T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

EKTOPİK GEBELİKTE METOTREKSAT TEDAVİ BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE KORPUS LUTEUM DOPPLER ÖLÇÜMÜNÜN ROLÜ

Dr. Dilşad Göktaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

EKTOPİK GEBELİKTE METOTREKSAT TEDAVİ BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE KORPUS LUTEUM DOPPLER ÖLÇÜMÜNÜN ROLÜ

Dr. Dilşad Göktaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mahmut Kuntay KOKANALI

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitmimi tamamladığım Ankara Şehir Hastanesi'ni iyi bir eğitim yuvası haline getiren bizlerin her zaman yanında olan ve hepimizin iyi birer hekim olması için sonsuz çaba gösteren değerli başhekimim Sayın Prof. Dr. Özlem Moraloğlu Tekin'e;

Tezimin en başından itibaren her zaman yanımda olan asistanlık hayatım boyunca gerek bilgisine gerek tecrübesine gerekse deontolojisine hayran olduğum, hekimlik sanatının inceliklerini öğrendiğim üzerimde çok emeği olan ve asla hakkını ödeyemeyeceğim çok değerli hocam çok sevdiğim abim Sayın Prof. Dr. Mahmut Kuntay Kokanalı'ya;

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başlayıp Ankara Şehir Hastanesi'nde devam eden asistanlık sürem boyunca sabırla bilgilerini paylaşan ve eğitimimde büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarıma ve uzman abla ve abilerime;

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman birbirimize yardım ettiğimiz birbirimizden çok şey öğrendiğimiz ve paha biçilmez anılar biriktirdiğimiz başta Dr. Bengisu Çakır, Dr. Sefa Kaya Naycı, Dr. M. Alperen Alaybeyoğlu, Dr. Uğurcan Zorlu, Dr. Koray Kodal, Dr. Muhammet Kızılgedik, Dr. M. Kağan Pakdil, Dr. Mustafa Eyol olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma;

Bu günlere gelmemin en büyük mimarı olan beni sonsuz bir sevgi ile seven desteklerini her zaman yanımda hissettiğim benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan canımdan çok sevdiğim annem Nevin Göktaş'a, her zaman yol göstericim olan idolüm babam Mustafa Göktaş'a, hayat enerjisi ile yüzümü güldüren moral olan kardeşim meslektaşım Dr. Berçem Göktaş'a ve evimizin neşesi olan kardeşim Berfin Göktaş'a;

Son olarak tanıştığımız ilk günden beri bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan omuzlarımdaki yükü benimle paylaşan gülüşüyle kalbimi ısıtan sevgisiyle ilgisiyle ömrüme ömür katan hayat arkadaşım Zübeyde Elif Günaydın'a

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Dilşad Göktaş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR LİSTESİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. EKTOPİK GEBELİĞİN TANIMI 3
2.2 TARİHÇE 3
2.3.EPİDEMİYOLOJİ 4
2.4. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 4
2.4.1. Yüksek Risk Faktörleri 5
2.4.2. Orta Risk Faktörleri 6
2.4.3. Düşük Risk Faktörleri 6
2.5. PATOLOFİZYOLOJİ 6
2.6. EKTOPİK GEBELİKTE İMPLANTASYON BÖLGELERİ 7
2.6.1. Non Tubal Ektopik Gebelikler 7
2.6.1.1. Servikal ektopik gebelik 7
2.6.1.2. İnterstisyel ektopik gebelik 8
2.6.1.3. Ovarian ektopik gebelik 8
2.6.1.4. Diğer non tubal ektopik gebelikler 9

2.7. EKTOPİK GEBELİKTE BELİRTİ VE BULGULAR 9
2.8. EKTOPİK GEBELİKTE TANI YÖNTEMLERİ 10
2.8.1 Biyokimyasal Markerlar 10
2.8.1.1. Beta-HCG 10
2.8.1.2. Progesteron 12
2.8.1.3. Diğer biyokimyasal belirteçler 13
2.8.2 Ultrasonografi (USG) 13
2.8.3. Dilatasyon ve Küretaj 14
2.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) 14
2.9. AYRICI TANI 14
2.10. TEDAVİ 15
2.10.1.Gözlem Tedavisi 15
2.10.2. Medikal Tedavi 16
2.10.3 Cerrahi Tedavi 19
2.10.3.1 Organ koruyucu cerrahi 20
2.10.3.1.1. Lineer salpingostomi 20
2.10.3.1.2 Milking (sağma yöntemi) 21
2.10.3.2 Radikal cerrahi 21
2.10.3.2.1. Salpenjektomi 21
2.11. KORPUS LUTEUM 22
2.12. RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ 23
2.12.1. Pik Sistolik Velosite(PSV) 24
2.12.2. End Diyastolik Velosite (EDV) 24
2.12.3. Direnç Parametreleri 24
2.12.3.1. Resistive index (RI) 24

2.12.3.2. Pulsatilite indeksi(PI) 25
2.12.3.3. Sistol Diyastol Oranı(S/D) 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ 37
7. KAYNAKLAR 38
8. EKLER 48
EK-1. Etik Kurul Onayı 48
EK-2. Akademik Kurul Onayı 49
EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 50
9. ÖZGEÇMİŞ 51

KISALTMALAR LİSTESİ

MTX	: Metotreksat
USG	: Ultrasonografi
KL	: Korpus Luteum
PSV	: Pik Sistolik Velosite
EDV	: End-Diyastolik Velosite
RI	: Resistive index
S/D	: Sistol/diyastol oranı
HCG	: Human koryonik gonodotropin
CT	: Chlamydia Trachomatis
RİA	: Rahim İçi Araç
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
SIN	: Salpingitis İsthmica Nodosa
D&C	: Dilatasyon Küretaj
PID	: Pelvik İnflamatuar Hastalık
OHSS	: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
DHFR	: Dihidrofolat Redüktaz
İM	: İntramüsküler
LEU	: lökovorin
HSG	: Histerosalpingografi
LH	: Lüteinize edici hormon
GH	: Growth Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ektopik gebeliklerin öyküdeki özelliklerinin ve belirtilerinin yüzdesi 10

Tablo 2. MTX kontrendikasyonları 16

Tablo 3. Çoklu doz tedavi rejimi 17

Tablo 4. Tek Doz metotreksat rejimi 17

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri 28

Tablo 6. Grupların metotreksat günü klinik özellikleri 29

Tablo 7. Grupların Doppler ultrasonografi sonuçları 29

Tablo 8. Serum hCG, Progesteron ve Doppler ultrasonografide PSV, EDV değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC analizi sonuçları 30

Tablo 9. Doppler ultrasonografide S/D ve RI değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC analizi sonuçları 31

Tablo 10. Doppler parametreleri ile demografik ve klinik parametreler arasındaki ilişkiler 32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Alt karın ağrısı ve/veya vajinal kanama ile başvuran serum hCG pozitif hastalarda yönetim şeması 11

Şekil 2. Tanısal D&C şeması 12

Şekil 3. Serum hCG, Progesteron ve Doppler ultrasonografide PSV, EDV değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC eğrisi 30

Şekil 4. Doppler ultrasonografide S/D ve RI değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC eğrisi 31

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, rüptüre olmamış tubal gebeliği olan kadınlarda luteal kan akışının MTX terapötik etkisi üzerindeki etkisini gözlemlemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız kesitsel vaka-kontrol çalışmasıdır ve Aralık 2021 ile Eylül 2022 tarihleri arasında tubal ektopik gebelik nedeniyle hastanemize yatırılan ve metotreksat (MTX) tedavisi verilen hastaları içermektedir. Tüm hastaların MTX tedavisi öncesinde luteal kanlanmalarının değerlendirilmesi için Korpus Luteum duvarındaki bir noktadan Tepe sistolik akım hızı (Peak systolic velocity=PSV), Diastol sonu akım hızı (End diastolic velocity=EDV), Sistolik/Diastolik akım hızı (S/D) ve Rezistif indeks (RI) ölçümleri yapıldı. Tüm hastalara tek doz MTX (50 mg/m2 i.m.) uygulandı. İzleminde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyanlar başarısız tedavi (vaka grubu) grubu olarak, herhangi bir ek tedaviye ihtiyaç duymadan sorunsuz bir şekilde gebeliği sonlananlar başarılı tedavi (kontrol grubu) grubu olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmamız 52 hastadan oluştu. Bunların 26 tanesi medikal (yaklaşım ile başarılı sonuç alınan hasta grubunda yer alırken, diğer 26 tanesi ise medikal tedavi ile başarısız sonuç alınan hasta grubunda yer aldı. Başarısız grupta MTX tedavisi öncesi serum beta-hCG ve progesteron düzeyleri, PSV ve EDV ölçümleri daha yüksekken; S/D ve RI değerleri daha düşüktü. Tedavi sonucunu öngörmede serum beta-hCG, progesteron değerleri ve PSV, EDV ve RI ölçümleri anlamlı parametreler olarak bulundu. Serum hCG düzeyi için 1864 IU/L değeri %53.8 duyarlılık ve %80.8 özgüllük ile; Serum Progesteron düzeyi için 7.42 ng/ml değeri %76.9 duyarlılık ve %80.8 özgüllük ile; PSV ölçümü için 12.54 cm/sn değeri %92.3 duyarlılık ve %69.2 özgüllük ile; EDV ölçümü için 6.85 cm/sn değeri %88.5 duyarlılık ve %69.2 özgüllük ile; RI ölçümü için 0.54 değeri %50.0 duyarlılık ve %84.6 özgüllük ile en iyi eşik değerler olarak belirlendiler. Ayrıca serum progesteron düzeyi ile PSV ve EDV ölçümleri arasında pozitif yönde; RI ölçümü ile negatif yönde anlamlı ilişkiler mevcuttu.

Sonuç: Tubal ektopik gebeliklerde planlanan MTX tedavisinin sonucunu öngörmede tedavi öncesi luteal kanlanmanın Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi faydalıdır. KL kanlanmasının artışını gösteren yüksek PSV, EDV ya

da düşük RI değerleri varlığında tedavi başarısı azalabilir. Bu bulgular serum progesteron düzeyinin artışı ile ilişkilidir. Artmış progesteron düzeyi mevcut tubal gebeliğe karşı MTX tedavi etkinliğini azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik, metotreksat, korpus luteum, doppler ultrasonografi.

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to observe the effect of luteal blood flow on the therapeutic effect of MTX in women with unruptured tubal pregnancy.

Materials and Methods: Our study is a cross-sectional case-control study and includes patients who were admitted to our hospital for tubal ectopic pregnancy and treated with methotrexate between December 2021 and September 2022. In order to evaluate the luteal blood supply of all patients before MTX treatment, Peak systolic flow velocity (Peak systolic velocity=PSV), End diastolic velocity=EDV, Systolic/Diastolic flow velocity (S/D) and Resistive index (RI) measurements were made from a point on the corpus luteum wall.A single dose of MTX (50 mg/m2 i.m.) was administered to all patients. Those who needed surgical treatment in the follow-up were classified as the unsuccessful treatment (case group) group, and those whose pregnancy was terminated without any additional treatment were classified as the successful treatment group (control group).

Results: Our study consisted of 52 patients. While 26 of them were in the patient group with successful results with the medical approach, the other 26 were in the patient group with unsuccessful results with medical treatment. While serum beta-hCG and Progesterone levels, PSV and EDV measurements were higher in the unsuccessful group before MTX treatment; S/D and RI values were lower. Serum beta hCG, progesterone values and PSV, EDV and RI measurements were found to be significant parameters in predicting the treatment outcome. For serum hCG level, 1864 IU/L value with 53.8% sensitivity and 80.8% specificity; 7.42 ng/ml value for serum progesterone level with 76.9% sensitivity and 80.8% specificity; For PSV measurement, a value of 12.54 with a sensitivity of 92.3% and a specificity of 69.2%; For EDV measurement, a value of 6.85 with a sensitivity of 88.5% and a specificity of 69.2%; A value of 0.54 for RI measurement was determined as the best cut-off values with 50.0% sensitivity and 84.6% specificity. In addition, there was a positive correlation between serum progesterone level and PSV and EDV measurements; There were significant negative correlations with RI measurement.

Conclusion: It is useful to evaluate the luteal blood supply with Doppler ultrasonography before treatment in predicting the outcome of planned MTX treatment in tubal ectopic pregnancies. In the presence of high PSV, EDV or low RI values indicating increased CL blood supply, treatment success may decrease. These findings are associated with increased serum progesterone level. Increased progesterone level may reduce the effectiveness of MTX therapy against existing tubal pregnancy.

Keywords: Ectopic pregnancy, methotrexate, corpus luteum, doppler ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin verilerine göre, dış gebelik vakaları Bildirilen tüm gebeliklerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (1). Tanı ve yönetimdeki önemli gelişmelere rağmen rüptüre ektopik gebelik gebeliğe bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. 2011-2013 yılları arasında ektopik gebelik gebeliğe bağlı ölümlerin %2,7'sini oluşturur ve kanamaya bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (2).

Ektopik gebeliklerin %99'u fallop tüplerinde görülür. En sık implantasyon bölgeleri; ampulla bölgesi %47-70, istmus bölgesi %14-21 ve daha nadir olarak infindubulum bölgesi %5 olarak tanımlanabilir (3).

Sekonder amenore, karın ağrısı ve genellikle lekelenme vasfında vajinal kanama ile başvuran hastalarda ektopik gebelik akla gelmelidir. Ektopik gebelikte trans vajinal ultrasonografi(USG) ile seri kantitatif beta-hcg ölçümleri tanıyı güçlendirir(4). Douglasta sıvı ve ektopik odak varlığında beta-hcg cut off değeri 1500 ıu/l olarak önerilirken herhangi bir ultrasonografik özelliği olmayan hastalarda beta-hcg cut off değeri 2000 ıu/l den yüksek olması önerilir(5). Ektopik gebelik odağı normal bir intrauterin gebeliğe göre daha düşük beta-hcg konsantrasyonları üretir fakat seri ölçümler sonucundaki konsantrasyondaki değişiklikler daha fazla bilgi sağlar (6,7).

Ayrıca başka bir çalışmada progesteron seviyeleri ile ilgili 25 ng/ml üzerinde ise %98 ihtimal ile canlı bir intrauterin gebeliği gösterir. 5ng/ml altındaki progesteron seviyeleri neredeyse kesin ihtimalle canlı bir gebelik olmadığını gösterir. 5-25 ng/ml arasındaki değerler için ek tetkik gereklidir dış gebelik ihtimali yüsek olan hastalarda progesteron seviyeleri ne olursa olsun ek tetkik gereklidir (8).

Metotreksat(MTX) tedavisi ektopik gebelik için geniş çapta kabul görmüş bir tedavidir. MTX protokolleri 1980'lerin sonlarına doğru oluşturulmuştur ve birincil tedavi olarak kabul görmüştür (49,49,74,112,113). Sıklıkla kullanılan iki rejimi vardır. Tek doz MTX tedavisi ve çoklu doz tedavi.

Korpus luteum(KL) asıl işlevi progesteron salgılamaktır. Progesteron endometrium reseptör aktivitesinde, embriyo implantasyonunda ve sağlıklı gebelik

gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Luteal kan akışının artması progesteron salgılanması için önemlidir (9,10). Bunun ile ilgili yapılan bir çok çalışmada luteal kan akışının serum progesteron seviyeleri ile doğru orantılı olduğu ve luteal faz defekti olan hastalarda olmayanlara göre kanlanmanın daha düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir (11–13).

Çalışmamızın amacı, rüptüre olmamış tubal gebeliği olan kadınlarda luteal kan akışının MTX terapötik etkisi üzerindeki etkisini gözlemlemektir. Birincil amacımız luteal kan akımının, end diastolik akımı, rezistif indeks, tepe sistolik akımı, sistol/diyastol oranı (edv, ri, psv, s/d) değerlerinin tedavi başarısı için bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesidir. İkincil olarak demografik özelliklerin, jinekolojik ve obstetrik öykünün, vücut kitle indeksi (VKİ), serum beta-hcg ve progesteron değerlerinin MTX tedavisi başarısı üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EKTOPİK GEBELİĞİN TANIMI

Ektopik gebelik blastokistin uterus endometrial kavite dışında herhangi bir yere sıklıkla da fallop tüplerine yerleşimi ile oluşur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır (14). Yerleşim %95-99 oranıyla en fazla tuba iken diğer lokalizasyonlarda (yumurtalık, servikal, abdominal vb.) daha nadir olarak görülmektedir (15). Ektopik gebelik deyimi Yunancadan gelmektedir. ''Ec-topus'' kelimesi '' yeri değiştirilmiş'' ''başka yerde bulunan,'' anlamına gelir.

