



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM EğTİM KLİNİğİ

EKTOPIK GEBELİKTE TEK DOZ METOTREKSAT TEDAVİ
ETKİNLİğİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Olcay Seval

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM EğİTİM KLİNİğİ

EKTOPIK GEBELİKTE TEK DOZ METOTREKSAT TEDAVİ
ETKİNLİğİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Olcay Seval

Tez Danışmanı:
Op. Dr. Emre Sinan Güngör

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini ve imkanlarını hiçbir zaman esirgemeyen klinik Őefimiz Prof. Dr. Fatma Ferda VERİT ATMACA'ya,

Tez çalıŐmam sırasında bana yol gÖsteren, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tez danıŐmanım baŐasistanımız Op. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR'e,

Asistanlık sürecinde bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaŐan tüm uzmanlarımıza,

Bu zorlu asistanlık sürecinde acısıyla tatlısıyla beraber çalıŐtığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her an yanımda olan, maddi manevi her konuda bana destek olan sevgili aileme, en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Olcay Seval

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1.Ektopik Gebeliğin Tanımı	2
2.2. Epidemiyoloji ve İnsidansı	2
2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.4. Ektopik Gebelikte Patofizyoloji	4
2.5.Gebelikte Fizyolojik Hematolojik Değişiklikler	5
2.6.Hemogram Parametreleri	6
2.7.Ektopik Gebelik Semptom ve Klinik Bulguları	6
2.8.Ektopik Gebelikte Tanı Yöntemleri	7
2.8.1.Serum β -hCG Ölçümleri	7
2.8.2.Serum Progesteron Değeri	8
2.8.3.Sonografi	9
2.8.4.Kuldosentez	10
2.8.5.Endometrial Örnekleme	10
2.8.6.Laparoskopi	11
2.8.7.Yeni Serum Belirteçleri	11
2.9.Ektopik Gebelikte Ayırıcı Tanı	12
2.10.Non Tubal Ektopik Gebelikler	12
2.10.1.Overyan Gebelik	12
2.10.2.İnterstisyel Gebelik	13

2.10.3.Servikal Gebelik.....	13
2.10.4.Heterotopik Gebelik.....	14
2.10.5.Sezaryen Skar Gebeliği.....	14
2.10.6.Abdominal Gebelik.....	15
2.10.7.Multipl Ektopik Gebelik.....	15
2.10.8.İntraligamentöz Gebelik.....	16
2.10.9.Histerektomiden Sonra Gebelik.....	16
2.11.Ektopik Gebelikte Mortalite.....	16
2.12.Ektopik Gebelikte Morbidite.....	17
2.13.Ektopik Gebelikte Tedavi Yöntemleri.....	17
2.13.1.Konservatif İzlem.....	17
2.13.2.Medikal Tedavi.....	18
2.13.3.Cerrahi Tedavi.....	23
2.14.Reproduktif Sonuç.....	25
2.15.Ektopik Gebeliğin Seyri.....	26
2.15.1.Persiste Ektopik Gebelik.....	26
2.15.2.Kronik Ektopik Gebelik.....	27
2.16.Anti-D İzimmünizasyonu.....	27
2.17.Önleme.....	27
3-MATERYAL-METOD.....	28
4-BULGULAR.....	30
5-TARTIŞMA.....	38
6-SONUÇ.....	41
7-KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- C/S:** Sezaryan
- D/C:** Dilatasyon ve küretaj
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- GİFT:** Gamet intrafallopian transfer
- HCG:** Koryonik gonadotropin
- HSG:** Histerosalpingografi
- IVF:** İnvitrofertilizasyon
- LEU:** Leucoverin
- LH:** Lüteinizan hormon
- L/S:** Laparoskopi
- MRI:** Manyetik rezonans görüntülemesi
- MTX:** Metotreksat
- NLR:** Neutrophil to lymphocyte ratio
- NSAI:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- PLT:** Platelet
- PLR:** Platelet to lymphocyte ratio
- RİA:** Rahim içi araç
- RDW:** Red cell distribution width
- RNA:** Ribonükleik asit
- TVS:** Transvajinal sonografi
- USG:** Ultrasonografi
- VYA:** Vücut yüzey alanı
- YÜT:** Yardımcı üreme teknikleri

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Tek doz MTX tedavi tablosu.....	21
Tablo 2. Tekrarlayan doz MTX tedavi tablosu.....	22
Tablo 3. Tek doz MTX tedavisinin başarı dağılımı.....	30
Tablo 4. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların klinik parametreleri.....	31
Tablo 5. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların klinik parametrelerinin yüzde dağılımları.....	32
Tablo 6. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların β -hCG değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 7. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların β -hCG 1.gün-4.gün, 1.gün-7.gün, 4.gün-7.gün yüzde değişimleri.....	34
Tablo 8. β -hCG 4.gün farklı cutoff değerlerinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 9. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların RDW/PLT değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 10. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların NLR (NEU/LYM) değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 11. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların PLT/LYM değerlerinin karşılaştırılması.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. β -hCG 4.gün değerinin ROC eğrisinde değerlendirilmesi (Eğri altı alan: 0,722; %95 Güven aralığı: 0.620-0.824, $p < 0,05$).....34



ÖZET

Amaç

Ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavi etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Yapıldığı kurum

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süleymaniye Kadın doğum ve Çocuk Hastalıkları Ek Hizmet Binası

Materyal – Metod

Kliniğimize 1 Mart 2015- 1 Mart 2018 yılları arasında, ektopik gebelik endikasyonu ile metotreksat tedavisi uygulanan olguların dosyaları kayıtlardan retrospektif olarak incelendi. Klinik, laboratuvar parametreleri ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 108 olgunun verileri analiz edilmiştir. Çalışmada 74 olgu başarıyla tedavi edilmiş, 34 olguda tedavi başarısız olmuş ve başarı oranı %68,51 olarak saptandı. Başarısız olan grupta β -hCG 1.gün, 4.gün ve 7.gün değerleri, başarılı olan gruptan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Başarısız olan grupta 4.gün RDW/PLT değeri, başarılı olan gruptan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tartışma

Ektopik gebelik maternal morbidite ve mortaliteye sebep olan ciddi obstetrik bir komplikasyondur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Özellikle tek doz MTX tedavisi ektopik gebeliğin tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenektir.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, metotreksat tedavisi

ABSTRACT

Objective

Evaluation of the efficacy of single dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy retrospectively

Institution

Istanbul Education ve Research Hospital, Süleymaniye Additional Service Building of Obstetrics and Pediatrics.

Materials – Methods

A total of 108 women who were diagnosed and treated due to an ectopic pregnancy in our clinic between March 2015 and March 2018 were included in the study. The patient files were reviewed retrospectively. The clinical, laboratory parameters and complications were evaluated.

Results

Data of totally 108 cases were analysed. 74 cases were successfully treated, in 34 cases treatment was unsuccessful. The success rate was 68.51%. In the unsuccessful group, β -hCG 1st, 4th and 7th day values were significantly higher than the successful group. In the unsuccessful group, the 4th day RDW / PLT value was significantly higher than the successful group.

Conclusion

Ectopic pregnancy is a serious obstetric complication that causes maternal morbidity and mortality. Therefore, early diagnosis and treatment are important. MTX treatment is an effective and safe option in the treatment of ectopic pregnancy. In particular, single dose treatment provides a high success rate and has the ease of application.

Keywords: Ectopic pregnancy, methotrexate therapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelikler tüm gebeliklerin % 1-2'sini oluşturmaktadır ve son yıllarda sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir. Bu artış, son yıllarda erken tanı yöntemlerindeki ilerlemelere, risk faktörlerindeki artışa ve yardımcı üreme tekniklerinin daha fazla kullanılıyor olmasına bağlıdır[1]. Gelişen modern tedavi metodları ile artık esas amaç hayat kurtarmanın ötesinde fertilitenin korunmasına doğru yönelmiştir. Ancak, ektopik gebelikler günümüzde halen birinci trimesterdaki maternal kayıpların en önemli sebeplerindedir[2].

Ektopik gebelik tanısında; anamnez, fizik muayene, ultrasonografi, serum β -hCG düzeyleri, kuldosentez, dilatasyon küretaj ve laparoskopi kullanılmaktadır.

Ektopik gebelik, izlem ,medikal, cerrahi olarak tedavi edilebilir. Tercih; klinik duruma, ektopik gebelik lokalizasyonuna ve mevcut olanaklara bağlıdır.

Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Bunlar; daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertilitite potansiyelindeki yükseklik sayılabilir.

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde metotreksat ile tedavi edilen 108 ektopik gebelik olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. Amacımız, çalışmamızdan elde edilecek veriler ile erken tanıda kullanılacak belirteçleri saptamak, bu belirteçler ile maternal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

2 . GENEL BİLGİLER

2.1. EKTOPIK GEBELİĞİN TANIMI

Normal gebelikte fertilize ovum, intrauterin kaviteye yerleşir. Dış gebelik, blastokistin endometrial kavite haricinde başka bir yere yerleşmesidir.

Ektopik gebeliklerin %95-96'sı tubal, %3'ü overyan, %1'i abdominal, daha nadir olarak da servikal ve sezaryen skar gebeliğidir. Tubal yerleşim gösterenlerin ise %70'i ampulla, %12'si istmus, %11'i fimbrial, %2-3'ü ise interstisyel segmente yerleşir. Bilateral dış gebelik görülme sıklığı, 200.000 gebelikte 1 olduğu tahmin edilmektedir[3].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI

Ektopik gebelik insidansı, 20. yüzyılın ortalarında artmış ve 1990'ların başında 1000 gebelik başına yaklaşık 20 olarak bildirilmiştir[4]. Dış gebelik hızındaki bu artışın bazı nedenleri:

- 1.Cinsel yolla bulaşan hastalıkların (özellikle klamidyal enfeksiyonlar) artması[5].
- 2.Daha yüksek duyarlılıktaki yöntemlerin kullanılmasının artması.
3. Bilinen tubal patolojinin cerrahi ile giderilmesi[6].
- 4.YÜT, RİA ve tubal sterilizasyon oranlarındaki artış [7].

Tüm yaş gruplarında, siyah ırkta beyaz ırka oranla 1,4 kat daha sık görülmektedir.

Ektopik gebelikler, mevsimsel değişimlere bağlı olarak haziran ve aralık aylarında daha sık izlenir[8]. Bunun nedeni net bilinmemekle birlikte, üremenin mevsimsel olduğu öne sürülmekte, sıcaklık ve enlem farklılıklarına bağlı olarak çeşitlilik gösterdiği savunulmaktadır.

2.3.EKTOPIK GEBELİKTE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dış gebeliğin risk faktörlerinin bilinmesi, zamanında tanı koyulmasını sağlar. Bilinen tubal patoloji, tubal cerrahi veya tubal sterilizasyon, dış gebelik gelişimi için yüksek risk faktörleridir. İki kez dış gebelik öyküsü olan bir hastada, sonraki bir gebeliğinin dış gebelik olma riski on kat artar[9].

Pelvik enfeksiyon sonrası, endosalpinkste hasar oluşur ve mukozal kıvrımlarda adezyonlar gelişir. Ektopik gebelik riski, geçirilen her pelvik enfeksiyon

sonrası artar. Bir tubal enfeksiyon atağı sonrası ektopik gebelik riski yaklaşık %10'dur[10, 11].

Sigara, cinsel yolla bulaşan hastalıklar için hazırlayıcı faktör olabilir. Günde 1 paketten fazla sigara içen kadınlarda dış gebelik riski, 3-4 kat artmıştır[12]. Sigara, silier fonksiyon ve düz kas kasılmasına etki eder, oosit-kumulus kompleksinin toplanmasını ve embriyo transportunu etkiler[13, 14].

İnfertil çiftlerde kullanılan YÜT, transfer başına %0,8 ve klinik gebelik başına %2,2 dış gebelik riski taşır[15]. IVF uygulananlarda dış gebelik için temel risk faktörleri, tubal faktöre bağlı infertilite ve hidrosalpenks varlığıdır[16, 17].

35-44 yaş arasındaki kadınlarda dış gebelik riski, 15-25 yaş arası kadınlara göre 3 kat daha fazladır[18]. Bunun nedeni, tubal fonksiyonları etkileyen hormonal değişimlerdir[15].

Birden fazla cinsel partner varlığı ve ilk cinsel birliktelik yaşının küçüklüğü (<18yaş) ektopik gebelik riski ile ilişkilidir[19, 20].

Birçok gebelikten korunma yöntemi, total gebelik oranlarını ve dolayısıyla dış gebelik oranlarını azaltır. Ancak gebelik oluşursa, dış gebelik oranlarında göreceli bir artışa neden olur. Örneğin RİA kullanan kadınlarda dış gebelik oranları, kullanmayanlara göre daha fazladır[21]. Levonorgestrel içeren RİA, 100 kullanıcıda beş yıllık toplam 0,5 gebelik oranına sahiptir ve oluşan gebeliklerin yarısı dış gebeliktir[22]. Progesteronlu RİA'lar tubal gebeliği önlemede bakırlı RİA'lara göre daha az etkindir; başarısız olguların %17'sinde tubal gebelik izlenir[23]. Çünkü tüm RİA'lar intrauterin implantasyonu önlerken, bakırlı RİA'lar sperm ve oositler üzerinde, fagositik ve sitotoksik etkileriyle fertilizasyonu önlerler. RİA kullanım süresi mutlak tubal gebelik riskini arttırmaz[23].

Tubal motiliteyi azalttıkları için, sadece progesteron içeren kontraseptif haplar, hafif artmış dış gebelik riskine sahiptir. Bu risk kısmen, yaşa bağlı fekunditeden dolayı 30 yaş altı kadınlarda 2 kat daha fazladır. Bipolar koter kullanımında başarısızlık oranı 1000 girişimde 32 iken, doğum sonrası hemen yapılan parsiyel salpenjektomide 1,2'dir[24].

Kondom ve diyafram kullanımı intrauterin ve ektopik gebeliğin her ikisine karşı da koruma sağlar ve ektopik gebelik insidansında bir artışa yol açmaz[25].

Cerrahi dışı, farmakolojik olarak indüklenmiş abortus öyküsü de dış gebelik riskinde artış ile ilişkilidir[26, 27]. Abortus sırasında kullanılan antibiyotik profilaksisi, infeksiyon ile oluşabilecek inflamatuvar tubal hasarı azaltabilir[28].

Ektopik gebeliği olan hastaların çoğunun anamnezinde abdominal cerrahi öyküsü bulunur[29]. Ancak bir çalışmada, sezaryen, over cerrahisi ve rüptüre olmamış apendiksini çıkarılması sonrası risk artışı gözlenmemiştir. Diğer çalışmalarda, overin, kistektomi veya wedge rezeksiyonunun muhtemelen peritubal skarlaşma nedeniyle ektopik gebelik riskini arttırdığı gösterilmiştir[30]. Rüptüre apendiksini ektopik gebelik riskini arttırdığına dair tam bir uzlaşma olsa da [31], bir çalışma bunu desteklememektedir [32].

Vajinal duş, çok eskiden beri yaygın olarak yapılan bir uygulamadır. Yapılan bir çalışmaya göre, vajinal duş uygulananlarda ektopik gebelik riski 1,8 kat artmaktadır[33].

2.4.EKTOPIK GEBELİKTE PATOFİZYOLOJİ

Fallop tüpünde submukozanın olmaması, döllenmiş yumurtanın epitel boyunca kolayca ilerlemesine ve kas duvarına yerleşmesine olanak sağlar. Ayrıca direnç yokluğu, hızlı trofoblast penetrasyonuna izin verir. Hızla büyüyen trofoblastlar, altındaki kas tabakasını aşındırır, bunun sonucunda maternal kan, trofoblastlar ile komşu doku arasına dolar.

Genellikle tubal lümende, bazen de lümene integre olarak izlenen koryonik villuslar tubal gebeliğin patognomik bulgusudur[34].

Çoğu ektopik gebelikte hemoperitoneum vardır fakat tubal rüptür olmadıkça sadece douglas ile sınırlı kalır.

Ektopik gebelikte, endometriumda mikroskopik olarak %25-30 oranında arias-stella reaksiyonu görülür[35]. Bu durum, ektopik gebeliğe özgün değildir. OKS kullananlarda, klomifen sitrat ile tedavi edilenlerde de görülebilir. Endometriyumda ki diğer değişiklikler: %42 oranında desidual reaksiyon, %22 oranında sekretuar endometriyum, %12 oranında proliferatif endometriyumdur[36].

