



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KONSERVATİF OLARAK TAKİP EDİLEN ANRÜPTÜRE TUBAL EKTOPİK
GEBELERDE KREATİN KİNAZ**

Dr. Sakine REHİMLİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



T.C.

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KONSERVATİF OLARAK TAKİP EDİLEN ANRÜPTÜRE TUBAL EKTOPIK
GEBELERDE KREATİN KİNAZ**

Dr. Sakine REHİMLİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Osman H. DEVELİOĞLU

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	26
BULGULAR	28
TARTIŞMA	44
SONUÇ	51
KAYNAKLAR	53
TEŞEKKÜR	58
ÖZGEÇMİŞ	59

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik tanısıyla konservatif tedavi uygulanan olgular arasında takip sürecinde tubal rüptüre ilerleyebilecek olanların öngörülmesinde kreatin kinaz (CK) düzeylerinin değerini belirlemek

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Mart 2004 – Kasım 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ektopik gebelik tanısı ile konservatif tedavi verilen 43 olgu dahil edildi. Tümünün vital bulguları stabil olan olgular başvuruda transvaginal ultrasonografi (TVUS), β -hCG ve CK ölçümü ile değerlendirildiler. Ektopik gebelik tanısı ektrauterin yerleşimli bir gebelik kesesinin belirlenmesi veya β -hCG değerinin 1000 mIU/mL'nin üzerinde olmasına rağmen intrauterin bir gebelik kesesinin tanımlanamaması ile konuldu. β -hCG değeri 1000'in altında olup TVUS'de gebelik kesesi görülmeyen olgularda tanısız küretaj yapıldı. Tanı doğrulandıktan sonra 50 mg/m² dozda metotreksat uygulanan olgular β -hCG takibine alındılar. Takibe β -hCG değerleri sıfırlanana veya akut batın nedeniyle cerrahi girişim gereği ortaya çıkana kadar devam edildi. Ektopik gebeliğe bağlı akut batın tablosu nedeniyle cerrahi girişim gerektiren olgularla medikal tedaviye yanıt veren olguları ayırt edebilecek değişkenlerle medikal tedaviye yanıt veren olgularda rezolüsyon süresi üzerine etkili faktörler araştırıldı. Bu amaçla oluşturulan tüm regresyon modellerine CK da dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 43 olgunun ortalama gebelik süresi 48.9 ± 13.6 gün, ortalama β -hCG düzeyi ise 3584 ± 5165 mIU/mL olarak belirlendi. Olguların 31'inde (%72.1) ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir adneksiyel kitle, 18'inde (%41.9) kitle içerisinde gestasyonel sak, üçünde (%7.0) fetal nod ve ikisinde (%4.7) fetal kardiyak aktivite belirlendi. Ekstra-ovaryen bir kitle saptanan 31 olgunun ortalama β -hCG düzeyi (4634 ± 5725 mIU/mL) kitle saptanmayanlardan (873 ± 1163 mIU/mL) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.003$). Metotreksat uygulamasını takip eden günlerde olgulardan sekizinde (% 18.6)

akut batın gelişimi nedeniyle cerrahi girişim gerekti. Akut batın gelişen olguların ortalama β -hCG düzeyleri (9981 ± 7865 mIU/mL) cerrahi girişim gerektirmeyenlerinkinden (2122 ± 2898 mIU/mL) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.003$). 6486 mIU/mL eşik değerinde, β -hCG ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini %75 sensitivite ve %94.3 spesifisite ile öngörebiliyordu. Ultrasonografide ekstra-ovaryen bir kitle tanımlanması da akut batın gelişimini %100 sensitivite, ancak %34.3 spesifisite ile öngörebiliyordu. Ultrasonografide ekstra-uterin bir gebelik kesesi tanımlanmasının sensitivitesi (%75.0) ise buna göre daha düşük, ancak spesifisitesi (%65.7) daha yüksekti. Akut batın gelişecek olguların öngörülmesinde CK ise değer taşıymıyordu. Cerrahi girişim gerektirenler dışındaki 35 olguda ektopik gebelik tablosu, metotreksat uygulaması sonrası ortalama 24.8 ± 12.4 günde rezolüsyona uğradı. Başvuru gününde β -hCG düzeyleri daha yüksek olan olgularda rezolüsyon süresi daha uzundu ($r=0.556$; $p=0.001$). Adneksiyel bir kitlenin varlığı da, ektopik gebeliğin rezolüsyonunu yansıtan β -hCG düzeylerinin gerileme sürecini bağımsız bir şekilde etkiliyordu ($F=3.243$; $p=0.081$). Başvuru dönemindeki CK düzeylerinin ise ektopik gebeliğin rezolüsyon sürecini belirlemede etkisi yoktu.

Sonuç: Ektopik gebelik tanısıyla konservatif tedavi uygulanan olgularda, başvurudaki CK düzeyleri akut batın gelişiminin öngörülmesinde etkin olmadığı gibi, tedaviye yanıt veren olgularda da rezolüsyon sürecine ışık tutmaz.

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik, Kreatin kinaz

CREATINE KINASE LEVEL IN CONSERVATIVE TREATED UNRUPTURE TUBAL ECTOPIC PREGNANCIES

Objective: To investigate the value of creatine kinase (CK) in predicting tubal rupture in conservatively treated patients with ectopic pregnancy

Materials and methods: Forty-three patients treated conservatively for ectopic pregnancy at the Department of Obstetrics and Gynecology of Uludag University Medical School during the time period extending from March 2004 to November 2007 were included in this study. Cases, all with stable vital signs at entry, were evaluated with transvaginal ultrasound (TVUS) and with β -hCG ve CK measurements. Ectopic pregnancy was diagnosed by confirmation of an extra-uterine gestational sac or by exclusion of an intra-uterine pregnancy in the presence of a β -hCG level of 1000 mIU/mL or above. A diagnostic curettage was performed in patients with a β -hCG level of less than 1000 mIU/mL when an intra-uterine sac could not be identified at TVUS. Cases diagnosed with ectopic pregnancy were given intramuscular methotrexate at a dose of 50 mg/m² and followed-up with β -hCG titres. Follow-up continued until the β -hCG titres became negative or until surgical measures became mandatory due acute abdominal pain. All factors which could possibly differentiate cases who responded to medical therapy from non-responders were evaluated, as were factors affecting the resolution period in responders to medical therapy. CK was included in all regression models built for that purpose.

Results: The mean gestational age of the 43 patients included in the study was 48.9 ± 13.6 days, whereas the mean β -hCG level was 3584 ± 5165 mIU/mL. TVUS revealed an extra-ovarian adnexial mass in 31 (72.1%) patients, a gestational sac within the mass in 18 (41.9%), a fetal node in three (7.0%) and fetal cardiac activity in two (4.7%). The mean β -hCG level in the presence of an adnexial mass was statistically significantly higher than the mean level in patients in whom TVUS failed to define a mass (4634 ± 5725 vs 873 ± 1163 mIU/mL; $p=0.003$). Surgical exploration was indicated for

acute abdominal pain in eight (18.6%) patients during the follow-up after methotrexate administration. The mean β -hCG level in this group of patients was significantly higher than in those who did not go to surgery (9981 ± 7865 vs 2122 ± 2898 mIU/mL; $p=0.003$). At a cut-off of 6486 mIU/mL, β -hCG could predict the emergence of acute abdomen with a sensitivity of 75% and a specificity of 94.3%. For the prediction of acute abdomen, identification of an extra-ovarian adnexial mass had a sensitivity of 100%, yet a specificity of 34.3%. In comparison, an extra-uterine gestational sac defined by TVUS had a lower sensitivity (75%), but a higher specificity (65.7%). CK, on the other hand, was not predictive of an oncoming acute abdomen. In the 35 patients who did not go to surgery, the ectopic pregnancy resolved in 24.8 ± 12.4 days in average following methotrexate administration. The resolution period was longer in patients with higher β -hCG levels at the outset ($r=0.556$; $p=0.001$). The presence of an adnexial mass was also an independent determinant of the regression in β -hCG levels that reflected the resolution of ectopic pregnancy ($F=3.243$; $p=0.081$). CK levels at presentation were not predictive of that resolution period.

Conclusion: In patients treated conservatively for ectopic pregnancy, CK levels at the outset neither predict an acute abdomen to emerge, nor shed light on the resolution period in patients who respond to medical therapy.

Key Words: Ectopic pregnancy, creatine kinase

GİRİŞ

Ektopik gebelik ilk kez M.S. 963 yılında Albukasis tarafından tanımlanmıştır. 1731 yılında Gifford, ektopik gebeliği fertilize ovumun endometrium dışında her hangi bir yerde implante olması olarak tarif etmiştir.

Ektopik gebelik günümüzde rapor edilen gebeliklerin %1-2'sini oluşturmaktadır ve sadece insanlarda görülmektedir. Son yirmi yılda ektopik gebelik insidansında belirgin bir artış söz konusudur; ektopik gebelik görülme sıklığı 1970-1992 yılları arasında yaklaşık 5 kat artmıştır (1-5).

Ektopik gebelik her ne kadar % 95 sıklıkla fallop tüpünde ve özellikle de ampuller segmente lokalize olsa da farklı yerlerde de lokalize olabilir (2):

Ampuller	% 80
İstmik	% 13
İnterstisyel (kornual)	% 2-3
Abdominal	% 1.4
Ovaryen	% 0.2
Servikal	% 0.2

Bir ektopik gebelik sonrası oluşan gebeliğin tekrar ektopik olma riski %10-25'dir; diğer bir deyişle ektopik gebelik riski 7-13 kat artmıştır.

