



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**EKTOPIK GEBELİKLERDE CERRAHİ VE MEDİKAL TEDAVİ SONRASI
FERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.ABDURRAHİM KESKİN

TEMMUZ - 2015





T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**EKTOPIK GEBELİKLERDE CERRAHİ VE MEDİKAL TEDAVİ SONRASI
FERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.ABDURRAHİM KESKİN

TEMMUZ - 2015





T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

EKTOPIK GEBELİKLERDE MEDİKAL VE CERRAHİ TEDAVİ

SONRASI FERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.ABDURRAHİM KESKİN

DANIŞMAN

Prof.Dr. ORHAN ÜNAL

TEMMUZ-2015

ONAY

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde ve Prof.Dr.Orhan Ünal danışmanlığında Araştırma Görevlisi Dr.Abdurrahim Keskin tarafından tez başlığı “Ektopik Gebeliklerde Cerrahi ve Medikal Tedavi Sonrası Fertilitenin Değerlendirilmesi” olarak teslim edilen bu tezin savunma sınavı/..../..... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “ Yüksek Lisans/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....

Enstitü Müdürü

BEYAN

“Ektopik Gebeliklerde Cerrahi ve Medikal Tedavi Sonrası Fertilitenin Değerlendirilmesi” başlıklı tez araştırması T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 17/07/2014 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

..../..../.....

Dr. Abdurrahim KESKİN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Orhan Ünal başta olmak üzere bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr.Selçuk Özden ve Prof.Dr.Arif Serhan Cevrioğlu'na, tezimin son halini almasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Nermin Akdemir'e ve Yrd.Doç.Dr.Mehmet Sühha Bostancı'ya,

Verilerimin analizini dikkatle değerlendiren Aile Hekimliği ve Halk Sağlığı ABD başkanı Doç.Dr.Hasan Çetin Ekerbiçer'e,

Verilerimin girişinde ve analiz aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm arkadaşım Halk Sağlığı ABD Araştırma Görevlisi Dr. Nazan Bedir'e,

Birlikte çalıştığım tüm uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşirelerine ve personellerine,

Beni büyütüp emek veren ve her zaman destek olan çok değerli aileme,

Her zaman yanımda olan, zorluk ve mutluluklarımı paylaşan sevgili eşime ve canım kızıma

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr.Abdurrahim KESKİN

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	I
BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	İV
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Ektopik gebeliğin tanımı.....	3
2.2.Tarihçesi	4
2.3.Epidemiyoloji.....	6
2.4.Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	7
2.4.1.Tubal Faktörler.....	9
2.4.2.Pelvik Enfeksiyon.....	10
2.4.3.Kontraseptif Kullanımı.....	11
2.4.4.Sterilizasyon.....	12
2.4.5.Geçirilmiş Abdominal Cerrahi.....	13
2.4.6.İnfertilite.....	13
2.4.7.Geçirilmiş Abortuslar.....	14
2.4.8.Yaşam Tarzı.....	15
2.5.implantasyon Bölgelerinin Sınıflaması.....	16
2.6.Ektopik Gebelik Tipleri.....	17
2.6.1. Spontan Rezolüsyon	17
2.6.2. Persiste Ektopik Gebelik.....	17
2.6.3. Kronik Ektopik Gebelik.....	18
2.7. Nontubal Ektopik Gebelik Şekilleri.....	19

2.7.1. Abdominal Gebelik.....	19
2.7.2. Servikal Gebelik.....	20
2.7.3. Ovarian Gebelik	21
2.7.4. İnterstisyel Gebelik	21
2.7.5. İntraligamentöz Gebelik	22
2.7.6. Multipl Ektopik Gebelikler.....	22
2.7.7. Heterotopik Gebelik	22
2.7.8. Histerektomiden Sonra Gebelik	23
2.8.Ektopik Gebeliklerde Patoloji.....	24
2.9.Gebeliğin Akıbeti.....	26
2.10.Belirti ve Bulgular.....	28
2.11.Tanı Yöntemleri.....	31
2.11.1. Anamnez	31
2.11.2. Fizik Muayene	31
2.11.3. Jinekolojik Muayene	31
2.11.4. Serum β -hCG Konsantrasyonu	32
2.11.5. Ultrasonografi	33
2.11.6. Dilatasyon & Küretaj(D&C)	35
2.11.7. Kuldosentez	36
2.11.8. Progesteron Ölçümü	36
2.11.9. Östradiol	37
2.11.10. Kreatinin Kinaz	37
2.11.11. Pregnancy-Assosiated Plazma Protein C (PAPP-C)	37
2.11.12. Relaksin ve Renin	38
2.11.13. Alfa-Fetoprotein (AFP)	38
2.11.14. C-Reaktif Protein (CRP).....	38
2.11.15. Ca-125	38
2.11.16. Laparoskopi	39
2.12.Ayırıcı Tanı	40
2.12.1. Salpenjit	40

2.12.2. Corpus Luteum Kisti	40
2.12.3. Akut Apandisit	40
2.12.4. Abortus	40
2.12.5. Anormal İntrauterin	41
2.13.Tedavi.....	42
2.13.1. İzleme Tedavisi	42
2.13.2. Medikal Tedavi	43
2.13.3. Cerrahi Tedavi	44
2.14.Reprodüktif Sonuç.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
4. BULGULAR	55
5.TARTIŞMA.....	70
6.SONUÇ.....	81
7. ÖZET.....	83
KAYNAKLAR.....	89

SİMGE VE KISALTMALAR

MS : Milattan sonra

RIA : Rahim içi araç

DES: Dietilstilbesterol

IUI : İntra uterin inseminasyon

OKS : Oral kontraseptif

KCL : Potasyum klorür

HSG : Histerosalpingografi

MTX : Methotreksat

HCG: Human koryonik gonadotropin

D&C: Dilatasyon küretaj

BTL: Bilateral tüp ligasyonu

PID: Pelvik inflamatuvar hastalık

USG: Ultrasonografi

IVF: İn vitro fertilizasyon

KOK:Kombine Oral Kontraseptif

TL: Tubal Ligasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Grupların yaş dağılımı	56
Şekil 2: Gruplar arası geçirilmiş abdominal cerrahi dağılımı	57
Şekil 3: Gruplar arası sigara kullanımının dağılımı	58
Şekil 4: Gruplar arası PID dağılımı	59
Şekil 5: Gruplar arası D&C öyküsü dağılımı	60
Şekil 6: Gruplar arası RİA öyküsü dağılımı	61
Şekil 7: Grupların KOK kullanım öyküsü dağılımı	62
Şekil 8: Tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarının gruplar arası dağılımı	63
Şekil 9: Tedavi sonrası gruplar arası 24 aylık fertilitte dağılımı	66
Şekil 10: Tedavi sonrası 24 aylık fertilitte takibinde meydana gelen gebeliklerin 6 aylık periyotlarla dağılımı.....	69

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Grupların yaş ortalamaları	56
Tablo 2: Grupların geçirilmiş abdominal cerrahi operasyon dağılımı	57
Tablo 3: Grupların sigara kullanımının dağılımı	58
Tablo 4: Gruplar arası geçirilmiş PID öyküsü dağılımı	59
Tablo 5: Gruplar arası geçirilmiş D&C öyküsü dağılımı	60
Tablo 6: Gruplar arası RİA öyküsü dağılımı	61
Tablo 7: Grupların KOK kullanım öyküsü dağılımı	62
Tablo 8: Tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarının gruplar arası dağılımı	63
Tablo 9: Tedavi sonrası gruplar arası 24 aylık fertilitte dağılımı	64
Tablo 10: Tedavi sonrası 24 aylık fertilitte takibinde meydana gelen gebeliklerin 6 aylık periyotlarla dağılımı	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, fertilize olmuş ovumun uterus dışında implante olmasıdır.

Gebelik ürününün bozukluğu, maternal hormonal değişiklikler, pelvik enfeksiyonlar, rahim içi araç kullanımı, geçirilmiş abortuslar, tubal faktörler ektopik gebelik etyolojisinde rol oynamaktadır.

İnfertilite tedavisi nedeniyle yapılan cerrahi girişimler, rahim içi araç kullanımının artması, pelvik enfeksiyon sıklığında artış son yıllarda ektopik gebelik sıklığında artışa neden olduğu gözlenmektedir (Hallatt 1975). Ayrıca tubal rekonstrüktif cerrahiler, yardımcı üreme teknikleri, human koryonik gonadotropin (β -hCG) ölçümleri, transvajinal ultrasonografi(USG) ve laparoskopinin yaygın kullanımı ile erken ve kesin tanı olanaklarının artmış olması son yıllarda artan ektopik gebelik nedenlerindedir (Chow et all, 1987).

Ektopik gebeliğin kesin tanısı patoloji ile konulmaktadır. Bununla beraber ektopik gebeliğin tanısında gerek fizik ve gerek jinekolojik muayene, gerek ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri ve serum β -hCG değerleri, kuldosentez, D&C ve laparoskopi gibi girişimsel yöntemlerden faydalanılmaktadır (Sadowsky et all, 1991).

Ektopik gebelikte tedavi hastanın klinik durumu, fertilitesi, gebelik lokalizasyonu ve boyutu, tedavi edilen hastane kliniğinin imkanlarına göre belirlenir. Bu yöntemler kısaca medikal, cerrahi, sadece izlem şeklinde özetlenebilir (Butts et all, 2003).

Çalışmamızda ektopik gebelik nedeniyle tedavi gören hastalar uygulanan tedavi protokollerine göre gruplandırıldı. Gruplar tek doz methotrexate(MTX) uygulanan grup, multiple doz MTX uygulanan grup, salpingostomi uygulanan grup, salpenjektomi uygulanan grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bu dört grubun tedavi sonrası 3 aylık periyotlarla olmak üzere toplam 2 yıllık fertilitate takibi yapıldı. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EKTOPIK GEBELİK TANIMI

Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterus dışına yerleşmesidir. Uterus dışına yerleşen fertilize ovumun en sık yerleşim yeri fallop tüpleridir. Daha nadir olarak abdominal, servikal, ovarian, interstisyel, intraligamentöz, heterotopik, multipl ektopik gebeliklere rastlanır (Ory 1999).

Ektopik gebelik yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Ancak erken tanı modern yöntemlerle daha kolay ortaya konulmaktadır. Erken tanı mortalite ve morbiditeyi azaltan en önemli faktördür.

Ektopik gebelik deyimi Yunanca'da "EC-TOPUS" kelimesinden gelmekte olup "yerini değiştirmiş", "başka yerde bulunmak" anlamına gelmektedir (Howard 1985, JohnandThompson 2005).

2.2. TARİHÇE

Ektopik gebelikle ilgili ilk vaka MS 963 yılında yaşayan Arap alimi Albucasis (Eb'ul Kasım el Zehravi) tarafından kaydedilmiştir (Kışnişçi ve ark, 1996). Ancak bilimsel olarak insan varlığının ortaya çıkmasıyla beraber ektopik gebeliklerde ortaya çıkmıştır. Orta çağda, gebeliği oluşturan ilişki sırasında kadının duyduğu korku ve şaşırma gibi duygular nedeniyle gebeliğin uterus dışına yerleştiği düşünülmektedir (Kışnişçi ve ark. 1996). Ektopik gebelik ilk kez 1693 yılında Paris'te ölen bir kadının otopsisinde Busiere tarafından gösterilmiştir (Howard 1985, JohnandThompson 2005).

Dış gebelik kavramı ilk kez 1731 yılında Gifford tarafından İngiltere'de yapılmıştır (JohnandThompson 2005). 1800'lü yıllara kadar ektopik gebelik tedavisi nonopertatif olması nedeniyle mortalite oranları % 60 gibi çok yüksekti. Ektopik gebeliğin ilk başarılı operasyonu, Amerika'da 1759 yılında yapılmıştır (Goldstein 1994). Parry ve Lea 1876 yılında ektopik gebelikteki yüksek mortalite oranlarını ortaya koymuştur. Lavson Tait 1883 yılında rüptüre tubal gebelikte salpenjektomi tedavisinin, hayat kurtarıcı bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur. Schauta 1891 yılında cerrahi tedavi ile mortalitenin %66'dan, %5,7'ye düşeceğini açıklamıştır. Schuman'ın 1921 yılında yaptığı çalışmada salpenjektomi ile tedavi edilen kadınların %47,8'inde gebelik oluşmuş, ancak bunların %12,5'inde tekrar ektopik gebelik gözlenmiştir (JohnandThompson 2005). 1941 yılında Caffer 10 hastaya konservatif tuboplasti uygulamış, bunların 4'ünde intrauterin, birinde tekrar ektopik gebelik oluşmuştur.

Linner salpingostomi ilk kez 1953 yılında Stronone tarafından unrüptüre tubal gebelikte konservatif yaklaşım olarak tarif edilmiştir (Goldstein 1994). Son yıllarda ektopik gebeliğin erken tanı imkanlarının ve endoskopik cerrahinin gelişmesi ile konservatif cerrahi tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Son çeyrek yüzyılda ektojik gebeliğe bağlı ölüm riski % 90 azalmasına rağmen ektojik gebelik sayısı artmıştır. Center for Disease Control ilk olarak 1970 yıllarında Amerika'da ki ektojik gebelik oranlarının 1970 yılı ve (4.5/1000 gebelik) 1989 yılları arasında (16/1000) yaklaşık 4 kat arttığını bildirmiştir (Goldner et al, 1993). Ektojik gebeliğin görülme sıklığının artmasında tanı olanaklarının artmasının yanı sıra, risk faktörlerinin artmasında önemli rol oynamıştır.

Seksüel geçişli hastalık riskinde artış,yardımcı üreme teknikleri,ovulasyon indüksiyonu,tubal cerrahiler,ektojik gebelik insidansının arttığını düşündürmektedir (Stovall et all, 1992). National Hospital Discharge Survey ve National Hospital Ambulatory Medical Care Survey birimleri bir araya gelerek tahmini ektojik gebelik insidansının 19.7/1000 gebelik olduğunu bildirdiler (CDCP 1995).

Ektojik gebelik insidansı yaşla birlikte giderek artar ve 15- 24 yaş arası kadınlara göre 35-44 yaş arası risk 3-4 kat daha fazladır (Stovall et all, 1992).

Bir ektojik gebelikten sonra , takip eden gebelikteki ektojik gebelik riski 7- 13 kat artar (Diquelou et all. 1988). Bir sonraki gebeliğin intrauterin olma şansı %50-80, tubal gebelik olma şansı %10-25'dir, kalan hastalar infertil olacaklardır (Sandvei et all, 1987).

ABD'de 1987'de ektojik gebelik maternal ölüm sebepleri arasında 2.sırada, anne ölümlerinin %12'sini oluşturmaktadır. Ektojik gebelikten ölüm oranı 7 kez azalmış, olgu sayısı 4 kez artmıştır (Newton 1989).

İngiltere'de son 10 yılda görülme sıklığı 1,4 kat, mortalite sıklığı 0,7-1,7 kat artmıştır. Buna göre maternal ölümlerin %10'undan sorumludur (Newton 1989).

2.4. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1. Tubal Faktörler

2.4.1. Tubal hasar:

2.4.1.1. Cerrahi: İnkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi

2.4.1.2. Enfeksiyon

2.4.1.3. Enflamasyon

2.4.2. Konjenital tuba anomalileri

2.4.2.1. Aşırı kıvrımlı tuba

2.4.2.2. Hipoplazik tuba

2.4.2.3. Divertikül

2.4.2.4. Aksesuar ostium

2.4.3. Geçirilmiş pelvik operasyon ve girişimler

2.4.4. Önceden geçirilmiş ektopik gebelik operasyonu

2.4.5. İnfertilite

2.4.6. Geçirilmiş abortuslar ve D&C'ler

2.4.7. Endometriozis

2.4.8. Maternal yaş(35-44)

2.4.9. Maternal ırk

2.4.10. Geçirilmiş PID

2.4.11. Hormonal faktörler

2.4.11.1. RIA

2.4.11.2. Progesteron içeren intrauterin araçlar

2.4.11.3. Kombine oral kontraseptifler

2.4.11.4. Sadece progesteron içeren haplar

2.4.12. Sigara

kullanımı

2.4.13. Zigot anomalileri

2.4.13.1. Zona pellusida anomalileri

2.4.13.2. Sperm anomalisi

2.4.14. Endokrin bozukluklar

2.4.14.1. Luteal faz defetleri

2.4.14.2. Geç ovulasyon

2.4.15. İntrauterin DES'e maruz kalma

2.4.1. Tubal Faktörler

Tubal hasar; enflamasyon, enfeksiyon, ve cerrahi sonucunda gelişir. Enfeksiyon ve enflamasyonlarda tam tubal tıkanıklık yapmadan hasara yol açabilir (ChiandPotts 1986). Tam blokaj; salpenjit, inkomplet tubal ligasyon, tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi veya konjenital orta segment tubal atrezisi sonucu gelişebilir (DeStafanoandPeterson 1982). Tüp veya fimbriyanın mukozal kısmının hasarı tüm tubal gebeliklerin yaklaşık yarısından sorumludur (Weinstein et al, 1982). Ayrıca tubal divertikül blastosistin yakalanması veya taşınmasındaki problemlere neden olabilir (PulkinenandTalo 1987).