2.2 TARİHÇE

İslam topluluğu için efsanevi bir cerrah olan Albucasis, ilk ektopik gebelik vakasını MS 963 yılında dokümante etmiştir (16). Ayrıca 1594'te Primrose ilk ikiz abdominal ektopik gebeliği belgeledi. 1693'te bir hasta üzerinde yapılan otopsi yırtılmamış bir dış gebelik ortaya çıkardı (16). 1731 yılında Gifford İngiltere'de detaylı olarak ektopik gebelik kavramını açıklamıştır (17). 1876 yılında Parry ve Lea ektopik gebelikteki yüksek mortalite oranına dikkat çekmişlerdir. Lavson Tait'in 1883 yılında rüptüre tubal gebelikte salpenjektominin, hastalar için hayat kurtarıcı bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur. 1891 yılında Schauta cerrahi tedavi sayesinde mortalitenin %66'dan, yaklaşık %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 (17). 1941 yılında Caffer ve ark. 10 hastaya konservatif cerrahi yaklaşım (tuboplasti) uygulamış, bu hastaların dördünde intrauterin, bir hastada ise tekrar ektopik gebelik oluşmuştur. 1953 yılında Stronone rüptüre olmamış tubal gebelikte konservatif tedavi olarak lineer salpingostomiyi tarif etmiştir (18). Ektopik gebelikte MTX tedavisi ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark. tarafından kullanılmıştır (19). Başlangıçta MTX multidoz olarak kullanılmış ancak Stovall ve arkadaşları tarafından tek doz MTX tedavisinin daha az yan etki, daha az komplikasyon oranı olduğu saptanmış ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle en tercih edilen tedavi olarak görülmüştür (20).

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin verilerine göre, dış gebelik vakaları Bildirilen tüm gebeliklerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (1). Ancak ektopik gebelik insidansını tahmin etmek zordur çünkü günümüzde ayaktan tedavi protokollerinin artması hastane istatistiklerinin yetersiz olmasına neden olmuştur (1). Tanı ve yönetimdeki önemli gelişmelere rağmen rüptüre ektopik gebelik gebeliğe bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. 2011-2013 yılları arasında ektopik gebelik gebeliğe bağlı ölümlerin %2,7'sini oluşturur ve kanamaya bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (2). Kadınlarda dış gebelik görülme sıklığı birinci trimesterde vajinal kanama veya karın ağrısı ya da her iki şikâyet ile birden acil servise başvuran kadınlarda %18'e kadar artmaktadır (21). Ektopik gebelik insidansı nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte mevsimsel değişiklik gösterir Aralık ve haziran aylarında insidansı artmaktadır (22).

2.4. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Blastokistin uterin kaviteye ilerleyişini bozan herhangi bir durum ektopik gebelik gelişiminde rol oynayabilir. Ektopik gebelik etyolojisi birçok nedene bağlı olmasına rağmen ektopik gebelik tanısı konulan hastaların %50'sinde tanımlanabilir bir neden yoktur (23). Tubal gebeliğin en sık nedeni fallop tüpün mukozasının hasar görmesi ve normal embriyonun taşınmasını engellemesidir (24,25). En önemli neden daha önceki ektopik gebelik öyküsüdür, ektopik gebelik öyküsü riski 3-8 kat arttırır (26). Kronik salpenjit ektopik gebelik riskini yaklaşık 6 kat arttırır (27). Geçirilmiş pelvik inflamatuar hastalık ektopik gebelik riskini 7.5 kat arttırır (28–30) ayrıca ektopik gebelik oluşumunun yaklaşık %33'ü pelvik inflamatuar hastalık ile ilişkilidir (31). Genitoüriner Chlamydia Trachomatis (CT) enfeksiyonu majör pelvik inflamatuar hastalık patojeni olarak bildirilmiştir ve salpenjitli hastaların %60'ında serolojik testlerde ıgg testi pozitif reaksiyon vermiştir (32). Serolojik testi negatif olan hastalar ile karşılaştırıldığında serolojik testi pozitif olan hastalar mevcut döngülerinde ektopik gebelik riski daha yüksektir. Alt genital sistem CT enfeksiyonun tubalara ulaşarak salpenjite neden olabilir (26). Salpenjitin neden olduğu lokal inflamatuar yanıt ve salpenjitin neden olduğu tubal yapısal anomali tubal ektopik gebelik riskini yükseltir (33). Ayrıca tubal CT enfeksiyonu tubal silier aktiviteye ve düz kas kasılmasına etki

ederek ektopik gebelik riski anlamlı ölçüde arttırır (23,34). Yasal olmayan ve hijyenik koşullarda yapılmayan kürtajlar enfeksiyon riskini arttıracağından dolayı ektopik gebelik insidansını arttırır bununla birlikte yasal ve hijyenik koşulların sağlandığı medikal veya cerrahi küretajlarda ektopik gebelik riski artmaz (35,36). Önceki ektopik gebeliği koruyucu cerrahi protokolleri ile tedavi edilen gebeliklerde tubal stenoz riski artacağından ektopik gebelik riski artar (37). Rahim içi araç(RİA) kullanımı mutlak gebelik ihtimalini azalttığından ektopik gebelik riskini azaltır fakat RİA ile gebe kalan kadınlarda ektopik gebelik riski artmıştır(38). Yardımcı üreme teknikleri ektopik gebelik riskini arttırır. Yardımcı üreme teknikleri sonrasında gebe kalan kadınların gebeliklerinin ektopik gebelik olma olasılığı %2,1 ile %8,6 arasında değişmektedir. Tubal faktör nedeniyle yardımcı üreme tekniklerine başvuran kadınlarda bu oran %11'e ulaşabilir. Bu oran doğal yöntemlerle gebe kalan kadınların ektopik gebelik riskinden 2,5-5 kat fazladır(31,39). İnvitro fertilizasyon (IVF) sonrası ektopik gebelik oluşumu patofizyolojisi net değildir. Hormonal ortam değişikliği ultrasonografi eşliğinde embriyo transferinin olmaması ve çok sayıda embriyo transferi de dâhil olmak üzere birçok faktör ektopik gebelik oluşumuna katkıda bulunur (40).

2.4.1. Yüksek Risk Faktörleri

Yukarıda da belirtildiği üzere geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olan hastalar ektopik gebelik riski yüksektir. Geçirilmiş ektopik gebeliği olan hastaların bir sonraki gebeliğinin ektopik gebelik olma olasılığı %20'ye kadar çıkabilmektedir. Tedavi seçimleri ektopik gebelik gelişme riskini etkiler; MTX ile tedavi olan hastalarda oran %8, salpenjektomi olanlarda oran %9,8 ve lineer salpingostomi olan hastalarda oran %15,4'tür (23). Tubal anatominin bozulması ektopik gebelik ile ilişkilidir. En olası neden enfeksiyon olması ile birlikte konjenital nedenler, endometriozis ve geçirilmiş tubal cerrahi sayılabilir (41). Başarısız tubal sterilizasyon prosedürleri ektopik gebelik ile ilişkilidir. Bipolar koterizasyon diğer prosedürlere göre en yüksek riske sahiptir. Prosedürden bağımsız olarak başarısız tubal sterilizasyona sonucunda oluşacak gebeliklerin üçte birlik kısmı ektopik gebelik olacaktır (42). Yerinde RİA olan hastaların levonorgestrel RİA kullananların gebelik geçirmesi halinde ektopik gebelik riski %50 bakırlı RİA kullananların ise1/16'dır (43).

2.4.2. Orta Risk Faktörleri

CT ve Neisseria gonorrhoeaenin neden olduğu enfeksiyonlar salpenjiti olmayan hastalara göre ektopik gebelik riskini yaklaşık 4 kat arttırır. Geçirilen her enfeksiyon tubal silier hasarı, tubal obstrüksiyon riski ve pelvik adezyon ihtimalini arttıracağından ektopik gebelik riskini önemli ölçüde arttırır (44). İlk cinsel aktivitenin 18 yaşının altında olması ve multipl partner sayısı cinsel yolla bulaşan hastalık riskini arttıracağından ektopik gebelik riski artışı ile ilişkilidir (23). Vakaların üçte birinden enfeksiyon ve vakaların neden olduğu tubal hasar ile diğer üçte biri sigara ile geri kalan üçte birinde ise bir neden belirtilememiştir (45). Tubal enfeksiyon dış gebeliğe sigaradan daha az katkıda bulunur fakat dış gebelik riski tekrarlayan enfeksiyonlar ile artar (46). Yardımcı üreme tetkikleri dış gebelik riskini tek başına iki kat arttırarak %4'e çıkarır (47,48). Bu araştırmaların sonuçları yardımcı üreme tetkikleri nedeniyle dış gebeliği olan hastaların %85'inden tubal faktör infertilitesinin ve geçirilmiş myomektominin sorumlu olduğunu göstermiştir.

2.4.3. Düşük Risk Faktörleri

Çok sayıda cinsel partner ve 18 yaşından küçük yaşta bulunulan cinsel aktivite ektopik gebelik ile ilişkilidir (31). İleri yaş gebelik ektopik gebelik riskini arttırır, bu ileri yaşlarda kaybolan tubal silier aktivitenin ve myoelektriksel aktivitenin azalmasına bağlıdır (49,50). Ayrıca hastaların vajinal duş alışkanlığının olması artan enfeksiyon riski nedeniyle ektopik gebelik artışıyla bağlantılıdır (51).

2.5. PATOLOFİZYOLOJİ

Tubal lümende bulunan koryonik villuslar tubal ektopik gebeliğin patogonomik bulgusudur. Vakaların 2/3 ünde ektopik gebelik materyali gross veya mikroskopik olarak görülür (52). Rüptüre olmamış tubal ektopik gebelikte tüpün düzensiz dilatasyonu ve hemotosalpinksin neden olduğu mavimsi renk izlenir. Tubal ektopik gebelikte kanama genellikle ekstraluminaldir ancak fimbriyal uçlardan veya intraluminal (hematosalpinks) olabilir. Hematoperitonyum genellik vakalarda izlenir. Fakat ektopik gebelik rüptüre olmadıkça Douglas boşluğunda sınırlı kalır. Tubal ektopik gebeliğin seyri genellikle sekizinci gebelik haftasında fibriyal uçtan atılma konsepsiyonun involüsyonu veya tubal rüptür olmasıdır (53). Tubanın ampulla

bölgesinde oluşan ektopik gebeliklerin yaklaşık yarısında trofoblastik proliferasyon tubal lümenin tümünü tutar fakat muskuler tabaka sağlam kalır (41). Geri kalan ektopik gebeliklerde trofoblastlar tubanın duvarını penetre eder ve muskuler tabaka ve seroza arasındaki dokuda prolifere olur (54). Ektopik gebelik olgularında endometriumun mikroskopik incelemesinde yaklaşık dörtte bir olguda Ariasstella reaksiyonu izlenir. Bu reaksiyonda epitel hücrelerinde büyüme hücre nükleuslarında hipertrofi hiperkromazi irregüler görünüm hücrelerde kümeleşme aşırı miktrada sekretuar aktivite sitoplasmik vakuolizasyon gibi ektopik gebeliğe özgü olmayan atipik değişiklikler saptanır (55). Tubal gebeliklerin yaklaşlık %45'inde salpenjitin histopatolojik bulguları izlenir. Salpenjit ve salpingitis isthmica nodosa (SIN) gibi tubal patolojiler tubal lümende skarlaşmaya ve daralmaya neden olduğu için döllenmiş yumurtanın (blastokist) tubal lümenden geçişine izin vermez ve tubal implantasyona neden olabilir (56).

2.6. EKTOPİK GEBELİKTE İMPLANTASYON BÖLGELERİ

Ektopik gebeliklerin %99'u fallop tüplerinde görülür. En sık implantasyon bölgleri; ampulla bölgesi %47-70 istmus bölgesi %14-21 ve daha nadir olarak infindubulum bölgesi %5 olarak tanımlanabilir (3). İnterstisyel boşluktaki yani fimbrial uçlardaki ektopik gebeliklerin oranı %1-2'yi geçmez. Tubal olmayan ektopik gebelikler nadirdir. Abdominal gebelikler overlerin peritoneal yüzeyinde, cull de sac boşluğunda veya nadir olarak omentumda görülebilir. Abdominal gebelikler iki şekilde oluşabilirler. İlki blastokistin direkt implantasyonu ikinci şekilde ise blastokistin fallop tüpünden abdominal boşluğa düştüğü durumdur. Heterotopik gebelikler yani hem intrauterin hem de ekstrauterin gebelik çok nadirdir 30000 vakada 1 görülür (57).

2.6.1. Non Tubal Ektopik Gebelikler

2.6.1.1. Servikal ektopik gebelik

Servikal gebelik nadir görülen bir durumdur. 1/2500-1/18000 oran ile ektopik gebeliklerin %1'inden daha az oranda görülür. Servikal duvardan uterin damalara implantasyon riski nedeniyle son derece tehlikeli bir durumdur. Blastokistin uterus

kavitesinden geçip endoservikal kanala implante olması sonucunda gelişir (58–60). Servikal gebelik için en büyük risk faktörü servikal gebeliklerin ,%70'inde görülen dilatasyon küretaj öyküsüdür (61). Hastaların çoğu vajinal kanama ve kasık ağrısı şikâyeti ile başvurur, muayene bulguları açık bir servikal os ve şişmiş serviks görünümünü ortaya koyar (62). Trans vajinal USG'de servikal gebelik hemorajik bir kitle olarak, gebelik kesesi ya da fetusun görülmesi olarak izlenebilir (58,60). Uterus karakteristik olarak kum saati şeklinde servikal osun genişlemiş olarak görülür. (58,61,63). Servikal gebelik bir untrauterin gebelik kaybı ile karışabilir ultrasonda ''slinding sing'' negatifliği ile bu durum aydınlatılabilir (61,63). Sliding sign ultrasonografi sırasında probun hafifçe servikse bastırılıp gebelik ürünlerinin endoservikal kanala kaymasını içerir. MR alışılmadık vakalarda yardımcı olabilir.

2.6.1.2. İnterstisyel ektopik gebelik

İnterstisyel ektopik gebelikler tüm ektopik gebeliklerin %1-11'ini oluşturmaktadır (43,64). Ektopik gebelik materyalinin tubanın interstisyel kısmı ile uterusun myometriumu birleşim yerine yerleşmesi ile oluşur. Tanısının zor olması nedeniyle mortalite oranları yüksektir ektopik gebeliklerin neden olduğu mortalitenin beşte birinden interstisyel ektopik gebelikler sorumludur (65,66). İnterstisyel ektopik gebelikler hem uterustan gelen hem de overlerden gelen damarların beslediği myometriuma yerleştiği için oldukça kanlanan bir bölgededirler ve rüptüre olması durumunda şok ve hematoperitonium riski taşırlar (67). İnterstisyel ektopik gebelik düşündüren ultrasonografi özelikleri: interstisyel çizgi; bu çizgi endometirum ile ektopik odak arasındaki ekojenik çizgidir bu işaretin duyarlılığı %80 özgüllüğü %98'dir (63,65,68). Düzensiz ve asimetrik myometrium dokusuna yerleşmiş ektopik gebelik materyali (41,69), Tubanın uterusun myometrium ile çevrili kısmında ektopik gebelik materyalinin bulunmasıdır (63,65,67).

2.6.1.3. Ovarian ektopik gebelik

Ovarian gebelikler tüm ektopik gebeliklerinin %1-6'sını oluşturur (65,67,68,70). Genellikle vajinal lekelenme tarzında kanama ve tek taraflı karın ağrısı şikâyeti ile başvurur. Genellikle vasküler beslenmesi yüksektir ve rüptür durumunda hastalar hemorajik şok ve hematoperitonium ile başvurur (60,67). Endometriozis

öyküsü ovarian ektopik gebelik için spesifiktir. İntra veya esktrafoliküler olarak ikiye ayrılır, ekstrafoliküler ovarian ektopik gebelik daha sık görülür(71). Trans vajinal USG tanı aracıdır fakat ovarian ektopik gebelikleri hemorajik KL kisti ve tubal ektopik gebelikten ayırmak zor olabilir. Gebelik testinin pozitif oluşu ve overde kalın cidarlı yüksek kanlanma izlenen ekojenik dış halkalı bir kist görüldüğünde tanı akla gelmelidir (61,65,71). Tubal ektopik gebelikten farklı olarak ovarian ektopik gebelik ultrasonografi probu ile hafifçe bastırıldığında overden farklı hareket etmez (67).

2.6.1.4. Diğer non tubal ektopik gebelikler

Daha az sıklıkla görülen ektopik gebelikler cornual ektopik gebelik, sezaryen skar hattında ektopik gebelik, abdominal ektopik gebeliktir (72).