Genellikle endometriumda oluşan desidua, günler ve haftalar içinde giderek parçalanıp kesik kesik, bazen de şiddetli kanamaya yol açabilir [37].

Tubal gebeliğin anatomik lokalizasyonu, hasar boyutunu etkiler. Ampullar ektopik gebeliklerin %50'sinde trofoblastik proliferasyon tuba lümeninin tümünü

tutar; ancak, kas tabakası sağlam kalır. Ampullar gebeliğin aksine, istmik yerleşimli dış gebelikler, hem lümen içi hem de lümen dışı yerleşim gösterdiğinden, tuba duvarında daha fazla hasar oluşmaktadır[38].

Akut inflamasyon, tubal hasara neden olarak dış gebeliği kolaylaştırır. Ayrıca, kronik salpenjit ve salpenjitis istmika nodozanın, dış gebelik gelişiminde önemli rolleri vardır[39].

Tekrarlayan klamidy enfeksiyonları, lümen içi inflamasyona yol açarak fibrin birikimi ile birlikte tubada skar oluşumuna neden olur[40]. Endotoksin üreten neiseria gonoreae'nin yol açtığı pelvik enfeksiyonun kliniği hızlı başlarken, klamidy enfeksiyonuna yanıt kroniktir.

Nikotine kronik maruziyet endokannabinoid seviyesine etki ederek cannabinoid reseptörler üzerinden tubada fonksiyon bozukluğuna yol açabilir[41].

YÜT ile artan tubal dış gebelik oranlarının nedeni, net anlaşılmalıdır. Bir adezyon molekülü olan E-kadherin, sadece IVF uygulanan hastaların tubal implantasyon bölgesinde güçlü olarak lokalize izlenmiştir[42].

2.5.GEBELİKTE FİZYOLOJİK HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik, anne adayında birçok sistemi etkiler ve bazı fizyolojik değişikliklere yol açar. Gebelikte, anne adayının kırmızı ve beyaz kan hücreleri, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinde bazı değişiklikler göze çarpmaktadır. Ortalama bir gebede kırmızı hücre kitlesinde yaklaşık %33 artış olur [43]. Beyaz kan hücrelerine baktığımızda ise, normal gebelik sırasında total kan lökosit sayısı; gebelik öncesi normal olan 4300-4500/ μ L'den son trimesterde 5000-16.000/ μ L'ye kadar yükselir. Primer olarak polimorfonükleer formları içeren lökosit sayısındaki yüksekliğin nedeni bulunamamıştır[43].

Bazı çalışmalar gebelik sürecinde trombosit yapım ve yıkımının arttığını göstermektedir. Üçüncü trimesterde gebelerin %6'sında trombosit sayısı 150.000/ μ L'nin altına düşer[44]. Muhtemelen artmış periferik tüketimin neden olduğu bu durum doğum sonrası düzelir ve patolojik önemi yoktur.

Tüm bu fizyolojik değişiklikler gebeliğin ilerleyen dönemlerinde oluşmakta ve gebelik haftası ilerledikçe belirginleşmektedir. Çalışmamızda incelediğimiz hastaların tamamı birinci trimester erken dönem gebe olduğundan, amacımız gerçekleşen

hematolojik değişikliklerin intrauterin ile ekstrauterin gebelikler arasındaki farklılığı saptamaktır.

2.6.HEMOGRAM PARAMETRELERİ

Hemogram parametreleri,vücutta meydana gelen bir çok patolojide gerçekleşen sistemik enflamasyonu tespit etmekte ya da öngörmekte hatta bazı patolojilerin prognozunu belirlemek amacıyla birçok çalışmada araştırılmaktadır[45].

RDW (Red cell distribution width): Platelet ölçüsünün volüm varyabilitesi (örn. anizositoz) indikatörüdür.

NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio): Doku yıkımı sonucunda nötrofiller aktive olur ve myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi enzimlerin salınımı artar. Nötrofiliye rölatif olarak lenfopeni oluşur. Bu nedenle nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar marker olarak kullanılmaya başlanmıştır [46, 47].

PLR (Platelet to lymphocyte ratio): Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) ve ankilozan spondilitte enflamasyon markeri olarak kullanılmaktadır[47].

2.7.EKTOPIK GEBELİK SEMPTOM VE KLİNİK BULGULARI

Doğurganlık çağında cinsel aktif bir kadının alt kadranslarında belirgin karın ağrısı ve vajinal kanaması varsa, aksi kanıtlanana kadar ektopik gebelik olarak kabul edilmelidir[48]. Ancak bu belirtiler, özgün değildir ve başka jinekolojik durumlarda da görülebilir.

Ektopik gebeliğin klinik bulguları, normal adet döneminin sonundan 6-8 hafta sonra ortaya çıkarken; gebelik fallop tüpü dışındaki ekstrauterin bir bölgedeysel bulgular daha geç oluşabilir.

Amenore sonrası gelişen vajinal kanama, etkilenen tarafta karın ağrısı gibi klasik semptomların dışında, tanı için güvenilir belirtiler yoktur [49].

Karın ağrısı en sık karşılaşılan bulgudur ancak şiddeti ve özellikleri değişkenlik gösterir, niteliği patognomik değildir. Yaygın veya lokalize olabilir. Ağrının başlangıcı ani veya yavaş; sürekli veya aralıklı; hafif veya şiddetli olabilir.

Rüptür öncesi ağrı oldukça şiddetli iken, rüptürle hasta biraz rahatlar ancak ağrı tüm batına yayılır. En erken tubal rüptür istmik bölgede (6-8 hafta), takiben ampuller bölgede (8-12 hafta) ve en geç interstisyel bölgede (12-16 hafta) gerçekleşir.

Rüptür varlığında kadınların 3/4'ünde abdominal ve pelvik muayenede belirgin hassasiyet vardır ve bu hassasiyet servikal muayene ile artar.

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

Ateş beklenmez, ancak intraabdominal kanamaya yanıt olarak ılımlı bir ateş yükselmesi görülebilir. 38 °C ve üzeri ateş, hastanın semptomlarının enfeksiyona bağlı olduğunu düşündürmelidir.

Memelerde hassasiyet artışı, bulantı ve sık idrara gitme gibi yakınmalar daha ağır belirtilere eşlik edebilir. Diyafragma altı kan birikimi ile frenik sinirin uyarılması sonucu gelişen, nefes alma sırasında artan omuz ağrısı veya hemorajik hipovolemiye bağlı olan baş dönmesi, baygınlık gibi vazomotor değişiklikler olabilir.

Histerektomi olmuş kadınlarda, nadiren dış gebelik karın ağrısının nedeni olabilir[50]. Postoperatif fistül oluşumu, spermin ovuma ulaşmasına izin verebilir.

2.8.EKTOPIK GEBELİKTE TANI YÖNTEMLERİ

Ektopik gebeliğin tanısında, teknolojideki ilerlemeler, hızlı ve hassas hormon tahlilleri ve risk faktörlerinin anlaşılmasına bağlı olarak farkındalığın artmasıyla önemli gelişmeler kaydedilmiştir[51].

Anamnezin, adet döngüsünün, gebelik öyküsünün, kullanılmakta olan kontrasepsiyon yönteminin ve infertilite durumunun sorgulanması, risk faktörlerini belirleme ve tanı koymada yardımcı olur.

Adet gecikmesini takiben ortaya çıkan semptom ve bulguların değerlendirilmesi, β -hCG, serum progesteron ölçümü, TVS ile; endometrial küretaj, L/S ve kuldosentez gibi cerrahi yöntemler tanıda kullanılmaktadır. Tüm bu yöntemlere rağmen, ilk klinik muayenede ektopik gebeliğin kesin tanısı neredeyse yarı yarıyadır[51],

2.8.1.Serum β -hCG ölçümleri

Koryonik gonodotropin, sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen bir glikoprotein olup, LH artışından sonraki en erken 8. günde serumda saptanabilir. Normal gebeliklerde, serum β -hCG değeri artışı, son adet tarihinden sonra 60-80. güne kadar doğrusal bir artış izler;100.000 IU/L olan plato değerine ulaşır. Ölçümler

arasında %5-10'luk farklar olması nedeniyle, seri ölçümlerin aynı laboratuarda yapılması daha güvenlidir.

Serum β -hCG değeri intrauterin gebelikte her 48 saatte bir %53-66 oranında artar[52, 53]. Ancak az miktarda normal gebelik anormal bir patern gösterebilir (%3-10) ve çoğu geçicidir.

Yapılan ultrasonografide normal intrauterin gebelik materyalinin görülmemesi ve β -hCG'nin 2000 mIU/ml üzerinde olması, nonviable gebelik (ektopik gebelik veya komplet abortus) için tanısaldır.

Genel kural olarak, komplet abortusta β -hCG düzeyi hızla düşerken (48 saatte %50) ektopik gebelikte düzey artar ya da plato çizer[38]. Klinik tanı için seri β hCG ölçümleri gerekir.

Normal intrauterin gebelikte β -hCG değeri 1000-1500 mIU/ml'yi geçtiğinde, intrauterin gestasyonel kese TVS ile görülebilir. Çoğul gebeliklerde gestasyonel kese, titre daha yükseğe çıkana kadar belirgin olmayabilir[54].

β -hCG konsantrasyonunda azalma, başarısız bir gebeliği gösterir (ör; bozulmuş gebelik, anembriyonik gebelik, tubal abortus, kimyasal gebelik, kendiliğinden rezorbe olan ektopik gebelik, komplet veya inkomplet abortus).

2.8.2.Serum progesteron değeri

Serum progesteron değeri, serum β -hCG değerlerinin ve TVS bulgularının sonuçsuz kaldığı, bazı dış gebelik olgularının tanısında kullanılır[55, 56].

Gebeliğin 5 ile 10. haftası arasında, serum progesteron değeri çok az bir değişkenlik gösterdiğinden tek bir ölçüm yeterlidir. Serum progesteron düzeyi, canlı ve ölü gebelik olgularının ayırımında doğruluk olasılığı oldukça yüksektir[57]. Serum progesteron değerinin <5 ng/mL olduğunda gebeliğin, neredeyse mükemmel bir özgüllük ve %60 duyarlılık ile canlılığını yitirmiş olduğu belirtilmiştir. Aksine progesteron değerinin >20 ng/L olduğunda, gebelik %95 duyarlılık ve %40 özgüllük ile canlı bir gebeliktir.

Sonuç olarak, serum progesteron değeri yalnızca klinik izlemi desteklemek için kullanılır. Ancak, gebeliğin intrauterin veya dış gebelik olduğunu ayırt etmek için kullanılmamalıdır.

2.8.3.Sonografi

TVS'de gebelik kesesi 4,5-5; yolk kesesi 5-6; fetal kutup ve kalp aktivitesi 5,5-6.gebelik haftalarında izlenebilir. Bu bulgular, transabdominal ultrasonografi ile daha geç gebelik haftalarında saptanabilir. Ektopik gebeliğin tanısı, TVS'de overden ayrı adneksiyel kitlenin izlenmesi temeline dayanır.

Her klinik, gebeliğin güvenilir bir biçimde görüntülenebileceği eşik değerleri tanımlamalıdır. Bu değer, birçok durumda 1500-2000 IU/L olarak kabul edilir. İlk serum β -hCG değeri, ayırt edici değer üstünde olduğunda doğru tanı koyma ihtimali 3 kat daha fazladır.

Hemoraji veya myom gibi problemlerin varlığında, teknik problemler ayırt edici değer üstünde intrauterin bir gebeliğin izlenmesini engelleyebilir[58]. Bu ayırt edici zonun üzerindeki β -hCG değerinde, TVS'de intrauterin gebelik kesesinin görülmemesi; dış gebelik, inkomplet düşük veya komplet düşük gibi anormal bir gebeliği düşündürür. Tersine, serum β -hCG değeri ayırt edici zonun altında olduğunda ise, TVS bulguları olguların 2/3'ünde tanı koydurucu değildir[59]. İntrauterin veya ekstrauterin gebeliğin saptanmadığı bu durumlarda, lokalizasyonu bilinmeyen gebelik tanımı uygundur.

Spontan gebe kalan olgularda, intrauterin bir gebeliğin saptanması, dış gebeliği önemli ölçüde dışlarken YÜT gebeliklerinde ise, intrauterin bir gebelik saptansa da, overlerin ve tubaların dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Çünkü bu olgularda heterotopik gebelik riski 100 gebelikte 1'dir[60].

Endometrial kavitede biriken sıvı, desidual dokuyu sararak yalancı gebelik kesesi (psödogestasyonel sak) oluşmasına neden olur. Tek tabakadan oluşan bu kese, tipik olarak uterin kavitenin ortasına yerleşirken, normal gebelik kesesi ise eksantrik yerleşimlidir[61].İki bitişik, ödematöz, proliferatif faz endometrial tabakadan oluşan üç tabakalı endometrial patern, diğer bir bulgudur. Ancak bu patern, dış gebelik tanısı için benzersiz olup, özgüllüğü %94, fakat duyarlılığı %38'dir[62]. Endometrial kalınlık, dış gebelik ile iyi korele değildir. Bununla birlikte, endometrial kalınlık <8mm olduğunda intrauterin gebelik görülmediği izlenmiştir[63].

Dış gebeliğin korpus luteum kistlerinde ayırıcı tanısını yapmak zor olabilir. Korpus luteum kistlerinin duvarı, hale ve endometrium ile karşılaştırıldığında daha az ekojendir[64]. Kist içindeki süngerimsi, dantelimsi veya retiküler patern, hemoraji

için klasik görüntüdür. Ayrıca, korpus luteum kisti over parankiminin içerisinde bulunurken, asimetrik over dış gebelik şüphesini arttırır[58]. Transvajinal dopler görüntüleme de kompleks adneksiyel kitlenin çevresindeki plasental kan akımı-ateş halkası(ring of fire)-görülebilir. Bu yöntem, tanı için yardımcı olsa da, korpus luteum kistlerinde de görülebilir[65].

Şüpheli bir adneksiyel kitlenin kaynağını belirlemek için adneksiyel kitle el ile vajinal prob arasına sabitlenerek kibarca palpe edilebilir. Overden ayrı olarak hareket eden bir kitle dış gebeliği, over ile birlikte hareket eden kitle ise korpus luteum kistini düşündürür[66].

Pelvis değerlendirilirken, serbest periton sıvısı batın içi kanamayı düşündürür. TVS douglas boşluğundaki 50 ml kadar az sıvıyı belirlesede, transabdominal sonografi ile sağ üst kadranın değerlendirilmesi, periton içi kanamanın boyutlarını belirlenmesine yardımcı olur. Parakolik veya morison boşluğunda serbest sıvı, batın içi kanama 400-700 ml olana kadar izlenmez[67, 68]. Ayrıca adneksiyel kitle ile birlikte peritoneal sıvı saptanması, dış gebelik için yüksek belirleyiciliğe sahiptir[69].

Teknolojik ilerlemelere rağmen, uyarıcı bulguların olmaması dış gebelik tanısını ekarte ettirmez. Ayrıca TVS, tubal rüptürün prevalansını ya da cerrahi sırasında kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmaz[70]. Ancak sonografi, dış gebelik tanısının koyulması için L/S ya da küretaj gereksinimini azaltır.

2.8.4.Kuldosentez

Douglastan batına girilerek aspirasyon sıvısının değerlendirilmesi, önemli tanısal testlerden biridir. Klinik bulgularla beraber aspire edilen materyalin özelliği, tanıyı belirlemede yardımcı olur.

Tarihsel olarak kuldosentez, periton içi kanama tanısında kullanılan kolay bir başucu testi olarak düşünülmüştür. Fakat birçok çalışma bu yöntemin yararlı olmadığını göstermektedir. Kuldosentez,yerini büyük oranda TVS'ye bırakmıştır[71, 72]. Sonografik olarak eksojen sıvı görülmesi, periton içi kanamayı saptamada, kuldosentezden daha duyarlı ve daha özgüldür.

2.8.5.Endometrial örnekleme

β -hCG <2000 mIU/mL iken, TVS'de intrauterin gebelik kesesi izlenmeyen, plato çizen serum β -hCG değerleri olan ve serum progesteron düzeyleri 5 ng/ml'nin altında olan hastalar dilatasyon küretaj için ideal hastalardır.

