



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİNİN
TUBAL EKTOPIK GEBELİKTE TANISAL
PARAMETRE OLARAK KULLANILMASI**

Dr. Mustafa DEVECİ

EĞİTİM SORUMLUSU

Doç. Dr. Ahmet Birtan BORAN

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Güler BAĞBOZAN ATEŞER

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini bizden esirgemeyen kliniğimiz eğitim sorumlusu Doç Dr Ahmet Birtan Boran'a;

Sadece asistanlık eğitimi değil, hekimlik duruşu ve iyi bir hekim olmanın yollarını bize gösteren kliniğimiz idari sorumlusu Dr Besim Haluk Bacanakgil'e;

Bize bildiği her şeyi öğretmek için sürekli emek veren ve bize her zaman inanan, ve uzmanlık tezimin tamamlanmasında sonsuz emek veren değerli hocamız Dr Güler Ateşer'e;

Bizleri sadece asistanı olarak değil, aynı zamanda kardeşi ve meslektaşı olarak gören ve öğretmekten hiç vazgeçmeyen değerli abimiz Dr Mehmet Murat Çakır'a;

Birlikte geçirdiğimiz kısa zamanda bile asistanlık eğitimimizin temelini atan ve öğrenmek ve öğretmenin önemini bize gösteren Dr Serdar Kaya'ya;

Değerli Başasistanımız Dr Zeynep Soyman'a;

Eğitimim üzerine sayısız katkıda bulunan değerli ablalarım Dr Işık Kaban ve Dr Emine Karabük'e;

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarında bildiği herşeyi bana öğretmek için emek veren ve hastane dışında da abiliğini asla esirgemeyen kıdemlim Dr Altan Var'a;

Asistanlık yıllarım boyunca bana huzurlu ve keyifli bir çalışma ortamı sunan, sevgi ve saygılarını benden esirgemeyen ve her birini öz kardeşim olarak gördüğüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Berber çalıştığım tüm ebe, hemşire ve yardımcı sağlık personel, hanımlara;

Bu günlere kadar gelmemde en büyük emeğe sahip olan aileme ve her koşulda beni desteklemekten asla vazgeçmeyen değerli eşime;

Sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

Dr Mustafa Deveci

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vi
RESİMLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fallop Tüplerinin Anatomisi	3
2.2. Tarihçe	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Etiyoloji Ve Risk Faktörleri	6
2.4.1. Tubal Faktörler	7
2.4.2. Pelvik Enfeksiyon	7
2.4.3. Kontraseptif Kullanımı	8
2.4.4. Sterilizasyon	9
2.4.5. Geçirilmiş Abdominal Cerrahi	9
2.4.6. İnfertilite	9
2.4.7. Geçirilmiş Abortuslar	10
2.4.8. Yaşam Tarzı	10
2.5. Ektopik Gebeliklerde Patoloji	11
2.6. İmplantasyon Bölgelerinin Sınıflaması	12
2.7. Belirti Ve Bulgular	13
2.8. Ektopik Gebelikte Tanı Yöntemleri	15
2.8.1. Anamnez	15
2.8.2. Fizik Muayene	15
2.8.3. Jinekolojik Muayene	15
2.8.5. Ultrasonografi	16
2.8.6. Dilatasyon & Küretaj	17

2.8.7. Kuldosentez	18
2.8.8. Progesteron Ölçümü	18
2.8.9. Östradiol	19
2.8.10. Kretinin Kinaz	19
2.8.11. Pregnancy-associated plazma protein C (PAPP-C)	19
2.8.12. Relaksin ve Renin	19
2.8.13. Alfa-fetoprotein	20
2.8.14. C-Reaktif Protein	20
2.8.15. Ca-125	20
2.8.16. Laparoskopi	20
2.8.17. MR Görüntüleme	21
2.9. AYIRICI TANI	21
2.9.1. Salpenjit	21
2.9.2. Corpus Luteum Kisti	21
2.9.3. Akut Apandisit	21
2.9.4. Abortus	22
2.9.5. Normal İntrauterin Gebelikte Birlikte Abdominal veya Pelvik Problem	22
2.9.6. Dismenore	22
2.9.7. Erken Gebelik ve Pelvik Tümör	22
2.9.8. Gebelik ve Retroversio Uteri	22
2.9.9. Renal Kolik	22
2.9.10. Perfore Peptik Ülser	22
2.9.11. Divertikülit	22
2.9.12. Barsak Perforasyonu	22
2.9.13. İntraperitoneal kanama	22
2.10. TEDAVİ	22
2.10.1. İzleme Tedavisi	23
2.10.2. Medikal Tedavi	23
2.10.3. Cerrahi Tedavi	26
3. HEMOGRAM PARAMETRELERİ	29
3.1. GEBELİKTE FİZYOLOJİK HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	32
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34

5. BULGULAR.....	36
6.TARTIŞMA	44
7. KAYNAKLAR	49



KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CRP	: C-reaktif protein
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
MR	: Magnetik Rezonans
PIH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
RIA	: Rahim İçi Araç
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
OKS	: Oral Kontrasepsiyonlar
HMG	: Hemogram
RBC	: Red blood cell
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
MCV	: Mean platelet volume
MCH	: Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	: Mean corpuscular hemoglobin concentration
RDW	: Red cell distribution width
PLT	: Platelet
WBC	: White blood cell
PCT	: Plateletokrit
NLR	: Neutrophil to lymphocyte ratio
PLR	: Platelet to lymphocyte ratio
PDW	: Platelet cell distribution width
NEUT	: Nötrofil
MONO	: Monosit
LENF	: Lenfosit

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Ektopik Gebelik İmplantasyon Bölgeleri	13
Tablo 2: Ektopik gebelik belirtileri görülme oranları	14
Tablo 3: Ektopik gebelik bulguları görülme oranları.....	14
Tablo 4: Ektopik gebelik tedavisinde tekrarlayan doz metotreksat metodu	24
Tablo 5: Ektopik gebelik tedavisinde tek doz metotreksat metodu	25
Tablo 6: Ektopik gebelik tedavisinde oral metotreksat metodu.....	26
Tablo 7: Vakaların demografik özellikleri ve muayene bulguları	37
Tablo 8: WBC,RBC,HB,PLT,MCV değerleri.	38
Tablo 9: RDW PDW değerleri.....	40
Tablo 10: NLR PLR değerleri.....	41
Tablo 11: RDW / PLT değerleri.....	42
Tablo 12: Spearman korelasyon.....	43

RESİMLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1: Fallop Tüplerinin Anatomisi.....	4
Resim 2: WBC,RBC,HB,PLT,MCV grafikleri.....	39
Resim 3: RDW PDW grafikleri	40
Resim 4: NLR PLR grafikleri	41
Resim 5: RDW / PLT grafikleri	42
Resim 6: Tanı Yöntemleri.....	44



ÖZET

Amaç : Biz bu çalışmamızda, literatürde pek çok hastalık ve patoloji için kullanılabilirliği araştırılan PDW, NLR, PLR, RDW gibi hematolojik belirteçlerin tubal ektopik gebelik tanısında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metod: Çalışmamız, retrospektif olarak Ocak 2006 – Ocak 2016 tarihleri arası taranarak ve analiz edilerek yapılmıştır. Ek hastalığı bulunmayan toplam 145 ektopik gebelik hastası ile, tamamen sağlıklı rutin gebelik kontrolünde görülen 140 birinci trimester gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu hastalarının ilk vizit hemogramları ve ektopik gebelik hasta grubunun tanı alma günü ve tedavi sonrası olmak üzere iki hemogram değerleri taranmış ve analiz edilmiştir. Taranan hemogram değerlerinden Hb, Hct, WBC, PLT, MPV, PCT, PDW, RDW/PLT, PLR ve NLR kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubunda; yaş, gravida/parite değerleri, PLT, RDW, PDW ve PLR değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Vaka grubumuzda, WBC, NLR ve nötrofil sayı ve yüzdesi anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$) saptanmıştır. Lenfosit yüzdesi vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$) saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Ektopik gebelikte günümüzde kullanılan tanı yöntemlerinin başarı değeri olması gerekenin altındadır ve ektopik gebelik halen maternal mortalitenin önemli bir sebebidir. Çalışmamız sonucunda NLR değerinin ektopik gebelik tanısında yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ektopik gebelik, hematolojik belirteçler, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, ortalama platelet volümü

ABSTRACT

Aim: In this study we aim to search the use of hematological markers, well searched at the literature for the diagnosis of variable diseases and pathologies, such as PDW, NLR, PLR, RDW for the tubal ectopic pregnancy diagnosis.

Materials and Method: The study is done by the screening and the analysis of the data between the dates of January 2006-January 2016 retrospectively. 145 ectopic pregnancy diagnosed patients without any co-diseases and the healthy routine controlled 140 first trimester pregnancies are included in the study. First visit hemogram values of healthy pregnancies and 2 hemogram values for each ectopic pregnancy patients which are the values at the diagnosis day and after treatment are screened and analyzed. Hb, Hct, WBC, PLT,MPV,PCT, PDW, RDW/PLT,PLR and NLR values from the screened hemogram values are recorded and analyzed.

Results: When compared with the control group at the terms of age, gravide/parity ,PLT, RDW, PDW and PLR no significant difference is found. In the case group, WBC, NLR and neutrophil number and ratio are found significantly higher ($p<0,05$). Lymphocyte ratio at the case group is found as significantly lower ($p<0,05$).

Discussion and Results: The success of the methods used for the diagnosis of ectopic pregnancies is lower than what it should be and ectopic pregnancy is still one of the important reasons of maternal mortality. In this study, we suggest that NLR values could be a helpful marker for the diagnosis of ectopic pregnancy.

Key Words: Ectopic pregnancy, hematological markers, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, mean platelet volume

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, fertilize olmuş ovumun uterus dışında, sıklıkla fallop tüplerinde implante olması olarak tanımlanmaktadır.

Son yıllarda, ektopik gebelik görülme sıklığında artış izlenmektedir. Geçirilmiş pelvik enfeksiyon sıklığında artış, rahim içi araç kullanımının artması, infertilite tedavisinde cerrahi yöntemlerin yaygınlaşması bu artışın ana sebepleri olarak kabul edilmektedir[1]. Ektopik gebelik oranlarının artışıdaki diğer önemli faktörler ise rekonstrüktiftubal cerrahi işlemler ve yardımcı üreme teknikleri, duyarlı human koryonik gonadotropin(β HCG) ölçümleri, transvaginal ultrasonografi ve laparoskopinin yaygın kullanımı ile erken ve kesin tanı olanaklarının artmış olmasıdır[2]. Ektopik gebeliğin tanısında; anamnez, fizik ve jinekolojik muayene, ultrasonografi, serum β HCG değerleri, kuldosentez, D&C (Dilatation and Curetage) ve laparoskopi kullanılmaktadır[3].

Tubal ektopik gebelik, yarattığı iç kanama ve hemorajik şok nedeniyle kadın hastalıkları ve doğum alanında önemli bir acil olgusudur. Oldukça zengin bir ayırıcı tanısının olması, ve semptomlarının büyük bölümünün non- spesifik olması, başvuran hastaya erken tanı konulmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Hemorajik şok ve iç kanamaya kadar varabilen tablo nedeniyle, gerek hastanın mortalitesinin azaltılması, gerekse doku ve organ kaybını minimize etmek amacıyla , erken tanı ve erken tedavi önem taşımaktadır.

Erken tanıda birçok biyomarker çalışılmaktadır. Güncel çalışmalar plateletlerin ve onların oluşturduğu ajanların tromboz, angiogenez, immunité ve enflamasyonda oynadığı role dikkat çekmektedirler[4]. Ektopik gebelik, bazı enflamatuar sitokinlerin hem implantasyon yerinde hem de sistemik dolaşımında arttığı bir durumdur. Gerek rüptüre olan ve olmayan gerekse tedavi sırasında tekrarlanan hematolojik tetkiklerin tanı ve tedaviye yol gösterebileceği öncü çalışmalar vardır[5].

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde çok sayıda gerek cerrahi, gerek medikal, gerekse gözlemsel tedavi seçeneği ile tedavi edilen çok sayıda ektopik gebelik olgusu mevcuttur. Bu bilgiler ışığında kliniğimiz hastaları

retrospektif olarak taranarak tubal ektopik gebelikte hematolojik belirteçlerin önemini belirlemek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fallop Tüplerinin Anatomisi

Fallop tüpleri ovumların uterusu taşımasına hizmet eder. Bunlar uterusun superior köşelerinden over bölgesine uzanır ve broad ligamanın üst kenarında seyrederekler. Fallop tüpleri ve overlere birlikte adneks denir .

Tüpler 7-12 cm uzunluktadır. Medialden laterale dört bölümden oluşurlar: İntramural (interstisyel), İsthmus, Ampulla, İnfundibulum.

İntramural bölüm, uterin kavitenin kornularından başlarve myometriuma penetredurumdadır (*intramural veya interstisyel bölüm*).

İsthmus kısmı daha düz ve dar olup uterus posteriorundan ve round ligamentorjiniinin az üstünden kaynaklanır. Yaklaşık 2-3 cm uzunluğundadır ve iç longitudinal, orta sirküler ve dış longitudinal olmak üzere 3 tabaka kas içerir. İsthmusun sfinkter görevi olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur.

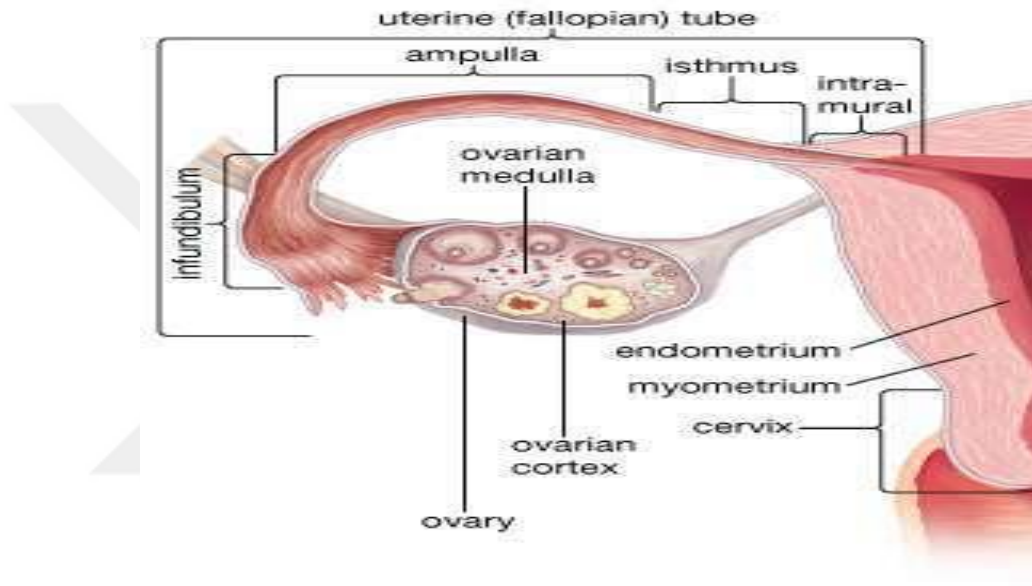
Ampulla en geniş ve uzun olan bölümdür ve yaklaşık 5 cm'dir. Lümeni isthmusta

1-2 mm'den distal ucunda 1 cm'ye dek genişler. Mukozada longitudinal kıvrımlar içerir.

Ampulla kısmı gonoreal salpenjit, tubo-ovarian abse ve ektopik gebeliklerin en sık görüldüğü yerdir.

Tüp duvarının dört tabakası var: seröz (peritoneal), subseröz (adventisiyal), muküler ve müköz. Tüpler alt yüzeylelerinde mesosalpinksin yapıştığı ince bir şerit dışında peritoneal bir örtü içindedir. Bu peritoneal örtü infundibulum ve fimbriyaların kenarlarında tüpün iç tarafını döşeyen müköz membranla süreklilik arz eder. Tüpün hemen yanındaki subseröz doku gevşektir. Kan damarları ve sinirler bu dokudan geçer. Muskular tabakanın dışta longitudinal, içte halkasal düz kas liflerinden oluşan katmanları vardır. Müköz tabaka kaba longitudinal katlantıları olan silyalı kolumnar epitelden oluşur. Silyaların hareketi uterusu doğrudur.

Tüplerin ana arteryel desteği bifurkasyon gösterip büyük dal olarak tüplerin alt kısmından ilerleyip ovarian arterler ile anastomoz yapan uterin arterin son kısmından gelir. Tüplerin proksimal 2/3'si temel olarak uterin arterden beslenir. Mezosalpinks içerisindeki uterin ve ovaryen arterler arasındaki anastomozlar değişiklik gösterir ancak her zaman vardır. Venöz dönüş arterlere eşlik eder. Lenfatik drenaj broad ligamentin üst kenarı boyunca ovaryen hilus altındaki lenfatik ağlara doğru ilerler. Buradan lenfatik drenaj para-aortik ve lomber nodlara gerçekleşir .