Fallop tüplerindeki propulsif aktiviteden myoelektriksel aktivite sorumludur (PulkinenandTalo 1987). Sperm ve ovumun birbirlerine yaklaşma hareketlerini bu aktivite kolaylaştırır ve zigotun uterus boşluğuna doğru sevk edilmesini sağlar. Östrojen düz kas aktivitesini artırıcı ve progesteronun kas tonusunu azaltıcı etkisi göz önünde bulundurulduğunda reproduktif çağın son çeyreğinde bahsedilen myometrial aktivitenin giderek azaldığını ve bu nedenle bu dönemde ektopik gebelik insidansının arttığı neden sonuç ilişkisi olarak ortaya konulmaktadır (Persaud 1970).

Tubal ligasyon ve obstrüksiyonu düzeltmek için gerçekleştirilen rekonstrüktif cerrahi sonrasında ektopik gebelik izlenebilmektedir (Kışnişçi 1996). Salpingostomi sonrası %7-27, tubal reanostomoz sonrası %3-17 oranında ektopik gebelik bildirilmiştir (Levy et al, 1987).

Elektif tubal sterilizasyondan sonra oluşan gebeliklerin %16'sı ektopik gebelik olarak saptanmıştır. Elektrokoterizasyon kullanıldığı tekniklerde risk en fazladır. Oluşan gebeliklerin %50'sinin ektopik gebelik olduğu düşünülmektedir. Halka ve klips kullanıldığında ise bu oran %10'a düşmektedir (JohnandThompson 2005).

2.4.2. Pelvik Enfeksiyon

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) tüplerde hasara neden olarak ve obstrüksiyona neden olarak ektopik gebelik riskini artırdığı kanıtlanmıştır (Richardson et al, 1982). Anamnez veya cerrahi olarak elde edilmiş, histolojik bulgulara göre en sık görülen hazırlayıcı faktörün, geçirilmiş pelvik iltihabi hastalık olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda, salpenjit anamnezi olan kadınlarda ektopik gebelik riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir (Speroff et all, 1994). Enfeksiyon sonrası mukoza devamlılığının kaybolmasıyla, fertilize ovumun ilerleyişi bozulur.

Klamidya, tubal hasar ve bu nedenle tubal gebeliğe neden olan önemli bir patojendir. Klamidya nedenli salpenjit vakaları genellikle ağrı semptomu vermediklerinden bu vakalar teşhis edilmemiş ve dolayısıyla tedavi edilmemiş olabilir. Tubal gebeliği olan hastaların %7- 30'undan klamidya kültüre edilmiştir (Chow et al, 1987). Yine klamidya için yapılan serolojik testlerde klamidya enfeksiyonu ile tubal gebelik arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Coste et al, 1991). Anti-klamidya trakomatis titresi > 1:64 olan kadınlarda titresi negatif bulunanlara göre konsepsiyonun tubal olma olasılığı 3 kat daha fazla bulunmuştur (Chow et al, 1990).

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 (WestromandBengtsson 1981). Enfeksiyondan sonraki ilk gebeliğe kadar takip edilen 1204 hasta ile 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 (JamesandPhilip 1994).

Pelvik tüberküloz tedavisini izleyen gebeliklerin %66'sını ektopik gebelik oluşturmaktadır (JonesandSeegar 1985).

2.4.3. Kontraseptif Kullanımı

Tüm kontraseptif yöntemler gebeliklerin oluşumunu önledikleri için ektopik gebelikleri de önlerler. Bakır içeren rahim içi araçlar (RİA) için de bu geçerlidir. İnert RİA'lar intrauterin ve extrauterin gebeliklerin her ikisini birden önlerler (Ory 1981). 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 (BrownandBarnhart 1985).

Bakırlı RİA kullanırken meydana gelen gebeliklerin % 4'ü ektopik gebeliktir. Progesteronlu RİA'lar tubal gebeliği önlemede bakırlı RİA'lara göre daha az etkindir. Progesteronlu RİA kullanırken kontrasepsiyon başarısızlığı durumunda vakaların % 17'si ektopik gebelikle sonuçlanır (Sivin 1991). Bu bulgu başarısızlığın değişik nedenlerden kaynaklandığını düşündürür. Tüm RİA'lar intrauterin 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 arttırır (Vessey et al, 1979). Geçmişte RİA kullanımının tubal gebelik riskini artırdığı kesin değildir. Bir çalışmada 2 yıldan fazla RİA kullanmış olmanın riski 4 kat artırdığı gösterilmiştir. Fakat bu risk sadece RİA kullanımının kesilmesinden sonraki ilk yıl için mevcuttu. Ancak takip eden çalışmalarda RİA kullanımını takiben tubal gebelik riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir (Chow et al, 1986).

Daha önce oral kontraseptif kullanmış olmak ilerideki ektopik gebelik riskini arttırmamaktadır (Chow et al, 1987). Kombine oral kontraseptif kullanımında oluşan gebeliğin ektopik gebelik olma riski % 0.5-4 olarak hesaplanmıştır (Franks et al,

1990).

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 (Rantakyla et al, 1977). Norplant yerindeyken gebelik oluşmuş ise risk % 30 dur (Sivin 1991).

Diafram ve kondom kullanımı ektopik gebelik insidansında artışa yol açmaz (Vessey et al, 1979, Trussell and Kost 1987). Diafram ve kondom kullanımının gebeliğin intrauterin veya ekstrauterin olma durumu üzerine etkisi yoktur. Diafram ve kondom hem intrauterin hem de ekstrauterin gebeliklere karşı koruma sağlar (Trussell and Kost 1987).

2.4.4. Sterilizasyon

Ektopik gebelik dahil gebelik oluşma riski sterilizasyondan sonraki ilk iki yıl içinde en fazladır (Cheng et al, 1977). Herhangi bir sterilizasyon prosedüründen sonra tubal gebelik riski %5-16'dır (McCausland 1980, DeStafano and Peterson 1982). Risk sterilizasyon tekniğine bağlıdır. Elektrokoterden sonra oluşan başarısızlıkların yaklaşık yarısı ektopik ektopiktir, laparoskopi ve elektrokoterden farklı yöntemlerde, halka ve klips gibi yöntemlerde ise başarısızlık %12'dir (McCausland 1980).

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 (Lennox et al, 1987, Hulka and Hamle 1988).

2.4.5. Geçirilmiş Abdominal Cerrahi

Ektopik gebeliği olan hastaların çoğunun anamnezinde geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü vardır (MarchbanksandAnnegers 1988). Abdominal cerrahinin ektopik gebelikteki rolü kesin değildir. Bir çalışmada sezaryen doğum, ovarian cerrahi veya rüptüre olmamış appendiksin çıkarılmasından sonra risk artışı saptanamamıştır (NiandDaling 1990). Diğer çalışmalar ovarian kistektomi veya wedge rezeksiyonun muhtemelen peritubal skarlaşma sonucunda ektopik gebelik riskini artırdığını göstermiştir (WeinsteinandPolishuk 1975, KemperandTrimbos 1982). Rüptüre appendiksin ektopik gebelik riskini artırdığına dair genel bir uzlaşma varsa da (LavyandDeCherney 1987) bir çalışma bunu doğrulamamıştır (NiandDaling 1990).

2.4.6. İnfertilite

Ektopik gebelik insidansı ilerleyen yaş ve parite ile artmasına rağmen infertilite tedavisi altındaki nullipar kadınlarda da anlamlı bir artış vardır (Stabile 1996). İnfertil kadınlarda ektopik gebelik riskini 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 (GemzellandGuillame 1982, Oelsner et al, 1989). Klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılan ovulasyon indüksiyon sikluslarına özgü hormonal değişiklikler tubal implantasyona predispozisyon yaratabilirler (GemzellandGuillame 1982, Oelsner et al, 1989). Dış gebelik oranı, infertilite olgularında 2 kat artmıştır. Klomifen sitrat ve human menapozal gonadotropinleri ile ovülasyon indüksiyonunda ektopik gebelik oranı %2.7, başka bir çalışmaya göre de 4 kat artmış bulunmuştur (Speroff et al, 1994, Gemzell 1982). Ovulasyon indüksiyonu invitro fertilizasyon(İVF) için uygulanırsa bu risk daha da artmaktadır. Bu hastaların çoğunda histerosalpingografi(HSG) 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 (Nazari et al, 1993).

2.4.7. Geçirilmiş Abortuslar

Spontan abortus ile ektopik gebelik arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur (ShoupeandMishell 1989). Tekrarlayan abortuslarda (iki ardışık düşükten fazla) risk 2-4 kat artmıştır. Bu luteal faz defekti gibi paylaşılmış bir risk faktörünü yansıtabilir. Başka bir çalışmada, komplikasyonsuz küretaj sonrası riskin artmadığı, komplikasyonlu küretaj sonrası tubal enfeksiyona bağlı dış gebelik riskinin arttığı

bildirilmiştir (Dailling et al. 1985).

Komplike olmamış elektif abortus, uygulandığı gestasyonel yaş veya işlem sayısı ne olursa olsun risk artışına neden olmaz (Burkman et al. 1988, Kalandidi et al. 1991). İllegal abortus insidansının yüksek olduğu yerlerde risk 10 kat artar. Artmış olan bu insidans postoperatif enfeksiyon ve usulüne uygun olmayan prosedürlere sekonderdir (Kalandidi et al, 1991).

2.4.8. Yaşam Tarzı

Birden fazla cinsel partner varlığı ve ilk cinsel birliktelik yaşının küçüklüğü ektopik gebelik riski ile ilişkili bulunmuştur (Stabile 1996). Sigara içimi ile ektopik gebelik riski hafifçe artmaktadır (Coste et al, 1991). Sigara içimi ile ektopik gebelik arasındaki ilişki sigara içenlerde bozulan immün yanıtı bağlı pelvik enfeksiyon olasılığının artışına, tubal motilitenin bozulmasına ve sigara içimi ile belirli yaşam biçimlerinin birlikteliğine bağlanabilir (Coste et al, 1991). Vajinal duş alışkanlığı ile ektopik gebelik riski hafifçe artmaktadır (WestromandBengtsson 1981). Bu da pelvik enfeksiyon riskinin artışı ile bağlantılıdır.

2.5. İMPLANTASYON 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>
Abdominal	%0.03
Ovarian	%0.2
Servikal	%0.2

2.6. EKTOPIK GEBELİK TIPLERİ

2.6.1. Spontan Rezolüsyon

Ektopik gebeliklerin bir kısmı tıbbi veya cerrahi tedaviye gerek kalmadan, rezorbsiyon veya tubal abortus ile erirler (GarciaandAubet 1987, MakinenandKivijarvi 1990). Spontan rezolüsyonda düşen β -hCG seviyesi en sık kullanılan indikatördür, fakat düşen β -hCG seviyelerine rağmen ektopik gebelik rüptüre olabilir (GarciaandAubet 1987, MakinenandKivijarvi 1990).

2.6.2.Persiste Ektopik Gebelik

Hasta konservatif cerrahi (salpingostomi, milking) geçirmişse ve viabl trofoblastik doku kalmışsa, persiste ektopik gebelik oluşur (Seifer et al, 1990, Cartwright 1991). Tüpleri koruyan cerrahi girişimlerin artarak kullanılması ile, persiste ektopik gebelik insidansı artmıştır. Konservatif cerahiden sonra β -hCG seviyeleri plato çizerse persiste ektopik gebelik tanısı konur. Persiste ektopik gebelik tanısı en iyi postoperatif 6. günde ve daha sonra üçer günlük aralarla serum β -hCG veya progesteron ölçülmesi ile tanı konur (Vermesh et al, 1988).

Persiste ektojik gebelik için risk faktörleri cerrahi girişimin tipine, başlangıç β -hCG seviyesine, amenore süresine ve ektojik gebeliğin ebadına bağlıdır (HigginsandSchwartz 1986, Foulot et al. 1994). Persiste ektojik gebeliğin tedavisi, cerrahi veya medikal olabilir. Cerrahi tedavi sıklıkla salpenjektomidir. Tanı konulduğunda, hemodinamik olarak stabil olan hastalarda MTX bir seçenektir (HigginsandSchwartz 1986, Bengtsson et al. 1992).

2.6.3. Kronik Ektojik Gebelik:

Ekspektan tedavi sırasında gebeliğin tam olarak rezorbe olmaması durumuna, kronik ektojik gebelik denir. Koryonik villusların persistansı ile 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 (ColeandCorlett 1982, RogersandShaub 1977).

2.7. NONTUBAL EKTOPIK GEBELİK ŞEKİLLERİ

2.7.1. Abdominal Gebelik

8000 canlı doğumda bir rastlanır (Pernoll 1990). Rüptüre olan tubadan embriyonun 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:

- Uteroplental 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. Plaseenta ancak tubanın arkasına, ovaryuma, ligamentum latuma ve uterusu yapışık olduğu hallerde çıkarılır (James et al, 1994).

2.7.2.Servikal Gebelik

Anne için prognozu ağır olan ektopik gebelik şeklidir. İnsidansı 1/16000'dir (Parente et al, 1983). 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 ürününün 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. Kliniğin imkanları ve cerrahın tecrübesine göre tedavi belirlenir. 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 (PelegandHave 1994). İleri haftalarda ve fertilitelerini tamamlamış olgularda tedavi histerektomi olmalıdır.

2.7.3. Ovarian Gebelik

İnsidansı 1/40000 ile 1/70000 arasında değişmektedir (KadarandCaldwell 1981).

Overyal gebeliğin 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. Salpingoofektomi nadiren gerekmektedir (Pernoll 1990).

2.7.4. İnterstisyel Gebelik

Ektopik gebeliklerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Bu hastalar, tubal gebeliğe nazaran gestasyonun daha geç bir döneminde 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 (PasicandWolfe 1990).

2.7.5. 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 (VierhoutandWallenburg 1985).

2.7.6. 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 (Olsen 1994, AdairandBenrubi 1994).

2.7.7. 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 potasyum klorür (KCL) enjeksiyonu gibi non kemoterapötik tıbbi tedavi kullanılması da mümkündür (Jackson et al, 1983).

2.7.8. 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 (Reece et al. 1983, NehraandLoginsky 1984).

2.8. EKTOPIK GEBELİKLERDE PATOLOJİ

Genellikle lümende bulunan koryonik villuslar tubal gebeliğin patognomik bulgusudur. Vakaların 2/3'ünde embriyo gross veya mikroskopik olarak görülür (NilesandClark 1969). Rüpüre olmamış tubal gebelik; tüpün düzensiz dilatasyonu ve hematosalpenkse bağlı mavimsi renk ile karakterizedir. Tubal gebeliklerdeki kanama genellikle ekstraluminaldir fakat intraluminal de (hematosalpinks) olabilir ve fimbriyal uçtan itilebilir. Tüpün distal fimbriyal ucunu çevreleyen bir hematoma izlenebilir. Hemen her ektopik gebelikte hemoperitoneum vardır. Fakat tubal rüptür olmadıkça sadece cul-de-sac ile sınırlı kalır.

Tubal gebeliğin doğal seyri 8. gestasyon haftası civarında fimbriyal uçtan atılma (tubal abortus), konsepsiyonun involüsyonu veya rüptüre olmasıdır (Handler et al, 1989). 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 (NilesandClark 1989).

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 (Senterman et al, 1988). Geri kalanında ise trofoblastlar tüp duvarını penetre eder ve müsküler tabaka ile seroza arasındaki gevşek dokuda proliferasyon olur (Dietl et al, 1988). 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 (KurmanandMain

1984). 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 (James et al, 1994).

2.9. GEBELİĞİN AKİBETİ

Ektopik gebeliğin sonlanması, lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir.

1. Tubal gebelik

- a) 3 aya kadar olan tubal gebelikler rezorbe olabilir
 - b) Komplike olan seyreden klinik formlar görülebilir.
- Tubal abortus: Tuba duvarına yerleşmiş olan embriyo tuba lümeninden mukoza ve bazı kas lifleri aracılığıyla ayrılır. Embriyoyu tuba lümeninden ayıran bu tabakanın rüptürü ile tuba lümenine oluşan kanama, ostium abdominalis yolu ile periton boşluğuna atılır. Bu atılma komplet veya inkomplet olabilir (AtasüveŞahmay 1996). Tubal abortus, daha çok ampullar dış gebelikte görülmektedir (Ory 1981, Pritchard et al. 1989). Trofoblastların damar invazyonu sonucu oluşan kanamalarda, hematosalpenks oluşabilir (Kişnişçi ve ark, 1996).
 - Tubal rüptür: Genellikle 8-10'uncu haftalarda görülür. Rüptür sonrası senkop, karın ağrısı, servikal hassasiyet, hematokritte düşme ve şok gelişebilir. İsthmik bölge gebeliklerinde kanama daha hızlı ve boldur. Tubal rüptür, genellikle peritona olmakla birlikte nadiren ligamentum latum yaprakları arasına olur, sonucunda intraligamenter gebelik ortaya çıkar (Pritchard et al, 1989).
 - Sekonder abdominal gebelik
 - Mol veya koriokarsinoma dönüşüm

2. İntertisyel gebelik

Uterin kaviteye rüptür olabilir.

