

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**EKTOPIK GEBELİKLERDE METOTREKSAT İLE TEDAVİ
SONUÇLARI VE TUBAL PASAJ KONTROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. NEVAL YAMAN GÖRÜK

İSTANBUL-2009

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

EKTOPIK GEBELİKLERDE METOTREKSAT İLE TEDAVİ SONUÇLARI VE TUBAL PASAJ KONTROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. NEVAL YAMAN GÖRÜK

Danışman
Prof.Dr.ERDAL KAYA

İSTANBUL-2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO-ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1.Ektopik gebeliğin tanımı, tarihçesi.....	3
2.Epidemiyoloji.....	5
3.Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
Tubal faktörler.....	7
Pelvik enfeksiyon.....	7
Kontraseptif kullanımı.....	8
Sterilizasyon.....	9
Geçirilmiş abdominal cerrahi.....	10
İnfertilite.....	10
Geçirilmiş abortuslar.....	11
Yaşam tarzı.....	11
4.Ektopik gebeliklerde patoloji.....	12
5.Belirti ve Bulgular.....	14
8. Tanı yöntemleri.....	15
9. Ayırıcı tanı.....	21

10. Nontubal ektopik gebelik şekilleri.....	23
11. Tedavi	26
12. Reprodüktif sonuç.....	33
HASTALAR VE YÖNTEM.....	35
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA	46
SONUÇ	51
KAYNAKLAR	53
TEZ ONAY SAYFASI.....	68

TEŞEKKÜR

*Hastanemizin değerli başhekimini Sn.Prof. Dr.Hamit Okur'a
Eğitimimiz boyunca desteğini esirgemeyen, tüm zamanını bizlere ayıran, her zaman
saygıyla anacağım hocam Sn.Doç. Dr.Necdet Süer'e,
Eğitimimize katkısı olan değerli hocalarım Sn.Doç. Dr.Neşe Yücel ve Sn.Prof.
Dr.Erdal Kaya'ya,*

*Mesleğimizin inceliklerini geniş tecrübesiyle bize öğreten şef yardımcımız Sn.Dr.
Kadir Güzin'e,
Rotasyonlarım sırasındaki katkılarından dolayı Sn. Doç.Dr. Melek Çelik,
Sn. Doç.Dr. Reşit Tokuç ve Sn. Op. Dr. Rafet Yiğitbaş'a*

*Uzmanlık eğitimime katkısı olan tüm uzman ağabey ve ablalarım,
Arkadaşlıkları ile hep yanımda olan birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum
tüm asistan hekim arkadaşlarıma,*

Destek, sevgi ve ilgilerini hep yanımda hissettiğim eşime ve canım aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Neval Yaman Görük

KISALTMALAR

MTX: Metotreksat

HCG: Human koryonik gonadotropin

D&C: Dilatasyon küretaj

BTL: Bilateral tüp ligasyonu

PID: Pelvik inflamatuvar hastalık

USG: Ultrasonografi

IVF: İnvitro fertilizasyon

TABLO-ŞEKİL-RESİM LİSTESİ

TABLolar:

sayfa no:

Tablo 1: Geçirilmiş cerrahi öykü dağılımı	37
Tablo 2: Kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinin dağılımı	38
Tablo 3: D&C,kitleboyutu,ektedavi,laparotomi,tubalpasajkontrolü dağılımı.....	39
Tablo 4: Ek tedaviye ilişkin değerlendirmeler	42
Tablo 5: Laparotomiye ilişkin değerlendirmeler.....	43
Tablo 6: Tubal pasaj kontrolüne ilişkin değerlendirmeler	44

ŞEKİLLER:

Şekil 1: Geçirilmiş cerrahi öykü dağılımı.....	38
Şekil 2: Kontrasepsiyon yöntemlerinin dağılımı	39
Şekil 3: D&C dağılımı	40
Şekil 4: Kitle boyutunun dağılımı	40
Şekil 5: Ek tedavi dağılımı.....	41
Şekil 6: Laparotomi dağılımı	41
Şekil 7: Tubal pasaj kontrolü sonuçları	42
Şekil 8: Laparotomi gereken olgularda B HCG dağılımı	44

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik tanısı alan hastalarda uygulanan tek doz metotreksat tedavisinin etkinliği araştırıldı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya ektopik gebelik nedeniyle tek doz MTX tedavisi almış yaşları 21 ile 40 arasında değişmekte olan 30 hasta dahil edildi. Hastaların tümü hemodinamik olarak stabildi. MTX tedavisine başlamadan önceki serum B-HCG seviyeleri, USG bulguları kaydedildi. Tek doz MTX protokolüne uygun şekilde serum B-HCG düzeyleri takip edildi. Serum B-HCG düzeyleri negatif olduktan 6 ay sonra laparoskopi ile tubal pasaj kontrolü yapılan bu hastalar tedavi sonuçları ile tekrar değerlendirildiler.

Bulgular: Çalışmaya alınan 30 olgunun ortalama yaşları 30.63 ± 4.36 'dır. Olguların BHCG düzeyleri 160 ile 10910 arasında değişmekte olup, ortalaması 2386.80 ± 2498.68 'dir. Kullandıkları MTX dozları 50 mg ile 100 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 67.67 ± 13.50 mg'dır. Olguların 18'inin (%60) geçirilmiş cerrahi öyküsü yokken, 6'sı (%20) sezaryen, 2'si (%6.7) salpingotomi, 2'si (%6.7) appendektomi ve 1'er (%3.3) olgu salpingoferektomi ve over kisti operasyonu geçirmiştir. Olguların 20'si (%66.7) kontrasepsiyon yöntemi kullanmazken, 6'sı (%20) RİA, 2'si (%6.7) BTL ve 1'er (%3.3) olgu depo progestan ve OKS kullanmaktadır. Olguların 21'ine (%70) D&C yapılmıştır. Olguların 6'sının (%20) kitle boyutu 4 cm'nin altında iken, 24'ünün (%80) 4 cm ile 5.5 cm arasındadır. Olguların 4'ü (%13.3) ek doz MTX almaktadır. Olguların 3'üne (%10) tedavi sırasında gelişen tubal rüptür nedeniyle laparotomi yapılmıştır. Ek doz MTX alan olgular ile almayan olguların BHCG düzeyleri, adneksial kitlenin büyüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Ancak tedavi esnasında laparotomi gereken hastaların BHCG düzeyleri, laparotomi uygulanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Tedaviden 6 ay sonra tubal pasaj kontrolü yapılan 27 olgunun, 22'sinin (%81.5) tubal pasajı açık, 5'inin (%18.5) kapalı bulunmuştur. Tubal pasajı açık olan olgular ile kapalı olan olguların BHCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$)

Sonuç: Ruptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Medikal tedavi ile daha az tubal hasar meydana gelmekte, anesteziye, cerrahiye ait morbiditeyi azaltmakta ve maliyeti düşürmektedir. Bu nedenle metotreksat çok yaygın olarak araştırılmıştır ve artık cerrahi tedaviye alternatif yöntemler arasında ilk sırada yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, metotreksat, tubal pasaj



SUMMARY

Purpose: The efficiency of single dose methotrexate treatment applied on patients with ectopic pregnancy is researched.

Materials and method: 30 patients in between ages of 21 and 40 who have received single dose MTX treatment due to ectopic pregnancy is included in the study. All the patients were stable as hemodynamically. The serum B-HCG levels, USG findings prior to the MTX treatment are recorded. Serum B-HCG levels are monitored in accordance with the single dose MTX protocol. These patients on whom the passage control by laparoscopy is applied 6 months after the serum B-HCG levels became negative are re-evaluated by the results of the treatment.

Findings: The average age of the 30 cases taken in the study is 30.63 ± 4.36 . The BHCG levels of the cases as changing in between 160 and 10910, their average is 2386.80 ± 2498.68 . The MTX doses they use as changing in between 50 mg and 100 mg, its average is 67.67 ± 13.50 . While 18 (60%) of the cases had no previous surgical history, 6 (20%) had caesarean, 2 had (6.7%) salpingotomy, 2 had (6.7%) appendectomy, 1 (3.3%) had salpingoophorectomy and 1 (3.3%) had ovarian cyst operation. While 20 (66.7%) of the cases are not using the contraception method, 6 (20%) is using RIA, 2 (6.7%) is using BTL, 1 (3.3%) is using depot progestin and 1 (3.3%) is using OKS. D&C is applied on 21 (70%) of the cases. While the mass size of 6 (20%) of the cases is below 4 cm, in 24 (80%) of cases it is between 5 cm and 5.5 cm. 4 (13.3%) of the cases is receiving additional dose of MTX. Laparotomy is applied on 3 (10%) of the cases due to tubal rupture developing during the treatment. There is no statistical significant correlation in between the size of the adnexal mass and BHCG levels of the cases receiving and not receiving additional doze MTX ($p > 0.05$). But the BHCG levels of the patients requiring laparotomy during the treatment is statistically significantly higher than the cases on whom the laparotomy is not applied. Among 27 cases on whom the tubal passage control is made 6 months after the treatment, the tubal passage is found to be open on 22 (81.5%) of the cases and found to be closed on 5 (18.5%) of the cases. There is no statistically significant difference in between the BHCG levels of the cases with open and closed tubal passage ($p > 0.05$).

Results: The medical treatment to be applied on non-ruptured ectopic pregnancies has many advantages. Less tubal damage occurs by the medical treatment, it decreases the morbidity for anesthesia, surgery and decreases the cost. Thus methotrexate is widely researched and is at the first grade among the methods alternative to surgical treatment.

Key words: Ectopic pregnancy, methotrexate, tubal passage.



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 gebeliklerin tamamen normal tüplerdede görülebilmesi, gebelik ürününün bozukluğu, veya maternal hormonal değişikliklerin etyolojik ajan olarak etkili olduğunu düşündürmektedir(2).

Ektopik gebelik oranlarının artışındaki diğer önemli faktörler ise rekonstrüktif tubal cerrahi işlemler ve yardımcı üreme teknikleri, duyarlı human koryonik gonadotropin(HCG) ölçümleri, transvaginal ultrasonografi ve laparoskopinin yaygın kullanımı ile erken ve kesin tanı olanaklarının artmış olmasıdır(3).

Ektopik gebeliğin tanısında; anamnez, fizik ve jinekolojik muayene, ultrasonografi, serum β HCG değerleri, kuldosentez, D&C ve Laparoskopi kullanılmaktadır(4)

Ektopik gebelik, medikal veya cerrahi olarak tedavi edilebilir yada yalnızca izlenebilir. Her iki yöntemde etkilidir. Tercih; klinik duruma, ektopik gebelik lokalizasyonuna ve mevcut olanaklara bağlıdır(5)

Ektopik gebeliğin operatif tedavisi halen tüm dünyada ana tedavi yöntemi olsa da, metotreksat tedavisi seçilmiş hasta popülasyonlarında uygundur. Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Bunlar arasında; daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertilitate potansiyelindeki yükseklik sayılabilir(6,7)

Bu çalışmada hastanemizde ektopik gebelik nedeniyle medikal tedavi uygulanmış 30 olguda metotreksat tedavisinin etkinliği araştırıldı. Medikal tedavi sonrası bu hastalarda tek taraflı tubal açıklık oranı ve tedavi sonuçları istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

1.EKTOPIK GEBELİK

TANIM

Ektopik gebelik, fertilize olmuş ovumun uterus dışında , sıklıkla da fallop tüplerine yerleşmesi olarak tanımlanmaktadır(8). Anormal lokalizasyon %90 fallop tüpünde olmakla birlikte daha nadir olarak abdominal, servikal, ovarian, intertisyel, intraligamentoz, heterotopik, multipl ektopik gebelikler gözlenebilir(8). Ektopik gebelik maternal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. Ancak , modern tanısal metodlar sayesinde ektopik gebelik tanısının erken konulması sağlanarak eskiden olduğundan daha konservatif tedavi modaliteleri uygulanabilmektedir.

Ektopik gebelik deyimi Yunanca’ da “ec-topus”kelimesinden gelmekte olup “yerini değiştirmiş”, “başka yerde bulunmak “ anlamına gelmektedir(9,10).

TARİHÇE

Gebeliğin patolojik şekli olan ektopik gebelik, insanın varolması ile birlikte başlar. Fakat kaydedilen ilk vaka MS 963 yılında yaşayan Arap alimi Albucasis (Eb'ul Kasım el Zehravi)'in vakasıdır. Orta çağda, gebeliği oluturan ilişki sırasında kadının duyduğu korku ve şaşırma gibi duygular nedeniyle gebeliğin uterus dışına yerleştiği düşünülmekteydi(11).Rüptüre olmamış ilk ektopik gebelik 1963 'de bir kadın mahkuma yapılan otopsi sırasında görülmüştür.

1731 yılında Gifford İngiltere'de ayrıntılı olarak dış gebelik kavramını açıklamıştır(9). Ektopik gebeliğin başarılı ilk operasyonu, Amerika'da 1759 yılında yapılmıştır. 1800'lü yıllara kadar ektopik gebelik tedavisi nonoperatif olup,mortalite yaklaşık %60'larda idi(10). 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 yaptığıçalışmada salpenjektomi ile tedavi edilen kadınların %47,8'inde gebelik oluşmuş, ancak bunların %12,5'inde tekrar ektopik gebelik gözlenmiştir(9) 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(10). Son yıllarda ektopik gebeliğin erken tanı imkanlarının ve endoskopik cerrahinin gelişmesi ile konservatif cerrahi tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir.

