fark görülmedi. Hastaların hiçbirinin USG’sinde fetal kalp atımı veya batın içerisinde serbest sıvı izlenmedi. Hastaların tanı anında totalde(N=30) 19’unun(%63.3)  $\beta$ -hCG değeri 2000-4999mIU/ml aralığında idi. MTX grubundaki hastaların 7’sinin(%46.7)  $\beta$ -hCG değeri 200-999mIU/ml aralığında iken,

6'sınınkı(%40) 2000-4999mIU/ml aralığındaydı. L/S grubunda ise hastaların 13'ünün(%86.7)  $\beta$ -hCG değeri 2000-4999mIU/ml aralığındaydı. Hastaların  $\beta$ -hCG değer aralıklarına göre dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.020$ ). L/S grubundaki 15 hastanın tamamında(%100) tedavi başarılı olurken, MTX grubundaki 15 hastanın 10 tanesinde(%66.7) tedavi başarılı oldu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.042$ ). MTX grubundaki 5 hastaya 2.doz MTX gerekti ve 2.dozdan sonra tüm hastalarda başarı elde edildi.

**Tablo 12: Olguların 2. Doz MTX gereğine göre tanı anındaki Hb,  $\beta$ -hCG değerleri, adet rötari süreleri, USG'de ektopik odak ve gebelik kesesi çapları ve tedavi sonrası  $\beta$ -hCG persistans sürelerinin ortalama dağılımı**

	<b>2. DOZ MTX GEREĞİ</b>		<b>p*</b>
	Var (N=5)	Yok (N=10)	
<b>Hb(g/dl)</b> Ort. $\pm$ SS, Median (Min.-Max.)	10.46 $\pm$ 1.67, 9.7 (8.9-13.2)	11.86 $\pm$ 1.3, 12.1 (9.2-13.2)	0.140
<b><math>\beta</math>-hCG (mIU/ml)</b> Ort. $\pm$ SS, Median (Min.-Max.)	3430 $\pm$ 1858.2, 4.335 (779-4.950)	1356.6 $\pm$ 1311.02, 879 (220-3.891)	<b>0.032</b>
<b>ADET RÖTARI(gün)</b> Ort. $\pm$ SS, Median (Min.-Max.)	49.2 $\pm$ 5.4, 50 (40-54)	44.6 $\pm$ 5.74, 45 (35-56)	0.109
<b>EKTOPIK ODAK ÇAPI(mm)</b> Ort. $\pm$ SS, Median (Min.-Max.)	14.8 $\pm$ 2.17, 14 (13-18)	15.34 $\pm$ 6.68, 15.5 (6-24)	0.623
<b>GEBELİK KESESİ ÇAPI (mm)</b> Ort. $\pm$ SS, Median (Min.-Max.)	3.76 $\pm$ 1.4, 3.5 (2.7-6.1)	4.81 $\pm$ 4.59, 4.55 (0-13.9)	0.806
<b><math>\beta</math>-hCG PERSİSTANSI(gün)</b> Ort. $\pm$ SS, Median (Min.-Max.)	31.6 $\pm$ 8.14, 32 (22-43)	20 $\pm$ 5.96, 21.5 (10-27)	<b>0.017</b>

\*Mann Whitney U analizi

MTX grubunda tek doz MTX ile başarı elde edilen hastaların tanı anındaki ortalama Hb değeri 11.86g/dl iken, 2.doz MTX gerekenlerde ise 10.46g/dl idi ve anlamlı fark yoktu. Tanı sırasında ortalama  $\beta$ -hCG değerleri, tek doz MTX grubunda

1356.6mIU/ml iken, 2.doz MTX gereken grupta 3430mIU/ml olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.032$ ). Tek doz MTX ile başarı elde edilen grupta tanı sırasında ortalama adet rötarı 44.6 gün iken, 2.doz MTX gereken grupta 49.2 gün idi ve anlamlı fark yoktu. Tanı sırasında tek doz MTX grubunda ortalama USG'de ektopik odak çapı 15.34mm ve gebelik kesesi çapı 4.81mm iken; 2.doz MTX gereken grupta ise ortalama USG'de ektopik odak çapı 14.8mm ve gebelik kesesi çapı 3.76mm idi ve anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrası tek doz MTX ile başarı elde edilen grupta  $\beta$ -hCG persistansı 20gün iken, 2.doz MTX gereken grupta ise 31.6gün olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.017$ ).

**Tablo 13: Olguların 2.doz MTX gereğine göre tanı anında USG'de yolk sac ve CRL varlığının dağılımı**

	2. DOZ MTX GEREĞİ		TOTAL	p*			
	Var(N=5)				Yok(N=10)		
	N	(%)	N		(%)	N	(%)
<b>USG YOLK SAC</b>	2	40.0	1	10.0	3	20.0	0.242
<b>USG CRL</b>	-	-	1	10.0	1	6.7	1.000

\*Fisher's Exact test

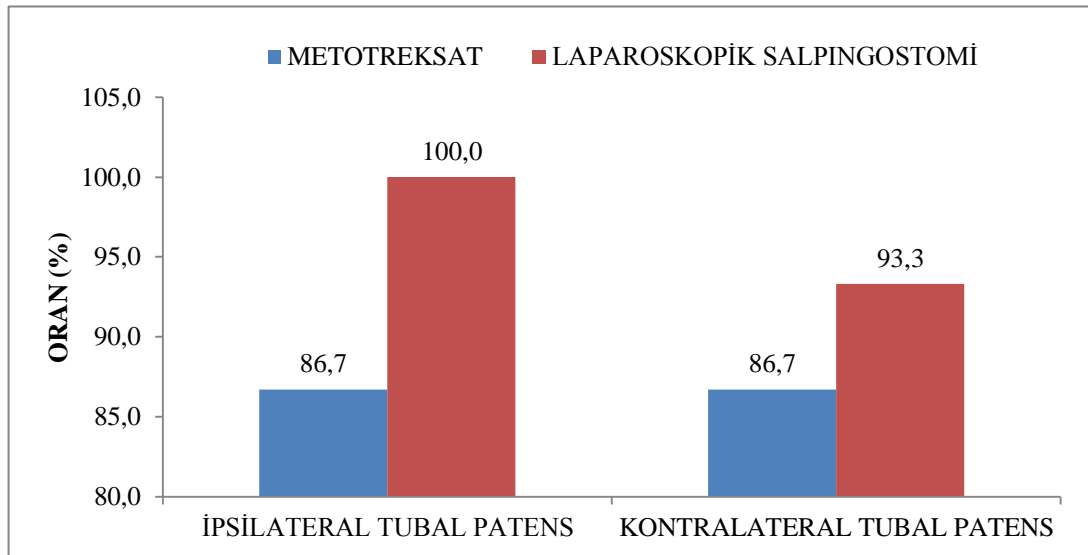
MTX grubunda, tek doz MTX ile başarı elde edilen hastaların tanı anında yapılan USG'lerinde 1 hastada yolk sac ve 1 hastada CRL saptanırken, 2.doz MTX gereken grupta 2 hastada yolk sac saptandı, hiçbir hastada CRL saptanmadı. Tek doz MTX ile başarı elde edilen ve 2.doz MTX gereken gruplar arasında USG'de yolk sac ve CRL varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 14: Olguların ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının tedavi gruplarına göre dağılımı**

	MTX		L/S		TOTAL		p*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>İPSİLATERAL TUBAL PATENS</b>	13	86.7	15	100.0	28	93.3	0.483
<b>KONTRALATERAL TUBAL PATENS</b>	13	86.7	14	93.3	27	90.0	1.000

\*Fisher's Exact test

Olguların 2 tanesinde tubal patens değerlendirmesi insidental L/S esnasında yapılırken, diğer hepsine HSG çekildi. L/S ile tubal patens değerlendirilmesi yapılan hastaların her ikisi de MTX ile tedavi edilen gruptaydı. MTX ile tedavi edilen hastaların 13'ünde (%86.7) ipsilateral tubal patens saptanırken, L/S ile tedavi edilen hastaların tamamında(%100) ipsilateral tubal patens saptandı. Kontralateral tubal patens ise MTX grubunda 13(%86.7) hastada, L/S grubunda ise 14(%93.3) hastada mevcuttu. Tedavi modalitesine göre gruplar arasında ipsilateral veya kontralateral tubal patens açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0.05).