3. Servikal gebelik

Servikal kanal içine rüptür olabilir, vajinaya atılabilir, broad ligamanın tabanı içine rüptür olabilir, boşaltılması sırasında masif kanama görülebilir.

4. Abdominal gebelik

Peritoneal kavite içine, retroperitoneal boşluğa, vital organ içine rüptür olabilir. Fetal parçalar enfekte olarak apse oluşabilir veya lithopedion ile sonuçlanabilir.

5.Ovarian gebelik

Genellikle peritoneal kaviteye rüptüre olur.

2.10. BELİRTİ VE BULGULAR

Ektopik gebelikte semptomlar, lokalizasyon ve gelişim dönemine göre farklılık göstermektedir. Klinik olarak ektopik gebelikleri 2 gruba ayırabiliriz:

1. İntakt
2. Bozulmuş

Klasik semptom üçlüsü olguların ancak %25'inde görülür. Bunlar:

- Adet rötarı
- Vajinal kanama
- Ağrı

Adet rötarı: Vakaların %68 inde 7-14 günlük adet rötarı mevcut olup, çoğunlukla başka bir semptom oluşmadan önce görülmektedir (James et al, 1994). %15-25'inde erken gebelik ile ilgili bulantı, göğüslerde hassasiyet, iştah değişiklikleri olabilir.

Ağrı: Vakaların %99'unda hastaneye geliş sebebidir (James et al, 1994). Ağrının nedeni, tüpün distansiyonu ve kanama nedeni ile kas tabakasının ayrılması ve periton boşluğunda kan bulunmasıdır (AtasüveŞahmay 1996). Ağrı, ektopik gebeliğin haftasına, rüptüre olup olmamasına, kanama miktarına bağlı olarak değişir (James et al, 1994). Kanamanın miktarına göre peritoneal iritasyon bulguları oluşur. Bulantı, kusma, omuz ağrısı, senkop, rüptüre olursa bıçak saplanır tarzda ağrı görülebilir.

Vajinal kanama: Vakaların %75'inde görülür (Pernoll 1990). Endometriumun endokrin desteği yetersiz olduğu için kanama görülmektedir. Kanama komplet bir intrauterin abortusu düşündürecek kadar çok olabilir. Bazen embriyo ölümünden sonra, yüzeysel endometrium ya uterus kavitesi şeklinde ya da parça parça dışarı atılır.

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 kadranslarda belirgin karın ağrısı ve vajinal kanaması olduğunda aksi kanıtlanana kadar ektopik gebelik olarak kabul edilmesinde yarar vardır (Pernoll 1990). 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

2.11. 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 (BurgoyneandHolland 1991).

2.11.1. Anamnez: Anamnezde adet rötari, önceki gebelikler, infertilite hikayesi, kullanılan kontrasepsiyon yöntemi, risk faktörleri ve mevcut semptomlar belirlenir.

2.11.2. 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.

2.11.3. Jinekolojik Muayene: Jinekolojik muayenede serviks yumuşaktır, hareketleri ağrılıdır. Uterus korpus yumuşamıştır ve uterus büyümüştür. Tanıda en önemli bulgu, adneksial bölgede ele gelen hassas kitledir. Douglasta, hamur kıvamı verecek şekilde pelvik hematoma meydana gelebilir. Rüptür ve abdominal kanamada karın distandüdür. Batında hasassiyet ve rebound hassasiyeti mevcut olabilir.

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

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

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

İlk geciken adet başında veya yakınlarında 50-100 IU/L serum β -hCG seviyeleri çok tipiktir (Taylor et al, 1988). Yanlış negatif sonuçlar son derece nadirdir ama dökümente edilmiş ektopik gebeliğe sahip bazı kadınlarda tanımlanmıştır (Maccato et al, 1993). β -hCG değerinin ikiye katlanma zamanı ektopik gebeliği intrauterin gebelikten ayırabilir. 48 saatte β -hCG'deki % 66'lık bir artış viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındadır (Kadar et al. 1981, KadarandRomero 1987). Ancak az miktarda normal gebelik anormal bir patern gösterir (%3-10) ve çok büyük bir kısmı geçicidir. Ektopik gebeliği en iyi belirleyen β -hCG paterni platoya ulaşandır (ikiye katlanma süresi 7 günden fazladır).

Belirsiz ultrasonografi ve β -hCG'nin 2000 IU/ml üzerinde olması nonviable gebelik (ektopik gebelik veya komplet abortus) için tanısaldır. Genel kural olarak komplet abortusta β -hCG düzeyi hızla düşerken (48 saatte %50) ektopik gebelikte düzey artar veya plato çizer (Cartwright et al, 1987). Tek β -hCG ölçümü yararı kısıtlıdır. Çünkü belirli bir gestasyonel yaşta normal ve anormal gebeliklerin değerleri arasında oldukça fazla overlap vardır.

Klinik tanı için seri β -hCG ölçümleri gerekir. Normal intrauterin gebelikte β -hCG değeri 1000-1500 IU/L'yi geçiyorsa gestasyonel kese vajinal ultrasonografi ile görülebilir. Çoğul gebeliklerde gestasyonel kese, titre daha yükseğe çıkana kadar belirgin olmayabilir.

2.11.5. Ultrasonografi: Birçok vakada, tek başına transvajinal ultrasonografi ektopik gebelikten şüphelenilen olgularda tanıyı koydurabilir. Normal gebelikte gestasyonel bir kese erken intrauterin gebeliğin ilk ultrasonografik belirtisidir. Sonolüsen santral bir alan ve onu saran kalın ekojenik desidual halkadan oluşur. Gestasyonel sak tipik olarak adet oluşumundan 30-35 gün sonra olmaktadır (Newton 1989, Speroff et al. 1994).

Adetin başlamasından 38 gün sonra veya konsepsiyondan 24 gün sonra intrauterin gestasyonel kesenin olmaması büyük ihtimalle ektopik gebeliği düşündürür. Adet düzeni iyi dökümente edildiğinde veya konsepsiyon yakın takip altında iken oluşmuş ise bu kriter oldukça faydalı olur.

Abdominal USG ile gestasyonel kese ancak β -hCG 6000 IU/L üzerine çıktığı zaman görülebilir. Transvajinal USG ile β -hCG düzeyleri 1000-1500 IU/L üzerine çıkınca gestasyonel kese görülebilir (James et al, 1994).

Canlı intrauterin gebeliğin gösterilmesi, pratikte ektopik gebelikten uzaklaştırır. Çünkü intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerin bir arada bulunma şansı 1/3000'dir (James et al. 1994). Bununla birlikte ektopik gebelik olasılığını ekarte ettirmez. Kombine intrauterin ve ekstrauterin gebelikler, özellikle yardımla üreme tekniklerinden birinin kullanıldığı gebeliklerde düşünülmelidir (Speroff et al, 1994).

Vajinal USG de önemli bulgular:

- İntrauterin kesenin görülmesi : 1000-1500 mIU /ml üzerinde β -hCG değerinde intrauterin kese görülüyorsa ektopik gebelik vardır.
- Adneksiyal kitle: USG ile gözlenmesi tanı için anlamlıdır.
- Adnekte kardiyak aktivite: kardiyak aktivitenin tesbiti β -hCG değeri 15000- 20000 mIU /ml ulaştığı zaman mümkündür (CDCP 1995).

Ektopik gebeliklerin %90'ında ekstrauterin gebeliğe ait kanıtlar saptanabilir. Uterus dışında bir gestasyonel sak ile beraber yolk salk, embriyo, kardiyak aktivite saptanması ektopik gebelik tanısı koydurur ve acil müdahale gerektirir (Bell et al. 1987, Witt et al. 1990).

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 (Meunier et al, 1991). Hakiki gestasyonel kesede görülen lokal vasküler değişiklikler intrauterin gebeliğin ektopik gebelikteki pseudosactan ayrılmasında da yardımcıdır (Grosskinskiy et al, 1993). Gebelikte vasküler pulslar artar ve renkli Doppler USG ile 'sıcak' (warm) görüntü alınır. Buna ek olarak yüksek arteriyel akım çok erken gebeliklerde bile tespit edilebilir.

2.11.6. Dilatasyon & Küretaj (D&C): USG ile gebeliğin canlı olmadığı saptanıp gebelik yeri belirlenemez ise uterus küretajı yapılır. Canlı intrauterin bir gebeliği gereksiz yere bozmaktan kaçınmak için gebelik testinin 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 villuslar karakteristik dantelsi eğrelti otu görünümüleri ile tanınırlar (TheronandShepherd 1986, Sadovsky et al. 1991).

Bu tekniğin duyarlılığı %78.3 ve özgüllüğü %98.4 olarak saptanmıştır (Spandorfer et al, 1996). İntrauterin gebeliklerin ekstrauterin gebeliklerden ayrılmasında kürete edilen materyalin yüzderilmesi %100 doğru olmadığından histolojik doğrulama veya seri β -hCG ölçümleri gereklidir. Işık mikroskopisi ile normalde belirlenemeyen intermediate trofoblastların saptanmasında immunsitokimyasal boyama teknikleri kullanılmıştır (KurmanandMain 1984). Anormal intrauterin bir gebeliğin boşaltılmasından sonra 12-24 saat içinde β -hCG düzeyi %15'ten fazla azalır. Sınırdaki bir azalma ölçüm farklılığını gösterebilir. 24-48 saat içinde azalmayı doğrulamak için ölçüm tekrarlanmalıdır. Uterus boşaltılmış ve gebelik ekstrauterin ise; ekstrauterin trofoblastik doku varlığının bir göstergesi olarak β -hCG düzeyi bir plato çizecek veya artmaya devam edecektir (StovallandKellerman 1990).

2.11.7. Kuldosentez: Amaç rüptüre ektopik gebelik olasılığını arttıran, pıhtılaşmayan kan varlığı tespit etmektir. Pıhtılaşmayan kan alınmışsa sonuç pozitifdir. Seröz sıvı varlığında sonuç negatiftir . Sıvı gelmemesi veya pıhtılaşmış kan tanısız değildir. Pıhtılaşmayan kanın hematokrit değeri %10'un üzerinde ise anlamlıdır (AtasüveŞahmay 1996).

Bu işlem sırasında, douglas boşluğunu dolduran materyal posterior vajinal forniksten transvaginal olarak yerleştirilen spinal iğne yardımı ile körlemesine aspire edildir. 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 ayırdedebilme duyarlılığı ve özgüllüğünün %85-90'lara ulaşabildiği bildirilmiş olmasına karşılık pozitif belirleyici değerinin %80-95 arasında olduğu öngörülmektedir (Pernoll 1990). Az miktarda intraabdominal kanaması olan ya da hiç olmayan hastalarda negatif kuldosentez yanlış olarak ektopik gebelik olmadığı kanısına yol açabilir, ancak bu durumun ektopik gebelik olasılığı tümüyle ortadan kaldırmadığı akılda tutulmalıdır. USG ile abdominal boşluktaki sıvı varlığı kolayca gösterilebilir ve kuldosentez yapılma gereğini ortadan kaldırabilir (James et al, 1977).

2.11.8. Progesteron Ölçümü: Ektopik gebeliği olan hastaların ortalama serum progesteron düzeyi genellikle normal intrauterin gebeliği olanlardan daha düşüktür (Milwidsky et al, 1977). Yapılan çalışmalarda, normal ve anormal gebeliği olan hastaların her ikisinde de progesteron düzeyinin geniş bir spektrum gösterdiği bildirilmiştir (RadwanskaandFrankenberg 1988). Viable intrauterin olan hastaların %70'inde serum progesteron 25 ng/ml iken, ektopik gebeliği olan hastaların sadece %1.5'unda serum progesteron düzeyleri 25 ng/ml'den büyüktür ve bu gebeliklerin çoğu kardiyak aktivite gösterir (StovallandBruster 1989).

β -hCG ölçümü ve ultrasonografi yapma olanağı olmayan yerlerde, serum progesteron düzeyi ölçümleri ektopik gebelik için bir tarama testi olarak kullanılabilir. 5 ng/ml'den az serum progesteron düzeyleri büyük olasılıkla anormal gebeliği düşündürür fakat belirleyiciliği %100 değildir. Serum progesteron düzeyi 5 ng/ml'den az olduğunda normal gebelik olasılığı 1/1500'dür (Cowan et al, 1992).

2.11.9. 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 (Guillaume et al, 1990).

2.11.10. Kreatinin Kinaz: Maternal serum kreatinin kinaz düzeyi tubal gebeliği olanlarda, missed abortus veya normal intrauterin gebeliği olan hastalara göre anlamlı olarak yüksektir fakat kreatinin kinaz düzeyi ile hastanın klinik prezentasyonu ve β -hCG düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır (Lavie et al, 1993).

2.11.11. Pregnancy-associated plazma protein C(PAPP-C): PAPP-C sinsityotrofoblastlar tarafından üretilir. 2 ng/L'lik bir düzeyde olması gebelik tanısı için yeterlidir fakat adet gecikmesinden önce tanı konabilmesi şüphelidir. Nonviable gebeliği olan hastaların tümünde geç dönemde PAPP-C düzeyi artmasına rağmen tek PAPP-C düzeyinin prognostik değeri yoktur (Witt et al. 1990).

2.11.12. 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 (Bell et al, 1987). 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 (Meunier et al, 1991). Fakat relaksin, prorenin ve renin düzeylerinin ektopik gebelik tanısındaki klinik kullanımı henüz tam olarak belirlenmemiştir.

2.11.13 Alfa-fetoprotein(AFP): Maternal serum α -fetoprotein (AFP) düzeyleri ektopik gebeliklerde yükselmiştir fakat ektopik gebelik için AFP ölçümlerinin tarama tekniği olarak kullanımı üzerinde çalışılmamıştır. Ektopik gebeliğin belirlenmesinde AFP diğer belirteçlerle (β -hCG, progesteron ve östradiol) ile kombine edildiğinde özgüllük %98.5 ve doğruluk oranı %94.5 olarak bildirilmiştir (Grosskinskiy et al, 1993).

2.11.14. C-Reaktif Protein(CRP): 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 (TheronandShepherd 1986).

2.11.15. 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 abortus ve postkonsepsiyonel 18-22.

gündeki Ca-125 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen 6. gebelik haftasında ölçümlerin tekrarlanması gebeliğin gidişi ile bağıntılı bulunmamıştır (Sadovsky et al, 1991). 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 (Sadovsky et al, 1991).

2.11.16. Laparoskopi: Ektopik gebelik tanısı için laparoskopi altın standarttır. Ektopik gebelik tanısının konulmasının yanı sıra, pelvisin ve intraperitoneal organların değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Ancak laparoskopi yapılmadan ektopik gebelik tanısının doğrulanmasının birçok yararı vardır. İlk olarak laparoskopinin anestezik ve cerrahi risklerinden kaçınılır. Sonrasında, tıbbi yaklaşım tedavi seçeneği haline gelir. Ektopik gebeliklerin çoğu histolojik olarak normal tüplerde olduğundan cerrahisiz rezolüsyona izin verilmesi tüpü ek travmadan korur ve gelecekteki fertilitte şansını artırır. Bu nedenle laparoskopi kullanmadan ektopik gebelik tanısı diğer tanı kriterleri ile konabilmelidir (StovallandKellerman 1990).

2.11.17. MR Görüntüleme

2.11.18. Histeroskopi

2.11.19. Diğer Laboratuvar Tetkikleri: Sedimentasyonda hafif artış, hafif bir lökositöz, hematokrit düşüşü saptanabilir.

2.12. AYIRICI TANI

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

2.12.1. Salpenjit: Rüptüre tubal gebelikle en sık karıştırılan durumlardan biridir. Genellikle ağrı iki taraflı olup, servikal hareketlerle bilateral ağrı hissedilir. Piyosalpenks veya hidrosalpenks mevcutsa ele gelen kitle tespit edilebilir. Ayırıcı tanıda β -HCG'nin negatif olması önemlidir (Pernoll 1990).

2.12.2. Corpus Luteum Kisti: Ektopik gebelikle en sık karışan patolojidir. Klinik olarak gecikmiş bir menstruasyon sonrası vajinal kanama ve ağrı vardır. Erken gebelik semptomları yoktur, uterus büyümemiş ve serttir. β -hCG normal düzeydedir. Kanama kendiliğinden durmadığı takdirde acil cerrahi girişim gerektirmektedir (Pernoll 1990).

2.12.3. Akut Apandisit: Bulantı kusma daha fazladır. Ağrı önceleri periumblikal bölgeden başlar ve mensesle ilişki göstermez. Subfebril ateş ve lökositoz olur. β -hCG negatiftir (James et al. 1994).