Ektopik gebelik için birçok risk faktörü tanımlanmıştır:

Yüksek risk grubu

- Daha önce geçirilmiş ektopik gebelik
- Geçirilmiş tubal cerrahi veya tubal sterilizasyon

- Histerosalpingografi veya laparoskopide tanımlanmış tubal patoloji
- Rahim içi araç (RİA) kullanımı
- Cerrahi sterilizasyon
- İntrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyeti

Orta risk grubu

- Geçirilmiş genital enfeksiyonlar (gonore, klamidy)
- Sigara
- İnfertilite

Düşük risk grubu

- Geçirilmiş pelvik veya abdominal cerrahi
- Vajinal duş
- Erken yaşta başlayan cinsel ilişki

ETYOLOJİ

Ektopik gebelik için belirlenen risk faktörleri başlıca dört grupta değerlendirilebilir: mekanik, fonksiyonel, infertilite/yardımcı üreme teknikleri ile ve kontrasepsiyon ile ilişkili olanlar:

(1) Mekanik faktörler fertilize ovumun uterin kaviteye geçişini önleyen veya geciktiren faktörlerdir (pelvik enfeksiyon hastalığı, peritubal adezyonlar, tüpün gelişme anomalileri, geçirilmiş tubal cerrahi, salpingitis isthmica nodosa, vb).

Pelvik enfeksiyon hastalığı ile tubal tıkanıklık ve ektopik gebelik arasındaki ilişki bilinmektedir (1). Salpenjit ektopik gebelik riskini yedi kat arttırmaktadır (3) . Enfeksiyon, tubal mukoza katlantılarında yapışıklığa neden olarak lumende daralma ve tıkanlık ile ve lumende kör ceplerin oluşmasına yol açar (2). Bir pelvik enfeksiyon hastağı atağını takiben oluşan gebeliğin ekstrauterin olma olasılığı 1/24'tür (1). Ektopik gebeliğin önemli bir nedeni olan *Chlamydia trachomatis* tubal harabiyete yol açan çok önemli bir

patojendir ve tubal gebeliği olan olguların % 30-70'inde kültürde tespit edilebilir (1).

Peritubal adezyonlar abortus veya puerperal enfeksiyon sonucu ortaya çıkabileceği gibi apandisit veya endometriozise de bağlı olabilir (2,3). Adezyonlar tüpte kıvrımlara ve lumende daralmalara yol açarlar.

Tüpün gelişimsel anomalileri arasında tubal divertiküller, hipoplazi, aksesuar tubal ostium ve konjenital midsegmental tubal atrezi sayılabilir; ancak bu tip anomalilerin görülmesi nadirdir. Konjenital tubal anomaliler intrauterin DES maruziyetine bağlı olarak oluşabilir ve ektopik gebelik riskinde 4-5 kat artışa neden olurlar.

Her türlü tubal cerrahi girişim ektopik gebelik riskini artırır. Bunlar arasında cerrahi sterilizasyon en riskli işlemdir. Herhangi bir sterilizasyon yöntemden sonra tubal gebelik riski % 5-16'dır; bu risk özellikle sterilizasyondan sonraki ilk iki yılda yüksektir. Risk, sterilizasyon tekniğine bağlı olmakla birlikte, en büyük tubal hasar elektrokoterizasyon sonrasında meydana gelmektedir (1,3). Salpingostomi, fimbrioplasti, anastomoz ve peritubal-periovaryen adezyonların açılması riski 4-5 kat artırmaktadır (1). Sterilizasyondan geri dönüş de ektopik gebelik riskini arttıran faktörlerden birisidir. Risk, sterilizasyon metoduna, ligasyon uygulanan alana ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olarak değişir. Koterize edilmiş bir tüpte reanastomoz yapılırsa ektopik gebelik riski %15, Pomeroy tekniği veya fallopian ring uygulanması sonrası reanastomozda risk % 3 dolaylarındadır.

Ektopik gebelik görülen olguların bir çoğunda daha önce geçirilmiş bir abdominal cerrahi öyküsü vardır (1). Rüptüre olmuş appendiks ile ektopik gebelik riskinin arttığını bilinmektedir (1). Sezaryen sonrasında da ektopik gebelik riskinin az da olsa arttığı bilinmektedir (2). Tekrarlayan abortuslar da ektopik gebelik riski 2-4 kat artırmaktadır (1,2) . Yasadışı abortus insidansının yüksek olduğu yerlerde ise bu risk 10 kat daha fazladır.

Salpingitis Istmica Nodosa (SIN) - etyolojisi bilinmeyen, tüpün noninflamatuvar patolojik bir durumudur. Tubal epitelium, mezosalpinks içine uzanır ve gerçek bir divertikulum oluşturur. Ektopik gebelikli olguların yaklaşık % 50'sinde tubal divertiküller mevcuttur.

(2) Fonksiyonel faktörler fertilize ovumun uterin kaviteye geçişini geciktiren faktörlerdir. Tubal gebelik, unilateral tubal tıkanıklıkta karşı taraftaki açık tp vasıtasıyla oluşabilir. Açık tüpten abdominal boşluğa geçen sperm, kapalı taraftaki overden çıkan ovumu fertilize edebilir (1,2).

Fallop tüpündeki itici aktiviteden myoelektriksel aktivite sorumludur (1). Bu aktivite, sperm ve ovumun birbirine dogru hareketini kolaylaştırır ve zigotu uterin kavitiye dogru iter. Östrojen düz kas akivetesini arttırırken, progesteron düz kas tonüsünü azaltır. Yaşın ilerlemesi ile tüpteki myoelektriksel aktivitede progresif kayıp meydana gelmektedir. Bu durum, perimenopozal kadınlarda artımış tubal gebelik insidansını da açıklamaktadır (1).

Fallop tüpünde müsküler aktivitenin hormonal kontrolü, başarısız "morning after pill" ile veya progesteron içeren RIA kullanımına bağlı ortaya çıkan tubal gebelikleri izah edebilir. Intrauterine DES kullanımına maruz kalan olgulardaki artımış ektopik gebelik insidansından da muhtemelen değişmiş olan tubal motilite sorumludur (1,2) .

(3) İnfertil veya yardımcı üreme tekniklerinin uygulandığı olgular sıklıkla ektopik gebelik için, pelvik enfeksiyon, endometriozis veya daha önceki cerrahi girişimlere bağlı adezyonlar gibi risk faktörlerine sahiptirler.

Yapılan alışmalar luteal faz defekti olan infertil olgulardaki ektopik gebelik hızının, anovulasyona bağlı infertilitesi olan olgulardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (5) .Ovulasyon indksyonunu takiben oluşan gebeliklerin yaklaşık % 1.1- 4.6'si ektopik gebeliktir (1). In-vitro fertilizasyon (IVF) ile elde edilen ilk gebelik, tubal gebelik olup, IVF gebeliklerin % 2-8'i ektopik gebeliklerdir (1,2,5). İnfertilite, tubal faktörle birlikte ise risk daha da

artar. Heterotopik tubal gebelik, IVF-ET ve ovulasyon indüksiyonunu takiben ortaya çıkabilir (1,2,4). Özellikle uterin kaviteye birden fazla ovum transferi yapılanlarda daha sık görülmektedir (4).

(4) Kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması ektopik gebelik sayısını azaltır çünkü gebelikler toplamda azalmıştır. Buna karşılık kontrasepsiyon başarısız ise, ortaya çıkan gebeliğin ektopik olma olasılığı artar (2). Bu artış kullanılan yöntemle ilişkilidir. RİA kullanan bir kadın gebe kaldığı takdirde tubal gebelik ihtimali 6-10 kat daha fazladır (1) . Bakırlı RİA'larda başarısız gebeliklerin %4'ü, progesteronlu RİA'larda % 17'si tubal gebeliktir (1).

Oral kontraseptif (OK) kullanımı esnasında oluşan gebeliklerin % 0.5-4'ü ektopiktir(6). Oluşan bir gebeliğin ektopik olma şansı (sadece oral progestin içeren) minipil'ler ile % 4-10 olup, progestin içeren ciltaltı imlantlar ile % 30'a kadar çıkar (1,3) .

PATOLOJİ

Ektopik gebelikte normal intrauterin gebelikte olduğu gibi bazı fizyolojik değişiklikler olur. Bunlar, servikal yumuşama, renk değişikliği ve uterusu olan büyümedir.

Literatürde, ektopik gebeliklerin %95'ini oluşturan tubal gebeliklerin imlantasyonun lumende gerçekleştiği, ancak hemen ardından lamina propria ve muskularis tabakasına penetre olarak ekstraluminal olarak devam ettiği belirtilmiştir (7). Tüpte normalde desidua tabakası yer almaz. Buna rağmen birkaç desidual hücre tanımlanabilir (2). Koryon villuslarının tüp lümeninde bulunuşu tubal gebeliğin patognomik bulgusudur. Olguların 2/3'ünde morfolojik veya mikroskopik olarak embriyo mevcuttur (1) . Rüptüre olmamış bir tubal gebelik, tüpte düzensiz genişleme ve hematosalpenksin neden olduğu mavi renk değişimi ile karakterizedir.

Doğal seyirinde tubal gebelikler involüsyona uğrayabilecekleri gibi, gebelik tubal abortus veya rüptür ile de sonuçlanabilir. Tubal rüptür ektopik gebeliğin lokalizasyonuna göre 6 ile 12. haftalar arasında gerçekleşir. Tubal gebeliklerin en sık görülen türü olan ampuller gebelikte, rüptür en sık 12. gebelik haftasında gerçekleşir ve serozal yüzeyinden gebelik ürünün abdominal kaviteye atılımı ile sonuçlanır. Bu durum ovaryen veya abdominal gebeliklerin bir kısmının da nedeni olabilir (2,3). İmplantasyonun ikinci en sık olduğu yer istmüstür. Bu durumda tubal rüptür, daha erken gebelik dönemlerinde meydana gelir ve gebelik ürünü genellikle serozal yüzeyden peritoneal kaviteye atılır. Bazen mezosalpenks boyunca da rüptür oluşabilir. Tüm tubal gebeliklerin % 2-3'ünü oluşturan kornual gebeliklerde, myometriumun daha fazla gerilebilmesi nedeniyle rüptür dördüncü aya kadar gecikebilir. Kornual gebeliklerde kanama, daha şiddetli olması neden ile ölüme yol açabilir. Bu durumda sıklıkla histerektomi gerekebilir (3) .