2.7. EKTOPİK GEBELİKTE BELİRTİ VE BULGULAR

Sekonder amenore, karın ağrısı ve genellikle lekelenme vasfında vajinal kanama ile başvuran hastalarda ektopik gebelik akla gelmelidir. Hastanın ayrıntılı jinekolojik ve obstetrik anemnezi alınmalıdır. Anamnezde geçirilmiş tubal hastalık veya cerrahi öyküsü ya da önceki ektopik gebelik tanısı şüpheyi arttırır. Alt abdomen ağrının ayırıcı tanısı önemlidir. Bir ektopik gebelik rüptüre olmadan da tubanın gerilmesine bağlı alt kadran ağrısına neden olabilir. Eğer rüptüre olduysa bu durum peritonite ve akut batın tablosuna neden olabilir (73). Ektopik gebeliğin semptomları nonspefiktir. Bu nedenle hastaların değerlendirilmesine beta-hcg dâhil edilmelidir. Son yıllarda beta-hcg ölçümlerindeki son derece sensitif ve spesifik hale geldi ki ektopik gebelik semptomatik hale gelinceye kadar pozitif oluyor (1,74). Yeni çalışmalarda negatif beta-hcg sonucu ile rüptüre ektopik gebelik vakaları yayınlansa da bu durum son derece nadirdir (75). Bu nedenle negatif beta-hcg değeri ektopik gebeliği dışlar ve diğer gastroenterolojik ve jinekolojik hastalıklara yöneltir. Pozitif beta-hcg sonucu ile klinisyen abort edilen ya da canlı bir intrauterin gebeliği ayırt etmelidir. Ultrasonografi seri beta-hcg ölçümleri ve diğer tanı testleri ayırıcı tanıyı koymaya yardımcı olur (8). Mezosalpenkse yerleşmiş tubal ektopik gebelikte rüptür durumunda hemorajik şok daha sık görülür çünkü bu bölge iyi kanlanmaktadır. Perforasyon kendiliğinden olabilir ayrıcı klinisyenin yaptığı sert bir muayene perforasyona neden olabilir. Tubal abortuslar ampulla bölgesine yerleşmiş ektopik

gebeliklerde daha sık görülür. Ağrı çeşitli şekillerde olabilir en sık tubal gebeliğin olduğu tarafta olur. Ağrının karakterinin spesifik bir özelliği yoktur bazen doğum benzeri ağrılar olabilir bu durum tubal kontraksiyona bağlıdır. Daha önce belirtildiği gibi ektopik gebeliğin semptomları çeşitlilik gösterir spekulum muayenesi ve bimanuel muayene yapılmadır. Spekulum muayenesinde servikal dilatasyon varlığı ve kanama miktarı değerlendirilmelidir. Pelvik enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi ektopik gebelikte de bimanuel muayenede servikal hareketler hassas ve ağrılıdır (73).

Tablo 1. Ektopik gebeliklerin öyküdeki özelliklerinin ve belirtilerinin yüzdesi (76).

Karın ağrısı	%97
Vajinal kanama	%79
Batında hassasiyet	%91
Adneksial hassasiyet	%54
İnfertilite öyküsü	%15
RİA kullanımı	%14
Önceki ektopik gebelik öyküsü	%11

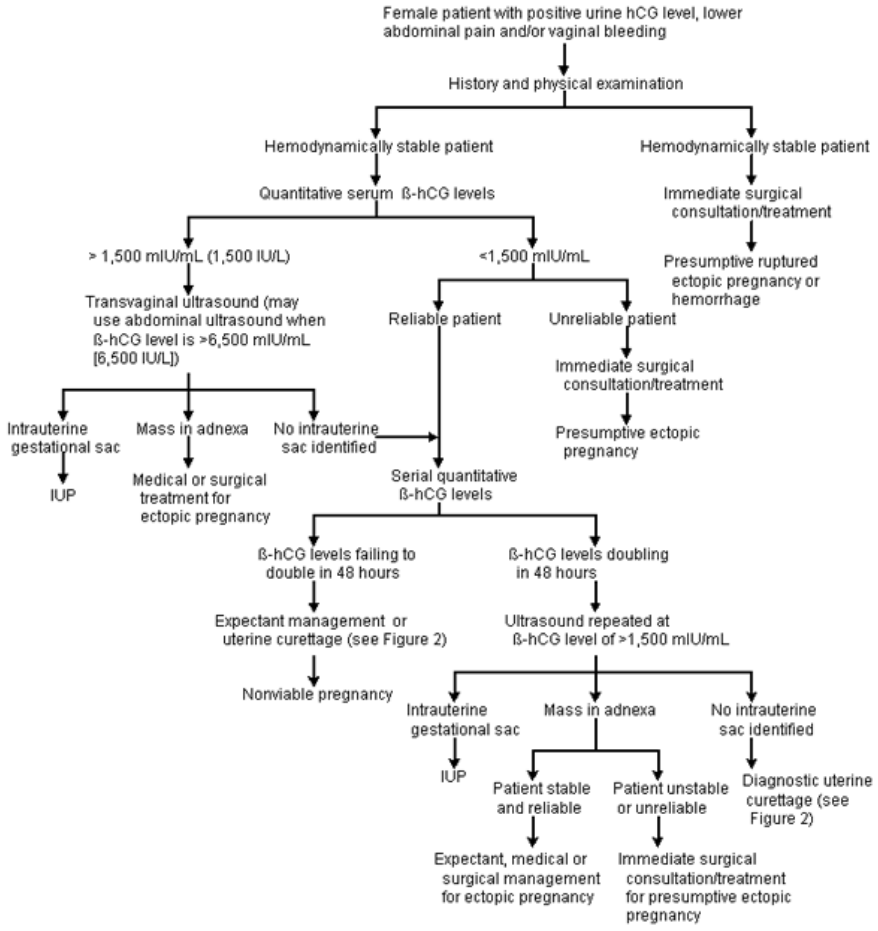
2.8. EKTOPİK GEBELİKTE TANI YÖNTEMLERİ

2.8.1 Biyokimyasal Markerlar

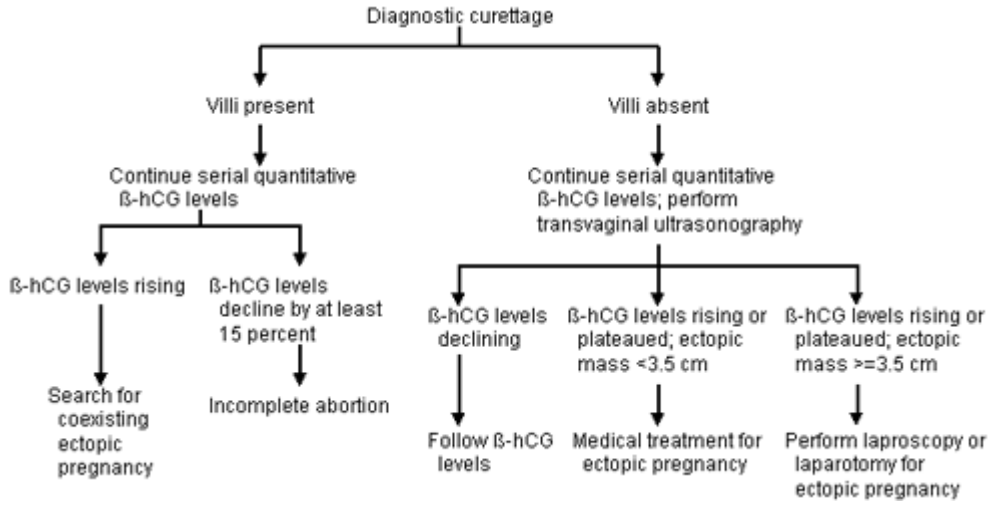
2.8.1.1. Beta-HCG

Beta-hcg gelişmekte olan embriyonun trofoblastik hücreleri tarafından üretilmektedir. Ovulasyondan sonraki ilk 38 gün boyunca beta-hcg seviyeleri katlanarak artar (8). Ektopik gebelikte trans vajinal USG ile seri kantitatif beta-hcg ölçümleri tanıyı güçlendirir (4). Douglasta sıvı ve ektopik odak varlığında beta-hcg cut off değeri 1500 IU/L olarak önerilirken herhangi bir ultrasonografik özelliği olmayan hastalarda beta-hcg cut off değeri 2000 IU/L den yüksek olması önerilir (5). Ektopik gebelik odağı normal bir intrauterin gebeliğe göre daha düşük beta-hcg konsantrasyonları üretir fakat seri ölçümler sonucundaki konsantrasyondaki değişiklikler daha fazla bilgi sağlar (6,7). Normal bir gebelikte gebeliğin 4. Haftasından itibaren 48-84 saatte bir beta-hcg değeri iki katına çıkar. Son adet baz alındığında beta-hcg değeri 8-12. Haftalar arasında pik değerine ulaşır (7,77). Bu artışın başarısız olması abortus ya da sağlıklı bir gebeliğin olmadığını gösterdiği gibi ektopik gebeliği de düşündürür. Seri beta-hcg ölçümlerinde iki günde bir ölçüm

önerilir (6). Ektopik gebeliği bulunan hastaların %17'sinde normal bir ikiye katlanma görülürken, normal bir gebeliği olan hastaların %15'inde 48 saatte %66'dan daha az bir artış izlenebilir bu nedenle beta-hcg ölçümlerine ek olarak testler gereklidir (78). Uterin küretaj, beta-hcg değerleri düştüğünde ya da 48 saat içinde iki kattan daha az arttığında ve sağlıklı olmayan bir intrauterin gebelik varlığından şüphelenildiğinde endometriumda koryonik villusların varlığını veya yokluğunu belirlemek için kullanılabilir. Beta-hcg değerleri 12 saat içinde en az %15 düşmediğinde veya alınan materyalde histolojik bulgular koryon villus içermediğinde ektopik gebelikten şüphelenilmelidir (79). Neredeyse tüm ektopik gebelikler 50.000 IU/L'den daha düşük seviyede ß-hcg değerine sahiptir. Bu değerin üzerindeki ß-hcg değerleri klinisyeni ektopik gebelik tanısından uzaklaştırır (80). Ayrıca serum ß-hcg değeri 100 IU/L altında da tubal rüptür vakaları belirtiği için beta-hcg değerinin seviyesi ektopik gebelik rüptür öngörüsünde düşük bir öneme sahiptir (81,82).



Şekil 1. Alt karın ağrısı ve/veya vajinal kanama ile başvuran serum hCG pozitif hastalarda yönetim şeması (83)



Şekil 2. Tanısal D&C şeması (83)

2.8.1.2. Progesteron

Beta-hcg değerlerinin aksine gebeliğin ilk 8-10. Haftalarında serum progesteron düzeyleri daha az değişkendir. Bununla birlikte canlı intrauterin bir gebeliği olan kadınlarda serum progesteron düzeyi yaşamla bağdaşmayan bir gebeliği olan veya ektopik gebeliği olan hastalara göre oldukça yüksektir. Bundan dolayı serum progesteron düzeyleri ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (84–86). 80 nmol/L'den yüksek değerler kadınların %98'de sağlıklı bir gebelikle ilişkilendirilirken 16 nmol/L'den düşük bir değer yerleşim yeri ne olursa olsun yaşanmaz bir gebelik ile bağlantılıdır (87). Kadınların %2'lik kısmında 80nmol/L ve daha yüksek serum konsantrasyonunun dış gebeliği ekarte edemeyebilir bu yüzden ektopik gebelik riski yüksek olan kadınlarda progesteron seviyelerine bakılmaksızın takıp edilmelidir (86). Ayrıca ektopik gebeliği olan hastaların büyük kısmı 16-80 nmol/L arasında başvuracaktır bu nedenle progesteron ölçümünün klinik yararlılığı düşüktür (88). 15 nmol/L'nin altındaki serum progesteron değerleri hastaların %85'inde abortus %14'ünde ektopik gebelik %0.2'sinde canlı gebelik ile bağlantılıdır (86). Bununla beraber yardımcı üreme tetkikleri uygulanan hastalarda progesteron seviyeleri birden fazla indüklenen overe bağlı olarak yüksek olabilir bu durum yanıltıcı olabilir (89). Yapılan bir araştırmada tek başına progesteron ölçümünün trans vajinal USG ve beta-hcg ölçümü ile kıyaslandığında herhangi bir avantaj sağlamadığı izlenmiştir. Bu durum beta-hcg ile progesteron seviyelerinin yakından ilişkili olduğu sonucunu doğurur (90). Ayrıca başka bir çalışmada progesteron seviyeleri ile ilgili 25 ng/ml

üzerinde ise %98 ihtimal ile canlı bir intrauterin gebeliği gösterir. 5ng/ml altındaki progesteron seviyeleri neredeyse kesin ihtimalle canlı bir gebelik olmadığını gösterir. 5-25 ng/ml arasındaki değerler için ek tetkik gereklidir dış gebelik ihtimali yüsek olan hastalarda progesteron seviyeleri ne olursa olsun ek tetkik gereklidir (8).

2.8.1.3. Diğer biyokimyasal belirteçler

Ektopik gebelik için ideal markerin endometrial implanta özgü veya tubal hasara özgü olması gerekmektedir. Kreatin kinaz, fetal fibronektin de dahil olmak üzere birçok marker ektopik gebelik tanısı için çalışılmıştır. Fakat henüz hiçbiri yeterince duyarlı ve özgül değildir (91,92).

2.8.2 Ultrasonografi (USG)

USG ektopik gebelik tanısında en sık kullanılan radyolojik testtir. Transabdominal ile trans vajinal USG'nin karşılaştırılmasında trans vajinal USG'nin güvenirliği %90 transabdominal USG güvenirliği %70 civarlarındadır (93,94). Serum beta-hcg değeri 1000 IU/L üzerinde hemen hemen tüm intrauterin gebelikler trans vajinal USG'de görülür. Kalp atışları ortalama gebeliğin altıncı haftasından itibaren görülür. Amniyotik kese nadiren uterin kavitenin ortasında bulunur. Ektopik gebelikte kavitenin merkezinde gestasyonel keseye benzer bir halka şeklinde yapı görülebilir. Bu yapıla psödo sac (yalancı gebelik kesesi) denir. Bu bulgu menstrüasyondan hemen önce veya korpus luteum kistinde de görülebilir. İntrauterin bir gebelik ile karışabilir. Abdominal ultrasonografide bu durum daha çok karıştırılabilir. Ancak transvajinal ultrasonografinin çözünürlüğü daha yüksek olduğu için daha az karıştırılır. Transvajinal ultrasonografinin tanıdaki güvenilirliği %95'lere kadar çıkabilmektedir (95). Bazı merkezlerde endovajnal renkli dopplerin kullanımı bildirilmiştir. Transvajinal ultrasonografide tubal kanlanmanın trofoblastlardan kaynaklanan kan akımı artışını saptamayı hedeflemiştir ve % 93 pozitif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir (96). Erken tanı ektopik gebeliğin cerrahi olmayan tedavisi için anahtar rol oynayabilir. Bu yüzden yüksek risk faktörleri olan kadınların ektopik gebelik için taranması önerilebilir. Tekrarlayan ektopik gebelik prevalansı %10 iken pelvik inflamatuar hastalık öyküsü olan kadınlarda %9, subfertil ve bilinen tubal hastalığı olan kadınlarda %16'dır. Fakat yanlış pozitif sonuçlar ve maliyet göz önünde

bulundurulmalıdır (97–99). Tubal gebeliği gösteren ultrasonografi bulguları şu şekilde maddeleştirilebilir: 1. Adnekste homojen olmayan kitle görünümü(%60), 2. Uterus dışında yer alan dopplerde ekojenik halka görünümü veren gestasyonel kese (%40) 3. Uterus dışında gestasyonel kese varlığı ve içerisinde embriyonun görülmesi (%20-25), 4. Genellikle Douglas'ta görülen serbest sıvı varlığı (%28-56) (100). Ektopik gebeliklerde transvajinal USG ve serum beta-hCG testinin birlikte duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %97'dir. Bu nedenle pratik açıdan iki testin birlikte kullanımı ektopik gebeliğin erken saptanmasında en etkili yöntemdir (101–103).

2.8.3. Dilatasyon ve Küretaj

Düşük beta-hcg ve progesteron seviyelerinde ultrasonografide intrauterin canlı bir gebeliğin olmadığı kanıtlandıktan sonra tanı amaçlı D&C yapılabilir (86,87). D&C sonrasında uterusta koryon villusu görülmeyen kadınların %40'lık bir kısmı ektopik gebelik ile ilişkiliydi (104). D&C sonrasında koryon villus saptanmaması ve 48 saat içinde %15'lik bir düşüş gözlemlenmemesi üzerine ektopik gebelik düşünülmelidir (87). Bununla beraber D&C invaziv bir tetkiktir ve olası yan etkileri bulunmaktadır ve genellikle düşük ile sonuçlanan gebelikler D&C ihtiyacı olmadan takip edebilirler. Bu nedenle D&C ektopik gebelik tanısında çok fazla yer sahibi değildir (90,105,106).

2.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI ektopik gebeliğin tanısında araştırılmış bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan bir araştırmada intravenöz kontrast madde verilerek çekilen MR görüntülerinde tubal duvarda kalınlaşma ve yeni oluşmuş tubal hematom ektopik gebeliğin spesifik tanısına izin verdiği görüldü (107). Yapılan bir başka çalışmada interstisyel ektopik gebelik tanısında ultrasonografi ile MRI karşılaştırılmış ve ultrasonografi %75 hastada MRI kadar faydalı görülmüştür (108). Sonuç olarak MRI pahalıdır ve hızlı sonuç almada ultrasonografi kadar başarılı değildir.