2.EPİDEMİYOLOJİ

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(12).1992 de hastane dışı ve ayaktan ektopik gebelik tedavisi yürütme çabaları arttı(13,14). National Hospital Discharge Survey ve National Hospital Ambulatory Medical Care Survey birimleri bir araya gelerek tahmini ektopik gebelik insidansının 19.7/1000 gebelik olduğunu bildirdiler(15).

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(16).

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(12).

Bir ektopik gebelikten sonra , takip eden gebelikteki ektopik gebelik riski 7-13 kat artar(17).Bir sonraki gebeliğin intra uterin olma şansı %50-80, tubal gebelik olma şansı %10-25'dir, kalan hastalar infertil olacaklardır(18).

3. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

3.1.Tubal hasar:

- a) Enflamasyon
- b) Enfeksiyon
- c) Cerrahi: İnkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi

3.2.Konjenital tuba anomalileri

- d) Aşırı kıvrımlı tuba
- e) Hipoplazik tuba
- f) Divertikül
- g) Aksesuar ostium

3.3.Geçirilmiş pelvik operasyon ve girişimler

3.4.Endometriosis

3.5.Maternal yaş(35-44)

3.6.Maternal ırk

3.7.Önceden geçirilmiş ektopik gebelik operasyonu

3.8.Hormonal faktörler

3.9.Geçirilmiş PID

3.10. Kontraseptif yöntemler

- h) RIA
- i) Progesteron içeren intrauterin araçlar
- j) Sadece progesteron içeren haplar

3.11.Sigara kullanımı

3.12.Zigot anomalileri

- k) Zona pellusida anomalisi
- l) Sperm anomalisi

3.13.Endokrin bozukluklar

- m) Luteal faz defekti

n) Geç ovulasyon

3.14.İnfertilite

3.15.Geçirilmiş abortuslar

3.16.İntrauterin DES'e maruz kalma

TUBAL FAKTÖRLER

Tubal hasar; enflamasyon, enfeksiyon, ve cerrahi sonucunda gelişir. Enflamasyon ve enfeksiyon tam tubal tıkanıklık yapmadan hasara yol açabilir(19). Tam blokaj; salpenjit, inkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi veya konjenital orta segment tubal atrezisi sonucu gelişebilir(20).Tüp veya fimbriyanın mukozal kısmının hasarı tüm tubal gebeliklerin yaklaşık yarısından sorumludur(21).Tubal divertikül blastosistin yakalanması veya taşınmasındaki bozukluklara yol açabilir(22).

Miyoelektriksel aktivite fallop tüplerindeki propulsif aktiviteden sorumludur(22). 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(23).

PELVİK ENFEKSİYON

PID, tubal obstrüksiyon ve ektopik gebelik arasındaki ilişki kanıtlanmıştır(24). 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(25). 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 (26).

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

KONTRASEPTİF KULLANIMI

İnert ve bakır içeren RİA'lar intra uterin ve extra uterin gebeliklerin her ikisini birden önlerler(30). 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(31).

Bakırlı RİA'lar da 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(32).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. Progesteron içeren RİA'lar kontrasepsiyonu önlemede muhtemelen daha az etkindirler.

RİA kullanım süresi mutlak tubal gebelik riskini arttırmaz fakat kullanımın artması tubal olan gebeliklerin yüzdesini artırır(33).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 kullanımını kesilmesinden sonraki ilk yıl için mevcuttu. Ancak takip eden çalışmalarda RİA kullanımını takiben tubal gebelik riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir(34).

Kombine oral kontraseptif kullanımında oluşan gebeliğin ektopik gebelik olma riski%0.5-4 olarak hesaplanmıştır(35). 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'dur(36).Norplant yerindeyken gebelik oluşmuş ise risk %30 kadar yüksek bulunmuştur(37). Kondom ve diafram kullanımı intrauterin ve ektopik gebeliğin her ikisine karşı da koruma sağlar ve ektopik gebelik insidansında bir artışa yol açmaz (38).

STERİLİZASYON

Ektopik gebelik dahil gebelik oluşma riski sterilizasyondan sonraki ilk iki yıl içinde en fazladır(39). Herhangi bir sterilizasyon prosedüründen sonra tubal gebelik riski %5-16'dır(39,40). Risk sterilizasyon tekniğine bağlıdır. Elektrokoterden sonra oluşan başarısızlıkların yaklaşık yarısı ektopik ektopiktir, laparoskopi ve elektrokoterden farklı yöntemlerde ise başarısızlık %12'dir(41).

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(42,43).

GEÇİRİLMİŞ ABDOMİNAL CERRAHİ

Ektopik gebeliği olan hastaların çoğunun anamnezinde geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü vardır (44). Abdominal cerrahinin ektopik gebelikteki rolü kesin değildir. Bir çalışmada sezaryen doğum, ovarian cerrahi veya rüptüre olmamış appendiksin çıkarılmasından sonra risk artışı saptanamamıştır(45). Diğer çalışmalar ovarian kistektomi veya wedge rezeksiyonun muhtemelen peritubal skarlaşma sonucunda ektopik gebelik riskini artırdığını göstermiştir (46,47). Rüptüre appendiksin ektopik gebelik riskini artırdığına dair genel bir uzlaşma varsa da (48) bir çalışma bunu doğrulamamıştır (45).

İNFERTİLİTE

Ektopik gebelik insidansı ilerleyen yaş ve parite ile artmasına rağmen infertilite tedavisi altındaki nullipar kadınlarda da anlamlı bir artış vardır(49). İnfertil kadınlarda ektopik gebelik riski ni artıran 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 (50). Klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılan ovulasyon indüksiyon sikluslarına özgü hormonal değişiklikler tubal implantasyona predispozisyon yaratabilirler(51,52). 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 (53).

GEÇİRİLMİŞ ABORTUSLAR

Spontan abortus ile ektopik gebelik arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur (54).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 (55,56) . İlegal abortus insidansının yüksk olduğu yerlerde risk 10 kat artar. Artmış olan bu insidans postoperatif enfeksiyon ve usulüne uygun olmayan prosedürlere sekonderdir (56).

YAŞAM TARZI

Birden fazla cinsel partner varlığı ve ilk cinsel birliktelik yaşının küçüklüğü ektopik gebelik riski ile ilişkili bulunmuştur(49,50). Sigara içimi ile ektopik gebelik riski hafifçe artmaktadır (57). Sigara içimi ile ektopik gebelik arasındaki ilişki sigara içenlerde bozulan immun yanıtı bağlı pelvik enfeksiyon olasılığının artışına, tubal motilitenin bozulmasına ve sigara içimi ile belirli yaşam biçimlerinin birlikteliğine bağlanabilir(50). Vajinal duş alışkanlığı ile ektopik gebelik riski hafifçe artmaktadır (58). Bu da pelvik enfeksiyon riskinin artışı ile bağlantılıdır.

4.EKTOPIK GEBELİKLERDE PATOLOJİ

Genellikle lümende bulunan 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 (hematosalpink) olabilir ve fimbriyal uçtan itilebilir. Tüpün distal fimbriyal ucunu çevreleyen bir hematoma izlenebilir. Hemen her ektopik gebelikte hemoperitoneum vardır fakat tubal rüptür olmadıkça sadece cul-de-sac ile sınırlı kalır. Tubal gebeliğin doğal seyri 8. gestasyon haftası civarında fimbriyal uçtan atılma(tubal abortus), konsepsiyonun involüsyonu veya rüptüre olmasıdır(59). 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(60).

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(61). Geri kalanında ise trofoblastlar tüp duvarını penetre eder ve müsküler tabaka ile seroza arasındaki gevşek dokuda proliferasyon olur(62). 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 tubal duvar trofoblastlar için daha erken penetre olur.

Ektopik gebelikte, endometriyumda 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(63). 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(caduque) dışarı atılabilir(64).

İMLANTASYON BÖLGELERİNİN SINIFLANMASI

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 ayırılması 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.

Ektopik Gebelik İmplantasyon Bölgeleri

Fallop Tüpü:

<u>Ampuller kısım</u>	<u>%80</u>
<u>İstmik kısım</u>	<u>%12</u>
<u>Fimbrial uç</u>	<u>%5</u>
<u>Kornual ve interstisyel kısımlar</u>	<u>%2</u>
<u>Abdominal</u>	<u>%0.03</u>
<u>Ovarian</u>	<u>%0.2</u>
<u>Servikal</u>	<u>%0.2</u>

5.BELİRTİ VE BULGULAR

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

Geleneksel olarak, ektopik gebelik tanısı klinik tablo ile konulur. Doğurganlık çağında cinsel aktif bir kadının alt kadranda belirgin karın ağrısı ve vajinal kanaması olduğunda aksi kanıtlanana kadar ektopik gebelik olarak kabul edilmesinde yarar vardır(65). Ancak bu belirtiler, özgün değildir ve başka jinekolojik durumlarda görülebilir.

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

Ektopik gebelik belirtileri

Belirti	Belirti ile başvuran ektopik gebelikler 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

Ektopik gebelik bulguları

Bulgu	Bulgu ile başvuran ektopik gebelikler arasında %
Adneksiyel duyarlılık	75-90
Abdominal duyarlılık	80-95
Adneksiyel kitle	50
Uterusta büyüme	20-30
Ortostatik değişiklikler	10-15
Ateş	5-10

6.EKTOPIK GEBELİKTE TANI YÖNTEMLERİ

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 artık nadiren görülmektedir. Anamnez ve fizik muayene risk altındaki hastaları belirler ve rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin saptanma olasılığını artırır(66).

6.1. Anamnez: Anamnezde adet rötarı, öncelik gebelikler, infertilite hikayesi, kullanılan kontrasepsiyon yöntemi, risk faktörleri ve mevcut semptomlar belirlenir.

6.2. Fizik Muayene: Hatanın 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.

6.3. Jinekolojik Muayene: Jinekolojik muayenede serviks yumuşaktır, hareketleri ağırlıdır. 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 rebound hassasiyeti mevcut olabilir.

Çoğunlukla rüptüre olgularda istemli defans nedeniyle pelvik muayene tam olarak yapılamaz.

6.4. Serum b-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 üiteden oluşan bir glikoproteindir: a ve b alt üiteleri. a alt ünitesi diğer glikoproteinlerle aynıdır. B alt ünitesi ise HCG'ye özgüdür ve b alt ünitesine karşı geliştirilmiş antikorlardan yararlanılarak radioimmunoassayler ve monoklonal antikor assayleri geliştirilmiştir.

BHCG ölçümü için üç referans standard vardır. Üçüncü uluslararası standard günümüzdeki kitlerde yaygın olarak kullanılan referanstır. Bu standard uluslararası referans preparasyonuna(IRP) eşittir.

İlk geciken adet başında veya yakınlarında 50-100 IU/L serum B-HCG seviyeleri çok tipiktir(67). Yanlış negatif sonuçlar son derece nadirdir ama dökümente edilmiş ektopik gebeliğe sahip bazı kadınlarda tanımlanmıştır(68). B-HCG değerinin ikiye katlanma zamanı ektopik gebeliği intrauterin gebelikten ayırabilir. 48 saatte B-HCG'deki %66'lık bir artış viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındadır(69, 70). Ancak az miktarda normal gebelik anormal bir patern gösterir(%3-10) ve çok büyük bir kısmı geçicidir. Ektopik gebeliği en iyi belirleyen Bhcg paterni platoya ulaşandır(ikiye katlanma süresi 7 günden fazladır).

Belirsiz ultrasonografi ve HCG'nin 2000 IU/ml üzerinde olması nonviable gebelik(ektopik gebelik veya komplet abortus) için tanısaldır. Genel kural olarak komplet abortusta HCG düzeyi hızla düşerken(48 saatte %50) ektopik gebelikte düzey artar veya plato çizer(71). Tek HCG ölçümü yararlıdır çünkü belirli bir gestasyonel yaşta normal ve anormal gebeliklerin değerleri arasında oldukça fazla overlap vardır. Klinik tanı için seri HCG ölçümleri gerekir. Normal intrauterin gebelikte B-HCG değeri 1000-1500 IU/L'yi geçiyorsa gestasyonel kese vajinal ultrasonografi ile görülebilir. Çoğul gebeliklerde gestasyonel kese, titre daha yükseğe çıkana kadar belirgin olmayabilir.

6.5. 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 desidua halkadan oluşur. Gestasyonel sak tipik olarak adet oluşumundan 30-35 gün sonra olmaktadır(72, 73).

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 b-HCG 6000 IU/L üzerine çıktığı zaman görülebilir. Transvajinal USG ile b-HCG düzeyleri 1000-1500 IU/L üzerine çıkınca gestasyonel kese görülebilir(74)

Ektopik gebeliklerin %90'ında ekstrauterin gebeliğe ait kanıtlar saptanabilir. Uterus dışında bir gestasyonel sak ile beraber yolk salk, embriyo, kardiyak aktivite saptanması ektopik gebelik tansı koydurur ve acil müdahale gerektirir(75, 76).