Rüptür küçük bir alanı ilgilendirse bile bazen aşırı kanamaya neden olabilir ve olgular hemoraji ve hipovolemiden kaynaklanan kollaps ve hipovolemi bulguları gösterebilirler (2,3). Rüptür ya da tubal abortus sonucunda gebelik ürünü peritoneal kavitede implante olabilir. Eğer gebelik ürünü büyükse, enkapsüle bir kitle olarak yıllarca cul-de-sac'ta kalabilir ve hatta kalsifiye olup lithopedion formu alabilir (2).

Ektopik gebeliklerde ortaya çıkan endometrial değişiklikler 1954'de Arias-Stella tarafından tarif edilmiştir. Arias-Stella reaksiyonunda, endometrial glandlarda lokalize hiperplazi ve hipersekresyon gözlenir. Epitel hücrelerinin çekirdekleri iri, hiperkromatik, lobule ve düzensizdir. Ancak bu reaksiyon normal intrauterin gebeliklerde de görülebildiğinden dolayı, ektopik gebelik için patognomonik değildir (2,3).

TANI

Ektopik gebelik tanısı her zaman belirgin olmayabilir (1,2,3). İlk klinik muayenede doğru tanı oranı % 50'den azdır (1). Başvurudaki klinik semptom ve bulgular, asemptomatik hastalıktan, akut abdomen ve hemorajik şoka kadar değişen geniş bir spektrum gösterebilir. Alt karın ağrısı ile müracaat eden, doğurganlık çağındaki her kadında, ektopik gebelik her zaman akla gelmelidir. Ektopik gebelik şüphesi olan bir olguda, süratli acil tanısal değerlendirme esastır. Günümüzde kullanılan non-invaziv tanısal metotlar, ektopik gebeliklerin erken tanısına, her hangi bir semptom ortaya çıkmadan önce dahi imkan sağlamaktadır (8).

Ektopik gebelikte beklenen semptomlar, ağrı, amenore veya anormal uterin kanama, gastrointestinal semptomlar, baş dönmesi ve senkopdur. En sık belirti, olguların %95'inde görülen pelvik ve abdominal ağrıdır. Olguların % 60-80'inde amenore ile birlikte çeşitli derecede vajinal lekelenme veya kanama vardır. Uterin kanama, yanlışlıkla gerçek menstruasyon olarak kabul edilebilir. Ektopik gebelikteki vaginal kanama, endometriumun endokrin desteğinin yetersizliğine bağlı olup sıklıkla leke tarzında ve koyu renklidir. Ancak olguların % 5-10'unda kanama şiddetli olabilir. Bu nedenle son menstruel periodun başlama zamanı, süresi ve miktarı iyice sorgulanmalıdır.

Gastrointestinal sempomlar vakaların % 80'inde görülmektedir. Olguların %58'i, rupture bağlı olarak, baş dönmesi ve senkop ile prezente olabilirler.

Fizik muayene, vital bulguların tespiti ile abdominal ve pelvik muayeneyi içermelidir. Abdominal hassasiyet tabloya sıklıkla eşlik eder; batında rebound hassasiyet ile birlikte distansiyon vardır. Barsak sesleri azalmış veya kaybolmuştur.

Olguların % 25'inde normal intrauterin gebelikte olduğu gibi, uterusu büyüme vardır. Uterus ektopik ürününe bağlı olarak sıklıkla bir tarafa itilmiştir olabilir (2,3). Vakaların %50'de palpabl bir adneksiyal kitle vardır (1,3) ve

hemen daima uterusun posterior veya lateralinde lokalizedir (2). Tubal rüptüre olmuş veya olmakta olan olguların servikal hareketlerinde hassasiyet mevcuttur.

TANIDA YARDIMCI YÖNTEMLER

Tanıda yardımcı yöntemler, laboratuvar incelemeleri (hemogram, kadın seks hormonları, maternal serum kreatin kinaz, Schwangerschafts-protein, relaxin, CA-125), radyolojik yöntemler (ultrasonografi ve renkli Doppler ultrasonografi) ve invaziv girişimler (dilatasyon ve küretaj, kuldosentez ve laparoskopi) olarak sıralanabilir. Ancak günümüzde ektopik gebelik tanısında en değerli iki tanısal test serum beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) ölçümü ve transvaginal ultrasonografidir (TVUS).

Laboratuvar yöntemler arasında β -hCG yüksek duyarlılığı nedeni ile fallop tüpünde patolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce dahi gebeliği tespit edebilir. Testlerin duyarlılığı, serumda 5-10 mIU/ml gonadotropin düzeylerine kadar iner. Bu duyarlılığın anlamı, adet gecikmesi olmadan bir hafta önce gebeliğin tespitidir.

Progesteron, erken gebelikte hızlı bir artış göstermektedir. Yarılanma ömrü bir saatten azdır. Bu nedenle trofoblastın canlılığındaki bir değişiklik, örneğin gebelik ürününün tüp duvarından ayrılması, serum progesteron düzeyini, β -hCG düzeylerinden daha çabuk etkiler. Ancak, ektopik gebelikte tanı aşamasında tek bir marker olarak kullanılmaz. Ektopik gebeliği olan hastaların serum progesteron seviyeleri normal intrauterin gebeliği olanlardan daha düşüktür (13). Viabl intrauterin gebeliği olan hastaların % 70'inde serum progesterone seviyeleri 25 ng/ml'nin üzerindedir. Ektopik gebeliklerin sadece %1.5'inde bu değer saptanır. Serum progesteron seviyesi 5ng/ml'den düşük ise normal gebelik ihtimali 1/1500 dür (14). Serum progesteron düzeyi, metotreksat (MTX) tedavisinin başarısını göstermekte de marker olarak kullanılmıştır. Progesteron düzeyleri <10 ng/ml olan 10 ektopik gebelik olgusunun tamamı tek doz MTX ile tedavi olurken, serum progesteron düzeyi

> 10 ng/ml olan 11 ektopik gebelik olgusundan yalnızca 5'i tedavi olmuştur (5). Yüksek progesteron düzeyleri, dokuya olan trofoblast invazyonuna daha fazla destek verir ve böylece MTX etkisinden korunmalarına yol açar.

Estradiol konsepsiyondan 6. gebelik haftasına kadar yavaş bir artış gösterir. Gebeliğin ilerlemesi ile plasental yapımı süratle artar (1). 650 pg/ml değeri sınır alındığında ektopik gebelikler ve abortuslarda normal gebeliklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Relaksin, gebelikte korpus luteum tarafından üretilen bir proteindir. Gebeliğin 4-5. haftalarında maternal serumda görülür, yaklaşık olarak 10. haftada tepe noktasına ulaşır ve terme kadar azalır. Relaxin düzeyleri, ektopik gebeliklerde ve spontan abortuslarda intrauterin gebeliğe göre önemli oranda düşüktür (53).

Prorenin ve renin düzeyleri intrauterin gebeliklerde ektopik gebelikler ve spontan abortuslar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Tek bir serum örneğinde 33 pg/ml'den fazla olması ektopik gebeliği ekarte ettirebilir (54).

Cancer antigen 125 (CA-125) bir glikoproteindir. Gebeliğin ilk trimesterinde pik yapar. Trofoblastın desidual hücrelere invazyonu sonucunda yükselmeye başlar. Ektopik gebelikte bir marker olarak kullanılması için daha çok araştırılması gerekmektedir. CA-125 düzeylerini intrauterin ve ektopik gebeliklerde karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlara ulaşmıştır (17,18).

Radyolojik yöntemler günümüzde jinekoloji ve obstetri pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çok konuda jinekoloğun işini kolaylaştıran, ancak doğru yorum için tecrübe gerektiren bir yöntemlerdir. Ancak özellikle ultrasonografi kullanımı nerdeyse jinekoloji pratiğinin rutini haline gelmiştir.

US'deki gelişimler intrauterin ve ektopik gebeliklerin erken tanısı ile sonuçlanmıştır (1-5). US'de gebeliğin en erken bulgusu, endometrial kavite

içerisinde intrauterin gebelik kesesinin gözlenmesidir. US esnasında adnekslerin taranması, özellikle over stimülasyona maruz kalan hastalarda mutlaka gereklidir. Çünkü bu olgularda heterotopik gebelik insidansı 10 kat daha fazladır (5). Buna rağmen heterotopik gebeliklerin ancak yarısında USG ile, geri kalanına ise cerrahi müdahale sırasında tanı konulabilmektedir (19).

Gestasyonel sak büyüdükçe içinde yolk sak, takiben kardiyak aktivitesi olan embriyo gözlenir. TVUS kullanıldığında;

- 4.5-5 hf'da gebelik kesesi
- 5-5.5 hf'da yolk sak
- 6 hf 'da tepe-taban uzunluğu 2-4mm olan bir embriyo
- 7 hf'da kardiyak aktivite gözlenmektedir

TVUS ile gebelik kesesi β -hCG değeri 1000-2000 mIU/ml arasında iken tanımlanabilir (20). Çalışmalara göre bu testin tanısal değeri %90.9 sensitivite ve %99.9 spesifisite ile çok yükseklerle ulaşabilmektedir. TAUS ile ise gebelik kesesi β -hCG değeri 6500 mIU/ml değerine ulaştığında tanımlanabilmektedir. Bu değer gebeliğin 5-6. haftasına denk gelmektedir.

Seri US'de fetal pol veya kalp atımı yoksa gerçek kesenin yalancı keseden ayrımını yapmak gereklidir. Bu durumlarda "double decidua" belirtisinin tanımlanması yardımcı olmaktadır. Decidua capsularis ve parietalis hipoekojenik boşluk ile ayrılmış iki ekojenik halka olarak gözlenir. Pseudogestasyonel sak ise endometrial kavite içerisine olan kanamayı çevreleyen ekojen desiduaya bağlı olarak oluşan yalancı kese görünümüdür (21).

Ektopik gebelik sıklıkla cul-de-sac'ta serbest sıvı ile birlikte dir. Kadınlarda cul-de-sac'ta az miktarda sıvının bulunuşu normaldir. Ancak özellikle artmış ekojenitede daha fazla miktardaki sıvı tubal rüptür veya kanamadan kaynaklanan hemoperitoneumu akla getirir (1,5).