2.9. AYRICI TANI

Ektopik gebeliğin semptomları geniş bir yelpazeye sahiptir ve semptomlar nonspesifiktir. Tamamen asemptomatik olabileceği gibi tek taraflı alt kadran ağrısı ve veya şiddetli hemorajik şok ile başvurabilir. Ektopik gebelikler genellikle gebeliğin 6

ile 9. Haftaları arası teşhis edilirler ve çoğu hasta nonspesifik şikayetler ile hastaneye başvurur (109). İlk trimesterde hastalar hafif vajinal lekelenme alt kadran ağrısı ve sekonder amonore tiradı ile başvururlar fakat bu durum normal intrauterin bir gebelikte veya erken trimesterde abortusun habercisi de olabilir (109). Diğer belirtiler arasında akut batın bulguları abdominal defans omuzlara yayılan karın ağrısı, servikal hareketlerde hassasiyet, senkop ve hemorajik şok olabilir. Ektopik gebeliğin olduğu adnekste hassasiyet ve genişleme vardır (79). Semptomların genişliği ve nonspesifik olması nedeniyle ektopik gebelik ayırıcı tanısında peritoneal irritasyona neden olabilecek kistik veya solid adneksial tümörler over torsiyonu, over kist rüptürü vb. PID salpenjit, tubaoaryen apse gibi adneksial enfeksiyonlar, OHSS gibi tedaviye sekonder problem ya da apendisit gibi jinekolojik olmayan nedenler akla gelmelidir (62).

2.10. TEDAVİ

Ektopik gebelik tedavisinde 3 farklı yol izlenebilir: Gözlem tedavisi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi

2.10.1.Gözlem Tedavisi

Ektopik gebelik vakalarında gözlem tedavisi mümkündür. Ektopik gebeliği rüptüre olmamış ve erken dönemde yakalanan hastaların %50-70'inde gözlem tedavisi başarı ile uygulanabilir (79,110,111). Bu durum ultrasonografiden bağımsızdır fakat tedavinin başlangıcındaki serum beta-hcg konsantrasyonu ve takiplerdeki serum titrelerindeki farklılıkla yakından ilişkilidir (112–114). Bu nedenle serum beta-hcg konsantrasyonun seri ölçümler ile yakından takip edilmesi önemlidir. Serum konsantrasyonu ne kadar yüksek ise o kadar başarısızlık ihtimali artar (112,114). Hastaların gözlem tedavisine başlarken ki beta-hcg değeri 1000 IU/L'den düşük ise başarı şansı %88'dir (114). Başka bir çalışmada ise beta-hcg konsantrasyonu 175 IU/L'den az olan hastalarda başarı şansı %96 iken 175-1500 IU/L olan hastalarda ise başarı şansı %66 olarak bulunmuştur (110). Beta-hcg değerini 2500 IU/L altında alan bir çalışmada ise başarı şansı %66 olarak değerlendirilmiştir (115). 236 hastayla yapılan bir retrospektif bir çalışmada tubal rüptür ile ilişkili spesifik bir parametre

gözlemlenmemiştir (116). Gözlem tedavisi bet-hcg değeri cut off değerinin altına ininceye kadar devam etmelidir.

2.10.2. Medikal Tedavi

Metotreksat(MTX) tedavisi ektopik gebelik için geniş çapta kabul görmüş bir tedavidir. MTX protokolleri 1980'lerin sonlarına doğru oluşturulmuştur ve birincil tedavi olarak kabul görmüştür (59,59,79,117,118). MTX folik asit antagonisti olarak görev yapar. Folik asidi tetrahidrofolata indirgeyen dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini inhibe eder ve DNA ve RNA sentezi için gerekli maddelerin üretilmesini engeller (119). Folinik asit (lökovorin) özellikle MTX'in yüksek dozlarda kullanıldığı tedavi protokollerinde yan etkinin azaltılması için kullanılabilen MTX antagonistidir (119,120). MTX tedavisi olabilecek adaylar hematolojik olarak stabil olmalı, şiddetli veya geçmeyen karın ağrısı olmamalı, takiplere gelebilecek hastalar olmalı ve normal karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine sahip olmalıdır.

Tablo 2. MTX kontrendikasyonları (79,117,118)

Kesin kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
İntrauterin gebelik	Embriyonik kardiyak aktivite
İmmün yetmezlik	5000 IU/L beta-hcg değeri
Anemi, lökopeni, trombositopeni	4cmden büyük ektopik gebelik kitlesi
MTX sensitivitesi	Kan transfüzyonunu reddetme
Akut pulmoner hastalık	Takiplere uyumsuzluk
Akut peptik ülser	
Hepatik disfonksiyon	
Renal disfonksiyon	
Emzirme	

MTX tedavisi öncesi hastaların tam kan sayımı karaciğer fonksiyon testleri böbrek fonksiyon testleri ve kan grubu Rh tayini yapılmalıdır. Eğer hastanın bilinen akciğer hastalığı varsa MTX interstisyel akciğer hastalığına neden olabileceği için direkt grafi çekilmelidir. Sıklıkla kullanılan iki rejimi vardır. Tek doz MTX tedavisi ve çoklu doz tedavi. Çoklu doz tedavi trofoblastik hastalıkların erken tedavisinden ayarlanmış bir tedavidir ve ilk olarak ektopik gebelik tedavisinde denenmiştir (121,122). Çoklu doz tedavisine yan etkilerin engellenmesi amacı ile lökovorin etkilenir. MTX başlangıç beta-hcg seviyesinden %15 düşüş elde edilinceye kadar devam edilir. Bu tedavi rejimi uygulanan hastaların yarısında tam 8 günlük tedaviye

ihtiyaç duyulmaz (79,117). İkinci tedavimiz olan tek doz MTX rejimi aslında yanlış bir isimlendirmedir. Protokol tek doz MTX verilmesini hedeflerken gerekli durumlarda ek MTX tedavisi için öneriler de içerir(20,123,124)

Tablo 3. Çoklu doz tedavi rejimi (117,121)

Tedavi günü	**Laboratuvar tetkikleri**	**Tedavi rejimi**
Tedavi öncesi	Hcg, tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kan grubu ve Rh tayini	Rhogam(gerekliyse)
1	hcg	MTX 1.0mg/kg im
2		LEU 0.1 mg/kg im
3	hcg	MTX 1.0mg/kg eğer %15'ten az bir düşüş olduysa 1 ile 3 gün arasında
		Eğer %15'ten yüksek bir düşüş olduysa gözlem tedavisine geç
4		LEU 0.1mg/kg
5	hcg	3. günden 5. Güne kadar %15lik düşüşten az bir düşüş olduysa MTX dozunu tekrarla
		%15'ten yüksek bir düşüş olduysa gözlem tedavisine geç
6		LEU 0.1mg/kg
7	Hcg	5-7. günler arasında %15lik düşüş yoksa MTX dozu tekrarla
		%15ten yüksek bir düşüş varsa gözlem tedavisine geç
8		LEU 0.1mg/kg im

MTX: metotreksat im: intramuskuler LEU: lökovorin

Metotreksatın son dozundan 1 hafta sonra daha önceden belirtilen laboratuvar tetkikleri tekrarlanmalıdır.

Tablo 4. Tek Doz metotreksat rejimi (20).

Tedavi günü	**Laboratuvar tetkikleri**	**Tedavi rejimi**
Değerlendirme	Tam kan, hcg, karaciğer ve böbrek fonksiyon tetkikleri, kan grubu tayini	Rh negatif ise rhogam
1	Hcg	MTX 50mg/m2 im
4	hcg	
7	Hcg	MTX 50mg/m2 im dozu eğer 4. İle 7. Gün arasında %15ten daha yüksek bir düşüş izlenmediyse tekrarlanır.

Her iki protokolde de hedef düşüş saptandıktan sonra beta-hcg düşüşü negatif oluncaya kadar haftalık takip edilmelidir. Ektopik gebeliğin tamamen iyileşmesi 2-3 hafta kadar sürebilir. Tedaviye yüksek beta-hcg değerleri ile başlandıysa bu durum 6-9 haftaya kadar uzayabilir. Eğer düşüşe geçen ß-hcg değerleri tekrar yükselmeye başladıysa persistan ektopik gebelikten şüphelenilir (79,117,124).

MTX tedavisi için gerekli kriterleri sağlayan hastalar göze alındığında medikal tedavi rejimi cerrahi ile karşılaştırılabilir başarı oranlarına sahiptir (79,118,125). Her iki rejimin de başarısını ve etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada medikal tedavide başarı %78-96 oranında bulunmuştur. Tedavi sonrası yapılan HSG'de (histerosalpingografi) hastaların %78'inde tubal açıklığı göstermiştir. Hastaların %65'inde sonraki gebelik intrauterin canlı gebelik olarak belgelendi ve tekrarlayan ektopik gebelik oranları %13 bulundu (117,118).

İki tedavi rejimini direkt karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamak ile beraber 26 makale ve 1327 vakanın verilerini içeren bir meta analizde çoklu rejimin başarı oranı %92 olarak bulundu ve tek doz rejimden daha yüksek başarı oranına sahipti (124). Başlangıç beta-hcg değeri ve fetal kardiyak aktivite değişkenleri kontrol edildikten sonra yapılan bir karşılaştırmada tek doz tedavi rejimi çoklu doza göre daha yüksek başarısızlık oranına sahipti (20). İyi prognoza sahip kadınlarda iki tedavi doz arasındaki başarı farkı bu kadar yüksek olmayabilir.

MTX tedavisi sırasında kaçınılması ve dikkat edilmesi gereken durumlar şunlardır: beta-hcg değeri sıfırlanana kadar cinsel ilişkiden ve yeni bir gebelik ihtimalinden kaçınılmalıdır. MTX tedavisi sırasında pelvik muayene ve ultrasonografi dikkatli yapılmalıdır. MTX ilişkili dermatit yapabileceğinden güneş ışığından uzak durulmalıdır. MTX etkinliğini azaltacağından folik asit içeren gıdalardan uzak durulmalıdır (20,79,118,126,127).

MTX tedavisinin başarısına etki edebilecek faktörler

Başarılı MTX tedavisinde en büyük rolü başlangıç beta-hcg seviyesi belirler fakat MTX tedavisinde başarıyı ya da başarısızlığı predikte eden kesin bir eşik değeri yoktur (128–131). Yapılan bir çalışmada beta-hcg değerine göre tek doz tedavi rejiminin başarısızlık oranı 5000-9999 IU/L arasında %13, 10000-1499 IU/L arasında %18, 15000 IU/L aştığında ise %32 olarak saptanmıştır (131). Bir başka çalışmada ise

4000 IU/L üzerinde başarısızlık oranı %65 hesaplanmıştır (128). Bir diğer çalışmada ise 5000 IU/L üzerinde %57-62 başarısızlık oranı saptamıştır (129,130). MTX tedavisi başarısızlığına neden olabilecek faktörler şu şekilde sıralanabilir: fetal kardiyak aktivite, 5000 IU/L üzerinde beta-hcg değeri, serbest peritoneal mayi, MTX tedavi öncesi hızlı yükselen beta-hcg değerleri (48 saat içinde yarısından fazla artıyorsa), MTX tedavisi sonrası devam eden beta-hcg artışı durumlarında MTX tedavisi başarı şansı düşer (128–132).

MTX tedavisi yan etkileri

MTX tedavisi genel olarak rüptüre olmayan ektopik gebelik tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavidir (133,134). Bazı hastalarda MTX tedavisi sonrası 3 ile 7. Gün arasında hafif bir ağrı olabilir (127). Bu ağrı genellikle 4-12 saat sonra geçer. Fakat şiddetli bir ağrı olursa veya rüptürden şüpheleniliyorsa operasyon planlanabilir.

Diğer yan etkiler ise: tedavi başlangıcında beta-hcg artışı, vajinal lekelenme, bulantı kusma, dispeptik yakınmalar, stomatit, baş dönmesi

Nadir görülen yan etkiler ise: ciddi nötropeni, geri dönüşümlü alopesi ve pnömoni (122,124,126,127,133,134).

2.10.3 Cerrahi Tedavi

Medikal tedavinin uygun olmadığı ya da çeşitli nedenler ile kontrendike olduğu durumlarda ektopik gebelikte cerrahi tedavi bir seçenektir. Gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde günümüzde cerrahi tedavi acil cerrahiden ziyade elektif cerrahiye yönelmiştir (135). Laparoskopik tedavi altın standart tedavidir (135,136). Laparotomi laparoskopinin tetkik medikal lojistik nedenler ile mümkün olmadığı şartlarda kullanılır. Cerrahi tedavinin endikasyonları: rüptüre ektopik gebelik, hemodinamik instabilite, şiddetli karın ağrısı peritonit bulguları, tanısal amaçlı laparoskopi ve heterotopik gebelik durumlarıdır (79). Laparoskopinin laparotomiye göre avantajı daha az postoperatif adezyon riski, batına daha hızlı erişim, daha az kan kaybı, hastane kalış süresinin kısalması ve maliyetin azalması ve cerrahi tecrübeye bağlı olarak daha hızlı cerrahidir (137). Organ koruyucu cerrahi radikal cerrahiye göre trofoblastik doku retansiyonu açısından daha risklidir. %4-15 arasında doku retansiyonu riski vardır

(138). Beta-hcg değerinin cerrahiden sonraki ilk gün yaklaşık %50 düşmesi beklenir (139).

2.10.3.1 Organ koruyucu cerrahi

Organ koruyucu cerrahi ile radikal cerrahi seçimi için iki kriter büyük önem taşımaktadır. Hastanın gelecekte gebelik istemi olup olmaması ve kontralateral tubanın normal olup olmaması kararın verilmesinde önem taşımaktadır. Hastanın gelecekte gebelik istemi olması ve diğer tüpün sağlıklı görünmediği durumlarda lineer salpingostomi bir seçenek olabilir. Lineer salpingostomi tubayı eksize etmeden gebelik materyalinin çıkarılması için görece etkili bir tetkiktir. Bu tetkik gelecekteki doğurganlık üzerine bariz pozitif etkisi vardır ve salpenjektomiye göre daha yüksek intrauterin gebelik oranları vardır (140,141). Bununla beraber lineer salpingostomi tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken iki önemli durum vardır. Bunlardan birincisi persistan gestasyonel trofoblast riski %8'dir. Cerrahi sonrası artan beta-hcg seviyeleri tespit edildiğinde hastalara MTX tedavisi veya ikinci bir cerrahi tedavi gerekebilir. İkinci olarak lineer salpingostomi yapılan hastalarda ektopik gebelik insidansı salpenjektomiye göre bariz yüksektir. Lineer salpingostomi sonrası ektopik gebelik riski %18 iken salpenjektomi yapılan hastalarda bu oran %10'dur (140,141). Organ koruyucu cerrahi için değerlendirilmesi gereken kriterler: yukarıda belirtildiği gibi gebelik istemi, diğer tüpün normal olup olmaması, ektopik gebelik boyutu, kanama miktarı, infertilite öyküsü, daha önceki tubal ektopik gebelik öyküsü değerlendirilmelidir (109).

2.10.3.1.1. Lineer salpingostomi

İlk adım vazopressin çözeltisi kanamayı azaltmak amacı ile mezosalpinkse enjekte edilir (142). Ektopik gebeliğin proksimalinden başlayarak bir monopolar koter veya ultrasonografik bıçak ile tüpün antimezenterik tarafından 2 cmlik insizyon açılır. Sonraki adım ektopik gebelik materyalinin atravmatik doku forsepsi ile mümkün oldukça tek parça halinde çıkarılmasıdır. Bazı cerrahlar hidrodiseksiyon yöntemi ile ektopik gebeliğin tubadan diseke edilmesini tercih etmektedir. Fakat bu teknik ile materyalin batın boşluğuna düşmemesine dikkat edilmelidir. Dokudan çıkarılan materyal batın boşluğundan hızlıca çıkarılmalıdır. Bunun için doku forsepsi 10'luk

torakar girişinden portla beraber çıkarılabilir ya da daha büyük ektopik gebelik materyali için endobag kullanılabilir. Materyalin çıkarıldıktan sonra tüpün hem proksimali hem de distali irige edilmelidir. Bu işlemden sonra kanama kontrolünün ardından tüp süture edilmeden işlem sonlandırılır. İnsizyon bölgesini süture etmek lümeni daraltacağından kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlar dışında önerilmez. Cerrahi sonrası %5-20 arasında ektopik gebelik materyali kalabileceği için beta-hcg değerleri sıfırlanıncaya kadar hasta takip edilmelidir. Artan ya da plato çizen beta-hcg varlığında hastalara MTX tedavisi önerilebilir (141,143).

2.10.3.1.2 Milking (sağma yöntemi)

Bu yöntem tubada herhangi bir insizyon açılmadan tubanın atravmatik doku forsepsi ile sıkılarak ektopik ebelik materyalinin fimbrial uçtan çıkarılması işlemidir. Bu tedavi seçeneğinde persiste ektopik gebelik kalma ihtimali yüksektir. Yapılan bir çalışmada bu yöntemle tedavi edilen hastaların tekrar ektopik gebelik geçirme oranı 2 kat daha yüksektir (144).