2.12.4. Abortus: Uterus yumuşak ve gebelik haftasına uyumlu olarak büyümüştür. Korpus luteum dışında palpe edilen bir adneksiyal kitle bulunmaz. Adneksiyal hassasiyet yoktur. β -hCG'nin yüksek olması tanıyı güçleştirmektedir (James et al. 1994).

2.12.5. Normal İnteruterin Gebelikle Birlikte Abdominal veya Pelvik Problem:

Normal bir gebelikle birlikte tuba ve ovaryum torsiyonu, over kist torsiyonu, pediküllü myom olabileceği unutulmamalıdır. Nadir de olsa, interuterin ve eksteruterin gebelik bir arada bulunabilir (James et al. 1994).

2.12.6. Dismenore

2.12.7. Erken Gebelik ve Pelvik Tümör

2.12.8. Gebelik ve Retroversio Uteri

2.12.9. Renal Kolik

2.12.10. Perfore Peptik Ülser

2.12.11. Divertikülit

2.12.12. Barsak Perforasyonu

2.12.13. İnteraperitoneal kanama

2.13. TEDAVİ

Ektopik gebelikte tedavi şekilleri:

2.13.1. İzleme Tedavisi

2.13.2. Medikal Tedavisi

2.13.3. Cerrahi Tedavi

2.13.1. İzleme Tedavisi

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 (Speroff 1994). 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 (StovallandLing 1992).

2.13.2. Medikal Tedavi

Ektopik gebelđin medikal tedavisinde ise potasyum klorid, hiperosmolar glikoz, prostaglandinler ve RU-486 gibi ajanlar denenmesine rağmen en sık olarak MTX kullanılır (Jeffcoate 1955). 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 (Parente et al. 1983).

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 (Oyer et al, 1998).

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
2. Gün	Folinik asit 0,1 mg/kg i.m. Serum β -hCG
3. 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 β -hCG değerleri öncekinin %15'i kadar azalınca kadar maksimum dört doz olacak şekilde iki güne bir yapılabilir. Daha sonra, seviye saptanamaz oluncaya kadar haftalık β -hCG takipleri yapılır.

Gerek olduğu zaman, aynı tedavi rejimleri kullanılarak ek tedaviler verilebilir (Ory et al. 1986, Sauer et al. 1987).

MTX tedavisinin başlamasından 3-4 gün sonra abdominal kramplar görülebilir. 1-2 günde spontan olarak geçer (Speroff 1994).

2) Tek doz metodu

1. Gün	Serum β -hCG, CBC, platelet sayısı Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, MTX 50 mg/m ² i.m.
4. Gün	Serum β -hCG
7. Gün	Serum β -hCG
Haftalık	Serum β -hCG (negatif olana kadar)

Medikal tedavi ile elde edilen deneyimler zenginleştikçe, tedaviyi basitleştirmek, uyumu arttırmak, yan etkileri ve maliyeti azaltmak için tek doz tedavi rejimleri ortaya çıkmıştır (Glock et al, 1994).

Tek doz MTX protokolü, yan etkileri önemli ölçüde azaltmıştır. Folinik asite bile gereksinim olmamaktadır. Hastaların büyük bir kısmında (%85), serum β -hCG konsantrasyonu bir ve dördüncü gün arası biraz yükselebilir. Bu gözlem tamamen normaldir ve tedavinin başarısız olduğunu göstermez. Dördüncü ve yedinci gün arası serum β -hCG konsantrasyonunda %15'lik bir düşüş olursa tek doz MTX tedavisi yeterlidir. Daha sonra seviyeler saptanamaz hale gelene kadar haftalık takipler yapılır. Ancak, bundan sonra serum β -hCG konsantrasyonundaki herhangi bir artış veya 7. günde %15'in altında bir düşüş varsa, tedavi protokolü tekrarlanır. Tamamen iyileşme 3-6 hafta sürer (StovalandLing 1991).

3) Oral methotrexat metodu

1.gün	Temel tetkikler
	Methotrexat 0,3 mg/kg/gün oral
2.gün	Methotrexat 0,3 mg/kg/gün ora
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 (Speroff et al, 1994).

Konservatif cerrahiden sonra oluşan persiste ektopik gebelikler içinde MTX kullanılabilir. Tek doz i.m MTX tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (ParkerandThompson 1994).

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 (MottaandRullin 1992).

2.13.3. 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 (laparoskopi, laparotomi ile)

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

2. Radikal yaklaşım (laparoskopi, laparotomi ile)

- Salpenjektomi
- Histerektomi

1. Konservatif yaklaşım:

Sağma 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 (LeachandOry 1990).

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.

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

2. Radikal yaklaşım:

Salpenjektomi: Tuba'nın 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 (Diamond 1980). 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, batında 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 (VermeshandSilva 1989).

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, ektojik gebelik kitlesinin ebadına, lokazasyonuna ve cerrahın tekniğine bağlıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda laparoskopi yapılırken, hemodinamisi stabil olmayan hastalarda laparotomi endikedir.

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

Laparoskopik tedavi tanımlanmış olsa da kornual veya interstisyel gebeliklerde çoğunlukla laparotomi gerekir. Ovarian ve abdominal gebeliklerin çoğunun tedavisinde laparotomi seçilir (HillandSears 1989)

2.14. .REPRODÜKTİF SONUÇ

Ektojik gebelikten sonraki reproduktif sonuç, genellikle HSG ile tubal açıklığın saptanması, ileriki gebelik ve ektojik 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 (LecuruandRobin 2000). Hastada tubal hasar bulgusu var ise gebelik oranı %42, tubal hasarı olmayan kadınlara göre (%79) anlamlı olarak daha azdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006 - Aralık 2014 tarihleri arasında T.C.Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ektopik gebelik tanısı nedeniyle tedavi verilmiş 200 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. Tüm hastalardan tedaviye başlamadan önce serum β -hCG, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Serum β -hCG değerleri ve USG bulguları kaydedildi.

Çalışmaya ektopik gebelik nedeniyle medikal ve cerrahi tedavi gören yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olan 200 hasta dahil edildi. Medikal tedavi gören gruplar sırasıyla tek doz methotrexate uygulanan grup, multiple doz methotrexate uygulanan grup şeklinde sınıflandırıldı. Cerrahi tedavi uygulanan gruplar sırasıyla salpingostomi uygulanan grup, salpenjektomi uygulanan grup şeklinde sınıflandırıldı. Her grupta 50 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların tümü ektopik gebelik sonrası gebelik beklentisi olan olgulardı.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastalar seçilirken fertilité isteği olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Ektopik gebelik sonrası gebelik istemeyenler , tubal ligasyon sonrası ektopik gebelik geçirenler , ektopik gebelik sonrası tubal ligasyon yapılanlar ,ektopik gebelik sonrası KOK kullananlar, ektopik gebelik sonrası ilk 2 yıl içinde IVF yapan olgular bu çalışmanın dışında bırakıldılar.

Çalışmaya alınan olguların yaş, sigara kullanım öyküsü, geçirilmiş PID öyküsü, geçirilmiş D&C öyküsü, abdominal cerrahi öyküsü , RİA ile ektopik gebelik, KOK kullanımını esnasında ektopik gebelik, tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı sorgulanıp gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Abdominal cerrahi öyküsünde Tuboovarian cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ektopik gebelik tedavisini takiben korunmayı bıraktıkları zaman sıfır kabul edililip 3'er aylık periyotlarla gebelik oluşumu takip edildi. 24 aylık fertilité takibi yapıldı. 24 ay içinde meydana gelen her gebelik kendi zaman dilimine kaydedildi. 24 aydan sonra meydana gelen gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalar 24 aylık süre içinde gebelik meydana gelmemiş olan hastalar şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan olguların 24 aylık fertilité takip değerleri hem gebelik oluşumu açısından hem de gebeliğin meydana gelme süreleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS version 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü Anova ve Ki-Kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

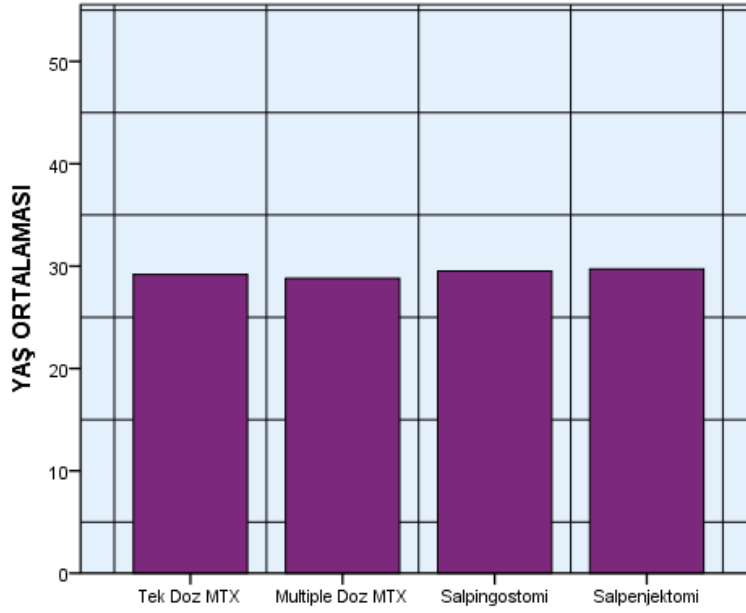
Çalışma Ocak 2006 - Aralık 2015 Tarihleri arasında yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olan dört grup olmak üzere toplam 200 kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Gruplar verilen tedavi protokollerine göre gruplandırılıp her gruptan 50 kadın olgu üzerinde çalışma yapılmıştır. Bu gruplar sırasıyla tek doz MTX uygulanan grup, multipl doz MTX uygulanan grup, salpingostomi uygulanan grup, salpenjektomi uygulanan grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Çalışmaya alınan olguların tümü ektopik gebelik sonrası gebelik beklentisi olan olgulardır. Ektopik gebelik sonrası gebelik istemeyenler , tubal ligasyon sonrası ektopik gebelik geçirenler, ektopik gebelik sonrası tubal ligasyon yapılanlar, ektopik gebelik sonrası KOK kullananlar, ektopik gebelik sonrası ilk 2 yıl içinde IVF yapan olgular bu çalışmanın dışında bırakıldılar. Bu olgular gruplara göre sırasıyla tek doz MTX uygulanan grupta 1 tane IVF ' e başvuran olgu, bir tane TL yapıldıktan sonra ektopik gebelik geçiren olgu, 1 tane ektopik gebelik sonrası TL uygulanan olgu, 2 tane ektopik gebelik sonrası KOK kullanan olgu, multipl doz MTX uygulanan grupta 1 tane ektopik gebelik sonrası TL planlayan olgu, salpingostomi uygulanan grupta 1 tane ilk 2 yıl içinde IVF' e başvuran olgu, 1 tane TL yapılan olgu, salpenjektomi grubunda 10 tane TL yapılan olgu, 1 tane TL (hidrosalpenx sonrası) sonrası IVF' e yönlendirilen olgu, 2 tane TL yapılan olgulardır. Bu olgular çalışmaya alınan 200 olgunun içine alınmadı.

Tablo 1: Grupların yaş ortalamaları

Grup	Yaş Ortalaması \pm Standart Sapma
Tek Doz MTX	29,2 \pm 5,2
Multiple Doz MTX	29,0 \pm 4,5
Salpingostomi	29,5 \pm 5,3
Salpenjektomi	29,7 \pm 4,6

Tek doz MTX uygulanan grubun yaş ortalaması 29,2 \pm 5,2, multiple doz MTX uygulanan grubun yaş ortalaması 29,0 \pm 4,5, salpingostomi uygulanan grubun yaş ortalaması 29,5 \pm 5,3, salpenjektomi uygulanan grubun yaş ortalaması 29,7 \pm 4,6 olarak hesaplandı (Tablo 1,Şekil 1). Grupların yaş ortalamaları tek yönlü anova testi ile değerlendirildi. Grupların yaş ortalamalarının benzer olduğu görüldü (P=0.793).

Şekil 1 : Grupların yaş dağılımı

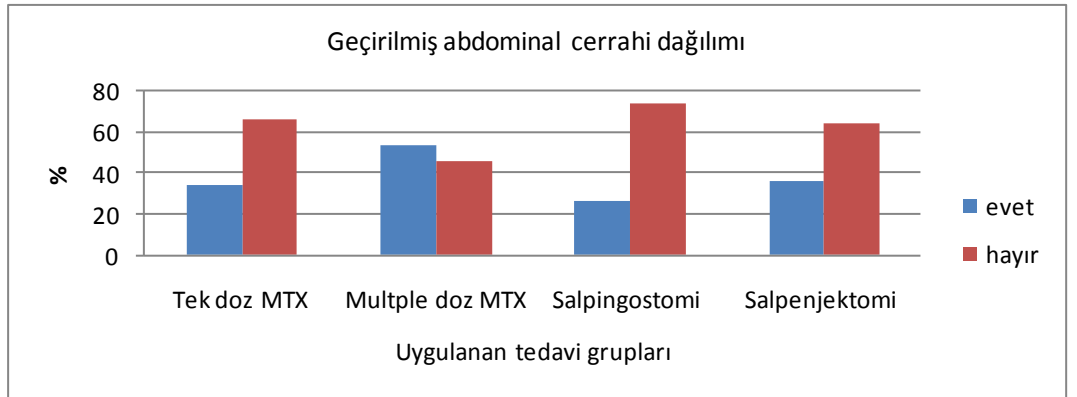


Tablo 2: Grupların geçirilmiş abdominal cerrahi operasyon dağılımı

		Abdominal cerrahi		Toplam
		Evet	Hayır	
Grup	Tek doz MTX	17 34,0%	33 66,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	27 54,0%	23 46,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	13 26,0%	37 74,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	18 36,0%	32 64,0%	50 100,0%
Toplam		75 37,5%	125 62,5%	200 100,0%

Geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü Tek doz MTX uygulanan grupta 17 (%34) olgu, multiple MTX uygulanan grupta 27 (%54) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 13 (%26) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 18 (%36) olgu mevcuttu (Tablo 2,Şekil 2). Abdominal cerrahi hikayesi açısından gruplar arasında Ki-Kare testi ile değerlendirme yapıldı. Anlamlı fark bulundu ($P=0,030$). Farklılık multipl doz MTX tedavisi görenlerde izlendi.

Şekil 2: Gruplar arası geçirilmiş abdominal cerrahi dağılımı

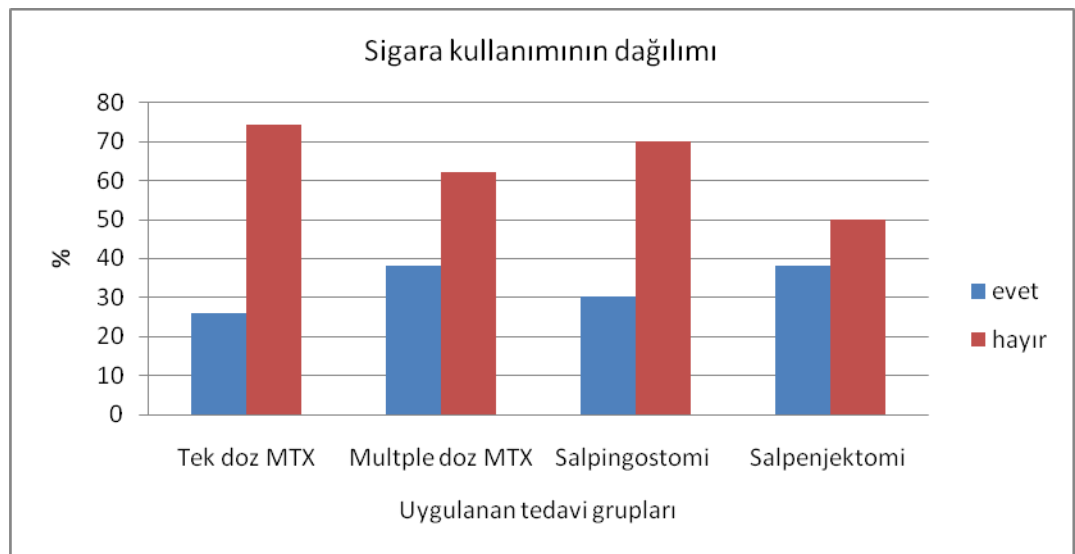


Tablo 3: Grupların sigara kullanımının dağılımı

		Sigara		Toplam
		Evet	Hayır	
Grup	Tek doz MTX	13 26,0%	37 74,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	19 38,0%	31 62,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	15 30,0%	35 70,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	19 38,0%	31 62,0%	50 100,0%
Total	66 33,0%	134 67,0%	200 100,0%	

Gruplar arası sigara kullanımına bakıldığında tek doz MTX uygulanan grupta 13 (%26) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 19 (%38) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 15 (%30) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 19 (%38) olgunun sigara kullandığı görüldü (Tablo 3, Grafik 3). Ki-Kare testi ile yapılan değerlendirmede gruplar arası sigara kullanımının benzer olduğu izlendi (P=0,486).