Ektopik gebelik tanısında ve ekarte edilmesinde ultrasonografide dikkat edilmesi gerekenler:

- Boş uterus
- Cul-de-sac'ta serbest peritoneal sıvı ve
- Adneksiyel kitledir.

Bütün bu ultrasonografik bulguların doğru ve tam olarak yorumlanabilmesi için β -hCG ile korele edilmesi gereklidir (1).

Doppler US'de gebelik dışında ve gebeliğin ilk trimesterinde, uterin arterdeki dalga formu yüksek rezistanslı ve düşük akım hızlı bir patern gösterir. Tersine olarak, plasentanın geliştiği bölgede, peritrofoblastik akım, yüksek velosite ve düşük rezistans ile karakterizedir. Doppler tekniği, TVUS'ye göre, bir intrauterin gebeliğin daha erken tespitine ve normal gebeliklerin anormal olanlardan ayırdedilmesinde yardımcı olur (22). Doppler incelemesinde plasental perfüzyonu gösteren "ring-of-fire" paterninin uterus kavitesi dışında görülmesi ektopik gebelik tanısı için diagnostik bulgu olmaktadır (23).

İnvaziv girişimlere, ektopik gebelik tanısında günümüzde giderek daha nadiren başvurulmaktadır.

Dilatasyon ve küretaj (D&C) klinisyenlerin şüphelendikleri olgularda tanı koymasına yardımcı olabilir. Özellikle, düşük β -hCG değerine sahip ve US'de intrauterin gebeliğin tanımlanamadığı olgularda D&C tanıda yardımcı olabilmektedir. İntrauterin gebeliğin ekarte edilmesinde D&C'nin, kuldosentez ve özellikle laparoskopiyile kıyaslandığında, daha hızlı ve daha az travmatik olduğu ortaya çıkmıştır. β -hCG'nin <2000 mIU/ml olduğu ve TVUS'de intrauterin gebelik kesesinin gözlenmediği, plato çizen serum β -hCG değerlerinin saptandığı veya serum progesteron düzeylerinin 5 ng/ml'nin altında saptandığı vakalar girişim için idealdir. Küretaj ile alınan doku salin içine konulduğunda, koryonik villuslar genellikle eğreltiotu görünümünde olup, salin içinde yüzerler. Buna karşılık desidual doku yüzmez

(24). Koryonik villusların hızlı tespiti için frozen section yapılabilir. Koryonik villusların görünmesi bozulmuş intrauterin gebeliği gösterir; böylece ektopik gebelik tanısı ekarte edilir.

Kuldosentez, eskiden yaygın olarak kullanılmış olmakla beraber, β -hCG ve TVUS'nin kullanıma girmesi ile günümüzde nadiren endikasyon bulabilmektedir (1). Kuldosentez hemoperitoneumun tespit edilmesinde başvurulabilecek en basit tekniktir. Hasta litotomi pozisyonundayken serviksin posterior dudağı tenakulum ile tutulup arka forniksten 18--20 no'lu bir iğne ile Douglas boşluğuna girilerek mevcut sıvı aspire edilir. Pıhtılaşmayan kanın varlığı pozitif sonuç olarak kabul edilir. Ancak kuldosentez sonuçları her zaman ektopik gebelik ile korele değildir. Ektopik gebeliklerde kuldosentez ile vakaların % 70-90'ında hemoperitoneum tespit edilse de bu olguların sadece %50'sinde tubal rüptür mevcuttur (25). Öte yandan daha önce pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda cul-de-sac'ın obliterasyonuna bağlı olarak da negatif kuldosentez sonuçları elde edilebilir. Bu durum tanının atlanmasına neden olur. Ayrıca rüptüre korpus luteum kistlerine, inkomplet abortuslara, retrograd menstruasyona ve endometriozise bağlı olarak da kuldosentez yalancı pozitif sonuçlar verebilir (5).

Laparoskopi ektopik gebelik tanısında bir "gold standard" olarak kabul edilmektedir. Eksplozasyon ile tubanın direkt vizualizasyonu sağlanabilmektedir. Sadece çok küçük dış gebeliklerde, yani tubal hasarın makroskopik gözlenmediği vakalarda bu işlemin yanılma riskinin % 3-4 olduğu tespit edilmiştir (1). Yine de laparoskopi ektopik gebelik tanısının doğrulanması için fazlasıyla agresif ve komplike bir işlemdir. Laparoskop yapılmadan tanının konulması hastayı anestezi ve cerrahiye bağlı risklerden uzaklaştırıp, stabil vakalarda konservatif tedavi için imkan sağlamaktadır.

AYIRICI TANI

Gelişen tanı metodlarına ve jinekologların bu metodları yaygın kullanma olanaklarının artmasına bağlı olarak, günümüzde ektopik gebeliğin ayırıcı tanısı nadiren zorluk arzemektedir.

Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısına giren pelvik enfeksiyonlar arasında akut salpenjit, pyosalpenks ve tuba-ovaryen abse yer almaktadır. Bu olgularda genellikle anormal adet anamnezi yoktur. Ağrı ve hassasiyet daha çok iki taraflıdır. Pelvik muanede sıklıkla servikal hassasiyet mevcuttur. Olguların bir çoğunda 38 dereceyi aşan ateş bulunmaktadır. Laboratuvar tetkikleri enflamasyon tablosuna işaret eder: artmış sedimantasyon hızıyla beraber 15,000 – 30,000 arasında lökositoz mevcuttur. β -hCG'nin negatifliği ektopik gebelik tanısını ekarte eder.

Spontan abortus, özellikle erken gebelik haftalarında ektopik gebeliği taklit edebilir. Vaginal kanama ve abdominal ağrı her ikisinin de en sık rastlanan semptomlarıdır. Abortus ağrısı, genellikle daha az şiddetli, ritmik ve batin alt orta hattına lokalizedir. Eğer vagina veya eksternal servikal os'ta embriyo veya plasenta gözlenirse, abortus tanısı teyit edilir. Ancak ektopik gebelikte bol miktarda desidual atık olabilir; bu da yanlışlıkla abortus materyali olarak yorumlanabilir. Küretaj materyalinin patolojik incelenmesinde koryonik villusların görülmesi tanı koydurucudur. Seri β -hCG titreleri ve TVUS kombinasyonu ayırmada faydalı olur. Ektopik gebelik ve intrauterin gebeliğin birlikte olabileceği de daima düşünölmelidir. Bu durum, laparoskopik girişim için endikasyon oluşturabilir.

Ovaryan kistler gebelikle birlikte sık olarak gözlenirler. Gebeliğin erken haftalarında rüptüre olduklarında ektopik gebelikten ayrımları güçtür. Lokalizasyonları genellikle unilateral olup, sıklıkla corpus luteum kaynaklıdır. Corpus luteum kistleri gebelik haftası ilerledikçe spontan rezorbe olurlar. Literatürde, bilateral rüptüre corpus luteum kistleri nedeniyle acil laparotomiye alınarak bilateral ooforektomi uygulanan ve sonrasında

progesteron replasmanı verilerek miadında bebek doğurtulan olgular bildirilmiştir (26).

Ovaryan kistlerin torsiyonu da, yarattıkları akut batın tablosu ile, ektopik gebelik ile ayırıcı tanıya girebilir. Torsiyone over kistinin teşkil ettiği kitle hemen daima belirgin bir şekilde ayırt edilebilirken, ektopik gebelik kitlesi genellikle daha az sınırlandırılır. Bu tanıların ayırımı laboratuvar tetkikleri (β -hCG, seri hemogram takipleri, tümör markerları) ve US ile yapılabilir.

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), günümüzde gonadotropinler ve nadiren de olsa klomifen sitrat ile uygulanan ovulasyon indüksiyonu tedavilerinden sonra karşımıza çıkabilmektedir. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı OHSS riskini arttırdığı gibi, dış gebelik ve heterotopik gebelik riskini de arttırmaktadır (1,2,4). Özellikle gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonu dış gebelik insidansını artırır (27). OHSS'nin ve ektopik gebeliğinin semptomları benzerdir; pelvik distansiyon ile birlikte abdominal ağrı her ikisinde de gözlenmektedir. OHSS tanısı fizik muayene, US ve laboratuvar yöntemlerinden yararlanılarak konulabilir. Fizik muayenede artmış kilo ve batın çevresi dikkat çekmektedir. Ultrasonografide büyük ve kistik overlar gözlenir. Kistik yapılar sıklıkla bilateraldir ve batında serbest sıvı mevcuttur. Laboratuvarda sıklıkla hemakonsantrasyon bulguları mevcuttur. OHSS tanısı konulan hasta yakın takibe alınmalıdır, çünkü semptomatik olmayan hastalarda bile, over torsiyonu nedeni ile acil laparotomi gerekebilir.

Apandisitte periumblikal bölgeden başlayan ve sağ alt kadranda sonlanan ağrı ile birlikte sıklıkla bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi gastrointestinal şikayetler mevcuttur. Tanı anamnezle fizik muayene ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak ekarte edilebilir. Apandisitte anormal adet anamnezi yoktur.

Gastrointestinal semptomlar rüptüre ektopik gebeliğe sıklıkla eşlik eder. Suprapubik ağrı ektopik gebeliklerde diyare, bulantı ve kusma ile beraberdir. Bu olgularda yanlılıkla gastroenterit tanısı konulup, major iyatrojenik hatalara yol açılabilir.

Renal taş, pyelonefrit ve hidronefroz klinik olarak ektopik gebelik ile karışabilir. Gebelikte böbrek ve üreter taşlarına sıklıkla rastlanır. Özellikle erken gebelik haftalarında ve laboratuvar olarak teyid edilmiş gebelik varlığında, ağrı ektopik gebelik semptomu olarak yorumlanabilir. Tanı dikkatli anamnez ve fizik muayene ile ekarte edilebilir. Daha önce nefrolityazis öyküsü olması, ağrının daha çok unilateral olup kostovertebral bölgede ya da ureter trasesi boyunca hassasiyete neden olması kuvvetle üriner sistem taşını düşündürür. Pyelonefrit sıklıkla yüksek ateş ile beraberdir. Hastalarının bir çoğunda idrar tahlillerinde hematüri ve bakteriüriye rastlanır.