Küretaj ile elde edilen doku serum fizyolojik içine eklenir ve yüzmesi sağlanır. Desidual doku serumda yüzmezken, koryonik villuslar tipik dantelsi eğrelti otu manzarası ile tanınırlar[73, 74]. Bu metodun duyarlılığı %78.3 ve özgüllüğü %98.4'tir[75]. İntrauterin gebeliklerin ekstrauterin gebeliklerden ekarte edilmesinde küretaj materyalinin yüzdürülmesi yeterli olmadığından histolojik konfirmasyon veya seri β -hCG ölçümleri gereklidir.

Anormal intrauterin gebelik varlığında küretaj sonrası β -hCG düzeyi %15'den fazla azalma gösterir. Eğer β -hCG konsantrasyonu küretaj sonrası 8-12 saat içerisinde %15'den fazla azalmazsa ektopik gebelik olma olasılığı artmıştır[76]. Alınan seri β -hCG değerleri 12-24 saatte %15' den fazla düşme göstermez, hatta plato çizip artıyorsa, kavite dışında trofoblastik aktivitenin olduğu tanısı kesinleşir[77].

MTX tedavisi verilmeden önce küretaj materyalinde trofoblastik dokunun olmadığına doğrulanması önerilmektedir[78, 79]. Spontan gebelik kaybı histolojik olarak dışlanmadıkça, dış gebeliğin olası tanısının yaklaşık %40 oranında yanlış olacağı belirtilmiştir. Ancak, endometrial örneklemenin gereksinimi ve yöntemi, MTX tedavisinin sınırlı riskleri karşısında dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Pipelle biyopsi, küretaja seçenek olarak uygulanmış fakat, villus elde etmek için duyarlılığı(%30-60) küretaja göre daha düşük bulunmuştur[80, 81].

Spontan düşük tanısı alan kadınlardan elde edilen koryonik villuslar, olguların yalnızca %50'sinde klinik olarak belirlenebilir ve diğer %30'unu patologlar belirler. Bu nedenle, bu kadınların %20'sinde dış gebelik hala düşünülmelidir[73].

2.8.6.Laparoskopi

Ektopik gebelik tanısı için laparoskopi altın standarttır ancak β -hCG ve TVS kullanımını genellikle tanı için yeterli olmaktadır.

Ektopik gebeliklerin çoğu histolojik olarak normal tüplerde olduğundan cerrahisiz rezolüsyona izin verilmesi tüpü ek travmadan korur ve gelecekteki fertilitte ihtimalini artırır. Bu nedenle L/S kullanmadan diğer tanı kriterleri ile ektopik gebelik tanısına ulaşılmalıdır [76].

2.8.7.Yeni serum belirteçleri

Dış gebeliği belirlemede yararlı olabilecek yeni serum belirteçlerini değerlendiren birkaç küçük çalışma yapılmıştır.Plasental gelişmede önemli olan serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kanser antijen 125 (Ca-125),

serum kreatinin kinaz, fetal fibronektin düzeyleri çalışılmıştır[82, 83]. Serum inhibin A düzeyi, intrauterin gebelik ve düşük tehdidi ile karşılaştırıldığında dış gebelik olgularında belirgin olarak daha düşük saptanmıştır[84, 85].

2.9.EKTOPIK GEBELİKTE AYIRICI TANI

Dış gebelik birçok hastalığı taklit edebilir. Düşük tehdidi, inkomplet düşük, gecikmiş düşük (missed abortus) veya hemorajik korpus luteum kisti gibi erken gebelik komplikasyonlarının ayırıcı tanısı, histolojik tanı olmadan güç olabilir [80]. Ayrıca normal gebeliği olan kadınların %20'sinde, gebeliklerinin erken döneminde vajinal kanama izlenebilir.

Birçok gebelik dışı hastalık da dış gebelik ile karışabilir. Genel olarak, β -hCG'nin pozitif olması, bu tanıları dışlar. Ancak, bu hastalıklar bir intrauterin veya dış gebelik ile beraber olabilir.

Ektopik gebelikle en sık karıştırılan patoloji korpus luteum kistidir. Korpus luteum kistleri gebelik haftası ilerledikçe spontan geriler. Kasık ağrısına ve progesteron salgıladığı için adet gecikmesi ya da adet düzensizliğine neden olur. β -hCG normal düzeydedir.

Overyan kistlerin torsiyonu da, meydana gelen akut batın tablosu nedeniyle ektopik gebelik ile ayırıcı tanıya girebilir. Torsiyone over kistinin oluşturduğu kitle USG ile belirgin bir şekilde ayırt edilirken, ektopik gebelik kitlesi genellikle daha zor sınırlandırılır. Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısına giren pelvik enfeksiyonlar arasında akut salpenjit, piyosalpenks ve tubaoveryan abse de yer almaktadır.

Kadınlarda alt karın ağrısının ayırıcı tanısında idrar yolu enfeksiyonu, böbrek taşı, divertikülit, apendisit, dismenore, over neoplazmı, over kist rüptürü, over torsiyonu, endometriozis, endometritis, leiomyomalar, perfora peptik ülser, barsak perforasyonu, pelvik inflamatuvar hastalık ve gebelikle ilgili durumlar düşünülmelidir.

2.10.NONTUBAL EKTOPIK GEBELİKLER

2.10.1.Overyan gebelik

Döllenmiş yumurtanın overe yerleşmesi nadirdir. İnsidansı tüm gebeliklerin yaklaşık 1/2100 - 1/7000 'ini oluşturur. Risk faktörleri tubal gebelik risk faktörleri ile benzerdir. 4 kriterin bulunması halinde tanı koyulur:

1. Aynı taraftaki tuba, overden ayrı ve intakt

2. Dış gebelik kitlesinin overde bulunması
3. Dış gebeliğin uterooveryan ligaman ile uterusu bağı olması
4. Plasental dokunun içerisinde histolojik olarak overyan dokunun gösterilmesi[86].

2.10.2.İnterstisyel gebelik

İnterstisyel gebelikte, gebelik ürünü musküler uterus duvarının içine uzanan proksimal tuba bölümüne yerleşir. İnterstisyel gebelikler tüm ektopik gebeliklerin %2-4 'ünü oluşturur[87].

Ligamentum rotundumun yapıştığı yerin yan tarafındaki şişkinlik, karakteristik anatomik bulgudur. Geçmişte rüptür, genellikle amenore sonrası 8-16 hafta içinde meydana gelirdi. Çünkü tubanın interstisyel kısmını çevreleyen myometriyumun, esnekliği fazladır. Risk faktörleri diğer dış gebelik risk faktörleri ile benzer olsa da, aynı tarafta geçirilmiş salpenjektomi, interstisyel gebelik için spesifik bir risk faktörüdür[87].

Medikal veya konservatif cerrahi tedaviden sonra oluşacak intrauterin gebelikteki rüptür riski net değildir. Bu nedenle, bu olguların gebelik sırasında dikkatli izlemi ve elektif koşullarda sezaryen ile doğumun düşünülmesi gerekir.

2.10.3.Servikal gebelik

Servikal gebeliğin sıklığı, 8600-12400 gebelikte 1 olarak bildirilmiştir[88]. Risk, YÜT özellikle de IVF ve embriyo transferi nedeniyle artar[89, 90]. Servikal gebeliğin en önemli risk faktörü, olguların yaklaşık %70'inin öyküsünde bulunan önceki gebelikte dilatasyon ve küretajdır[91, 92]. Servikal gebeliği doğrulamak için iki tanı kriteri gereklidir:

1. Plasentanın yerleştiği alanın karşısında servikal bezlerin bulunması,
2. Plasentanın bir bölümünün veya tamamının, uterin damarların giriş yerinden veya uterusun ön-arka yüzeyindeki periton katlantılarından aşağıda yer alması gerekir.

Servikal gebelik belirgin damarsal yapı ve frajilitesi nedeniyle sıklıkla neoplazi ile karıştırılır. Eğer plasenta dokusu yanlışlıkla tümör olarak değerlendirilir ve biyopsi yapılırsa ciddi kanama izlenebilir. Servikal gebelik ayrıca gebelik ürününün servikal kanalda kaldığı spontan abortus ile de karışabilir. Embriyo içeren bir gebelik kesesi görüldüğünde ayrıca tanıda spontan abortus ve servikal gebelik yer

alır. Servikal ektopik gebelik vakalarında kese daha yuvarlak ya da kum saati şeklinde olacaktır ve renkli dopplerde trofoblastik akım olmalıdır. Ancak servikste artmış akım bir spontan abortusun çevresinde de görülebilir. Servikal gebeliklerin, spontan abortusla ayırıcı tanısında kullanılan USG kriterleri ;

1)Gestasyonel kese veya plasental doku servikstedir.

2)Kardiyak aktivite internal osun altındadır.

3)İntrauterin gebelik yoktur.

4)Kum saati şeklinde uterus ve balonlaşmış servikal kanal mevcuttur.

5)Transvajinal prob ile gestasyonel kese hareket etmez (sliding bulgusu; inkomplet abortusta pozitif).

6)İnternal servikal os kapalıdır.

Cerrahi tedavinin morbidite ile birlikte olması nedeniyle, tanı esnasında ciddi kanama yoksa, genellikle medikal tedavi tercih edilir. Kanama varsa, 26 nolu foley katater servikal kanala yerleştirilerek balonu 30 ml'ye kadar şişirilir ve kaviteden drenaj izlenir. Balon, 24-48 saat yerinde bırakılır ve birkaç gün sonra yavaşça çekilir[88].

2.10.4.Heterotopik gebelik

İntrauterin ve dış gebeliğin birlikte olduğu durumdur. Heterotopik gebelik insidansı 1/30.000 olarak hesaplanmıştır. YÜT ile oluşan gebelikler nedeniyle, heterotopik gebelik oranları belirgin şekilde artmıştır. YÜT gebeliklerinde bu oran 1/100'dür[93].

2.10.5.Sezaryen skar gebeliği

Miyometriumda oluşmuş mikroskobik bir yol boyunca gebeliğin, daha önceki sezaryen skarı içine yerleşmesi durumudur. Ağır kanama nedeniyle, ciddi maternal mortalite ve morbidite riski taşır. Sıklığı 2000 gebelikte 1'dir[94]. Küretaj miyomektomi, operatif histeroskopi gibi diğer uterin cerrahiler ve belki de plasentanın elle halası, bu mikroskobik yolun oluşumuna neden olabilir[95]. Servikoistmik gebelik ile sezaryen skar gebeliğinin ayırımını yapmak zordur ve doğru tanı için dört sonografik kriterin birlikte olması gerekir:

1. Uterin kavite boş olmalı
2. Servikal kanal boş olmalı
3. Uterin istmus ön bölümünde gebelik kesesi izlenmeli

4. Mesane ile gebelik kesesi arasındaki miyometrial dokunun olmamasıdır[96].

2.10.6. Abdominal gebelik

Dış gebeliklerin %1,3'ü abdominal yerleşimlidir. Abdominal gebelik gelişmekte olan ülkelerde daha sık karşılaşılmaktadır. Bunun en önemli sebebi, bu ülkelerdeki artmış pelvik enflamatuvar hastalık prevalansıdır[97].

Abdominal gebelik primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer abdominal gebelik tanısı Studdiford kriterlerine göre tanımlanır[98]:

- 1.Tuba ve overlerin normal yapıda olması,
- 2.Uteroplantal fistül olmaması,
- 3.Sekonder implantasyon ihtimalini elimine etmek için erken gestasyonel haftalarda kesenin sadece peritoneal yüzeye bağlı olmasıdır.

Sekonder abdominal gebelik tubal gebeliğin diğer organlara teması ve plasentanın tubal duvardan geçerek ya da fimbrial uçtan abort ederek yerleşmesi sonucu oluşur. Plasentanın bir kısmı tubada kalıp gebeliğin yeni yerinde devamını sağlar[97].

Abdominal gebeliğin erken tanısı, gebeliğin geç döneminde plasentanın ayrılmasının ciddi kanamaya yol açması nedeniyle önemlidir. Tekrarlayan abdominal rahatsızlık, üst abdomende fetal hareket hissedilmesi, abdominal gebelik açısından klinisyeni uyarmalıdır. Tanının teyidi için fetusun uterus kavitesi dışında gösterilmesi gerekir. Ultrasonografi abdominal gebelik için en etkin tanı yöntemidir.

Nadiren gebelik miada kadar devam eder. Maternal mortalite %5-10, fetal mortalite %90' dır. Tedavide amaç, fetusu çıkartıp plasentayı çıkartmadan kordonu plasentaya en yakın yerden kesmektir. Böylece plasentanın absorpsiyonuna izin verilir. Placenta ancak tubanın arkasına, ovaryuma, ligamentum latuma ve uterusu yapışık olduğu hallerde çıkarılır[37].

2.10.7. Multipl ektopik gebelik

Değişik lokalizasyon ve kombinasyonlarda çoğul ektopik gestasyonların oluşması durumudur. Tedavi gebeliğin lokalizasyonuna bağlıdır ve diğer ektopik gebelik tiplerine benzerdir[99, 100].

2.10.8. İntraligamentöz gebelik

Ektopik gebeliğin nadir görülen bir şeklidir. Görülme sıklığı ektopik gebelikler arasında 1/300'dür. Tanısı genellikle operasyonda konur ve gecikilirse hayatı tehdit edebilir. Tubal gebelikte, tubal seroza ve mezosalpinks içine trofoblastik penetrasyon veya broad ligament yaprakları arasına sekonder implantasyon sonucunda intraligamentöz gebelik gelişir. Nadiren de olsa abdominal gebelikte olduğu gibi canlı doğum vakaları bildirilmiştir[101].

2.10.9. Histerektomiden sonra gebelik

Günümüzde kadınlara pelvik cerrahi girişim olarak sezaryandan sonra en sık histerektomi ameliyatı yapılmaktadır[102]. Bu tip gebelik supraservikal histerektomiden sonra oluşabilir. Fertilize ovumun, perioperatif dönemde fallop tüpüne implante olması ile gebelik oluşabilir. Total histerektomiden sonra oluşan gebelik, muhtemelen spermin karın boşluğuna geçmesine yol açan mukozal vajinal defekte bağlı olarak gelişir.

2.11. EKTOPIK GEBELİKTE MORTALİTE

Dış gebelik, erken gebeliğe bağlı maternal ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. 1970 yılında ölüm hızı 35.5/1000 iken,1989 yılında 3.8 /10000 olarak bildirilmiştir.

Mortalite, şiddetli kanamaya yol açabilen tuba rüptürü ile doğrudan ilişkilidir. Son 20 yılda tuba rüptürü sıklığı %20-35 arasında bildirilmiştir[103, 104]. YÜT, ilk başvuru anındaki serum β -hCG düzeyinin >10.000 IU/L olması ve kontrasepsiyon öyküsünün olmaması,tuba rüptürü için risk oluşturan nedenlerdir. Bu risk faktörlerini bilmek, zamanında tanı ve hızlı cerrahi girişime olanak sağlar.

Tuba rüptür riski, akut ve kronik dış gebelikler arasında farklı olabilir. Akut dış gebelikte tanı esnasında yüksek β -hCG değerleri vardır ve hızlı büyüme tanıyı hızlandırır. Bu nedenle statik ve azalan β -hCG düzeyleri gösteren kronik dış gebeliğe kıyasla, daha yüksek rüptür riski taşımaktadır[80]. Teorik olarak akut dış gebeliklerin, erken kanamaya neden olmayan sağlıklı büyüyen trofoblast hücreleri vardır. Bu nedenle hastalar geç dönemde başvururlar. Kronik dış gebelikler ise tekrarlayan küçük rüptürler ve tubal abort, inflamasyona neden olarak pelvik kitlelerin oluşumuna yol açar. Anormal trofoblastlar erken ölecek düşük ve azalan β -hCG düzeyleri saptanır[105].

Tuba rüptürünün zamanı, kısmen dış gebeliğin yerleşim bölgesine bağlıdır. Eğer dış gebelik, istmus ve ampulla bölgesine yerleşmişse, tuba rüptürü daha erken olur. Yerleşim intertisiyel bölgede olursa, geç dönem rüptürler görülebilir. Rüptür, genellikle spontan olarak meydana gelse, bimanuel pelvik muayene veya koitus gibi travma nedeniyle de oluşabilir.