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 sak mevcudiyeti yoksa, ektopik gebelikte görülen pseudosactan ayırmak zor olabilir. Pseudogestasyonel sac ektopik gebeliklerin %10'unda endometrial kanama sonucu oluşur(77). Hakiki gestasyonel kesede görülen lokal vasküler değişiklikler intrauterin gebeliğin ektopik gebelikteki pseudosactan ayrılmasında da yardımcıdır(78). 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.

6.6. Dilatasyon&Küretaj: USG ile gebeliğin canlı olmadığı saptanıp gebelik yeri belirlenemez 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.

Ekstrauterin 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 villular karakteristik dantelsi eğrelti otu görünüşleri ile tanınırlar(79, 80).

Bu tekniğin duyarlılığı %78.3 ve özgüllüğü %98.4 olarak saptanmıştır(81). İntrauterin gebeliklerin ekstrauterin gebeliklerden ayrılmasında kürete edilen materyalin yüzderilmesi %100 doğru olmadığından histolojik doğrulama veya seri b-HCG ölçümleri gereklidir. Işık mikroskopisi ile normalde belirlenemeyen intermediate trofoblastların saptanmasında immunsitokimyasal boyama teknikleri kullanılmıştır(82). Anormal intrauterin bir gebeliğin boşaltılmasından sonra 12-24 saat içinde 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 HCG düzeyi bir plato çizecek veya artmaya devam edecektir(83).

6.7. Kuldosentez: Bu işlem sırasında, douglas boşluğunu dolduran materyal posterior vajinal forniksten transvaginal olarak yerleştirilen spinal iğne ile yardımı ile körlemesine aspire edilmiştir. 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 ayırtedebilme duyarlılığı ve özgüllüğünün %85-90'lara ulaşabildiği bildirilmiş olmasına karşılık pozitif belirleyici değerinin %80-95 arasında olduğu öngörülmektedir(84). Az miktarda intraabdominal kanaması olan ya da hiç olmayan hastalarda negatif kuldosentez yanlı olarak ektopik gebelik olduğunu 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(85).

6.8. Progesteron Ölçümü: Ektopik gebeliği olan hastaların ortalama serum progesteron düzeyi genellikle normal intrauterin gebeliği olanlardan daha düşüktür(86). Yapılan çalışmalarda, normal ve anormal gebeliği olan hastaların her ikisinde de progesteron düzeyinin geniş bir spektrum gösterdiği bildirilmiştir(87). Viable intrauterin olan hastaların %70'inde serum progesteron 25 ng/ml iken, ektopik gebeliği olan hastaların sadece %1.5'unda serumprogesteron düzeyleri 25 ng/ml'den büyüktür ve bu gebeliklerin çoğu kardiyak aktivite gösterir(88).

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(89).

6.9. 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(90).

6.10. 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 HCG düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır(91).

6.11. Pregnancy-associated plazma protein C(PAPP-C): PAPP-C sinsityotrofoblastlar tarafından üretilir. 2 ng/L'lik bir düzeyde olamsı 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(92).

6.12. 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(93). 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(94). Fakat relaksin, prorenin ve renin düzeylerinin ektopik gebelik tanısındaki klinik kullanımı henüz tam olarak belirlenmemiştir.

6.13. Alfa-fetoprotein: Maternal serum a-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(95).

6.14. 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(96).

6.15. 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 tekrarlanamsı gebeliğin gidişi ile bağıntılı bulunmamıştır(97). 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(97).

6.16. 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 anestezi 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 ektopik gebelik tanısı diğer tanı kriterleri ile konabilmelidir(98).

6.17. MR Görüntüleme

6.18. Histeroskopi

6.19. Diğer Laboratuvar tetkikleri: Sedimentasyonda hafif artış, hafif bir lökositoz, hematokrit düşüşü saptanabilir.

7. AYIRICI TANI

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

7.1. 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 b-HCG'nin negatif olması önemlidir(99).

7.2. Corpus Luteum Kisti: Ektopik gebelikle en sık karışan patolojidir. Klinik olarak gecikmiş bir menstruasyon sonrası vajinal kanama ve ağrı vardır. Erken gebelik semptomları yoktu, uterus büyümemiş ve serttir. B-HCG normal düzeydedir. Kanama kendiliğinden durmadığı takdirde acil cerrahi girişim gerektirmektedir(99).

7.3. Akut Apandisit: Bulantı kusma daha fazladır. Ağrı önceleri periumbikal bölgeden başlar ve menselse ilişki göstermez. Subfebril ateş ve lökositoz olur. B-HCG negatiftir(100).

7.4. Abortus: Uterus yumuşak ve gebelik haftasına uyumlu olarak büyümüştür. Korpus luteum dışında palpe edilen bir adneksiyal kitle bulunmaz. Adneksiyal hassasiyet yoktur. B-HCG'nin yüksek olması tanıyı güçleştirmektedir(100).

7.5. 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.

7.6. Dismenore

7.7. Erken Gebelik ve Pelvik Tümör

7.8. Gebelik ve Retroversio Uteri

7.9. Renal Kolik

7.10. Perfore Peptik Ülser

7.11. Divertikülit

7.12. Barsak Perforasyonu

7.13. İntraperitoneal kanama

EKTOPIK GEBELİK TIPLERİ

Spontan Rezolüsyon

Ektopik gebeliklerin bir kısmı tıbbi veya cerrahi tedaviye gerek kalmadan, rezorbsiyon veya tubal abortus ile erirler. Spontan rezolüsyonda düşen b-HCG seviyesi en sık kullanılan indikatördür, fakat düşen b-HCG seviyelerine rağmen ektopik gebelik rüptüre olabilir(101, 102)

Persiste Ektopik Gebelik

Hasta konservatif cerrahi (salpingostomi, milking) geçirmişse ve viabl trofoblastik doku kalmışsa, persiste ektopik gebelik oluşur(103, 104). Tüpleri

koruyan cerrahi girişimlerin artarak kullanılması ile, persiste ektopik gebelik insidansı artmıştır. Konservatif cerahiden sonra b-HCG seviyeleri plato çizerse persistans ektopik gebelik tanısı konur. Persiste ektopik gebelik tanısı en iyi postoperatif 6. günde ve daha sonra üçer günlük aralarla serum b- HCG veya progesteron ölçülmesi ile tanı konur(105). Persiste ektopik gebelik için risk faktörleri cerrahi girişimin tipine, başlangıç β HCG seviyesine, amenore süresine ve ektopik gebeliğin ebadına bağlıdır(106, 107). Persiste ektopik gebeliğin tedavisi, cerrahi veya medikal olabilir. Cerrahi tedavi sıklıkla salpenjektomidir. Tanı konulduğunda, hemodinamik olarak stabil olan hastalarda MTX bir seçenektir(107,108).

Kronik Ektopik Gebelik:

Ekspektan tedavi sırasında gebeliğin tam olarak rezorbe olmaması durumuna, kronik ektopik gebelik denir. Koryonik villusların persistansıya birlikte tüp duvarı içine kanama, yavaş gelişen distansiyon vardır, ancak rüptüre olmaz. Fallop tüpünün fimbrial ucundan olan kronik kanama, daha sonra tamponad geliştirebilir. Hastaların çoğunda, genellikle semptomatik olan pelvik kitle mevcuttur. β HCG seviyesi genellikle düşüktür fakat negatif de olabilir. Bu durum cerrahi olarak etkilenen tüpün çıkarılması ile tedavi edilir. Çoğunlukla overin de çıkarılması gerekir. Çünkü adhezyon gelişimi ile birlikte enflamasyon da vardır. Kronik kanamaya sekonder olarak hematoma da olabilir(109,110).

8. NONTUBAL EKTOPIK GEBELİK ŞEKİLLERİ

8.1. Abdominal Gebelik: 8000 canlı doğumda bir rastlanır(99). Rüptüre olan tubadan embrionun ve amniyotik kesenin bozulmadan abdominal boşluğa atılması ve genellikle ligamentum latuma veya omentuma tutunmasıyla oluşur. Çok nadir olarak primer abdominal gebelik görülebilir. Primer abdominal gebelik kriterleri şunlardır.

- Uteroplazental fistülün yokluğu
- Yalnızca peritoneal yüzeye yapışan gebelik ürünü
- Tuba ve overlerin travma belirtisi olmadan varlığı

Nadiren gebelik miada kadar devam eder. Maternal mortalite %5-10, fetal mortalite %90'dır. Tedavide amaç, fetüsü çıkartıp plasentayı çıkartmadan kordonu plasentaya en yakın yerden kesmektir. Böylece plasentanın absorpsiyonuna izin verilir. Plazenta ancak tubanın arkasına, ovaryuma, ligamentum latuma ve uterusu yapışık olduğu hallerde çıkarılır(100).

8.2.Servikal Gebelik: Anne için prognozu ağır olan ektopik gebelik şeklidir. İnsidansı 1/16000'dir(111). Tüm ektopik gebeliklerin 15/1000'i servikal yerleşimlidir. IVF yöntemiyle gebe kalan infertilite olgularında nadir de olsa intrauterin ve servikal gebelik beraber görülmüştür.

Servikal gebelikte:

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

Tüm bu kriterlere rağmen servikal gebeliğin preoperatif tanısı %10'dan azdır. Tedavisi cerrahidir. Bazen konservatif yöntemler de kullanılabilir. Bunlar:

- MTX, aktinomisin D, siklofosfamid, prostaglandin F2 α
- Küretaj sonrası foley sondasının balonu ile tampon yapılması
- Arteria uterinanın desenden dalının bağlanması
- Bilateral hipogastrik arter ligasyonu

Vakaların %70'inde durdurulamayan kanama nedeni ile histerektomiye başvurulmaktadır(112). Gebelik haftası 18-20 ve üzeri olduğu zaman tedavi histerektomi olmalıdır.

8.3.Ovarian Gebelik: İnsidansı 1/40000 ile 1/70000 arasında değişmektedir(113). Ovaryal gebeligin tanısı için Spiegelberg kriterleri mevcuttur. Bunlar:

- Gebelik olan over tarafında tuba intakt olmalı
- Gestasyonel kese over içinde olmalı
- Tubalar normal olmalı
- Gestasyonel kese duvarında over dokusu bulunmalı

Tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Salpingooferektomi nadiren gerekmektedir(99).

8.4. İnterstisyel Gebelik: Ektopik gebeliklerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Bu hastalar, tubal gebeliğe nazaran gestasyonun daha geç bir dönemde gelirler. İnterstisyel gebelikler çoğunlukla uterin rüptür ile birlikte, bu yüzden ektopik gebeliklere bağlı ölümlerin geniş bir yüzdesini oluştururlar. Laporoskopik yöntem tanımlanmasına rağmen tedavi laparotomi ile kornual rezeksiyondur(114).

8.5. İntraligamentöz Gebelik: Her 300 ektopik gebelikte bir görülür. Tubal gebeliği olan hastanın tubal seroza ve mezosalpinks içine trofoblastik penetrasyon ve broad ligament yaprakları arasında sekonder implantasyon sonucunda gelişir. Endometrial kavite ve retroperitoneal boşluk arasında fistül olursa da oluşabilir. Nadir de olsa abdominal gebelikte olduğu gibi canlı doğum vakaları bildirilmiştir(115).

8.6. Multipl Ektopik Gebelikler: Heterotropik gestasyonlara oranla değişik lokalizasyon ve kombinasyonlarda ikiz veya multiple ektopik gestasyonlar daha az oluşur. Parsiyel salpenjektomi ve İVF sonrası ikiz ve üçüz gestasyonlar bildirilmiştir. Tedavi diğer ektopik gebelik tiplerine benzer ve gebeliğin lokalizasyonuna bağlıdır(116, 117).

8.7. Heterotropik Gebelik: İntrauterin ve eksrauterin gebeliklerin birlikte bulunması halidir. Spontan konsepsiyonu olanlara kıyasla ovulasyon indüksiyonu

yapılan hastalarda insidans daha yüksektir. USG incelemesi sırasında intrauterin gebelik görülür ve ekstrauterin gebelik kolayca atlanabilir. Ektopik gebeliğin tedavisi operatiftir. Ektopik gebelik çıkarıldıktan sonra hastaların çoğunda intrauterin gebelik devam etmektedir. Transvajinal veya laparoskopik KCL enjeksiyonu gibi non kemoterapotik tıbbi tedavi kullanılması da mümkündür(118).

8.8. Histerektomiden Sonra Gebelik: Bu tip gebelik supraservikal histerektomiden sonra oluşabilir. Çünkü hastada intraperitoneal geçişi sağlayacak servikal kanal vardır. Fertilize ovumun, perioperatif dönemde fallop tüpüne implante olması ile gebelik oluşabilir. Total histerektomiden sonra oluşan gebelik, muhtemelen spermin karın boşluğuna geçmesine yol açan mukozal vajinal defekte bağlı olarak gelişir(119, 120).

9.TEDAVİ

Ektopik gebelikte tedavi şekilleri:

9.1. İzleme Tedavisi

9.2. Medikal Tedavisi

9.3 Cerrahi Tedavi

İZLEME TEDAVİSİ

Erken tanı konmuş bir ektopik gebelikte, yapılan izleme bunların hiçbir bulgu vermeden olayın gerilediği saptanmıştır. Ektopik gebelik tanısı konan vakaların ¼'ünde izlem uygun görülmüş ve bunların %70'inde başarılı sonuç alınmıştır(121). İzleme tedavisi için aşağıdaki kriterlere uyulmalıdır.