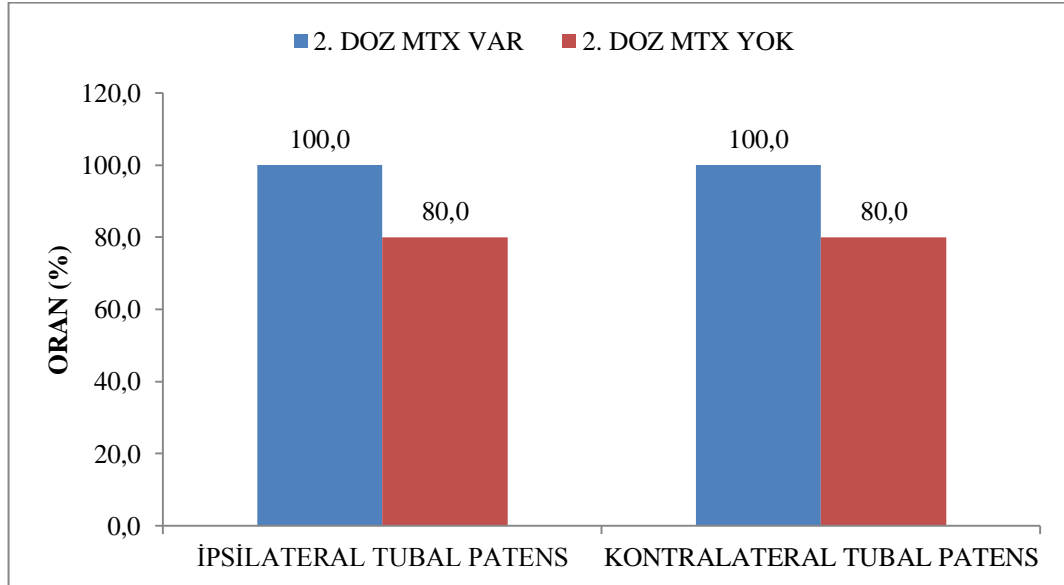
**Şekil 8. Olguların ipsilateral ve kontralateral tubal patenslerinin tedavi gruplarına göre dağılımını gösteren grafik**

**Tablo 15: MTX grubundaki olguların 2.doz MTX gereğine göre ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının dağılımı**

	2. DOZ MTX GEREĞİ				TOTAL		p*
	Var(N=5)		Yok(N=10)				
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>İPSİLATERAL TUBAL PATENS</b>	5	100.0	8	80.0	13	86.7	0.524
<b>KONTRALATERAL TUBAL PATENS</b>	5	100.0	8	80.0	13	86.7	0.524

\*Fisher's Exact test

MTX grubundaki hastaların totalde 13 tanesinde(%86.7) ipsilateral ve kontralateral tubal patens saptandı. Tek doz MTX ile başarı sağlanan 10 hastanın 8'inde bilateral tubal patens mevcutken, 2.doz MTX gereken 5 hastanın tamamında bilateral tubal patens saptandı. 2.doz MTX gerekliliği olan ve olmayan gruplar arasında tubal patens açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0.05).



**Şekil 9. MTX grubundaki olguların 2.doz MTX gereğine göre ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının dağılımını gösteren grafik**



**Tablo 16: MTX ve L/S tedavi gruplarında, tanı anındaki  $\beta$ -hCG değeri, USG’de ektopik odak ve gebelik kesesi çapı, yolk sac ve CRL varlığı ve tedavi başarısı ile ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığının korelasyonu**

		İPSİLATERAL TUBAL PATENS		KONTRALATERAL TUBAL PATENS	
		r	p*	r	p*
<b>MTX</b>	$\beta$ -hCG DEĞERİ	0.333	0.420	0.333	0.420
	EKTOPIK ODAK ÇAPI	0.012	0.967	-0.155	0.582
	GEBELİK KESESİ ÇAPI	-0.267	0.337	-0.213	0.446
	YOLK SAC VARLIĞI	0.196	0.484	0.196	0.484
	CRL VARLIĞI	0.105	0.710	0.105	0.710
	TEDAVİ BAŞARISI	-0.277	0.317	-0.277	0.317
<b>L/S</b>	$\beta$ -hCG DEĞERİ	-	-	-0.077	0.794
	EKTOPIK ODAK ÇAPI	-	-	0.300	0.278
	GEBELİK KESESİ ÇAPI	-	-	0.312	0.257
	YOLK SAC VARLIĞI	-	-	0.161	0.566
	CRL VARLIĞI	-	-	0.134	0.635
	TEDAVİ BAŞARISI	-	-	-	-

\*Pearson ve Spearman korelasyon analizi

Sistemik MTX ve laparoskopik salpingostomi tedavi gruplarında, tanı anındaki  $\beta$ -hCG değeri, USG’de ektopik odak çapı, gebelik kesesi çapı, yolk sac ve CRL varlığı ve tedavi başarısı ile ipsilateral ve kontralateral tubal patens varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı( $p>0,05$ ).

**Tablo 17: Tedavi gruplarında ipsilateral tubal patense göre  $\beta$ -hCG değer aralığı dağılımı**

	$\beta$ -hCG DEğER ARALIğI		İPSİLATERAL TUBAL PATENS				TOTAL		p*
			Yok		Var		N	(%)	
			N	(%)	N	(%)			
<b>MTX</b>	$\beta$ -hCG (mIU/ml)	200-999	-	-	7	53.8	7	46.7	0.119
		1000-1999	1	50	1	7.7	2	13.3	
		2000-4999	1	50	5	38.5	6	40	
	<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>13.3</b>	<b>13</b>	<b>86.7</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	
<b>L/S</b>	$\beta$ -hCG (mIU/ml)	200-999	-	-	1	6.7	1	6.7	-
		1000-1999	-	-	1	6.7	1	6.7	
		2000-4999	-	-	13	86.7	13	86.7	
	<b>Total</b>		-	-	<b>15</b>	<b>100.0</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	

\*Fisher's Exact test

Laparoskopik salpingostomi ile tedavi edilen hastaların 13'ünün  $\beta$ -hCG değeri 2000-4999mIU/ml aralığında idi ve grubun tamamında ipsilateral tubal patens saptandı. MTX tedavi grubunda ise, ipsilateral tubal patens saptanan hastaların 7'sinin(%53.8)  $\beta$ -hCG değeri 200-999mIU/ml aralığında iken, 1'inin(%7.7) 1000-1999mIU/ml aralığında, 5'inin(%38.5) 2000-4999mIU/ml aralığında idi. MTX tedavi grubunda ipsilateral tubal patens saptanmayan 2 hastadan 1'inin  $\beta$ -hCG değeri 1000-1999mIU/ml aralığında iken, diğerininiki 2000-4999mIU/ml aralığında idi. Tedavi gruplarında,  $\beta$ -hCG değer aralıklarına göre ipsilateral tubal patens açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 18:Tedavi gruplarında kontralateral tubal patense göre  $\beta$ -hCG değer aralığı dağılımı**

	$\beta$ -hCG DEĞER ARALIĞI		KONTRALATERAL TUBAL PATENS				TOTAL		p*
			Yok		Var		N	(%)	
			N	(%)	N	(%)			
<b>MTX</b>	$\beta$ -hCG (mIU/ml)	200-999	-	-	7	53.8	7	46.7	0.126
		1000-1999	1	50	1	7.7	2	13.3	
		2000-4999	1	50	5	38.5	6	40	
	Total	2	13.3	13	86.7	15	100		
<b>L/S</b>	$\beta$ -hCG (mIU/ml)	200-999	-	-	1	7.1	1	6.7	1.000
		1000-1999	-	-	1	7.1	1	6.7	
		2000-4999	1	100	12	85.7	13	86.7	
	Total	1	6.7	14	93.3	15	100		

\*Fisher's Exact test

Laparoskopik salpingostomi ile tedavi edilen ve kontralateral tubal patens saptanan 14 hastanın 12'sinin(%85.7)  $\beta$ -hCG değeri 2000-4999mIU/ml aralığında, 1'er tanesinin(%7.1) 1000-1999mIU/ml ve 200-999mIU/ml aralığında idi. Laparoskopik salpingostomi ile tedavi edilen ve kontralateral tubal patens saptanmayan tek hastanın  $\beta$ -hCG değeri 2000-4999mIU/ml aralığındaydı. MTX tedavi grubunda ise, kontralateral tubal patens saptanan 13 hastanın 7'sinin(%53.8)  $\beta$ -hCG değeri 200-999 mIU/ml aralığında iken, 1'inin (%7.7) 1000-1999mIU/ml aralığında, 5'inin(%38.5) 2000-4999mIU/ml aralığında idi. MTX tedavi grubunda kontralateral tubal patens saptanmayan 2 hastadan 1'inin  $\beta$ -hCG değeri 1000-1999mIU/ml aralığında iken, diğerininki 2000-4999mIU/ml aralığında idi. Tedavi gruplarında,  $\beta$ -hCG değer aralıklarına göre kontralateral tubal patens açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

## TARTIŞMA

Ektopik gebeliğin tedavisinde ilk zamanlarda radikal cerrahi yöntemler kullanılmakta iken, serumda kantitatif  $\beta$ -hCG bakılması, rezolüsyonu yüksek USG cihazlarının ve 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 çok fertilitte koruyucu tekniklere doğru yönelmiştir.