Resim 1: Fallop Tüplerinin Anatomisi [6]

2.2. Tarihçe

Gebeliğin patolojik şekli olan ektopik gebelik, insanın varolması ile birlikte başlar. Fakat kaydedilen ilk vaka MS 963 yılında yaşayan Arap alimi Albucasis (Eb'ul Kasım el Zehravi)'in vakasıdır. Ektopik gebelik ilk kez 1693 yılında Paris'te ölen bir kadının otopsisinde Busiere tarafından gösterilmiştir[7]. 1731 yılında Gifford İngiltere'de ayrıntılı olarak dış gebelik kavramını açıklamıştır[8].

Ektopik gebeliğin başarılı ilk operasyonu, Amerika'da 1759 yılında yapılmıştır.

1800'lü yıllara kadar ektopik gebelik tedavisi nonoperatif olup, mortalite yaklaşık %60'larda idi[7]. Parry ve Lea 1876 yılında ektopik gebelikteki

yüksek mortalite oranına dikkat çekmişlerdir. Lavson Tait'in 1883 yılında rüptüre tubal gebelikte salpenjektomi tedavisinin, hayat kurtarıcı bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur. Schauta 1891 yılında cerrahi tedavi ile mortalitenin %66'dan, %5,7'ye düşeceğini açıklamıştır. Schuman'ın 1921 yılında yaptığı 6 çalışmada salpenjektomi ile tedavi edilen kadınların %47,8'inde gebelik oluşmuş, ancak bunların %12,5'inde tekrar ektopik gebelik gözlenmiştir[8].

1941 yılında Caffer 10 hastaya konservatif tuboplasti uygulamış, bunların 4'ünde intrauterin, birinde tekrar ektopik gebelik oluşmuştur. 1953 yılında Stronone unrüptüre tubal gebelikte konservatif yaklaşım olarak lineer salpingostomiye tarif etmiştir[7]. Son yıllarda ektopik gebeliğin erken tanı imkânlarının ve endoskopik cerrahinin gelişmesi ile konservatif cerrahi tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir. Hatta uygun olgularda bhcg ölçümü ve TVUSG kullanımını sayesinde Methotraxate'la medikal tedavi ve izlem mümkün olabilmektedir.

2.3. Epidemiyoloji

Geçtiğimiz son on yıllarda ektopik gebelik sayısı dramatik olarak artmıştır. Center for Disease Control ilk olarak 1970 yıllarında Amerika'da ki ektopik gebelik oranlarının 1970 yılı ve (4.5/1000 gebelik) 1989 yılları arasında (16/1000) yaklaşık 4 kat arttığını bildirmiştir; ancak ektopik gebeliğe bağlı ölüm riski %90 azalmıştır[9].

National Hospital Discharge Survey ve National Hospital Ambulatory Medical Care Survey birimleri bir araya gelerek 2005 yılında hazırladıkları raporda tahmini ektopik gebelik insidansının 19.7/1000 gebelik olduğunu bildirdiler[10].

Ektopik gebeliğin daha kesin bir insidansını saptamak artık mümkün değildir; çünkü, hastaların büyük çoğunluğu ayaktan ve hospitalize edilmeden tedavi edildiklerinden dolayı hastane kayıtlarına giren vaka sayısı dramatik olarak düşmektedir. Ancak seksüel geçişli hastalık riskinde artış, ovulasyon indüksiyonu, yardımcı üreme teknikleri , tubal sterilizasyon ve tanıda kullanılan daha kesin tanı yöntemleri (saptanamayan ektopik gebelik sayısını azaltarak), ektopik gebelik insidansının aslında arttığını düşündürmektedir.

Tüm yaş gruplarında siyah ırklarda ve diğer azınlıklarda beyaz ırka göre ektopik gebelik oranları daha fazladır. Tüm ırklar içinde, ektopik gebelik insidansı

yaşla birlikte giderek artar ve 15- 24 yaş arası kadınlara göre 35-44 yaş arası risk 3-4 kat daha fazladır[9].

2.4. Etiyoloji Ve Risk Faktörleri

1. Tubal hasar
 - a) Enflamasyon
 - b) Enfeksiyon
 - c) Cerrahi: İnkomplet tubal ligasyon,tubal infertilite cerrahisi
2. Konjenital tuba anomalileri
 - a) Aşırı kıvrımlı tuba
 - b) Hipoplazik tuba
 - c) Aksesuar ostium
3. Geçirilmiş pelvik operasyon ve girişimler
4. Endometriosis
5. Maternal yaş(35-44)
6. Maternal ırk
7. Önceden geçirilmiş ektopik gebelik operasyonu
8. Hormonal faktörler
9. Geçirilmiş PID
- 10.Kontraseptif yöntemler
 - a) RİA
 - b) Progesteron içeren intrauterin araçlar
 - c) Sadece progesteron içeren haplar
- 11.Sigara kullanımı
- 12.Zigot anomalileri
 - a) Zona pellusida anomalisi
 - b) Sperm anomalileri
 - c) Luteal faz defekti
 - d) Geç ovülasyon
- 13.Endokrin bozuklular
- 14.İnfertilite
- 15.Geçirilmiş abortuslar
- 16.İntrauterin DES'e maruz kalma[11]

2.4.1. Tubal Faktörler

Tubal hasar; enflamasyon, enfeksiyon, ve cerrahi sonucunda gelişir. Enflamasyon ve enfeksiyon tam tubal tıkanıklık yapmadan hasara yol açabilir[12]. Tam blokaj; salpenjit, inkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi veya konjenital orta segment tubal atrezisi sonucu gelişebilir[13].Tüp veya fimbriyanın mukozal kısmının hasarı tüm tubal gebeliklerin yaklaşık yarısından sorumludur[14]. Tubal divertikül blastosistin yakalanması veya taşınmasındaki bozukluklara yol açabilir[15].

Miyoelektriksel aktivite fallop tüplerindeki propulsif aktiviteden sorumludur[15]. Bu aktivite sperm ve ovumun birbirlerine yaklaşma hareketlerini kolaylaştırır ve zigotun uterus boşluğuna doğru sevk edilmesini sağlar. Östrojen düz kas aktivitesini artırır ve progesteron kas tonusunu azaltır. Yaşlanma ile fallop tüplerindeki miyoelektriksel aktivite progresif olarak kaybolur, bu da perimenopozal kadınlarda tubal gebelik insidansının artmasını açıklar.

2.4.2. Pelvik Enfeksiyon

PID, tubal obstrüksiyon ve ektopik gebelik arasındaki ilişki kanıtlanmıştır [16].

Laparoskopik olarak kanıtlanmış PID'si olan 415 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada tekrarlayan PID vakalarında tubal obstrüksiyon insidansı artmıştır; bir ataktan sonra %13, iki ataktan sonra %35, üç ataktan sonra %75 olarak bulunmuştur[17][18]. Enfeksiyondan sonraki ilk gebeliğe kadar takip edilen 1204 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada; laparoskopik olarak kanıtlanmış PID'si olan 746 kadının 47'sinde (%6) tubal gebelik bulunmuş ve bu oran kontrol grubundaki insidanstan (%0.9) anlamlı olarak fazla bulunmuştur[17].

Klamidya, tubal hasar ve ileride tubal gebeliğe neden olan önemli bir patojendir. Klamidyal salpenjit vakalarının çoğu ağrısız olduğundan bu vakalar teşhis edilmemiş olabilir veya ayaktan tedavi edilebilir. Tubal gebeliği olan hastalardan alınan servikal kültürlerin%7-30'undaklamidya tespit edilmiştir[19]. Klamidya için yapılan serolojik testlerde klamidya enfeksiyonu ile tubal gebelik arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir[20]. Anti-klamidya trakomatis titresi >1:64 olan

kadınlarda titresi negatif bulunanlara göre konsepsiyonun tubal olma olasılığı 3 kat daha fazla bulunmuştur[21].

2.4.3. Kontraseptif Kullanımı

İnert ve bakır içeren RİA'lar intra uterin ve extra uterin gebeliklerin her ikisini birden önlerler[21]. RİA takılı iken gebe kalan kadınlarda kontraseptif kullanmayanlara oranla 0.4-0.8 kat fazla tubal gebelik gelişme riski vardır. Ancak RİA' lar implantasyonu uterus içinde tüpe oranla daha etkin olarak önlediklerinden RİA kullanırken gebe kalan kadınlarda gebeliğin tubal olma riski, kontrasepsiyon kullanmadan gebe kalanlara göre 6-10 kat daha fazladır[22].

Bakırlı RİA'larda kontrasepsiyon başarısızlıklarının %4'ü tubal gebeliklerdir.

Progesteronlu RİA'lar tubal gebeliği önlemede bakırlı RİA'lara göre daha az etkindir; başarısız kalınan vakaların %17'si tubal gebelikle sonuçlanır[23]. Bu bulgu başarısızlığın değişik nedenlerden kaynaklandığını düşündürür. Tüm RİA'lar intra uterin implantasyonu önlemelerine rağmen, bakırlı RİA'lar sperm ve oositler üzerinde fagositik ve sitotoksik etkileriyle fertilizasyonu önlerler.

RİA kullanım süresi mutlak tubal gebelik riskini arttırmaz fakat kullanımın artması tubal olan gebeliklerin yüzdesini artırır[23]. Geçmişte RİA kullanımının tubal gebelik riskini artırdığı kesin değildir. Bir çalışmada 2 yıldan fazla RİA kullanmış olmanın riski 4 kat artırdığı gösterilmiştir fakat bu risk sadece RİA kullanımının kesilmesinden sonraki ilk yıl için mevcuttu. Ancak takip eden çalışmalarda RİA kullanımını takiben tubal gebelik riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir[24].

Kombine oral kontraseptif kullanımında oluşan gebeliğin ektopik gebelik olma riski %0.5-4 olarak hesaplanmıştır[25]. Geçmişte oral kontraseptif kullanmış olmak ilerideki ektopik gebelik riskini artırmaz. Sadece progesteron içeren kontraseptifler, oral kontraseptif dahil (minipill) ve subdermal implantlar kontrasepsiyon kullanılmaması ile kıyaslandığında intrauterin ve ektopik gebeliklerin her ikisine karşı koruma sağlar. Ancak gebelik oluşursa minipill için gebeliğin ektopik olma riski %4-10'du[26]. Norplant yerindeyken gebelik oluşmuş ise risk %30 kadar yüksek bulunmuştur[27]. Kondom ve diafram kullanımı intrauterin ve

ektopik gebeliğin her ikisine karşı da koruma sağlar ve ektopik gebelik insidansında bir artışa yol açmaz[21].

2.4.4. Sterilizasyon

Ektopik gebelik dahil gebelik oluşma riski sterilizasyondan sonraki ilk iki yıl içinde en fazladır[28]. Herhangi bir sterilizasyon prosedüründen sonra tubal gebelik riski %5-16'dır[13]. Risk sterilizasyon tekniğine bağlıdır. Elektrokoterden sonra oluşan başarısızlıkların yaklaşık yarısı ektopik gebeliktir, laparoskopik ve abdominal tubal elektrokoterden farklı yöntemlerde ise başarısızlık %12'dir[29].

Sterilizasyonun geri çevrilmesi de ektopik gebelik riskini artırır. Kesin risk sterilizasyon yöntemine, tubal oklüzyon yerine, kalan tüp uzunluğuna, birlikte var olan hastalık ve cerrahi tekniğe bağlıdır. Genelde, koterize edilmiş tüpün reanastomozunda risk %15, fallop halka ve pomeroy yöntemlerinin geri çevrilmesinde ise risk %3'den azdır[30][31].

2.4.5. Geçirilmiş Abdominal Cerrahi

Ektopik gebeliği olan hastaların çoğunun anmnzinde geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü vardır [32].Geçirilmiş abdominal cerrahinin ektopik gebelikteki rolü kesin değildir. Bir çalışmada sezaryen doğum, ovarian cerrahi veya rüptüre olmamış appendiksin çıkarılmasından sonra risk artışı saptanamamıştır[33]. Diğer çalışmalar ovarian kistektomi veya wedge rezeksiyonun muhtemelen peritubal skarlaşma sonucunda ektopik gebelik riskini artırdığını göstermiştir [34][35]. Rüptüre appendiksin ektopik gebelik riskini artırdığına dair genel bir uzlaşma varsa da bir çalışma bunu doğrulamamıştır [33] [37].

2.4.6. İnfertilite

Ektopik gebelik insidansı ilerleyen yaş ve parite ile artmasına rağmen infertilite tedavisi altındaki nullipar kadınlarda da anlamlı bir artış vardır[36]. İnfertil kadınlarda ektopik gebelik insidansınıartıran etkenler arasında sterilizasyonun geri çevrilmesi, tuboplasti, ovulasyon indüksiyonu ve invitro fertilizasyon (IVF) sayılabilir.

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçlar, tubal fonksiyon değişikliklerine neden olduklarından infertil hastalarda ektopik gebelik için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedirler.

Ovulasyon indüksiyonu ile oluşan gebeliklerin yaklaşık %1.1- %4.6 'sı ektopik gebeliklerdir [37]. Klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılan ovulasyon indüksiyon sikluslarına özgü hormonal değişiklikler tubal implantasyona predispozisyon yaratabilirler[38], [39]. Bu hastaları çoğunda histerosalpingografi sonuçları normaldir ve intraoperatif tubal patoloji bulgusu yoktur.

Predispozan faktörler arasında embriyonun uterin kavitede yüksek yerleştirilmesi, tüp içine sıvı reflüsü ve reflü edilen embriyonun uterin kaviteye geri dönüşünü engelleyen predispozan tubal faktör varlığı etkili olabilir. Derin fundal transfer, midkaviter transfere oranla daha fazla ektopik gebelik riski ile ilişkili bulunmuştur [40].

2.4.7. Geçirilmiş Abortuslar

Spontan abortus ile ektopik gebelik arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur . Tekrarlayan abortuslarda (iki ardışık düşükten fazla) risk 2-4 kat artmıştır. Bu luteal faz defekti gibi paylaşılmış bir risk faktörünü yansıtabilir. Komplike olmamış elektif abortus, uygulandığı gestasyonel yaş veya işlem sayısı ne olursa olsun risk artışına neden olmaz[41],[42]. İlegal abortus insidansının yüksk olduğu yerlerde risk 10 kat artar. Artmış olan bu insidans postoperatif enfeksiyon ve usulüne uygun olmayan prosedürlere sekonderdir [42].

2.4.8. Yaşam Tarzı

Birden fazla cinsel partner varlığı ve ilk cinsel birliktelik yaşının küçüklüğü, ektopik gebelik riski ile ilişkili bulunmuştur[36], [37]. Sigara içimi ile ektopik gebelik riski hafifçe artmaktadır [43]. Sigara içimi ile ektopik gebelik arasındaki ilişki sigara içenlerde bozulan immün yanıtı bağlı pelvik enfeksiyon olasılığının artışına, tubal motilitenin bozulmasına ve sigara içimi ile belirli yaşam biçimlerinin birlikteliğine bağlanabilir[37]. Vajinal duş alışkanlığı ile ektopik gebelik riski hafifçe artmaktadır [18]. Bu da pelvik enfeksiyon riskinin artışı ile bağlantılıdır.

2.5. Ektopik Gebeliklerde Patoloji

Genellikle tubal lümende, bazen de lümene integre olarak izlenen koryonik villuslar tubal gebeliğin patognomik bulgusudur. Vakaların 2/3'ünde embriyo gross veya mikroskopik olarak görülür. Rüpüre olmamış tubal gebelik; tüpün düzensiz dilatasyonu ve hematosalpenkse bağlı mavimsi renk ile karakterizedir. Tubal gebeliklerdeki kanama genellikle ekstraluminaldir fakat intraluminal de (hematosalpinks) olabilir ve fimbriyal uçtan itilebilir. Tüpün distal fimbriyal ucunu çevreleyen bir hematoma izlenebilir. Hemen her ektopik gebelikte hemoperitoneum vardır fakat tubal rüptür olmadıkça sadece cul-de-sac ile sınırlı kalır. Tubal gebeliğin doğal seyri 8. gestasyon haftası civarında fimbriyal uçtan atılma(tubal abortus), konsepsiyonun involüsyonu veya rüptüre olmasıdır[44]. Bazı tubal gebelikler involüsyon ile birlikte kronik inflamatuvar bir kitle oluştururlar, menses döner ve böylece tanı koymak zorlaşır. Birkaç hayalet villusu görmek için histolojik örnekleme gerekir[45].

Ektopik gebeliklerin histopatolojisi implante olduğu bölgeye göre farklılık gösterebilir. Ampulla ektopik gebeliklerin yaklaşık yarısında trofoblastik proliferasyon tubal lümenin tümünü tutar; ancak müsküler tabaka sağlam kalır[11]. Geri kalanında ise trofoblastlar tüp duvarını penetre eder ve müsküler tabaka ile seroza arasındaki gevşek dokuda proliferasyon olur[46]. Çoğu vakada, tubal ampulladaki karakteristik segmental genişleme trofoblastlardan çok koagüle olmuş kanın yol açtığı basıdan kaynaklanır. Tubal istmik yerleşimli ektopik gebeliklerde ise, tam tersine, müsküler tabaka daha zayıf olduğundan, trofoblastlar tubal duvarın tamamına daha erken penetre olur.