- β HCG titrelerin düşmesi
- Ektopik gebeliğin kesinlikle tubada olması
- Ciddi kanama olmaması
- Rüptür olduğuna dair belirti olmaması
- Ektopik kitlenin en büyük çapının 4cm'den büyük olmaması(122).

MEDİKAL TEDAVİ

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(111).

Methotrexate: Folik asit antagonistidir. Folik asitin 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 dışardan verilen folinik asit tarafından antagonize edilir(123).

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
- Ruptüre 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.

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.

Methotreksat Kullanımı:

1) Tekrarlayan doz metodu

1. gün	Serum β -HCG CBC, platelet sayısı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, MTX 1.0 mg/kg i.m.
2. gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m.
3. gün	MTX 1 mg/kg i.m.
4. gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum 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, CBC, platelet sayısı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
Haftalık	Serum β -HCG (negatif olana kadar)

MTX ve folinik asit enjeksiyonları serum b-HCG değerleri öncekinin %15'i kadar azalınca kadar maksimum dört doz olacak şekilde iki güne bir yapılabilir. Daha sonra, seviyel saptanamaz oluncaya kadar haftalık b-HCG takipleri yapılır.

Gerek olduğu zaman, aynı tedavi rejimleri kullanılarak ek tedaviler verilebilir(124, 125).

2) Tek doz metodu

1.gün	Serum b-HCG, CBC, platelet sayımı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri MTX 50 mg/m ² i.m.
4. gün	Serum β -HCG
7. gün	Seum β -HCG CBC, platelet sayımı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
Haftalık	Serum b-HCG(negatif olana kadar)

Medikal tedavile ile elde edilen deneyimler zenginleştikçe, tedaviyi basitleştirmek, uyumu arttırmak, yan etkileri ve maliyeti azaltmak için tek doz tedavi rejimleri ortaya çıkmıştır(126).

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 b-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 b-HCG konsantrasyonundaki herhangi bir artış veya 7. günde %15'in altında bir düşüş varsa, tedavi protokolü tekrarlanır. Tamamen iyileşme 3-6 hafta sürer(127).

3) Oral methotrexat metodu

1.gün	Temel tetkikler
	Methotrexat 0,3 mg/kg/gün oral
2.gün	Methotrexat 0,3 mg/kg/gün oral
3.gün	Methotrexat 0,3mg/kg/gün oral
4.gün	Methotrexat 0,3mg/kg/gün oral

7.gün Serum β HCG

Temel tetkikler tam kan sayımı, trombosit sayımı, karaciğer, renal fonksiyon testlerini içerir.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(121).

Konservatif cerrahiden sonra oluşan persiste ektopik gebelikler içinde, MTX kullanabilir. Tek doz im MTX tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir(128).

4)Salpingosentez metodu:

Laparoskopi yoluyla veya USG yardımıyla direkt olarak (transabdominal veya transvajinal) gestasyonel kese içine madde enjeksiyonudur. MTX, KCL, prostaglandinler ve hiperozmotik glikoz gibi maddeler denenmiştir. İ.m MTX enjeksiyonu ile gestasyonel keseye direkt enjeksiyon karşılaştırıldığında dolaşımdaki MTX düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır(129).

CERRAHİ TEDAVİ

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 olmuşken tanı konulduğunda 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 (laparotomi, laparotomi ile)

- Salpenjektomi
- Histerektomi

1.Konservatif yaklaşım:

Sagma yöntemi: Tubaya baskı uygulayarak, içindeki fekonde ovuma ait kısımların çıkarılmasıdır. Bu yöntem tubanın trofoblastik doku ile invazyonu nedeni ile 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(130).

Lineer salpingostomi: Ampullar ektopik gebelik genellikle lineer salpingostomi ile tedavi edilir. İsthmik gebeliklerde kullanımı ise tartışmalıdır. Ampullar lineer salpingostomi ile postoperatif dönemde nadiren fistül veya tubal obstrüksiyon oluşur, fakat isthmik bölgedeki ektopik gebeliklere uygulanırsa bu komplikasyonlar sık olarak gelişir. Eğer fistül veya obstrüksiyon oluştu ise tekrar rezeksiyon ve anostomoz yapılmalıdır. Bazı laparoskopistler dilüe vazopressin solüsyonu (bir ampuldaki 20 ünite vazopressini 100ml serum fizyolojik içine koyarak) kanamayı azaltmak için tüpün antimezenterik kısmına enjekte etmektedirler.

Salpingostomi sonrası insizyon yeri sütüre edilmemekte, sekonder iyileşmeye bırakılmaktadır. β HCG takipleri negatif olana kadar kontrol edilmelidir. Bazen 2-3 ayı bulabilir. β HCG'nin düşmemesi, plato çizmesi yada 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(131).

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

2.Radikal yaklaşım:

Salpenjektomi: Tubanın çıkarılmasıdır.Günümüzde çocuk isteği olmayan, tamir olanağı olmayan, tuba rüptürü olan olgularda, aşırı ve kontrol edilemeyen kanamalarda, aynı tubada tekrarlanmış dış gebelik olgularında, salpenjektomi yeğlenmektedir(132). 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 kontrendikasyonu:

- 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(133).

Laparotomi ile tedavi edilen hastalarda, laparoskopi ile tedavi edilenlere oranla operasyon yerinde anlamlı olarak daha fazla adhezyon oluşmuş, ancak tubal açıklık oranları benzer bulunmuştur.

Kısaca; salpingostomi, salpenjektomi, salpingotomi ve segmenter rezeksiyon laparotomi veya laparoskopi yoluyla uygulanabilir. Yaklaşım hastanın hemodinamik durumuna, ektopik gebelik kitlesinin ebadına, lokalizasyonuna ve cerrahın tekniğine bağlıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda laparoskopi yapılırken, hemodinamisi stabil olmayan hastalarda laparotomi endikedir.

Ektopik gebeliğin rüptüre olması mutlaka laparotomi gerektirmez. Ancak büyük kan kayıpları varsa veya karın içindeki kan hemen boşaltılamıyorsa, laparotomi düşünülmelidir.

Laparoskopik tedavi tanımlanmış olsada, kornual veya interstisyel gebeliklerde çoğunlukla laparotomi gerekir. Ovarian ve abdominal gebeliklerin çoğunun tedavisinde laparotomi seçilir(134).

10.REPRODÜKTİF SONUÇ

Ektopik gebelikten sonraki reproduktif sonuç, genellikle HSG ile tubal açıklığın saptanması, ileriki gebelik ve ektopik gebeliğin nüks oranı ile değerlendirilir. Laparotomi veya laparoskopi ile tedavi edilen hastalardaki gebelik oranları benzerdir. Konservatif laparoskopik tedaviden sonra aynı taraftaki tubal

açıklık yaklaşık %84'tür(135). Hastada tubal hasar bulgusu var ise gebelik oranı %42, tubal hasarı olmayan kadınlara göre (%79) anlamlı olarak daha azdır. Yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki, cerrahi tedavi tıbbi tedavi ile kıyaslandığında reproduktif akıbet eşittir(136).



HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında T.C.Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin'de ektopik gebelik tanısı nedeniyle medikal tedavi verilmiş 30 olgu çalışma kapsamına alındı.

Hastalara anamnez, jinekolojik muayene, fizik muayene, gebelik testi, USG, ve D&C uygulanarak ektopik gebelik tanısı konuldu. Tüm hastalar durumları hakkında bilgilendirilip , taşıdıkları riskler anlatıldı. Ruptür lehine bulgu saptanmayan , hemodinamik olarak stabil olan hastalara tedavi protokolü hakkında bilgi verilip onamları alınarak tek doz MTX tedavisi başlandı.

Tüm hastalardan tedaviye başlamadan önce serum BHCG, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Serum BHCG değerleri ve USG bulguları kaydedildi. Daha sonra MTX 50mg/m² dozun i.m olarak yapıldı.

Tedavinin 4. günü serum BHCG değerleri tekrar edildi. 1 ve 4. günler arasında ki serum BHCG konsantrasyonudaki yükselmeler normal olarak kabul edildi. 4. ve 7. gün arası serum b-HCG konsantrasyonunda %15'lik bir düşüş olan hastalarda tek doz MTX tedavisi yeterli kabul edildi. Daha sonra seviyeler saptanamaz hale gelene kadar haftalık BHCG takipleri yapıldı. Ancak, bundan sonra serum b-HCG

konsantrasyonundaki herhangi bir artış veya 7. günde %15'in altında bir düşüş saptanan hastalara , tedavi protokolü tekrarlandı.

MTX tedavisinden fayda gören hastalar, serum BHCG düzeyleri negatif değerlere ulaştıktan 6 ay sonra kontrole çağırıldı. Jinekolojik muayene ve transvajinal USG yapıldı. USG bulguları kaydedildi. Ektopik gebelik gelişen taraftaki tubanın açıklığının değerlendirilmesini isteyen hastalar bu konuda bilgilendirildi. Hastaların tercihleri doğrultusunda 18'i diagnostik laparoskopi ile 9'u HSG ile ipsilateral tubal pasaj kontrolü yapıldı.

HSG çekilirken ; steril ortamda, dorsolitotomi pozisyonunda ki hastaya ,180 mm Hg basıncı geçmeyecek şekilde histerografi aleti ile 10ml iotine serviksten içeri verildi.Bu sırada hasta nötral pozisyona getirilerek iki adet spot film çekildi ve tubal açıklık kontrol edildi.

Diagnostik laparoskopi yapılacak olgulara yapılacak girişim ve komplikasyonları hakkında bilgi verilerek onayları alındı. Olgular genel anestezi altında dorsolitotomi pozisyonu verilerek mesane steril foley sonda ile boşaltıldı. Karın cildi, vulva, vagen povidone iyot ile temizlendi. Servikse uterus elevatörü yerleştirildi. Hastalar nötral pozisyonda iken verres iğnesi girildi. Peritoneal girişin teyit edilmesinin ardından, batın 15mmHg basınca kadar karbondioksit gazı ile şişirildi. Trokar insersiyonundan sonra hasta trendelenburg pozisyonuna getirilerek operasyona başlandı. Grasperlerin yardımıyla barsaklar operasyon sahasından uzaklaştırıldı.Uterus, tubalar, overler panoramik olarak değerlendirildi .Transvajinal olarak yerlestirilmiş olan rubin kanülü ile serviksten içeri 50 ml metilen mavisi verilerek tubalardan geçiş olup olmadığına bakıldı.

Operasyon sonrası dönemde hastalar erken mobilize edildi. Hastalar iyilik hali göz önünde tutularak postoperatif birinci ya da ikinci günde taburcu edildiler.

Diagnostik laparoskopi ve HSG ile tubal açıklık kontrolü yapılan bu hastaların tedavi sonuçları retrospektif olarak incelenip değerlendirildi .

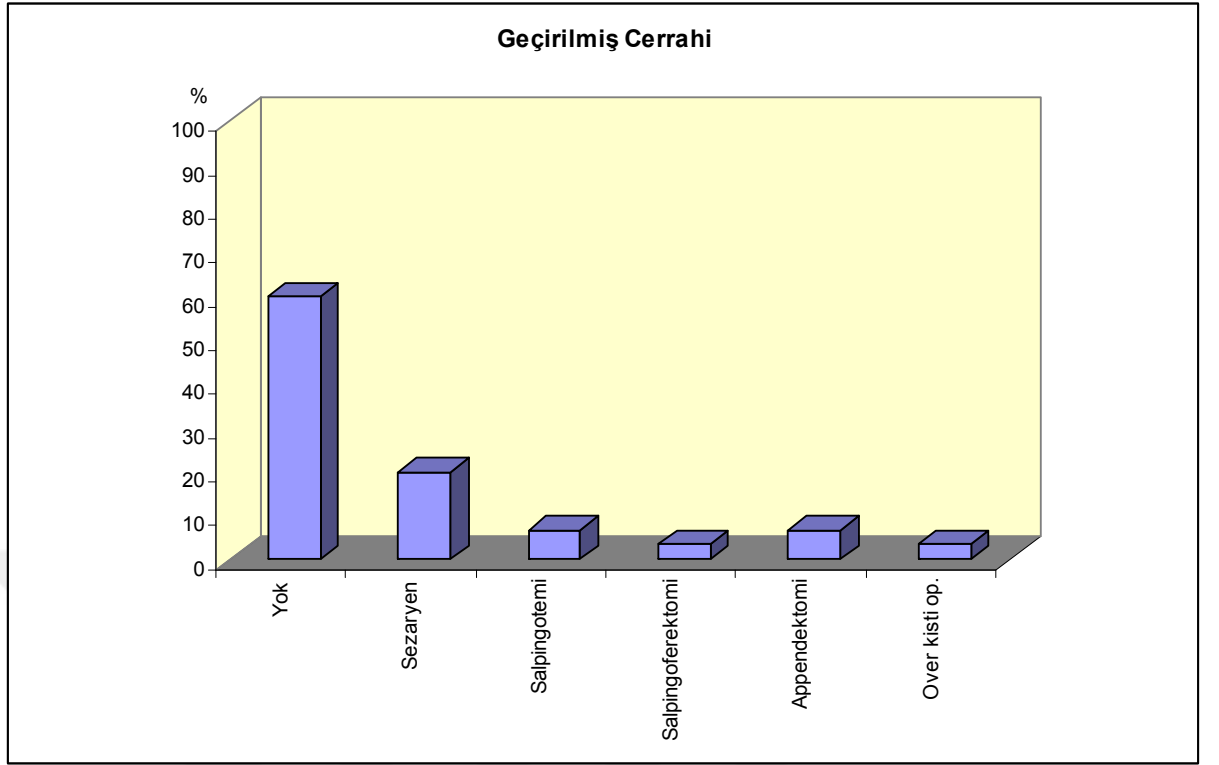
BULGULAR

Çalışma Nisan 2008 Eylül 2009 Tarihleri arasında yaşları 21 ile 40 arasında değişmekte olan toplam 30 kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları 30.63 ± 4.36 'dır. Olguların BHCG düzeyleri 160 ile 10910 arasında değişmekte olup, ortalaması 2386.80 ± 2498.68 'dir. Kullandıkları MTX dozları 50 mg ile 100 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 67.67 ± 13.50 mg'dır.