TVUSG ile konfirme edilmiş unruptüre tubal ektopik gebelik nedeniyle laparoskopik salpingostomi veya sistemik tek doz  $50\text{mg}/\text{m}^2$  dozunda IM MTX ile tedavi edilen hastalar arasından seçilen olguların; 18-35 yaş aralığında olması, hemodinamik açıdan stabil olması, ektopik kesesinin çapının  $<4$  cm olması, fetal kalp atımı olmaması, serum  $\beta$ -hCG değerinin 200-5000 mIU/ml aralığında olması ve fertilitte isteminin olmasına dikkat edilerek yaratılan homojen grupta, bu konservatif tedavi modalitelerinin tubal patens üzerine olan etkisi karşılaştırılmak istenmiştir.

Çalışmaya laparoskopik salpingostomi veya sistemik tek doz  $50\text{mg}/\text{m}^2$  dozunda IM MTX ile tedavi edilen 15'er hasta dahil edilerek tedavi üzerinden en az 3 ay geçtikten sonra hastaların tubal patensleri HSG ile(28 hasta) veya insidental laparoskopi esnasındaki kromopertubasyon ile(2 hasta) değerlendirilmiştir.

Tanı sırasında ortalama adet rötarı, USG'de ektopik odak ve gebelik kesesi çapı, yolk sac ve CRL varlığı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak tanı sırasındaki ortalama  $\beta$ -hCG değeri MTX grubunda (2047.73mIU/ml), L/S grubuna göre (3503.67 mIU/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. L/S grubundaki 15 hastanın tamamında(%100) tedavi başarılı olurken, MTX grubundaki 15 hastanın 10'unda(%66.7) tek doz ile, kalan 5 hastada(%33.3) ise yapılan 2.doz MTX ile tedavi başarılı olmuştur.

Sowter MC ve ark.(382) TVUSG ile konfirme unruptüre tubal ektopik gebeliklerde (serum  $\beta$ -hCG  $<5000\text{mIU}/\text{ml}$  ve tubal gebelik $<3.5\text{cm}$ ) tek doz  $50\text{mg}/\text{m}^2$  IM MTX veya laparoskopik salpingostomi ile tedavi ettikleri hastaları karşılaştırmışlardır. MTX uyguladıkları hasta grubunda tek doz ile %65 hastada, 2.doz ile ek %15 hastada başarı elde etmişlerdir. Kalan MTX grubu hastalarından bazılarında 3. veya 4.doz MTX ile başarılı olunurken, bazılarında ise cerrahi tedavi

gerekmıştır. Laparoskopik salpingostomi grubunda ise %93 hastada başarı elde edilmiştir. Bu veriler çalışmamızda bulunan başarı oranlarıyla benzer görünmektedir.

Sistemik tek doz MTX ve laparoskopik salpingostomiye karşılaştırılan 4 çalışmanın metaanalizinde ise, tek doz sistemik MTX laparoskopik salpingostomiye göre belirgin olarak daha az başarılı bulunmuştur. MTX grubuna yapılan ek dozlar ile başarı oranı artmış ve L/S grubuyla arasındaki fark ortadan kalkmıştır(310).

Çalışmamızda tedavi sonrası  $\beta$ -hCG persistansı -başlangıç  $\beta$ -hCG değerleri belirgin olarak daha yüksek olmasına rağmen- MTX grubunda (23.87gün), L/S grubuna göre (13.53gün) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ki bu veri de literatürle uyumlu idi(347,382).

Tek doz MTX grubunun ortalama  $\beta$ -hCG değeri (1356.6mIU/ml iken), 2.doz MTX gereken gruba (3430mIU/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Tedavi sonrası  $\beta$ -hCG persistansı da, tek doz MTX grubunda (20gün), 2.doz MTX gereken gruba göre (31.6gün) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ki bu veri de literatürle uyumlu idi(382).

Çalışmamızda ipsilateral tubal patens MTX grubunda %86.7 iken, L/S grubunda %100 olarak saptandı. Kontralateral tubal patens ise MTX grubunda %86.7, L/S grubunda ise %93.3 bulundu. L/S grubunda tubal patens oranları daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi. MTX grubunda tubal obstrüksiyon gösteren hastaların 2.doz MTX gereken grupta olmaması dikkat çekiciydi.

Sowter MC ve ark.(382) tek doz  $50\text{mg}/\text{m}^2$  MTX uyguladıkları hasta grubu(8/13-%62) ile laparoskopik salpingostomi(5/9-%55) uyguladıkları hastalar arasında tubal geçirgenlik açısından fark saptamamışlardır. Fakat tedavinin diğer parametrelerini göz önünde bulundurarak (ek doz gereksinimi, devam eden vajinal kanama, tedavi süresi vb.) laparoskopik salpingostomi prosedürünün daha efektif olduğunu öne sürmüşlerdir. Benzer hasta popülasyonları üzerinde çalışılmış olsa da, ipsilateral tubal patens oranları (MTX grubunda %62 ve L/S grubunda %55) çalışmamızdaki tubal patens oranlarına göre(MTX grubunda %86.7 ve L/S grubunda %100) oldukça düşük bulunmuştur.

Hajenius PJ ve ark. (383) ise laparoskopik olarak konfirme edilmiş unrüptüre tubal ektopik gebelik hastalarını laparoskopik salpingostomi veya multiple sabit doz

MTX ile tedavi ettikten 3 ay sonra HSG ile tubal geçirgenliği değerlendirmişlerdir. Laparoskopik salpingostomi ile tedavi edilen 35 hastanın 23'ünde(%66), multiple sabit doz MTX ile tedavi edilen 37 hastanın 23'ünde(%62) ipsilateral tubal patens saptamışlar ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını raporlamışlardır. Yine bu çalışmadaki tubal patens oranları da, çalışmamızdaki oranlara göre belirgin düşük olarak saptanmıştır. Bunun nedeni, Hajenius PJ ve ark. çalışmasındaki tüm hastaların L/S ile konfirme edilmiş olduğu için 19.500 IU/ml'ye kadar  $\beta$ -hCG değerleri olması, multipl sabit doz MTX ile tedavi edilmeleri ve bilinen tubal patolojisi(geçirilmiş ektopik gebelik, geçirilmiş tubal cerrahi, PİH öyküsü ve HSG veya L/S ile kanıtlanmış tubal patoloji) olan hastaların da dahil edilmiş olması olabilir.

Guven ES ve ark.(384) ektopik gebelik nedeni ile tek doz veya multiple doz MTX uygulanan hastalarda MTX'in tubal geçirgenlik üzerine etkisini incelemiştir. Multiple doz MTX tedavisi alanlarda ipsilateral tubal obstrüksiyon gelişimi daha fazla saptanırken, kontralateral tubal obstrüksiyon anlamlı fark göstermemiştir. Guven ES ve ark. tek doz IM MTX uygulanan hastalarda ipsilateral tubal geçirgenlik oranını %83.9 olarak saptarken, multiple doz uygulanan hastalarda, %56.7 olarak bulmuşlardır. Bu oranlardan multipl doz MTX uygulanan hastaların ipsilateral tubal patens oranı(%56.7), Hajenius PJ ve ark.nın çalışmasındaki multipl sabit doz MTX uygulanan hastaların oranlarıyla(%62) uyumludur. Tek doz MTX uygulanan hastaların ipsilateral tubal patens oranları (%83.9) ise bizim çalışmamızdaki tek doz MTX uygulanan hastaların tubal patens oranlarıyla(%86.7) uyumludur.