Ektopik gebelikte, endometriumda mikroskopik olarak %25-30 oranında arias-stella reaksiyonu görülür. Bu reaksiyonda, epitelyum hücrelerinde büyüme, nükleuslarda hipertrofi, hiperkromazi, irregüler görünüm, hücrelerde kümeleşme, aşırı sekretuar aktivite, sitoplazmik vakuolizasyon gibi atipik değişimler görülür. Bu reaksiyondaki değişiklikler ektopik gebeliğe özgün değildir. OKS kullananlarda, klomifen sitrat ile tedavi edilenlerde de görülebilir. Genellikle endometriumda oluşan desidua, günler ve haftalar içinde giderek parçalanıp kesik kesik, bazen de şiddetli kanamaya yol açabilir. Bazen de birden yassı, üçgen biçiminde kırmızı kahverengi, tüylü görünümlü, uterus kavitesinin kalıbı halinde(caducue) dışarı atılabilir.

2.6. İmplantasyon Bölgelerinin Sınıflaması

Tanısal işlemlerin önemli bir kısmı, ektopik gebeliğin yerleşiminin belirlenmesine bağlıdır. Uterus dışı en sık yerleşim bölgesi tubalardır. Gebeliğin yerleştiği tubal kısma göre ektopik gebelik interstisyel, istmik, ampuller ve fimbriyal olarak sınıflandırılır. Ampuller ya da fimbriyal yerleşimli bir ektopik gebelik tubadan batın içerisine atılabilir (tubal abortus) ve bazen, peritoneal kavitede başka bir odağa yerleşerek ‘sekonder’ abdominal gebeliğe neden olabilir. Bunun ‘primer’ abdominal gebelikten ayırt edilmesi gereklidir. Bazen tubal abortusu ya da rüptürü izleyerek trofoblastik doku peritoneal kavitede gelişimini sürdürür ve ‘kronik ektopik gebelik’ olarak sınıflandırılabilir. Bunun dışında, ektopik gebeliğin cerrahi tedavisini izleyerek süregiden trofoblastik aktivite varlığında ‘persistan’ ektopik gebelikten söz edilir[47].

Nontubal ektopik gebelikler (servikal, ovaryan, rudimenter horn, abdominal, histerotomi skarında gebelik) ve heterotropik gebelikler nadiren görülebilir. Gebeliğin tüm bu ekstrauterin yerleşimlerinde, endometriumun ovaryan ve plasental hormonlara cevabı olarak, vaginal kanama sık görülen bir semptomdur.

- Servikal gebelik 1/2500-1/18000 gebelikte bir görülür ve ektopik gebeliklerin %1’ini oluşturur [48][49].
- Ovaryan gebelik 1/2100-1/60000 gebelikte bir görülür ve ektopik gebeliklerin %1-3’ünü oluşturur [50].
- Interstisyel gebelik ektopik gebeliklerin %1-3’ünü oluşturur [51][52].
- Abdominal gebelik tüm ektopik gebeliklerin yaklaşık %1.4’ünü oluşturur [53][54][55]. Bu gebelikler ileri gebelik haftasına ulaşabilir ve ciddi kanama yapabilir [56]. %20 oranında maternal mortalite bildirilmiştir [57][58].
- İntramural gebelik uterus myometriuma implante olmuş gebelikdir ve çok nadirdir. Literatürde bildirilmiş 50’den az vaka vardır [59].

Tablo 1: Ektopik Gebelik İmplantasyon Bölgeleri

	Ampuller kısım	% 80
Fallop Tüpü	İstmik kısım	% 12
	Fimbrial uç	% 5
	Kornual ve interstisyel kısımlar	% 2
Abdominal		% 0,03
Ovarian		% 0,20
Servikal		% 0,20

Ektopik Gebelik İmplantasyon Bölgeleri[11]

2.7. Belirti Ve Bulgular

Ektopik gebelik gelişiminin erken döneminde gelen hastaların çoğu asemptomatiktir veya minimal semptomu vardır. Bu yüzden özellikle prevalansın yüksek olduğu koşullarda ektopik gebelik açısından çok şüpheli olmakta yarar vardır. Anamnez ve fizik muayene risk altındaki hastaları belirler ve rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin saptanma olasılığını artırır[11].

Geleneksel olarak, ektopik gebelik tanısı klinik tablo ile konulur. Doğurganlık çağında cinsel aktif bir kadının alt kadranslarda belirgin karın ağrısı ve vajinal kanaması olduğunda aksi kanıtlanana kadar ektopik gebelik olarak kabul edilmesinde yarar vardır[60]. Ancak bu belirtiler, özgün değildir ve başka jinekolojik durumlarda da görülebilir.

Tanısal yöntemler günümüzde oldukça gelişmiş olmasına karşın belirtilerin değerlendirilmesi halen önemini korumaktadır[61].

Tablo 2: Ektopik gebelik belirtileri görülme oranları[11].

Ektopik Gebelik Belirtileri	
Belirti	Başvuran hastalar arasında %
Abdominal ağrı	90-100
Amenore	75-95
Vajinal kanama	50-80
Halsizlik,bayılma	20-35
Defekasyon isteği	5-15
Gebelik belirtileri	10-25
Parça şeklinde kanama	5-10

Tablo 3: Ektopik gebelik bulguları görülme oranları[11].

Ektopik Gebelik Muayene Bulguları	
Bulgu	Başvuran hastalar arasında %
Adneksiyel duyarlılık	75-90
Abdominal duyarlılık	80-95
Adneksiyel kitle	50
Uterusta büyüme	20-30
Ortostatik değişiklikler	10-15
Ateş	5-10

2.8. Ektopik Gebelikte Tanı Yöntemleri

Ektopik gebelik tanısı klasik üçlü ile ilişkilidir: Gecikmiş adet, düzensiz vajinal kanama, alt karın ağrısı. Ancak, ilerlemiş veya rüptüre ektopik gebelik ile ilişkili semptomlar, şiddetli karın ağrısı ve hipotansiyon artıerken tanıda ulaşılan gelişmeyle nadiren görülmektedir. Anamnez ve fizik muayene risk altındaki hastaları belirler ve rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin saptanma olasılığını artırır[62].

2.8.1. Anamnez

Anamnezde adet rötarı, önceki gebelikler, infertilite hikayesi, kullanılan kontrasepsiyon yöntemi, risk faktörleri ve mevcut semptomlar belirlenir.

2.8.2. Fizik Muayene

Hastanın genel durumu değerlendirilir. Tansiyon arteryel, dakika nabız sayısı, genel görünüm, solukluk, terleme, baş dönmesi, karın ağrısı gibi bulgular kaydedilir. Karın ağrısı hastaların %80-95'inde mevcuttur. %10 hastada da 38 dereceyi aşan ateş bulunur.

2.8.3. Jinekolojik Muayene

Jinekolojik muayenede serviks yumuşaktır, hareketleri ağrılıdır. Uterus korpus yumuşamıştır ve uterus büyümüştür. Tanıda en önemli bulgu, adneksial bölgede ele gelen hassas kitledir. Douglasta, hamur kıvamı verecek şekilde pelvik hematoma meydana gelebilir. Rüptür ve abdominal kanamada karın distandüdür. Batında hassasiyet ve ribauntmevcutolabilir. Çoğunlukla rüptüre olgularda istemli defans nedeniyle pelvik muayene rahat yapılamaz.

2.8.4 Serum β -hCG Konsantrasyonu: hCG sinsityotrofoblastlar tarafından salınır ve maternal serumda normal konsepsiyon siklusunda, ovulasyondan 8-10 gün sonra saptanır hale gelir. hCG enzimassay'leri 25 mIU/ml hassasiyeti ile ektopik gebeliğin saptanmasında doğru bir tarama testidir. Tanımlanmış ektopik gebeliklerin hemen hepsinde ölçüm pozitifdir. hCG iki alt üniteden oluşan bir glikoproteindir: α ve β alt üniteleri. α alt ünitesi diğer glikoproteinlerle aynıdır. β alt ünitesi ise hCG'ye özgüdür ve β alt ünitesine karşı geliştirilmiş antikorlardan yararlanılarak radioimmunoassayler ve monoklonal antikor assayleri geliştirilmiştir.

β -hCG ölçümü için üç referans standart vardır. Üçüncü uluslararası standart günümüzdeki kitlerde yaygın olarak kullanılan referanstır. Bu standart uluslararası referans preparasyonuna (IRP) eşittir.

İlk geciken adet başında veya yakınlarında 50-100 mIU/ml serum β -hCG seviyeleri çok tipiktir[63]. Yanlış negatif sonuçlar son derece nadirdir ama dökümanite edilmiş ektopik gebeliğe sahip bazı kadınlarda tanımlanmıştır[64]. β -hCG değerinin ikiye katlanma zamanı ektopik gebeliği intrauterin gebelikten ayırabilir. 48 saatte β -hCG'deki %66'lık bir artış viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındadır[65], [66]. Ancak az miktarda normal gebelik anormal bir patern gösterir (%3-10) ve çok büyük bir kısmı geçicidir. Ektopik gebeliği en iyi belirleyen β -hCG paterni platoya ulaşıdır (ikiye katlanma süresi 7 günden fazladır).

Yapılan ultrasonografide normal intrauterin gebelik materyalinin görülmemesi, veya intrauterin görüntünün düzensiz yada belirsiz oluşu ile 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 veya plato çizer[67]. Tek β -hCG ölçümü yararlıdır çünkü belirli bir gestasyonel yaşta normal ve anormal gebeliklerin değerleri arasında oldukça fazla overlap vardır. Klinik tanı için seri β -hCG ölçümleri gerekir. Normal intrauterin gebelikte β -hCG değeri 1000-1500 mIU/ml'yi geçiyorsa intrauterin gestasyonel kese vajinal ultrasonografi ile görülebilir. Çoğul gebeliklerde gestasyonel kese, titre daha yükseğe çıkana kadar belirgin olmayabilir[68].

2.8.5. Ultrasonografi

Birçok vakada, tek başına transvajinal ultrasonografi ektopik gebelikten şüphelenilen olgularda tanıyı koydurabilir. Normal gebelikte gestasyonel bir kese erken intrauterin gebeliğin ilk ultrasonografik belirtisidir. Sonolüsen santral bir alan ve onu saran kalın ekojenik desidual halkadan oluşur. Gestasyonel sac tipik olarak adet oluşumundan 30-35 gün sonra olmaktadır[61].

Adetin başlamasından 38 gün sonra veya konsepsiyondan 24 gün sonra intrauterin gestasyonel kesenin olmaması büyük ihtimalle ektopik gebeliği

düşündürür. Adet düzeni iyi dökümente edildiğinde veya konsepsiyon yakın takip altında iken oluşmuş ise bu kriter oldukça faydalı olur.

Abdominal USG ile gestasyonel kese ancak β -hCG 6000 mIU/ml üzerine çıktığı zaman görülebilir. Transvajinal USG ile β -hCG düzeyleri 1000-1500 mIU/ml üzerine çıkınca gestasyonel kese görülebilir[69].

Ektopik gebeliklerin %90'ında ektrauterin gebeliğe ait kanıtlar saptanabilir. Uterus dışında bir gestasyonel sac ile beraber yolk sac, embriyo, kardiyak aktivite saptanması ektopik gebelik tansı koydurur ve acil müdahale gerektirir[70], [68].

Renkli ve pulse Doppler USG vajinal ultrasonografinin duyarlılığını artırır, bu metod normal ultrasonografideki anatomik görüntülere fizyolojik bilgileri ekler. Küçük intrauterin gestasyonel kesede eğer çift kese bulgusu (desidua ve membranlar) veya yolk sac mevcudiyeti yoksa, ektopik gebelikte görülen pseudosactan ayırmak zor olabilir. Pseudogestasyonel sac ektopik gebeliklerin %10'unda endometrial kanama sonucu oluşur[71]. Hakiki gestasyonel kesede görülen lokal vasküler değişiklikler intrauterin gebeliğin ektopik gebelikteki pseudosactan ayrılmasında da yardımcıdır[72]. Gebelikte vasküler pulslar artar ve renkli Doppler USG ile 'sıcak'(warm) görüntü alınır. Buna ek olarak yüksek arteriyel akım çok erken gebeliklerde bile tespit edilebilir.

2.8.6. Dilatasyon & Küretaj

USG ile gebeliğin canlı olmadığı saptanıp gebelik yeribelirlenemez ise uterus küretajı yapılır. Canlı intrauterin bir gebeliği gereksiz yere bozmaktan kaçınmak için gebelik tetstinin pozitif olduğu durumda uterusu boşaltma kararı dikkat ile verilmelidir. Genellikle lokal anestezi ile yapılabilen suction küretaj uygulanmaktadır.

Ektrauterin gebeliği olan bir hastanın tedavisine başlanabilmesi için trofoblastik dokunun varlığını mümkün olduğunca çabuk doğrulamak gerekir. Küretaj ile elde edilen doku serum fizyolojik içine eklenir ve yüzmesi sağlanır. Desidual doku yüzmez. Koryonik villuslar karakteristik dantelsi eğrelti otu görünüşleri ile tanınırlar[73], [74].

Bu tekniğin duyarlılığı %78.3 ve özgüllüğü %98.4 olarak saptanmıştır[75]. İntrauterin gebeliklerin ekstrauterin gebeliklerden ayrılmasında kürete edilen materyalin yüzdürülmesi %100 doğru olmadığından histolojik doğrulama veya seri β -hCG ölçümleri gereklidir. Işık mikroskopisi ile normalde belirlenemeyen intermediate trofoblastların saptanmasında immünohistokimyasal boyama teknikleri kullanılmıştır[76].

Anormal intrauterin bir gebeliğin boşaltılmasından sonra 12-24 saat içinde β -hCG düzeyi %15'ten fazla azalır. Sınırdaki bir azalma ölçüm farklılığını gösterebilir. 24-48 saat içinde azalmayı doğrulamak için ölçüm tekrarlanmalıdır. Uterus boşaltılmış ve gebelik ekstrauterin ise; ekstrauterin trofoblastik doku varlığının bir göstergesi olarak β -hCG düzeyi bir plato çizecek veya artmaya devam edecektir[77].

2.8.7. Kuldosentez

Bu işlem sırasında, Douglas boşluğunu dolduran materyal posteriorvajinal forniksten transvaginal olarak yerleştirilen spinal iğne ile yardımcı ile körlemesine aspire edilir. Yeterli miktarda pıhtılaşmayan kan aspirasyonu hemoperiton varlığını gösterir.

Pozitif gebelik testi varlığında hemoperitonun en önemli nedeni ektopik gebelik olmakla birlikte, over kist rüptürü, spontan abortus, menstruasyon hali ya da barsakları ilgilendiren bazı patolojilerde de intraabdominal kanama olabilir.

Kuldosentezin hemoperitonu ayırt edebilme duyarlılığı ve özgüllüğünün %85-90'lara ulaşabildiği bildirilmiş olmasına karşılık pozitif belirleyici değerinin %80-95 arasında olduğu öngörülmektedir[78]. Az miktarda intraabdominal kanaması olan ya da hiç olmayan hastalarda negatif kuldosentez yanlış olarak ektopik gebelik olmadığı kanısına yol açabilir, ancak bu durumun ektopik gebelik olasılığının tümüyle ortadan kaldırmadığı akılda tutulmalıdır. USG ile abdominal boşluktaki sıvı varlığı kolayca gösterilebilir ve kuldosentez yapılma gereğini ortadan kaldırabilir[79].

2.8.8. Progesteron Ölçümü

Ektopik gebeliği olan hastaların ortalama serumprogesteron düzeyi genellikle normal intrauterin gebeliği olanlardan daha düşüktür[80]. Yapılan çalışmalarda, normal ve anormal gebeliği olan hastaların her ikisinde de progesteron düzeyinin

geniş bir spektrum gösterdiği bildirilmiştir[81]. Viable intrauterin gebeliği olan hastaların %70'inde serum progesteron 25 ng/ml iken, ektopik gebeliği olan hastaların sadece %1.5'unda serum progesteron düzeyleri 25 ng/ml'den büyüktür ve bu gebeliklerin çoğu kardiyak aktivite gösterir[82].

β -hCG ölçümü ve ultrasonografi yapma olanağı olmayan yerlerde, serum progesteron düzeyi ölçümleri ektopik gebelik için bir tarama testi olarak kullanılabilir. 5 ng/ml'den az serum progesteron düzeyleri büyük olasılıkla anormal gebeliği düşündürür fakat belirleyiciliği %100 değildir. Serum progesteron düzeyi 5 ng/ml'den az olduğunda normal gebelik olasılığı 1/1500'dür[83].

2.8.9. Östradiol

Canlı gebeliklerle kıyaslandığında östradiol düzeyleri ektopik gebeliklerde anlamlı olarak düşüktür fakat normal ve anormal gebelikler ile birlikte intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerde anlamlı overlap vardır[84].

2.8.10. Kreatinin Kinaz

Maternal serum kreatinin kinaz düzeyi tubal gebeliği olanlarda, missed abortus veya normal intrauterin gebeliği olan hastalara göre anlamlı olarak yüksektir fakat kreatinin kinaz düzeyi ile hastanın klinik prezentasyonu ve β -hCG düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır[85].