2.10.3.2 Radikal cerrahi

2.10.3.2.1. Salpenjektomi

Salpenjektomi etkilenen tüpün eksize edilmesidir. Kontrol edilemeyen kanama olduğunda, hemodinamik olarak instabil hastalarda, kanıtlanmış tubal hasarı olan hastalarda, ipsilateral önceki ektopik gebelik öyküsü veya ipsilateral sterilizasyon öyküsü olan hastalarda salpenjektomi tercih edilebilir (62,141). Salpenjektomi salpingostomi için yeterli cerrahi tecrübenin olmadığı durumlarda da tercih edilebilir. Salpenjektomi hızlı hemostaz sonucu veren nispeten basit bir tekniktir. Tedavi sonrası persiste ektopik gebelik riski ve post operatif kanama riski düşük olduğundan gebelik arzusu olmayan hastalarda tercih edilir. Hasta gelecekte gebelik istiyor ve kontralateral tüp normal görünüyor ise salpenjektomi mantıklıdır. Bipolar elektro cerrahi ektopik gebelik materyali ve etkilenen tubanın çıkarılması için en sık kullanılan yöntemdir. Tubanın fimbriyal ucunun hemen altından eksize edildiğinde tuba-ovaryan ve utero-ovaryan damarlar korunur bu overin aksesuar kan akışını korur (62,138,141). 2013 ve 2014 yıllarında yayınlanan iki çok merkezli prospektif randomize çalışmalarda salpenjektomi ile organ koruyucu cerrahi sonraki intrauterin gebelik oranları açısından

karşılaştırıldı (145,145). Bu çalışmalardan ilki 2 yıl içerisinde organ koruyucu cerrahi ve salpenjektomi yapılan hastalarda fertilite açısından anlamlı fark bulamadı. Organ koruyucu cerrahi için fertilite oranı %70 iken salpenjektomi için %64 olarak bulunmuştur (145). Benzer şekilde diğer çalışmada da 3 yıl içerisinde anlamlı bir fark bulunmadı. Organ koruyucu cerrahi için %61 orana karşılık salpenjektomi için %56 bulunmuştur (146). Her iki çalışmayı içeren bir meta analizde anlamlı bir fark olmadığı sonucu güçlenmiştir (146). Her iki çalışma da 2 ve 3 yıllık süreçleri kapsadığı için uzun dönem sonuçlar hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu durum salpenjektominin daha sıklıkla tercih edilmesine neden olmamalıdır (146). Salpenjektomi uzun dönem takip edildiğinde intrauterin gebelik oranlarını olumsuz etkileyebilir her iki çalışmada tekrarlayan tubal ektopik oranları %5-10 arasındaydı (146). Eğer diğer tüp hasarlı veya hastada infertilite öyküsü mevcut ise organ koruyucu cerrahi tercih edilmelidir (145).

2.11. KORPUS LUTEUM

Korpus luteum(KL) gebeliğin başlangıcında embriyonun endometrial tutulumu ve gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan progesteronu salgılar (147). KL ovulasyondan sonra gerçekleşen Lüteinize edici hormon(LH) piki ile oluşur ve devamlılığı sağlanır. Bu uyarı ve bazı anjiogenetik faktörler teka ve granüloza hücrelerini hızlı prolifere olan ve hızlı damarlaşma sağlayan lutein hücrelerine dönüştürür (147). Eğer siklusta gebelik oluşmaz ise yaklaşık 14 gün sonra luteoliz oluşur. KL yıkıma uğrar ve apoptozis oluşur. Bununla beraber eğer gebelik gerçekleşirse trofoblastlar tarafından üretilen beta-hcg KL devamlılığını sağlar. Gebeliğin 8-9. Haftasına kadar gebeliğin devamlılığını kl üstlenir sonrasında plasenta devralır (147). Büyüme hormonu (GH) LH gibi korpus luteum oluşmasına katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Hipofiz bezi çıkarılmış hayvanlarda GH ve LH hormonların verilmesi KL gelişmesine ve işlevini sağlamasına neden olmuştur (148). LH ve GH hormonları KL oluşum aşamasındaki luteal hücreler için önemli proliferatif hormonlardır (149). Yukarıda belirtildiği gibi LH etkisi altında kl 12-14 gün boyunca aktif olarak kalır. Siklusun 22. Gününde eğer trofoblastlar tarafından ß-hcg üretimi başlamaz ise lüteoliz başlar ve KL progesteron sentezindeki işlevini kaybeder (147). Eğer ovulasyondan sonra gebelik oluşursa KL progesteron salgılamasına devam etmeli

ve apoptozis baskılanmalıdır. Trofoblastlar tarafından salgılanan beta-hcg LH'a göre daha uzun yarı ömürlü ve reseptör afinitesi daha yüksek olduğu için KL için güçlü bir uyarıcıdır. Beta-hcg tarafından uyarılan KL gebelik için gerekli progesteronu salgılamaya devam ederken ayı zamanda östradiol ve mytometriumun gevşemesi için gerekli olan biyokimyasal maddeleri salgılamaya devam eder. Relaksin enziminin gebelik için gerekli myometrium gevşemesinin yanı sıra uterus ile plasenta arasındaki kan akışını destekler özellikleri vardır (150). Gebeliğin 8. Haftasından itibaren plasenta gebeliğin devamı için gerekli steroid hormonları üretir. Bu zamana kadar gebeliğin devamı için KL hayati bir öneme sahiptir (147).

2.12. RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler USG adını C. Andreas Doppler'den doppler ilkesine göre çalışır (151). Ses dalgaları Hertz(Hz) cinsinden ifade edilir. Hz 1 saniyede ortaya çıkan ses dalgasının döngüsü pulsasyonudur. Kan gibi hareketli dokulardan yansıyan USG dalgalarının frekansları yayılan dalgalar ile karşılaştırıldığında farklılık gösterir. Bu durum doppler kaymasına neden olmaktadır. Kan USG dönüştürücüsüne doğru hareket ettiğinde çevre dokulardan yansıyan dalgalara göre dalgaların frekansı daha yüksek olmaktadır. Tam tersi durumda yani USG dönüştürücüsünden uzaklaşan kanın yayılan dalga frekansı çevre dokunun frekansına göre daha düşük olur ve doppler kayması negatif olur (151). Yapılan USG'de spektral mod kullanıldığında USG ekranında frekans kaymaları ile zaman arasında iki boyutlu bir grafik gözlemlenir. Kardiyak aktiviteler ile oluşan arteriyel pulsasyonlar doppler dalgası grafiği oluşturur. Renkli doppler modunda ise oluşan frekans dalgaları ve doppler şiftleri USG ekranında renkli dalgalar olarak görülür. Genellikle pozitif yani USG dönüştürücüsüne doğru gelen dalgalar kırmızı renk ile uzaklaşan dalgalar ise mavi renk ile kodlanmıştır. Güç modu ise damardan geçen kanın yoğunluğunu ölçen gelişmiş bir yöntemdir. Renkli doppler ile karşılaştırıldığında güç modu çok düşük kan akışlarını göstermede daha üstündür (152). 1 kilohertz(kHz) 1000 Hz/sn eşittir ve 1MHz 1.000.000x1 kHz eşittir. Tipik olarak trans vajinal dönüştürücüler 5MHz frekansında çalışır (153). Aort ve kapaklı büyük damarlarda ve düşük distal direnci olan damarlarda sürekli ileri akış sağlanır. Kapaksız iliak arterlerde erken diyastolde basıncın düşmesi ve damarların kasılması ile akış tersine dönebilir. Uterin arterde IVF döngülerinde insan koryonik

gonadotropin uygulanmasının ardından diyastolde akışın olmaması periferik direncin arttığını gösterir ve implantasyon başarısızlığı ile ilgilidir (151).

2.12.1. Pik Sistolik Velosite(PSV)

Bir doppler dalga biçiminde PSV spektrum penceresindeki tepe noktasına karşılık gelir (154). Bir damar içinde sistol sırasında kan hücrelerinin en büyük doppler kaymasını gösterir. Renkli doppler sistemi bu doppler kaymasını eşdeğer hıza dönüştürmek için Fourier analizini ve doppler denklemini kullanır. Bu hız dalga görüntüsünde tepe noktasına denk gelir (155). Akış hızı, damar özelliklerinden ve patolojik değişkelerden etkilenir (156,157).

2.12.2. End Diyastolik Velosite (EDV)

Bir doppler dalgası görüntüsünde EDV diyastolün sonunda işaretlenen noktaya gelmektedir (158). Düşük dirençli damarlar (internal karotis arter, renal arter) sistol diyastolden bağımsız olarak kalp döngüsü boyunca uç organları besler bu nedenle yüksek diyastolik akım ve EDV sergilerler tam tersi yüksek dirençli damarlar diyastolik akışın tersine dönmesi ve düşük veya hiç olmayan EDV ile karakterizedir (157).

2.12.3. Direnç Parametreleri

Direnç parametreleri küçük ve kıvrımlı damarlarda tercih edilir. Direnç parametreleri pik sistolik akışın diyastolik oranını temel alır ve USG dönüştürücünün açısından bağımsızdır. Direnç parametreleri ilk olarak kardiyovasküler hastalıklarda periferik damarların kanlanmasını değerlendirilmek amacıyla kullanılmıştır (159).

2.12.3.1. Resistive index (RI)

RI pik sistolik akım(PSV) ile diyastolik akım sonu (EDV) arasındaki farklılık ile bulunur. Aynı zamanda Pourcelot indeks olarak da adlandırılır. Formülü (PSV-EDV)/PSV'dir. Bir damar daraldıkça ve akıma karşı direnç arttıkça RI artar. RI aynı zamanda vasküler uyumla da ilişkilidir. Farklı organların ve damarların farklı kanlanma gereksinimleri vardır. Dolayısı ile hedef organa bağlı olarak farklı normal RI değerleri vardır. Bu nedenle birçok farklı organın kanlanmasının

değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu parametre düşük vasküler dirençli damarlar için uygundur. Sürekli akıma sahip damarlarda kullanılır. EDV sıfıra yaklaşırsa değer 1'e yaklaşır.

2.12.3.2. Pulsatilite indeksi(PI)

PI; PSV'nin EDV'den çıkarılıp kalp döngüsü boyunca hesaplanan maksimum hıza bölünmesi ile elde edilir. Hız üç veya dört kalp döngüsünün ortalaması ile hesaplanır. EDV'nin sıfıra gitmesi RI gibi bire yaklaştırmayacağından PI diyastol sonunda bir kısmında akımın olmadığı ya da tamamında akımın olmadığı damarlar için daha idealdir. Ortalama hız arasındaki değişkenlik nedeniyle PI, RI kadar güvenilir bir parametre değildir. PI hesaplanırken gerçek ortalama hızın net bir şekilde hesaplanması olası görünmemektedir (160).

2.12.3.3. Sistol Diyastol Oranı(S/D)

S/D görece daha basit bir indekstir ve PSV/EDV formülü ile hesaplanır. PI ve RI kullanımı ile klinik önemi azalmıştır. EDV azaldıkça hata oranı artar. Yapılan bir çalışmada akış kademeli bir şekilde azaldığında PI ve RI doğrusal artarken S/D oranı katlanarak artmaktadır (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08/12/2021 tarih ve E2-21-1098 nol'lu karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bu kesitsel vaka kontrol çalışmamıza, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği jinekoloji ve infertilite servislerinde Aralık 2021 ile Eylül 2022 tarihleri arasında tubal ektopik gebelik nedeniyle yatışı yapılan ve MTX tedavisi verilen hastalar dahil edilmiştir. Tubal ektopik gebelik tanısı serum beta-hCG düzeyi, intrauterin gestasyonel kese olmaması ve Transvajinal USG ile kontrol edilen over tarafında ektopik kitle varlığı ile konulmuştur. Öncesinde MTX tedavisi alanlar, MTX tedavisi öncesi beta-hCG düzeyi 5000 IU/L'nin üstünde olanlar, ektopik gebelik boyutu 3cm'nin üstünde olanlar ve ektopik gebelikte fetal kalp atımı varlığı olanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Tüm katılımcılar Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanan prosedürlere göre yazılı bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri olarak yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri (VKİ≥30kg/m2 varlığı obesite olarak değerlendirildi), gebelik ve doğum sayıları, önceki doğum şekilleri, önceki ektopik gebelik varlıkları, aktif sigara içiciliği kaydedildi. Klinik özellikleri olarak mevcut ektopik gebeliğe ait gebelik süreleri (Son adet tarihinin başlangıcına göre hesaplandı), Semptomatoloji (pelvik ağrı, vajinal kanama varlığı) durumu, laboratuvar değerleri (MTX tedavisi öncesi hemoglobin, hematokrit, beta-hCG ve progesteron düzeyleri) kaydedildi.

Tedavi öncesi transvajinal USG ile tespit edilen ektopik gebelik için transvers planda dıştan dışa ölçülen iki çap değeri belirlendi (162), bunlardan hem büyük olanı not edildi hem de ortalama çap değeri hesaplandı. KL varlığı kaydedildi. KL tespit edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. KL varlığında korpus luteuma ait vasküler yapılarının renkli Doppler USG ile KL duvarındaki bir noktadan PSV, EDV, S/D ve RI değerleri ölçüldü (163). Tüm ultrason taramaları, vajinal prob frekansı 5 MHz olan bir Voluson (GE Medical Systems, ABD) ultrason sistemi kullanılarak tarafımca yapıldı.

Tüm hastalara tek doz MTX tedavisi (50 mg/m2 i.m.) ve takibi uygulandı (164). İzleminde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyanlar başarısız tedavi (vaka grubu) grubu olarak, herhangi bir ek tedaviye ihtiyaç duymadan sorunsuz bir şekilde gebeliği sonlananlar (serum beta-hCG değeri 10 IU/L altına düşenler) başarılı tedavi (kontrol grubu) grubu olarak tanımlanmıştır. Takibinde ikinci ya da üçüncü doz MTX tedavisine ihtiyaç duyanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 17 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normla dağılım gösteren veriler gösterimi ortalama ± Standart Sapma şeklinde; normal dağılım göstermeyen verilerin gösterimi ise ortanca (minimum-maksimum değer) şeklinde yapıldı. Normal dağılıma sahip verilerden oluşan iki bağımsız grubun arasındaki farkın anlamlılık düzeyi independent student t testi ile; bağımlı iki grup arasındaki farkın anlamlılık düzeyi ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik veriler sayı (%) olarak gösterildi ve bu verilerden oluşan grupların karşılaştırılması ki kare testi ile yapıldı. ROC analizi ile medikal tedavi başarısını öngörmede anlamlı olabilecek parametrelere ait eşik değerler hesaplandı. Doppler parametreleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler uygunluğuna göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizi ile incelendi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız için başlangıçta toplamda 63 tane tubal ektopik gebelik nedeniyle MTX tedavisi uygulanan hasta dahil edildi. Dışlama kriterleri dikkate alındığında 11 hasta (1 hasta öncesinde ektopik gebelik nedeniyle metoterksat tedavisi almıştı, 3 hasta serum beta-hCG, ektopik gebelik çap ölçüm değeri yüksekliği, fetal kalp atımı varlığı; 2 hasta KL yokluğu, 3 hasta ikinci doz metotreksat uygulanması mevcuttu ve 2 hasta da takiplerini tamamlamamıştı) çalışma dışı bırakıldı ve sonuçta çalışmamız 52 hastadan oluştu. Bunların 26 tanesi medikal (tek doz MTX tedavisi) yaklaşım ile başarılı sonuç alınan hasta grubunda yer alırken, diğer 26 tanesi ise medikal tedavi ile (tek doz MTX tedavisi sonrası cerrahi tedavi ihtiyacı duyulan) başarısız sonuç alınan hasta grubunda yer aldı.

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri

	Medikal tedavi başarılı (N=26)	**Medikal tedavi başarısız (N=26)**	**p**
Yaş (yıl)	29.65±5.48	31.19±5.23	0.306
VKİ (kg/m2)	25.11±4.51	25.24±3.15	0.905
Obesite	3 (11.5)	4 (15.4)	0.685
Gravida	2.5 (1-7)	1.5 (1-3)	0.051
Parite	1 (0-4)	0 (0-2)	0.078
Nullipar	17 (65.4)	11 (42.3)	0.095
Öncesinde CS	2 (7.7)	6 (23.1)	0.124
Önceki ektopik gebelik	2 (7.7)	3 (11.5)	0.638
Sigara içiciliği	6 (23.1)	3 (11.5)	0.271

Veriler ortalama±standart sapma; ortanca (minimum-maksimum); sayı (%) olarak gösterilmiştir
VKİ: Vücut kitle indeksi; CS: Sezaryen doğum
P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Çalışmamızda MTX tedavisi sonrası başarılı sonuç alan ve almayan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre her iki hasta grubu arasında ortalama hasta yaşı, VKİ değeri; ortanca gravida, parite değeri; obezite, nulliparite, öncesindeki CS, önceki ektopik gebelik (bu gebeliklerin hiçbirinde metoterksat tedavisi uygulanmamıştı, hepsi cerrahi olarak tedavi edilmişti) ve aktif sigara içiciliği sıklığı açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark tespit edilmedi (Tüm p değerleri >0.05).