Tablo 1: Geçirilmiş cerrahi operasyon dağılımı

	n	%
Yok	18	60,0
Sezaryen	6	20,0
Geçirilmiş		
Salpingotemi	2	6,7
Cerrahi		
Salpingoferektomi	1	3,3
Appendektomi	2	6,7
Over kisti op.	1	3,3

Olguların 18'inin (%60) geçirilmiş cerrahi öyküsü yokken, 6'sı (%20) sezaryen, 2'si (%6.7) salpingotemi, 2'si (%6.7) appendektomi ve 1'er (%3.3) olgu salpingoferektomi ve overkisti operasyonu geçirmiştir.

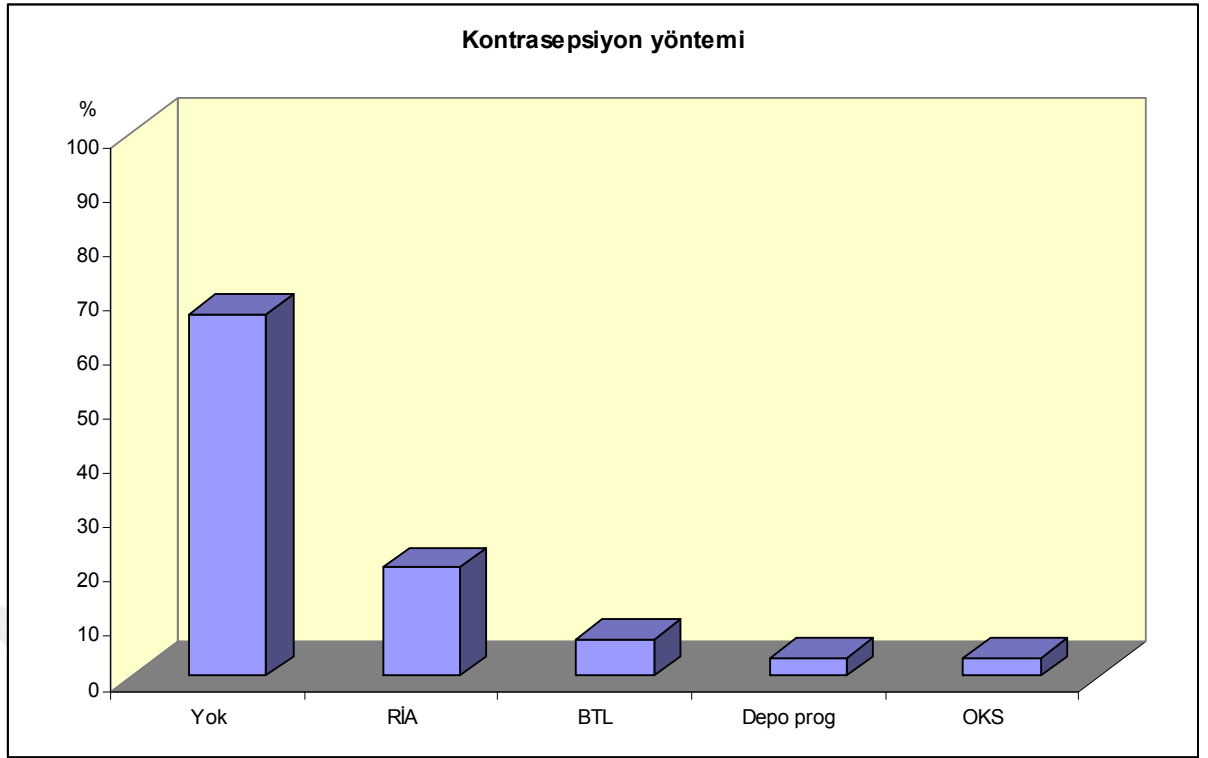


Şekil 1: Geçirilmiş cerrahi operasyon dağılımı

Tablo 2: Kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinin dağılımı

	n	%
Kontrasepsiyon yöntemi		
Yok	20	66,7
RİA	6	20,0
BTL	2	6,7
Depo provera	1	3,3
OKS	1	3,3

Olguların 20'si (%66.7) kontrasepsiyon yöntemi kullanmazken, 6'sı (%20) RİA, 2'si (%6.7) BTL ve 1'er (%3.3) olgu depo provera ve OKS kullanmaktadır.



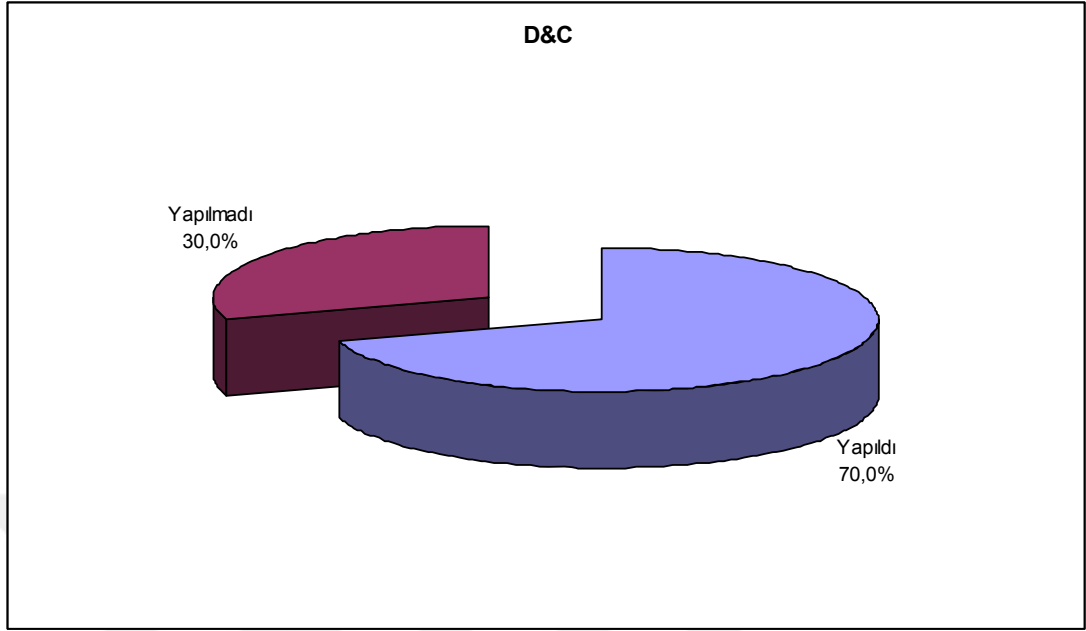
Şekil 2: Kontrasepsiyon yöntemlerinin dağılımı

Tablo 3: D&C, Kitle Boyutu, Ek Tedavi, Laparotomi ve Tubal Pasaj

Kontrolü dağılımı

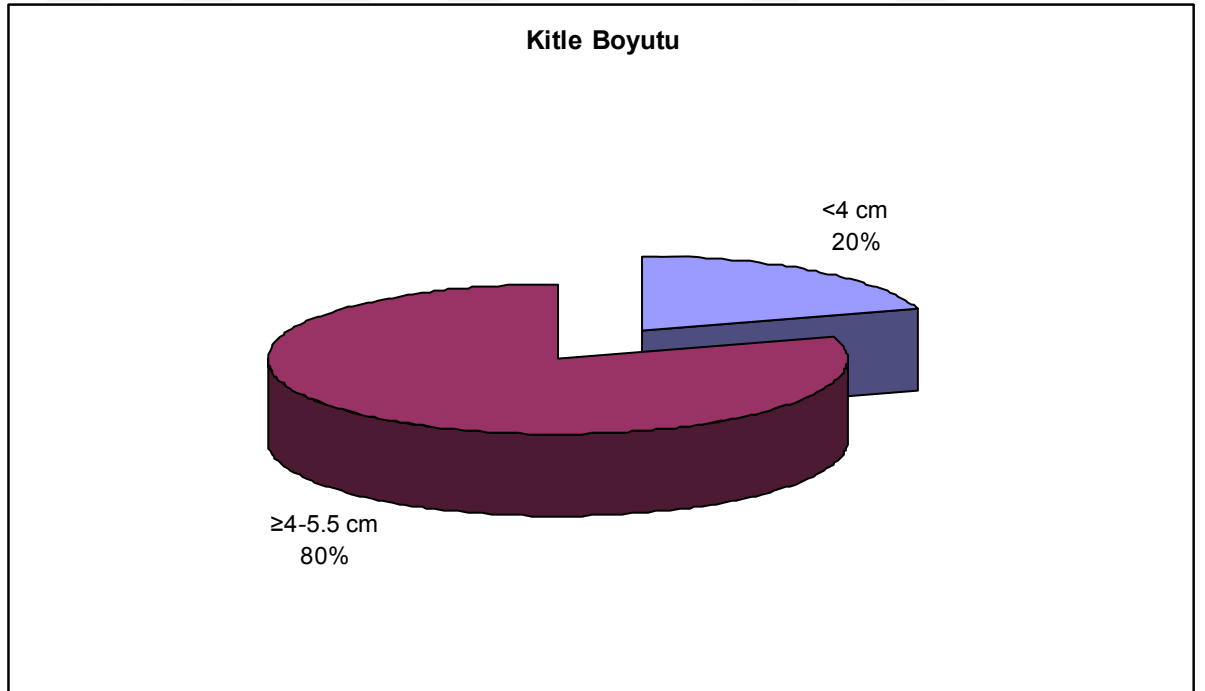
		n	%
D&C	Yapıldı	21	70,0
	Yapılmadı	9	30,0
Kitle Boyutu	<4 cm	6	20,0
	≥4-5.5 cm	24	80,0
Ek Tedavi	Var	4	13,3
	Yok	26	86,7
Laparotomi	Var	3	10,0
	Yok	27	90,0
Tubal Pasaj	Açık	22	81,5
Kontrolü	Kapalı	5	18,5

Olguların 21'ine (%70) D&C yapılmıştır



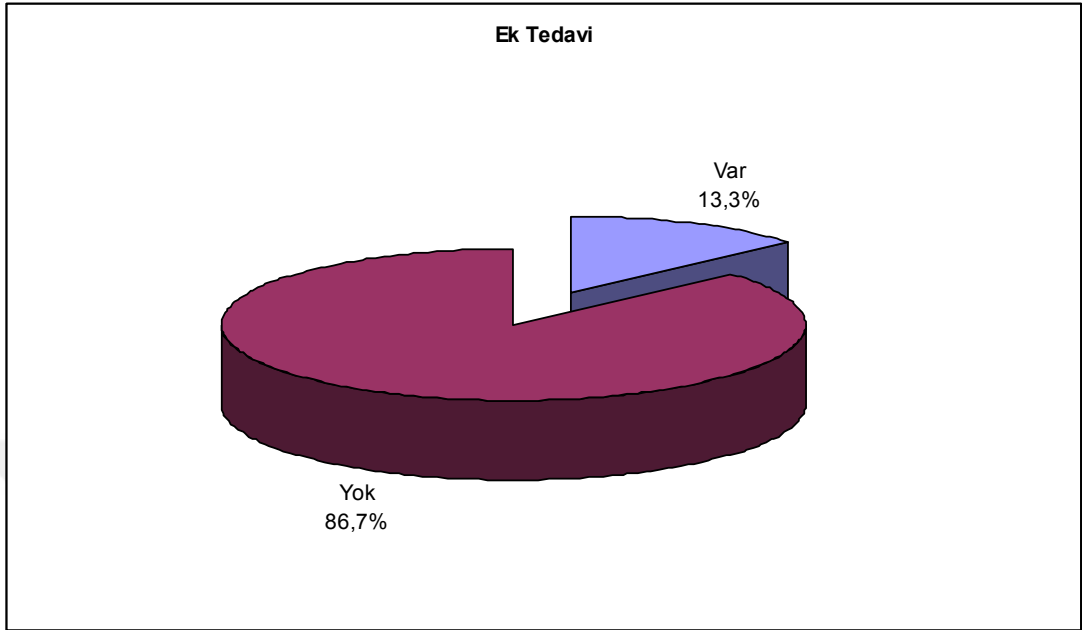
Şekil 3: D&C dağılımı

Olguların 6'sının (%20) kitle boyutu 4 cm'nin altında iken, 24'ünün (%80) 4 cm ile 5.5 cm arasındadır.