2.8.11. Pregnancy-associated plazma protein C (PAPP-C)

PAPP-Cs insülinotrofoblastlar tarafından üretilir. 2 ng/L'lik bir düzeyde olması gebelik tanısı için yeterlidir fakat adet gecikmesinden önce tanı konabilmesi şüphelidir. Nonviable gebeliği olan hastaların tümünde geç dönemde PAPP-C düzeyi artmasına rağmen tek PAPP-C düzeyinin prognostik değeri yoktur[86].

2.8.12. Relaksin ve Renin

Relaksin sadece gebelik korpus luteumu tarafından üretilen bir protein hormondur. 4-5 gestasyon haftalarında maternal serumda görülür. 10. gestasyon haftasında peak yapar ve terme kadar azalır[87]. Relaksin düzeyleri ektopik gebelik ve spontan abortuslarda normal intrauterin gebeliklere oranla anlamlı olarak düşüktür. Prorenin ve aktif renin düzeyleri viable intrauterin gebeliklerde ektopik

gebelik veya spontan abortuslara göre anlamlı olarak yüksektir; 33 pg/ml'den yüksek tek bir değer ektopik gebelik tanısını ekarte ettirir[88]. Fakat relaksin, prorenin ve renin düzeylerinin ektopik gebelik tanısındaki klinik kullanımı henüz tam olarak belirlenmemiştir.

2.8.13. Alfa-fetoprotein

Maternal serum α -fetoprotein (AFP) düzeyleri ektopik gebeliklerde yükselmiştir fakat ektopik gebelik için AFP ölçümlerinin tarama tekniği olarak kullanımı üzerinde çalışılmamıştır. Ektopik gebeliğin belirlenmesinde AFP diğer belirteçlerle (hCG, progesteron ve östradiol) ile kombine edildiğinde özgüllük %98.5 ve doğruluk oranı %94.5 olarak bildirilmiştir[89].

2.8.14. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein travma veya enfeksiyon ile artan akut faz reaktanıdır. Bu protein ektopik gebeliği olan hastalarda akut enfeksiyonu olan hastalara oranla daha düşüktür. Böylece ayırıcı tanıda enfeksiyon düşündürecek bulgular varsa C-reaktif protein ölçümü yararlı olabilir[90].

2.8.15. Ca-125

Ca-125 bir glikoproteindir ve gebelikte nereden köken aldığı belirsizdir. Ca-125 düzeyleri ilk trimesterde artar, ikinci ve üçüncü trimesterde gebelik öncesi aralığına döner. Spontan abortusları önceden belirleyebilmek için Ca-125 düzeyleri çalışılmıştır. Spontan ve postkonsepsiyonel 18-22. gündeki Ca-125 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen 6. gebelik haftasında ölçümlerin tekrarlanması gebeliğin gidişi ile bağıntılı bulunmamıştır[91]. Bir çalışmada adet gecikmesinden 2-4 hafta sonra

Ca-125 düzeyinin normal gebeliklerde ektopik gebeliklerden daha yüksek olduğu gösterilmişken, başka bir çalışma ektopik gebeliklerde Ca-125 düzeylerini normal gebeliklerden daha yüksek bulmuştur[91].

2.8.16. Laparoskopi

Ektopik gebelik tanısı için laparoskopi altın standarttır. Ektopik gebelik tanısının konulmasının yanı sıra, pelvisin ve intraperitoneal organların

değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Ancak laparoskopi yapılmadan ektopik gebelik tanısının doğrulanmasının birçok yararı vardır. İlk olarak laparoskopinin anestezik ve cerrahi risklerinden kaçınılır. Sonrasında, tıbbi yaklaşım tedavi seçeneği haline gelir. Ektopik gebeliklerin çoğu histolojik olarak normal tüplerde olduğundan cerrahisiz rezolüsyona izin verilmesi tüpü ek travmadan korur ve gelecekteki fertilitte şansını artırır. Bu nedenle laparoskopi kullanmadan diğer tanı kriterleri ile ektopik gebelik tanısına ulaşılmış olunmalıdır [92].

2.8.17. MR Görüntüleme

Günümüzde sıklıkla kullanılan bir yöntem olmasa da özellikle non-tubal ektopik gebelik tanısında halen yardımcı bir tanısal test olarak kabul edilmektedir[93].

2.9. AYIRICI TANI

Birçok patolojik durum ektopik gebelik ile karışabilir. Bunlardan en sık rastlanılanlar:

2.9.1. Salpenjit

Rüptüre tubal gebelikle en sık karıştırılan durumlardan biridir. Genellikle ağrı iki taraflı olup, servikal hareketlerle bilateral ağrı hissedilir. Piyosalpenks veya hidrosalpenks mevcutsa ele gelen kitle tespit edilebilir. Ayırıcı tanıda β -hCG'nin negatif olması önemlidir[36].

2.9.2. Corpus Luteum Kisti

Ektopik gebelikle en sık karışan patolojidir. Klinik olarak gecikmiş bir menstruasyon sonrası vajinal kanama ve ağrı vardır. Erken gebelik semptomları yoktur, uterus büyümemiş ve serttir. β -hCG normal düzeydedir. Kanama kendiliğinden durmadığı takdirde acil cerrahi girişim gerektirmektedir[36].

2.9.3. Akut Apandisit

Bulantı kusma daha fazladır. Ağrı önceleri periumblikalbölgeden başlar ve mensesle ilişki göstermez. Subfebril ateş ve lökositoz olur. β -hCG negatiftir[92].

2.9.4. Abortus

Uterus yumuşak ve gebelik haftasına uyumlu olarak büyümüştür. Korpusluteum dışında palpe edilen bir adneksiyal kitle bulunmaz. Servikal dilatasyon ve inkomplet gebelik materyali gözlemlenebilir. Adneksiyal hassasiyet yoktur.β-hCG'nin yüksek olması tanıyı güçleştirmektedir[92].

2.9.5. Normal İntrauterin Gebelikle Birlikte Abdominal veya Pelvik Problem

Normal bir gebelikle birlikte tuba ve ovaryum torsiyonu, over kist torsiyonu, pediküllü miyom olabileceği unutulmamalıdır. Nadir de olsa, intrauterin ve ekstrauterin gebelik bir arada bulunabilir[65].

2.9.6. Dismenore

2.9.7. Erken Gebelik ve Pelvik Tümör

2.9.8. Gebelik ve Retroversio Uteri

2.9.9. Renal Kolik

2.9.10. Perfore Peptik Ülser

2.9.11. Divertikülit

2.9.12. Barsak Perforasyonu

2.9.13. İntraperitoneal kanama

2.10. TEDAVİ

Ektopik gebelikte tedavi şekilleri:

+İzleme Tedavisi

+Medikal Tedavi

+Cerrahi Tedavi

2.10.1. İzleme Tedavisi

Erken tanı konmuş bir ektopik gebelikte, yapılan izleme bunların hiçbir bulgu vermeden olayın gerilediği saptanmıştır. Ektopik gebelik tanısı konan vakaların dörtte birinde izlem uygun görülmüş ve bunların %70'inde başarılı sonuç alınmıştır[94]. İzleme tedavisi için aşağıdaki kriterlere uyulmalıdır.

- β -hCG titrelerin düşmesi
- Ektopik gebeliğin kesinlikle tubada olması
- Ciddi kanama olmaması
- Ruptür olduğuna dair belirti olmaması
- Ektopik kitlenin en büyük çapının 4cm'den büyük olmaması[95].

2.10.2. Medikal Tedavi

Ektopik gebelik olguları erken tanınmaya başlayınca, tubaya zarar vermeden hastalığı medikal olarak tedavi etmeye yönelik, kemoterapi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla en çok ve başarılı olarak kullanılan ajan MTX olmuştur[60].

Metotreksat: Folik asit antagonistidir. Folikasitin tetrahidrofolat'a dönüşümünde rol oynayan dehidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat oluşumunu inhibe eder. Ayrıca protein sentezinin bozulmasına neden olur. MTX S dönemindeki hücreler üzerinde sitotoksik etki yapar. Kemik iliği depresyonu, ağız ve bağırsak mukozasında ülserasyon gibi yan etkiler mevcuttur. Hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri vardır. Bunun yanında ilacın etkileri, dışarıdan verilen folinik asit tarafından antagonize edilir[96], [61].

Ektopik gebelikte MTX kullanılabilmesi için bazı kriterler belirlenmiştir.

Bunlar:

- Hasta hemodinamik olarak stabil, uyumlu olmalı
- USG'de intrauterin gebelik olmamalı
- D&C sonucunda villus bulunmamalı
- Ektopik gebelik kitlesinin çapı 4cm'den büyük olmamalı

- Rüptüre ait bulgu olmamalı
- β -hCG titrelerinin 10000 mIU /ml'den fazla ve fetal kardiyak aktivitenin varlığı rölatif kontrendikasyondur. Bazı yayınlarda fetal kardiyak aktiviteli olgularda da tedavinin başarıyla uygulandığı bildirilmiştir.
- Aktif hepatit ve renal hastalık olmamalıdır[61], [95].

MTX tedavisi öncesi, her hastaya eğer kan grubu Rh (-) ise ve gebelik haftası 8 haftanın üzerinde ise anti D immünglobulin yapılmalıdır. Ayrıca tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, D&C yapılmalıdır[97].

Metotreksat Kullanımı

➤ Tekrarlayan Doz Metodu

Tablo 4: Ektopik gebelik tedavisinde tekrarlayan doz metotreksat metodu[61]

Tekrarlayan doz metodu	
1.gün	Serum β -hCG Hemogram Böbrek ve karaciğer fonk. testleri MTX 1,0 mg/kg i.m.
2.gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m.
3.gün	MTX 1,0 mg/kg i.m.
4.gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum β -hCG
5.gün	MTX 1,0 mg/kg i.m. Serum β -hCG
6.gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum β -hCG
7.gün	MTX 1,0 mg/kg i.m. Serum β -hCG
8.gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum β -hCG Hemogram Böbrek ve karaciğer fonk. testleri
Haftalık	Serum β -hCG (negatif olana kadar)

MTX ve folinik asit enjeksiyonları serum β -hCG değerleri öncekinin %15'i kadar azalınca kadar maksimum dört doz olacak şekilde iki güne bir yapılabilir. Daha sonra, seviyeler saptanamaz oluncaya kadar haftalık β -hCG takipleri yapılır. Gerek olduğu zaman aynı tedavi rejimleri kullanılarak ek tedaviler verilebilir[98].

➤ **Tek Doz Metodu**

Tablo 5: Ektopik gebelik tedavisinde tek doz metotreksat metodu[61].

Tek doz metodu	
1.gün	Serum β -hCG Hemogram Böbrek ve karaciğer fonk. testleri MTX 50 mg/m ² i.m.
4.gün	Serum β -hCG
7.gün	Serum β -hCG Hemogram Böbrek ve karaciğer fonk. testleri
Haftalık	Serum β -hCG (negatif olana kadar)

Medikal tedavi ile elde edilen deneyimler zenginleştikçe, tedaviyi basitleştirmek, uyumu arttırmak, yan etkileri ve maliyeti azaltmak için tek doz tedavi rejimleri ortaya çıkmıştır[99].

Tek doz MTX protokolü, yan etkileri önemli ölçüde azaltmıştır. Folinik asite bile gereksinim olmamaktadır. Hastaların büyük bir kısmında (%85), serum β -hCG konsantrasyonu bir ve dördüncü gün arası biraz yükselebilir. Bu gözlem tamamen normaldir ve tedavinin başarısız olduğunu göstermez. Dördüncü ve yedinci gün arası serum β -hCG konsantrasyonunda %15'lik bir düşüş olursa tek doz MTX tedavisi yeterlidir. Daha sonra seviyeler saptanamaz hale gelene kadar haftalık takipler yapılır. Ancak, bundan sonra serum β -hCG konsantrasyonundaki herhangi bir artış veya 7. günde %15'in altında bir düşüş varsa, tedavi protokolü tekrarlanır. Tamamen iyileşme 3-6 hafta sürer[100].

➤ Oral MTX Metodu

Tablo 6: Ektopik gebelik tedavisinde oral metotreksat metodu[61]

Oral MTX metodu	
1.gün	Serum β -hCG Hemogram Böbrek ve karaciğer fonk. testleri MTX 0,3mg/kg/gün oral
2.gün	MTX 0,3mg/kg/gün oral
3.gün	MTX 0,3mg/kg/gün oral
4.gün	MTX 0,3mg/kg/gün oral
7.gün	Serum β -hCG

Oral MTX kullanımı halen çok sınırlıdır. Tedavi esnasında β -hCG'nin negatif olma süresinin ortalama 4 hafta olduğu, β -hCG azalırken bile rüptür riskinin olduğu unutulmamalıdır[94].

Konservatif cerrahiden sonra oluşan persiste ektopik gebelikler içinde, MTX kullanılabilir. Tek doz im MTX tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir[101].

1.10.3. Cerrahi Tedavi

Ciddi kanaması olan hastada, hızlı bir şekilde yapılan laparotomi ile tedavi hayat kurtarıcı olabilir. Salpenjektomi ektopik gebelikteki standart tedavidir, iyi hemostaz sağlar, fakat bu durum ektopik gebeliğin ileri safhasında, sıklıkla rüptüre ektopik gebelik tanısı konulmuş olgularda söz konusudur. Son zamanlarda ektopik gebeliğin erken tanı kapasitesinin artması, laparoskopik tekniklerin ilerlemesi ile fallop tüplerini koruyacak şekilde konservatif cerrahi yaklaşımlara eğilim artmıştır.

Cerrahi tedavinin sınıflandırılması:

1. Konservatif yaklaşım (laparoskopik, laparotomi ile)

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

2.Radikal yaklaşım (laparoscopi, laparotomi ile)

- Salpenjektomi
- Histerektomi

➤ Konservatif yaklaşım

Sağmayöntemi: Tubaya baskı uygulayarak, içindeki fekonde ovuma ait kısımların çıkarılmasıdır. Bu yöntem tubanın trofoblastik doku ile invazyonu nedeniyle persiste ve tekrarlayan ektopik gebeliklere neden olabilir.Yapılan bir çalışmada, milking yöntemi ile tedavi edilen hastaların, tekrar ektopik gebelik olma oranı 2 kat fazla bildirilmiştir[61].

Lineer salpingostomi: Ampullar ektopik gebelik genellikle lineersalpingostomi ile tedavi edilir. İsthmik gebeliklerde kullanımı ise tartışmalıdır. Ampullar lineer salpingostomi ile postoperatif dönemde nadiren fistül veya tubalobstrüksiyon oluşur, fakat isthmik bölgedeki ektopik gebeliklere uygulanırsa bu komplikasyonlar sık olarak gelişir. Eğer fistül veya obstrüksiyon oluştu ise tekrarrezeksiyon ve anostomoz yapılmalıdır.

Bazı laparoskopistler dilüe vazopressin solüsyonu (bir ampuldaki 20 ünite vazopressini 100 ml serum fizyolojik içine koyarak) kanamayı azaltmak için tüpün antimezenterik kısmına enjekte etmektedirler

Salpingostomi sonrası insizyon yeri suture edilmemekte, sekonder iyileşmeye bırakılmaktadır. β -hCG takipleri negatif olana kadar kontrol edilmelidir. Bazen 2-3 ayı bulabilir. β -hCG'nin düşmemesi, plato çizmesi ya da hasta şikayetlerinin devam etmesi durumunda hastanın yeniden USG ile değerlendirilmesi gerekir. Persiste ektopik gebelik olabilir. Lineer salpingostomiye takiben gebelik oranı %40 olarak bildirilmektedir. Bu oran salpenjektomi ile aynıdır[102].

Salpingotomi: Salpingostomiden farkı, ektopik gebelik ürünü çıkartıldıktan sonra insizyon yerinin sütürlere kapatılmasıdır.

➤ Radikal yaklaşım

Salpenjektomi: Tubaanın çıkarılmasıdır. Günümüzde çocuk isteği olmayan, tamir olanağı olmayan, tuba rüptürü olan olgularda, aşırı ve kontrol edilemeyen kanamalarda, aynı tubada tekrarlanmış dış gebelik olgularında, salpenjektomi tercih edilmektedir[103]. Salpenjektomi endikasyonları:

- Çocuk istemiyorsa
- İki defa aynı tüpte ektopik gebelik geçirmişse
- Tuba çok fazla zarar görmüşse
- Kontrol edilemeyen kanama varsa

Salpenjektomi, laparotomi veya laparoskopi ile yapılabilir.

Laparoskopi kontrendikasyonları:

• Kesin kontrendikasyon:

- Hemodinamik parametrelerin stabil olmaması

• Relatif kontrendikasyonlar:

- Geniş pelvik yapışıklıklar,
- peritonda kan birikmesi,
- 4 cm'den büyük ektopik gebelik olması

Laparoskopi yapılan hastalarda tahmini kan kaybı az, hastanede kalma süresi kısa, tubal gebelik oranları denk, gebelik ve persiste trofoblast oranları benzer bulunmuştur[104].