2.12. EKTOPIK GEBELİKTE MORBİDİTE

Dış gebelik nedeniyle oluşan tuba hasarı ile sonraki gebeliğin uzun dönem prognozu arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Tuba rüptüründen sonraki bir yıllık dönemde, toplam intrauterin gebelik hızının etkilenmediği gösterilmiştir[103].

İzlem ya da MTX tedavisi uygulanan dış gebelik olgularında, tubal geçiş HSG ile prospektif olarak değerlendirilmiş ve başlangıç β -hCG değeri >5000 IU/L olan olgularda, tuba obstrüksiyonu için 12 kat daha fazla risk saptanmıştır[106].

Tek doz veya çoklu doz MTX'in karşılaştırıldığı bir çalışmada, çoklu doz MTX tedavisinin, bilinmeyen bir mekanizma ile daha fazla tubal hasar oluşturduğu sonucuna varılmıştır[107].

2.13.EKTOPIK GEBELİKTE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Erken tanı imkanı medikal tedavinin yaygınlaşması ile sonuçlanmış, uygun olgularda bekleme tedavisinin mümkün olduğu gösterilmiştir [108]. Tedavi yaklaşımı hastaya özgü olmakla beraber tedavinin amaçları;

- Annenin hayatını kurtarmak,
- Fertilitiyi korumak ,
- Tedavi sonrası rehabilitasyon dönemini kısaltmak ve
- Maliyeti azaltmaktır.

Hemodinamik durumu, gelecekteki fertilitate arzusu, ektopik gebeliğin anatomik lokalizasyonu, ektopik gebeliğin viabilitesi ve yeni tedavi protokolleri dikkate alınarak, ektopik gebelik tedavisinde üç seçenek vardır:

- 1.Konservatif izlem
- 2.Medikal tedavi
- 3.Cerrahi tedavi

2.13.1.Konservatif izlem

Seçilmiş olgularda, dış gebeliğin kendiliğinden gerilebileceği düşünülerek yakın izlem yapılabilir. Bu yöntem ile hangi hastaların komplikasyonsuz bir seyir

izleyeceğini belirlemek güçtür. Başlangıç serum β -hCG değeri sonucu öngörmeye en iyi yöntem olsada, değerleri oldukça değişkendir. Örneğin β -hCG <200 IU/L olan hastalarda spontan gerileme olguların %88-96'sında gerçekleşirken, >2000 IU/L olan olgularda, başarı %20-25 arasında izlenir [109, 110]. Serum β -hCG değeri >2000 IU/L olan olgularda, β -hCG değerleri azalsa da başarı oranı yalnızca %7 olarak bildirilmiştir[111]. Aynı çalışmada, aynı tubadaki açıklığın devamlılığı ya da bir yıllık fertilitate oranları, başarılı ve başarısız olmuş bekleme tedavilerinde aynıdır.

İzlem tedavisinin uygulanabilmesi için; olgunun kesin olarak tubal gebelik olması, odak çapının 35 milimetreden küçük olması, TVS'de rüptür veya intraperitoneal kanama olmaması ve β -hCG seviyelerinde düşme olmalıdır.

Yakın izlem şarttır, çünkü düşük düzeydeki veya azalma eğilimindeki β -hCG düzeylerinde bile tubal rüptür riski vardır.

Erken tanı konmuş olgularda, dış gebeliğin belli bir oranda gerilediği izlenmiştir. Bekleme tedavisinin başarı oranı %48-100 arasında değişir[112].

Bekleme tedavisi yapılan, HSG ile olguların yüzde 93'ünde etkilenen tüpün açık olduğu gösterilmiştir. Bekleme tedavisinden sonra, % 63-88'lik bir intrauterin gebelik oranı saptanmıştır[113].

2.13.2. Medikal tedavi

Günümüzde ektopik gebeliklere erken tanı konulmasıyla birlikte medikal tedavi kullanımı yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Medikal tedaviler, cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında; maliyetinin daha düşük olması, anestezi ve cerrahiye ait morbiditeyi ve olası komplikasyonları azaltması nedeniyle üstünlük sağlar.

Günümüzde, ektopik gebelik tedavisinde dünya çapında en sık kullanılan ajandır. Tercih edilmesindeki en büyük etkenler ise yan etkisinin düşük, etkinliğinin yüksek olmasıdır[114].

Cerrahi tedaviye seçenek olacak şekilde ayrıntılı çalışılan tek ajan MTX'tir[85]. Kullanılan diğer yöntemler ise; prostoglandinler, mifepriston, geleneksel Çin bitkisel ilaçları, dış gebelik kesesi içine enjekte edilen potasyum klorür ve hiperosmolar glukozdur[115].

Medikal tedavi için, asemptomatik, uyumlu ve tedavi izlemine uygun olanaklara sahip kadınlar en uygun adaylardır.

MTX için kesin kontrendikasyonlar ise, hemodinamik instabilite, MTX'in kendi kontrendikasyonları ve tedavi sonrası izlemin yapılamayacak olmasıdır.

Medikal tedavinin başarısını etkileyen faktörler:

1. Başlangıç serum β -hCG düzeyi-Tek doz MTX tedavisinin başarısını belirlemede, tek başına en önemli prognostik belirteçtir. Başlangıç serum β -hCG <5000 IU/L olduğunda başarı oranı %96 iken, bu değer >15000 IU/L olduğunda %68'dir[116].
2. Dış gebelik kitlesinin boyutu-Geçmiş çalışmaların birçoğunda 'büyük kitle' boyutu bir dışlama kriteri olarak kabul görmüştür. Bir çalışmada, kitle boyutu <3,5 cm olduğunda tek doz MTX başarısının %93, >3,5 cm olduğunda ise %87-90 arasında olduğu saptanmıştır[117].
3. Fetal kalp aktivitesi-Fetal kalp aktivitesinin varlığı, yeterli kanıt olmamasına rağmen, medikal tedavi için göreceli kontrendikasyondur. Birçok çalışmada, kalp aktivitesi pozitif olup, başarısızlık oranı arttığı bildirilse de, başarı oranı %87 olarak bildirilmiştir[117].
4. Yolk kesesinin görülmesi-Yolk kesesinin görülmesi ile MTX tedavisinin başarısızlığının belirlenmesinde çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan bir retrospektif analizde, yolk kesesi bağımsız bir belirteç olmamakla birlikte tek doz MTX tedavisinin başarısızlığını arttıran bir risk faktörü olarak saptanmıştır[118].

Methotrexate, sistemik (intramuskular (IM), intravenöz (IV), oral, transvajinal veya laparoskopik yolla ektopik kese içine lokal uygulanabilir.

MTX tedavisi öncesi tam kan sayımı, serum kreatinin, β -hCG düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri ve kan grubu-Rh durumu mutlaka bakılmalıdır. Kan grubu dışında diğerleri, doz tekrarı planlandığında tekrarlanmalıdır[119]. Akciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda interstisyel pnömoni riskinden dolayı akciğer grafisi çekilmelidir.

Tedavi süresince, dihidrofolat redüktaza bağlanarak MTX'in etkinliğini azaltan folik asit içeren ilaçlar, böbrek kan akımını azaltarak ilaç atılımını azaltan NSAİ, karaciğer enzimlerinde artışa yol açan alkol, MTX'a bağlı dermatiti alevlendiren güneş ışığı ve rüptüre yol açabileceğinden cinsel ilişki yasaklanmalıdır[120].

MTX'in en sık yan etkileri, stomatit, konjunktivit ve geçici karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Miyeloid serinin baskılanması, mukozit, akciğer hasarı ve anaflaktik reaksiyon yalnızca 50-100 mg uygulandığında bildirilmiştir[121, 122]. Bu yan etkiler, tedavi gören hastaların üçte birinde görülür ve genellikle kendiliğinden geçer. Bu hastalara MTX'in yan etkilerini azaltmak ve engellemek için leukovorin (folinik asit) verilebilir.

Methotrexate böbrek yolu ile vücuttan atılır. İntravenöz olarak uygulandıktan sonra 24 saat içinde %90' ı vücuttan değişmeden atılır.

Methotrexate kullanımı tekrarlayan doz metodu ve tek doz metodu olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilir.

1.Tek doz metotreksat:

Tubal ektopik gebelik tedavisinde başlangıçta tek doz MTX tedavisinin tercih edilmesinin sebepleri [123];

- Literatürde rapor edilmiş rezolüsyon oranı, tek doz ve multiple doz için %90 civarındadır.

-Multiple doz protokollerinde daha fazla yan etki bulunmaktadır.

-Tek doz tedavi daha ucuz ve daha az takip gerektirir, folinik asit vermeyi gerektirmez.

-Yapılan meta-analiz sonuçlarına göre, tek doz methotrexate tedavisinin başarı oranı %88,1 olarak bulunmuştur[123].

İntramüsküler olarak tek doz MTX tedavisi, dış gebeliğin medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Farklı doz kullanımları vardır. En sık kullanılan 50 mg/m² VYA(vücut yüzey alanı) protokolüdür[124].

Tablo 1.Tek doz MTX tedavi tablosu

Tedavi günü	Laboratuvar değerlendirme	Uygulama
Tedavi öncesi	β -hCG,hemogram,karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, kan grubu ve Rh tayini	Rh negatif ise Rhogam uygulanmalı
1	β -hCG	MTX 50 mg/m ² IM
4	β -hCG	
7	β -hCG	MTX 50 mg/m ² IM Eğer 4.ve 7.günler arası β -hCG azalması <%15 ise uygulanır

Tedavi verilen hastalar yakın takip edilir. Tedaviye başlamadan önce, serum β -hCG değeri (0. gün) belirlenir. Tedaviye bundan sonraki gün (1.gün) geçilir. Serum β -hCG ölçümleri, tedavinin 4. ve 7. günleri tekrarlanır. Tedaviyi takip eden ilk 4 gün içinde β -hCG düzeylerinde artış gözlenmesi normal bir durumdur ve tedavinin başarısız olduğunu göstermez. Bunun nedeni, sitotrofoblast üretiminin durmasına rağmen sinsityotrofoblastların β -hCG üretimine devam etmesidir. 4. ile 7.günlerdeki β -hCG değerleri arasında %15 veya daha fazla bir azalma varsa, haftalık takiplere geçilir. Düşüş hastaların yaklaşık %20'sinde %15'ten az olur. Bu hastalara, ikinci doz 50 mg/m² tedavisi tekrarlanır ve aynı izlem yapılır.

Ortalama rezolüsyon süresi 36 gün olmasına rağmen tedavinin 109. gününe kadar uzayabilir[117]. Haftalık takiplerinde, 7-14.günler arasındaki β -hCG'de %15'ten az azalma varsa, üçüncü doz MTX verilir. β -hCG düşüşü varsa, β -hCG serum değerleri 15 IU/L'nin altına ininceye kadar haftalık takibine devam edilir. β -hCG'nin üçüncü dozdan sonra haftalık ölçümlerde % 15'den az düştüğü ender durumlarda laparoskopik salpingostomi veya salpenjektomi gerçekleştirilmelidir.

2.Tekrarlayan doz metotreksat

Bu tedavi, 4 doz MTX'in parenteral verilmesini ve her bir dozdan 24 saat sonra leukovarin yapılmasını içerir. Seri β -hCG ölçümleri yapılır. β -hCG değeri, bir önceki değerden %15 oranında bir düşüş göstermez ise (0.gün ile 1.gün arasında veya 1.gün ile 3.gün arasında), ek doz MTX ve leukovarin verilir. İki gün sonra tekrar β -hCG düzeyine bakılır. En fazla 4 doz tedavi verilir ve serum değerleri ölçülemeyinceye

kadar β -hCG düzeylerinin haftalık takibi yapılır.

Tek doz ve tekrarlayan doz MTX protokolleri dış gebelik için yaklaşık %90 rezolüsyon oranları ile birlikte dir. Tek doz ve tekrarlayan doz rejimlerini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, başarı tek doz grubunda %89, tekrarlayan doz grubunda ise %93 olarak saptanmıştır[125]. Başka bir çalışmada ise tedavi süresince tekrarlayan doz ve tek doz arasında, serum β -hCG düzeyleri ve başarı oranları açısından fark bulamamışlardır[126]. Tekrarlayan doz tedavisinin avantajı, tek doz tedaviyle karşılaştırıldığında başarı şansının 5 kat daha fazla olmasıdır. Tedavi başarısızlığı, tuba rüptürü, ağır batın içi kanama, acil cerrahi gereksinimi ve kan transfüzyonunu içerir. Tek veya tekrarlayan doz tedavisinin başarısını belirlemede, başlangıç β -hCG düzeyi bir belirleyici olarak bulunmamıştır[127].

Tablo 2. Tekrarlayan doz MTX tedavi tablosu

Tedavi günü	Laboratuvar değerlendirme	Uygulama
Tedavi öncesi	β -hCG, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, kan grubu ve Rh tayini	Rh negatif ise Rhogam uygulanmalı
1	β -hCG	MTX 50 mg/m ² IM
2		LEU 0,1 mg/kg IM
3	β -hCG	Eğer 1.ve 3.günler arası β -hCG <%15 ise MTX 50 mg/m ² IM uygulanır. Eğer >%15 ise, tedavi durdurulur ve izleme geçilir
4		LEU 0,1 mg/kg IM
5	β -hCG	Eğer 3.ve 5.günler arası β -hCG <%15 ise MTX 50 mg/m ² IM uygulanır Eğer >%15 ise, tedavi durdurulur ve izleme geçilir
6		LEU 0,1 mg/kg IM
7	β -hCG	Eğer 5.ve 7.günler arası β -hCG <%15 ise MTX 50 mg/m ² IM uygulanır. Eğer >%15 ise, tedavi durdurulur ve izleme geçilir
8		LEU 0,1 mg/kg IM

3.Dış gebelik kesesi içine doğrudan enjeksiyon:

MTX'in sistemik yan etkilerini azaltmak için, dış gebelik kesesi içine L/S veya USG yardımı ile lokal enjeksiyonu yapılmıştır. Farmokinetik çalışmalar, MTX'in kese içerisine veya intramüsküler uygulanmasının benzer oranda başarılı olduğu, fakat kese içine enjeksiyonda daha az yan etki olduğu izlenmiştir[128].

Hiperozmolar glukoz, rüptüre olmamış ve β -hCG <2500 IU/L olan dış gebeliklerde kitle içine L/S ile enjekte edilmiş ve %94'lük başarı elde edilmiştir[129]. Benzer popülasyonda, L/S yerine USG kullanılanlarda tedavi başarısının daha iyi olduğu saptanmıştır[130].

4.Tedavi sonrası izlem:

MTX tedavisinin ilk günlerinde hastaların yarısından fazlasında, hafif veya orta derecede karın ağrısı görülebilir. Bu ayrılma ağrısı, olasılıkla tubal abort veya hematoma nedeniyle olduğu, tubal gerilme sonucu meydana gelir[124]. Bazı olgularda yatırılarak izlem, seri hematokrit değerlerine bakılması ve nazik abdominal muayene ile cerrahi girişim ihtiyacını belirlemede yardımcı olabilir.

Ektopik gebeliğin MTX tedavisinden ne kadar zaman sonra gebe kalınması ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, kontrollü retrospektif bir çalışmada, MTX sonrası ilk 180 gün içinde siklulardaki oosit sayısının daha sonraki günlerde görülen oosit sayısı ile karşılaştırıldığında daha düşük sayıda olduğu izlenmiştir[131].

Toksikoloji, 4-6 aylık bekleme periyodunu önerir. MTX aylarca karaciğer ve böbrekte depolanabilir. Kadınlara 3 ay boyunca gebe kalmamaları önerilir[132]. Öte yandan, daha erken düşünenlerin teratojenik riski olduğuna dair bir kanıt yoktur. Bu popülasyondaki kadınlar, günlük folik asit tedavisi almalıdır.

MTX tedavisinin gelecekteki gebelikler üzerine olumsuz etkilerine dair bir kanıt bulunmamaktadır [133].

2.13.3.Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi uygulama kararı, öncesinde uygulanan diğer tedavilerin başarısına bağlıdır. Medikal tedavi başarısı düşük olduğu durumlarda cerrahi tedaviler tercih edilir. Ektopik gebelikte cerrahi tedavi küratiftir[134]. Cerrahi tedavi en sık

kullanılan yöntem olup L/T veya L/S ile yapılır. Cerrahi yöntem seçiminde hastanın hemodinamisi, fertilité isteği, ektopik gebeliğin yerleşim yeri, büyüklüğü ve rüptüre olup olmaması, cerrahın deneyimi ve teknik olanakların durumu belirleyicidir.