Tablo 6. Grupların metotreksat günü klinik özellikleri

	Medikal tedavi başarılı (N=26)	**Medikal tedavi başarısız (N=26)**	**p**
Gebelik süresi (gün)	37.92±5.16	38.47±5.90	0.743
Pelvik ağrı	9 (34.6)	11 (42.3)	0.569
Vajinal kanama	9 (34.6)	11 (42.3)	0.569
Hemoglobin değeri	12.33±0.94	12.20±0.69	0.570
Hematokrit değeri	37.02±2.49	37.09±2.02	0.917
Serum hCG düzeyi	2463.15±804.16	3980.31±772.01	0.023
Serum Progesteron düzeyi	5.66±2.07	9.43±2.98	<0.001
Ektopik gebelik en büyük çap değeri (mm)	18.08±2.08	18.81±5.91	0.685
Ektopik gebelik ortalama çap değeri (mm)	15.21±4.55	16.62±5.21	0.342

Veriler ortalama±standart sapma; sayı (%) olarak gösterilmiştir.
P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

MTX tedavisi sonrası başarılı sonuç alan ve almayan hastaların MTX günü klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grup hasta ortalama gebelik süresi, hemoglobin, hematokrit, ektopik gebelik en büyük ve ortalama çap değeri; pelvik ağrı, vajinal kanama sıklığı bakımından istatistiksel olarak benzerdi. Buna karşın serum hCG ve Progesteron düzeyleri MTX tedavisi başarılı olan grupta (2463.15±804.16 IU/L ve 5.66±2.07 ng/ml sırasıyla) tedavinin başarısız olduğu gruba (3980.31±772.01 IU/L ve 9.43±2.98 ng/ml sırasıyla) göre anlamlı derecede daha düşük seviyedeydiler (p=0.023 ve p<0.001, sırasıyla).

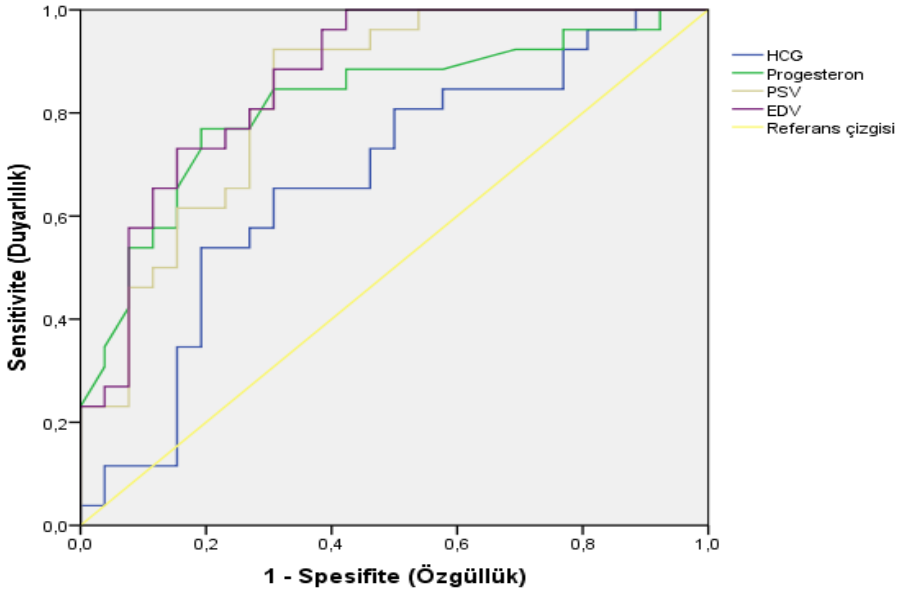
Tablo 7. Grupların Doppler ultrasonografi sonuçları

	Medikal tedavi başarılı (N=26)	**Medikal tedavi başarısız (N=26)**	**p**
PSV	9.13±2.66	18.33±8.76	<0.001
EDV	4.06±2.36	10.20±5.82	<0.001
S/D	5.09±1.49	2.11±1.78	0.029
RI	0.66±0.27	0.44±0.16	0.008

Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.
PSV: Pik sistolik velosite; EDV: End-diastolik velosite; S/D: Sistol/Diyastol;
RI: Rezistif indeks
P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Gruplardaki hastaların MTX tedavisi öncesi korpus luteuma ait Doppler Ultrasonografi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre MTX tedavisi başarılı olan hastaların ortalama PSV ve EDV değerleri (9.13±2.66 cm/s ve 4.06±2.36 cm/s,

sırasıyla) tedavinin başarısız olduğu gruptaki ortalama değerlere (18.33±8.76 cm/s ve 10.20±5.82 cm/s, sırasıyla) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktüler ($p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla). Diğer taraftan ortalama S/D ve RI değerleri MTX tedavisi başarılı olan grupta (5.09±1.49 ve 0.66±0.27, sırasıyla) başarısız olan gruba (2.11±1.78 ve 0.44±0.16, sırasıyla) göre anlamlı derecede daha yüksektiler ($p=0.029$ ve $p=0.008$, sırasıyla).



Şekil 3. Serum hCG, Progesteron ve Doppler ultrasonografide PSV, EDV değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC eğrisi

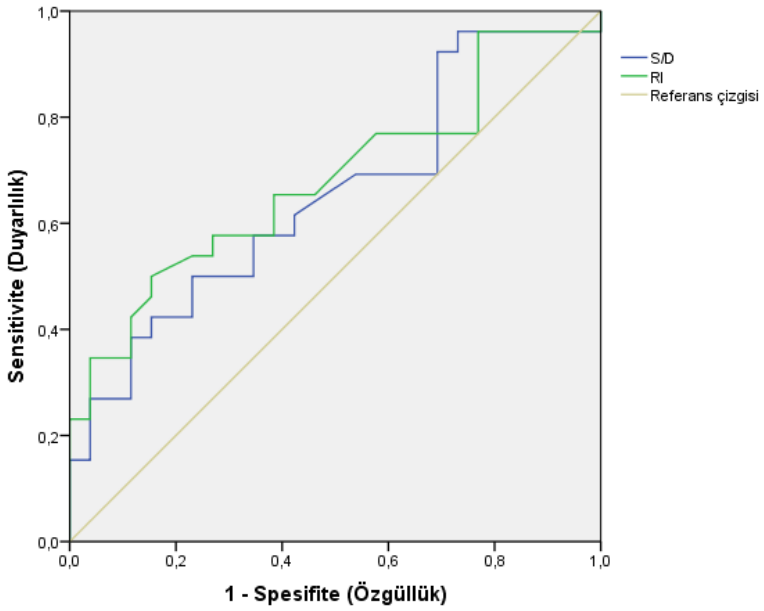
Tablo 8. Serum hCG, Progesteron ve Doppler ultrasonografide PSV, EDV değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC analizi sonuçları

	EAA	**SH**	**p**	**%95 GA**
Serum hCG	0.670	0.076	0.035	0.520-0.820
Serum Progesteron	0.819	0.060	<0.001	0.701-0.937
PSV	0.836	0.056	<0.001	0.726-0.945
EDV	0.865	0.050	<0.001	0.767-0.964

EAA: Eğri altındaki alan; SH: Standart hata; GA: Güven aralığı; PSV: Pik sistolik velosite; EDV: End-diastolik velosite
P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

ROC analizi sonucuna göre metotreksat günü ölçülen serum hCG ve progesteron düzeyleri ve doppler ultrasonografideki korpus luteuma ait PSV ve EDV

ölçümleri metotreksat tedavisinin sonucunu öngörebilmede anlamlı birer parametre olarak belirlenmiştir (Figür1) (Tablo 3). Serum hCG düzeyi için [Eğri altındaki alan (EAA) 0.670; Standart hata (SH) 0.076; %95 Güven aralığı (GA) 0.520-0.820 ve p=0.035] 1864 IU/L değeri %53.8 duyarlılık ve %80.8 özgüllük ile en iyi eşik değer; Serum Progesteron düzeyi için (EAA= 0.819; SH=0.060; %95 GA= 0.701-0.937; p<0.001) 7.42 ng/ml değeri %76.9 duyarlılık ve %80.8 özgüllük ile en iyi eşik değer; PSV ölçümü için (EAA= 0.836; SH=0.056; %95 GA= 0.726-0.945; p<0.001) 12.54 cm/s değeri %92.3 duyarlılık ve %69.2 özgüllük ile en iyi eşik değer; EDV ölçümü için (EAA= 0.865; SH=0.050; %95 GA= 0.767-0.964; p<0.001) 6.85 cm/s değeri %88.5 duyarlılık ve %69.2 özgüllük ile en iyi eşik değer olarak belirlenmiştir.



Şekil 4. Doppler ultrasonografide S/D ve RI değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC eğrisi

Tablo 9. Doppler ultrasonografide S/D ve RI değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ROC analizi sonuçları

	EAA	**SH**	**p**	**%95 GA**
S/D	0.652	0.076	0.059	0.502-0.802
RI	0.682	0.075	0.024	0.535-0.829

EAA: Eğri altındaki alan; SH: Standart hata; GA: Güven aralığı; S/D: Sistol/Diyastol,
RI: Rezistif indeks
P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

ROC analizi sonucuna göre doppler ultrasonografideki korpus luteuma ait S/D ve RI ölçümlerinden, RI ölçümü MTX tedavisinin sonucunu öngörebilmede anlamlı bir parametre (EAA=0.682; SH=0.075; %95 GA=0.535-0.829; p=0.024) olarak belirlenirken; S/D ölçümü bu konuda anlamlı bir parametre olarak bulunmamıştır (p=0.059) (Figür 2) (Tablo 4). RI ölçümü için 0.54 değeri %50.0 duyarlılık ve %84.6 özgüllük ile en iyi eşik değer olarak belirlenmiştir.

Tablo 10. Doppler parametreleri ile demografik ve klinik parametreler arasındaki ilişkiler

	PSV		**EDV**		**S/D**		**RI**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş	0.231	0.102	0.215	0.138	-0.228	0.098	-0.039	0.785
VKİ	-0.077	0.589	-0.029	0.839	-0.155	0.272	-0.103	0.466
Gebelik süresi	0.032	0.840	0.014	0.930	-0.039	0.804	-0.039	0.785
Gravida*	0.212	0.132	0.262	0.124	-0.165	0.242	-0.180	0.201
Parite*	0.059	0.676	0.182	0.198	-0.223	0.113	-0.188	0.201
hCG düzeyi	0.215	0.125	0.158	0.264	-0.166	0.239	-0.140	0.323
Progesteron düzeyi	0.415	**0.002**	0.437	**0.001**	-0.128	0.367	-0.305	**0.028**
Ektopik gebelik en büyük çap değeri	0.095	0.505	-0.108	0.447	0.070	0.623	-0.054	0.705
Ektopik gebelik ortalama çap değeri	-0.148	0.295	-0.177	0.210	-0.028	0.841	-0.091	0.520

PSV: Pik sistolik velosite; EDV: End-diastolik velosite; S/D: Sistol/Diastol;
RI: Rezistif indeks; VKİ: Vücut kitle indeksi
r: Korelasyon katsayısı
*: Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır
P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Doppler parametreleri ile demografik ve klinik parametreler arasındaki ilişkiler Tablo 5'te listelenmiştir. Buna göre PSV ve EDV ölçümleri ile serum progesteron düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki; RI ölçümü ile serum progesteron düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Diğer parametreler ile Doppler parametreleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki izlenmemiştir (tüm p değerleri>0.05)

5. TARTIŞMA

Ektopik gebelikler tüm gebeliklerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde meydana gelen şiddetli kanamaların önde gelen nedenlerindendir ve gebeliğe bağlı mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Ayrıca hastanın gelecekteki fertilite isteğini olumsuz etkileyebileceğinden erken teşhis edilmesi ve yönetilmesi önemli bir konudur (165). Son yıllarda gelişen görüntüleme ve laboratuvar tekniklerinden dolayı ektopik gebelik erken dönemde teşhis edilebilmektedir. Ektopik gebelik teşhisinde önemli olan noktalar klinik şüphe, USG, ve anormal artan beta-hcg seviyeleridir. Geçirilmiş PID daha önceki ektopik gebelik öyküsü tubal cerrahi ve infertilite öyküsü olan kadınlarda klinik şüphe artar. Gelişmiş USG ve laboratuvar teknikleri ektopik gebeliğe erken müdahale etme olanağı doğurur. Tedavide sıklıkla kullanılan medikal ajan MTX'dir. Literatür MTX'in ilk tedavi olarak kabul etmektedir ve cerrahi tedaviyi klinik olarak şüpheli durumlarda ve MTX'in kontrendike olduğu durumlarda önermektedir (79,118). Tedavinin başarısını öngörmede birçok faktör değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hasta yaşı, VKİ değeri, gravida, parite değerleri; obezite, nulliparite, öncesindeki sezaryen, önceki ektopik gebelik ve aktif sigara içiciliği varlığı MTX tedavisi başarılı olan ve olmayan gruplar arasında herhangi bir fark göstermediğinden MTX tedavi başarısını öngörmede etkin faktörler olarak sınıflanmamışlardır. Bu durum yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (166–168).

Lipscomb ve ark. yaptığı bir çalışmada beta-hcg değerleri 5000-9999 IU/L değerleri arasında olan hastalarda %13 oranında bir başarısızlık bulmuşlardır (131). Barnhart ve ark. bir çalışmasında ise 4000 IU/L üzerinde beta-hcg değerlerinde tek doz MTX tedavisinin başarısızlık oranlarını %65 olarak bulmuşlardır (169). Ray ve ark. (166) yaptıkları 3 yıllık prospektif bir çalışmada MTX tedavisinin başarısız olduğu kadınlarda tedavi öncesi beta-hcg değerini ortalama 5249.17 IU/L bulurken tedaviye başarı ile yanıt veren kadınlarda beta-hcg değerini 3270,97 IU/L olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada başlangıç beta-hcg değerlerinin 4000 IU/L'den düşük olması 4. Gün beta-hcg değerlerinin artmaması ve 7. Günde %15lik bir azalmanın MTX tedavisinin

başarısını öngörmede en önemli prediktif faktör olduğu bulunmuştur. Var ve ark. (170) yaptığı 2009-2014 yılları arasında 99 hastadan oluşan retrospektif çalışmada tek doz MTX tedavisinin başarısını öngörmede beta-hcg değerlerine bakmışlardır. Tedavinin başarısız olduğu grupta ortalama beta-hcg değerini 4412 IU/L bulurken başarılı olan grupta ortalama beta-hcg değerini 1079 IU/L olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da yukarıda belirttiğimiz çalışmalarda ve literatürdeki diğer benzer çalışmalarda olduğu gibi daha yüksek serum beta-hcg varlığında MTX tedavisinin başarı şansının azaldığı tespit edilmiştir (166,170–173). Tedavi sonucunu öngörmede tespit ettiğimiz eşik değer ise 1864 IU/L dir ve %53.8'lik bir duyarlılık ve %80.5'lik bir özgüllüğe sahiptir. Genel literatür bilgisine göre daha düşük bir eşik değer olması nedeniyle, göreceli olarak yüksek özgüllük değerinin daha önemli olduğu ve hangi hastaların başarısız tedavi sonucuna sahip olacağından çok hangi hastanın başarılı sonuca sahip olabileceğini bu eşik değeri ile öngörebileceğimizi düşünmekteyiz. Bir başka deyişle böyle bir eşik değerin altındaki serum beta-hcg ölçümü varlığında tedavinin sonucunun başarılı olma ihtimali yüksektir.

Progesteron ölçümü ile MTX tedavisi sonucu arasındaki ilişki konusunda literatürde farklı görüşler mevcuttur. Bonin ve ark. (173) 400 vakayı içeren bir çalışmada progesteron seviyesinin 5ng/ml değerinden yüksek olması medikal tedavinin başarısızlığını predikte etmektedir. Corsan ve ark. yaptığı 44 vakalık küçük bir çalışmada serum progesteron seviyesi >7ng/ml olan hastalarda tedavi başarısızlığının prediktif değeri olarak bulmuştur (174). Buna karşın Wu ve ark. (175) yaptıkları 118 hastayı içeren bir çalışmada tek doz MTX tedavisinin başarısının öngörüsünde serum progesteron seviyesi prediktif değildi. Lipscomb ve ark. (176) tek doz MTX tedavisi ile çoklu doz tedavinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da serum progesteron seviyesinin tedavi başarısına etkisi anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise MTX tedavisi başarısız olan grupta serum Progesteron düzeyi tedavisi başarılı olan gruptaki değere göre anlamlı derece daha fazla bulunmuştur ve 7.42 ng/ml lik bir eşik değerin %76.9'luk duyarlılık ve % 80.8'lik özgüllük ile tedavi sonucunu öngörebildiği belirlenmiştir. Bu durum özellikle bu eşik değerin altındaki ölçümlerde MTX tedavisinin başarılı olma ihtimalinin göreceli olarak yüksek olduğunu göstermektedir.