Ayrıca Guven ES ve ark.(384) çalışmasında, yaş, gravida, parite,  $\beta$ -hCG seviyesi, adneksiyal kitle boyutu ve MTX rejiminin tubal patens üzerindeki etkisi incelenmiş, sadece MTX rejiminin ipsilateral tubal obstrüksiyon üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür. Bu veri de, çalışmalardaki MTX rejimine göre değişen tubal patens oranlarını doğrular niteliktedir.

Colacurci N ve ark.(109) laparoskopik salpingostomi uyguladıkları hasta grubunu başlangıçtaki  $\beta$ -hCG seviyelerine göre 10.000mIU/ml üzerinde ve altında olarak 2 gruba ayırmış ve post-operatif 3.ayda HSG ile tubal geçirgenliklerini değerlendirmişlerdir. Retrospektif olarak dizayn edilmiş bu çalışmada,  $\beta$ -hCG <10.000mIU/ml olan grupta %90(18/20),  $\beta$ -hCG>10.000mIU/ml olan grupta ise %60(8/12) oranında bilateral tubal patens saptanmıştır. Ancak nihayi gebelik oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Dolayısıyla  $\beta$ -hCG seviyelerinin tubal geçirgenlik üzerinde anlamlı etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır.

Başka bir çalışmada ise, Elito J ve ark.(361) 50 ekspektan tedavi ve 30 tek doz IM MTX tedavisi alan tubal ektopik gebelik hastasına HSG çekmişler ve  $\beta$ -hCG değerinin  $>5000$ mIU/ml olmasıyla tubal obstrüksiyon gelişimi arasında korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir(OR:11,79). Tek doz sistemik MTX yapılan grupta ipsilateral tubal patens %84, iken ekspektan tedavi uygulanan grupta %78 olarak bulunmuştur. Kontralateral tubal patens ise, sistemik MTX grubunda %97, ekspektan tedavi grubunda ise %92 olarak bulunmuştur. Ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı dereceye ulaşamamıştır(386).

Çalışmamızda ise, sistemik MTX ve laparoskopik salpingostomi tedavi gruplarında, tanı anındaki  $\beta$ -hCG değeri(tamamı $<5000$ mIU/ml), USG'de ektopik odak ve gebelik kesesi çapı, yolk sac ve CRL varlığı, tedavi başarısı, 2.doz MTX gereksinimi ile tubal patens arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Tubal ektopik gebelik nedeniyle laparoskopik salpingostomi yapılan hastaların dahil edildiği bir çalışmada, bir gruba laparoskopik salpingostomi sonrasında sütür ile onarım yapılmış, diğer gruba ise yapılmamıştır. Operasyon sonrası 3.ayda HSG veya second look L/S ile tubal patens değerlendirilmiştir. Sütür atılan grupta ipsilateral tubal geçirgenlik oranı %94 iken, sütür atılmayan grupta ise %90 olarak bulunmuştur. Gebelik oranı ise sütür atılmayan grupta % 92 iken, sütür atılan grupta % 79 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında kümülatif gebelik oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (372).

Bizim çalışma grubumuzda L/S yapılan hastalara ise hidrodiseksiyon ve grasper forceps ile nontravmatik ektopik odak eksizyonu yapılmış ve sonrasında tuba açık olarak bırakılmıştır ve ipsilateral tubal patens %100 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ipsilateral ve kontralateral tubal patens oranı her iki tedavi grubunda benzer olarak bulunmuştur(L/S: % 100 ve %93.3; MTX: %86.7 ve %86.7). Bu durum unrüptüre tubal ektopik gebelik olgularında uygun kriterlere göre davranıldığı zaman tubal geçirgenlik üzerinde tedavi modalitesinin anlamlı bir fark yaratmadığını göstermektedir.

## SONUÇ

TVUSG ile konfirme edilmiş unrüptüre tubal ektopik gebelik nedeniyle laparoskopik salpingostomi veya sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX ile tedavi edilen hastalar arasından seçilen olguların; 18-35 yaş aralığında olması, hemodinamik açıdan stabil olması, ektopik kesesinin çapının <4 cm olması, fetal kalp atımı olmaması, serum β-hCG değerinin 200-5000 mIU/ml aralığında olması ve fertilité isteminin olmasına dikkat edilerek yaratılan homojen grupta, bu konservatif tedavi modalitelerinin tubal patens üzerine olan etkisi karşılaştırılmıştır. İpsilateral ve kontralateral tubal patens oranı her iki tedavi grubunda benzer olarak bulunmuştur.

Tanımlanan unrüptüre tubal ektopik gebelik gruplarında, uygulanan sistemik tek doz 50mg/m<sup>2</sup> dozunda IM MTX ve laparoskopik salpingostomi tedavi modaliteleri, fertilitenin en önemli göstergelerinden biri olan tubal patens üzerinde herhangi bir fark yaratmamıştır.



## KAYNAKLAR

1. Thompson J.D. , Rock J.A. (1992). Te Linde's Operative Gynecology (7th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
2. Jones H.W. , Jones G.S.(1981). Novak's Textbook of Gynecology (10th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
3. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1997; 67:421.
4. Rock J.A. , Jones III H.W. Te Linde Operatif Jinekoloji(Onuncu Baskı) (Y. Yıldırım, Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi (Orijinal çalışma basım tarihi 2011).
5. Kışnişçi H., Gökşin E., Durukan T., ve ark. (1996). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitapevi.
6. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ 2005; 173:905.
7. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK, Surveillance for ectopic pregnancy, MMWR CDC Surveill Summ1993;73: 42-45
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44:46.
9. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect 2000; 76:28.
10. Savaris RF, Cavazzola LT. Ectopic pregnancy: laparoendoscopic single-site surgery--laparoscopic surgery through a single cutaneous incision. Fertil Steril 2009; 92:1170.e5.
11. Cagnacci A, Landi S, Volpe A. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1067.
12. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. Lancet 2005; 366:583.
13. Tulandi T. Reproductive performance of women after two tubal ectopic pregnancies. Fertil Steril 1988; 50:164.
14. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril 1996; 65:1093.

15. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157:185.
16. Chi IC, Potts M. Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience. *Obstet Gynecol Surv* 1986;65:7-19.
17. DeStafano F, Peterson HB. Risk of ectopic pregnancy following tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1982; 60:326-30.
18. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, et al. Ectopic pregnancy a new surgical epidemic. *Obstet Gynecol* 1983;61:698-701.
19. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:164-172.
20. Persaud V. Etiology of tubal ectopic pregnancy: radiologic and pathologic studies. *Obstet Gynecol* 1970;36:257-263.
21. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31:779.
22. Richardson DA, Evans MI, Talerman A, et al. Segmental absence of the midportion of the fallopian tube. *Fertil Steril* 1982;37:577-579.
23. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, et al. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57:91.
24. Speroff L., Glass R, Kase N.(1994) *Clinical gynecology endocrinology and infertility*(6th Edition). Portland: Wolters Kluwer, p947-967.
25. Westrom L, Bengtsson PH, . Incidence, trends, and risk of Ectopic Pregnancy in a population of women. *Br Med*1981; 282: 15-2.
26. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology*. 1995 Nov;8(4):219-22.
27. Chow WH, Daling JR, Cates W Jr, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rew* 1987;9:70-94.
28. 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.

29. 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.
30. Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, et al. The association between chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: case control study *JAMA* 1990;263:3164-3167.
31. Shaw JL, Wills GS, Lee KF, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2011; 178:253.
32. Furlong LA. Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review. *J Reprod Med* 2002; 47:881.
33. WHO Special -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;3:131.
34. Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis, *Contraception* 1995;52:337.
35. Franks AL, Beral V, Cates W, Jr., Hogue CJ, Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1120.
36. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J, for the U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group, The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization, *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161.
37. McCausland A, High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failure. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:977.
38. Chi I-c, Laufe LE, Atwed R, Ectopic pregnancy following female sterilization procedures. *Adv Plann Parenthood* 1981;16:52.
39. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J, for the U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group, The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. *Mew Engl J Med* 1997;336:762.