Ektopik gebeliğin tedavisinde L/S'nin L/T'ye göre üstünlükleri vardır. L/S, daha kısa operasyon süresi, daha kısa hospitalizasyon ve daha düşük maliyete sahiptir.

Günümüzde ektopik gebeliğin erken tanısının artması ve laparoskopik tekniklerin ilerlemesi ile tuba uterinaları koruyacak şekilde konservatif cerrahi yaklaşımlara eğilim artmıştır. Cerrahi yöntemler, konservatif ve radikal olmak üzere iki gruba ayrılır:

1.Konservatif yaklaşım:

Salpingostomi: Kontralateral tüpte hasar varsa, fertilité korunmak isteniyorsa, rüptüre olmamış ektopik gebelik mevcutsa ve hastanın hemodinamisi stabil ise primer tedavi seçeneğidir. Gebelik ürünleri tüpün antimezenterik sınırından yapılan insizyonla çıkarılır.

İşlem esnasında, tüm serbest ve tubal plasental materyal, özellikle tubal rüptür olgularında dikkatli bir şekilde uzaklaştırılmalıdır. Sonrasında trofoblastik dokuların intraabdominal implantasyonu nedeniyle persistan β -hCG düzeyleri izlenebilir[135].

Milking (sağma) yöntemi: Tubal herhangi bir insizyon yapılmadan gebelik ürünü sağılarak fimbrial uçtan dışarı çıkarılır. Bu yöntem sonrasındaki en önemli sorun, trofoblastik dokunun yetersiz çıkarılması sonucu artmış persistan riskidir[136].

Salpingotomi: Fallop tüpünün 1/3 distalinde yerleşen, 2 cm'den büyük rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanır. Kitlenin üzerinde longitudinal bir insizyon yapılır.Gebelik ürünü çıkartılır ve insizyon kanama kontrolünden sonra tek tek sütüre edilerek kapatılır.

Segmental rezeksiyon ve tubal reanastomoz: Rüptüre isthmik ve ampuller gebeliklerde bir seçenektir. Ektopik gebelik materyali çıkarıldıktan sonra mikrocerrahi yöntemleri ile tüp uçlarının birleştirilmesidir. Skar oluşumu ve lümen darlığı diğer konservatif girişimlere göre daha azdır.

2.Radikal yaklaşım

Salpenjektomi L/T veya L/S ile, rüptüre olmuş veya olmamış ektopik gebeliklerde uygulanabilir. Salpenjektomi endikasyonları[137]:

- Fertilite probleminin olmaması,
- Tubanın ciddi hasar görmüş olması,
- Hemodinaminin stabil olmaması,
- Aynı tüpte ikinci ektopik gebelik olması,
- Konservatif tedavi sonrasında oluşan ve kontrol edilemeyen kanamadır.

2.14.REPRODÜKTİF SONUÇ

Ektopik gebelik, kadınların fertilite yeteneğini bozan ve geç kalınan hastalarda hayatı tehdit eden ciddi bir durumdur[138]. Yapılan çalışmalarda, ektopik gebelik sonrası infertilite sıklığı %20-60 arası bildirilmiştir[139]. İleri yaş, infertilite öyküsü, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü ve tubal hasar varlığında bağlı olarak fertilite başarısı azalmaktadır[140, 141].

Kemoterapötik ilaçların, over fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri bulunur. Oosit kaybını hızlandırarak yumurta verimliliğini azaltarak prematüre menoz gelişimine neden olabilirler. Ektopik gebelik tedavisinde kullanılan MTX'in reproduktif sonuçları üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir[139].

Ektopik gebelik nedeni ile tubal cerrahi uygulanan hasta grubunda en önemli sorun, cerrahi sonrası overyan fonksiyonlardaki bozulmadır. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda folikülogenezisin ve overyan fonksiyonların değişiklik gösterdiği öne sürülmektedir. L/T veya L/S ile tedavi edilen hastalardaki gebelik oranları benzerdir.

Literatürde, cerrahi tedavi ve medikal tedavinin reproduktif etkilerinin kıyaslanmasına ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu veriler, cerrahi ile tıbbi tedavinin benzer reproduktif sonuçları olduğunu savunmaktadır[136, 141].

Tıbbi tedavi, ektopik gebeliğin günümüzde duyarlı ve noninvaziv tanısal metodlar ile erken tanınabilmesi ile sıklıkla kullanılmaktadır. Uygulanacak medikal tedavi ile tubal hasar azaltılabilmekte ve fertilite oranında artış

sağlanabilmektedir[142].

2.15.EKTOPIK GEBELİĞİN SEYRİ

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

2.15.1.Persiste ektopik gebelik

Hastanın öyküsünde konservatif cerrahi yöntem (salpingostomi, milking) mevcut ve viable trofoblastik doku kalmışsa, persiste ektopik gebelik oluşur[143, 144]. Konservatif cerrahinin artarak kullanılması ile persiste ektopik gebelik insidansı artmıştır. Konservatif cerrahi sonrası β -hCG düzeyleri plato çizerse, persiste ektopik gebelik tanısı konur.

Konservatif cerrahi ve medikal tedavi sonrası, trofoblastik dokunun yeterli bir şekilde giderilememesi ve proliferasyonu sonucu, olguların %3-20'sinde tubal rüptür meydana gelir[145]. Konservatif tedavi sonrası gelişen karın ağrısı durumunda, persistan trofoblastik proliferasyon akla gelmelidir.

Salpingostomi sonrası persistan dış gebelik, çok erken gebelik haftalarında daha fazla görülür. Özellikle 2 cm'in altındaki dış gebeliklerde, görülebilmesi ve giderilmesinin zor olması nedeniyle cerrahi tedavi daha güçtür. Bu nedenle, postoperatif dönemde profilaktik olarak 1 mg/m² MTX verilmiştir[146]. Böylelikle persistan dış gebelik sıklığı azalmış ve izlem süresi kısalmıştır.

Cerrahi tedavinin ardından, persistan dış gebelik tanısını belirleyen en uygun algoritim, henüz belirlenememiştir. Bir protokolda, persistan dış gebelik riskini tahmin etmek için, postoperatif 1.gündeki β -hCG değeri değerlendirilmiştir[147]. β -hCG değeri cerrahi öncesi değerden %50'den fazla azalırca, ilk 9 günde tedavi başarısızlığı izlenmemesi nedeniyle, sonraki β -hCG ölçümlerinin cerrahi tedaviden 1 hafta sonra yapılmasını önermişlerdir. Bu azalma %50'den az olursa, ilk hafta içinde cerrahinin başarısız olma riski 3,5 kat artar ve yakın izlem gerekir. Düşük ya da düşme eğilimi gösteren serum β -hCG konsantrasyonları olsa da, tubal rüptür oluşabilir[148]. Persiste ektopik gebeliğin yönetiminde tedavi cerrahi veya medikal olabilir.

2.15.2.Kronik ektopik gebelik

Konservatif tedavide gebeliğin tamamen rezorbe olmaması durumudur. Koryonik villusların persiste olmasıyla, tüp duvarı içine kanama ve yavaş gelişen distansiyon vardır. Ama rüptür gelişmez. Fallop tüpünün fimbriyal ucundan olan kronik kanama sonrasında hematoma meydana gelebilir.

Hastaların çoğunda, semptomatik olan pelvik kitle vardır. β -hCG düzeyi sıklıkla düşüktür ama negatif de olabilir.Kronik ektopik gebelik etkilenen tüpün çıkarılması ile tedavi edilir. Genelde overin de çıkarılması gerekir. Çünkü adezyon gelişimi ile beraber inflamasyon da mevcuttur.

2.16.ANTİ-D İZOİMMÜNİZASYONU

Eğer hastanın kan grubu D negatif ve eşinin kan grubu D pozitif ise veya bilinmiyorsa, 300 mcg anti-D immün globülin, oluşabilecek anti-D izoimmünizasyonunu önlemek için yapılır.

2.17.ÖNLEME

Risk faktörlerini değiştirme imkanı az olduğundan dış gebeliğin önlenmesi zordur[149]. Tubal patoloji en yüksek riski taşıyan faktörlerdendir. Pelvik inflamatuvar hastalık, tubal obstrüksiyon ve adezyon oluşumunda önemli rol oynar. Klamidya enfeksiyonları, pelvik inflamatuvar hastalık olgularının neredeyse yarısından sorumludur ve yüksek riskli popülasyonlarda asemptomatik enfeksiyonları tarama önerilebilir. Bu, 25 yaş altı cinsel olarak aktif kadınları veya risk faktörlerini taşıyan kadınları kapsar[108, 150].

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma öncesi T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:16.04.2018 Etik kurul protokol no: 2018/165). Çalışmada, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süleymaniye Semiha Şakir Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Ek Hizmet Binası Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine, 1 Mart 2015- 1 Mart 2018 tarihleri arasında başvuran, ektopik gebelik ön tanısı ile interne edilen ve tek doz MTX tedavisi alan toplam 108 hastanın takip ve tedavi yönetiminin retrospektif incelenmesi sonucu elde ettiğimiz veriler değerlendirildi. Ektopik gebelik hasta grubu, hastaların laboratuvar değerleri, epikrizleri ve patoloji bulguları ile ektopik gebelik tanısı doğrulanmış hastalar çalışmaya alındı. Hematolojik ve enflamatuvar hastalığı olanlar ile HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) de tanı öncesi ve tedavi sonrası hemogram değerleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve hastaların yaş, boy, kilo, BMI, gravide, parite, Rh uyumsuzluğu, SAT'a göre gebelik haftası, ektopik kitle boyutu, odak yeri, endometrium kalınlığı, douglasta mayi varlığı, başvuru şikayeti (kanama, kasık ağrısı); 1,4 ve 7.gün PLR (PLT/LYM), NLR (NEU/LYM), RDW/PLT değerleri; ek hastalık(astım, guatr) varlığı; β -hCG 0,1,4 ve 7.gün değerleri; β -hCG 1.Gün-4.gün, 1.gün-7.gün, 4.gün-7.gün yüzde değişimleri; abortus, küretaj, ektopik gebelik öyküsü, infertilite ve geçirilmiş cerrahi öyküsü (eski CS, mük CS, nonjinekolojik cerrahi, ektopik gebelik cerrahisi); ria kullanımı, sigara kullanımı, hastane yatış süresi, MTX 2. doz gereksinimi, MTX sonrası cerrahi uygulanan hastalarda cerrahinin şekli (L/T,L/S) incelenmiştir.

MTX tedavisi öncesi D/C yapılan ve patoloji raporu desidual reaksiyon veya Arias-Stella reaksiyonu olarak sonuçlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Ektopik gebeliğin kesin tanısı, β -hCG pozitifliği olan, intrauterin kese görülmeyen ve TVS'de ektopik odak görülmesiyle konulmuştur. Çalışmaya karaciğer ve renal fonksiyon testleri normal, hemodinamik olarak stabil, MTX için kontrendikasyon bulunmayan ve MTX tedavisi için bilgilendirilmiş onam veren

hastalara medikal tedavi uygulanmıştır. Tek doz MTX tedavisi verilen toplam 108 hasta analiz edilmiştir. Medikal tedavi, intramusküler olarak 50 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Tek doz MTX uygulanan olgularda β -hCG ölçümü tedavinin 4. ve 7. günlerinde tekrarlanmış ve %15'ten az düşme olan hastalara 2. doz MTX ve/veya cerrahi uygulanmıştır. Başarısız medikal tedavinin tanımı, 2.doz MTX ve/veya cerrahi uygulanan olgular olarak belirlenmiştir. Akut batın veya batın içi kanama olan hastalara acil cerrahi uygulanmıştır. β -hCG değerleri negatif (<5 mIU/mL) olana kadar hastalar takip edilmiştir.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeyi ROC eğrisi ile gözlendi. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4.BULGULAR

Tek doz MTX tedavisi uygulanan 108 hastanın 74'ünde 4. ve 7. günler arasındaki β -hCG değişim yüzdesi % 15'in üstünde azalma olduğundan bu hastalarda tek doz MTX tedavisinde başarı elde edildi. Çalışmamızda tek doz MTX tedavisi başarı oranı % 68,51 olarak bulundu.

34 hastada ise 4. ve 7. günler arasında-hCG değişim yüzdesi % 15 'in altında olup bu hastalarda tek doz MTX tedavisinde başarı elde edilemedi. Bu hastaların 25'ine 2. doz MTX, 10'ununa L/S salpenjektomi ve 2'sine de L/T salpenjektomi uygulandı. 2.doz MTX yapılan 25 hastadan 3'üne medikal tedavi başarısızlığı nedeniyle L/S+ salpenjektomi yapıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Tek doz MTX tedavisinin başarı dağılımı

Sonuç	Sayı(n)	Yüzde(%)
Başarılı	74	68,51
Başarısız(2.Doz MTX, L/S, L/T)	34	31,48
Toplam	108	100

Hastaların ortalama gebelik haftası $6,2 \pm 1,7$; yaş ortalaması $29,6 \pm 5$ olarak saptandı. Başarılı ve başarısız gruplarda hastaların yaş, boy, kilo, BMI değerleri, gebelik haftası, gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı, küretaj sayısı, ektopik kitle boyutu, endometrium kalınlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo4).

Başarısız olan grupta hastanede kalış süresi başarılı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların klinik parametreleri

	Başarılı		Başarısız		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	29,0 ± 5,3	29,0	30,9 ± 5,0	32,0	0,080 ^t
Boy	162,2 ± 6,7	163,5	159,8 ± 5,9	160,0	0,052 ^m
Kilo	68,1 ± 14,0	65,5	63,7 ± 10,2	61,5	0,154 ^m
BMI	25,8 ± 4,8	25,7	25,0 ± 4,0	24,2	0,574 ^m
Gebelik Haftası	6,3 ± 1,8	5,8	5,9 ± 1,4	6,0	0,456 ^m
Gravida Sayısı	3,0 ± 1,8	3,0	3,1 ± 1,6	3,0	0,609 ^m
Parite Sayısı	1,1 ± 1,2	1,0	1,0 ± 0,9	1,0	0,835 ^m
Abort Sayısı	0,6 ± 0,9	0,0	0,5 ± 0,9	0,0	0,595 ^m
Küretaj Sayısı	0,2 ± 0,5	0,0	0,3 ± 0,8	0,0	0,936 ^m
Yatış Süresi	7,8 ± 2,8	8,0	12,3± 3,7	13,0	0,000 ^m
Ektopik Kitle Boyutu	18,4±7,9	18,0	16,6± 8,0	14,5	0,086 ^m
End.Kalınlığı	8,0 ±4,2	7,0	9,5 ± 4,5	9,0	0,069 ^m

^mMann-whitney u test / ^tT test / ^{x²}Ki-kare test

Hastaların % 36,1 'inde karın ağrısı şikayeti, %46,3'ünde vajinal kanama şikayeti, %4,6'sında RİA kullanımı, %23,2'sinde ektopik gebelik öyküsü, %20,4'ünde eski C/S öyküsü, %14,8'inde mükerrer C/S öyküsü, %11,1'inde nonjinekolojik cerrahi öyküsü, %7,4'ünde ektopik gebelik cerrahi öyküsü saptanmıştır. Hastalarda ektopik gebelikler %52,8 oranında sağ tubada saptanmıştır.

Başarısız olan grupta Rh uyumsuzluk oranı, başarılı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük saptanmıştır (Tablo 5).