KL'un kan akımının değerlendirildiği çalışmalar literatürde sınırlı ve genellikle eski tarihlidir ve bunlar özellikle intrauterin yerleşimli erken gebeliklerin sonuçları için yapılmıştır. Pek çok çalışmada CL kanlanmasının azaldığına işaret eden Doppler parametreleri abortusla sonuçlanan olgularda abortus gelişmeyen olgulara göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. (177–179). KL erken gebeliğin devamı için çok önemli bir role sahiptir. KL kan akışının erken gebelikte KL fonksiyonuna önemli etki sağladığı bildirilmiştir (11,180). KL luteal fonksiyonun devamı için anjiyogenez önemli bir faktördür (9). LH pikinden sonra gerçekleşen yumurtlamadan sonra KL'da yer alan teka ve granüloza hücreleri vasküler epitelyal büyüme faktör (VEGF) ve diğer faktörler ile fazla miktarda kan akışına sahip olurlar (10). KL asıl işlevi progesteron salgılamaktır. Progesteron endometrium reseptör aktivitesinde, embriyo implantasyonunda ve sağlıklı gebelik gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Luteal kan akışının artması progesteron salgılanması için önemlidir (9,10). Bunun ile ilgili yapılan bir çok çalışmada luteal kan akışının serum progesteron seviyeleri ile doğru orantılı olduğu ve luteal faz defekti olan hastalarda olmayanlara göre kanlanmanın daha düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir (11–13). Progesteron düz kas kasılma uyarı eşiğini yükselterek uterusun kasılmasını inhibe eder ve bu durum embriyonun intrauterin gelişimine katkıda bulunur (181–183).

Ektopik gebelik konusunda ise KL kan akımını inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. İntrauterin ve ektopik gebelikler arasında yapılan bir çalışmada her iki gebelik tipi için KL kanlanmasının benzer olduğu ve bu durumun gebelik haftası ile değişmediği bildirilmiştir (184). Ektopik gebelik varlığında uygulanan medikal tedavinin etkinliği konusunda luteal kanlanma ile ilişkiyi inceleyen tek çalışma olan Wang ve ark. (185)'nın çalışmasında 129 rüptüre olmayan tubal gebelik incelenmiş ve KL kanlanması ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve KL kanlanması fazla olan hastalarda MTX tedavisi sonrası serum beta-hcg seviyelerinin normal değere düşmesi daha uzunken hastaların ikinci doz MTX tedavisine daha fazla ihtiyaç duydukları ortaya konmuştur. Çalışmamızda da MTX tedavisi başarısız olanlarda başarılı olanlara göre PSV ve EDV değerlerini daha yüksek RI değerlerini ise daha düşük bulduk. Yüksek PSV ve EDV ve düşük RI değerleri atmış kan akımı ile ilişkilidir. Bu durum bir başka deyişle KL'un yeteri şekilde kanlanması ve uygun şekilde fonksiyon göstermesi, progesteron salgılanması ile ilişkilendirilebilir. Kaldı ki

çalışmamızda bulduğumuz serum progesteron düzeyi ile PSV, EDV ölçümleri arasında pozitif yönde, RI ölçümleri ile negatif yöndeki ilişkiler de bu durumu desteklemektedir. Yani, KL kanlanmasının yüksek olduğu ve direncin düşük olduğu hastalarda serum progesteron seviyeleri daha yüksek iken kanlanmanın az olduğu ve direncin yüksek olduğu hastalarda serum progesteron seviyeleri daha düşüktür. Bu da tubal ektopik gebelik varlığında iyi şekilde kanlanan ve fonksiyon gösteren bir KL varlığında MTX tedavisinin başarısız olma ihtimalini arttırmaktadır. Kısaca iyi kanlanan KL sayesinde yeterli seviyede salınan progesteron ektopik gebelik materyalinin tubaya tutulmasında tıpkı erken bir gebeliğin intaruterin tutulmasında etkin olduğu gibi etki edebilir. İncelediğimiz Doppler parametrelerine baktığımızda PSV ve EDV değerleri için tespit ettiğimiz sırasıyla 12.54 ve 6.85 ölçümleri göreceli olarak düşük özgüllük ve yüksek duyarlılık değerlerine sahiptir ki, bu değerlerin üstündeki ölçümlerde MTX tedavisinin başarısız olma ihtimali muhtemeldir. Buna karşın 0.54 'lük RI değeri ise göreceli olarak düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük değere sahiptir ki bu da böyle bir eşik değerin üstündeki ölçümlerde MTX tedavisinin başarılı olma ihtimalini fazla olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız Wang ve ark'nın çalışması dışında tubal ektopik gebeliğin MTX tedavisinin başarısını öngörmede luteal kanlanmanın önemini, KL Doppler parametrelerinin rolünü değerlendiren ikinci çalışma olması bakımından literatür için kıymetli olduğu kanaatindeyiz. Bununla birlikte tüm ölçümlerin aynı kişi tarafından yapılmış olması sonuçların standardizasyonu açısından avantaj sağlamaktadır. Diğer taraftan çalışma popülasyonunun farklı MTX protokollerini ve farklı ektopik gebelik lokalizasyonlarını içermemesi bulgularımızın ektopik gebeliklerin medikal tedavisinde yaygın kullanımı konusunda sınırlı kalmasına neden olmaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, rüptüre olmamış tubal gebeliklerde planlanan MTX tedavisinin soınucunu öngörmede luteal kanlanma, diğer bir deyişle KL'un kanlanmasının Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi faydalıdır. Şöyle ki KL kanlanmasının artışını gösteren yüksek PSV, EDV ya da düşük RI değerleri varlığında tedavi başarısı azalabilir. Bu tarz bulgular varlığında serum progesteron düzeyinin daha yüksek olması muhtemeldir. Artmış progesteron düzeyi mevcut tubal gebeliğe karşı MTX tedavi etkinliğini azaltabilir. Literatür bu konuda oldukça yetersizdir. Dolayısıyla daha net ve klinik açıdan uygulanabilir sonuçların elde edilmesi için ileriye dönük randomize kontrollü ve geniş hasta populasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 27 Ocak 1995;44(3):46-8.
2. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013. Obstet Gynecol. Ağustos 2017;130(2):366-73.
3. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. N Engl J Med. 14 Ekim 1993;329(16):1174-81.
4. Ankum WM, Hajenius PJ, Schrevel LS, Van der Veen F. Management of suspected ectopic pregnancy. Impact of new diagnostic tools in 686 consecutive cases. J Reprod Med. Ekim 1996;41(10):724-8.
5. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Van der Veen F, Hemrika DJ, vd. Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginal sonography is inconclusive. Fertil Steril. Kasım 1998;70(5):972-81.
6. Kadar N, Bohrer M, Kemman E, Shelden R. A prospective, randomized study of the chorionic gonadotropin-time relationship in early gestation: clinical implications. Fertil Steril. Eylül 1993;60(3):409-12.
7. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies - PubMed [İnternet]. [a.yer 27 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2408475/
8. Carr RJ, Evans P. Ectopic pregnancy. Prim Care. Mart 2000;27(1):169-83.
9. Sugino N, Suzuki T, Sakata A, Miwa I, Asada H, Taketani T, vd. Angiogenesis in the human corpus luteum: changes in expression of angiopoietins in the corpus luteum throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. Kasım 2005;90(11):6141-8.
10. Hazzard TM, Stouffer RL. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Aralık 2000;14(6):883-900.
11. Tamura H, Takasaki A, Taniguchi K, Matsuoka A, Shimamura K, Sugino N. Changes in blood-flow impedance of the human corpus luteum throughout the luteal phase and during early pregnancy. Fertil Steril. Aralık 2008;90(6):2334-9.
12. Takasaki A, Tamura H, Taniguchi K, Asada H, Taketani T, Matsuoka A, vd. Luteal blood flow and luteal function. J Ovarian Res. 14 Ocak 2009;2:1.
13. Ottander U, Solensten NG, Bergh A, Olofsson JI. Intraovarian blood flow measured with color doppler ultrasonography inversely correlates with vascular density in the human corpus luteum of the menstrual cycle. Fertil Steril. Ocak 2004;81(1):154-9.
14. Vanitha NS, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy MRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh.
15. Yenen MC, Dede M, Göktolga Ü, Küçük T, Alanbay İ, Pabuçcu R. Ektopik Gebelikte Risk Faktörleri. Gülhane Tıp Dergisi 2003; 45 (3) : 244 - 248.
16. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors - PubMed [İnternet]. [a.yer 16 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510618/
17. John D. Thompson MD. Ectopic Pregnancy. Operative Gynecology Te Linde's 2005;18:474-476.
18. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. Obstet Gynecol. Ağustos 1994;84(2):294-7.

19. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. Fertil Steril. Haziran 1982;37(6):851-2.

20. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. Mayıs 1991;77(5):754-7.

21. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril. Temmuz 2006;86(1):36-43.

22. Cagnacci A, Landi S, Volpe A. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. Am J Obstet Gynecol. Mayıs 1999;180(5):1067-71.

23. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. Clin Obstet Gynecol. Haziran 2012;55(2):376-86.

24. Doyle MB, DeCherney AH, Diamond MP. Epidemiology and etiology of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. Mart 1991;18(1):1-17.

25. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new surgical epidemic. Obstet Gynecol. Haziran 1983;61(6):698-701.

26. Li C, Meng CX, Zhao WH, Lu HQ, Shi W, Zhang J. Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: a case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Ekim 2014;181:176-82.

27. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, Batioğlu S, Oğuz S, Gökmen O. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Kasım 1994;57(2):91-4.

28. Job-Spira N, Collet P, Coste J, Brémond A, Laumon B. [Risk factors for ectopic pregnancy. Results of a case control study in the Rhone-Alpes region]. Contracept Fertil Sex 1992. Nisan 1993;21(4):307-12.

29. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiernik E, Spira A. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious factors. Am J Epidemiol. 01 Mayıs 1991;133(9):839-49.

30. Marchbanks PA, Annegers JF, Coulam CB, Strathy JH, Kurland LT. Risk factors for ectopic pregnancy. A population-based study. JAMA. 25 Mart 1988;259(12):1823-7.

31. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, vd. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol. 01 Şubat 2003;157(3):185-94.

32. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am. Aralık 2013;27(4):793-809.

33. Ault KA, Statland BD, King MM, Dozier DI, Joachims ML, Gunter J. Antibodies to the chlamydial 60 kilodalton heat shock protein in women with tubal factor infertility. Infect Dis Obstet Gynecol. 1998;6(4):163-7.

34. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. Hum Reprod Update. 2010;16(4):432-44.

35. Daling JR, Chow WH, Weiss NS, Metch BJ, Soderstrom R. Ectopic pregnancy in relation to previous induced abortion. JAMA. 15 Şubat 1985;253(7):1005-8.

36. Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Thejls H, Forsum U, Påhlson C. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. Am J Obstet Gynecol. Ocak 1992;166(1 Pt 1):100-3.

37. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. Fertil Steril. Aralık 2003;80(6):1340-4.

38. Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. Obstet Gynecol. Ağustos 1991;78(2):291-8.

39. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol. Mart 2006;107(3):595-604.

40. Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? Curr Opin Obstet Gynecol. Haziran 2010;22(3):202-7.

41. Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Ekim 1988;159(4):939-41.

42. Awonuga AO, Imudia AN, Shavell VI, Berman J, Diamond MP, Puscheck EE. Failed female sterilization: a review of pathogenesis and subsequent contraceptive options. J Reprod Med. Eylül 2009;54(9):541-7.

43. Furlong LA. Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review. J Reprod Med. Kasım 2002;47(11):881-5.

44. Shaw JLV, Wills GS, Lee KF, Horner PJ, McClure MO, Abrahams VM, vd. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. Am J Pathol. Ocak 2011;178(1):253-60.

45. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril. Haziran 1996;65(6):1093-9.

46. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LF, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol. Ocak 1997;176(1 Pt 1):103-7.

47. Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. Hum Reprod Update. 2004;10(6):503-13.

48. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. Fertil Steril. Şubat 1999;71(2):282-6.

49. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976-1993. Acta Obstet Gynecol Scand. Nisan 1997;76(4):345-9.

50. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. Mart 1987;30(1):164-72.

51. Weström L, Bengtsson LP, Mårdh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. Br Med J Clin Res Ed. 03 Ocak 1981;282(6257):15-8.

52. Clark JF, Verly GP, Johnson HD. Pathogenesis of tubal pregnancy. J Natl Med Assoc. Ağustos 1982;74(8):785-8.

53. Handler A, Davis F, Ferre C, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. Am J Public Health. Eylül 1989;79(9):1239-42.

54. Dietl J, Buchholz F, Kindler P a. Histopathology of tubal pregnancy. Int J Gynecol Obstet. 1988;27(3):385-8.

55. Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. Placenta. 1984;5(4):349-69.

56. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. Cochrane Database Syst Rev. 20 Ağustos 2020;8(8):CD010285.

57. Marcus SF, Macnamee M, Brinsden P. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod Oxf Engl. Mayıs 1995;10(5):1232-6.

58. Benson CB, Doubilet PM. Strategies for conservative treatment of cervical ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. Aralık 1996;8(6):371-2.

59. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Erzik B. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate. Fertil Steril. Nisan 2004;81(4):1130-2.

60. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. Obstet Gynecol Surv. Ocak 1997;52(1):45-59.

61. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. Fertil Res Pract. 2015;1:15.

62. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. Dtsch Arzteblatt Int. 09 Ekim 2015;112(41):693-703; quiz 704-5.

63. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. Hum Reprod Update. 2014;20(2):250-61.

64. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. Arch Gynecol Obstet. Eylül 2014;290(3):417-23.

65. Long Y, Zhu H, Hu Y, Shen L, Fu J, Huang W. Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 01 Temmuz 2020;7(7):CD011174.

66. Rastogi R, Gl M, Rastogi N, Rastogi V. Interstitial ectopic pregnancy: A rare and difficult clinicosonographic diagnosis. J Hum Reprod Sci. Temmuz 2008;1(2):81-2.

67. Casikar I, Reid S, Condous G. Ectopic pregnancy: Ultrasound diagnosis in modern management. Clin Obstet Gynecol. Haziran 2012;55(2):402-9.

68. Chetty M, Elson J. Treating non-tubal ectopic pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Ağustos 2009;23(4):529-38.

69. Advincula AP, Senapati S. Interstitial pregnancy. Fertil Steril. Aralık 2004;82(6):1660-1.

70. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. Obstet Gynecol. Ocak 2005;105(1):42-5.

71. Bontis J, Grimbizis G, Tarlatzis BC, Miliaras D, Bili H. Intrafollicular ovarian pregnancy after ovulation induction/intrauterine insemination: pathophysiological aspects and diagnostic problems. Hum Reprod Oxf Engl. Şubat 1997;12(2):376-8.

72. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet. Temmuz 2016;294(1):19-27.

73. Lehner R, Kucera E, Jirecek S, Egarter C, Husslein P. Ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 28 Şubat 2000;263(3):87-92.

74. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy--United States, 1970-1989. MMWR CDC Surveill Summ Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ. 17 Aralık 1993;42(6):73-85.

75. Kooi S, Kock HC. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancies. Obstet Gynecol Surv. Kasım 1992;47(11):739-49.

76. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. BMJ. 01 Nisan 2000;320(7239):916-9.

77. Braunstein GD, Rasor J, Danzer H, Adler D, Wade ME. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 15 Kasım 1976;126(6):678-81.

78. Healy J. Ectopic pregnancy and methotrexate. Linacre Q. Ağustos 1996;63(3):95-6.

79. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. Lancet Lond Engl. 11 Nisan 1998;351(9109):1115-20.

80. Emerson DS, McCord ML. Clinician's approach to ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. Mart 1996;39(1):199-222.

81. ACOG practice bulletin. Medical management of tubal pregnancy. Number 3, December 1998. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. Nisan 1999;65(1):97-103.

82. ACEP Clinical Policies Committee and Clinical Policies Subcommittee on Early Pregnancy. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the initial evaluation and management of patients presenting to the emergency department in early pregnancy. Ann Emerg Med. Ocak 2003;41(1):123-33.

83. Tenore JL. Ectopic Pregnancy. Am Fam Physician. 15 Şubat 2000;61(4):1080-8.

84. Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JV, Lammes FB. Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? Hum Reprod Oxf Engl. Ağustos 1993;8(8):1301-6.

85. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. Kasım 1998;13(11):3220-7.

86. McCord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. Fertil Steril. Ekim 1996;66(4):513-6.

87. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. Fertil Steril. Şubat 1992;57(2):456-7.

88. Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. Hum Reprod Oxf Engl. Mayıs 1992;7(5):723-5.

89. Shulman A, Ghetler Y, Weiss E, Klein Z, Beyth Y, Ben-Nun I. The significance of plasma progesterone levels during early pregnancies achieved after in vitro fertilization (IVF) treatment. J Assist Reprod Genet. Mart 1994;11(3):111-6.

90. Mol BWJ, van der Veen F, Bossuyt PMM. Symptom-free women at increased risk of ectopic pregnancy: should we screen? Acta Obstet Gynecol Scand. Temmuz 2002;81(7):661-72.