40. Sivin I, el Mabgoub S, McCarthy T, Mishell OR, Jr., Shoupe D, Alvarez F, Brache V, Jimenez E, Diaz J, Faundes A, et al., Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. *Contraception* 1990;42:361.
41. Cox M, Blacksell SE, Clinical performance of the Nova-T380 IUD in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 12-month report. *Br J Fam Plann* 2000;26:148.
42. Schoen JA, Nowak RJ, Repeat ectopic pregnancy: a 16-year clinical survey. *Obstet Gynecol* 1975;45:542.
43. Ha Halt JG, Repeat ectopic pregnancy: a study of 123 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:520.
44. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M, Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system, *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:50.
45. Nielsen CL, Miller L, Ectopic gestation following emergency contraceptive pill administration. *Contraception* 2000;62:275.
46. Jian Z, Linan C, Ectopic gestation following emergency contraception with levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8:225.
47. Sheffer-Mimouni G, Pauzner D, Maslovitch S, Lessing IB, Gamzu R, Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception* 2003; 67:267.
48. Grimes DA, Raymond EG, Emergency contraception, *Ann Intern Med* 2002;137:180.
49. Trussell J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of literature. *Stud Fam Plann* 1987;18:237-283.
50. Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. *JAMA* 1990;263:1936.
51. Thompson J.D. , Rock J.A. (1996). *Te Linde's Operative Gynecology* (8th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
52. Levy G, Diamond M,P. De Cherney A.H. Ectopic Pregnancy: relationship to tubal reconstructive surgery. *Fertil. Steril* 1987;47:543.

53. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K, Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril* 2003;80:1340.
54. Stabile I. *Ectopic Pregnancy: Diagnosis and management*, Cambridge University Pres, NY,1996;13:345-349.
55. Cohen J, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Schwartz D. In-vitro fertilization and embryo transfer: a collaborative study of 1163 pregnancies on the incidence and risk factors of ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 1986; 1:255.
56. Gemzell C, Guillome J, Wang CF. Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:761.
57. McBain JC, Evans JH, Pepperell RJ, et al. An unexpectedly high rate of ectopic pregnancy following the induction of ovulation with human pituitary and chorionic gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87:5.
58. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71:282.
59. 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.
60. Steptoe, P., Edwards, R., Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy, *Lancet* 1976;1: 830–832.
61. Marcus SF, Brinsden PR, Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer, *Hum Reprod* 1995;10:199.
62. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD, Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999;72:305.
63. Cole LA, Phantom HCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:325-329.
64. Oelsner G, Blankstein J, Serr DSC, Mashiach S. The role of gonadotropin in the etiology of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989;52:514-516.
65. Coste J., Fernandez, H., Joye N. et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2000;74:1259-60.

66. 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.
67. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, et al. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:493.
68. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1115.
69. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708.
70. 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.
71. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999; 72:1.
72. Haney AF, Newbold RR, Fetter BF, McLachlan JA, Paraovarian cysts associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. Comparison of the human with a Mouse model. *Am J Pathol* 1986; 124:405.
73. Glebatis DM, Janerich DT. Ectopic pregnancies in upstate New York. *JAMA*.1983 Apr 1;249(13):1730-5.
74. 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.
75. Niles JH, Clark JFJ. Pathogenesis of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1230-4.
76. 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.
77. Senterman M, Jibodh R, Tulandl T, Histopathologic study of ampullar, and isthmic tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:939.
78. Dietl J, Bucholz F, Kinnler PA, Histopathologic study of tubal pregnancy, *Int J Gynecol Obstet*1988; 27:385-388.
79. Handler A, Davis F, Yeko T. The relationship of smoking andd ectopic pregnancy. *Am J Public Health*1989;79.1239-1242.
80. Lopez HB, Micheelsen U, Berendtsen H, Kock K. Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38:104.

81. Kurman RJ Main CS, Intermediate trophoblast a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Plasenta* 1984;5:349-69.
82. Timor-Tritsch IE, Yeh MN, Peisner DB, et al. The use of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:157.
83. Goddijn M, van der Veen F, Schuring-Blom GH, et al. Cytogenetic characteristics of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11:2769.
84. Atasü T, Şahmay S. (1996). *Jinekoloji.İstanbul: Üniversal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık A.Ş.*
85. Williams JW, Pritchard JA, MacDonald PC(1989).*Williams Obstetrics( 17th edition). Norwalk, CT: Appleton-Century Crofts.*
86. 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.
87. Spiegelberg, O. Zur casvistik des ovarials schwangerschaft. *Arch Gynack* 1878; 13:73.
88. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72:207.
89. Jansen RP, Elliott PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:167.
90. Larraín D, Marengo F, Bourdel N, et al. Proximal ectopic pregnancy: a descriptive general population-based study and results of different management options in 86 cases. *Fertil Steril* 2011; 95:867.
91. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103:47.
92. Ps B, Hk C. Angular ectopic pregnancy presenting as rupture of lateral wall of the uterus. *J Hum Reprod Sci* 2008; 1:33.
93. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1373.
94. Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007; 114:253.
95. 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.

96. Hassiakos D, Bakas P, Pistofidis G, Creatsas G. Heterotopic pregnancy at 16 weeks of gestation after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:124.
97. Olsen ME. Bilateral twin ectopic gestations with intraligamentous and interstitial components: a case report. *J Reprod Med* 1994;39:118-20.
98. Martin JN Jr, Sessums JK, Martin RW, et al. Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstet Gynecol* 1988; 71:549.
99. Strafford JC, Ragan WD. Abdominal pregnancy. Review of current management. *Obstet Gynecol* 1977; 50:548.
100. Vierhout ME, Wallenburg HCS. Intraligamentary pregnancy resulting in a live infant. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ;152:878-9.
101. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68:571.
102. Feng C, Chen ZY, Zhang J, et al. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39:528.
103. Casanova BC, Sammel MD, Chittams J, et al. Prediction of outcome in women with symptomatic firsttrimester pregnancy: focus on intrauterine rather than ectopic gestation. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18:195.
104. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, et al. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:938.
105. M.L. Pernoll (1991) *Current Obstetric and Gynaecologic Diagnosis and Treatment (Seventh Edition)*. Appleton And Lange.
106. Ramakrishnan, K, Scheid, DC. Ectopic pregnancy: Forget the "classic presentation" if you want to catch it sooner: A new algorithm to improve detection. *Journal of Family Practice* 2006;55:388.
107. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1098.
108. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma:a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am J Surg* 2006;192:727.



109. Kirchler HC, Seebacher S, Alge AA, et al. Early diagnosis of tubal pregnancy: changes in tubal blood flow evaluated by endovaginal color Doppler sonography. *Obstet Gynecol* 1993; 82:561.
110. Cole LA. Individual deviations in human chorionic gonadotropin concentrations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:349.e1.
111. 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.
112. 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.
113. Xiao-Yan C, Jie L, Dang J, et al. A highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay for detecting human embryonic human chorionic gonadotropin in spent embryo culture media during IVF-ET cycle. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30:377.
114. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, et al. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104:50.
115. Silva C, Sammel MD, Zhou L, et al. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:605.
116. Cartwright PS, Moore RA, Dao AH, Serum beta HCG level relate poorly with the size of a tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1987;57:302-310.
117. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:770.
118. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S34.
119. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol* 1999; 94:583.

120. Zee J, Sammel MD, Chung K, et al. Ectopic pregnancy prediction in women with a pregnancy of unknown location: data beyond 48 h are necessary. *Hum Reprod* 2014; 29:441.
121. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
122. Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 2002; 47:151.
123. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Q* 2005; 21:69.
124. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q* 2004; 20:105.
125. 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.
126. Chambers S, Muir B, Haddad N, Ultrasound evaluation of ectopic pregnancy including correlation with HCG levels, *Br J Radiol* 1990;63:246-248.
127. Emerson DS, Cartier MS, Gray LA, Diagnosis efficacy of endovaginal color dopplerflow imaging in an ectopic pregnancy screening program, *Radiology*,1992;183:413.
128. Lindahl B, Ahlgren M. Identification of chorion villi in abortion specimens. *Obstet Gynecol* 1986; 67:79.
129. Ries A, Singson P, Bidus M, Barnes JG. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertil Steril* 2000; 74:593.
130. Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, Wheeler JE. Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:906.
131. Lindhal B, Ahlgren M, identification of chorion villi in abortion specimens. *Obste Gynecol*1986; 67:79.
132. Limbscomb GH, Stovall TG, Non surgical treatment of ectopic pregnancy. *New Engl J Med* 2000;343:1325-1332.