TEDAVİ

Ektopik gebelik tedavisi, erken tanıya imkan sağlayan yardımcı laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler nedeni ile önemli ölçüde değişmiştir. Günümüzde rüptür veya tubal abort ile müracaat eden hasta oranı %20 olarak bildirilmektedir; oysa 20 yıl öncesine kadar bu oran % 85 olarak rapor edilmiştir.

Diğer taraftan, endoskopik cerrahideki gelişmeler, sistemik metotreksat tedavisi ve çeşitli lokal tıbbi tedaviler ektopik gebelik tedavisinde de daha konservatif davranılmasına imkan sağlamıştır. Erken tanı imkanı medikal tedavinin yaygınlaşması ile sonuçlanmıştır. Uygun olgularda bekleme tedavisinin de mümkün olduğu gösterilmiştir (4). Tedavi yaklaşımı hastaya özgü olmakla beraber, tedavinin amacı, özetle;

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

Hekimin, hastanın hemodinamik durumunu, gelecekteki fertillite arzusunu, ektopik gebeliğin anatomik lokalizasyonunu, (β -hCG izleminin

yansıttığı) ektopik gebeliğin viabilitesini ve yeni tedavi protokollerindeki yetkinliğini dikkate alarak, ektopik gebelik tedavisinde başvurabileceği üç seçeneği vardır:

- İzlem
- Medikal tedavi
- Cerrahi tedavi

İzlem, semptomların ve β -hCG titrelerinin takibi ve US ile yapılır. Bütün tubal gebelikler klinik bulgu verecek kadar ilerlemez. Tubal gebeliklerde spontan rezolüsyon oranı en az %20 olarak bildirilmiştir (28). İzlem tedavisine alınabilecek hastalar, stabil hasta grubundandır. En önemli kriterlerden birisi başlangıç β -hCG düzeyidir. İlk bakılan β -hCG seviyesi <1000mIU/mL olduğunda, spontan rezolüsyon olasılığı çok daha yüksek olarak bildirilmiştir (29). Bu tedavinin bazı dezavantajları da vardır. İzlem altına alınan hastaları yakından takip edilmesi gerekmektedir, çünkü β -hCG düzeylerinde düşüş olmasına rağmen rüptür olasılığı vardır. Rezolüsyon daha uzun zaman alırken, β -hCG ve US ile daha yoğun bir takibe ihtiyaç vardır. Spontan rezolüsyon sonrası fertilité hızı, diğer modaliteler için rapor edilmiş olandan bir miktar daha düşüktür.

Medikal tedavi, günümüzün duyarlı ve noninvaziv tanısal metodları ile ektopik gebeliğin erken tanınabilmesi ile beraber sıklıkla kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Yalnızca intakt tubal gebelikler konservatif tıbbi tedaviler için uygundur. Ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavi ile tubal hasar azaltılabilmekte ve fertilité oranında artış sağlanabilmektedir (9). Cerrahi tedavi ile kıyaslandığında tıbbi tedavinin bazı üstünlükler vardır:

- Cerrahi girişimleri gereksiz kılar ve olası komplikasyonlardan kaçınmayı sağlar
- Cerrahin tedavide çok önemli olabilecek kişisel becerisine bağımlılığı ortadan kaldırır
- Maliyeti çok daha düşüktür.

Medikal tedaviye alınan hastalarda, izlem yaklaşımda olduğu gibi, stabil hemodinami dışında en önemli kriter hemogram değerleriyle karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olmasıdır.

Medikal tedavi sistemik veya lokal olarak uygulanabilir. Ektopik gebelik tedavisinde en sık kullanılan ajan metotreksat'tır (MTX). Bir folik asit antagonisti olup, folik asitin tetrahidrofolata dönüşümünde rol oynayan dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek, DNA sentezini bloke eder (30,31). MTX tedavisinden önce (1):

- β -hCG seviyesi ölçülür
- TVUS uygulanır
- β -hCG seviyesi 1000 mIU/ml'nin altında ise küretaj yapılır
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilir; lökopeni ve trombositopeni ekarte edilir.
- Kan grubu tayin edilir ve Rh (-) olması durumunda, anti-D immunoglobulin uygulanır
- Bu hastalarda alkol, koitus ve aşırı fizik aktivite yasaklanmalıdır
- β -hCG titreleri negatifleşene kadar takip edilmeli, titrede beklenen azalma olmayan hastalar cerrahiye refere edilmelidir.

Sistemik kullanım için multidoz, tek doz ve oral MTX protokolleri tarif edilmiştir (9).

Multidoz protokolu

1. gün	Rutin tetkikler	
	MTX	1.0 mg/kg IM
2. gün	Citrovorum factor	0.1 mg/kg IM
3. gün	MTX	1.0 mg/kg IM
4. gün	Citrovorum factor	0.1 mg/kg IM
	β -hCG ölçümü	
5. gün	MTX	1.0 mg/kg IM
	β -hCG ölçümü	

6. gün Citrovorum factor 0.1 mg/kg IM
β-hCG ölçümü
7. gün MTX 1.0 mg/kg IM
β-hCG ölçümü
8. gün Citrovorum factor 0.1 mg/kg IM
β-hCG ölçümü
Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri

Negatifleşene kadar β-hCG titreleri haftalık olarak ölçülmelidir.

Tek doz protokolü

1. gün Rutin tetkikler
MTX 50 mg/m²
4. gün β-hCG ölçümü
- 7.gün β-hCG ölçümü

Negatifleşene kadar β-hCG titreleri haftalık olarak ölçülmelidir.

Tam iyileşme 3-6 hafta sürer. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası gebelik oranı %80 olarak bulunmuştur; bunların %87'sinin intrauterin, kalan %13'ünün ise ektopik gebelik olduğu gözlenmiştir (32). Tedaviden 3 ay sonra çekilen histerosalpingografide vakaların %76'sında tubal açıklığın devam ettiği gösterilmiştir (33).

İki tedavi protokolü karşılaştırıldığında tek doz tedavinin daha ucuz ve hasta tarafından daha kolay kabullenilebilir olduğu görülmüştür. Tek doz MTX protokolünün multidoz tedavi protokolü kadar etkili olduğu gösterilmiştir (34). Bu nedenlerle günümüzde ektopik gebelik için sistemik MTX tedavisinde tek doz uygulamasına daha sık başvurulmaktadır. Ancak her tedavi için geçerli olduğunca, metotreksat tedavisi de her zaman başarılı olmayabilir. İnsizyonel ektopik gebelikte tek doz metotreksat tedavisini takiben ve trofoblastik aktivitenin biyokimyasal rezolüsyonu gözlendikten sonra dahi, cerrahi gerektiren olgular bildirilmiştir (35).

ORAL PROTOKOL

MTX 0.3mg/kg/gün dozunda 4 gün süreyle oral yoldan uygulanır. β -hCG ölçümü yapılır; titre yükselir veya plato çizerse 2. kür MTX uygulanabilir veya hasta cerrahiye yönlendirilebilir (9).

MTX cerrahinin risk taşıdığı servikal, kornual ve ovaryan ektopik gebeliklerde de kullanılabilir (36).

Lokal tedavide ultrasonografi veya laparoskopi eşliğinde transservikal tubal kanülasyon veya direkt enjeksiyonla MTX, KCl, hiperosmolar glukoz veya prostaglandin gibi ajanlar direkt olarak ektopik gebelik kesesinin içerisine verilir. Lokal tedavinin parenteral tedaviye üstünlüğü, implantasyon yerinde ilaç konsantrasyonunun daha fazla ve sistemik yan etki insidansının daha düşük olmasıdır.

Lokal tedavi için yaygın olarak kullanılan MTX genellikle 50 mg'lık tek doz enjeksiyondan ibarettir. Ancak 5 mg'a kadar daha düşük dozlar da başarı ile kullanılmıştır (1,2). Buste, çalışmasında lokal MTX verilen olgularda başarı oranını %83, tubal açıklık oranını %88 , intrauterin gebelik oranını %78 ve dış gebelik oranını da %4 olarak belirtmiştir (37). US eşliğinde uygulanan MTX enjeksiyonunda %81 oranında başarı mevcutken, laparoskopik yol tercih edildiğinde bu oran %79'dur (38). Lokal tedavinin histeroskopik yoldan tubal kanülasyon ile uygulandığı 31 ektopik gebelik olgusundan 27'sinde başarılı olunmuştur (39).

Prostaglandinler tubal kontraksiyona, vazokonstriksiyona ve korpus luteumda regresyona yol açarlar. Laparoskopik yolla lokal PGF2 5-10 mg dozlarda veya sistemik olarak PGE2 türevleri 50 mg dozda verildiğinde %84 oranında başarı sağlanmıştır (40) . PGE2 veya daha düşük dozda PGF2 kullanımı ile şiddetli hemodinamik ve kardiyak yan etkiler minimize edilmiştir. MTX'de olduğu gibi başarı oranı, başlangıç β -hCG düzeyi daha düşük olan vakalarda daha yüksektir. β -hCG 2500mIU/ml'nin üzerinde

olduğunda ise başarı oranı %25'dir. MTX ve PG kullanımını karşılaştıran bir çalışma PG'nin MTX kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur (5).

%50'lik hiperozmolar glukoz solüsyonu da laparoskopik yoldan intratubal enjeksiyonla kullanılmıştır (41). Hiperozmolar glukoz hücrelerin dehidrate olmasını sağlar ve trofoblastik nekroza sebep olur.

Cerrahi tedavi ektopik gebelik için klasik yöntem olup definitif yaklaşım etkilenen tüpün total salpenjektomi şeklinde eksizyonudur. Günümüzde cerrahi girişim laparotomi, minilaparotomi veya laparoskopi ile uygulanabilir. Cerrahi tedavinin avantajları (30):

- Ektopik gebelik tanısını kesinleştirmek
- Direkt vizüalizasyon sağlamak ve
- Hemen ve etkili tedavi sağlamaktır.

Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisinde radikal ve konservatif yaklaşımlar sözkonusu olabilir. Radikal cerrahide salpingo-ooforektomi veya salpenjektomiye başvurulabilir. Son yirmi yılda gittikçe artan sıklıkla konservatif cerrahi uygulanmaktadır (30). Konservatif cerrahide salpingotomi, salpingostomi, segmental rezeksiyon ve anastomoz veya tubal 'evacuation-milking' kullanılabilir. Bu yöntemler erken tanı ve mikrocerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ile beraber postoperatif morbiditeyi azaltmış ve reproduktif potansiyelin korunmasını sağlamıştır.

Laparotomi ektopik gebelik olgularından özellikle hemodinamik olarak stabil olmayanlarda endikedir. Laparotomi için en uygun hastalar (1,3,5):

- Masif kanamalı olgular
- İleri derecede adezyonları olanlar
- Obez olgular ve
- Kornual, ovaryan veya abdominal ektopik gebeliği olan olgulardır.

Laparoskopik cerrahi hemodinamik olarak stabil olgularda tercih edilmektedir. Günümüzde laparoskopik girişim radikal veya konservatif olabilir. Laparoskopik cerrahinin laparotomiye göre bazı avantajları olduğu gösterilmiştir (31,42,43): intraoperatif kan kaybının, postoperatif hastanede kalış süresinin, postoperatif analjezi gereksiniminin, normal aktiviteye dönüş süresinin ve maliyetin daha az olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (44). Buna karşın laparoskopi ile laparotomi arasında süre açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (42,45).

Radikal yaklaşımlar arasında salpingo-ooforektomi ve salpenjektomi yer almaktadır. Tekrarlayan ektopik gebeliklere predispozisyon hazırladığı düşünülen ovum veya zigotun transperitoneal migrasyonu ihtimalini ortadan kaldıran salpingo-ooforektomi daha önceleri en uygun cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmekle beraber, daha sonraki çalışmaların ipsilateral ooforektominin intrauterin gebelik ihtimalini arttırmadığını ortaya koyması nedeniyle günümüzde fazlasıyla agresiv bir girişim olarak kabul edilmekte ve özellikle reproduktif yaşta önerilmemektedir (1).

Salpenjektomi laparotomi veya laparoskopi yoluyla, rüptüre olmuş veya olmamış ektopik gebeliklerde uygulanabilir. Salpenjektomi için endikasyonlar (1,35):

1. Fertilite probleminin olmaması
2. Tubanın ciddi hasar görmüş olması
3. Hemodinaminin stabil olmaması
4. Aynı tüpte ikinci ektopik gebelik ve
5. Konservatif tedavi sonrasında oluşan ve kontrol edilemeyen kanamadır.

Konservatif cerrahinin başarısı radikal cerrahi ile kıyaslanabilir düzeydedir. Konservatif cerrahi sonuçları ile radikal cerrahi sonuçları karşılaştırıldığında intrauterin gebelik hızında veya ektopik gebelik rekürrensinde fark olmadığı tespit edilmiştir (46). Fertilitenin korunmak

istendiği ve rüptüre olmamiş vakalarda tercih edilebilecek cerrahi yöntemlerdir.

Salpingotomi 2cm'den büyük rüptüre olmamiş ektopik gebeliklerde uygulanmaktadır. Kitlenin üzerinde longitudinal bir insizyon yapılır. Gebelik ürünü forseps ile çıkartılıp, insizyon tek-tek sütüre edilerek kapatılır.

Salpingostomi 2cm'den küçük rüptüre olmamiş ektopik gebeliklerde uygulanmaktadır. Kitlenin üzerinde lineer bir insizyon yapılır. Gebelik ürünü forseps ile çıkartılıp, insizyon sütüre edilmeden iyileşmeye bırakılır. Daha çok rüptüre olmamiş ampuller gebelikler için uygun bir yöntemdir.

Salpingostomi için endikasyonlar (47):

1. Hemodinaminin stabil olması
2. Tüpün rüptüre olmamiş olması veya minimal hasar göstermesi
3. Ampuller, infundibuler veya istmik lokalizasyon ve
4. Ektopik gebeliğin boyutunun 2 cm'den küçük olmasıdır.

Segmental rezeksiyon daha çok rüptüre istmik ve ampuller gebeliklerde yapılmaktadır. Rüptüre olmamiş ekstraluminal istmik gebelikler için de bir seçenek olarak kabul edilebilir. Hastanın fertilitte isteğine göre reanastomoz uygulanabilir.

Skar oluşumu ve lümen darlığı diğer konservatif girişimler ile kıyaslandığında daha azdır (2).

'Tubal evacuation' fimbrial ektopik gebeliklerde tubal abortus oluşturmak için tüpün sağılması (milking) işlemidir. Ancak bu yöntem tüpün trofoblastik invazyonu nedeniyle persistan veya tekrarlayan ektopik gebeliklere neden olabilir.

KREATİN KİNAZ

Kreatin kinaz (CK), fosfokreatin kinaz veya kreatin fosfokinaz olarak adlandırılan 86.000 Da molekül ağırlığında bir proteindir. İki subüniteden oluşan bu dimerden 19. kromozom sorumludur. Bu intraselüler enzim kreatin'i, ATP'nin tüketimi ile, reversibl fosforilasyon sonucunda fosfokreatine katalize etmektedir.

CK aktivitesinin en yüksek olduğu dokular kas, beyin ve kalptir. Diğer dokulardan böbrek ve diafragmada aktivitesi belirgin olarak düşüktür; karaciğer ve eritrositler ise CK aktivitesinden yoksundur.

CK'nın 3 tipi (izoenzimi) mevcuttur (48,49,50):

CK-I ya da BB primer olarak beyinde ve düz kasta,

CK-II ya da MB primer olarak kalpte,

CK-III yada MM primer olarak iskelet kasında bulunmaktadır.

CK kanda çok düşük miktarda bulunur. Bu enzimin tiplerinin kanda dağılımı:

CK-I % 0

CK-II % 0-5

CK-III % 95-100 şeklindedir.

CK-I strok ve beyin tümörlerinde yükselir (51). Akciğer tümörlerinde de artmış CK-I aktivitesi vardır ve bu nedenle CK-I'in bir tümör belirtici olarak kullanılabilceği de savunmuştur (52). CK-II akut kardiyak iskemi sonrasında 3-6 saat içerisinde yükselmeye başlayıp 24 saatte pik yapar; sonrasında ise normale döner. Bu nedenle yeni gelişmiş bir kardiyak olay için diagnostiktir; ancak tanı konulmuş myokardial enfarktten bir gün sonra testin diagnostik değeri yoktur. CK-III'ün yükselmesi ise özellikle iskelet kasının hasar görmesi sonucunda olmaktadır. CK-III'ün değeri erken musküler distrofide yükselir, ancak musküler dokunun tüketimi ile değerler normale döner. CK-III

myoglobinüri, toksoplazmozis, trişinozis ve hipotiroidizm olgularında da yükselir (48).

CK aktivitesi cinsiyet, yaş, ırk ve kas kütlesi ile ilişkilidir ve fizyolojik varyasyonlar gösterir. Kadınlar için normal referans aralığı 10-79 U/L, erkeklerde ise 17-148 U/L olarak bildirilmiştir. CK'nın yüksekliği öncelikle beyin, kalp veya kas hasarı sonucunda oluşmaktadır. Ancak CK'nın kanda yüksek sonuçları her zaman patolojik değildir. Bu neden ile test öncesi dışlanması gerekenler:

- 1.Fizik aktivite (özellikle CK-III'ün yükselmesine neden olmaktadır)
2. Var olan veya yeni başlayan enfeksiyon
- 3.Travma (elektroşok dahil) ve
- 4.Konvülsiyonlardır.

CK jinekoloji ve obstetri pratiğinde sık kullanılan bir test değildir. Testin uygulanma endikasyonları genel olarak:

1. Myokard enfarktüsü şüphesi
2. Göğüs ağrısı etiyolojisinin araştırılması
3. Erken evre dermatomyozit ve polimyozit tanısı
4. Malign hipertermi ve postoperatif enfeksiyon ayrımı ve
5. Duchenne tipi kas distrofisi taşıyıcılarının belirlenmesidir.

Maternal serum kreatin kinaz düzeyi ektopik gebelikte tanısında bir marker olarak araştırılmıştır. Tubal gebeliği olanlarda missed abortus veya normal intrauterin gebeliği olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (53). Yapılan başka bir çalışmada kreatin kinaz rüptüre ektopik gebeliklerde rüptüre olmamış olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (54). Bunun nedeni olarak, trofoblastik dokunun myosalpenks içerisine doğru invaziv gelişimine bağlı olarak meydana gelen kas harabiyetinin kreatin kinaz düzeylerini yükseltmesi ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada, trofoblastik dokunun miyosalpenks içerisine invazyonuna bağlı olarak yükselebilecek CK düzeylerinin konservativ olarak takip edilen ektopik olgular arasından tubal rüptüre ilerleyebilecek olanların belirlenmesindeki rolü araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Komite onayı alındıktan sonra başlatıldı ve Mart 2004 - Temmuz 2007 tarihleri arasında yürütüldü.

Tüm hastalardan özgeçmişlerini ve önceki gebeliklerini de içeren ayrıntılı anamnez alındı. Geçirilmiş operasyon varlığı, sistemik hastalıklar, kullanılmakta olan ilaçlar ve alerji öyküsü araştırıldı. Genel fizik ve pelvik muayeneyi takiben β -hCG, CK ve CK-MB ölçümü için kan örneği alındı ve transvaginal ultrasonografi (TVUS) uygulandı.