91. Lavie O, Beller U, Neuman M, Ben-Chetrit A, Gottcshalk-Sabag S, Diamant YZ. Maternal serum creatine kinase: a possible predictor of tubal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Kasım 1993;169(5):1149-50.

92. Ness RB, McLaughlin MT, Heine RP, Bass DC, Mortimer L. Fetal fibronectin as a marker to discriminate between ectopic and intrauterine pregnancies. Am J Obstet Gynecol. Eylül 1998;179(3 Pt 1):697-702.

93. Burry KA, Thurmond AS, Suby-Long TD, Patton PE, Rose PM, Jones MK, vd. Transvaginal ultrasonographic findings in surgically verified ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Haziran 1993;168(6 Pt 1):1796-800; discussion 1800-1802.

94. Sultana CJ, Easley K, Collins RL. Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies. Fertil Steril. Şubat 1992;57(2):285-9.

95. Chambers SE, Muir BB, Haddad NG. Ultrasound evaluation of ectopic pregnancy including correlation with human chorionic gonadotrophin levels. Br J Radiol. Nisan 1990;63(748):246-50.

96. Kirchler HC, Seebacher S, Alge AA, Müller-Holzner E, Fessler S, Kölle D. Early diagnosis of tubal pregnancy: changes in tubal blood flow evaluated by endovaginal color Doppler sonography. Obstet Gynecol. Ekim 1993;82(4 Pt 1):561-5.

97. Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. Obstet Gynecol. Ocak 1998;91(1):129-35.

98. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. Sex Transm Dis. 1992;19(4):185-92.

99. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. Fertil Steril. Temmuz 1995;64(1):22-8.

100. Kirk E, Daemen A, Papageorghiou AT, Bottomley C, Condous G, De Moor B, vd. Why are some ectopic pregnancies characterized as pregnancies of unknown location at the initial transvaginal ultrasound examination? Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(11):1150-4.

101. Mol BW, van Der Veen F, Bossuyt PM. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. Hum Reprod Oxf Engl. Kasım 1999;14(11):2855-62.

102. Gracia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. Obstet Gynecol. Mart 2001;97(3):464-70.

103. Buckley RG, King KJ, Disney JD, Ambroz PK, Gorman JD, Klausen JH. Derivation of a clinical prediction model for the emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med. Ekim 1998;5(10):951-60.

104. Dart R, Dart L, Mitchell P, O'Rourke N. The utility of a dilatation and evacuation procedure in patients with symptoms suggestive of ectopic pregnancy and indeterminate transvaginal ultrasonography. Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med. Ekim 1999;6(10):1024-9.

105. Wieringa-de Waard M, Vos J, Bonsel GJ, Bindels PJE, Ankum WM. Management of miscarriage: a randomized controlled trial of expectant management versus surgical evacuation. Hum Reprod Oxf Engl. Eylül 2002;17(9):2445-50.

106. Tulandi T, Sammour A. Evidence-based management of ectopic pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. Ağustos 2000;12(4):289-92.

107. Kataoka ML, Togashi K, Kobayashi H, Inoue T, Fujii S, Konishi J. Evaluation of ectopic pregnancy by magnetic resonance imaging. Hum Reprod Oxf Engl. Ekim 1999;14(10):2644-50.

108. Takeuchi K, Yamada T, Oomori S, Ideta K, Moriyama T, Maruo T. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the early diagnosis of interstitial pregnancy. J Reprod Med. Mart 1999;44(3):265-8.

109. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med. 23 Temmuz 2009;361(4):379-87.

110. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, Lawrence A, Elson J, Jurkovic D. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. BJOG Int J Obstet Gynaecol. Şubat 2001;108(2):158-63.

111. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. Haziran 2004;23(6):552-6.

112. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. Fertil Steril. Ocak 1995;63(1):15-9.

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

114. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidini A. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. Fertil Steril. Mart 1995;63(3):469-72.

115. Lang PF, Mäkinen JI, Irjala KM, Rantala M, Hönigl W, Tamussino K, vd. Laparoscopic instillation of hyperosmolar glucose vs. expectant management of tubal pregnancies with serum hCG < or = 2500 mIU/mL. Acta Obstet Gynecol Scand. Eylül 1997;76(8):797-800.

116. Falcone T, Mascha EJ, Goldberg JM, Falconi LL, Mohla G, Attaran M. A study of risk factors for ruptured tubal ectopic pregnancy. J Womens Health. Mayıs 1998;7(4):459-63.

117. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. Fertil Steril. Mart 1989;51(3):435-8.

118. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. N Engl J Med. 02 Kasım 2000;343(18):1325-9.

119. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. Expert Opin Pharmacother. Mart 2001;2(3):409-17.

120. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [İnternet]. [a.yer 29 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2189

121. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Am J Obstet Gynecol. Haziran 1986;154(6):1299-306.

122. Rodi IA, Sauer MV, Gorrill MJ, Bustillo M, Gunning JE, Marshall JR, vd. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. Fertil Steril. Kasım 1986;46(5):811-3.

123. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. Am J Obstet Gynecol. Haziran 1998;178(6):1354-8.

124. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol. Nisan 2003;101(4):778-84.

125. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, vd. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Lancet Lond Engl. 13 Eylül 1997;350(9080):774-9.

126. Berlin NI, Rall D, Mead JA, Freireich EJ, Vanscott E, Hertz R, vd. FOLIC ACID ANTAGONIST. EFFECTS ON THE CELL AND THE PATIENT. COMBINED CLINICAL STAFF CONFERENCE AT THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Ann Intern Med. Aralık 1963;59:931-56.

127. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. Nisan 1999;93(4):590-3.

128. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. Fertil Steril. Kasım 2000;74(5):877-80.

129. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. Am J Obstet Gynecol. Mayıs 2003;188(5):1192-4.

130. Elito J, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. Kasım 1999;67(2):75-9.

131. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med. 23 Aralık 1999;341(26):1974-8.

132. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. Fertil Steril. Kasım 2004;82(5):1374-8.

133. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. Eylül 1992;80(3 Pt 2):520-1.

134. Isaacs JD, McGehee RP, Cowan BD. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. Obstet Gynecol. Ekim 1996;88(4 Pt 2):694-6.

135. Lasers in Gynecology [Internet]. [a.yer 02 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-45683-1

136. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 24 Ocak 2007;2007(1):CD000324.

137. Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, Kettel LM, Torp VA, Chin HG. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. Fertil Steril. Haziran 1992;57(6):1180-5.

138. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. Lancet Lond Engl. 13 Ağustos 2005;366(9485):583-91.

139. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. Fertil Steril. Eylül 1997;68(3):430-4.

140. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 11 Ekim 2005;173(8):905-12.

141. Ehrenberg-Buchner S, Sandadi S, Moawad NS, Pinkerton JS, Hurd WW. Ectopic pregnancy: role of laparoscopic treatment. Clin Obstet Gynecol. Eylül 2009;52(3):372-9.

142. Ugur M, Yesilyurt H, Soysal S, Gokmen O. Prophylactic vasopressin during laparoscopic salpingotomy for ectopic pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc. Mayıs 1996;3(3):365-8.

143. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. Şubat 2006;107(2 Pt 1):399-413.

144. Leach RE, Ory SJ. Management of ectopic pregnancy. Am Fam Physician. Nisan 1990;41(4):1215-22.

145. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J, vd. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. Hum Reprod Oxf Engl. Mayıs 2013;28(5):1247-53.

146. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, vd. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 26 Nisan 2014;383(9927):1483-9.

147. Denschlag D, Keck C. [The corpus luteum]. Ther Umsch Rev Ther. Nisan 2002;59(4):159-62.

148. Juengel JL, Nett TM, Tandeski TR, Eckery DC, Sawyer HR, Niswender GD. Effects of luteinizing hormone and growth hormone on luteal development in hypophysectomized ewes. Endocrine. Mayıs 1995;3(5):323-6.

149. Jablonka-Shariff A, Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Reynolds LP. Growth and cellular proliferation of ovine corpora lutea throughout the estrous cycle. Endocrinology. Ekim 1993;133(4):1871-9.

150. Jauniaux E, Johnson MR, Jurkovic D, Ramsay B, Campbell S, Meuris S. The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy. Obstet Gynecol. Eylül 1994;84(3):338-42.

151. Dickey RP. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. Hum Reprod Update. 1997;3(5):467-503.

152. Bollwein H, Heppelmann M, Lüttgenau J. Ultrasonographic Doppler Use for Female Reproduction Management. Vet Clin North Am Food Anim Pract. Mart 2016;32(1):149-64.

153. Kremkau FW. Doppler ultrasound: principles and instruments. Philadelphia ; W.B. Saunders; 1990.

154. Uppal T, Mogra R. RBC motion and the basis of ultrasound Doppler instrumentation. Australas J Ultrasound Med. Şubat 2010;13(1):32-4.

155. O'Shea P. Peak systolic velocity (Doppler ultrasound) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [a.yer 14 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://radiopaedia.org/articles/peak-systolic-velocity-doppler-ultrasound

156. Boote EJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2003;23(5):1315-27.

157. Phillips GW. Review of arterial vascular ultrasound. World J Surg. Şubat 2000;24(2):232-40.

158. Oglat AA, Matjafri MZ, Suardi N, Oqlat MA, Abdelrahman MA, Oqlat AA. A Review of Medical Doppler Ultrasonography of Blood Flow in General and Especially in Common Carotid Artery. J Med Ultrasound. 2018;26(1):3-13.

159. Maulik D. Hemodynamic interpretation of the arterial Doppler waveform. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 01 Mayıs 1993;3(3):219-27.

160. Gosling RG, Lo PT, Taylor MG. Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 01 Mayıs 1991;1(3):175-9.

161. Spencer JA, Giussani DA, Moore PJ, Hanson MA. In vitro validation of Doppler indices using blood and water. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. Haziran 1991;10(6):305-8.

162. Rajah K, Goodhart V, Zamora KP, Amin T, Jauniaux E, Jurkovic D. How to measure size of tubal ectopic pregnancy on ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. Temmuz 2018;52(1):103-9.

163. Frates MC, Doubilet PM, Durfee SM, Di Salvo DN, Laing FC, Brown DL, vd. Sonographic and Doppler characteristics of the corpus luteum: can they predict pregnancy outcome? J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. Ağustos 2001;20(8):821-7.

164. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol. Şubat 2018;131(2):e65-77.

165. Pranathi: A clinical analysis of ectopic pregnancies... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 09 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Asian+Pac+J+Health+Sci&title=A+clinical+analysis+of+ectopic+pregnancies+in+a+tertiary+care+hospital+in+Hyderabad&volume=5&publication_year=2018&pages=20-24&

166. Ray A, Gaur A, Kumari S. Predictors of Successful Medical Management With Methotrexate in Unruptured Tubal Ectopic Pregnancy. Cureus. 14(11):e31923.

167. Zhang J, Zhang Y, Gan L, Liu XY, Du SP. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 29 Ekim 2020;20(1):654.

168. Dhar H, Hamdi I, Rathi B. Methotrexate Treatment of Ectopic Pregnancy: Experience at Nizwa Hospital with Literature Review. Oman Med J. Mart 2011;26(2):94-8.

169. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. Fertil Steril. Şubat 2007;87(2):250-6.

170. Var A, Özyurt R, Şık BA, Kumbasar S, Sever E, Deveci M, vd. Retrospective analysis of factors that affect the success of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. Turk J Obstet Gynecol. Aralık 2015;12(4):215-9.

171. Almutairy S, Aldakhil LO. Clinical Presentation as a Predictor of the Response to Methotrexate Therapy in Patients with Ectopic Pregnancy. J Pregnancy. 2022;2022:5778321.

172. Avcioğlu SN, Altinkaya SÖ, Küçük M, Demircan Sezer S, Yüksel H. Predictors of success of different treatment modalities for management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Int. 2014;2014:423708.

173. Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Ocak 2017;208:23-30.

174. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. Hum Reprod Oxf Engl. Ekim 1995;10(10):2719-22.

175. Wu J, Ludlow JP, De Vries B, Black K, Beale P. Single-dose methotrexate treatment for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location and progesterone as a predictor of success. Aust N Z J Obstet Gynaecol. Ekim 2014;54(5):469-74.

176. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Haziran 2005;192(6):1844-7; discussion 1847-1848.

177. Salim A, Zalud I, Farmakides G, Schulman H, Kurjak A, Latin V. Corpus luteum blood flow in normal and abnormal early pregnancy: evaluation with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. Aralık 1994;13(12):971-5.

178. Applebaum M. Corpus luteum blood flow in normal and abnormal early pregnancy: evaluation with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. Ekim 1995;14(10):756.

179. Han H, Mo X, Ma Y, Zhou Y, Zhang B. The Role of Blood Flow in Corpus Luteum Measured by Transvaginal Two-Dimensional and Three-Dimensional Ultrasound in the Prediction of Early Intrauterine Pregnancy Outcomes. Front Pharmacol. 2019;10:767.

180. Lüttgenau J, Bollwein H. Evaluation of bovine luteal blood flow by using color Doppler ultrasonography. Reprod Biol. Nisan 2014;14(2):103-9.

181. Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, Piccinni MP, Szekeres-Bartho J. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. Eylül 2007;58(3):268-79.

182. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Mattei A, Alajmi AH, Gerli S. The role of progesterone in maternal and fetal medicine. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. Kasım 2012;28(11):925-32.

183. Szekeres-Bartho J. Progesterone-mediated immunomodulation in pregnancy: its relevance to leukocyte immunotherapy of recurrent miscarriage. Immunotherapy. Eylül 2009;1(5):873-82.

184. Jurkovic D, Bourne TH, Jauniaux E, Campbell S, Collins WP. Transvaginal color Doppler study of blood flow in ectopic pregnancies. Fertil Steril. Ocak 1992;57(1):68-73.

185. Wang L, Pei M, Yang T, Zhao J, Yang X. Luteal blood flow as a predictive factor for methotrexate treatment outcomes in women with unruptured tubal pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 30 Mart 2020;20(1):190.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –**E2-21-1098** No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden "Ektopik Gebelikte Metotreksat Tedavi Başarısını Öngörmede Korpus Luteum Doppler Ölçümünün Rolü" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

08/12/2021

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan K.Çetindağ
Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:**772997--772998**

EK-2. Akademik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 01.02.2022-99588

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--99588 01.02.2022
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 27.01.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 108 (yüz sekiz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSUB04LLTC* Pin Kodu :91872 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Etlik/Keciören/ANKARA

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Değerli katılımcı,

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ JİNEKOLOJİ VE İNFERTİLİTE KLİNİĞİöğretim üyelerinden DOÇ.DR.MAHMUT KUNTAY KOKANALI'nınsorumluluğunda yürütülecek olan "Ektopik gebelikte metotreksat tedavi başarısını öngörmede korpus luteum doppler ölçümünün rolü" başlıklı araştırmaya davet edilmiş bulunuyorsunuz.

Bu araştırma ile ANKARA ŞEHİR HASTANESİ jinekoloji ve infertilite biriminde yatışı olan dış gebeliği olan ve metotreksat tedavisi alan hastalarımız değerlendirilecektir. Mevcut dış gebeliğinden dolayı hastalarımıza uygulanan ilacın(metotreksat) başarısının yumurtalığın belli bir bölgesinde baktığımız kanlanma ile ilişkisini ve bu değerlerin ilacın başarısına etkisi olup olmadığını araştırmaktayız. Amacımız hastalarımıza tedavi seçiminde kullanılacak yöntemlerin iyileştirilmesi ve tedavi başarı oranlarını arttırmaktır. Çalışmamızda kimlik bilgileri istenmeyecektir.

Çalışmamızda paylaştığınız bilgiler ve dosyanızdaki veriler söz konusu çalışma dışında başka bir amaçla kullanılmayacaktır ve gizli kalacaktır. Katılımcı olmayı kabul etmeme ya da araştırma sürecinin bir aşamasında araştırmadan çekilme hakkınız vardır. Bu araştırmaya 52 kişi veya üzerinde katılımcının katılması beklenmektedir. Bu araştırmaya katılan katılımcılara herhangi bir ücret ödenmeyeceği gibi herhangi bir ücret de talep edilmeyecektir.
Not: bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun doldurulmasında araştırma ekibinde yer alan DR. Dilşad Göktaş katılımcılara yardımcı olacaktır. Katılımcıların konu ile ilgili ihtiyaç duyacakları her türlü bilgi için yardımcı araştırmacının iletişim bilgileri aşağıdadır:

DR. Dilşad Göktaş
E-POSTA:
Telefon:

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama araştırmacılar tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ KATILIMCININ

Adı- soyadı:
İmzası
Tarih:

Hekim
Ad-soyad:
İmza:
Tarih:

Tanık
Ad-soyadı:
İmza:
Tarih:

9. ÖZGEÇMİŞ

1. **Bireysel Bilgiler**

   Adı Soyadı

   Doğum Yeri ve Tarihi

   Uyruğu

   İletişim Adresi ve Telefon :

   Medeni durumu

   Yabancı Dil

2. **Eğitim**

3. **Unvanları**

4. **Mesleki Deneyimi**