3. HEMOGRAM PARAMETRELERİ

20. yüzyılın ilk yarısından beri, hemogram (HMG) en çok kullanılan laboratuvar tetkiklerinden biridir.

1. Kan hücrelerinin sayımı (eritrosit, lökosit, platelet) dilue kan örnekleme ile yapılır (hemositometer)
2. Hemoglobinin konsantrasyonu siyanmethemoglobin yöntemi ile kolorimetrik analiz ediliyor.
3. Hematokrit hızlı sentrifugasyon yöntemi ile ölçülür.
4. Lökosit tiplerinin (granulosit, lenfosit, monosit vs.) ayrıştırılması ise kan yayması ile yapılabılır.

Hemogram parametrelerinin tanımı

RBC (Red blood cell): 1 microL kanda eritrosit sayımıdır, sayı/dL

RBC'nin artışı polisitemide ve globin sentezi bozukluğunda görülür. RBC'nin azalması anemide görülür

Hgb (Hemoglobin): Tam kanda hemoglobin konsantrasyonu, gr/dL

Hgb'nin artışı polisitemide ve dehidratasyonda görülür, Hgb'nin azalması anemide görülür.

Hct (Hematokrit): $RBC \times MCV / 10$ formülü ile hesaplanır

Hct'nin artışı polisitemide görülür

MCV (Mean platelet volume): RBC'nin orta volümüdür

Anemide artmış, azalmış veya aynı olabilir

MCH (Mean corpuscular hemoglobin): $Hgb \times 10 / RBC$ formülü ile hesaplanır

MCH azalması demir eksikliğinde ve globin sentezi bozukluğunda görülür

MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration): RBC başına ortalama hemoglobin konsantrasyonudur, gr/dL

Çok düşük MCHC değeri demir eksikliği anemisinde görülür. Çok yüksek MCHC sferositozda görülür

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

PDW platelet boyutundaki varyabiliteyi ölçer, platelet aktivasyonu ile değişiklik gösterir ve platelet morfolojisine etki eder. RDW, MCV değeri düşük vakalarda demir eksikliği ile talaseminin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Demir eksikliğinde RDW artarken, talasemide bu değer normal bulunmuştur.

Plt (Platelet):Her microL kanda platelet sayısıdır, sayı/dL

Platelet artışı trombositoz, azalması trombositopenidir.

WBC (White blood cell):Her microL kanda lökosit sayısıdır, sayı/dL

Artışı neoplastik ve non-neoplastik durumlarda görülür

PCT (Plateletokrit):Kanda plateletlerin yüzde oranıdır

Platelet sayı*MPV/10000 formülü ile hesaplanmaktadır. Yaş, alkol, sigara, fiziksel aktivite de kanda platelet sayısına ve MPV'e etki etmektedir.

Plateletler

Plateletler anuklear sitoplazmik hücreler olup, 7-11fL hacminde dirler. Birçok organel, mikrotubular sistem, metabolik aktif membran içerirler ve 2 tip granüllere sahiptirler. Alfa granül von Willebrand faktör, platelet faktör 4, beta-trombomodulin içeriyor. Dens platelet cisimcikleri ise adenozin nukleozidaz, kalsiyum ve serotonin içermektedir. Plateletler aterosklerotik lezyonların oluşumundan, plak destabilizasyonundan, trombozisten sorumludurlar. Onlar koagulasyon, enflamasyon ve aterosklerozis mediatörlerini sentezler. Büyük plateletler küçüklere oranda enzimatik ve metabolik olarak daha aktifler. Büyümüş plateletlerin agregasyon, tromboksan sentezi, beta- tromboglobulin sekresyonu gibi fonksiyonları daha belirgindir.

Mean platelet volume (MPV)

Trombosit volüm parametresi 1980 yılından beri otomatik tam kan sayımında bakılmaktadır. MPV platetlerin ortalama boyutu olup, femtolitre (fL) ile ölçülmektedir. Eritrosit için kullanılan MCV değerine benzerdir. Trombosit volüm parametresi trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif bir parametredir . Empedans yöntemlerle erişkinlerde bakılan MPV'in normal değeri 6.0- 13.2 fL, görsel yöntemlerde ise 5.6- 12.1 fL'dir. Normal şartlar altında platelet boyutu ve sayı arasında ters ilişki mevcuttur.

Plateletlerin sayısı azaldığında trombopoetin etkisiyle megakaryositler stimule oluyor ve stimule olmuş megakaryositler daha büyük plateletler sentez ediyorlar. Bu nedenle trombositopenik hastalıklarda, heterozigot talasemide, kronik myeloid lösemideMPV artar . Aynı zamanda bazı konjenital trombositopenilerde (örn. May-Hegglin anomalisi, Bernard-Soulier sendromu, gri platelet sendromu) de MPV'de artış izlenmektedir.

Hipersplenizm, hipoplastik trombosit üretiminde, kronik böbrek yetmezliğinde, üremik kanama diatezlerinde ise MPV azalır . Bazı Wiskott- Aldrich sendromu gibi bazı konjenital anomalilerde düşük MPV izlenir.

Birçok klinisyenler ölçüm zorluğundan dolayı MPV'i pratikte kullanmıyor. Buna rağmen, yenilikçi hematologların birçoğu MPV sonuçlarını analize ediyor. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar akut miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme gibi arteriyel trombotik olaylarda MPV'i önemli derecede yüksek bulmuştur. Son çalışmalara göre vaskular ve trombotik anormalliklerdışında, pnömokonyoz, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, primer bilier siroz, psoriasis, varikozel, idiopatik subjektif tinnitus, panik bozukluklar, juvenil idiopatik artirt, benign prostat hiperplazisine de MPV yüksekliği eşlik etmektedir.

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)

Doku yıkımı sonucunda nötrofiller aktive olur ve myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi enzimlerin salınımı artar. Nötrofiliye relatif olarak lenfopeni oluşur. Bu nedenle nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar marker olarak kullanılmaya başlanmıştır [105][106].

Platelet to lymphocyte ratio (PLR)

Platelet/lenfosit oranı Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) ve ankilozan spondilitte enflamasyon markeri olarak kullanılmaktadır[105], [107].

3.1. GEBELİKTE FİZYOLOJİK HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik, anne adayında bir çok sistemi etkileyen ve bazı fizyolojik değişikliklere yol açan bir süreçtir. Gebelikte fizyolojik hematolojik değişikliklere baktığımızda, anne adayının kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinde bazı değişiklikler göze çarpmaktadır. Ortalama bir gebede kırmızı hücre kitlesinde yaklaşık %33 genişleme olur yada yaklaşık 450ml eritrosit artışı olur[108]. Beyaz kan hücrelerine baktığımızda ise, normal gebelik sırasında total kan lökosit sayısı; son trimesterde 16.000/ μ L kadar yüksek görülebilmese rağmen, gebelik öncesi normal olan 4300-4500/ μ L den son trimesterde 5000-12.000/ μ L ye kadar yükselir. Primer olarak polimorfonükleer formları içeren lökosit sayısındaki yüksekliğin nedeni bulunamamıştır[108]. Gebelik ilerledikçe bazofil sayısı hafifçe azalır. Eozinofil sayısı değişken olmasına rağmen büyük ölçüde değişmeden kalır[108].

Trombosit sayımına baktığımızda ise, bazı çalışmalar gebelik sürecinde trombosit yapım ve yıkımının gebelikte arttığını göstermektedir. Üçüncü trimesterde gebelerin %6 sında trombosit sayısı 150.000/ μ L nin altına düşer[109]. Muhtemelen artmış periferel tüketimin nedeni 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, gerçekleşen hematolojik değişikliklerin intrauterin ile ekstrauterin gebelikte farklılığını araştırmayı hedeflemekteyiz.

Hemogram parametreleri, son yıllarda bir çok klinisyen tarafından kullanım alanı araştırılmakta olan bir parametre haline gelmiştir. Vücutta meydana gelen bir çok patolojide, gerçekleşen sistemik enflamasyonu tespit etmekte yada öngörmekte hatta bazı patolojilerin prognozunu belirlemekte kullanılması araştırılmaktadır[110].

Ektopik gebelik patogenezinde endometrial hasar, anjiogenez, enflamasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve doku hipoksisi yer almaktadır[111]. Artmış sitokinler sadece lokal olarak ektopik alanda değil, sistemik olarak da tespit edilmektedir[4]. Ektopik gebelikte bir çok tanı yöntemi kullanılıyor olsa da, kolay ve ucuz bir yöntem olan hemogram değerlerinin de tanıda kullanılabilirliğini ortaya koymayı amaçladık.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ve klinik yada histopatolojik olarak ektopik gebelik tanısı alan hastalar retrospektif olarak yapılmıştır. Ektopik gebelik hasta grubu, 2006-2016 yılları arasında ICD-10 tanı kodu kullanılarak taranmış ve hastaların laboratuvar değerleri, epikrizleri ve patoloji bulguları ile ektopik gebelik tanısı doğrulanmış hastalar çalışmaya alınmıştır. Sistemik –hematolojik ek hastalığı olanlar ve HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) de tanı öncesi ve tedavi sonrası hemogram değerleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ektopik gebelik tanısı alan ve yeterli datasına ulaşılabilen toplam 145 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Ektopik gebelik öntanısını aldığı güne ait hemogram değerleri, ve tedavi sonrası yada tanıdan en geç 10 gün sonrasına ait hemogram değerleri kaydedilmiştir. Tedavi sonrası hemogram değerleri kaydedilirken, ektopik gebeliğin tedavi şekline göre ayrı olarak incelenmiştir. Ayrıca, çalışmamıza kontrol grubu olarak değerlendirmek üzere, hastanemiz gebe polikliniğine rutin gebelik takibi için gelen ve intrakaviter 1.trimester CRL(Crown-Rump Length) ölçüsü alınmış ve kardiyak aktivitesi izlenen hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Toplam sağlıklı birinci trimester gebe sayısı 2006-2016 arasında taranmış olup 140 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kronik medikal hastalığı (anemi, hematolojik, hepatik, renal, kardiyak, kronik inflamatuvar hastalık) mevcut ek enfeksiyon odağı ve malignite tanısı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca değerlendirilen parametreleri etkileme olasılığı olan nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç, antibiyotik, oral antikoagülan, ve oral kontraseptif kullanımı olan hastalar da çalışma dışında tutuldu. Çalışma grubuna dahil edilen olguların tedavi öncesi çalışılan Hb, Hct, WBC, PLT, MPV, PCT, PDW, RDW/PLT; PLR ve NLR kaydedildi. Çalışma ve kontrol grupları belirtilen parametreler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum,kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları bağımsız iki grupta normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile normal dağılım sağlanmadığında Mann Whitney U

testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi ile incelendi.

İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı.



5. BULGULAR

Vaka grubunda yaş ortalaması $29,7 \pm 5,4$ iken, kontrol grubunda $28,8 \pm 6,7$ olarak bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda parite ortalama 2,1 iken kontrol grubunda 2,2 olarak tespit edilmiştir.

Vaka ve kontrol grubunda G/P (Gravida/Parite) değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda geçirilmiş ektopik oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Vaka ve kontrol grubunda ek hastalık oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda operasyon öykü oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda PID öykü oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda, yapılan usg de sadece bir vakada crl ölçülebilmüş olup, diğer tüm ektopik gebelik olgularında usg ölçümü hastaların adneksial odaklarının GS (gestasyonel sak) ölçümü baz alınarak yapılmıştır.

Vaka grubunda USG de gebelik haftası kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha küçüktü. (Tablo 7)

Vaka grubunda, 90 hastada (%61,6) tanı anında serbest sıvı, hemato-peritoneum saptanmıştır. Sadece serbest sıvı tespit edilen vakalar alt grubunda, tedavi öncesi NLR değeri ortalama 4,86 tedavi sonrası ortalama 4,39; PLR değeri tedavi öncesi ortalama 154,86 tedavi sonrası ortalama 137,17 ve RDW/PLT oranı tedavi öncesi 0,07 tedavi sonrası 0,08 olarak bulunmuştur. Sadece bu alt grup değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası NLR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). PLR ve RDW/PLT değeri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 7: Vakaların demografik özellikleri ve muayene bulguları

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		29.7 ± 5.4	30.0	28.8 ± 6.7	28.0	0.216 ^m
G/P	I	28	19.2%	27	19.3%	0.899 ^{x²}
	II	82	56.2%	62	44.3%	
	III	26	17.8%	43	30.7%	
	IV	8	5.5%	8	5.7%	
	V	2	1.4%	0	0.0%	
Geçirilmiş Ektopik	Yok	131	89.7%	140	100%	0.000 ^{x²}
	Var	15	10.3%	0	0.0%	
Ek Hastalık	Yok	145	99.3%	140	100%	1.00 ^{x²}
	Var	1	0.7%	0	0.0%	
Operasyon Öyküsü	Yok	103	70.5%	140	100%	0.000 ^{x²}
	Var	43	29.5%	0	0.0%	
PID Öyküsü	Yok	145	99.3%	140	100%	1.00 ^{x²}
	Var	1	0.7%	0	0.0%	
Karın Ağrısı/ Kanama	Yok	0	0.0%			
	Var	146	100.0%			
USG CRL Haftası		5.3 ± 0.5	5.0	7.6 ± 1.7	7.0	0.000 ^m
USG Adneksler	Yok	51	34.9%			
	Var	95	65.1%			
USG Serbest Sıvı	Yok	56	38.4%			
	Var	90	61.6%			
Tubal Ektopik	1	83	56.8%			
Tedavi C/M/Y	2	63	43.2%			

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

G/P: Gravida/parite, PID: Pelvic Inflammatory Disease, CRL: Crown-Rump Length, USG: Ultrasonografi

C/M/Y: Cerrahi/Medikal/Yönetimsel

Vaka grubunda tedavi öncesi WBC değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Resim 2) Vaka ve kontrol grubunda tedavi sonrası WBC değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda tedavi sonrası WBC değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 8)

Vaka grubunda tedavi öncesi RBC değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda tedavi sonrası RBC değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda tedavi sonrası RBC değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 8)

Vaka grubunda tedavi öncesi HB değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda tedavi sonrası HB değeri kontrol grubundan

anlamli ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda tedavi sonrası HB değeri tedavi öncesine göre anlamli ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 8)

Vaka ve kontrol grubunda tedavi öncesi PLT değeri anlamli ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda tedavi sonrası PLT değeri kontrol grubundan anlamli ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda tedavi sonrası PLT değeri tedavi öncesine göre anlamli ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 8)