Başarılı ve başarısız gruplarda kasık ağrısı şikayeti, kanama şikayeti, astım ve guatr öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, sigara kullanımı, infertilite öyküsü, ria kullanım oranı, douglasta mayi varlığı, eski C/S oranı, mükerrer C/S oranı, non jinekolojik cerrahi öyküsü, ektopik gebelik cerrahi öyküsü anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların klinik parametrelerinin yüzde dağılımları

		Başarılı		Başarısız		p
		n	%	n	%	
RH	Var	8	10,8%	0	0,0%	0,046 ^{x²}
Uyuşmazlığı	Yok	66	89,2%	34	100,0%	
Kasık Ağrısı	Var	27	36,5%	12	35,3%	0,905 ^{x²}
Şikayeti	Yok	47	63,5%	22	64,7%	
Kanama	Var	35	47,3%	15	44,1%	0,758 ^{x²}
Şikayeti	Yok	39	52,7%	19	55,9%	
Astım	Var	4	5,4%	2	5,9%	0,920 ^{x²}
	Yok	70	94,6%	32	94,1%	
Sigara	Var	20	27,0%	11	32,4%	0,570 ^{x²}
Kullanımı	Yok	54	73,0%	23	67,6%	
infertilite	Var	5	6,8%	5	14,7%	0,186 ^{x²}
	Yok	69	93,2%	29	85,3%	
Guatr	Var	3	4,1%	0	0,0%	0,550 ^{x²}
	Yok	71	95,9%	34	100,0%	
RiA kullanımı	Var	4	5,4%	1	2,9%	1,000 ^{x²}
	Yok	70	94,6%	33	97,1%	
Douglasta	Var	35	47,3%	13	38,2%	0,379 ^{x²}
Mayi	Yok	39	52,7%	21	61,8%	
Ektopik	Yok	57	77,0%	26	76,5%	0,855 ^{x²}
Gebelik	I	16	21,6%	6	17,6%	
Öyküsü	II	1	1,4%	1	2,9%	
	III	0	0,0%	1	2,9%	
Eski CS	Yok	15	20,3%	7	20,6%	0,970 ^{x²}
	Var	59	79,7%	27	79,4%	
Mük CS	Yok	8	10,8%	8	23,5%	0,084 ^{x²}
	Var	66	89,2%	26	76,5%	
Non						
Jinekolojik	Yok	7	9,5%	5	14,7%	0,420 ^{x²}
Cerrahi	Var	67	90,5%	29	85,3%	
Öyküsü						
Ektopik						
Gebelik	Yok	5	6,8%	3	8,8%	0,703 ^{x²}
Cerrahi	Var	69	93,2%	31	91,2%	
Öyküsü						

^{x²} Ki-kare test

Başarılı ve başarısız grupta 0.gün β -hCG değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Başarısız olan grupta 1.gün, 4.gün ve 7.gün β -hCG değerleri başarılı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 6).

Başarısız olan grupta 1.gün, 4.gün ve 7.gün β -hCG değerleri, başarılı olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 6).

Başarılı olan grupta 1.gün β -hCG değeri 0.güne göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Başarılı olan grupta 4.gün ve 7.gün β -hCG değerleri 0.güne göre anlamlı ($p < 0,05$) azalma göstermiştir (Tablo 6).

Başarısız olan grupta 1.gün β -hCG değeri 0.güne göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. Başarısız olan grupta 4.gün ve 7.gün β -hCG değerleri 0.güne göre anlamlı ($p < 0,05$) artış göstermiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların β -hCG değerlerinin karşılaştırılması

	Başarılı		Başarısız		p
	Ort. \pm s.s.	Medyan	Ort. \pm s.s.	Medyan	
β-hCG					
0.Gün	1194 \pm 1313	628	1750 \pm 1839	924	0,058 ^m
1.Gün	1156 \pm 1196	667	1825 \pm 1844	975	0,038 ^m
4.Gün	949 \pm 1034	535	2211 \pm 2042	1333	0,000 ^m
7.Gün	649 \pm 773	270	2488 \pm 2523	1329	0,000 ^m
0.Güne Göre Değişim					
1.Gün	2,5% \pm 18,8%	-1,6%	6,8% \pm 19,1%	4,2%	0,140 ^m
Grup İçi Değişim p		0,630 ^w		0,066 ^w	
4.Gün	-14,1% \pm 42,1%	-24,1%	38,3% \pm 49,5%	29,0%	0,000 ^m
Grup İçi Değişim p		0,005 ^w		0,001 ^w	
7.Gün	-43,4% \pm 38,9%	-51,1%	45,4% \pm 60,1%	32,9%	0,000 ^m
Grup İçi Değişim p		0,000 ^w		0,001 ^w	

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Başarılı olan grupta β -hCG 1.gün-4.gün, 1.gün-7.gün ve 4.gün-7.gün yüzde değişimleri anlamlı ($p < 0,05$) azalma göstermiştir (Tablo 7).

Başarısız olan grupta β -hCG 1.gün-4.gün, 1.gün-7.gün yüzde değişimleri anlamlı ($p < 0,05$) artış göstermiştir. Başarısız olan grupta β -hCG 4.gün-7.gün yüzde değişimleri anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir (Tablo 7).

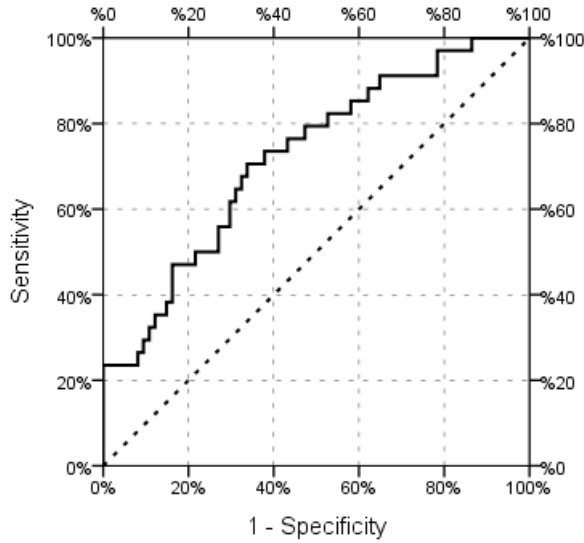
Tablo 7. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların β -hCG

1.gün-4.gün, 1.gün-7.gün, 4.gün-7.gün yüzde değişimleri

	Başarılı		Başarısız		p
	Ort. \pm s.s.	Medyan	Ort. \pm s.s.	Medyan	
β -hCG					
1.Gün-4.Gün Değişim	- 17,6% \pm 33,8%	-22,0%	29,9% \pm 44,0%	26,0%	0,000 ^m
Grup İçi Değişim p	0,003 ^w		0,000 ^w		
1.Gün-7.Gün Değişim	- 46,4% \pm 31,8%	-51,0%	35,6% \pm 50,7%	29,5%	0,000 ^m
Grup İçi Değişim p	0,000 ^w		0,000 ^w		
4.Gün-7.Gün Değişim	- 37,5% \pm 22,3%	-36,0%	8,5% \pm 42,1%	-3,5%	0,000 ^m
Grup İçi Değişim p	0,000 ^w		0,980 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Başarılı ve başarısız olan hastaların ayırımında 4.gün β -hCG değerinin anlamlı [Eğri altı alan:0.722 (0.620-0.824), $p < 0,05$] etkinliği gözlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. β -hCG 4.gün değerinin ROC eğrisinde değerlendirilmesi. Eğri altı alan: 0,722(%95 güven aralığı: 0.620-0.824, $p < 0,05$).

β -hCG 4.gün değeri 900'ün altında olduğunda sensitivite %64,7; spesifite %67,6 olarak saptanmıştır.Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. β -hCG 4.gün farklı cutoff değerlerinin değerlendirilmesi

β -hCG 4.gün (IU/L)	Sensivite	Spesifite
100	100,0%	13,5%
300	91,2%	35,1%
500	79,4%	48,6%
700	76,5%	55,4%
900	64,7%	67,6%
1100	55,9%	73,0%
1300	50,0%	77,0%
1500	47,1%	78,4%
1700	47,1%	81,1%
1900	47,1%	82,4%
2100	44,1%	83,8%
2300	38,2%	85,1%
2500	32,4%	89,2%
2700	29,4%	89,2%
2900	26,5%	90,5%
3100	23,5%	91,9%
3300	23,5%	93,2%
3500	23,5%	97,3%

Başarılı ve başarısız gruplarda 1.gün ve 7.gün RDW/PLT değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Başarısız olan grupta 4.gün RDW/PLT değeri, başarılı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptandı (Tablo 9).

Başarılı olan grupta 4.gün ve 7.gün RDW/PLT değerleri 1.güne göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 9).

Başarısız olan grupta 4.gün RDW/PLT değeri 1.güne göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir (Tablo 9).

Başarılı ve başarısız olan gruplar arasında 7.gün RDW/PLT değeri 1.güne göre, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Başarısız olan grupta 4.gün RDW/PLT değerinin 1.güne göre artışı, başarılı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların RDW/PLT değerlerinin karşılaştırılması

	Başarılı		Başarısız		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
RDW/PLT					
1.Gün	0.060 ± 0.016	0.058	0.064 ± 0.015	0.064	0.102 ^m
4.Gün	0.060 ± 0.014	0.059	0.070 ± 0.019	0.067	0.046 ^m
7.Gün	0.060 ± 0.015	0.057	0.068 ± 0.020	0.062	0.056 ^m
1.Güne Göre Değişim					
4.Gün	2.6% ± 12.4%	1.1%	10.8% ± 22.1%	5.9%	0.046 ^m
Grup İçi Değişim p	0.172 ^w		0.006 ^w		
7.Gün	1.8% ± 15.1%	2.5%	6.6% ± 20.5%	3.2%	0.547 ^m
Grup İçi Değişim p	0.370 ^w		0.135 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Başarılı ve başarısız gruplarda 1.gün ve 7.gün NLR (NEU/LYM) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Başarısız olan grupta 4.gün NLR değeri başarılı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptandı (Tablo 10).

Başarılı olan grupta 4.gün ve 7.gün NLR değeri 1.güne göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 10).

Başarısız olan grupta 4.gün NLR değeri 1.güne göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Başarısız olan grupta 7.gün NLR değeri 1.güne göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 10).

Başarılı ve başarısız olan gruplar arasında 4.gün ve 7.gün NLR değeri 1.güne göre, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların NLR (NEU/LYM) değerlerinin karşılaştırılması

	Başarılı		Başarısız		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
NEU/LYM					
1.Gün	1.8 ± 0.8	1.5	2.0 ± 1.2	1.7	0.412 ^m
4.Gün	1.9 ± 1.1	1.6	2.4 ± 1.5	1.8	0.042 ^m
7.Gün	1.6 ± 0.8	1.4	1.8 ± 1.1	1.6	0.422 ^m
1.Güne Göre Değişim					
4.Gün	18.3% ± 68.9%	-1.9%	29.2% ± 77.7%	9.8%	0.214 ^m
Grup İçi Değişim p	0.959 ^w		0.041		
7.Gün	-2.3% ± 41.6%	-5.0%	5.8% ± 59.0%	-1.1%	0.706 ^m
Grup İçi Değişim p	0.080 ^w		0.602 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Başarılı ve başarısız gruplarda 1.gün, 4.gün ve 7.gün PLR (PLT/LYM) değeri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

Başarılı ve başarısız gruplarda 4.gün ve 7.gün PLR değeri 1.güne göre anlamlı (p > 0.05) değişim göstermemiştir (Tablo 11).

Başarılı ve başarısız olan gruplar arasında 1.güne göre 4.gün ve 7.gün PLR değişimi, anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Tek doz MTX tedavisi sonucu başarılı olan ve olmayan hastaların PLT/LYM değerlerinin karşılaştırılması

	Başarılı		Başarısız		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
PLT/LYM					
1.Gün	97.1 ± 32.6	90.6	99.6 ± 42.5	86.8	0.979 ^m
4.Gün	102.8 ± 40.2	92.3	96.8 ± 31.8	93.2	0.639 ^m
7.Gün	101.4 ± 37.0	94.1	100.5 ± 40.9	91.7	0.687 ^m
1.Güne Göre Değişim					
4.Gün	10.6% ± 42.5%	0.0%	2.1% ± 24.5%	4.2%	0.786 ^m
Grup İçi Değişim p	0.485 ^w		0.509 ^w		
7.Gün	8.2% ± 32.1%	-0.4%	6.1% ± 30.4%	6.1%	0.791 ^m
Grup İçi Değişim p	0.752 ^w		0.242 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

5.TARTIŞMA

Birçok çalışma, yaşla birlikte ektopik gebelik riskinin arttığını öne sürmüş, bunu yaş arttıkça ektopik gebeliğe yol açan risk faktörlerine maruziyetin artması ile ilişkilendirmiştir[26] Bizim çalışmamızda yaş ortalaması $29,6 \pm 5$ olarak saptanmış ve bu veri literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, ektopik gebelik riskini yaklaşık 7-9 kat arttırmaktadır[151]. Ektopik gebelikle ilişkili risk faktörleri incelendiğinde yapılan başka bir çalışmada ektopik gebelik öyküsünün risk artışına neden olduğu saptanmıştır[152].Bizim çalışmamızda hastaların%23,2'sinde ektopik gebelik öyküsü izlenerek literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Ektopik gebelik ile RİA arasında ilişki, yapılan bir çalışmada %4,4 olarak saptanmıştır[25]. Bizim çalışmamızda RİA kullanım oranı %4,6 olarak bu çalışma ile uyumlu saptanmıştır.

Bir çalışmada geçirilmiş sezeryanların ektopik gebelik riskini arttırmadığı saptanmıştır[153]. Başka bir çalışmada ise abdominal cerrahi öyküsünün (apendektomi, sezaryan, vs.) ektopik gebelik riskini 2 kat arttırdığını saptamışlardır [154]. Ektopik gebelik, apendektomi ve infertilite anamnezinin ektopik gebelik riskini arttırdığı ancak daha önceki doğumların, spontan ya da indüklenmiş abortuslar ve jinekolojik operasyonların risk artışına neden olmadığını saptamışlardır[152]. Bizim çalışmamızda hastalarda eski C/S öyküsü oranı %20,4; mükerrer C/S öyküsü oranı %14,8; nonjinekolojik cerrahi öyküsü oranı %11,1; ektopik gebelik cerrahi öyküsü oranı %7,4 olarak saptanmıştır. Ayrıca geçirilmiş cerrahi öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, infertilite anamnezi, önceki doğumlar ve abortuslar ile başarılı ve başarısız gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tek doz MTX tedavisinin başarı oranı yapılan çalışmalarda %64-94,2 arasında izlenmiştir[155, 156]. Bizim çalışmamızda literatürle benzerlik göstermekle birlikte başarı oranı %68,51 olarak saptanmıştır.

Ektopik gebelikte semptom ve bulgular, gebeliğin lokalizasyonuna ve gelişim dönemine göre farklılık göstermektedir. Ektopik gebelik semptomları son adetten 6-8 hafta sonra ortaya çıkar [157]. Bizim çalışmamızda da hastaların başvuru anındaki gebelik haftası ortalama $6,2 \pm 1,7$ hafta olarak saptanmış olup literatürle uyumluluk göstermiştir.

Literatürde hastaların şikayet ve fizik muayene bulgularına ait sonuçlar değerlendirildiğinde en sık şikayetin karın ağrısı, en önemli fizik muayene bulgusunun abdominal hassasiyet olduğu görülmüştür[158]. Ektopik gebeliğin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, en önemli başvuru şikayetinin % 91.7 ile karın ağrısı ve % 71.7 ile vajinal kanama olduğu görülmüştür[159]. Bizim çalışmamızda ise karın ağrısı şikayeti oranı %36,1; vajinal kanama şikayeti oranı %46,3 olarak saptanmıştır. Literatürle uyumlu olmamasının nedeni çalışmadaki çoğu hastaya bu semptomların görülmesinden önce tanı konmuş olabileceğidir.

Tubal ektopik gebeliklerde tarafın değerlendirildiği bir çalışmada, sağ tubal ektopik gebeliğin baskın olduğu izlenmiştir[160]. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ektopik gebelikler %52,8 oranında sağ tubada saptanmıştır.

Ektopik gebelikte kitlenin büyüklüğü ve pelviste serbest sıvının bulunup bulunmamasının tedavinin başarısızlığı açısından önemli risk faktörleri olmadığı belirtilmektedir[116]. Başka bir çalışmada ise kitle büyüklüğünün başarısızlık riskini arttırdığı; douglasta serbest mayi varlığı ve endometrial kalınlığın başarısızlık riskini arttırmadığı gösterilmiştir[161]. Bizim çalışmamızda ortalama kitle boyutu başarılı olan grupta $18,4 \pm 7,9$ mm; başarısız olan grupta $16,6 \pm 8,0$ mm olarak saptanmış olup başarılı ve başarısız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca douglasta serbest mayi varlığı ve endometrium kalınlığının, tedavinin başarısızlığı açısından önemli risk faktörleri olmadığı literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi β -hCG düzeyi yükseldikçe, başarı oranlarının düştüğünü gösteren birçok çalışma vardır[161, 162]. Çalışmamızda başarısız olan grupta 1.gün, 4.gün ve 7.gün β -hCG değerleri sırasıyla 1825 ± 1844 IU/L, 2211 ± 2042 IU/L ve 2488 ± 2523 IU/L saptanmış olup başarılı olan gruptan anlamlı ve literatürle uyumlu olarak daha yüksek saptanmıştır.