133. Spandorfer SD, Menzin AW, Pfeiffer SM. Efficiency of frozen section evaluation of endometrial curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:603-605.
134. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:505.
135. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2005; 83:376.
136. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Hum Reprod* 2006; 21:2706.
137. Condous G, Timmerman D, Goldstein S, et al. Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:121.
138. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:418.
139. Stovall TG, Bruster JE. Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1425-1431.
140. Cowan BD, Vandermolten DT, Long CA. Predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1729-34.
141. Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2012;345:e6077.
142. Perkins SL, Al-Ramahi M, Claman P. Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations. *Fertil Steril* 2000; 73:499.
143. 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.
144. 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.

145. Lavie O, Beller U, Diamant YZ, Maternal serum creatin kinase a possible predictor of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;169: 149-150.
146. 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.
147. Bell RJ, Eddie LW, Lester AW, Wood EC, Relaksin in human pregnancy serum measured with an homologous radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 1987;69 :585-589.
148. 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.
149. 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.
150. Theron GB, Shepherd EGS, CRP levels in ectopic pregnancy, pelvic infection and carcinoma of the cervix. *Med J* 1986;69:681-682.
151. Sadovsky Y, Pineda J, Collins JL, Serum CA 125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies. *J Reprod Med* 1991;36:875-878.
152. Kabukoba JJ, de Courcy-Wheeler RH. Hysteroscopy in the diagnosis of suspected interstitial pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 1992;37:121–126.
153. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/FirstTrimesterBleeding.pdf> (Accessed on March 20, 2013).
154. James R, Philip J, Mack LA, et al. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstetric and Gynecolog.* 1994;16:187-196.
155. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013; 369:1443.
156. Ko JK, Cheung VY. Time to revisit the human chorionic gonadotropin discriminatory level in the management of pregnancy of unknown location. *J Ultrasound Med* 2014; 33:465.
157. Onan MA, Turp AB, Saltik A, et al. Primary omental pregnancy: case report. *Hum Reprod* 2005; 20:807.

158. Shinohara A, Yamada A, Imai A. Rupture of noncommunicating rudimentary uterine horn at 27 weeks' gestation with neonatal and maternal survival. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88:316.
159. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1218.
160. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, et al. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63:469.
161. Tulandi T, Ferenczy A, Berger E. Tubal occlusion as a result of retained ectopic pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1116.
162. Seifer DB, Gutmann JN, Doyle MB. Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:1121-5.
163. Cartwright PS. Peritoneal trophoblastic implants after surgical management of tubal pregnancy. *J Reprod Med* 1991;36:523-4.
164. 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.
165. Foulot H, Chapron C, Morice Ph. Failure of laparoscopic treatment for peritoneal trophoblastic implants. *Hum Reprod* 1994;9:92-3.
166. Higgins KA, Schwartz MB. Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with MTX. *Fertil Steril* 1986;45:427-8.
167. 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.
168. Cole T, Corlett RC. Chronic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982 ;59:63-8.
169. Rogers WF, Shaub M. Chronic ectopic pregnancy: ultrasonic diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1977;5:257-60.
170. Varma R, Mascarenhas L, James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:192.
171. Kitade M, Takeuchi H, Kikuchi I, et al. A case of simultaneous tubal-splenic pregnancy after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2005; 83:1042.

172. Cormio G, Santamato S, Vimercati A, Selvaggi L. Primary splenic pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48:479.
173. Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. The forgotten child--a case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. *Hum Reprod* 1999; 14:1372.
174. Shippey SH, Bhoola SM, Royek AB, Long ME. Diagnosis and management of hepatic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:544.
175. Phupong V, Tekasakul P, Kankaew K. Broad ligament twin pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2001; 46:144.
176. Kalof AN, Fuller B, Harmon M. Splenic pregnancy: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:e146.
177. Fishman DA, Padilla LA, Joob A, Lurain JR. Ectopic pregnancy causing hemothorax managed by thoracoscopy and actinomycin D. *Obstet Gynecol* 1998; 91:837.
178. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 1987; 69:333.
179. Dover RW, Powell MC. Management of a primary abdominal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1603.
180. Fisch B, Peled Y, Kaplan B, et al. Abdominal pregnancy following in vitro fertilization in a patient with previous bilateral salpingectomy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:642.
181. Binder DS. Thirteen-week abdominal pregnancy after hysterectomy. *J Emerg Med* 2003; 25:159.
182. Fader AN, Mansuria S, Guido RS, Wiesenfeld HC. A 14-week abdominal pregnancy after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:519.
183. Tsudo T, Harada T, Yoshioka H, Terakawa N. Laparoscopic management of early primary abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90:687.
184. Rahman MS, Al-Suleiman SA, Rahman J, Al-Sibai MH. Advanced abdominal pregnancy--observations in 10 cases. *Obstet Gynecol* 1982; 59:366.
185. Lamina MA, Akinyemi BO, Fakoya TA, et al. Abdominal pregnancy: a cause of failed induction of labour. *Niger J Med* 2005; 14:213.

186. Deshpande N, Mathers A, Acharya U. Broad ligament twin pregnancy following in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14:852.
187. Morita Y, Tsutsumi O, Kuramochi K, et al. Successful laparoscopic management of primary abdominal pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11:2546.
188. Jazayeri A, Davis TA, Contreras DN. Diagnosis and management of abdominal pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47:1047.
189. Rahaman J, Berkowitz R, Mitty H, et al. Minimally invasive management of an advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1064.
190. Lockhat F, Corr P, Ramphal S, Moodley J. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of extra-uterine abdominal pregnancy. *Clin Radiol* 2006;61:264.
191. Tromans PM, Coulson R, Lobb MO, Abdulla U. Abdominal pregnancy associated with extremely elevated serum alpha-fetoprotein. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:296.
192. Pisarska MD, Casson PR, Moise KJ Jr, et al. Heterotopic abdominal pregnancy treated at laparoscopy. *Fertil Steril* 1998; 70:159.
193. Olsen ME. Laparoscopic treatment of intraligamentous pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89:862.
194. Ginath S, Malinger G, Golan A, et al. Successful laparoscopic treatment of a ruptured primary abdominal pregnancy. *Fertil Steril* 2000; 74:601.
195. Gerli S, Rossetti D, Baiocchi G, et al. Early ultrasonographic diagnosis and laparoscopic treatment of abdominal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:103.
196. Cardosi RJ, Nackley AC, Londono J, Hoffman MS. Embolization for advanced abdominal pregnancy with a retained placenta. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47:861.
197. Zinger M, Rosenfeld D. Failed treatment of abdominal pregnancy with methotrexate. A case report. *J Reprod Med* 2001; 46:392.
198. Beddock R, Naepels P, Gondry C, et al. [Diagnosis and current concepts of management of advanced abdominal pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:55.

199. Oneko O, Petru E, Masenga G, et al. Management of the placenta in advanced abdominal pregnancies at an East african tertiary referral center. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19:1369.
200. Mitra AG, LeQuire MH. Minimally invasive management of 14.5-week abdominal pregnancy without laparotomy: a novel approach using percutaneous sonographically guided feticide and systemic methotrexate. *J Ultrasound Med* 2003; 22:709.
201. Cetinkaya MB, Kokcu A, Alper T. Follow up of the regression of the placenta left in situ in an advanced abdominal pregnancy using the Cavalieri method. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31:22.
202. Oki T, Baba Y, Yoshinaga M, Douchi T. Super-selective arterial embolization for uncontrolled bleeding in abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112:427.
203. Ayinde OA, Aimakhu CO, Adeyanju OA, Omigbodun AO. Abdominal pregnancy at the University College Hospital, Ibadan: a ten-year review. *Afr J Reprod Health* 2005; 9:123.
204. Stevens CA. Malformations and deformations in abdominal pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 47:1189.
205. Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:297.e1.
206. Odom SR, Gerner M, Muiyco AP. Lithopedion presenting as intra-abdominal abscess and fecal fistula: report of a case and review of the literature. *Am Surg* 2006; 72:77.
207. Lee CL, Wang CJ, Chao A, et al. Laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a previous Cesarean section scar. *Hum Reprod* 1999; 14:1234.
208. Valley MT, Pierce JG, Daniel TB, Kaunitz AM. Cesarean scar pregnancy: imaging and treatment with conservative surgery. *Obstet Gynecol* 1998; 91:838.
209. Marchiolé P, Gorlero F, de Caro G, et al. Intramural pregnancy embedded in a previous Cesarean section scar treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:307.
210. Vial Y, Petignat P, Hohlfeld P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:592.