Şekil 3: Gruplar arası sigara kullanımının dağılımı

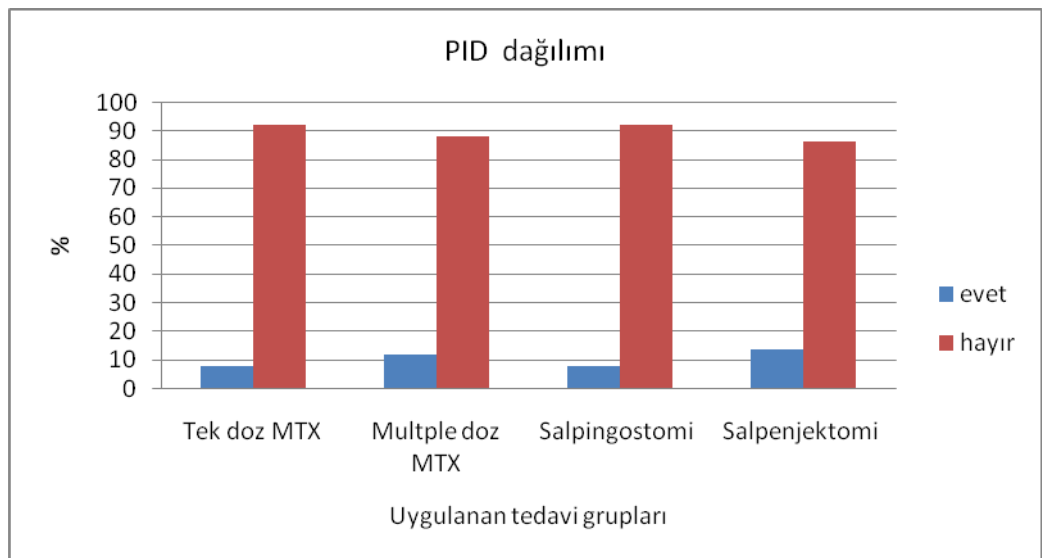


Tablo 4: Gruplar arası geçirilmiş PID öyküsü dağılımı

		Geçirilmiş PID		Toplam
		Evet	Hayır	
Grup	Tek doz MTX	4 8,0%	46 92,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	6 12,0%	44 88,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	4 8,0%	46 92,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	7 14,0%	43 86,0%	50 100,0%
Toplam		21 10,5%	179 89,5%	200 100,0%

Geçirilmiş PID öyküsüne bakıldığında tek doz MTX uygulanan grupta 4 (%8) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 6 (%12) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 4 (%8) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 7 (%14) olgunun geçirilmiş PID öyküsü mevcuttu (Tablo 4,Şekil 4). Ki-Kare testi ile yapılan değerlendirmede gruplar arası geçirilmiş PID öyküsü açısından grupların benzer olduğu izlendi (P=0,697).

Şekil 4: Gruplar arası PID dağılımı

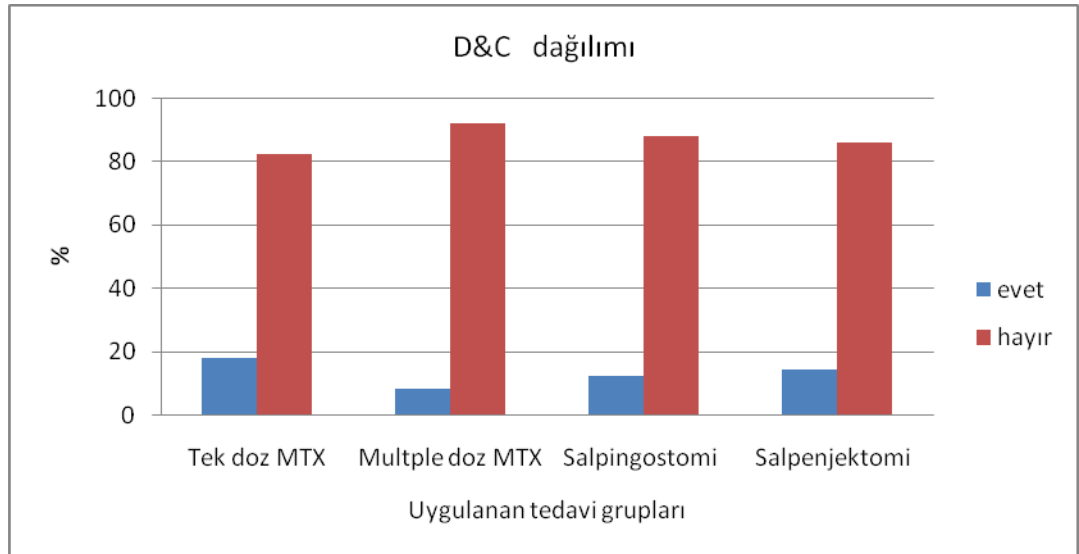


Tablo 5: Gruplar arası geçirilmiş D&C öyküsü dağılımı

		D&C		Toplam
		Evet	Hayır	
Grup	Tek doz MTX	9 18,0%	41 82,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	4 8,0%	46 92,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	6 12,0%	44 88,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	7 14,0%	43 86,0%	50 100,0%
Toplam		26 13,0%	174 87,0%	200 100,0%

Gruplar arası geçirilmiş D&C öyküsü dağılımında tek doz MTX uygulanan grupta 9 (%18) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 4 (%8) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 6 (%12), salpenjektomi uygulanan grupta 7 (%14) olgunun geçirilmiş D&C öyküsü mevcuttu (Tablo 5,Şekil 5). Ki-Kare testi ile yapılan değerlendirmede grupların geçirilmiş D&C öyküsü açısından benzer oldukları izlendi (P=0,513).

Şekil 5: Gruplar arası D&C öyküsü dağılımı

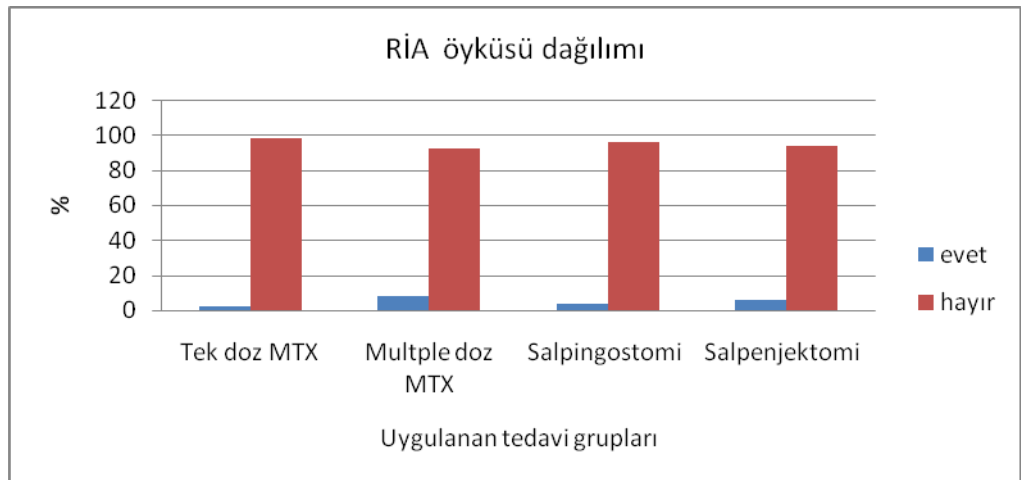


Tablo 6: Gruplar arası RİA öyküsü dağılımı

		RiA		Total
		Evet	Hayır	
Grup	Tek doz MTX	1 2,0%	49 98,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	4 8,0%	46 92,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	2 4,0%	48 96,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	3 6,0%	47 94,0%	50 100,0%
Total		10 5,0%	190 95,0%	200 100,0%

Gruplar arası RİA öyküsü dağılımında tek doz MTX uygulanan grupta 1 (%2) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 4 (%8) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 2 (%4) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 3 (%6) olguda RİA kullanım öyküsü mevcuttu (Tablo 6, Şekil 6). Gruplarda çok az sayıda RİA öyküsü olduğu için analiz yapılamadı.

Şekil 6: Gruplar arası RİA öyküsü dağılımı

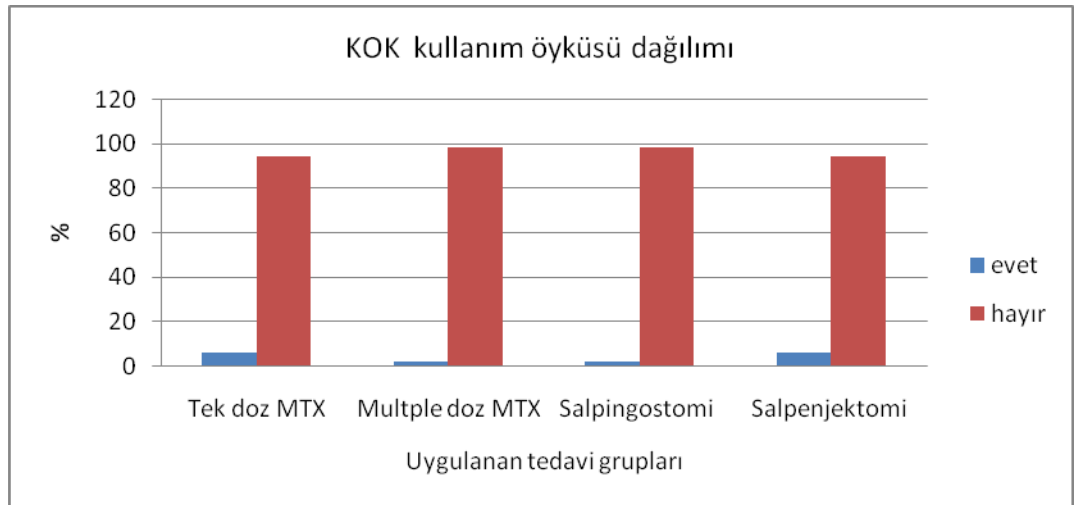


Tablo 7: Grupların KOK kullanım öyküsü dağılımı

		KOK		Toplam
		Evet	Hayır	
Grup	Tek doz MTX	3 6,0%	47 94,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	1 2,0%	49 98,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	1 2,0%	49 98,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	3 6,0%	47 94,0%	50 100,0%
Toplam		8 4,0%	192 96,0%	200 100,0%

Gruplar arası KOK kullanım öyküsüne bakıldığında tek doz MTX uygulanan grupta 3 (%6) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 1 (%2) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 1 (%2) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 3 (%6) olguda KOK kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplarda çok az sayıda KOK kullanım öyküsü olduğu için analiz yapılamadı (Tablo 7,Şekil 7).

Şekil 7: Grupların KOK kullanım öyküsü dağılımı

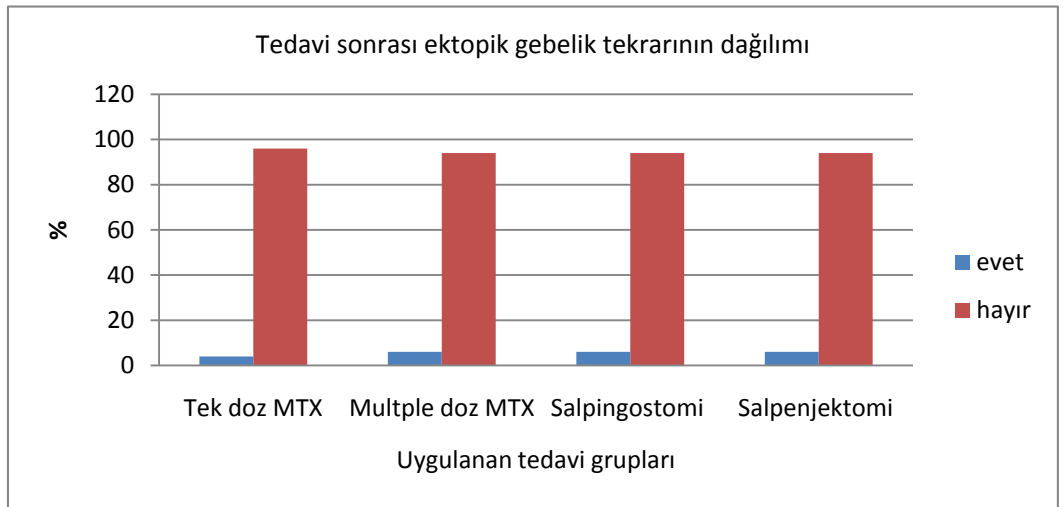


Tablo-8: Tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarının gruplar arası dağılımı

		Ektopik Tekrarı		Toplam
		Evet	Hayır	
Grup	Tek doz MTX	2 4,0%	48 96,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	3 6,0%	47 94,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	3 6,0%	47 94,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	3 6,0%	47 94,0%	50 100,0%
Toplam		11 5,5%	189 94,5%	200 100,0%

Tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı tek doz MTX uygulanan grupta 2 (% 4) olgu, multipl doz MTX uygulanan grupta 3 (% 6) olgu , salpingostomi uygulanan grupta 3 (% 6) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 3 (% 6) olguda meydana gelmiştir. Olgular az sayıda olduğu için istatistiki değerlendirme yapılmadı (Tablo-8, Şekil 8).

Şekil 8: Tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarının gruplar arası dağılımı



Tablo 9 : Tedavi sonrası gruplar arası 24 aylık fertilitte dağılımı

		Fertilite									Toplam
		,00	3,00	6,00	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	
Grup	Tek doz MTX	12 24,0%	6 12,0%	11 22,0%	3 6,0%	9 18,0%	2 4,0%	3 6,0%	1 2,0%	3 6,0%	50 100,0%
	Multiple doz MTX	14 28,0%	1 2,0%	10 20,0%	4 8,0%	9 18,0%	4 8,0%	6 12,0%	1 2,0%	1 2,0%	50 100,0%
	Salpingostomi	16 32,0%	1 2,0%	2 4,0%	5 10,0%	8 16,0%	1 2,0%	5 10,0%	6 12,0%	6 12,0%	50 100,0%
	Salpenjektomi	25 50,0%	1 2,0%	5 10,0%	1 2,0%	3 6,0%	4 8,0%	1 2,0%	3 6,0%	7 14,0%	50 100,0%
Toplam		67 33,5%	9 4,5%	28 14,0%	13 6,5%	29 14,5%	11 5,5%	15 7,5%	11 5,5%	17 8,5%	200 100,0%

Fertilite 0,00: 24 ay içinde hiç gebelik oluşmayan grup

Fertilite 3,00: 3 ay içinde gebelik oluşan grup

Fertilite 6,00: 6 ay içinde gebelik oluşan grup

Fertilite 9,00: 9 ay içinde gebelik oluşan grup

Fertilite 12,00: 12 ay içinde gebelik oluşan grup

Fertilite 15,00: 15 ay içinde gebelik oluşan grup

Fertilite 18,00: 18 ay içinde gebelik oluşan grup

Fertilite 21,00: 21 ay içinde gebelik oluşan grup

Fertilite 24,00: 24 ay içinde gebelik oluşan grup

Tedavi sonrası Tek doz MTX uygulanan grupta 24 ay içinde hiç gebelik oluşmayan olgular % 24, 3 ay içinde gebelik oluşan olgular % 12, 6 ay içinde gebelik oluşan olgular % 22, 9 ay içinde gebelik oluşan olgular % 6, 12 ay içinde gebelik oluşan olgular % 18, 15 ay içinde gebelik oluşan olgular % 4, 18 ay içinde gebelik oluşan olgular % 6, 21 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 24 ay içinde gebelik oluşan olgular % 6'dır.