Literatürde 4.ve 7.gün β -hCG değerleri arasında %15 ve daha fazla azalma gösteren vakalar, MTX tedavisi için başarılı kabul edilmiştir[155].Ancak bazı çalışmalar 0 - 4.gün, 0 - 7.gün β -hCG değerleri arasındaki değişimleri araştırmışlar ve tedavi başarısı tahmininde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir[161, 163]. Çalışmamızda başarılı olan grupta 4.ve 7.gün β -hCG değerleri 0.güne göre anlamlı ve literatürle uyumlu olarak azalma göstermiştir.

Çalışmamızda β -hCG 1.gün-4.gün, 1.gün-7.gün ve 4.gün-7.gün değerleri arasındaki yüzde değişimleri araştırılmıştır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, başarılı olan grupta β -hCG 1.gün-4.gün ($-17,6 \pm 33,8$), 1.gün-7.gün ($-46,4 \pm 31,8$) ve 4.gün-7.gün ($-37,5 \pm 22,3$) yüzde değişimlerinde anlamlı olarak azalma izlenmiştir[164, 165].

β -hCG 4.gün değerinin MTX tedavi başarısının tahmininde olumlu sonuçlar elde eden çalışmalar mevcuttur[164]. Çalışmamızda başarılı ve başarısız olan hastaların ayırımında 4.gün β -hCG değerinin anlamlı [Eğri altı alan:0.722 (0.620-0.824), $p<0,05$] etkinliği gözlenmiştir. β -hCG 4.gün değeri 900 IU/L'nin altında olduğunda sensivite %64,7; spesifite %67,6 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir.

Ektopik gebelik ve hematolojik parametreler ilişkisi, araştırılan ve anlamlı veriler elde edilen konulardan biridir [166]. Bizim çalışmamızda, PLR, NLR değerleri başarılı ve başarısız gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Başarısız olan grupta 4.gün RDW/PLT değeri başarılı olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

6.SONUÇ

Ektopik gebelikte, MTX tedavisi seçilmiş hasta popülasyonlarında uygundur. Bu tedavinin cerrahiye nazaran hastalarda birçok üstünlüğü vardır. Bunlar arasında; daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertilitate potansiyelindeki yükseklik sayılabilir. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile medikal tedavi seçeneğinin uygulanabileceği hasta popülasyonunu genişletmek ve tedavi başarısını erken öngörebilecek belirteçlerin saptanmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 108 ektopik gebelik tanılı ve tek doz MTX tedavisi alan hasta incelendi. Çalışmada tek doz MTX tedavisi başarı oranı %68,51 olarak saptandı. Çalışmamız seçilmiş tubal ektopik gebeliği olan olguların tedavisinde, MTX tedavisinin cerrahi tedaviye önemli bir alternatif olduğunu desteklemektedir.

Ektopik gebelikte tedavi öncesi β -hCG düzeyi yükseldikçe, başarı oranlarının düştüğünü gösteren birçok çalışma vardır ve tedavi başarısını etkileyen ana prognostik faktörün β - hCG değerinin yüksekliği olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da β -hCG değeri ile başarısızlık arasındaki ilişki literatürdeki bulgularla uyumaktadır.

Başarılı ve başarısız grupta olan hastaların ayırımında 4.gün β -hCG değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir. Bu değer belirtiç olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ektopik gebelik ve hematolojik parametreler ilişkisi, kullanım pratikliği ve az maliyeti nedeniyle birçok çalışmada araştırılmaktadır. Çalışmamızda başarısız olan grupta 4.gün RDW/PLT artışı, başarılı olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş ve gelecekte tedavi başarısını öngörmede kullanılacak belirteçler arasına girme potansiyeli mevcuttur.

7-KAYNAKLAR

1. Nguyen, P.K. and E.E. Wallach. Contemporary Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. Topics in Obstetrics & Gynecology, 1997. 17(13): p. 1.
2. Anderson, F.W., J.G. Hogan, and R. Ansbacher. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. Obstetrics & Gynecology, 2004. 103(6): p. 1218-1223.
3. Al-Awwad, M.M., N. Al Daham, and J.S. Eset. Guest Editorial: Spontaneous Unruptured Bilateral Ectopic Pregnancy Conservative Tubal Surgery. Obstetrical & gynecological survey, 1999. 54(9): p. 543-544.
4. Control, C.f.D. and Prevention. Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 1995. 44(3): p. 46.
5. Rajkhowa, M., M. Glass, A. Rutherford, A. Balen, V. Sharma, and H. Cuckle. Trends in the incidence of ectopic pregnancy in England and Wales from 1966 to 1996. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2000. 107(3): p. 369-374.
6. Ankum, W.M., B.W. Mol, F. Van der Veen, and P.M. Bossuyt. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertility and sterility, 1996. 65(6): p. 1093-1099.
7. Mol, B., W. Ankum, P. Bossuyt, and F. Van der Veen. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Contraception, 1995. 52(6): p. 337-341.
8. Cagnacci, A., S. Landi, and A. Volpe. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1999. 180(5): p. 1067-1071.
9. Skjeldestad, F., A. Hadgu, and N. Eriksson. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. Obstetrics & Gynecology, 1998. 91(1): p. 129-135.
10. Betha, K., J.M. Robertson, G. Tang, and C.L. Haggerty. Prevalence of Chlamydia trachomatis among childbearing age women in India: a systematic review. Infectious diseases in obstetrics and gynecology, 2016. 2016.
11. Richardson, D.A., M.I. Evans, A. Talerman, and G.B. Maroulis. Segmental absence of the mid-portion of the fallopian tube. Fertility and sterility, 1982. 37(4): p. 577-579.
12. Saraiya, M., C.J. Berg, J.S. Kendrick, L.T. Strauss, H.K. Atrash, and Y.W. Ahn. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1998. 178(3): p. 493-498.
13. Shaw, J., S. Dey, H. Critchley, and A. Horne. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. Human reproduction update, 2010. 16(4): p. 432-444.
14. Talbot, P. and K. Riveles. Smoking and reproduction: the oviduct as a target of cigarette smoke. Reproductive Biology and Endocrinology, 2005. 3(1): p. 52.
15. Coste, J., H. Fernandez, N. Joyé, J.-L. Benifla, S. Girard, L.c. Marpeau, et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. Fertility and sterility, 2000. 74(6): p. 1259-1260.

16. Strandell, A., J. Thorburn, and L. Hamberger. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertility and sterility*, 1999. 71(2): p. 282-286.
17. Van Voorhis, B.J. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 107(1): p. 183-200.
18. Goldner, T.E., H.W. Lawson, Z. Xia, and H.K. Atrash. Surveillance for ectopic pregnancy—United States, 1970–1989. *Morbidity and Mortality Weekly Report: CDC Surveillance Summaries*, 1993: p. 73-85.
19. Cole, L.A. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecologic oncology*, 1998. 71(2): p. 325-329.
20. Stabile, I. Ectopic pregnancy: What's new? *Progress in Obstetrics and Gynaecology*, Volume Eleven, 1994.
21. Iavazzo, C., N. Salakos, N. Vitoratos, K. Bakalianou, E. Deligeoroglou, H. Dalainas, et al. Intrauterine devices and extrauterine pregnancy. A literature review. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 2008. 35(2): p. 103-106.
22. Backman, T., I. Rauramo, S. Huhtala, and M. Koskenvuo. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004. 190(1): p. 50-54.
23. Vessey, M., L. Meisler, R. Flavel, and D. Yeates. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1979. 86(7): p. 548-556.
24. Peterson, H.B., Z. Xia, J.M. Hughes, L.S. Wilcox, L.R. Tylor, and J. Trussell. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. *New England Journal of Medicine*, 1997. 336(11): p. 762-767.
25. Ory, H.W. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. *The Women's Health Study. Obstetrics and gynecology*, 1981. 57(2): p. 137-144.
26. Bouyer, J., J. Coste, T. Shojaei, J.-L. Pouly, H. Fernandez, L. Gerbaud, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*, 2003. 157(3): p. 185-194.
27. Tharaux-Deneux, C., J. Bouyer, N. Job-Spira, J. Coste, and A. Spira. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. *American Journal of Public Health*, 1998. 88(3): p. 401-405.
28. Sawaya, G.F., D. Grady, K. Kerlikowske, and D.A. Grimes. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 1996. 87(5): p. 884-890.
29. CHOW, W.-H., J.R. DALING, W. CATES JR, and R.S. GREENBERG. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiologic reviews*, 1987. 9(1): p. 70-94.
30. Trimpos-Kemper, T., B. Trimpos, and E. van Hall. Etiological factors in tubal infertility. *Fertility and sterility*, 1982. 37(3): p. 384-388.
31. Lavy, G. and A.H. DeCherney. The hormonal basis of ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1987. 30(1): p. 217-224.
32. Ni, H., J. Daling, J. Chu, A. Stergachis, L.F. Voigt, and N.S. Weiss. Previous abdominal surgery and tubal pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 1990. 75(6): p. 919-922.

33. Zhang, J., A.G. Thomas, and E. Leybovich. Vaginal douching and adverse health effects: a meta-analysis. *American Journal of Public Health*, 1997. 87(7): p. 1207-1211.
34. Niles, J.H. and J.F. Clark. Pathogenesis of tubal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1969. 105(8): p. 1230-1234.
35. Kurman, R.J., C.S. Main, and H.-C. Chen. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. *Placenta*, 1984. 5(4): p. 349-369.
36. Lopez, H.B., U. Micheelsen, H. Berendtsen, and K. Kock. Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecologic and obstetric investigation*, 1994. 38(2): p. 104-106.
37. Weström, L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1975. 121(5): p. 707-713.
38. Senterman, M., R. Jibodh, and T. Tulandi. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1988. 159(4): p. 939-941.
39. Kutluay, L., K. Vicdan, C. Turan, S. Batioğlu, S. Oğuz, and O. Gökmen. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1994. 57(2): p. 91-94.
40. Hillis, S., L. Owens, P. Marchbanks, L. Amsterdam, and W. Mac Kenzie. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1997. 176(1): p. 103-107.
41. Horne, A.W., J.A. Phillips III, N. Kane, P.C. Lourenco, S.E. McDonald, A.R. Williams, et al. CB1 expression is attenuated in Fallopian tube and decidua of women with ectopic pregnancy. *PloS one*, 2008. 3(12): p. e3969.
42. Revel, A., I. Ophir, M. Koler, H. Achache, and D. Prus. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Human reproduction*, 2008. 23(6): p. 1372-1376.
43. Alan, H. Decherney Lauren Nathan. *Current Obstetrics and Gynecology, Diagnosis and Treatment*, 2003: p. 5-30.
44. George, J.N. and E. Knudtson. *Thrombocytopenia in pregnancy*. UpToDate, 2008.
45. Qin, B., N. Ma, Q. Tang, T. Wei, M. Yang, H. Fu, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*, 2016. 26(3): p. 372-376.
46. Aliyeva. Pelvik enflamatuar hastalıklarda pdw, mpv, nlr ve plr'in enflamatuar marker olarak değerlendirilmesi. 2017.
47. Yue, S., J. Zhang, J. Wu, W. Teng, L. Liu, and L. Chen. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *International journal of environmental research and public health*, 2015. 12(8): p. 10009-10019.
48. Vicken, S.P. and R.E. Michel. *Ectopic Pregnancy Treatment & Management*. Medscape Medical News, 2013.
49. Dart, R.G., B. Kaplan, and K. Varaklis. Predictive value of history and physical examination in patients with suspected ectopic pregnancy. *Annals of emergency medicine*, 1999. 33(3): p. 283-290.

50. Fylstra, D.L. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a review and insight into etiology and prevention. *Fertility and sterility*, 2010. 94(2): p. 431-435.
51. Sivalingam, V.N., W.C. Duncan, E. Kirk, L.A. Shephard, and A.W. Horne. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BMJ Sexual & Reproductive Health*, 2011: p. familyplanning73.
52. Barnhart, K.T., M.D. Sammel, P.F. Rinaudo, L. Zhou, A.C. Hummel, and W. Guo. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. 104(1): p. 50-55.
53. Kadar, N., A.H. DeChemey, and R. Romero. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the relative efficacy of single and serial chorionic gonadotropin determinations in the early diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 1982. 37(4): p. 542-547.
54. Dietl, J., F. Buchholz, and P. Kindler. Histopathology of tubal pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1988. 27(3): p. 385-388.
55. carson sa and b. je. ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 1993. 329:1174.
56. Stovall, T.G., F.W. Ling, R.N. Andersen, and J.E. Buster. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Human Reproduction*, 1992. 7(5): p. 723-725.
57. Mol, B., J.G. Lijmer, W.M. Ankum, F. van der Veen, and P. Bossuyt. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 1998. 13(11): p. 3220-3227.
58. Gurel, S., B. Sarikaya, K. Gurel, and D. Akata. Role of sonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound*, 2007. 35(9): p. 509-517.
59. Barnhart, K.T., H. Simhan, and S.A. Kamelle. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstetrics & Gynecology*, 1999. 94(4): p. 583-587.
60. Wallach, E.E., J. Tal, S. Haddad, N. Gordon, and I. Timor-Tritsch. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertility and sterility*, 1996. 66(1): p. 1-12.
61. Dashefsky, S., E. Lyons, C. Levi, and D. Lindsay. Suspected ectopic pregnancy: endovaginal and transvesical US. *Radiology*, 1988. 169(1): p. 181-184.
62. Hammoud, A.O., I. Hammoud, E. Bujold, B. Gonik, M.P. Diamond, and S.C. Johnson. The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2005. 192(5): p. 1370-1375.
63. Moschos, E. and D. Twickler. Endometrial thickness predicts intrauterine pregnancy in patients with pregnancy of unknown location. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2008. 32(7): p. 929-934.
64. Swire, M.N., I. Castro-Aragon, and D. Levine. Various sonographic appearances of the hemorrhagic corpus luteum cyst. *Ultrasound quarterly*, 2004. 20(2): p. 45-58.

65. Pellerito, J., K. Taylor, C. Quedens-Case, L. Hammers, L. Scoutt, I. Ramos, et al. Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. *Radiology*, 1992. 183(2): p. 407-411.
66. Levine. Ectopic pregnancy, in *Radiology*. 2007. p. 385-397.
67. Branney, S.W., R.E. Wolfe, E.E. Moore, N.P. Albert, M. Heinig, M. Mestek, et al. Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 1995. 39(2): p. 375-380.
68. Rodgerson, J.D., W.G. Heegaard, D. Plummer, J. Hicks, J. Clinton, and S. Sterner. Emergency department right upper quadrant ultrasound is associated with a reduced time to diagnosis and treatment of ruptured ectopic pregnancies. *Academic Emergency Medicine*, 2001. 8(4): p. 331-336.
69. Nyberg, D., M. Hughes, L. Mack, and K. Wang. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology*, 1991. 178(3): p. 823-826.
70. Atri, M., D.A. Valenti, P.M. Bret, and P. Gillett. Effect of transvaginal sonography on the use of invasive procedures for evaluating patients with a clinical diagnosis of ectopic pregnancy. *Journal of clinical ultrasound*, 2003. 31(1): p. 1-8.
71. Glezerman, M., F. Press, and M. Carpman. Culdocentesis is an obsolete diagnostic tool in suspected ectopic pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*, 1992. 252(1): p. 5-9.
72. Vermesh, M., J.W. Graczykowski, and M.V. Sauer. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1990. 162(2): p. 411-413.
73. Lindahl. identification of chorion villi in abortion specimens, in *Obstet Gynecol*. 1986. p. 67:79.
74. Lipscomb, G.H., T.G. Stovall, and F.W. Ling. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(18): p. 1325-1329.
75. Spandorfer, S.D., A.W. Menzin, K.T. Barnhart, V.A. Livolsi, and S.M. Pfeifer. Efficacy of frozen-section evaluation of uterine curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1996. 175(3): p. 603-605.
76. Stovall, T.G., A.L. Kellerman, F.W. Ling, and J.E. Buster. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Annals of emergency medicine*, 1990. 19(10): p. 1098-1103.
77. Garcia, A.J., J.M. Aubert, J. Sama, and J.B. Josimovich. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertility and Sterility*, 1987. 48(3): p. 395-400.
78. Chung, K., U. Chandavarkar, N. Opper, and K. Barnhart. Reevaluating the role of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Fertility and sterility*, 2011. 96(3): p. 659-662.
79. Shaunik, A., J. Kulp, D.H. Appleby, M.D. Sammel, and K.T. Barnhart. Utility of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011. 204(2): p. 130. e1-130. e6.