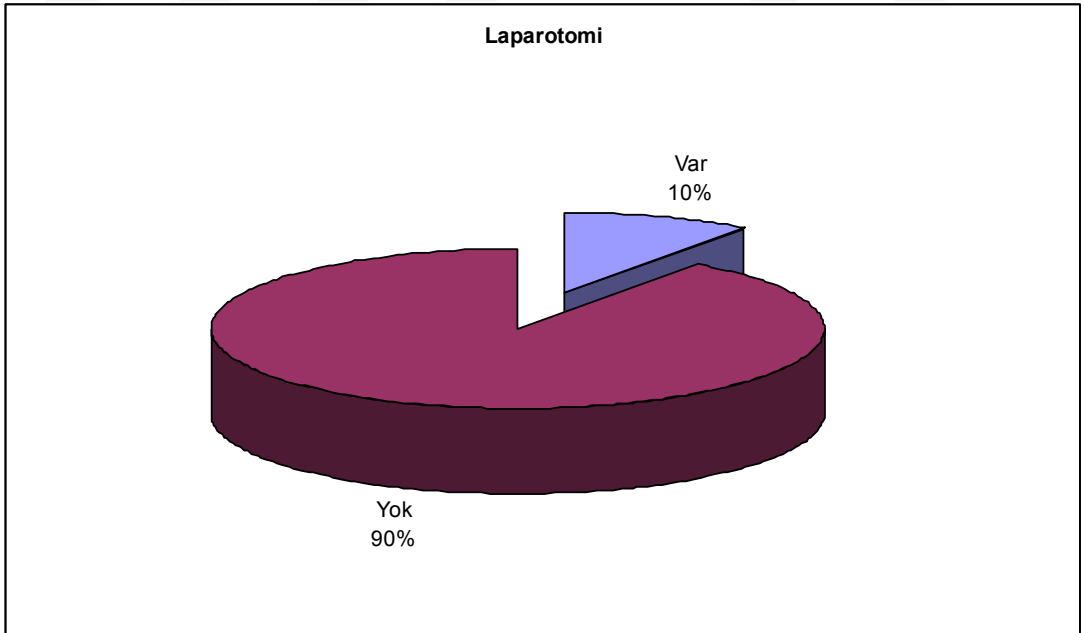
Şekil 4: Kitle boyutu dağılımı

Olguların 4'ü (%13.3) ek tedavi almaktadır.



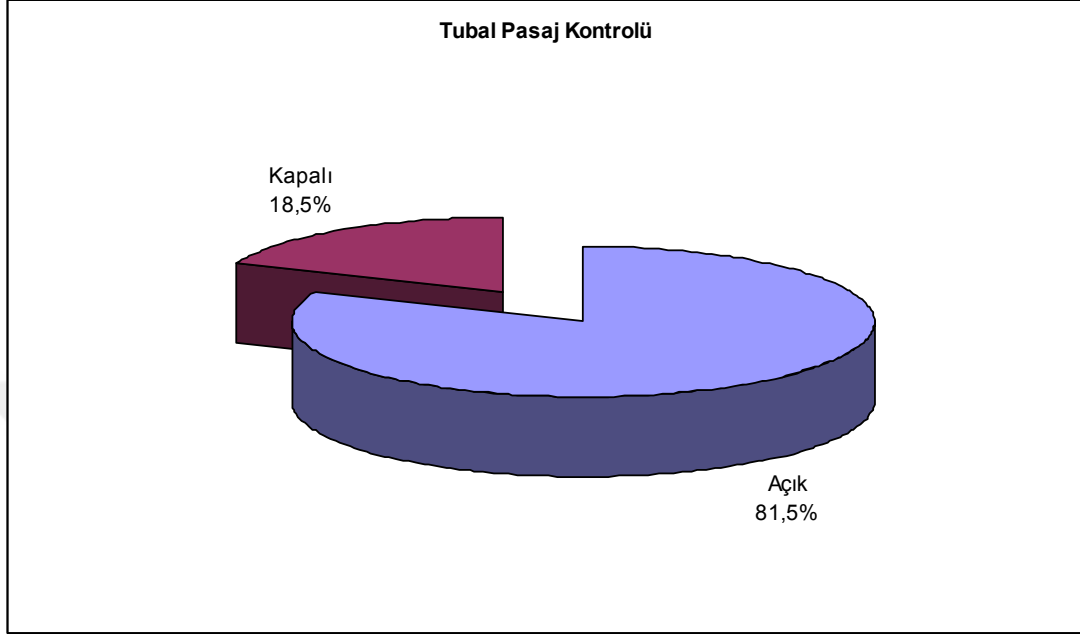
Şekil 5: Ek tedavi dağılımı

Olguların 3'üne (%10) laparotomi yapılmıştır



Şekil 6: Laparotomi dağılımı

Tubal pasaj kontrolü yapılan 27 olgunun, 22'sinin (%81.5) tubal pasajı açık, 5'inin (%18.5) kapalı bulunmuştur.



Şekil 7: Tubal pasaj kontrolü dağılımı

Tablo 4: Ek Tedaviye ilişkin değerlendirmeler

		Ek Tedavi		
		Var	Yok	
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	⁺ p
BHCG		5061,00±4512,29 (4587)	1975,38±1865,15 (1648,5)	0,222
		n (%)	n (%)	⁺⁺ p
Kitle	<4 cm	1 (%25,0)	5 (%19,2)	1,000
Boyutu	≥4-5.5 cm	3 (%75,0)	21 (%80,8)	

⁺ Mann Whitney U test

⁺⁺ Fisher's Exact Ki-kare test

Ek tedavi alan olgular ile almayan olguların BHCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ek tedavi ile kitle boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 5: Laparotomiye ilişkin değerlendirmeler

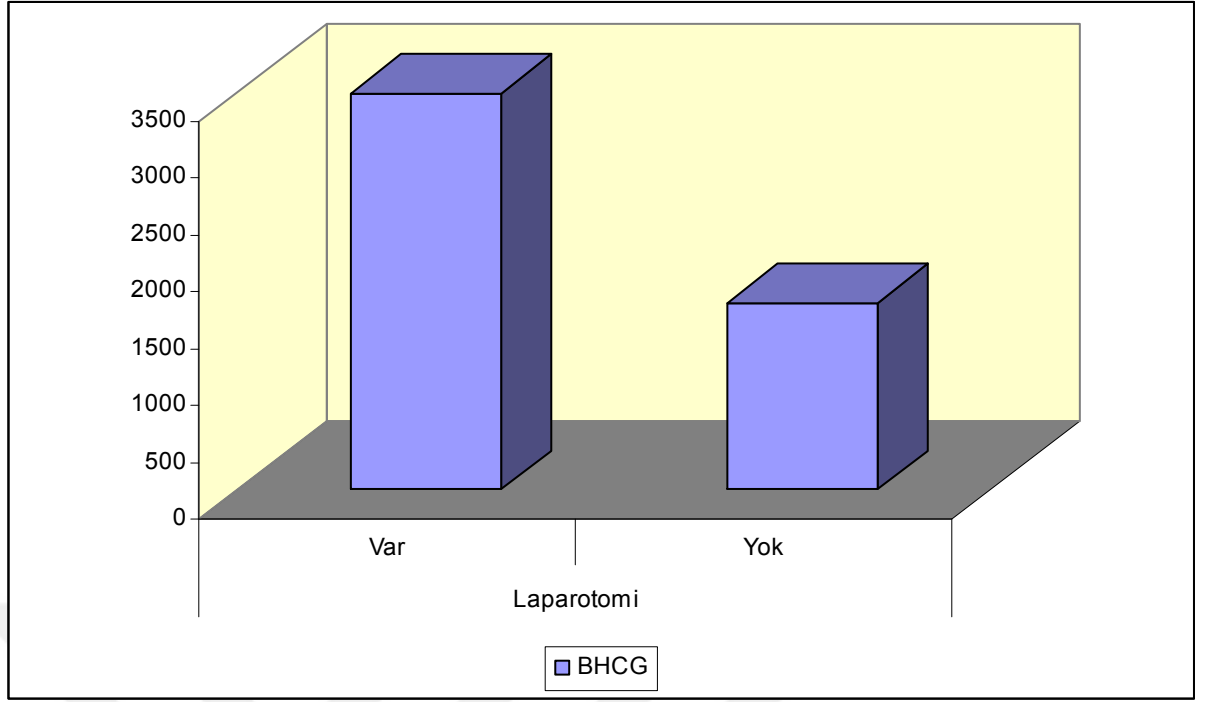
		Laparotomi		⁺ <i>p</i>
		Var	Yok	
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
BHCG		4816,33±2352,93 (3491)	2116,85±2404,40 (1645)	0,041*
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Kitle	<4 cm	1 (%33,3)	5 (%18,5)	0,501
Boyutu	≥4-5.5 cm	2 (%66,7)	22 (%81,5)	

⁺ Mann Whitney U test

⁺⁺ Fisher's Exact Ki-kare test

* $p<0.05$

Laparotomi ihtiyacı olan olguların BHCG düzeyleri, laparotomi uygulanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).



Şekil 8: Laparotomi varlığına göre BHC dağılımı

Laparotomi ile kitle boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 6: Tubal pasaj kontrolüne ilişkin değerlendirmeler

		Tubal Pasaj Kontrolü		
		Açık	Kaplı	
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	⁺ p
BHC		1554,95±1463,72 (922)	4589,20±4117,32 (4354)	0,151
		n (%)	n (%)	⁺⁺ p
Kitle	<4 cm	3 (%13,6)	2 (%40,0)	0,221
Boyutu	≥4-5.5 cm	19 (%86,4)	3 (%60,0)	

⁺ Mann Whitney U test

⁺⁺ Fisher's Exact Ki-kare test

Tubal pasajı açık olan olgular ile kapalı olan olguların BHCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tubal pasajı açıklığı ile kitle boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Ektopik gebeliğin mazisi insanlık tarihi kadar eski olup hemen daima fetusun ölümü ile sonuçlanmıştır.

Ektopik gebeliğin başarılı ilk operasyonu ise 1759 yılında ABD'de yapılmış,yinede 1800'lü yıllara kadar tedavisi nonoperatif olup maternal mortalite oranları %60'ları bulmuştur(137). Yüksek mortalite oranları, sürekli dikkat çekmeye devam etmiş buda ektopik gebeliğin tanı ve tedavisindeki önemli gelişmelere basamak olmuştur. 1800'lü yılların sonlarında uygulanmaya başlayan salpenjektominin hayat kurtarıcı olduğu gözlenmiş ve maternal mortalite oranları cerrahi tedavi ile %60'lardan, %5'lere çekilmiştir

Cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle birlikte, konservatif tubal cerrahinin ektopik gebelikteki yerini alması,1937 yılında Hope'nin ektopik gebeliğinin tanısında ilk olarak laparoskopiyeye başvurması ve daha sonra gelişen laparoskopik tekniklerle birlikte, laparoskopinin ektopik gebeliğin tanısının yanında tedavisinde de yaygın olarak kullanılması ektopik gebeliğin tanı ve tedavisindeki en önemli gelişmeler olmuştur.(137) Laparoskopideki gelişmelerle birlikte, tanıda altın standart olmasının yanında tedavide de giderek artan oranlarda yaygın bir şekilde kullanılması ektopik gebelikteki postoperatif yaşam standardını yükseltmiştir

Cerrahideki bu gelişmelerle birlikte ektopik gebeliğin erken tanısına yönelik başvurulan yardımcı tanı yöntemlerinde özellikle, serumda kantitatif β HCG ölçümlerinin ,rezolüsyonu yüksek USG cihazlarının ve de doppler USG'un geliştirilmesi ektopik gebeliğin çok erken dönemlerde tespit edilmesine ve konservatif cerrahi tedavinin daha yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur. Artık ektopik gebeliğin tedavisindeki amaç yaşam kurtarmaktan ziyade fertilitenin korunmasına doğru yönelmiştir.

Tanı ve tedavideki yıllardır devam eden gelişmelere rağmen ektopik g gebeliğin insidansı PID sıklığındaki artış, giderek artan anne yaşı ve infertilite tedavisindeki gelişmelere paralel olarak artmıştır. Toplumun bilinçlenmesi, seksüel yollarla geçen hastalıklardan korunma ile birlikte PID sıklığının azaltılması, infertilite tedavisinde fertilitiyi sağlamanın yanında belkide, ektopik gebeliği önlemeye yönelik yeni gelişmeler, ektopik gebeliğin insidansındaki artışı önleyecektir. Kadının toplumdaki statüsü ve çalışan kadın oranı her geçen gün artmaktadır. Bu da evliliklerin ve çocuk sahibi olma yaşının ertelenmesine neden olmaktadır. İleri anne yaşı ile birlikte fertilitenin azalmasına rağmen ektopik gebelik insidansı artmaktadır.

Parazzini, Tozzi ve arkadaşlarının İtalya'da 1989-1991 yılları arasında 120 ektopik gebelik, 209 kontrol grubu vakasında yaptıkları çalışmada abdominal cerrahi hikayesinin (appendektomi, sectio, herhangi bir abdominal cerrahi) ektopik gebelik riskinin 2 kat arttırdığını bulmuşlar(138).