Bu incelemeler sonucunda aşağıdaki kriterleri tam olarak sağlayan gebeler çalışmaya alındı:

1. Akut batın tablosu olmayan, hemodinamik yönden stabil hastalar
2. Bilinçli ve kolaylıkla ulaşılabilecek hastalar
3. Beta-HCG değeri 1000mIU/ml'nin altında olup, TVUS ile gebelik kesesi belirlenemeyen olgulardan tanısal küretaj yapıldıktan sonra ektopik gebelik tanısı doğrulananlar

Araştırmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Şu durumlardan herhangi biri bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı:

1. Akut batın tablosu ile başvuran hastalar
2. Öyküde CK ve CK-MB düzeylerini yükseltecek etkenlerin olması (travma, kas hasarı, intramusküler enjeksiyon, tanı konulmuş kardiyak hastalık).
3. Metotreksat kullanımını için kontrendikasyon (karaciğer hastalıkları, psöriazis, romatoid artrit, aplastik anemi)

Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar, hastaneye yatırılarak 50 mg/m² dozdan MTX intramusküler olarak uygulandı. Uygulamanın 4. ve 7. günlerinde β -hCG değerleri ölçüldü. Bu günler arasında β -hCG titrelerinde

%15 ve daha fazla düşüş saptanan hastalarda β -hCG değerleri haftalık olarak, değer negatifleşene kadar takip edildi. 4. ile 7. günler arasında β -hCG titresinde beklenen azalma olmayan hastalara aynı dozda ikinci bir MTX uygulaması yapıldı. β -hCG değeri negatifleşene kadar hastalar poliklinik vizitleri ile yakın takibe alındı ve kan örneği vermek için başvurdukları günlerde TVUS ile değerlendirildi.

MTX tedavisine verdikleri yanıtı göre hastalar iki gruba ayrıldı:

- 1) Medikal tedaviye yanıt verenler
- 2) MTX uygulaması sonrası, akut batın tablosu nedeniyle cerrahi girişim gerekenler

Her iki grupta yer alan olgular tanı konulduğu gündeki gebelik süreleri, β -hCG ve CK düzeyleri ve aynı tarihteki ultrasonografi bulguları (ekstra-ovaryen kitle varlığı ve kitlenin ortalama boyutu, gebelik kesesinin varlığı ve kesenin ortalama boyutu, fetal nod varlığı ve boyutu, fetal kardiyak aktivite varlığı) açısından karşılaştırıldılar. MTX uygulamasının başarılı olduğu olgularda, ortalama rezolüsyon süresi ile süreyi etkileyebilecek, yaş, obstetrik özgeçmiş, ektopik gebelik öyküsü, gebelik süresi, metotreksat dozu, vücut alanı ve vücut kütle indeksi gibi muhtemel faktörler arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 13.0 (Chicago, IL, A.B.D.) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapmaları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U-testi, değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin tanımlanmasında Spearman korelasyonları, bağımlı değişken ile ayrı ayrı korele olduğu gösterilen bağımsız değişkenlerin birlikte değerlendirilmesinde doğrusal regresyon analizi, değişkenlerin zaman içerisindeki değişikliklerinin belirlenmesinde tekrarlayan ölçümler için genel lineer model, tanısal testlerin sensitivite ve spesifisitesinin belirlenmesinde "receiver operating characteristics" (ROC) analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 43 olgunun ortalama yaşı 29.7 ± 5.5 (29; 22-44), ortalama gebelik sayısı 2.4 ± 1.6 (2; 1-8) idi. Olguların 16'sı (%37.2) primigraviddi.

Ortalama paritesi 0.4 ± 0.7 (0; 0-3), ortalama yaşayan sayısı 0.4 ± 0.7 (0; 0-2) olan olguların 29'u (%67.4) nullipardı.

Olguların ortalama abortus sayısı 0.5 ± 0.9 (0; 0-3), ortalama elektif küretaj sayısı 0.2 ± 0.7 (0; 0-3) idi. Olgulardan %27.9'unun (n=12) özgeçmişinde abortus, %14'ünün (n=6) ise elektif küretaj öyküsü vardı. Sadece bir olgu molar gebelik geçirmişti.

Yedi (%16.3) olgunun daha önceden birer ektopik gebelik öyküsü vardı.

Tanı konulduğunda son adet tarihlerine göre olguların ortalama gebelik süresi 48.9 ± 13.6 (45; 33-108) gündü. Aynı gün ortalama β -hCG düzeyleri 3584 ± 5165 (1243; 102-19101) mIU/mL olarak belirlendi.

Olguların 31'inde (%72.1) ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir adneksiyel kitle tanımlandı. Bu olgularda kitlenin ortalama büyüklüğü 21.8 ± 6.5 (20;11-35) mm olarak ölçüldü. Toplam 18 (%41.9) olguda adneksiyel kitle içerisinde bir gestasyonel sak belirlendi. Tanımlanabilen gebelik keselerinin ortalama büyüklüğü 9.2 ± 4.5 (8.5; 4-19) mm idi. Gestasyonel kese içerisinde üç (%7.0) olguda fetal nod belirlendi ve iki (%4.7) olguda fetal kardiyak aktivite saptandı.

Tanı konulduğu gün son adet tarihine göre hesaplanan gebelik süresi ile obstetrik özgeçmişte belirlenebilen çeşitli faktörler arasında bir ilişki belirlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Çeşitli obstetrik gruplarda başvuruda gebelik süresi (gün)

	Evet*	Hayır*	P**
Primigravid	51.6 ± 13.6 (46) [16]	47.3 ± 13.6 (44) [27]	0.30
Nullipar	51.2 ± 15.3 (46) [29]	44.0 ± 7.4 (43) [14]	0.16
Abortus Öyküsü	48.3 ± 19.8 (43) [12]	49.1 ± 10.7 (46) [31]	0.17
Elektif küretaj öyküsü	43.8 ± 9.0 (43) [6]	49.7 ± 14.1 (45) [37]	0.39
Ektopik gebelik öyküsü	46.0 ± 6.0 (48) [7]	49.4 ± 14.6 (44) [36]	0.94

* [n]

** Mann-Whitney U-testi

Gebelik süresi ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir kitlenin, gebelik kesesinin veya fetal nodun saptanabildiği olgularla bu bulguların tespit edilemediği olgular arasında da fark göstermiyordu (Tablo 2).

Tablo 2. Çeşitli ultrasonografik bulgulara göre gebelik süresi (gün)

	Var*	Yok*	P**
Ekstra-ovaryen kitle	49.5 ± 15.4 (44) [31]	47.2 ± 7.1 (46) [12]	0.52
Gestasyonel kese	54.0 ± 18.7 (47) [18]	43.3 ± 5.6 (43) [13]	0.10
Fetal nod	47.7 ± 5.7 (46) [3]	55.3 ± 20.2 (48) [15]	0.91

* [n]

** Mann-Whitney U-testi

Tanı konulduğu gün saptanan β -hCG düzeyleri yaş ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiyordu ($r=0.120$; $p=0.44$). β -hCG düzeyleri ile çeşitli obstetrik değişkenler arasında da bir ilişki yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Çeşitli obstetrik gruplarda β -hCG düzeyleri (mIU/mL)

	Evet*	Hayır*	P**
Primigravid	3474 ± 6200 (712) [16]	3650 ± 4573 (1615) [27]	0.19
Nullipar	3631 ± 5306 (1062) [29]	3488 ± 5054 (1334) [14]	0.82
Abortus Öyküsü	2448 ± 1920 (1790) [12]	4024 ± 5940 (835) [31]	0.34
Elektif küretaj öyküsü	5730 ± 6992 (3610) [6]	3236 ± 4842 (1062) [37]	0.42
Ektopik gebelik öyküsü	5070 ± 5034 (2760) [7]	3296 ± 5210 (1024) [36]	0.12

* [n]

** Mann-Whitney U-testi

β -hCG düzeyleri ile son adet tarihine göre belirlenen gebelik süreleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı ($r = -0.026$; $p=0.87$). Ancak ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir kitle saptanan 31 olgunun ortalama β -hCG düzeyi kitle saptanmayanlardan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4). Ekstra-ovaryen kitlelerin büyüklüğü de β -hCG düzeyleri ile istatistiksel anlamlılığa yakın şekilde korele idi ($r=0.341$; $p=0.060$). Diğer taraftan, ekstra-ovaryen kitlelerin boyutu ile gebelik süresi arasında bir ilişki yoktu ($r = -0.055$; $p=0.77$).

Tablo 4. Çeşitli ultrasonografik bulgulara göre β -hCG düzeyleri (mIU/mL)

	Var*	Yok*	P**
Ekstra-ovaryen kitle	4634 \pm 5725 (2244) [31]	873 \pm 1163 (515) [12]	0.003
Gestasyonel kese	5577 \pm 6086 (2369) [18]	3329 \pm 5128 (1243) [13]	0.11
Fetal nod	12908 \pm 5777 (11958) [3]	4110 \pm 5137 (2244) [15]	0.027

* [n]

** Mann-Whitney U-testi

Ekstra-ovaryen kitle içerisinde ultrasonografik olarak bir gebelik kesesinin de tanımlanabildiği 18 olgunun ortalama β -hCG düzeyi gebelik kesesinin gözlenmediği olgulardan daha yüksek görünmekle beraber, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (Tablo 4). Diğer taraftan gözlenebilen 18 olguda, gebelik kesesinin büyüklüğü ne gebelik süresi ($r = -0.062$; $p=0.81$), ne de β -hCG düzeyleri ($r=0.142$; $p=0.58$) ile ilişkili değildi.

Gebelik kesesi içerisinde (ikisinde fetal kardiyak aktivitenin de izlenebildiği) fetal nodun gösterilebildiği üç olgunun β -hCG düzeyleri gestasyonel keselerin anembriyonik olarak izlendiği olgulardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4).

Ektopik gebelik tanısının konulduğu gün saptanan CK düzeyleri yaş ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiyordu ($r=0.099$; $p=0.53$). CK düzeyleri ile çeşitli obstetrik değişkenler arasında da bir ilişki yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Çeşitli obstetrik gruplarda CK düzeyleri (IU/L)

	Evet*	Hayır*	P**
Primigravid	69.8 ± 41.0 (53.0) [16]	78.4 ± 45.8 (63.0) [27]	0.29
Nullipar	67.2 ± 33.1 (54.0) [29]	91.8 ± 58.4 (71.0) [14]	0.14
Abortus Öyküsü	82.2 ± 54.3 (63.0) [12]	72.5 ± 39.7 (56.0) [31]	0.55
Elektif küretaj öyküsü	91.2 ± 56.5 (76.0) [6]	72.6 ± 41.8 (57.0) [37]	0.57
Ektopik gebelik öyküsü	82.9 ± 24.8 (86.0) [7]	73.7 ± 46.7 (55.0) [36]	0.11

* [n]

** Mann-Whitney U-testi

CK düzeyleri ile son adet tarihine göre belirlenen gebelik süreleri ($r=0.163$; $p=0.30$) veya β -hCG düzeyleri ($r=0.099$; $p=0.53$) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir kitle saptanan 31 olgunun ortalama CK düzeyi kitle saptanmayanlardan daha yüksek görünse de, bu fark istatistiksel anlamlılığa ancak yaklaşıyordu (Tablo 6). Ekstra-ovaryen kitlelerin büyüklüğü de CK düzeyleri ile korele değildi ($r=0.257$; $p=0.16$).