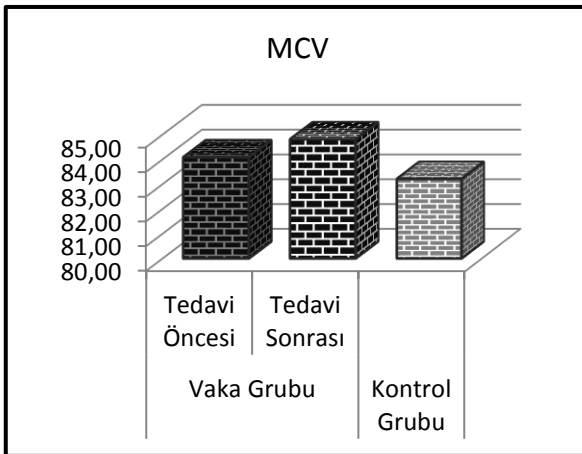
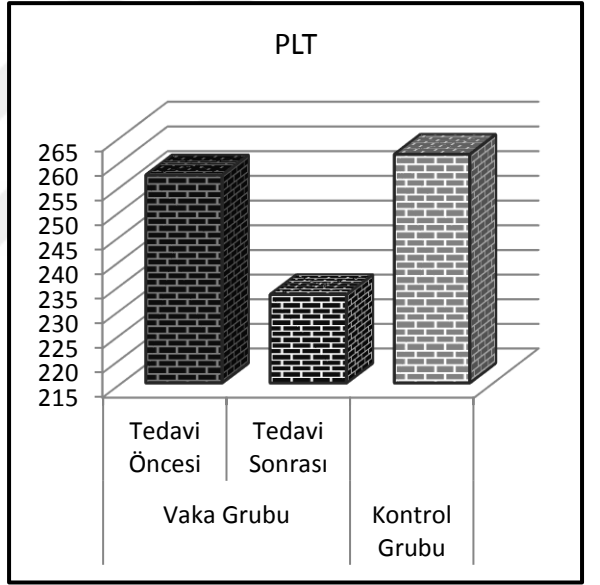
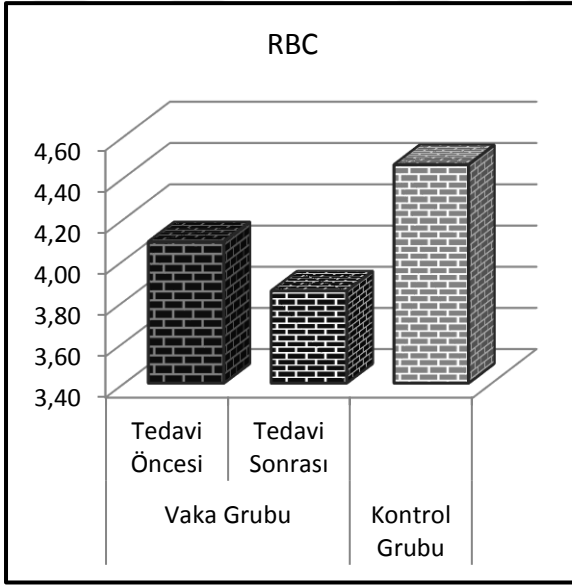
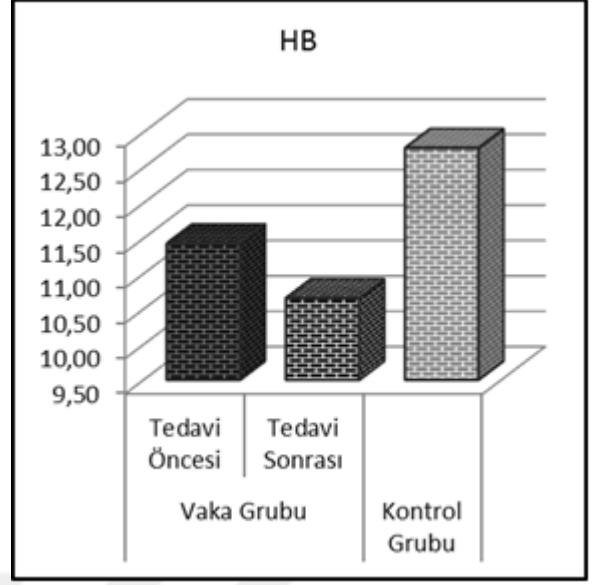
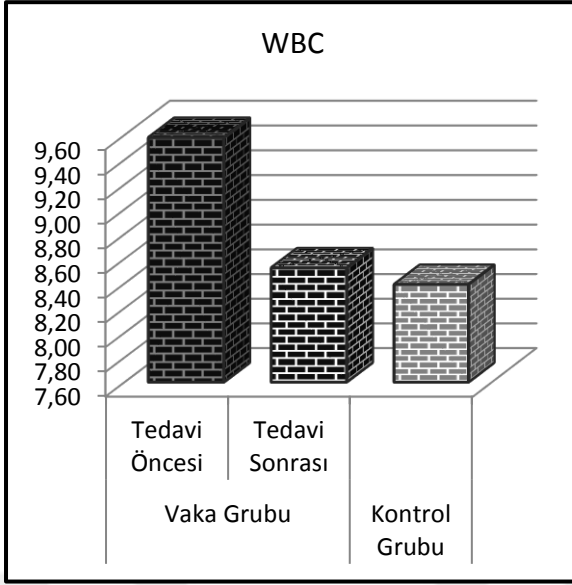
Vaka grubunda tedavi öncesi MCV değeri kontrol grubundan anlamli ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda tedavi sonrası MCV değeri kontrol grubundan anlamli ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda tedavi sonrası MCV değeri tedavi öncesine göre anlamli ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: WBC, RBC, HB, PLT, MCV değerleri

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
WBC					
Tedavi Öncesi	9.6 ± 3.5	9.0	8.4 ± 1.6	8.6	0.025 ^m
Tedavi Sonrası	8.5 ± 2.7	8.1	8.4 ± 1.6	8.6	0.570 ^m
Değişim p	0.000 ^w				
RBC					
Tedavi Öncesi	4.1 ± 0.6	4.1	4.5 ± 0.4	4.5	0.000 ^m
Tedavi Sonrası	3.8 ± 0.6	3.8	4.5 ± 0.4	4.5	0.000 ^m
Değişim p	0.000 ^w				
HB					
Tedavi Öncesi	11.4 ± 1.9	12.0	12.8 ± 1.5	12.7	0.000 ^m
Tedavi Sonrası	10.7 ± 2.0	10.4	12.8 ± 1.5	12.7	0.000 ^m
Değişim p	0.000 ^w				
PLT					
Tedavi Öncesi	257.2 ± 79.0	251.5	261.4 ± 55.6	262.0	0.529 ^m
Tedavi Sonrası	232.9 ± 81.0	234.5	261.4 ± 55.6	262.0	0.000 ^m
Değişim p	0.000 ^w				
MCV					
Tedavi Öncesi	84.09 ± 7.51	86.0	83.21 ± 4.57	84.0	0.028 ^m
Tedavi Sonrası	84.81 ± 6.35	86.0	83.21 ± 4.57	84.0	0.026 ^m
Değişim p	0.000 ^w				

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

WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell, HB: Hemoglobin, PLT: Platelet, MCV: Mean Corpuscular Volum



Resim 2: WBC, RBC, HB, PLT, MCV grafikleri

Vaka ve kontrol grubunda tedavi öncesi RDW değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.(Resim 3) Vaka ve kontrol grubunda tedavi sonrası RDW değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda tedavi sonrası RDW değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 9)

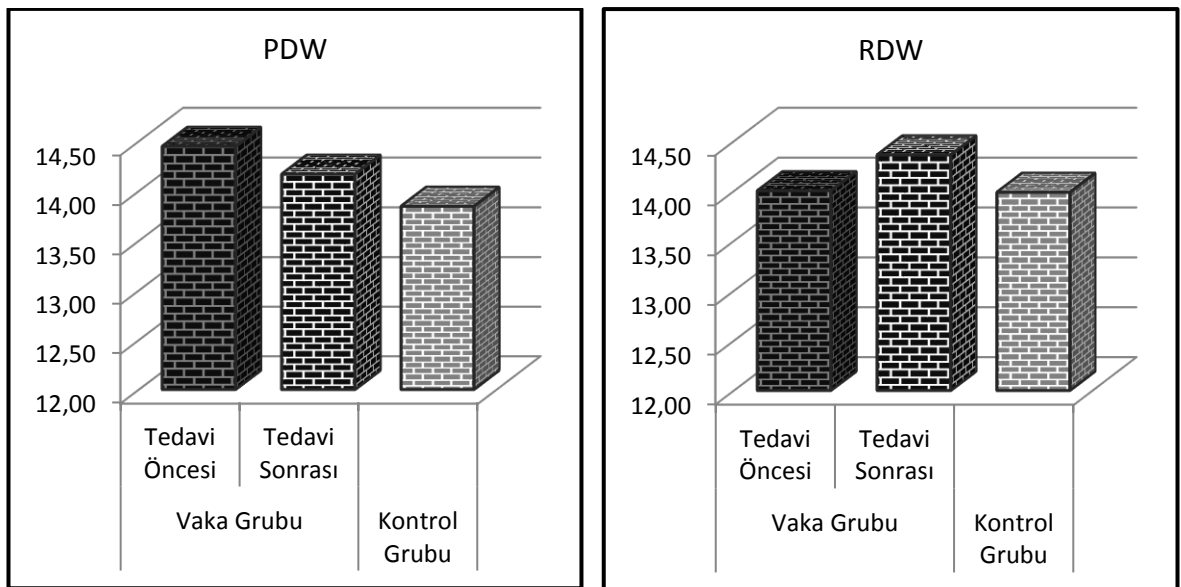
Vaka ve kontrol grubunda tedavi öncesi PDW değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir Vaka ve kontrol grubunda tedavi sonrası PDW değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda tedavi sonrası PDW değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 9)

Tablo 9: RDW PDW değerleri.

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
RDW					
Tedavi Öncesi	14.0 ± 2.5	13.3	14.0 ± 1.9	13.3	0.875 ^m
Tedavi Sonrası	14.4 ± 2.8	13.6	14.0 ± 1.9	13.3	0.453 ^m
Değişim p	0.000^w				
PDW					
Tedavi Öncesi	14.4 ± 1.9	15.3	13.8 ± 2.3	14.4	0.127 ^m
Tedavi Sonrası	14.2 ± 2.0	15.0	13.8 ± 2.3	14.4	0.561 ^m
Değişim p	0.005^w				

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

RDW: Red cell distribution width, PDW: Platelet cell distribution width



Resim 3: RDW PDW grafikleri

Vaka grubunda tedavi öncesi NLR değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Resim 4) Vaka grubunda tedavi sonrası NLR değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda tedavi sonrası NLR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 10)

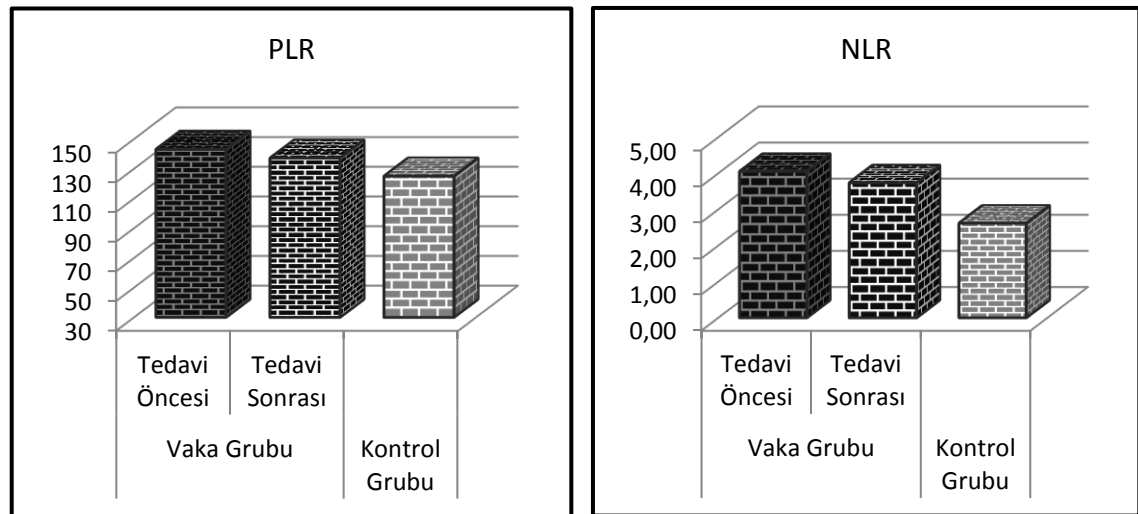
Vaka ve kontrol grubunda tedavi öncesi PLR değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda tedavi sonrası PLR değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda tedavi sonrası PLR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: NLR PLR değerleri

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
NLR					
Tedavi Öncesi	4.1 ± 3.5	2.8	2.6 ± 1.2	2.4	0.002 ^m
Tedavi Sonrası	3.7 ± 2.7	2.8	2.6 ± 1.2	2.4	0.002 ^m
Değişim p	0.722 ^w				
PLR					
Tedavi Öncesi	143.1 ± 75.0	122.5	125.0 ± 46.0	126.7	0.207 ^m
Tedavi Sonrası	137.2 ± 66.2	123.7	125.0 ± 46.0	126.7	0.188 ^m
Değişim p	0.528 ^w				

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

NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio , PLR: Platelet to lymphocyte ratio



Resim 4: NLR PLR grafikleri

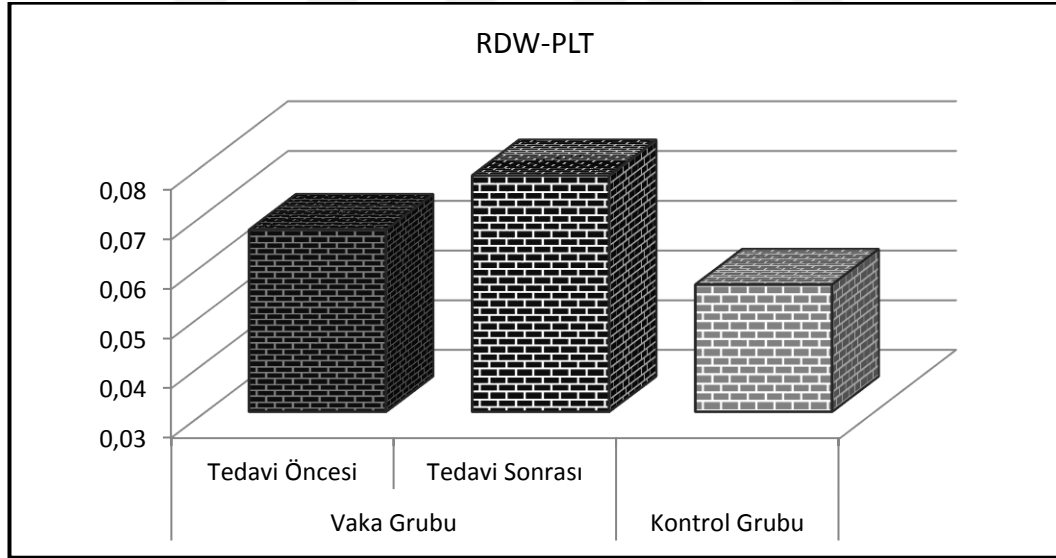
Vaka grubunda tedavi öncesi RDW-PLT değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Resim 5) Vaka ve kontrol grubunda tedavi sonrası RDW-PLT değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda tedavi sonrası RDW-PLT değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 11)

Tablo 11: RDW / PLT değerleri

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
RDW-PLT					
Tedavi Öncesi	0.07 ± 0.06	0.05	0.06 ± 0.01	0.05	0.686 ^m
Tedavi Sonrası	0.08 ± 0.07	0.06	0.06 ± 0.01	0.05	0.000 ^m
Değişim p	0.000 ^w				

^mMann-whitney u test / ^wWilcoxon test

RDW: Red cell distribution width, PLT: Platelet



Resim 5: RDW / PLT grafikleri

PLT değeri ile NLR değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon yoktu. PLT değeri ile PLR değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu. PLT değeri ile RDW-PLT değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon mevcuttu. (Tablo 12)

RDW değeri ile NLR değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu. RDW değeri ile PLR değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu. RDW değeri ile RDW-PLT değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo 12)

PDW değeri ile NLR değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu. PDW değeri ile PLR değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon yoktu. PDW değeri ile RDW-PLT değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo 12)

Tablo 12: Spearman korelasyon

		NLR	PLR	RDW-PLT
PLT	r	0.084	0.442	-0.840
	p	0.157	0.000	0.000
RDW	r	0.152	0.186	0.407
	p	0.010	0.002	0.000
PDW	r	0.133	-0.057	0.351
	p	0.024	0.338	0.000

Spearman Korelasyon

6.TARTIŞMA

Ektopik gebelik, son dekatlarda artan risk faktörlerine (artan cinsel yolla bulaşan hastalık prevalansı, geç gestasyon yaşı, artan postkoital medikasyon oranı, artan yardımcı üreme teknikleri, artan tubal sterilizasyon uygulaması) bağlı olarak, insidansı artan bir patoloji haline gelmiştir. Transvajinal USG nin ve serum β HCG ölçümünün yaygın ve verimli kullanılması erken tanı oranını artırıyor olsa da, halen vakaların %40-50 arasının ilk başvuruda tanısının kaçırıldığı tahmin edilmektedir[112]. Transvajinal USG, sadece intrauterin yada ektopik alanda gestasyonel materyal görüldüğünde kullanışlı olmakta, ve serum β HCG ölçümleri ise bazı durumlarda büyümesi durmuş intrauterin gebelik ile ektopik gebelik ayırımını yapamamaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunun acil servise kasık ağrısı ve/veya anormal kanama ile başvurduğu düşünüldüğünde, seri β HCG ölçümü yapılmadığından bu iki yöntem ile ektopik gebelik tanısı her zaman mümkün olmamaktadır(resim6).

Significance of features associated with ectopic pregna

Features	SN (percent)	SP (percent)	Features	SN (percent)	SP (percent)
Clinical features			Beta-hCG combined with transvaginal ultrasound		
Estimated gestational age <70 days	95	27	Empty uterus		
Vaginal bleeding	69	26	≥1000 milli-international units/mL	43 to 96	86 to 100
Abdominal pain	97	15	≥1500 milli-international units/mL	40 to 99	84 to 96
Abdominal tenderness	85	50	≥2000 milli-international units/mL	38 to 48	80 to 98
Peritoneal signs	23	95	Adnexal mass*		
Cervical motion tenderness	33	91	≥1000 milli-international units/mL	73	85
Adnexal tenderness	69	62	≥1500 milli-international units/mL	46 to 64	92 to 96
Adnexal mass	5	96	≥2000 milli-international units/mL	55	96
Transvaginal ultrasound			SN: sensitivity; SP: specificity; beta-hCG: beta human chorionic gonadotropin.		
No intrauterine gestational sac	100	89	* Mass or fluid in cul de sac for beta-hCG ≥1500 milli-international units/mL and ≥ 2000 milli-international units/mL.		
Adnexal mass					
Separate from ovary	93	99			
Cardiac activity	20	100			
Yolk sac or embryo	37	100			
Tubal ring/yolk sac or embryo	65	99			
Fluid in pouch of Douglas					
Any	63	69			
Echogenic	56	96			
Color-flow Doppler	95	98			

Resim 6: Tanı Yöntemleri [113]

Bizim çalışmamızda taradığımız belirteçlerin sonuçlardan elde ettiğimiz verilerin istatistiki analizinde sensitivite, spesifite analizi yapılamamıştır. Gerek verilerimizin standart sapmasının büyük olması, gerek vaka sayısının kısıtlı olması nedeniyle izole yada diğer testlerle kombine olarak sensitivite spesifite analizi yapılmasına uygun olamamıştır. Daha geniş çaplı vaka ve kontrol grubu hastaları ile yapılacak gelecek çalışmaların bu analizi mümkün kılmasını umuyoruz.