Yaptığımız çalışmada hastaların 4'u daha önce 1 kere sezaryan, 2'si daha önce 2 kere sezaryan, olguların 6'si appendektomide dahil herhangi bir batıoperasyonu geçirmiştir. Hastaların retrospektif olarak istatistiksel verileri çıkarılmış olup kontrol grubu seçilmediği için risk artış oranı hesaplanamamıştır. Ancak hastaların %40'ında daha önce geçirilmiş batın operasyonu saptanmıştır.(Tablo 1).

Stovall ve arkadaşları 1991 yılında 100 hastada MTX tedavisinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Yüz vakadan 50'si laparoskopi ile 50's laparoskopik olmayan algoritmayla tanı almıştır. Tam rezolüsyon 14- 92 gün arasında 96 hastada gerçekleşmiştir. Dört hastada tubal rüptür nedeniyle laparotomi gerekmiş; bir vakada , MTX uygulananın 23. günü gibi geç bir dönemde rüptür meydana gelmiştir. Beş hastada fetal kardiyak aktivite izlenmiştir ve bunların hepsinde tedavi başarılı olmuştur.İleriki takipte HSG uygulanan 58 hastanın 49'unda (%84) ipsilateral tubanın açık olduğu gösterilmiştir.

Linger ve arkadaşları 1995 yılında MTX' ın tek doz sistemik kullanımının etkinliği üzerinde çalışmışlardır. Tüm hastalar seri B HCG titreleri, serum progesteron düzeyleri, transvajinal USG ve D&C gibi laparoskopik olmayan algoritma ile tanı almışlardır. Hemodinamik olarak stabil ve 3.5 cm' i geçmeyen rüptüre olmamış dış gebeliği olan 120 hastaya 50 mg/m²'lik tek doz i.m MTX verilmiştir. 113 hastada (%94.2) ortalama 35.5 günde tam rezolüsyon sağlanmıştır. Başarıyla tedavi edilen hastaların 4'ü(%3.3) 7. günde ikinci bir MTX dozuna ihtiyaç duymuşlardır. İkisinde kardiyak aktivite izlenen 7 hasta(%5.8) cerrahi yaklaşıma gereksinim duymuştur.Tedavi sonrası yapılan HSG , 62 hastanın 51' inde (%82.3) aynı taraflı tubanın açık olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada medikal tedaviden 6 ay sonra 27 oluguda tubal açıklık kontrolü yapıldı. Olguların 18'ine diagnostik laparoskopi ile 9'una HSG ile ipsilateral tubaların açık olup olmadığı araştırıldı. Literatürdeki oranlara benzer şekilde olguların 22'sinin (%81.5) aynı taraflı tuba açık, 5' inin (% 18.5) kapalı bulunmuştur.Tubal pasajı açık olan olgular ile kapalı olan olguların tanı aldıklarındaki serum BHCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(Tablo 6) .Ancak ipsilateral tubal pasajı açık izlenen olguların ortalama B HCG değeri 922 IU/ ml iken, aynı taraf tubal pasajı kapalı olan olgularda ise ortalama BHCG değeri 4354IU/ ml olarak bulunmuştur.Hasta sayısı arttırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunabilir.

Lipscomp ve arkadaşları 2000 yılında genişletilmiş Memphis kohortundaki tek doz MTX ile tedavi edilen hastaları yayınlamışlardır. Bu seride 315 hastanın 287'si (%92.9) MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.Önemli bir nokta bu hastaların %20'sinin bir doz tedaviden fazlasına ihtiyaç duymuş olmalarıdır.Onlar da ektopik kardiyak aktivite olmamak koşuluyla 4cm'e kadarki gebelikleri de dahil etmekle birlikte tedaviyi uygulamada aynı kriterleri kullanmışlardır.

Bu çalışma da ise hastaların 4'ü ne(%13,3) ek doz MTX ihtiyacı olmuşken , olguların26'sı(%86,7) tek doz MTX almıştır. Ek tedavi alan olgular ile almayan olguların BHCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ek doz MTX alımı ile ektopik proçesin büyüklüğü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(Tablo 4).

McCord ML 2002 yılında, ektopik gebeliğin tek doz MTX ile başarılı bir şekilde tedavisiyle ilgili daha ileri bir derleme yayınlamıştır. Bu yayında lojistik regresyon analizleri , tedavi öncesindeki serum BHCG düzeylerinin başarısızlığa etki eden tek faktör olduğunu ortaya koymuştur.Kitlenin büyüklüğü ve hacmi, hematomun hacmi ve pelviste serbest peritoneal sıvının bulunup bulunmamasının tedavinin başarısızlığı açısından önemli risk faktörleri olmadığı belirtilmiştir. .

Bu çalışmada da literatürdeki gibi bulgular saptanmıştır. Olgularımızın 3'ün de(%10) laparotomiye gereksinim duyulmuştur, olguların 27' si(%90) MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Laparotomi ihtiyacı olan olguların BHCG düzeyleri ortalama 3491 iken, laparotomi ihtiyacı olmayan hastaların BHCG düzeyleri 1645'tir.Laparotomi uygulanan olguların BHCG düzeyleri, laparotomi uygulanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(Tablo 5). Laparotomi ile kitle boyutu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır

Hajenius PJ ve arkadaşlarının 1997 yılında yayınladıkları bir çalışmada , ektopik gebeliğin medikal tedavi sonrası tek taraflı tubal açıklık oranı konservatif laparoskopik cerrahi ile karşılaştırılmış. Medikal tedavi sonrası ipsilateral taraftaki tubal açıklık oranı konservatif laparoskopik cerrahi (lineer salpingotomi) ile benzer ve %60-%85 arasında bulunmuştur(139).

Ektopik gebelik iki nedenle önemini korumaktadır. Bunlardan birincisi tanıdaki hatalar hastanın hayatını tehlikeye sokmaktadır. İkincisi ise hastanın gelecekteki fertilitasını etkilemektedir.

Ektopik gebeliğin tanısı ilk önce hastada ektopik gebelikten şüphelenmekle başlar. Dikkatli alınan anamnez, iyi bir pelvik ve fizik muayeneyi takiben başvuru alan yardımcı tanı yöntemleri ve ardından hastanın kliniği ve mevcut imkanlara göre uygulanan tedavi hastanın hayatını kurtaracaktır. Diğer tüpün durumu, ek infertilite problemleri, dokulara saygılı uygun cerrahi teknik ise hastanın gelecekteki fertilitasını belirler. Ektopik gebelik tedavisindeki konservatif cerrahi teknikler ve medikal tedavi hastanın daha sonraki fertilitasını koruma amacına yönelik geliştirilmiştir.

SONUÇ

İnsanlık tarihi kadar eski bir mazisi olan ektopik gebelik, hemen daima fetüsün ölümü ve %10' ları bulan maternal mortalite oranları nedeniyle obstetrik ve jinekolojinin önemli ve ilgi çekici konularından birisi olmayı halen sürdürmektedir.

Bu nedenle ektopik gebelik son 20 yılda gerek tanı ve gerekse tedavi girişimlerinde önemli aşamalar kaydetmiş, maternal mortalite oranları azalmıştır. Mortalite oranlarının azalmasına karşılık ektopik gebelik insidansı PID sıklığındaki artış, giderek artan anne yaşı ve infertilite tedavisindeki gelişmelere paralel olarak artmıştır.

Ektopik gebeliğin teşhisi hastada ektopik gebelikten şüphelenmekle başlar. Dikkatli alınan anamnez, iyi bir pelvik ve fizik muayeneyi takiben baş vurulan yardımcı tanı yöntemleri ve ardından hastanın kliniği ve mevcut imkanlara göre uygulanan tedavi yöntemleri hayat kurtarıcı olmaktadır.

Çalışmaya alınan 30 olguya uygulanan medikal tedavi ile MTX ' ın etkinliği %90 olarak bulunmuştur.Hastaların %13.3'üne ek doz MTX uygulanmıştır,% 10'una laparotomi gerekmiştir.

Laparotomi yapılan hastaların BHCG düzeyleri ,laparotomi uygulanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0.05$). 27 olguya tedaviden 6 ay sonra tubal pasaj kontrolü yapılmıştır, %81,5 oranında ipsilateral tubal pasaj açık olarak izlenmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda da görülmüştür ki; Metotreksat çok yaygın olarak araştırılmıştır ve artık cerrahi tedaviye alternatif yöntemler arasında ilk sıradadır. Medikal tedavi anesteziye, cerrahiye ait morbiditeyi azaltmaktadır. Başarı oranı ve ileride ki üreme performansı cerrahi tedavi yapılanlar ile benzerdir.



KAYNAKLAR

1. Hallatt JG, Ectopic pregnancy, a study of 123 consecutive cases ,Obstet Gynecol, 1975;45 : 542-544.
2. Bouyer J, Coste J ,Job N, Risk factor for ectopic pregnancy ,Am J Epidemiol 2003;157:185-188
3. Chow WH, Daling JR, CatesW Jr, Greenberg RS.Epidemiology of ectopic pregnancy.Epidemiol Rev 1987;9:70-94
4. Sadowsky Y, Pineda J, Collins JL. Serum CA125 levels in women with ectopic and intrauterin pregnancies. Journal of Reproductive Medicine. 1991;.36:877.
5. Butts S, Sammel M, Hummel A , Clinical features of ectopic pregnancy Fertil Steril 2003;80:1340-1344

6. Schoen JA, Nowak RJ, Repeat ectopic pregnancy clinical survey .Obstet Gynecol 1975;45:542-548
7. Levin AA, Schoenbaum SC, Stubblefield PG, Ryan KJ. Ectopic pregnancy and prior induced abortion. Am J Public Health 1982; 72: 253-256
8. Ory SJ, New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. JAMA 1999;94:583-587
9. John D. Thompson MD. Ectopic Pregnancy. Operative Gynecology Te Linde's 2005;18:474-476
10. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy .Obstet Gynecol 1994;84:294-297
11. Kişnişçi H.Gökşin E, Durukan T. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ektopik gebelik :1996;1:1407-1423
12. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK, Surveillance for ectopic pregnancy, MMWR CDC Surveill Summ1993;73: 42-45
13. Stovall TG, Ling FW, Buster JE, Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy, Fertil Steril1989; 51:435-438
14. Carson SA, Buster JE, Ectopic pregnancy, New Engl J Med 1993;329:1174-1175
15. Center for Disease Control and Prevention , Ectopic pregnancy US, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:46-48
16. Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE, improved sensitivitiy and specificity of a single measurement of serum progesteron over serial quantitavite beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy, Hum Reprod 1992;7:723-725

17. Diquelou JY, Pia P, TesquierL, et al. The role of Chlamydia trachomatis in the infectious etiology of extra uterin pregnancy. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1988; 17:325-332
18. Sandvei R, Bergsjo P. Repeat ectopic pregnancy a twenty year hospital survey .Obstet Gynecol 1987 ;66:35-38
19. Chi IC, Potts M. Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience. Obstet Gynecol Surv 1986;65:7-19
20. DeStafano F, Peterson HB. Risk of ectopic pregnancy following tubal sterilization. Obstet Gynecol 1982; 60:326-30
21. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, et al.Ectopic pregnancy a new surgical epidemic. Obstet Gynecol 1983;61:698-701
22. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy.Clin Obstet Gynecol 1987;30:164-172
23. Persaud V. Etiology of tubal ectopic pregnancy: radiologic and pathologic studies.Obstet Gynecol 1970;36:257-263
24. Richardson DA, Evans MI, Talerman A, et al. Segmental absence of the mid-portion of the fallopian tube. Fertil Steril 1982;37:577-579
25. Westrom L, Bengtsson PH, . Incidence, trends, and risk of Ectopic Pregnancy in a population of women. Br Med1981; 282: 15-23
26. James R, Philip J, Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility Obstetric and Gynecolog.:1994;166:187-189
27. Chow WH, Daling JR, Cates W Jr, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. Epidemiol Rew 1987;9:70-94

28. Coste J, Job Spira N, Fernandez H, et al. Risk factor for ectopic pregnancy: a case control study france with special focus on infectious factors. *Am J Epidemiol* 1991;133:839-849
29. Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, et al. The association between chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: case control study *JAMA* 1990;263:3164-3167
30. Ory HW. The women health study. Ectopic pregnancy and intrauterin devices: new prespectives. *Obstet Gynecol* 1981;57:137-144
31. Brown DL, Barnhart KT. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil* 1985;32:131-143
32. Sivin I. Dose-and age-depended ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 178:291-298
33. Vessey M, Meisler L, Flavel R. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Obstet Gynecol* 1979;86:548 -556
34. Chow WH, Daling JR, Cates W Jr, Greenberg RS. IUD use and subsequent tubal ectopic pregnancy. *Am J Public Health* 1986;76:536-539
35. Franks AL, Beral V, Cates W Jr, Houge CJR. Contraception and ectopic pregnancy risk *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1120-1123
36. Rantakyla P, Ylostalo P, Jrvien PA. Ectopic pregnancy and use of intrauterin device and low dose progestogen contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:61-62
37. Sivin I. Dose-and age-depended ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78:291-298