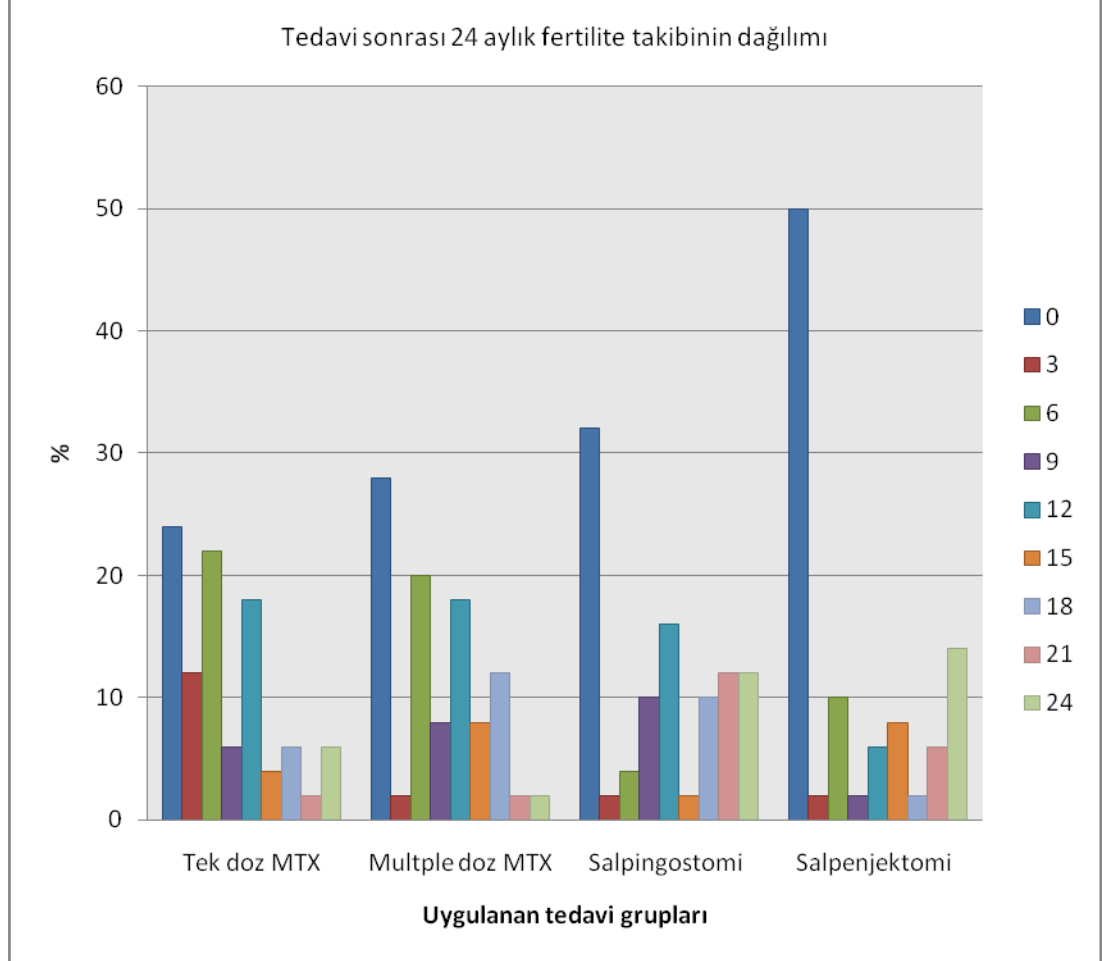
Tedavi sonrası multiple doz MTX uygulanan grupta 24 ay içinde hiç gebelik oluşmayan olgular % 28, 3 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 6 ay içinde gebelik oluşan olgular % 20, 9 ay içinde gebelik oluşan olgular % 8, 12 ay içinde gebelik oluşan olgular % 18, 15 ay içinde gebelik oluşan olgular % 8, 18 ay içinde gebelik oluşan olgular % 12, 21 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 24 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2'dir.

Tedavi sonrası salpingostomi uygulanan grupta 24 ay içinde hiç gebelik oluşmayan olgular % 32, 3 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 6 ay içinde gebelik oluşan olgular % 4, 9 ay içinde gebelik oluşan olgular % 10, 12 ay içinde gebelik oluşan olgular % 16, 15 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 18 ay içinde gebelik oluşan olgular % 10, 21 ay içinde gebelik oluşan olgular % 12, 24 ay içinde gebelik oluşan olgular % 12'dir.

Tedavi sonrası salpenjektomi uygulanan grupta 24 ay içinde hiç gebelik oluşmayan olgular % 50, 3 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 6 ay içinde gebelik oluşan olgular % 10, 9 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 12 ay içinde gebelik oluşan olgular % 6, 15 ay içinde gebelik oluşan olgular % 8, 18 ay içinde gebelik oluşan olgular % 2, 21 ay içinde gebelik oluşan olgular % 6, 24 ay içinde gebelik oluşan olgular % 14'tir.

Tedavilerin fertiliteye etkisi Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P=0,046$). Yapılan ileri analizde farkın salpenjektomi grubundan kaynaklandığı görüldü (Tablo 9, Şekil 9). Salpenjektomi uygulanan grupta 24 aylık fertilitte takibinde diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha az gebelik meydana geldiği sonucuna varıldı.

Şekil 9: Tedavi sonrası gruplar arası 24 aylık fertilité dağılımı



Tablo 10 : Tedavi sonrası 24 aylık fertilitte takibinde meydana gelen gebeliklerin

6 aylık periyotlarla dağılımı

		Fertilitte				Toplam
		3,00 ve 6,00	9,00 ve 12,00	15,00 ve 18,00	21,00 ve 24,00	
	Tek doz MTX	17 45,0 %	12 31,5 %	5 13,0 %	4 10,5 %	38 100,0 %
	Multiple doz MTX	11 30,5 %	13 36,0 %	10 28,0 %	2 5,5 %	36 100,0 %
	Salpingostomi	3 9,0 %	13 38,0 %	6 18,0 %	12 35,0 %	34 100,0 %
	Salpenjektomi	6 24,0 %	4 16,0 %	5 20,0 %	10 40,0 %	25 100,0 %
Toplam		37 28,0 %	42 31,5 %	26 19,5 %	28 21,0 %	133 100,0 %

Fertilitte 3,00 ve 6,00: 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı

Fertilitte 9,00 ve 12,00: 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı

Fertilitte 15,00 ve 18,00: 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı

Fertilitte 21,00 ve 24,00: 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı

Tedavi sonrası tek doz MTX uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 45, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 31,5 , 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 13, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebelikler % 10,5'tir.

Tedavi sonrası multiple doz MTX uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 30,5, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebelikler % 36, 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 28, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebelikler % 5,5'tir.

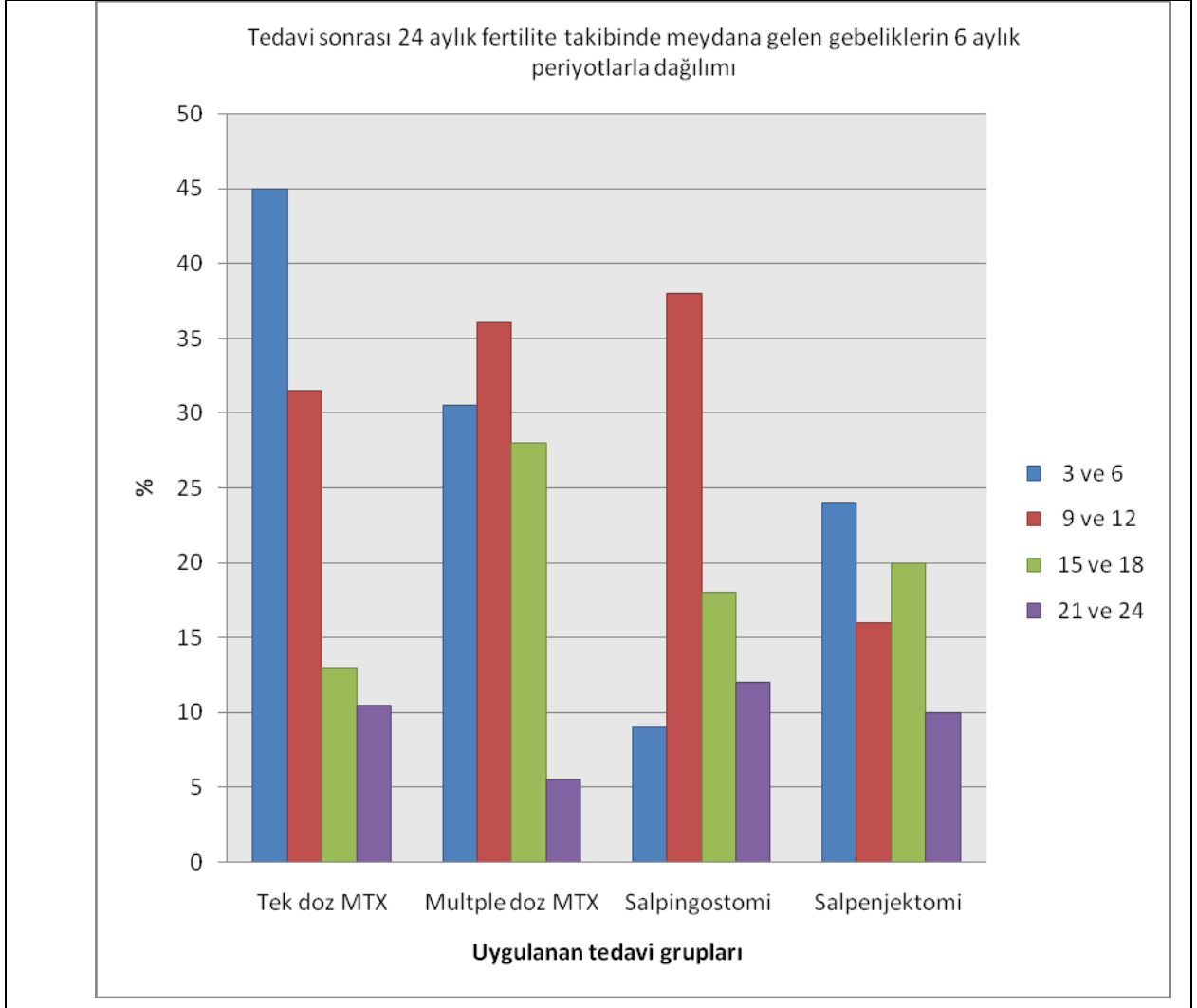
Tedavi sonrası salpingostomi uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 9, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 38, 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 18, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 35'tir.

Tedavi sonrası salpenjektomi uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 24, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 16, 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 20, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 40' tır.

Yapılan analizde ilk aylarda gebelik oluşması açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P=0,001$, Tablo 10). İleri analizde medikal tedavilerin ilk aylarda gebelik oluşması açısından cerrahi tedavilere anlamlı üstün olduğu sonucuna varıldı (Tablo 10, Şekil 10).

Şekil 10: Tedavi sonrası 24 aylık fertilitte takibinde meydana gelen gebeliklerin

6 aylık periyotlarla dağılımı



5.TARTIŞMA

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

Ektopik gebeliğin başarılı ilk operasyonu ise 1759 yılında ABD’de yapılmış, yine de 1800’lü yıllara kadar tedavisi nonoperatif olup maternal mortalite oranları %60’ları bulmuştur (DiamondandDeCherny 1991). 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 laparoscopiye 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 (DiamondandDeCherny 1991). 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 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 fertilitayı 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.

Al-Nuaim ve Bamgboye (1995) Suudi Arabistan'da 1990-1995 yılları arasında 120 ektopik gebelik vakası üzerinde yaptıkları çalışmada yaş faktörünün ektopik gebelik sonrası fertilitayı etkiledikleri tespit etmişlerdir.

Ego ve Subtil (2002) Fransa'da 1994-1997 yılları arasında 22 ay süre ile takip ettikleri 345 ektopik gebelik vakası üzerinde yaptıkları çalışmada yaş faktörünün ektopik gebelik tedavisi sonrası dönemde fertilitayı etkilediklerini bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada grupların yaş ortalamaları sırasıyla tek doz MTX uygulanan grupta $29,2 \pm 5,2$, multiple doz MTX uygulanan grupta $29,0 \pm 4,5$, salpingostomi uygulanan grupta $29,5 \pm 5,3$, salpenjektomi uygulanan grupta $29,7 \pm 4,6$ olmak üzere istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 1). Böylelikle ektopik gebelik sonrası dönemde fertilitiyi etkileyen yaş faktörünün gruplar arasında farklılık ortaya çıkarma etkisi ortadan kaldırılmış olundu.

Parazzini ve Tozzi (1992) 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 riskini 2 kat arttırdığını bulmuşlar.

Yaptığımız çalışmada geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü Tek doz MTX uygulanan grupta %34 , multiple MTX uygulanan grupta %54, salpingostomi uygulanan grupta %26 ,salpenjektomi uygulanan grupta %36 mevcuttu. Abdominal cerrahi hikayesi açısından gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark bulundu ($P=0,030$). Farklılık multipl doz MTX tedavisi görenlerde izlendi (Tablo 2). Tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı tek doz MTX uygulanan grupta 2 (% 4) olgu,multipl doz MTX uygulanan grupta 3 (% 6) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 3 (% 6) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 3 (% 6) olguda meydana gelmiştir. Olgular az sayıda olduğu için gruplar arası istatistiki değerlendirme yapılmadı (Tablo-8). Ancak çalışmamızda tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı % 6 idi ve literatür ile uyumluydu.

Arebibong ve Sobande’nin (2000) Suudi Arabistan’da 82 ektopik vakasını inceledikleri retrospektif çalışmalarında, %5’inin anamnezinde önceden geçirilmiş ektopik gebelik varmış. Çalışmamızdaki tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı % 6 ‘dır ve literatür ile uyumludur.

Spondorfer ve Bruhari'nin (2003) A.B.D.'de 1992-1996 yılları arasında yaptıkları çalışmada 1510 gebelik vakasının %6,9'unun anamnezinde daha önce geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü tespit etmişler. Çalışmamızdaki tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı % 6 'dır ve literatür ile uyumludur.

Birçok çalışma sigara içiminin dış gebelik için bağımsız, dozla ilişkili bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Horne ve Brown (2014) İngilterede 2010-2012 yılları arasında, sigara kullanan ve kullanmayan 24 vaka üzerine yaptıkları doku bazlı immünohistokimyasal incelemeler sonucunda sigaranın tubaların morfolojisi üzerinde anlamlı değişiklikler yaptığını ve bunun sigaranın tubanın epitel hücrelerinin hücre döngüsü üzerine etki ederek olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yaptığımız çalışmada gruplar arası sigara kullanımına bakıldığında tek doz MTX uygulanan grupta 13 (%26) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 19 (%38) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 15 (%30) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 19 (%38) olgunun sigara kullandığı görüldü(Tablo 3). İstatistiksel değerlendirmede gruplar arası sigara kullanımının benzer olduğu izlendi(P=0,486).

Pelvik inflamatuvar hastalık tüplerde hasara neden olarak ve obstrüksiyona neden olarak ektopik gebelik riskini artırdığı kanıtlanmıştır. Weström ve Bengtsson (1981) İsveç'te 1960-1967 yılları arasında populasyon bazlı çalışmada salpenjit sonrası ektopik gebeliğin 7 kat arttığını tespit etmiştir.

Çalışmamızda geçirilmiş PID öyküsüne bakıldığında tek doz MTX uygulanan grupta %8, multiple doz MTX uygulanan grupta %12, salpingostomi uygulanan grupta %8, salpenjektomi uygulanan grupta %14 geçirilmiş PID öyküsü mevcuttu (Tablo 4). Yapılan istatistiksel değerlendirmede geçirilmiş PID öyküsü açısından grupların benzer olduğu izlendi (P=0,697). Çalışmamızda ektopik gebelik tekrarı tek doz MTX uygulanan grupta % 4, multipl doz MTX uygulanan grupta % 6, salpingostomi uygulanan grupta % 6, salpenjektomi uygulanan grupta % 6 olup benzer oranlara sahiptir (Tablo 8) ve literatür ile uyumludur.

Burkman, Masom ve arkadaşlarının 1980-1987 yılları arasında 462'si ektopik gebelik ve 2326'sı kontrol grubu olmak üzere yaptığı vaka kontrol çalışmasında komplike olmayan indüklenmiş abortların ektopik gebelik riskini artırmadığını saptamıştır. Çalışmamızda olguların D&C öyküleri sorgulanıp gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Gruplar arası geçirilmiş D&C öyküsü dağılımında tek doz MTX uygulanan grupta %18, multiple doz MTX uygulanan grupta %8, salpingostomi uygulanan grupta %12, salpenjektomi uygulanan grupta %14 geçirilmiş D&C öyküsü mevcuttu. İstatistiksel değerlendirmede grupların geçirilmiş D&C öyküsü açısından benzer oldukları izlendi (Tablo 5,P=0,513).

Kalandidi, Doulgerakis ve arkadaşlarının 1986-1987 yılları arasında yaptıkları vaka kontrolü çalışmada RİA ile ektopik gebelik oranının % 4 civarında olduğunu tespit etmişlerdir. Gruplar arası RİA öyküsü dağılımında tek doz MTX uygulanan grupta 1 (%2) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 4 (%8) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 2 (%4) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 3 (%6) olguda RİA kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplarda çok az sayıda RİA öyküsü olduğu için gruplar arası analiz yapılamadı(Tablo-6). Ancak çalışmamızdaki RİA öyküsü yüzdeleri literatürle uyumludur.

Li, Zhao ve arkadaşlarının Çin’de 2011-2013 yılları arasında yaptığı 2416’sı intrauterin normal gebe, 2419’ u gebe olmayan vaka kontrolü çalışmasında KOK kullanımında ektopik gebelik oranının % 4 olduğunu tespit etmiştir(161). Çalışmamızda gruplar arası KOK kullanım öyküsüne bakıldığında tek doz MTX uygulanan grupta 3 (%6) olgu, multiple doz MTX uygulanan grupta 1 (%2) olgu, salpingostomi uygulanan grupta 1 (%2) olgu, salpenjektomi uygulanan grupta 3 (%6) olguda KOK kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplarda çok az sayıda KOK kullanım öyküsü olduğu için gruplar analiz yapılamadı (Tablo-7). Ancak çalışmamızdaki KOK kullanımında ektopik gebelik yüzdeleri literatür ile uyumludur.