80. Barnhart, K.T., P. Rinaudo, A. Hummel, J. Pena, M.D. Sammel, and J. Chittams. Acute and chronic presentation of ectopic pregnancy may be two clinical entities. *Fertility and sterility*, 2003. 80(6): p. 1345-1351.
81. Ries, A., P. Singson, M. Bidus, and J.G. Barnes. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertility and sterility*, 2000. 74(3): p. 593-595.
82. Rausch, M.E., M.D. Sammel, P. Takacs, K. Chung, A. Shaunik, and K.T. Barnhart. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. 117(3): p. 573-582.
83. Predanic, M. Differentiating tubal abortion from viable ectopic pregnancy with serum CA-125 and β -human chorionic gonadotropin determinations. *Fertility and sterility*, 2000. 73(3): p. 522-525.
84. Segal, S., H. Gor, N. Correa, R. Mercado, K. Veenstra, and B. Rivnay. Inhibin A: marker for diagnosis of ectopic and early abnormal pregnancies. *Reproductive biomedicine online*, 2008. 17(6): p. 789-794.
85. Barnhart, K.T. Ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(4): p. 379-387.
86. Spiegelberg, O. Zur casuistik der ovarialschwangerschaft. *Archiv für Gynaekologie*, 1878. 13(1): p. 73-79.
87. Lau, S. and T. Tulandi. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 1999. 72(2): p. 207-215.
88. Ushakov, F.B., U. Elchalal, P.J. Aceman, and J.G. Schenker. Cervical pregnancy: past and future. *Obstetrical & gynecological survey*, 1997. 52(1): p. 45-59.
89. Ginsburg, E.S., M.C. Frates, M.S. Rein, J.H. Fox, M.D. Hornstein, and A.J. Friedman. Early diagnosis and treatment of cervical pregnancy in an in vitro fertilization program. *Fertility and sterility*, 1994. 61(5): p. 966-969.
90. Pattinson, H.A., B.C. Dunphy, S. Wood, and J. Saliken. Cervical pregnancy following in vitro fertilization: evacuation after uterine artery embolization with subsequent successful intrauterine pregnancy. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 1994. 34(4): p. 492-493.
91. Hung, T., C. Jeng, Y. Yang, K. Wang, and C. Lan. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1996. 53(3): p. 243-247.
92. Pisarska, M.D. and S.A. Carson. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1999. 42(1): p. 2-8.
93. Habana, A., A. Dokras, J.L. Giraldo, and E.E. Jones. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2000. 182(5): p. 1264-1270.
94. Sadeghi, H., T. Rutherford, B.W. Rackow, K.H. Campbell, C.M. Duzyj, M.K. Guess, et al. Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature. *American journal of perinatology*, 2010. 27(02): p. 111-120.
95. Ash, A., A. Smith, and D. Maxwell. Cesarean scar pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007. 114(3): p. 253-263.
96. Godin, P.-A., S. Bassil, and J. Donnez. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertility and sterility*, 1997. 67(2): p. 398-400.
97. Benk Şilfeler, D., A. Güngören, K. Dolapçioğlu, A. Karateke, Ç. Güney, M.M. Akın, et al. Primer abdominal gebelik: Olgu sunumu.

98. Anderson, P.M., E.K. Opfer, J.M. Busch, and E.F. Magann. An early abdominal wall ectopic pregnancy successfully treated with ultrasound guided intralesional methotrexate: a case report. *Obstetrics and gynecology international*, 2009. 2009.
99. Olsen, M. Bilateral twin ectopic gestation with intraligamentous and interstitial components. A case report. *The Journal of reproductive medicine*, 1994. 39(2): p. 118-120.
100. Adair, C., G. Benrubi, L. Sanchez-Ramos, and R. Rhatigan. Bilateral tubal ectopic pregnancies after bilateral partial salpingectomy. A case report. *The Journal of reproductive medicine*, 1994. 39(2): p. 131-133.
101. Vierhout, M.E. and H.C. Wallenburg. Intraligamentary pregnancy resulting in a live infant. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1985. 152(7): p. 878-879.
102. Oyawoye, S., B. Chander, B. Pavlovic, J. Hunter, and A.A. Gadir. Heterotopic pregnancy: successful management with aspiration of cornual/interstitial gestational sac and instillation of small dose of methotrexate. *Fetal diagnosis and therapy*, 2003. 18(1): p. 1-4.
103. Job-Spira, N., H. Fernandez, J. Bouyer, J.-L. Pouly, E. Germain, and J. Coste. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1999. 180(4): p. 938-944.
104. Saxon, D., T. Falcone, E.J. Mascha, T. Marino, M. Yao, and T. Tulandi. A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 1997. 90(1): p. 46-49.
105. Brennan, D.F., S. Kwatra, M. Kelly, and M. Dunn. Chronic ectopic pregnancy—two cases of acute rupture despite negative β hCG1. *Journal of Emergency Medicine*, 2000. 19(3): p. 249-254.
106. Elito, J., K.K. Han, and L. Camano. Values of β - human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2005. 84(9): p. 864-867.
107. Guven, E.S.G., S. Dilbaz, B. Dilbaz, D.S. Ozdemir, D. Akdag, and A. Haberal. Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency. *Fertility and sterility*, 2007. 88(5): p. 1288-1292.
108. Egger, M., N. Low, G.D. Smith, B. Lindblom, and B. Herrmann. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *Bmj*, 1998. 316(7147): p. 1776-1780.
109. Elson, J., A. Taylor, S. Banerjee, R. Salim, K. Hillaby, and D. Jurkovic. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2004. 23(6): p. 552-556.
110. Trio, D., N. Strobelt, C. Picciolo, R.H. Lapinski, and A. Ghidini. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 1995. 63(3): p. 469-472.
111. Shalev, E., D. Peleg, A. Tsabari, S. Romano, and M. Bustan. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertility and sterility*, 1995. 63(1): p. 15-19.

112. van Mello, N.M., F. Mol, A.H. Adriaanse, E.A. Boss, A.B. Dijkman, J.P. Doornbos, et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC women's health*, 2008. 8(1): p. 10.
113. Strobelt, N., E. Mariani, L. Ferrari, D. Trio, A. Tiezzi, and A. Ghidini. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *The Journal of reproductive medicine*, 2000. 45(10): p. 803-807.
114. Dogan, A., I. Gulhan, I. Uyar, A. Ekin, C. Gezer, M. Bilgin, et al. Methotrexate treatment in progressive tubal ectopic pregnancies and hCG-related clinicosurgical implications. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 2016. 32(6): p. 317-322.
115. Dengfeng, W., W. Taixiang, H. Lina, J. Marjoribanks, L. Guanjian, J. Haijun, et al. Chinese herbal medicines in the treatment of ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. 4.
116. Lipscomb, G.H., M.L. McCord, T.G. Stovall, G. Huff, S.G. Portera, and F.W. Ling. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *New England Journal of Medicine*, 1999. 341(26): p. 1974-1978.
117. Lipscomb, G.H., D. Bran, M.L. McCord, J.C. Portera, and F.W. Ling. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1998. 178(6): p. 1354-1358.
118. Lipscomb, G.H., I.G. Gomez, V.M. Givens, N.L. Meyer, and D.F. Bran. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2009. 200(3): p. 338. e1-338. e4.
119. Lipscomb, G.H. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Seminars in reproductive medicine*, 2007. 25(02): p. 093-098.
120. Poggi, S.H. and A. Ghidini. Importance of timing of gestational exposure to methotrexate for its teratogenic effects when used in setting of misdiagnosis of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 2011. 96(3): p. 669-671.
121. Isaacs Jr, J.D., R.P. McGehee, and B.D. Cowan. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstetrics & Gynecology*, 1996. 88(4): p. 694-696.
122. Straka, M., E. Zeringue, and M. Goldman. A rare drug reaction to methotrexate after treatment for ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. 103(5, Part 2): p. 1047-1048.
123. Barnhart, K.T., G. Gosman, R. Ashby, and M. Sammel. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. 101(4): p. 778-784.
124. Stovall, T.G. and F.W. Ling. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1993. 168(6): p. 1759-1765.
125. Alleyassin, A., A. Khademi, M. Aghahosseini, L. Safdarian, B. Badenoosh, and E.A. Hamed. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of

- methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertility and sterility*, 2006. 85(6): p. 1661-1666.
126. Lipscomb, G.H., V.M. Givens, N.L. Meyer, and D. Bran. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2005. 192(6): p. 1844-1847.
 127. Nowak-Markwitz, E., M. Michalak, M. Olejnik, and M. Spaczynski. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 2009. 92(4): p. 1203-1207.
 128. Fernandez, H., S. Pauthier, S. Doumerc, C. Lelaidier, F. Olivennes, Y. Ville, et al. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 1995. 63(1): p. 25-29.
 129. Yeko, T.R., J.C. Mayer, A.K. Parsons, and G.B. Maroulis. A prospective series of unruptured ectopic pregnancies treated by tubal injection with hyperosmolar glucose. *Obstetrics & Gynecology*, 1995. 85(2): p. 265-268.
 130. Gjelland, K., K. Hordnes, J. Tjugum, K. Augensen, and P. Bergsjø. Treatment of ectopic pregnancy by local injection of hypertonic glucose: a randomized trial comparing administration guided by transvaginal ultrasound or laparoscopy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1995. 74(8): p. 629-634.
 131. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 2013. 100(3): p. 638-644.
 132. Deruelle, P. and E. Closset. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 107(2): p. 427-428.
 133. Jermy, K., J. Thomas, A. Doo, and T. Bourne. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2004. 111(11): p. 1283-1288.
 134. Koçer, H., M.Ü. Karacaoğlu, H. Dayan, T. Karacan, S. Öztürk, and M.M. Naki. Ektopik gebeliğin tedavisinde medikal ve cerrahi yaklaşım.
 135. Bucella, D., F. Buxant, V. Anaf, P. Simon, I. Fayt, and J.-C. Noël. Omental trophoblastic implants after surgical management of ectopic pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2009. 280(1): p. 115-117.
 136. Kayataş, S., D. Kurt, M. Eroğlu, S.A. Arınkan, and M. Api. Milking yöntemi sonrası persistan ektopik gebelik: Olgu sunumu. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*, 2014. 41(1).
 137. Stovall, T.G. Early pregnancy loss and ectopic pregnancy. *Novak's gynecology*, 1997.
 138. Cengiz, H. Ektopik Gebelik Yönetimi: Fertilité Sonuçları Üzerine Etkisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 2012. 29(4): p. 210.
 139. Duru, N.K., İ. Alanbay, M. Muhcu, U. Keskin, and A. Vedat. Ektopik gebelik tedavisi sonrasında (laparoskopik salpingostomi ve sistemik methotrexate) in vitro fertilizasyon başarısı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 2007. 38(4): p. 139-142.

140. Job-Spira, N., J. Bouyer, J. Pouly, E. Germain, J. Coste, B. Aublet-Cuvelier, et al. Fertility after ectopic pregnancy: first results of a population-based cohort study in France. *Human Reproduction*, 1996. 11(1): p. 99-104.
141. Pouly, J.L., C. Chapron, H. Manhes, M. Canis, A. Wattiez, and M.-A. Bruhat. Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. *Fertility and sterility*, 1991. 56(3): p. 453-460.
142. Karaer, A., F.A. Avsar, and S. Batioglu. Risk factors for ectopic pregnancy: A case- control study. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 2006. 46(6): p. 521-527.
143. Seifer, D.B., J.N. Gutmann, M.B. Doyle, E.E. Jones, M.P. Diamond, and A.H. DeCHERNEY. Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy. *Obstetrics and gynecology*, 1990. 76(6): p. 1121-1125.
144. Cartwright, P. Peritoneal trophoblastic implants after surgical management of tubal pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*, 1991. 36(7): p. 523-524.
145. Graczykowski, J.W. and D.B. Seifer. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1999. 42(1): p. 9-22.
146. Graczykowski, J.W. and D.R. Mishell Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstetrics & Gynecology*, 1997. 89(1): p. 118-122.
147. Spandorfer, S.D., S.W. Sawin, I. Benjamin, and K.T. Barnhart. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertility and sterility*, 1997. 68(3): p. 430-434.
148. Tulandi, T., R. Hemmings, and F. Khalifa. Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertility and sterility*, 1991. 56(4): p. 786-787.
149. Butts, S., M. Sammel, A. Hummel, J. Chittams, and K. Barnhart. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertility and sterility*, 2003. 80(6): p. 1340-1344.
150. Cates Jr, W. Chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy. *Jama*, 1999. 281(2): p. 117-118.
151. Andersen, A.-M.N., J. Wohlfahrt, P. Christens, J. Olsen, and M. Melbye. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*, 2000. 320(7251): p. 1708-1712.
152. Nordenskjöld, F. and M. Ahlgren. Risk Factors in Ectopic Pregnancy Results of A Population- Based Case- Control Study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1991. 70(7- 8): p. 575-579.
153. Kendrick, J.S., E.F. Tierney, H.W. Lawson, L.T. Strauss, L. Klein, and H.K. Atrash. Previous cesarean delivery and the risk of ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 1996. 87(2): p. 297-301.
154. Parazzini, F., L. Tozzi, M. Ferraroni, L. Bocciolone, C.V. La, and L. Fedele. Risk factors for ectopic pregnancy: an Italian case-control study. *Obstetrics and gynecology*, 1992. 80(5): p. 821-826.
155. Stovall, T.G., F.W. Ling, and L.A. Gray. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 1991. 77(5): p. 754-757.

156. Stika, C.S., L. Anderson, and M.C. Frederiksen. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1996. 174(6): p. 1840-1848.
157. Şahmay-, A.T. S.Jinekoloji 1996: p. sf 75.346.
158. Pasic, R. and W.M. Wolfe. Laparoscopic diagnosis and treatment of interstitial ectopic pregnancy: a case report. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1990. 163(2): p. 587-588.
159. Pal, A., K. Gupta, and R. Sarin. A study of ectopic pregnancy and high risk factors in Himachal Pradesh. *Journal of the Indian Medical Association*, 1996. 94(5): p. 172-3, 202.
160. Ramirez, N., W. Lawrence, and K. Ginsburg. Ectopic pregnancy. A recent five-year study and review of the last 50 years' literature. *The Journal of reproductive medicine*, 1996. 41(10): p. 733-740.
161. Çelik, E., I. Türkçüoğlu, A. Karaer, P. Kırıcı, and S. Eraslan. Assessment of early decline in the percentage of β -hCG values between days 0 and 4 after methotrexate therapy in ectopic pregnancy for the prediction of treatment success. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 2013. 14(3): p. 125.
162. Menon, S., J. Colins, and K.T. Barnhart. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertility and sterility*, 2007. 87(3): p. 481-484.
163. Girija, S., A. Manjunath, S. Ayesha, A.A. Heija, and V. Gowri. Is day 4 b-hcg an early predictor of single dose methotrexate protocol in the management of tubal ectopic pregnancies? *Bjog: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015. 122: p. 30.
164. Dai, Y., G. Zhang, L. Zhu, J. Lang, and Z. Liu. Routine β -Human Chorionic Gonadotropin Monitoring for Single-Dose Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancy. *Journal of minimally invasive gynecology*, 2017. 24(7): p. 1195-1199.
165. Vaswani, P.R. Predictors of success of medical management of ectopic pregnancy in a tertiary care hospital in United Arab Emirates. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014. 8(8): p. OC04.
166. Ulkumen, B.A., H.G. Pala, E. Calik, and S.O. Koltan. Can mean platelet volume and platelet distribution width be possible markers for ectopic pregnancy and tubal rupture?(MPV and PDW in ectopic pregnancy). *Pakistan journal of medical sciences*, 2014. 30(2): p. 352.