38. Trussell J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of literature. *Stud Fam Plann* 1987;18:237-283
39. Cheng MC, Wong YM, Rochat RW. Sterilization failures in Singapore: an examination of ligation techniques and failure rates. *Stud Fam Plan* 1977;8:109-115
40. DeStafano F, Peterson HB. Risk of ectopic pregnancy following tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1982; 60:326-330
41. McCausland A. High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failures: incidence and etiology. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:97-101
42. Lennox CE, Mills JA, James GB. Reversal of female sterilization: a comparative study. *Contraception* 1987 ; 35:19-27
43. Hulka JF, Hamle J. Sterilization reversal: Results of 101 attempts. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159 :767-774
44. Marchbanks PA, Annegers JF. Risk factors for ectopic pregnancy : a population-based study. *JAMA* 1988;259:1823-1827
45. Ni H, Daling JR Previous abdominal surgery and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75:919-922
46. Kemper T, Trimpos B. Etiological factors in tubal infertility *Fertil Steril* 1982;37:384-388
47. Weinstein D, Polishuk WZ. The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:417-418
48. Lavy G, DeCherney AH. The hormonal basis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:217-224

49. Stabile I. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and management, Cambridge University Pres, NY,1996;13:345-349
50. Cole LA,Phantom HCG and phantom choriocarcinoma.Gynecol Oncol 1998;71:325-329
51. Gemzell L, Guillame J. Ectopic pregnancy following treatment with human menopausal gonadotropins. Am J Obstet Gynecol,1982;143:761-762
52. OelsnerG, Blankstein J, Serr DSC, Mashiach S.The role of gonadotropin in the etiology of ectopic pregnancy.Fertil Steril1989;52:514-516
53. Nazari A,Askari H, Check JH.Embryo transfer tecniques as a cause of ectopic pregnancy in vitro fertilization.Ferti Steril 1993,60:919-921
54. Shoupe D, Mishell DR. Norplant subdermal imlant system for long time contraception. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1286-1292
55. Burkman RT, Masom KJ, Gold EB. Ectopic pregnancy and prior induced abortion .Contraception1988;37:21-27
56. Kalandidi A,Doulgerakis M, MariaB et al.Induced abortion, contraceptive practices, and tobacco smoking a risk factor for ectopic pregnancy in athens,. Br J Obstet Gynecol1991;98:207-213
57. Coste J, Job Spira N, Fernandez H.increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking.Am J Public Health 1991;81:199-201
58. Westrom L, Bengtsson LPH, P.A.: Incidence, trends, and risk of Ectopic Pregnancy in a population of women. Br Med 1981;282:15-18

59. Handler A, Davis F, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health* 1989;79:1239-1242
60. Niles JH, Clark JFJ. Pathogenesis of tubal pregnancy. *Am Obstet Gynecol* 1989;105:1230-1234
61. Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:939-943
62. Dietl J, Bucholz F, Kinnler PA. Histopathologic study of tubal pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 27:385-388
63. Kurman RJ, Main CS. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Placenta* 1984;5:349-69
64. James R, Philip J, Diasa et al. *Obstetric and Gynecology*. 1994;187:16-23
65. M.L. Pernoll: in *Obstetrics and gynecology: Ectopic Pregnancy Current Therapy*, 1990;83:133-145
66. Burgoyne PS, Holland K. Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy: estimation from induced and spontaneous abortion data. *Hum Reprod* 1991;6:555-556
67. Taylor PN, Padula C, Goldsmith PC. Pitfall in the diagnosis of ectopic pregnancy: immunocytochemical evaluation in a patient with false negative serum beta HCG levels. *Obstet Gynecol* 1988;71:1035-143
68. Maccato ML, Estrada R, Faro S. Ectopic pregnancy with undetectable serum and urine beta HCG level and detection of beta HCG in the ectopic trophoblast by immunocytochemical evaluation. *Obste Gynecol* 1993;81:878-879

69. Kadar N ,Caldwell BV, Romero R, A method of screening for ectopic pregnancy and its indications, *Obstet Gynecol* 1981;58:162
70. Kadar N ,Romero R, Observations on the lon human chorionic gonadotropin time relationship in early pregnancy and its pratical implications, *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:73-74
71. Cartwright PS, Moore RA, Dao AH, Seru beta HCG level relate poorly with the size of a tubal pregnancy.*Fertil Steril* 1987;57:302-310
72. Newton J: Ectopic Pregnancy. Recent advences in diagnosis, clinical management, and conservative surgery. *Curr opinion in Obstet Gynecol* 1989;216:211-212
73. Leon Speroff, Robert H, Nathan G:Transvaginal sonography in the first trimester,*Clinical gynecology endocrinology and infertility*.1994; 32:947-967
74. James R, Philip J, Diasa S,et al.Extrauterine findings of ectopic pregnancy at transvaginal sonography *Obstetric and Gynecolog*.1994;118:133-140
75. Gabrielli S, Romero R, Pilu G,Bovicelli L, Accuracy of transvajinal ultrasound and serum HCG in the diagnosis of ectopic pregnancy,*Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;92:110-112
76. Bree RL, Edwards M, Bhom M, Mandelson EB, Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy correlation with HCG level,*Am J O Roentgenol*1989; 153:75-76
77. Chambers S, Muir B, Haddad N, Ultrasound evaluation of ectopic pregnancy including correlation with HCG levels,*Br J Radiol* 1990;63:246-248

78. Emerson DS, Cartier MS, Gray LA, Diagnosis efficacy of endovaginal color dopplerflow imaging in an ectopic pregnancy screening program, *Radiology*, 1992; 183:413
79. Lindhal B, Ahlgren M, identification of chorion villi in abortion specimens, *Obste Gynecol* 1986; 67:79
80. Limbscomb GH, Stovall TG, Non surgical treatment of ectopic pregnancy, *New Engl J Med* 2000 ;343:1325-1332
81. Spandorfer SD, Menzin AW, Pfeiffer SM , Efficacy of frozen section evaluation of endometrial curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:603-605
82. Kurman RJ Main CS, Intermediate trophoblast a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features, *Plasenta* 1984;5:349-69
83. Garcia AJ, Aubet JM. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1987;48:395-400
84. Sauer MV: Culdocentesis and curettage in the diagnosis of ectopic pregnancy *New York, Emerg Med* 1993;18: 179-192
85. Dart R, McLean SA, Isolated fluid in the cul-de-sac : how well dose it predict ectopic pregnancy ,*Am J Emerg Med* 2000; 20:1-4
86. Milwidsky A, Adion A, Segal S, beta HCG and progesteron levels in ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50:145-147
87. Radwanska E, Frankenberg J, Plasma progesteron levels in normal and abnormal early human pregnancy, *Fertil Steril* 1988:30:398-402

88. Stovall TG, Bruster JE, Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesteron Am J Obstet Gynecol 1989;160:1425-1431
89. Cowan BD, Vandermolten DT, Long CA, Predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1729-34
90. Guillaume J, Benjamin F, Tores W, serum estradiol as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy, Obstet Gynecol 1990;76: 126-129
91. Lavie O, Beller U, Diamant YZ, Maternal serum creatin kinase a possible predictor of tubal pregnancy. Obstet Gynecol 1993;169: 149-150
92. Witt BR, Wolg GC, Johnston PD, Relaxin , CA125, progesteron, estradiol, and HCG as predictor of outcome in threatened and non threatened pregnancies. Fertil Steril 1990;53:1029-1056
93. Bell RJ, Eddie LW, Lester AW, Wood EC, Relaksin in human pregnancy serum measured with an homologous radioimmunoassay. Obstet Gynecol 1987;69 :585-589
94. Meunier K, Mignot TM, Maria B, Cedard L. Predictive volue of the active renin assay fort he diagnosis of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1991;55:432-435
95. Grosskinskiy CM, Hage ML, Tyrey L, Hughes CL. HCG, progesteron, AFP, and estradiol in the identification ph ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1993;81:705-709
96. Theron GB, Shepherd EGS, CRP levels in ectopic pregnancy , pelvic infection and carcinoma of the cervix. Med J 1986;69:681-682
97. Sadovsky Y, Pineda J, Collins JL, Serum CA 125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies. J Reprod Med 1991;36:875-878

98. Stovall TG, Kellerman AL. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med* 1990;19:1098-1103
99. M.L.Pernoll: in *Obstetrics and gynecology: Ectopic Pregnancy Current Therapy*, 1990;3:370-371
100. James R, Philip J , Mack LA ,et al. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy, *Obstetric and Gynecolog.*1994;16:187-196
101. Garcia AJ, Aubet JM. Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1987;48:395-400
102. Makinen JI, Kivijarvi AK. Success of non-surgical management of ectopic pregnancy, *Lancet* 1990;335:1099-1113
103. Seifer DB, Gutmann JN, Doyle MB. Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:1121-1125
104. Cartwright PS. Peritoneal trophoblastic implants after surgical management of tubal pregnancy. *J Reprod Med* 1991;36:523-524
105. Vermesh M, Silva PD, Sauer MV. Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating Beta- human chorionic gonadotropin and progesterone, and management options. *Fertil Steril* 1988;50:584-588
106. Foulot H, Chapron C, Morice Ph. Failure of laparoscopic treatment for peritoneal trophoblastic implants. *Hum Reprod* 1994;9:92-93
107. Higgins KA, Schwartz MB. Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with MTX. *Fertil Steril* 1986;45:427-428

108. Bengtsson G, Bryman I, Thorburn J Low dose oral MTX as secondline therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:589-591
109. Cole T, Corlett RC. Chronic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;59:63-8
110. Rogers WF, Shaub M Chronic ectopic pregnancy: ultrasonic diagnosis *J Clin Ultrasound* 1977;5:257-260
111. Parente JT, Ou CS, Levy J, et al. Cervical pregnancy analysis, *Obstet Gynecol* 1983;62:79-82
112. Peleg D, Bar Have J . Early diagnosis and succesful non surgical treatment of viable combined intrauterin and cervical pregnancy. *Fertil Steril*;1994; 62:402-408
113. Kadar N, Caldwell B.U. A method of screening for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58:162-163
114. Pasic R, Wolfe WM. Laparoscopic diagnosis and treatment of interstitial ectopic pregnancy: a case report *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 587-588
115. Vierhout ME, Wallenburg HCS. Intraligamentary pregnancy resulting in a live ifnan. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ;152:878-879
116. Olsen ME. Bilateral twin ectopic gestations with intraligamentous and interstitial components: a case repot. *J Reprod Med* 1994;39:118-120
117. Adair CD, Benrubi GI. Bilateral tubal ectopic pregnancies after bilateral partial salpengectomy: a case report. *J. Reprod Med* 1994;39:131-133

118. Jackson P, Barrowclough IW, France JT. A successful pregnancy following total hysterectomy. *Br J Obstet Gynecol* 1983;140:67-71
119. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review *Am J Obstet Gynecol* 1983;146: 323-330
120. Nehra PC, Loginsky SJ . Pregnancy after vaginal hysterectomy *Obstet Gynecol* 1984;64:735-737
121. Leon Speroff, Robert H, Nathan G., Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy, *Clinical gynecology endocrinology and infertility*.1994; 32:947-967
122. Stovall TG, Ling F. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy *Fertil Steril*1992; 57:456-458
123. Oyer R, Tarakjian D, Lev A, Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril*1998;88:321-330
124. Ory SJ, Sand PK, Tamura RK, Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate, *Am J Obstet Gynecol*1986; 154:1299-1234
125. Sauer MV, Gorrill MJ, Buster JE, Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy, *Fertil Steril*1987; 48:752-755
126. Glock JL, Jhonson JV, Brumsted JR, Efficay and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy, *Fertil Steril* 1994;62:716-718
127. Stoval TG, Ling F. Single dose MTX for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-758

128. Parker J, Thompson D: Persistent ectopic pregnancy after conservation management successful treatment with single-dose intramuscular MTX *Obstet Gynecol.* 1994;34:99-102
129. Motta GL, Rullin MC. Lack of resolution of ectopic pregnancy by intratubal injection of MTX. *Fertil Steril* 1992;57:685-687
130. Leach RE, Ory SJ, Management of ectopic pregnancy *Am Fam Physician* 1990 ; 41:1215-1222
131. Yao M, Tulandi T, Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1997;67:421-433
132. Diamond M.P. Surgical techniques for the management of ectopic pregnancy *Obstet Gynecol* 1980;30:411-412
133. Vermesh M., Silva PD. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:400-404
134. Hill GA, Sears JH Laparoscopic management of interstitial pregnancy. *J Gynecol Surg* 1989;5:209-212
135. Lecuru F, Robin F Direct cost of single dose MTX for unruptured ectopic pregnancy Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2000;88:1-6
136. Michaels S, Aravantinos D. Pelvic surgery, reproductive factors and risk of ectopic pregnancy: a case controlled study. *Int J Gynecol Obstet* 1992 ;38:101-105
137. Diamond MP, DeCherny AH. Ectopic pregnancy. *WB Saunders*, 1991;163:780-804

138. Parazzini F, Tozzi L Risk factors for ectopic pregnancy : an Italian case-control study. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80:821-826
139. Hajenius PJ, Ankum WB, Hemrika DJ, Lammes FB, Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy, *Lancet*1997; 350:774-776



TC.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DR. NEVAL YAMAN GÖRÜK'e ait EKTOPIK GEBELİKLERDE
METOTREKSAT İLE TEDAVİ SONUÇLARI VE TUBAL PASAJ KONTROLÜ
adlı çalışma, jürimiz tarafından oybirliği ile Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.



Başhekim:

Tarih:

İmza:

Klinik Şefi:

İmza:

Üye:

İmza

Üye:

İmza