Ektopik gebeliğin tanısında geç kalınması, telafisi mümkün olmayan doku ve organ kaybına yol açabilmektedir. Günümüzde halen ektopik gebelik maternal mortalitenin %10-15 inden sorumlu tutulmaktadır[11]. İngiltere de yapılmış analizlere göre de maternal mortalitenin dördüncü en sık nedeni ektopik gebeliktir[114].

Erken tanı ve tedavinin bu denli önemli olduğu bir patolojide, hastaların acil servise başvurma şikayetleri oldukça non-spesifik ve ayırıcı tanısı bir o kadar güçtür. En sık başvuru nedeni kasık ağrısı ve amenore-anormal vajinal kanama olan ektopik gebelik hastalarının bu şikayetleri belirtme oranı kasık ağrısı için %90, amenore oranı %75 anormal vajinal kanama oranı %50 olarak belirtilmektedir[11]. Buna karşın, ektopik gebelik hastalarının muayene bulgularında transvajinal USG de adneksial kitle görülme oranı %50 civarındadır[11].

Ektopik gebeliğin bu denli mortal seyredabilen bir patoloji olması ve yaygın kullanılan yöntemlerin başarı oranının yetersiz olması, tanıda yardımcı yöntemleri de beraberinde getirmiştir. Kuldosentez, probe küretaj ve laparoskopi tanıda kullanılabilen yardımcı tanı yöntemleri olmasına rağmen invazif olması ve çeşitli komplikasyonlarının olması nedeniyle, bir çok klinisyen ektopik gebelikte tanıya yardımcı non-invazif yöntemlerle ilgili araştırma yapmıştır. Bunların bazıları progesteron tayini, Ca-125, PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A), VEGF (vascular endothelial growth factor) ve serum CK (Creatine kinase) dir. Tüm bu laboratuvar tetkikleri non-invazif olmakla beraber kolay ulaşılabilir ve pratik olmaması, pahalı olması ve sensitivite ve spesifitelerinin düşük olması, yardımcı tanı yöntemine ihtiyacı baki kılmaktadır[115].

Tam kan sayımı parametreleri, son dekatlarda oldukça yaygın bir şekilde bir çok enflamatuvar patoloji için kullanılabilirliği araştırılan bir araç haline gelmiştir.

Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik hastalıklarda hastalığın tanısına yardımcı yöntem olarak yada hastalığın aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanımı araştırılmaktadır[110][116]. Myokard enfarktüsü ve kronik kardiyomyopati gibi kardiyolojik hastalıklarda da sistemik enflamasyonu değerlendirmek ve prognozu öngörmek amacıyla kullanımı araştırılmaktadır[65], ayrıca kalp transplantı sonrası sağkalım ve takip amacıyla da kullanımı araştırılmıştır[117]. Günümüzde oldukça sık görülen KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) hastalarının akut alevlenme sonrası sağkalımını değerlendirmek için de hematolojik parametreler kullanılmıştır[118]. Genel cerrahi hekimleri tarafından da özefagus, mide ve özellikle kolorektal karsinom sonrası prognozu öngörme ve takip amacıyla kullanım alanları araştırılan bir parametre haline gelmiştir[119][120].

Hematolojik parametreler jinekolojist ve obstetrisyenler tarafından da kullanım alanı araştırılan bir belirteç haline gelmiştir. Sistemik enflamasyonu değerlendirmek ve tanıda yardımcı, prognozu öngörmeye ve takip amacıyla; pre-eklampsi, hiperemesis gravidarum, PID gibi bir çok sık görülen hastalıkta kullanımı araştırılmış ve ümit vaadedici sonuçlar ortaya konmuştur[105][121][122][123].

Ektopik gebelik ve hematolojik parametreler ilişkisi de araştırılan ve anlamlı veriler elde edilen konulardan biri haline gelmiştir. Turgut ve arkadaşları, tubal ektopik gebelikte MPV ve WBC değerlerindeki değişikliği araştırmış ve ektopik gebelikte MPV değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır[4]. Eskicioğlu ve arkadaşları, 78 ektopik gebelik hastasının WBC, nötrofil, monosit, lenfosit, platelet, MPV ve PDW değerlerini 79 normal gebelik hastası ile kıyaslamış ve monosit sayısının ektopik gebe grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır; bu farkın da ektopik gebelik patofizyolojisinde tubal monosit hiperaktivasyonuna bağlı olduğunu düşünmüşlerdir[124]. Ülkümen ve arkadaşları, retrospektif olarak 153 tubal ektopik vakasını taramış ve MPV, PDW ve platelet sayısını normal gebeliklerle kıyaslamışlardır ve MPV değerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır; ancak istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamamışlardır. Bunun da tubal ektopik gebelikte artan enflamasyona sekonder olduğunu düşünmüşlerdir[5].

Hemogram, kolay ulaşılabilen, pratik, ucuz ve invazif olmayan bir test olarak göze çarpmaktadır. Taranan İngilizce ve Türkçe literatürde, ektopik gebelik hastalarında hematolojik belirteçlerin kullanımı konusunda beşadet çalışma göze çarpmaktadır. Bir çok konuda araştırılan NLR, PLR ve RDW/PLT oranı ile ilgili olarak ise hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Erken tanının bu denli önemli ve kıymetli olduğu bir patolojide, kolay ve pratik bir yöntem olan hematolojik belirteçlerin kullanılabilirliğinin araştırılması ve tanıya yardımcı faktörlerden biri olabileceğinin belirlenmesi amacıyla bu çalışma tarafımızca dizayn edilmiştir.

Çalışmamıza 146 adet ektopik gebelik tanısı konulmuş ve tedavi edilmiş olan, ve 140 adet sağlıklı intrauterin gebeliği doğrulanmış kontrolhastası dahil edilmiştir. Ektopik gebelik grubunda tanı anında ve tedavi sonrası olmak üzere, kontrol grubunda ise gebeliğin ilk vizitinde rutin alınan hemogram değerleri baz alınmış ve hemoglobin, WBC, RBC, PLT, MCV, RDW, PDW, NEUT, LENF, MONO değerleri kaydedilmiş; NLR, PLR ve RDW/PLT değerleri hesaplanıp kaydedilmiştir. Hasta grubunda tedavi öncesi değerleri ve tedavi sonrası değerler kendi arasında, ve her iki değer de kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Enflamasyon değerlerini etkileyecek ek hastalık ve PID geçmişi bulunan hastalar istatistik analiz dışı bırakılmıştır.

WBC değeri, tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. WBC değeri hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası arasında kıyaslandığında da anlamlı olarak tedavi öncesi yüksek bulunmuştur. Ektopik gebeliğin enflamatuar patofizyolojisi göz önüne alındığında, bulunan WBC farkının anlamı olduğu grlmştir. RBC, Hb ve PLT değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır. RDW ve PDW değerleri karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi ile sonrası arasında, ve vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nötrofil yüzdesi ve sayısı analiz edildiğinde, tedavi öncesi değerler kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında nötrofil sayısının tedavi öncesi anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Akut sistemik enflamasyona sekonder olduğu düşünülen bu değişikliğe bağlı olarak, lenfosit sayısı ve yüzdesi değerlendirildiğinde tedavi öncesi grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hesaplanan NLR ve PLR değerleri kıyaslandığında ise, NLR değerinin hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası grupta

kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu izlenmektedir($p<0,05$). NLR değerinin tedavi sonrası düştüğü ve kontrol grubuna yaklaştığı görülse de tedavi öncesi ve sonrası kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır($p=0,72$). PLR ve RDW/PLT değerleri ise tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Çalışmamızın en göze çarpan sonucu, NLR değerinin değişim eğrisidir. Ektopik gebelikte lokal enflamatuvar değişikliklerin sistemik yansıması sonucunda WBC ve nötrofil değerlerinde artma ve lenfosit değerinin göreceli olarak düşmesi sonucu, NLR değeri ektopik gebelik vakalarında belirgin artmış, tedavi sonrası düşme ve kontrol grubuna yaklaşma eğiliminde olsa bile halen istatistiksel olarak anlamlı artışını korumuştur. İnvazif olmayan ve pratik olarak hesaplanabilen bu değer, ektopik gebelikte gerçekleşen sistemik enflamasyonu göstermek konusunda ümit verici bir belirteç olarak göze çarpmaktadır. Ektopik gebelikte kullanılan diğer tanıya yardımcı belirteçler ile karşılaştırılabilmesi için, daha çok sayıda ve çok daha fazla örneklem içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] J. G. Hallatt, "Repeat ectopic pregnancy: a study of 123 consecutive cases.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 122, no. 4, pp. 520–524, 1975.
- [2] W. H. Chow, J. R. Daling, W. Cates, and R. S. Greenberg, "Epidemiology of ectopic pregnancy.," *Epidemiol. Rev.*, vol. 9, pp. 70–94, 1987.
- [3] Y. Sadovsky, J. Pineda, and J. L. Collins, "Serum CA-125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies.," *J. Reprod. Med.*, vol. 36, no. 12, pp. 875–8, Dec. 1991.
- [4] A. Turgut, M. E. Sak, A. Özler, H. E. Soyduñ, T. Karaçor, and T. Gül, "Alteration of peripheral blood cells in tubal ectopic pregnancy," *Ginekol. Pol.*, vol. 84, no. 3, pp. 193–196, 2013.
- [5] B. A. Ulkumen, 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 J. Med. Sci.*, vol. 30, no. 2, pp. 352–355, 2014.
- [6] "Fallopian-tube.jpg (282×375)." [Online]. Available: <https://i2.wp.com/www.homeremediesbox.com/wp-content/uploads/2016/08/Fallopian-tube.jpg>. [Accessed: 10-Aug-2017].
- [7] H. W. Jones and G. S. Jones, *Novac Gynecology*. 1985.
- [8] John D. Thompson, *Operative Gynecology, Te Linde*, 2005th ed. 2005.
- [9] T. E. Goldner, H. W. Lawson, Z. Xia, and H. K. Atrash, "Surveillance for ectopic pregnancy--United States, 1970-1989.," *MMWR. CDC Surveill. Summ. Morb. Mortal. Wkly. report. CDC Surveill. Summ.*, vol. 42, no. 6, pp. 73–85, Dec. 1993.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992.," *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 44, no. 3, pp. 46–8, Jan. 1995.
- [11] T. Tulandi, "Ectopic pregnancy: Incidence, risk factors, and pathology - UpToDate." [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-incidence-risk-factors-and-pathology?source=search_result&search=ectopic-pregnancy&selectedTitle=3~150#H3. [Accessed: 12-Jul-2017].
- [12] I. C. Chi, M. Potts, and L. Wilkens, "Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience.," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 41, no. 1, pp. 7–19, Jan. 1986.
- [13] F. DeStefano, H. B. Peterson, P. M. Layde, and G. L. Rubin, "Risk of ectopic pregnancy following tubal sterilization.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 60, no. 3, pp. 326–30, Sep. 1982.

- [14] L. Weinstein, M. B. Morris, D. Dotters, and C. D. Christian, "Ectopic pregnancy--a new surgical epidemic," *Obstet. Gynecol.*, vol. 61, no. 6, pp. 698–701, Jun. 1983.
- [15] M. O. Pulkkinen and A. Talo, "Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy.," *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 30, no. 1, pp. 164–72, Mar. 1987.
- [16] D. A. Richardson, M. I. Evans, A. Talerman, and G. B. Maroulis, "Segmental absence of the mid-portion of the fallopian tube.," *Fertil. Steril.*, vol. 37, no. 4, pp. 577–9, Apr. 1982.
- [17] L. Weström, "Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 121, no. 5, pp. 707–13, Mar. 1975.
- [18] L. Weström, L. P. Bengtsson, and P. A. Mårdh, "Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women.," *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, vol. 282, no. 6257, pp. 15–8, Jan. 1981.
- [19] C. Boutteville, D. Querleu, and M. C. Haudiquet, "[Epidemiology of extrauterine pregnancy].," *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, vol. 82, no. 11, pp. 671–81, Nov. 1987.
- [20] J. Coste, N. Job-Spira, H. Fernandez, E. Papiernik, and A. Spira, "Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious factors.," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 133, no. 9, pp. 839–49, May 1991.
- [21] H. W. Ory, "Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. The Women's Health Study.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 57, no. 2, pp. 137–44, Feb. 1981.
- [22] dl brown, "A multinational case-control study of ectopic pregnancy. The World Health Organization's Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation.," *Clin. Reprod. Fertil.*, vol. 3, no. 2, pp. 131–43, Jun. 1985.
- [23] M. Vessey, L. Meisler, R. Flavel, and D. Yeates, "Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception.," *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 86, no. 7, pp. 548–56, Jul. 1979.
- [24] W. H. Chow, J. R. Daling, N. S. Weiss, D. E. Moore, R. M. Soderstrom, and B. J. Metch, "IUD use and subsequent tubal ectopic pregnancy.," *Am. J. Public Health*, vol. 76, no. 5, pp. 536–9, May 1986.
- [25] A. L. Franks, V. Beral, W. Cates, and C. J. Hogue, "Contraception and ectopic pregnancy risk.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 163, no. 4 Pt 1, pp. 1120–3, Oct. 1990.
- [26] P. Rantakylä, P. Ylöstalo, P. A. Järvinen, and A. Vuorjoki, "Ectopic pregnancies and the use of intrauterine device and low dose progestogen contraception.," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 56, no. 1, pp. 61–2, 1977.

- [27] I. Sivin, "Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 78, no. 2, pp. 291–8, Aug. 1991.
- [28] M. C. Cheng, Y. M. Wong, R. W. Rochat, and S. S. Ratnam, "Sterilization failures in Singapore: an examination of ligation techniques and failure rates.," *Stud. Fam. Plann.*, vol. 8, no. 4, pp. 109–15, Apr. 1977.
- [29] A. McCausland, "High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failures. Incidence and etiology.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 136, no. 1, pp. 97–101, Jan. 1980.
- [30] C. E. Lennox, J. A. Mills, and G. B. James, "Reversal of female sterilisation: a comparative study.," *Contraception*, vol. 35, no. 1, pp. 19–27, Jan. 1987.
- [31] J. F. Hulka and J. Halme, "Sterilization reversal: results of 101 attempts.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 159, no. 3, pp. 767–74, Sep. 1988.
- [32] P. A. Marchbanks, J. F. Annegers, C. B. Coulam, J. H. Strathy, and L. T. Kurland, "Risk factors for ectopic pregnancy. A population-based study.," *JAMA*, vol. 259, no. 12, pp. 1823–7, Mar. 1988.
- [33] H. Y. Ni, J. R. Daling, J. Chu, A. Stergachis, L. F. Voigt, and N. S. Weiss, "Previous abdominal surgery and tubal pregnancy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 75, no. 6, pp. 919–22, Jun. 1990.
- [34] T. Trimpos-Kemper, B. Trimpos, and E. van Hall, "Etiological factors in tubal infertility.," *Fertil. Steril.*, vol. 37, no. 3, pp. 384–8, Mar. 1982.
- [35] D. Weinstein and W. Z. Polishuk, "The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility.," *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 141, no. 3, pp. 417–8, Sep. 1975.
- [36] E. Kirk, C. Bottomley, and T. Bourne, "Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location," *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, no. 2, pp. 250–261, Mar. 2014.
- [37] L. A. Cole, "Phantom hCG and Phantom Choriocarcinoma," *Gynecol. Oncol.*, vol. 71, no. 2, pp. 325–329, Nov. 1998.
- [38] C. Gemzell, J. Guillome, and C. F. Wang, "Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropins.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 143, no. 7, pp. 761–5, Aug. 1982.
- [39] G. Oelsner *et al.*, "The role of gonadotropins in the etiology of ectopic pregnancy.," *Fertil. Steril.*, vol. 52, no. 3, pp. 514–6, Sep. 1989.
- [40] A. Nazari, H. A. Askari, J. H. Check, and A. O'Shaughnessy, "Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization.," *Fertil. Steril.*, vol. 60, no. 5, pp. 919–21, Nov. 1993.
- [41] R. T. Burkman, K. J. Mason, and E. B. Gold, "Ectopic pregnancy and prior induced abortion.," *Contraception*, vol. 37, no. 1, pp. 21–7, Jan. 1988.