211. Graesslin O, Dedecker F Jr, Quereux C, Gabriel R. Conservative treatment of ectopic pregnancy in a cesarean scar. *Obstet Gynecol* 2005; 105:869.
212. Armstrong V, Hansen WF, Van Voorhis BJ, Syrop CH. Detection of cesarean scars by transvaginal ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003; 101:61.
213. Monteagudo A, Carreno C, Timor-Tritsch IE. Saline infusion sonohysterography in nonpregnant women with previous cesarean delivery: the "niche" in the scar. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1105.
214. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:72.
215. Shih JC. Cesarean scar pregnancy: diagnosis with three-dimensional (3D) ultrasound and 3D power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:306.
216. Shufaro Y, Nadjari M. Implantation of a gestational sac in a cesarean section scar. *Fertil Steril* 2001; 75:1217.
217. Deans R, Abbott J. Hysteroscopic management of cesarean scar ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 93:1735.
218. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:44.e1.
219. Smith A, Ash A, Maxwell D. Sonographic diagnosis of cesarean scar pregnancy at 16 weeks. *J Clin Ultrasound* 2007; 35:212.
220. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:220.
221. Sugawara J, Senoo M, Chisaka H, et al. Successful conservative treatment of a cesarean scar pregnancy with uterine artery embolization. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206:261.
222. Yang MJ, Jeng MH. Combination of transarterial embolization of uterine arteries and conservative surgical treatment for pregnancy in a cesarean section scar. A report of 3 cases. *J Reprod Med* 2003; 48:213.
223. Chou MM, Hwang JI, Tseng JJ, et al. Cesarean scar pregnancy: quantitative assessment of uterine neovascularization with 3-dimensional color power

- Doppler imaging and successful treatment with uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:866.
224. Ghezzi F, Laganà D, Franchi M, et al. Conservative treatment by chemotherapy and uterine arteries embolization of a cesarean scar pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103:88.
225. Zhuang Y, Huang L. Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implanted within a cesarean scar. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:152.e1.
226. Robinson JK, Dayal MB, Gindoff P, Frankfurter D. A novel surgical treatment for cesarean scar pregnancy: laparoscopically assisted operative hysteroscopy. *Fertil Steril* 2009; 92:1497.e13.
227. Ben Nagi J, Helmy S, Ofili-Yebovi D, et al. Reproductive outcomes of women with a previous history of Cesarean scar ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 2007; 22:2012.
228. Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:247.
229. Seow KM, Hwang JL, Tsai YL, et al. Subsequent pregnancy outcome after conservative treatment of a previous cesarean scar pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1167.
230. Rosen T. Placenta accreta and cesarean scar pregnancy: overlooked costs of the rising cesarean section rate. *Clin Perinatol* 2008; 35:519.
231. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:323.
232. Pisarska MD, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:2.
233. Rojansky N, Schenker JG. Heterotopic pregnancy and assisted reproduction—an update. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13:594.
234. Goldstein JS, Ratts VS, Philpott T, Dahan MH. Risk of surgery after use of potassium chloride for treatment of tubal heterotopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:506.

235. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, Lopez de Larruzea A, et al. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril* 2007; 87:417.e9.
236. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1264.
237. Hsieh BC, Hwang JL, Pan HS, et al. Heterotopic Cesarean scar pregnancy combined with intrauterine pregnancy successfully treated with embryo aspiration for selective embryo reduction: case report. *Hum Reprod* 2004; 19:285.
238. Shojai R, Chaumoitre K, Chau C, et al. Advanced combined. abdominal and intrauterine pregnancy: a case report. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22:128.
239. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66:1.
240. Cheng PJ, Chueh HY, Qiu JT. Heterotopic pregnancy in a natural conception cycle presenting as hematometra. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1195.
241. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril* 2007; 87:303.
242. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, Dubuisson JB. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Hum Reprod* 1997; 12:1100.
243. Goldberg JM, Bedaiwy MA. Transvaginal local injection of hyperosmolar glucose for the treatment of heterotopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 107:509.
244. Salomon LJ, Fernandez H, Chauveaud A, et al. Successful management of a heterotopic Cesarean scar pregnancy: potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation: case report. *Hum Reprod* 2003; 18:189.
245. Dilbaz S, Katas B, Demir B, Dilbaz B. Treating cornual pregnancy with a single methotrexate injection: a report of 3 cases. *J Reprod Med* 2005; 50:141.
246. Fleischer AC, Pennell RG, McKee MS, et al. Ectopic pregnancy: features at transvaginal sonography. *Radiology* 1990; 174:375.

247. Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, et al. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993; 189:83.
248. Auslender R, Arodi J, Pascal B, Abramovici H. Interstitial pregnancy: early diagnosis by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:717.
249. Soriano D, Vicus D, Mashiach R, et al. Laparoscopic treatment of cornual pregnancy: a series of 20 consecutive cases. *Fertil Steril* 2008; 90:839.
250. Chan LY, Fok WY, Yuen PM. Pitfalls in diagnosis of interstitial pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:867.
251. Moon HS, Choi YJ, Park YH, Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:114.
252. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, et al. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:15.
253. Meyer WR, Mitchell DE. Hysteroscopic removal of an interstitial ectopic gestation. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34:928.
254. Budnick SG, Jacobs SL, Nulsen JC, Metzger DA. Conservative management of interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48:694.
255. Weissman A, Fishman A. Uterine rupture following conservative surgery for interstitial pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44:237.
256. Downey GP, Tuck SM. Spontaneous uterine rupture during subsequent pregnancy following non-excision of an interstitial ectopic gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:162.
257. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51:435.
258. Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004; 111:1283.
259. Verity L, Ludlow J, Dickinson JE. Interstitial ectopic pregnancy: a contemporary case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43:232.
260. Tang A, Baartz D, Khoo SK. A medical management of interstitial ectopic pregnancy: a 5-year clinical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46:107.
261. Deruelle P, Lucot JP, Lions C, Robert Y. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1165.

262. Ophir E, Singer-Jordan J, Oettinger M, et al. Uterine artery embolization for management of interstitial twin ectopic pregnancy: case report. *Hum Reprod* 2004; 19:1774.
263. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 105:42.
264. Habbu J, Read MD. Ovarian pregnancy successfully treated with methotrexate. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:587.
265. Yankowitz J, Leake J, Huggins G, et al. Cervical ectopic pregnancy: review of the literature and report of a case treated by single-dose methotrexate therapy. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45:405.
266. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52:45.
267. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:481.
268. Karande VC, Flood JT, Heard N, et al. Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6:446.
269. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:373.
270. Monteagudo A, Tarricone NJ, Timor-Tritsch IE, Lerner JP. Successful transvaginal ultrasound-guided puncture and injection of a cervical pregnancy in a patient with simultaneous intrauterine pregnancy and a history of a previous cervical pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:381.
271. Hofmann HM, Urdl W, Höfler H, et al. Cervical pregnancy: case reports and current concepts in diagnosis and treatment. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 241:63.
272. Kung FT, Lin H, Hsu TY, et al. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted uterine artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. *Fertil Steril* 2004; 81:1642.

273. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mandeville EO, et al. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:737.
274. Rubin IC. Cervical pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1911; 13:625
275. Wang YL, Su TH, Chen HS. Laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a lower segment cesarean section scar: a review and case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:73.
276. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, et al. Ectopic pregnancies in a Caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Hum Reprod Update* 2004; 10:515.
277. Yao, M, Tulandi, T. Practical and current management of tubal and non-tubal ectopic pregnancies. *Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility* 2000; 23:89.
278. Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, et al. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:243.
279. Qasim SM, Bohrer MK, Kemmann E. Recurrent cervical pregnancy after assisted reproduction by intrafallopian transfer. *Obstet Gynecol* 1996; 87:831.
280. Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA, McCoy MC. Successful treatment of a cervical pregnancy with a single low dose methotrexate regimen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60:187.
281. Sieck UV, Hollanders JM, Jaroudi KA, Al-Took S. Cervical pregnancy following ultrasound-guided embryo transfer. Methotrexate treatment in spite of high beta-HCG levels. *Hum Reprod* 1997; 12:1114.
282. Mesogitis S, Pilalis A, Daskalakis G, et al. Management of early viable cervical pregnancy. *BJOG* 2005; 112:409.
283. Kirk E, Condous G, Haider Z, et al. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:430.
284. Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1076.
285. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, et al. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 1998; 13:2636.