Fernandez, Campas ve arkadaşlarının (2013) Fransa’da 2008-2011 yılları arasında toplam 406 ektopik gebelik hastası üzerinde yaptığı çalışmada, tedavi sonrası 2 yıllık fertilité değerlendirmesinde sadece medikal tedavi alan grubun fertilité % 67, medikal+ konservatif cerrahi tedavisi alan grubun fertilité % 71, radikal cerrahi tedavi alan grubun fertilité % 64 olarak bulunmuştur. Bu değerler ile uygulanan tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada ektopik gebelik tedavisi sonrası 2 yıllık kümülatif fertilité eğrilerinin yapılan tedavi grupları arasında paralel seyrettiği sonucuna varılmıştır . Yine bu çalışmada uygulanan tedavi sonrası ektopik gebelik rekürensisi medikal tedavide % 12, medikal+konservatif tedavide % 8, radikal cerrahide % 12,5 olarak tespit edilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise tedavi sonrası 24 aylık fertilitte tek doz MTX tedavisi uygulanan grupta % 76, multipl doz MTX uygulanan grupta % 72, salpingostomi uygulanan grupta % 68, salpenjektomi uygulanan grupta % 50 olarak bulundu. Tedavilerin fertilitteye etkisi istatistiksel değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulundu (P=0,046). Yapılan ileri analizde farkın salpenjektomi grubundan kaynaklandığı görüldü (Tablo 9,Grafik 9). Salpenjektomi uygulanan grupta 24 aylık fertilitte takibinde diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha az gebelik meydana geldiği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda ektopik gebelik tedavisi sonrası 24 aylık fertilitte takibi 3'er ay ara ile yapıldı. Ektopik gebelik tedavisi sonrası yapılan 24 aylık fertilitte takibinde tek doz MTX uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 45, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 31,5 , 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 13, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebelikler % 10,5'tir. Ektopik gebelik tedavisi sonrası yapılan 24 aylık fertilitte takibinde multiple doz MTX uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 30,5, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebelikler % 36, 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 28, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebelikler % 5,5'tir. Ektopik gebelik tedavisi sonrası yapılan 24 aylık fertilitte takibinde salpingostomi uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 9, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 38, 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 18, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 35'tir.

Ektopik gebelik tedavisi sonrası yapılan 24 aylık fertilité takibinde salpenjektomi uygulanan grupta 3 ay ve 6 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 24, 9 ay ve 12 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 16, 15 ay ve 18 ay içinde meydana gelen toplam gebelik % 20, 21 ay ve 24 ay içinde meydana gelen gebeliklerin toplamı % 40' tır. Yapılan analizde ilk aylarda gebelik oluşması açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu (P=0,001, Tablo 10). Yapılan ileri analizde medikal tedavilerin ilk aylarda gebelik oluşması açısından cerrahi tedavilere anlamlı üstün olduğu sonucuna varıldı (Tablo 10, Grafik 10). Bu yönüyle yukarıdaki çalışma ile farklı sonuca ulaşıldı.

Çalışmamızda tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı tek doz MTX uygulanan grupta % 4, multipl doz MTX uygulanan grupta % 6, salpingostomi uygulanan grupta % 6, salpenjektomi uygulanan grupta % 6 meydana gelmiştir (Tablo-8). Ektopik gebelikte tedavi sonrası rekürens açısından bakıldığında yukarıdaki çalışmadaki konservatif cerrahi tedavisi sonrası rekürens oranı ile bizim çalışmamızdaki salpingostomi tedavisi sonrası rekürens oranları benzer bulunmuştur. Çalışmamızdaki tek doz MTX uygulanan gruptaki rekürens oranı daha düşük bulunmuştur.

Bouyer ve Job-Spira (2000) Fransa'da 1992- 1996 yılları arasında 835 ektopik gebelik popülasyon bazlı çalışmada ektopik gebelik tedavisi sonrası 18 aylık fertilité değerlendirmesinde kümülatif fertilité oranları radikal cerrahi uygulanan grupta % 57, konservatif cerrahi uygulanan grupta % 73 ve medikal tedavi uygulanan grupta % 80 olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada 18 aylık kümülatif gebelik eğrisi paralel seyretmiştir. Yani her üç tedavide gebelik eldesinin süre ile ilişkisinin aynı olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada medikal tedavi sonrası rekürens daha yüksek bulunmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada ise tedavi sonrası 24 aylık fertilité tek doz MTX tedavisi uygulanan grupta % 76, multipl doz MTX uygulanan grupta % 72, salpingostomi uygulanan grupta % 68, salpenjektomi uygulanan grupta % 50 olarak bulundu. Fertilité oranları açısından bu çalışma ile benzer oranlar elde edilmiştir. Ancak bizim yaptığımız çalışmada tedavi sonrası fertilité-süre ilişkisine bakıldığında medikal tedavilerin ilk aylarda gebelik oluşması açısından cerrahi tedavilere anlamlı üstün olduğu sonucuna varıldı (Tablo 10).

Bennetot ve Rabischong (2012) Fransa’ da 1992-2008 yılları arasında 1064 vaka üzerinde yaptığı çalışmada laparoskopik salpenjektomi sonrası fertilité oranı % 67 , laparoskopik salpingostomi sonrası fertilité oranı % 76, medikal tedavi sonrası fertilité oranı % 76 olarak tespit etmişlerdir. 2 yıllık kümülatif fertilité eğrileri her üç tedavi için paralel bulmuşlar. Ektopik gebelik sonrası rekürens oranı laparoskopik salpingostomi ve laparoskopik salpenjektomide % 18.5, medikal tedavi sonrası % 25.5 olarak bulmuşlar.

Mol ve van Mello (2014) Danimarka’da 2011-2013 yılları arasında 446 vaka üzerinde yaptığı çalışmada ektopik gebelik tedavisi sonrası 36 aylık fertilité takibinde salpingostomi uygulanan grupta fertilité oranı % 60.7, salpenjektomi uygulanan grupta fertilité oranı % 56.2 olarak bulmuşlardır. Ektopik gebelik rekürensi salpingostomi uygulanan grupta % 8, salpenjektomi uygulanan grupta % 5 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda Tedavi sonrası ektopik gebelik tekrarı salpingostomi uygulanan grupta % 6, salpenjektomi uygulanan grupta % 6 meydana gelmiştir.

Yao ve Tulandi 1997 yılına kadar olan literatür taramasında 1514 hastaya laparoskopik lineer salpingostomi ve laparotomi ile linner salpingostomi uygulanması sonrasında elde edilen fertilitite değerleri sırasıyla % 61.4 ve % 61 rekürens değerleri sırasıyla % 15.5 ve % 15.4 olarak tespit etmişler. 3584 hastaya yapılan salpenjektomi sonrası fertilitite oranı % 38.1 , rekürens oranı % 9.8 olarak tespit etmişler. Medikal tedavi uygulanan 540 hastanın fertilitite oranı % 54, rekürens oranı % 8 olarak tespit etmişlerdir.

Allonier ve Ego (2003) Fransa'da iki ayrı bölgede Auvergne'de 552 vaka ve Lille 'de 343 vaka olmak üzere 1992 – 1998 yılları arasında yaptıkları çalışmada fertilititeyi etkileyebilecek faktörler(yaş,infertilitite hikayesi, tubal cerrahi öyküsü, ektopik gebelik esnasında RIA kullanımı ve ektopik gebeliğe uygulanan tedavi) benzer seçilmiş ve tedavi sonrası fertilitite oranının Auvergne'de Lille'den anlamlı olarak daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır.

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.

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

Ektopik gebeliğin tanısı ilk önce hastada ektopik gebelikten şüphelenmekle başlar. Dikkatli alınan anamnez, iyi bir pelvik ve fizik muayeneyi takiben başvuru 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 amacıyla yönelik olarak uygun vakalarda kullanılmalıdır.

6. SONUÇ

İnsanlık tarihi kadar eski bir mazisi olan ektojik 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 ektojik gebelik son 20 yılda gerek tanı ve gerekse tedavi girişimlerinde önemli aşamalar kaydetmiş, maternal mortalite oranları azalmıştır. Mortalite oranlarının azalmasına karşılık ektojik gebelik insidansı PID sıklığındaki artış, giderek artan anne yaşı ve infertilite tedavisindeki gelişmelere paralel olarak artmıştır.

Ektojik gebeliğin teşhisi hastada ektojik 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 200 olgu 4 gruba ayrılıp tedavi sonrası 24 aylık fertilitate değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası 24 aylık fertilitate tek doz MTX tedavisi uygulanan grupta % 76, multipl doz MTX uygulanan grupta % 72, salpingostomi uygulanan grupta % 68, salpenjektomi uygulanan grupta % 50 olarak bulunmuştur.

İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P=0,046$).Yapılan ileri analizde farkın salpenjektomi grubundan kaynaklandığı görüldü (Tablo 9). Salpenjektomi uygulanan grupta 24 aylık fertilitte takibinde diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha az gebelik meydana geldiği sonucuna varıldı.

Ektopik gebelik tedavisi sonrası 24 aylık fertilitte takibi 3'er aylık periyotlar ile yapıldı. Yapılan analizde ilk aylarda gebelik oluşması açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P=0,001$, Tablo 10). Yapılan ileri analizde medikal tedavilerin ilk aylarda gebelik oluşması açısından cerrahi tedavilere anlamlı üstün olduğu sonucuna varıldı (Tablo 10, Şekil 10).

Bu çalışmanın sonucunda da görülmüştür ki; Ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Medikal tedavi ile fertilitte beklentisi olan hastalarda tedavi sonrası gebelik oranı ve tedavi sonrası erken dönemde gebelik meydana gelme oranı cerrahi tedavilere göre daha yüksektir. Bu nedenle methotreksat artık cerrahi tedaviye alternatif yöntemler arasında ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca medikal tedavi ile daha az tubal hasar meydana gelmekte, anesteziye, cerrahiye ait morbiditeyi azaltmakta ve maliyeti düşürmektedir.

7. ÖZET

AMAÇ:

Ektopik gebelikte cerrahi ve medikal tedavi sonrası fertilitenin değerlendirilmesi

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya ektopik gebelik nedeniyle medikal ve cerrahi tedavi gören yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olan 200 hasta dahil edildi. Medikal tedavi gören gruplar sırasıyla tek doz methotrexate uygulanan grup, multiple doz methotrexate uygulanan grup şeklinde sınıflandırıldı. Cerrahi tedavi uygulanan gruplar sırasıyla salpingostomi uygulanan grup, salpenjektomi uygulanan grup şeklinde sınıflandırıldı. Her grupta 50 olgu çalışmaya alındı. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastalar seçilirken fertilitite isteği olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ektopik gebelik tedavisini takiben korunmayı bıraktıkları zaman sıfır kabul edililip 3 er aylık periyotlarla gebelik oluşumu takip edildi. 2 yıl fertilitite takibi yapıldı. 2 yıl sonrasında meydana gelen gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalar 2 yıllık süre içinde gebelik meydana gelmemiş olan hastalar şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan olguların 24 aylık fertilitite takip değerleri hem gebelik oluşumu açısından hem de gebeliğin meydana gelme süreleri açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan 4 grubun yaş ortalamaları tek yönlü anova testi ile değerlendirildi. Grupların yaş ortalamalarının benzer olduğu görüldü (P=0.793).

Geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü açısından gruplar arası değerlendirme yapıldı. Anlamlı fark bulundu(P=0,030). Farklılık multipl doz MTX tedavisi görenlerde izlendi.

Gruplar sigara kullanımı açısından karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmede gruplar arası sigara kullanımının benzer olduğu izlendi(P=0,486).

Gruplar arası geçirilmiş PID öyküsüne bakıldığında grupların benzer olduğu izlendi (P=0,697).

Geçirilmiş D&C öyküsü açısından grupların benzer oldukları izlendi(P=0,513).

Gruplar arası RİA öyküsü dağılımına bakıldı. Gruplarda çok az sayıda RİA öyküsü olduğu için analiz yapılamadı.

Gruplar arası KOK kullanım öyküsü dağılımına bakıldı. Gruplarda çok az sayıda KOK kullanım öyküsü olduğu için gruplar arası analiz yapılamadı.

Gruplar arası tedavi sonrası ektopik gebelik dağılımı yapıldı. Olgular az sayıda olduğu için istatistiki değerlendirme yapılmadı.

Tek doz MTX uygulanan grup, multiple doz MTX uygulanan grup, salpingostomi uygulanan grup, salpenjektomi uygulanan grup 24 aylık kümülatif fertilite oranlarının dağılımı yapıldı. Tedavilerin fertiliteye etkisi Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulundu (P=0,046). Yapılan ileri analizde farkın salpenjektomi grubundan kaynaklandığı görüldü. Salpenjektomi uygulanan grupta 24 aylık fertilite takibinde diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha az gebelik meydana geldiği sonucuna varıldı.

Tedavi uygulanan grupların 3'er aylık fertilitte takibi yapıldı. Gruplar arası zamana bağlı fertilitte dağılım yapıldı. Yapılan analizde ilk aylarda gebelik oluşması açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P=0,001$). İleri analizde medikal tedavilerin ilk aylarda gebelik oluşması açısından cerrahi tedavilere anlamlı üstün olduğu sonucuna varıldı.

SONUÇ:

Ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Medikal tedavi ile fertilitte beklentisi olan hastalarda tedavi sonrası gebelik oranı ve tedavi sonrası erken dönemde gebelik meydana gelme oranı cerrahi tedavilere göre daha yüksektir. Bu nedenle methotrexate artık cerrahi tedaviye alternatif yöntemler arasında ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca medikal tedavi ile daha az tubal hasar meydana gelmekte, anesteziye, cerrahiye ait morbiditeyi azaltmakta ve maliyeti düşürmektedir.

Anahtar kelimeler: Cerrahi tedavi, Ektopik gebelik, fertilitte, medikal tedavi, methotrexate

SUMMARY

OBJECTIVE:

It was aimed to evaluate fertility after medical and operative treatment in ectopic pregnancies.

MATERIALS AND METHODS:

18 to 40 year-old 200 patients who had received medical and operative treatment due to ectopic pregnancy were included in the research. Medically treated patients were grouped as single dose of methotrexate administered group and multiple dose methotrexate administered group respectively. Patients who got surgical treatment were grouped as salpingostomy and salpingectomy respectively. 50 cases for each group were included in the study. While choosing the patients, the ones who do not desire fertility were excluded in this retrospective study. Subsequent to ectopic pregnancy treatment of patients the time they abandoned the contraception was accepted as zero and occurrence of gestation has been monitored quarterly. Fertility has been monitored for two years. Pregnancies occurred after two years were excluded from the research. Such patients were classified as those who could not get pregnant within two years. 24-month fertility follow-up rates of patients in the study were compared in terms of both occurrence of gestation and the time of occurrence of pregnancy.

RESULTS:

The average age of the four groups including in the study were evaluated with unidirectional anova test. The average age of the groups were found similar (P=0.793)

An evaluation was made among the groups in terms of previous abdominal surgery history implemented. Significant difference was found (P=0,030). The difference was monitored on those who received multiple-dose methotrexate(MTX) treatment.

The groups were compared for the habit of smoking. It was observed that the habit of smoking among groups was similar upon evaluation(P=0,486).

Upon evaluation of the pelvic inflammatory disease(PID) history, the groups revealed similar results (P=0,697).

In terms of previous dilation and curettage(D&C) history the groups were shown to be similar to each other(P=0,513).

The distribution of the intrauterine device(IUD) history among the groups was evaluated. The analysis could not be carried out since there were very few IUD histories in the groups.

The distribution of combined oral contraceptive(COC) history among the groups was evaluated. The analysis could not be carried out since there were very few COC histories in the groups.

Ectopic pregnancy distribution after the treatment was made among the groups. The statistical evaluation could not be carried out since the cases were not enough.

The distribution of 24 month cumulative fertility ratios was made for single dose methotrexate(MTX) administered group, multiple dose MTX administered group, salpingostomy applied group, and salpingectomy applied group. The effect of the treatments on fertility was evaluated with Chi-square test. Significant differences were found among groups (P=0,046). In the further analysis made, the difference was

seen to originate from salpingectomy group. In salpingectomy performed group within 24-month fertility follow-up less gestation was observed compared to other groups significantly.

The 3-month follow up for fertility was carried out on the groups which the treatment was administered. The distribution of time-dependent fertility among the groups was applied. In the analysis performed, significant differences were found among groups in terms of gestation occurrence in the first months ($P=0,001$). Further analysis carried out showed that medical treatments are superior to surgery definitely in respect to gestation occurrence within the first months.

CONCLUSIONS:

The medical treatment administered in ectopic pregnancies has various advantages. Medically treated patients who have fertility expectation are shown higher rates of gestation and getting pregnant earlier after the treatment compared to surgical treatment. Therefore; methotrexate takes the first place among alternative methods to surgery any longer. Also, medical treatment induces less tubal damage, it decreases morbidity caused by anesthesia or surgery and it reduces the costs.