- [42] A. Kalandidi, M. Doulgerakis, A. Tzonou, C. C. Hsieh, D. Aravandinos, and D. Trichopoulos, "Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece.," *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 98, no. 2, pp. 207–13, Feb. 1991.
- [43] J. Coste, N. Job-Spira, and H. Fernandez, "Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking.," *Am. J. Public Health*, vol. 81, no. 2, pp. 199–201, Feb. 1991.
- [44] A. Handler, F. Davis, C. Ferre, and T. Yeko, "The relationship of smoking and ectopic pregnancy.," *Am. J. Public Health*, vol. 79, no. 9, pp. 1239–42, Sep. 1989.
- [45] J. L. V. Shaw, S. K. Dey, H. O. D. Critchley, and A. W. Horne, "Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy," *Hum. Reprod. Update*, vol. 16, no. 4, pp. 432–444, Jul. 2010.
- [46] N. Yaman, "Ektopik gebeliklerde metotreksat ile tedavi sonuçları ve tubal pasaj kontrolü," 2009.
- [47] A. Var *et al.*, "Ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisinin başarısını belirleyen faktörlerin retrospektif analizi," *Türk Jinekoloji ve Obstet. Derg.*, vol. 12, no. 4, pp. 215–219, 2015.
- [48] I. Cepni, P. Ocal, S. Erkan, and B. Erzik, "Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate.," *Fertil. Steril.*, vol. 81, no. 4, pp. 1130–2, Apr. 2004.
- [49] F. B. Ushakov, U. Elchalal, P. J. Aceman, and J. G. Schenker, "Cervical pregnancy: past and future.," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 52, no. 1, pp. 45–59, Jan. 1997.
- [50] C. Comstock, K. Huston, and W. Lee, "The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 105, no. 1, pp. 42–5, Jan. 2005.
- [51] S. Dilbaz, B. Katas, B. Demir, and B. Dilbaz, "Treating cornual pregnancy with a single methotrexate injection: a report of 3 cases.," *J. Reprod. Med.*, vol. 50, no. 2, pp. 141–4, Feb. 2005.
- [52] S. Lau and T. Tulandi, "Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy.," *Fertil. Steril.*, vol. 72, no. 2, pp. 207–15, Aug. 1999.
- [53] J. D. Fisch, B. H. Ortiz, S. I. Tazuke, U. Chitkara, and L. C. Giudice, "Medical management of interstitial ectopic pregnancy: a case report and literature review.," *Hum. Reprod.*, vol. 13, no. 7, pp. 1981–6, Jul. 1998.
- [54] H. K. Atrash, A. Friede, and C. J. Hogue, "Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 69, no. 3 Pt 1, pp. 333–7, Mar. 1987.

- [55] R. W. Dover and M. C. Powell, "Management of a primary abdominal pregnancy.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 172, no. 5, pp. 1603–4, May 1995.
- [56] B. Fisch, Y. Peled, B. Kaplan, S. Zehavi, and A. Neri, "Abdominal pregnancy following in vitro fertilization in a patient with previous bilateral salpingectomy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 88, no. 4 Pt 2, pp. 642–3, Oct. 1996.
- [57] M. A. Onan, A. B. Turp, A. Saltik, N. Akyurek, C. Taskiran, and O. Himmetoglu, "Primary omental pregnancy: Case report," *Hum. Reprod.*, vol. 20, no. 3, pp. 807–809, Feb. 2005.
- [58] R. Varma, L. Mascarenhas, and D. James, "Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion.," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 21, no. 2, pp. 192–4, Feb. 2003.
- [59] H. B. Bernstein, M. M. Thrall, and W. B. Clark, "Expectant management of intramural ectopic pregnancy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 97, no. 5 Pt 2, pp. 826–7, May 2001.
- [60] vicken sepilian, "Ectopic Pregnancy Treatment & Management: Approach Considerations, Expectant Management, Methotrexate Therapy." [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/2041923-treatment>. [Accessed: 16-Jul-2017].
- [61] "Ectopic pregnancy: Choosing a treatment and methotrexate therapy - UpToDate." [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-choosing-a-treatment-and-methotrexate-therapy?source=search_result&search=ectopic&selectedTitle=2~150. [Accessed: 15-Jun-2017].
- [62] P. S. Burgoyne, K. Holland, and R. Stephens, "Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data," *Hum. Reprod.*, vol. 6, no. 4, pp. 555–565, Apr. 1991.
- [63] V. N. Sivalingam, W. C. Duncan, E. Kirk, L. A. Shephard, and A. W. Horne, "Diagnosis and management of ectopic pregnancy.," *J. Fam. Plan. Reprod. Heal. care*, vol. 37, no. 4, pp. 231–40, Oct. 2011.
- [64] A. Daniilidis, A. Pantelis, V. Makris, D. Balaouras, and N. Vrachnis, "A unique case of ruptured ectopic pregnancy in a patient with negative pregnancy test - a case report and brief review of the literature.," *Hippokratia*, vol. 18, no. 3, pp. 282–4, 2014.
- [65] D. M. Panelli, C. H. Phillips, and P. C. Brady, "Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review.," *Fertil. Res. Pract.*, vol. 1, p. 15, 2015.
- [66] S. R. Glasser, J. Julian, M. I. Munir, and M. J. Soares, "Biological markers during early pregnancy: trophoblastic signals of the peri-implantation period.," *Environ. Health Perspect.*, vol. 74, pp. 129–47, Oct. 1987.

- [67] H. Murray, H. Baakdah, T. Bardell, and T. Tulandi, "Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy.," *CMAJ*, vol. 173, no. 8, pp. 905–12, Oct. 2005.
- [68] R. Bree, M. Edwards, M. Bohm-Velez, S. Beyler, J. Roberts, and E. Mendelson, "Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy: correlation with HCG level," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 153, no. 1, pp. 75–79, Jul. 1989.
- [69] D. L. Brown and P. M. Doubilet, "Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics.," *J. Ultrasound Med.*, vol. 13, no. 4, pp. 259–266, Apr. 1994.
- [70] S. Gabrielli *et al.*, "Accuracy of transvaginal ultrasound and serum hCG in the diagnosis of ectopic pregnancy," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 2, no. 2, pp. 110–115, Mar. 1992.
- [71] S. E. Chambers, B. B. Muir, and N. G. Haddad, "Ultrasound evaluation of ectopic pregnancy including correlation with human chorionic gonadotrophin levels.," *Br. J. Radiol.*, vol. 63, no. 748, pp. 246–50, Apr. 1990.
- [72] D. S. Emerson *et al.*, "Diagnostic efficacy of endovaginal color Doppler flow imaging in an ectopic pregnancy screening program.," *Radiology*, vol. 183, no. 2, pp. 413–420, May 1992.
- [73] B. Lindahl and M. Ahlgren, "Identification of chorion villi in abortion specimens.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 67, no. 1, pp. 79–81, Jan. 1986.
- [74] B. Lindblom, L. Enk, M. Hahlin, B. Källfelt, P. Lundorff, and J. Thorburn, "Non-surgical treatment of ectopic pregnancy.," *Lancet (London, England)*, vol. 1, no. 8599, p. 1403, Jun. 1988.
- [75] S. D. Spandorfer, 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.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 175, no. 3 Pt 1, pp. 603–5, Sep. 1996.
- [76] R. J. Kurman, C. S. Main, and H. C. Chen, "Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features.," *Placenta*, vol. 5, no. 4, pp. 349–69.
- [77] A. J. Garcia, J. M. Aubert, J. Sama, and J. B. Josimovich, "Expectant management of presumed ectopic pregnancies.," *Fertil. Steril.*, vol. 48, no. 3, pp. 395–400, Sep. 1987.
- [78] T. Tongsong and S. Pongsatha, "Transvaginal sonographic features in diagnosis of ectopic pregnancy," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 43, no. 3, pp. 277–283, Dec. 1993.
- [79] R. Dart, S. A. McLean, and L. Dart, "Isolated fluid in the cul-de-sac: how well does it predict ectopic pregnancy?," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–4, Jan. 2002.

- [80] A. Milwidsky, A. Adoni, S. Segal, and Z. Palti, "Chorionic gonadotropin and progesterone levels in ectopic pregnancy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 50, no. 2, pp. 145–7, Aug. 1977.
- [81] E. Radwanska, J. Frankenberg, and E. I. Allen, "Plasma progesterone levels in normal and abnormal early human pregnancy.," *Fertil. Steril.*, vol. 30, no. 4, pp. 398–402, Oct. 1978.
- [82] T. G. Stovall, F. W. Ling, B. J. Cope, and J. E. Buster, "Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 160, no. 6, pp. 1425-8-31, Jun. 1989.
- [83] B. D. Cowan, D. T. Vandermolen, C. A. Long, and N. S. Whitworth, "Receiver-operator characteristic, efficiency analysis, and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 166, no. 6 Pt 1, pp. 1729-34–7, Jun. 1992.
- [84] J. Guillaume, F. Benjamin, B. J. Sicuranza, S. Deutsch, V. L. Seltzer, and W. Tores, "Serum estradiol as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 76, no. 6, pp. 1126–9, Dec. 1990.
- [85] O. Lavie, U. Beller, M. Neuman, A. Ben-Chetrit, S. Gottschalk-Sabag, and Y. Z. Diamant, "Maternal serum creatine kinase: a possible predictor of tubal pregnancy.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 169, no. 5, pp. 1149–50, Nov. 1993.
- [86] B. R. Witt, G. C. Wolf, C. J. Wainwright, P. D. Johnston, and I. H. Thorneycroft, "Relaxin, CA-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies.," *Fertil. Steril.*, vol. 53, no. 6, pp. 1029–36, Jun. 1990.
- [87] R. J. Bell, L. W. Eddie, A. R. Lester, E. C. Wood, P. D. Johnston, and H. D. Niall, "Relaxin in human pregnancy serum measured with an homologous radioimmunoassay.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 69, no. 4, pp. 585–9, Apr. 1987.
- [88] K. Meunier, T. M. Mignot, B. Maria, A. Guichard, J. R. Zorn, and L. Cedard, "Predictive value of the active renin assay for the diagnosis of ectopic pregnancy.," *Fertil. Steril.*, vol. 55, no. 2, pp. 432–5, Feb. 1991.
- [89] C. M. Grosskinsky, M. L. Hage, L. Tyrey, A. C. Christakos, and C. L. Hughes, "hCG, progesterone, alpha-fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 81, no. 5 (Pt 1), pp. 705–9, May 1993.
- [90] G. B. Theron, E. G. Shepherd, and A. F. Strachan, "C-reactive protein levels in ectopic pregnancy, pelvic infection and carcinoma of the cervix.," *S. Afr. Med. J.*, vol. 69, no. 11, pp. 681–2, May 1986.
- [91] Y. Sadovsky, J. Pineda, and J. L. Collins, "Serum CA-125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies.," *J. Reprod. Med.*, vol. 36, no. 12, pp. 875–8, Dec. 1991.

- [92] T. G. Stovall, A. L. Kellerman, F. W. Ling, and J. E. Buster, "Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy.," *Ann. Emerg. Med.*, vol. 19, no. 10, pp. 1098–103, Oct. 1990.
- [93] J. YOSHIGI, N. YASHIRO, T. KINOSHITA, T. O'UCHI, and H. KITAGAKI, "Diagnosis of Ectopic Pregnancy with MRI: Efficacy of T2*-weighted Imaging," *Magn. Reson. Med. Sci.*, vol. 5, no. 1, pp. 25–32, 2006.
- [94] P. C. Steptoe and R. G. Edwards, "Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy.," *Lancet (London, England)*, vol. 1, no. 7965, pp. 880–2, Apr. 1976.
- [95] T. G. Stovall, F. W. Ling, S. A. Carson, and J. E. Buster, "Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy.," *Fertil. Steril.*, vol. 57, no. 2, pp. 456–7, Feb. 1992.
- [96] R. Oyer, D. Tarakjian, A. Lev-Toaff, A. Friedman, and A. Chatwani, "Treatment of cervical pregnancy with methotrexate.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 71, no. 3 Pt 2, pp. 469–71, Mar. 1988.
- [97] S. J. Ory, A. L. Villanueva, P. K. Sand, and R. K. Tamura, "Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 154, no. 6, pp. 1299–306, Jun. 1986.
- [98] M. V Sauer *et al.*, "Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: an extended clinical trial.," *Fertil. Steril.*, vol. 48, no. 5, pp. 752–5, Nov. 1987.
- [99] J. L. Glock, J. V Johnson, and J. R. Brumsted, "Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy.," *Fertil. Steril.*, vol. 62, no. 4, pp. 716–21, Oct. 1994.
- [100] E. Ustunyurt, M. Duran, E. Coskun, Ö. B. Ustunyurt, and H. Şimşek, "Role of initial and day 4 human chorionic gonadotropin levels in predicting the outcome of single-dose methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancy," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 288, no. 5, pp. 1149–1152, Nov. 2013.
- [101] "Medical Management of Ectopic Pregnancy with Methotrexate," *Obstet. Gynecol. Indian J. Clin. Pract.*, vol. 24, no. 11, 1048.
- [102] M. Yao and T. Tulandi, "Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy," *Fertil. Steril.*, vol. 67, no. 3, pp. 421–433, Mar. 1997.
- [103] A. H. M. Diamond, Michael P. MD; DeCherney, "Surgical Techniques in the Management of Ectopic Pregnancy. : Clinical Obstetrics and Gynecology." [Online]. Available: http://journals.lww.com/clinicalobgyn/citation/1987/03000/surgical_techniques_in_the_management_of_ectopic.27.aspx. [Accessed: 16-Jul-2017].

- [104] M. V. M. VERMESH, MICHAEL MD; SILVA, PAUL D. MD; ROSEN, GREGORY F. MD; STEIN, ANDREA L. MD; FOSSUM, GREGORY T. MD; SAUER, “Management of Unruptured Ectopic Gestation by Linear Salping...: Obstetrics & Gynecology.” [Online]. Available: http://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1989/03000/management_of_unruptured_ectopic_gestation_by.20.aspx. [Accessed: 16-Jul-2017].
- [105] S. Aliyeva, “Pelvik enflamatuvar hastalikta pdw, mpv, nlr ve plr’in enflamatuvar marker olarak değerlendirilmesi,” 2017.
- [106] S. Yue, J. Zhang, J. Wu, W. Teng, L. Liu, and L. Chen, “Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 12, no. 8, pp. 10009–10019, 2015.
- [107] E. Durmus, T. Kivrak, F. Gerin, M. Sunbul, I. Sari, and O. Erdogan, “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure,” *Arq. Bras. Cardiol.*, no. June 2012, pp. 606–613, 2015.
- [108] Decherney and Nathan, “current diagnosis and treatment,” in *current diagnosis nad treatment 11.baskı*, 11th ed., lange, 2014, pp. 5–30.
- [109] “Thrombocytopenia in pregnancy - UpToDate.” [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/thrombocytopenia-in-pregnancy?source=search_result&search=pregnancy+thrombocytopenia&selectedTitle=1~150#H1. [Accessed: 12-Aug-2017].
- [110] B. Qin *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,” *Mod. Rheumatol.*, vol. 26, no. 3, pp. 372–376, May 2016.
- [111] Z. Jia-rong, L. Shuang-di, and W. Xiao-ping, “Eutopic or Ectopic Pregnancy: A Competition between Signals Derived from the Endometrium and the Fallopian Tube for Blastocyst Implantation,” *Placenta*, vol. 30, no. 10, pp. 835–839, Oct. 2009.
- [112] J. Abbott, L. S. Emmans, and S. R. Lowenstein, “Ectopic pregnancy: ten common pitfalls in diagnosis.,” *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 8, no. 6, pp. 515–22, Nov. 1990.
- [113] “Features of ectopic pregnancy - UpToDate.” [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F80277&topicKey=OBGYN%2F5487&source=outline_link&search=ectopic+pregnancy&selectedTitle=1~150. [Accessed: 16-Aug-2017].
- [114] C. Health, “Why Mothers Die 2000 – 2002. The sixth report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom,” *Heal. (San Fr.)*, 2004.

- [115] F. R. Cabar, P. B. Fettback, P. P. Pereira, and M. Zugaib, "Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy.," *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 63, no. 5, pp. 701–8, 2008.
- [116] A. Balkarli, A. Kucuk, H. Babur, and F. Erbasan, "Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behçet's disease.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 20, no. 14, pp. 3045–50, Jul. 2016.
- [117] I. M. Seropian *et al.*, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation," *ESC Hear. Fail.*, Jul. 2017.
- [118] P. Kumar, S. Law, and K. B. Sriram, "Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease," *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, no. 6, pp. 1509–1516, Jun. 2017.
- [119] S. Kilincalp *et al.*, "Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma," *Eur. J. Cancer Prev.*, vol. 24, no. 4, pp. 328–333, Jul. 2015.
- [120] H. Yodying *et al.*, "Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no. 2, pp. 646–654, Feb. 2016.
- [121] G. K. Ilhan and H. Sozen, "Evaluation of Neutrophil – Lymphocyte Ratio , Platelet – Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width ...," no. February, 2017.
- [122] B. Yücel and B. Ustun, "Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia," *Pregnancy Hypertens. An Int. J. Women's Cardiovasc. Heal.*, vol. 7, pp. 29–32, Jan. 2017.
- [123] C. Gezer *et al.*, "High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia," *Ginekol. Pol.*, vol. 87, no. 6, pp. 431–435, Jun. 2016.
- [124] F. ESKICIOĞLU, A. T. ÖZDEMİR, G. A. TURAN, E. B. GÜR, E. KASAP, and M. GENÇ, "The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy," *Ginekol. Pol.*, vol. 85, no. 11, pp. 823–827, 2014.