286. Weibel HS, Alserri A, Reinhold C, Tulandi T. Multidose methotrexate treatment of cervical pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:359.
287. Mitra AG, Harris-Owens M. Conservative medical management of advanced cervical ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:385.
288. Monteagudo A, Minior VK, Stephenson C, et al. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:282.
289. Doubilet PM, Benson CB, Frates MC, Ginsburg E. Sonographically guided minimally invasive treatment of unusual ectopic pregnancies. *J Ultrasound Med* 2004; 23:359.
290. Ash S, Farrell SA. Hysteroscopic resection of a cervical ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 66:842
291. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Cervical ectopic pregnancy: results of conservative treatment. *Radiology* 1994; 191:773.
292. Zakaria MA, Abdallah ME, Shavell VI, et al. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: utility of uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2011;95:872.
293. Hansch E, Chitkara U, McAlpine J, et al. Pelvic arterial embolization for control of obstetric hemorrhage: a five-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1454.
294. Nehra PC, Loginsky SJ Pregnancy after vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1984;64:735-7.
295. Lund J. Early ectopic pregnancy; comments on conservative treatment. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1955; 62:70.
296. Kirk E, Condous G, Bourne T. The non-surgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:91.
297. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:775.
298. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1479.

299. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod* 2013; 28:60.
300. van Mello NM, Mol F, Adriaanse AH, et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2008; 8:10.
301. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, et al. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:231.
302. Tulandi T, Hemmings R, Khalifa F. Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 1991;56:786.
303. Rantala M, Mäkinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 68:1043.
304. Zohav E, Gemer O, Segal S. Reproductive outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:1.
305. Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, et al. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med* 2000; 45:803.
306. Fernandez H, Lelaidier C, Baton C, et al. Return of reproductive performance after expectant management and local treatment for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991; 6:1474.
307. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007; 25:93.
308. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1052.
309. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101:778.



310. Mol F, Mol BW, Ankum WM, Van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Human Reproduction Update* 2008; 4: 309–319.
311. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:407.
312. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41:36.
313. Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000324.
314. Nilsson UW, Johns TG, Wilmann T, et al. Effects of gefitinib, an epidermal growth factor receptor inhibitor, on human placental cell growth. *Obstet Gynecol* 2013; 122:737.
315. Skubisz MM, Horne AW, Johns TG, et al. Combination gefitinib and methotrexate compared with methotrexate alone to treat ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:745.
316. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86:S96.
317. Medical management of ectopic pregnancy. ACOG Practice Bulletin #94. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008.
318. Kelly H, Harvey D, Moll S. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:439.
319. Teal SB. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1420.
320. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:261.
321. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87:481.

322. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974.
323. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1354.
324. Shalev E, Peleg D, Bustan M, et al. Limited role for intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63:20.
325. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, et al. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:181.
326. Tzafettas JM, Stephanatos A, Loufopoulos A, et al. Single high dose of local methotrexate for the management of relatively advanced ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1999;71:1010.
327. Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod* 2002; 17:2585.
328. Romero R, Copel JA, Kadar N, et al. Value of culdocentesis in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:519.
329. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:411.
330. Cartwright PS, Vaughn B, Tuttle D. Culdocentesis and ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 1984; 29:88.
331. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:590.
332. Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 2005; 24:591.
333. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1192.

334. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril* 2004; 82:1374.
335. Takacs P, Rodriguez L. High folic acid levels and failure of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89:301.
336. da Costa Soares R, Elito J Jr, Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278:319.
337. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1844.
338. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, et al. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 85:1661.
339. Klauser, CK, May, WL, Johnson, VK, et al. Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomized single dose compared with multiple dose. *Obstetrics and Gynaecology* 2005;105:64S.
340. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, et al. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007; 87:250.
341. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, et al. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77:749.
342. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1759.
343. Kirk E, Condous G, Van Calster B, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22:858.
344. Natale A, Candiani M, Barbieri M, et al. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single

- dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117:87.
345. Gabbur N, Sherer DM, Hellmann M, et al. Do serum beta-human chorionic gonadotropin levels on day 4 following methotrexate treatment of patients with ectopic pregnancy predict successful single-dose therapy? *Am J Perinatol* 2006; 23:193.
346. Bisharah M, Tulandi T. Practical management of ectopic pregnancy. In: *Reproductive Endocrinology and Infertility: Current Trends and Developments*, Tan SL, Tulandi T (Eds), Marcel Dekker, New York 2003. p.225.
347. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, et al. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:989.
348. Fauconnier A, Mabrouk A, Salomon LJ, et al. Ultrasound assessment of haemoperitoneum in ectopic pregnancy: derivation of a prediction model. *World J Emerg Surg* 2007;2:23.
349. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1620.
350. McLaren JF, Burney RO, Milki AA, et al. Effect of methotrexate exposure on subsequent fertility in women undergoing controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2009; 92:515.
351. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1:81.
352. Strauss, JF, Williams, CJ. The ovarian life cycle. In: *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 5th ed, Strauss, JF, Barbieri, RL (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2004. p.213.
353. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, et al. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 27:85.
354. Pektasides D, Rustin GJ, Newlands ES, et al. Fertility after chemotherapy for ovarian germ cell tumours. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:477.

355. Ayhan A, Ergeneli MH, Yüce K, et al. Pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1990; 35:522.
356. Keefe KA, Wald JS, Goldstein DP, et al. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *J Reprod Med* 1998; 43:28.
357. Kung FT, Chang SY, Tsai YC, et al. Subsequent reproduction and obstetric outcome after methotrexate treatment of cervical pregnancy: a review of original literature and international collaborative follow-up. *Hum Reprod* 1997; 12:591.
358. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, et al. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008; 90:1579.
359. Wisner A, Gilbert A, Nahum R, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online* 2013;26:449.
360. Gervaise A, Masson L, de Tayrac R, et al. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril* 2004; 82:304.
361. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:864.
362. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril* 2014; 101:615.
363. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000324.
364. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013; 28:1247.
365. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1483.
366. Lee ES, Hahn HS, Park BJ, et al. Single-port laparoscopic cornual resection for a spontaneous cornual ectopic pregnancy following ipsilateral salpingectomy. *Fertil Steril* 2011;96:e106.
367. Lazard A, Poizac S, Courbiere B, et al. Cornual resection for interstitial pregnancy by laparoendoscopic single-site surgery. *Fertil Steril* 2011; 95:2432.e5.

368. Bedaiwy MA, Escobar PF, Pinkerton J, Hurd W. Laparoendoscopic single-site salpingectomy in isthmic and ampullary ectopic pregnancy: preliminary report and technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18:230.
369. Kim YW, Park BJ, Kim TE, Ro DY. Single-port laparoscopic salpingectomy for surgical treatment of tubal pregnancy: comparison with multi-port laparoscopic salpingectomy. *Int J Med Sci* 2013; 10:1073.
370. Yoon BS, Park H, Seong SJ, et al. Single-port versus conventional laparoscopic salpingectomy in tubal pregnancy: a comparison of surgical outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159:190.
371. Tulandi T, Guralnick M. Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertil Steril* 1991; 55:53.
372. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, et al. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Hum Reprod* 2004;19:1195.
373. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997; 68:430.
374. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril* 2001; 76:1191.
375. Ego A, Subtil D, Cosson M, et al. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2001; 75:560.
376. Ory SJ, Nnadi E, Herrmann R, et al. Fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60:231.
377. Sultana CJ, Easley K, Collins RL. Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1992; 57:285.
378. Silva PD, Schaper AM, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81:710.
379. Pouly JL, Chapron C, Manhes H, et al. Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. *Fertil Steril* 1991; 56:453.

380. Bernoux A, Job-Spira N, Germain E, et al. Fertility outcome after ectopic pregnancy and use of an intrauterine device at the time of the index ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15:1173.
381. Dubuisson JB, Aubriot FX, Foulot H, et al. Reproductive outcome after laparoscopic salpingectomy for tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990; 53:1004.
382. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG* 2001; 108(2), 192-203.
383. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, Hemrika DJ, Lammes FB. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997; 350 (9080), 774-779.
384. Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Ozdemir DS, Akdag D, Haberal A. Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency. *Fertil Steril* 2007;88(5):1288-92.
385. Colacurci N, Zarcone R, de Franciscis P, Mele D, Mollo A, de Placido G. Tubal patency after laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Panminerva Med.* 1998; 40(1), 45-47.
386. Elito J, Han KK, Camano L. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88(3), 309-313.