Key Words: Surgical treatment, ectopic pregnancy, fertility, medical treatment, methotrexate

KAYNAKLAR

- Adair CD, Benrubi GI. (1994). Bilateral tubal ectopic pregnancies after bilateral partial salpingectomy: a case report. *J. Reprod Med.* 39:131- 133
- Allonier C, Ego A. (2003). Comparison of fertility rates after ectopic pregnancy in Auvergne and Lille regions. *J Gynecol Obstet Biol Reprod(Paris)*. Sep;32(5):439-46.
- Al-Nuaim L, Bamgboye EA. (1995). Reproductive potential after an ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1995;64(5):942-6
- Arebibong EI, Sobande AA. (2000). Ectopic pregnancy in Abha, Saudi Arabia. A continuing conundrum *Saudi Med J.* 21(4):330-4
- Atasü T, Şahmay S. (1996). *J inekoloji* sf 75.346.
- Bell RJ, Eddie LW, Lester AW, Wood EC. (1987). Relaksin in human pregnancy serum measured with an homologous radioimmunoassay. *Obstet Gynecol.* 69 :585-589
- Bengtsson G, Bryman I, Thorburn J. (1992). Low dose oral MTX as secondline therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 79:589-591
- Bennetot de M, Rabischong B. (2012). Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil and Steril.* 2012 Nov;98(5):1271-6.e1-3.
- Bouyer J, Job-Spira N. (2000). Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 107:714-721
- Brown DL, Barnhart KT. (1985). A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil*, 32:131-143

Burgoyne PS, Holland K. (1991). Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data, *Hum Reprod*, 6:555-556

Burkman RT, Masom KJ, Gold EB.(1988). Ectopic pregnancy and prior induced abortion .*Contraception*, 37:21-27

Butts S, Sammel M, Hummel A . (2003). Clinical features of ectopic pregnancy *Fertil Steril*,80:1340-1344

Cartwright PS, Moore RA, Dao AH. (1987). Serum β -hCG level relate poorly with the size of a tubal pregnancy.*Fertil Steril*, 57:302-310

Cartwright PS. (1991). Peritoneal trophoblastic implants after surgical manegement of tubal pregnancy. *J Reprod Med* 1991;36:523-524

Center for Disease Control and Prevention , Ectopic pregnancy US, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (1995). 44:46-48

Cheng MC, Wong YM, Rochat RW. (1977). Sterilization failures in Singapore: an examination of ligation techniques and failure rates. *Stud Fam Plan*, 8:109-115

Chi IC, Potts M. (1986). Rare events associated with tubal sterilizations: an international experience. *Obstet Gynecol Surv*, 65:7-19

Chow JM, Yonekura ML. Richwald GA,et al. (1990). The assaciation between chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy:case control study *JAMA*, 263:3164-3167

Chow WH, Daling JR, CatesW Jr, Greenberg RS. (1987). Epidemiology of ectopic pregnancy.*Epidemiol Rev* ,9:70-94

Chow WH, Daling JR, Cates W Jr, Greenberg RS. (1986). IUD use and subsequent tubal ectopic pregnancy. *Am J Public Health*, 76:536-539

Cole T, Corlett RC. (1982). Chronic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 59:63-8

Coste J, Job Spira N, Fernandez H, et al. (1991). Risk factor for ectopic pregnancy: a case control study France with special focus on infectious factors. *Am J Epidemiol*, 133:839-849

Coste J, Job Spira N, Fernandez H. (1991). Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health*, 81:199-201

Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA. (1992). Predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 166:1729-34

Dailling J et al. (1985). Ectopic pregnancy in relation to previous induced aborting. *JAMA* 253:1005

DeStafano F, Peterson HB. (1982). Risk of ectopic pregnancy following tubal sterilization. *Obstet Gynecol*, 60:326-330

Diamond M.P. (1980). Surgical techniques for the management of ectopic pregnancy *Obstet Gynecol* 1980;30:411-412

Diamond MP, DeCherny AH. (1991). Ectopic pregnancy. *WB Saunders*, 163:780-804

Diquelou JY, Pia P, Tesquier L, et al. (1988). The role of Chlamydia trachomatis in the infectious etiology of extra uterine pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 17:325-332

Ego A, Subtil D. (2002) Fertility after ectopic pregnancy: the population-based register of the urban area around Lille, Northern France. *Gynecol Obstet Fertil*, 30(3):195-203

Fernandez H, Campas P et al. (2013). Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Human Reproduction*. 28(5):1247-1253

Foulot H, Chapron C, Morice Ph. (1994). Failure of laparoscopic treatment for peritoneal trophoblastic implants. *Hum Reprod*, 9:92-93

Franks AL, Beral V, Cates W Jr, Houge CJR. (1990). Contraception and ectopic pregnancy risk *Am J Obstet Gynecol*, 163:1120-1123

Garcia AJ, Aubet JM. (1987). Expectant management of presumed ectopic pregnancies. *Fertil Steril*, 48:395-400

Gemzell L, Guillame J. (1982). Ectopic pregnancy following treatment with human menopausal gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;143:761-762

Glock JL, Jhonson JV, Brumsted JR. (1994). Efficacy and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy, *Fertil Steril*, 62:716-718

Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. (1993). Surveillance for ectopic pregnancy, *MMWR CDC Surveill Summ*, 73: 42-45

Goldstein SR. (1994). Embryonic death in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 84:294-297

Grosskinskiy CM, Hage ML, Tyrey L, Hughes CL. (1993). β -hCG, progesteron, AFP, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 81:705-709

Guillaume J, Benjamin F, Tores W. (1990). serum estradiol as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy, *Obstet Gynecol*. 76: 126-129

Hallatt JG. (1975). Ectopic pregnancy, a study of 123 consecutive cases, *Obstet Gynecol*, 45 : 542-544.

Handler A, Davis F, Yeko T. (1989). The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health*, 79.1239-1242

Higgins KA, Schwartz MB. (1986). Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with MTX. *Fertil Steril*, 45:427-428

Hill GA, Sears JH. (1989). Laparoscopic management of interstitial pregnancy. *J Gynecol Surg*. 5:209-212

Horne AW, Brown JK. (2014). The association between smoking and ectopic pregnancy: why nicotine is BAD for your fallopian tube. *PLoS One*, Feb 20;9(2):e89400

Howard W Jones, Georgeanna Seegar Jones. (1985). *Novak*. s 780-804

Hulka JF, Hamle J. (1988) Sterilization reversal: Results of 101 attempts. *Am J Obstet Gynecol*, 159 :767-774

Jackson P, Barrowclough IW, France JT. (1983). A successful pregnancy following total hysterectomy. *Br J Obstet Gynecol*. 140:67-71

James R, Philip J. (1994). Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility *Obstetric and Gynecolog*, 166:187-189, 18:16-23, 16:187-196

James R, Philip J, Diasa S, et al. (1994). Extrauterine findings of ectopic pregnancy at transvaginal sonography *Obstetric and Gynecolog*. 118:133-140

Jeffcoate TN. (1955). Salpingectomy or salpingoophorectomy. *J. Obstet Gynaecol Br Emp*. 62:214-5

John D. Thompson, MD. (2005). *Operative Gynecology*. Ectopic Pregnancy
John A. Rock Te Linde's s:474- 476

Kadar N ,Caldwell BV, Romero R. (1981). A method of screening for ectopic pregnancy and its indications, *Obstet Gynecol* 1981;58:162-163

Kadar N ,Romero R. (1987). Observations on the human chorionic gonadotropin time relationship in early pregnancy and its practical implications, *Am J Obstet Gynecol*. 157:73-74

- Kalandidi A, Doulgerakis M, Maria B et al. (1991). Induced abortion, contraceptive practices, and tobacco smoking a risk factor for ectopic pregnancy in Athens. *Br J Obstet Gynecol*, 98:207-213
- Kemper T, Trimpos B. (1982). Etiological factors in tubal infertility *Fertil Steril*, 37:384-388
- Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T. (1996). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ektopik gebelik, 1:1407-1423
- Kurman RJ, Main CS. (1984). Intermediate trophoblast a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features *Plasenta*. 5:349-69
- Lavie O, Beller U, Diamant YZ. (1993). Maternal serum creatin kinase a possible predictor of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 169: 149-150
- Lavy G, DeCherney AH. (1987). The hormonal basis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 30:217-224
- Leach RE, Ory SJ. (1990). Management of ectopic pregnancy *Am Fam Physician*, 41:1215-1222
- Lecuru F, Robin F. (2000). Direct cost of single dose MTX for unruptured ectopic pregnancy Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*. 88:1-6
- Lennox CE, Mills JA, James GB. (1987). Reversal of female sterilization: a comparative study. *Contraception* 1987 ; 35:19-27
- Leon Speroff, Robert H, Nathan G Kase. (1994). *Clinical gynecology endocrinology and infertility*. 32, s947-967
- Levy G, Diamond M, P. De Cherney A.H. (1987). Ectopic Pregnancy: relationship to tubal reconstructive surgery *Fertil. Steril* 47:543
- Li C, Zhao WH. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *PLoS One*. 2014 Dec 10;9(12):e115031.

- Maccato ML, Estrada R, Faro S. (1993). Ectopic pregnancy with undetectable serum and urine β -hCG level and detection of β -hCG in the ectopic trophoblast by immunocytochemical evaluation, *Obste Gynecol.* 81:878- 879
- McCausland A. (1980). High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failures: incidence and etiology. *Am J Obstet Gynecol*, 136:97-101
- Makinen JI, Kivijarvi AK. (1990). Success of non-surgical management of ectopic pregnancy. *Lancet*, 335:1099-1113
- Meunier K, Mignot TM, Maria B, Cedard L. (1991). Predictive value of the active renin assay for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 55:432- 435
- Milwidsky A, Adion A, Segal S. (1977). β -hCG and progesterone levels in ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 50:145-147
- Mol F, van Mello NM. (2014). Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. Apr 26;383(9927):1483-9.
- Motta GL, Rullin MC. (1992). Lack of resolution of ectopic pregnancy by intratubal injection of MTX. *Fertil Steril*, 57:685-687
- Nazari A, Askari H, Check JH. (1993). Embryo transfer techniques as a cause of ectopic pregnancy in vitro fertilization. *Ferti Steril*, 60:919-921
- Nehra PC, Loginsky SJ. (1984). Pregnancy after vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 64:735-737
- Newton J. (1989). Ectopic Pregnancy. Recent advances in diagnosis, clinical management, and conservative surgery. *Curr opinion in Obstet Gynecol.* 216:211-212

- Ni H, Daling JR. (1990). Previous abdominal surgery and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 75:919-922
- Niles JH, Clark JFJ. (1969). Pathogenesis of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 105: 1230-4
- OelsnerG, Blankstein J, Serr DSC, Mashiach S. (1989). The role of gonadotropin in the etiology of ectopic pregnancy.*Fertil Steril*, 52:514-516
- Olsen ME. (1994). Bilateral twin ectopic gestations with intraligamentous and interstitial components: a case report. *J Reprod Med*. 39:118-120
- Ory SJ. (1999). New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMA*, 94:583-587
- Ory HW. (1981). The women health study.Ectopic pregnancy and intrauterin devices: new prespectives. *Obstet Gynecol*, 57:137-144
- Ory SJ, Sand PK, Tamura RK. (1986). Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate,*Am J Obstet Gynecol*. 154:1299-1234
- Oyer R, Tarakjian D, Lev A. (1998). Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril*, 88:321-330
- Parazzini F, Tozzi L. (1992). Risk factors for ectopic pregnancy : an Italian case- control study. *Obstet Gynecol*. 80:821-826
- Parente JT, Ou CS, Levy J, et al. (1983). Cervical pregnancy analysis,*Obstet Gynecol*. 62:79-82
- Parker J, Thompson D. (1994). Persistent ectopic pregnancy after conservation management successful treatment with single-dose intramusculer MTX *Obstet Gynecol*. 34:99-102
- Pasic R, Wolfe WM. (1990). Laparoscopic diagnosis and treatment of interstitial ectopic pregnancy: a case report *Am J Obstet Gynecol*. 163: 587-588

- Peleg D, Bar Have J . (1994). Early diagnosis and succesful non surgical treatment of viable combined intrauterin and cervical pregnancy. *Fertil Steril*; 62:402-408
- Pernoll.M.L. (1990). in *Obstetrics and gynecology: Ectopic Pregnancy Current Therapy*, s. 83:133-145-370
- Persaud V. (1970). Etiology of tubal ectopic pregnancy: radiologic and pathologic studies.*Obstet Gynecol*, 36:257-263
- Pritchard, Mac Donald, Gent Williams.(1989) *Obstetrics . Ectopic Pregnancy*, 22:531
- Pulkkinen MO, Talo A. (1987). Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy.*Clin Obstet Gynecol*, 30:164-172
- Radwanska E, Frankenberg J. (1988). Plasma progesteron levels in normal and abnormal early human pregnancy, *Fertil Steril*, 30:398-402
- Rantakyla P, Ylostalo P, Jrvien PA. (1977). Ectopic pregnancy and use of intrauterin device and low dose progestogen contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 56:61-62
- Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF. (1983). Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review *Am J Obstet Gynecol*. 146: 323-330
- Richardson DA, Evans MI, Talerman A, et al. (1982). Segmental absence of the mid- portion of the fallopian tube. *Fertil Steril*, 37:577-579
- Rogers WF, Shaub M. (1977). Chronic ectopic pregnancy: ultrasonic diagnosis *J Clin Ultrasound*, 5:257-260
- Sadowsky Y, Pineda J, Collins JL. (1991). Serum CA125 levels in women with ectopic and intrauterin pregnancies. *Journal of Reproductive Medicine*. 36:875-878
- Sandvei R, Bergsjo P. (1987). Repeat ectopic pregnancy a twenty year hospital survey .*Obstet Gynecol*, 66:35-38

Sauer MV, Gorrill MJ, Buster JE. (1987) Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy, *Fertil Steril* 1987; 48:752-755

Seifer DB, Gutmann JN, Doyle MB. (1990). Persistent ectopic pregnancy following laparoscopic linear salpingostomy. *Obstet Gynecol*, 76:1121- 1125

Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. (1988). Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*. 159:939-943

Shoupe D, Mishell DR. (1989). Norplant subdermal implant system for long time contraception. *Am J Obstet Gynecol*, 160:1286-1292

Sivin I. (1991). Dose-and age-depended ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol*, 178:291-298

Spondorfer SD, Bruhari KT. (2003). Role of previous ectopic pregnancy in altering the presentation of suspected ectopic pregnancy. *J Reprod Med*. MAR48(3):133-6

Stabile I. (1996). *Ectopic Pregnancy: Diagnosis and management*, Cambridge University Pres, NY, 13:345-349

Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE.(1992). improved sensitivitiy and specificitiy of a single measurement of serum progesteron over serial quantavite beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy, *Hum Reprod*. 7:723-725

Stovall TG, Ling F. (1992). Serum progesterone and uterine curettage in differantial diagnosis of ectopic pregnancy *Fertil Steril*, 57:456-458

Stoval TG, Ling F. (1991). Single dose MTX for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 77:754-758

Stovall TG, Kellerman AL. (1990). Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med*. 19:1098-1103

Stovall TG, Bruster JE. (1989). Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesteron *Am J Obstet Gynecol*. 160:1425-1431

Taylor PN, Padula C, Goldsmith PC. (1988). Pitfall in the diagnosis of ectopic pregnancy:immunocytochemical evaluation in a patient with false negative serum β -hCG levels,Obstet Gynecol. 71:1035-143

Theron GB, Shepherd EGS. (1986). CRP levels in ectopic pregnancy , pelvic infection and carcinoma of the cervix.Med J. 69:681-682

Vessey M, Meisler L, Flavel R. (1979). Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. Obstet Gynecol, 86:548 -556

Vermesh M., Silva PD. (1989). Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. Obstet Gynecol. 73:400-404

Vermesh M, Silva PD, Sauer MV. (1988). Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating Beta- human chorionic gonadotropin and progesterone, and manegement options. Fertil Steril, 50:584-588

Vierhout ME, Wallenburg HCS. (1985). Intraligamentary pregnancy resulting in a live ifnan. Am J Obstet Gynecol. 152:878-879

Yao M, Tulandi T. (1997). Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy.Fertil Steril. Mar;67(3):421-33.

Weinstein L, Morris MB, Dotters D, et al. (1983). Ectopic pregnancy a new surgical epidemic. Obstet Gynecol, 61:698-701

Weinstein D, Polishuk WZ. (1975). The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. Surg Gynecol Obstet, 141:417-418

Westrom L, Bengtsson LPH, P.A. (1981). Incidence, trends, and risk of Ectopic Pregnancy in a population of women. Br Med, 282:15-18

Witt BR, Wolg GC, Johnston PD. (1990).Relaxin , CA125, progesteron, estradiol, and β -hCG as predictor of outcome in threatened and non threatened pregnancies.Fertil Steril. 53:1029-1056