Tablo 6. Çeşitli ultrasonografik bulgulara göre CK düzeyleri (IU/L)

	Var*	Yok*	P**
Ekstra-ovaryen kitle	81.7 ± 48.9 (63.0) [31]	58.3 ± 19.2 (51.5) [12]	0.096
Gestasyonel kese	76.7 ± 47.0 (60.0) [18]	88.8 ± 52.5 (68.0) [13]	0.31
Fetal nod	94.3 ± 83.5 (57.0) [3]	73.1 ± 40.0 (63.0) [15]	0.95

* [n]

** Mann-Whitney U-testi

Ekstra-ovaryen kitle içerisinde ultrasonografik olarak bir gebelik kesesinin de tanımlanabildiği 18 olgunun ortalama CK düzeyi gebelik kesesinin gözlenmediği olgulardan farklı değildi (Tablo 6). Tanımlanabilen olgularda, gebelik kesesinin büyüklüğü ile CK düzeyleri arasında bir ilişki de belirlenemedi ($r=0.032$; $p=0.90$).

Gebelik kesesi içerisinde fetal nodun da gösterilebildiği üç olgunun ortalama CK düzeyi gestasyonel keselerin anembriyonik olarak izlendiği olgulardan farklı değildi (Tablo 6).

Olguların ortalama vücut ağırlığı 65.5 ± 10.3 (63; 51-85) kg, ortalama boyu 1.63 ± 0.05 (1.64; 1.50-1.70) m, ortalama VKİ 24.6 ± 3.3 (23.9; 18.5-31.2) kg/m^2 , ortalama vücut alanı 1.71 ± 0.14 (1.66; 1.48-2.02) m^2 olarak belirlendi. Ektopik gebelik tanısı konulduğu gün uygulanan metotreksat'ın dozu (84.7 ± 7.0 [83; 74-100] mg), doz vücut alanına göre ($50 \text{ mg} \times \text{m}^2$) hesaplandığı için, vücut yapısı ile bağlantılı olarak, vücut ağırlığı ($r=0.935$; $p<0.001$), boy ($r=0.731$; $p<0.001$) ve VKİ ($r=0.680$; $p<0.001$) ile kuvvetli korelasyonlar gösteriyordu. Diğer taraftan metotreksat dozları ile ne β -hCG ($r= -0.063$; $p=0.69$), ne de CK ($r=0.254$; $p=0.10$) düzeyleri arasında bir ilişki yoktu.

Metotreksat uygulaması sonrası izleme alınan olgulardan sekizi (%18.6) takip eden günlerde akut batın gelişmesi nedeniyle operasyona alındılar. Bu olguların tanı konulduğu gündeki gebelik süreleri, başvurudaki β -hCG ve CK değerleri ile ultrasonografi bulguları, cerrahi öncesi izlem süreleri ve ektopik gebelik yerleşimi ile tubal bütünlüğün değerlendirildiği operasyon bulguları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Cerrahi gerektiren olguların özellikleri

Olgu	Gebelik süresi	β -hCG (mIU/mL)	CK (IU/L)	US bulgusu*	İzlem süresi	Ektopik g. Yerleşimi	Op. Bulgusu
1	42	7133	54	AK/GK	2	İstmik	Rüptür
2	40	730	77	AK/GK	2	Ampuller	Abortus
3	45	18840	93	AK	4	İstmik	Rüptür
4	48	610	71	AK/GK	2	Ampuller	Rüptür
5	34	7073	125	AK	2	Ampuller	Abortus
6	46	19101	36	AK/GK/FN/FKA	18	Ampuller	Rüptür
7	54	7665	190	AK/GK/FN	5	Ampuller	Rüptür
8	57	18696	53	AK/GK	24	Ampuller	Abortus

*AK=adneksiyel kitle; GK=gebelik kesesi; FN=fetal nod; FKA=fetal kardiak aktivite

Ektopik gebeliğe bağlı akut batın tablosu nedeniyle cerrahi girişim gerektiren olgularla medikal tedaviye yanıt veren olguları ayırt edebilecek

değişkenler araştırıldı. Bu iki grup arasında uygulanan metotreksat dozları veya ilaç dozlarının hesaplanmasında kullanılan vücut ölçekleri açısından fark yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. Cerrahi girişim gereken ve gerekmeyen olgularda metotreksat dozları ve vücut ölçekleri

	Cerrahi girişim gereken [8]	Cerrahi girişim gerekmeyen [35]	P*
Metotreksat dozu (mg)	81.6 ± 13.7 (85)	83.4 ± 9.3 (83)	0.77
Ağırlık (kg)	66.9 ± 8.8 (68)	65.2 ± 10.7 (62)	0.55
Boy (m)	1.65 ± 0.03 (1.64)	1.63 ± 0.05 (1.64)	0.42
VKI (kg/m²)	24.6 ± 3.4 (25.6)	24.6 ± 3.3 (23.9)	0.80
Vücut alanı (m²)	1.72 ± 0.10 (1.72)	1.69 ± 0.15 (1.66)	0.42

* Mann-Whitney U-testi

Gruplar arasında ektopik gebelik tanısının konulduğu gündeki gebelik süreleri ve CK düzeyleri açısından da fark yokken, akut batın tablosu nedeniyle cerrahi girişim gerektiren olguların ortalama β -hCG düzeyleri cerrahiye gitmeyenlerinkinden istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (Tablo 9).

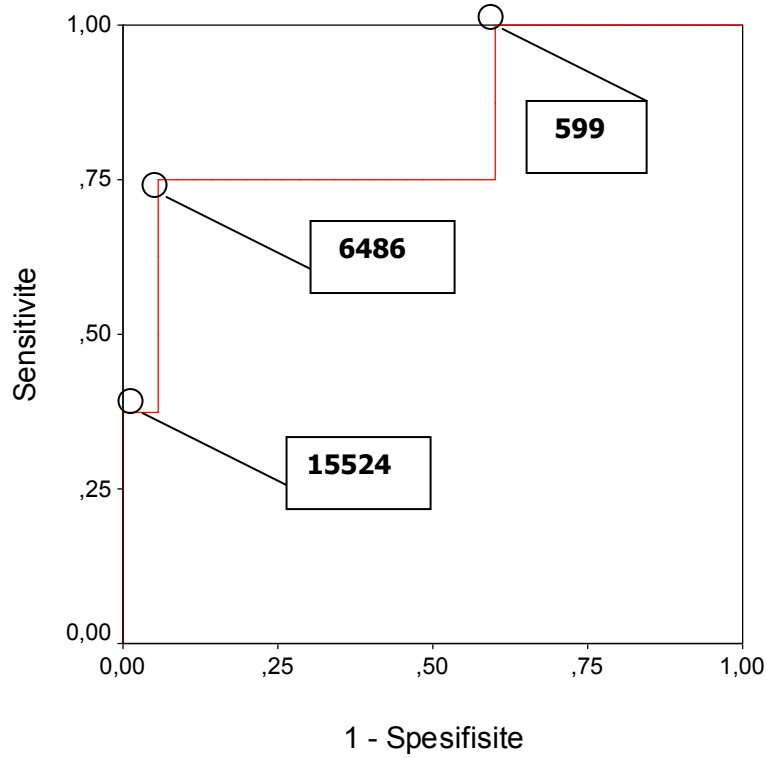
Tablo 9. Cerrahi girişim gereken ve gerekmeyen olgularda gebelik süreleri ve β -hCG ve CK düzeyleri

	Cerrahi girişim gereken [8]	Cerrahi girişim gerekmeyen [35]	P*
Gebelik süresi (gün)	45.8 ± 7.4 (46)	49.6 ± 14.6 (44)	0.84
β-hCG (mIU/mL)	9981 ± 7865 (7399)	2122 ± 2898 (985)	0.003
CK (IU/L)	87.4 ± 49.7 (74.0)	72.4 ± 42.6 (57.0)	0.29

* Mann-Whitney U-testi

Bu iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren β -hCG düzeylerinin ektopik gebeliğe bağlı akut batın tablosunu öngörmekteki teorik doğruluk oranı ROC eğrisi analizine göre %82.9 idi (AUC=0.829; SE=0.093) (Şekil 1).

Şekil 1. Ektopik gebeliğe bağlı akut batın tablosunu öngörmekte β -hCG'nin değeri



ROC analizine göre β -hCG 599 mIU/mL eşik değerde akut batın gelişimini öngörmekte %100 sensitiviteye ulaşabiliyor, ancak spesifisitesi %40'da kalıyordu. 15514 mIU/mL eşik değerde ise %100 spesifisiteye sahipken, sensitivitesi %37.5'a geriliyordu. Akut batını öngörmek için kullanılacak en etkin β -hCG değerinin 6486 mIU/mL olduğu belirlendi. Bu değer kullanıldığında β -hCG %94.3 spesifisite ile %75 sensitiviteye ve %90.7 doğruluk oranına ulaşıyordu (Tablo 10).

Tablo 10. Eşik değeri 6486 mIU/mL olarak alındığında β -hCG'nin ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini öngörmekteki değeri

β -hCG (mIU/mL)	Akut batın gelişen	Akut batın gelişmeyen
≥ 6486	6	2
< 6486	2	33

Sensitivite = %75.0 (6/8)

Spesifisite = %94.3 (33/35)

Doğruluk = %90.7 (33+6/43)

Başvuru tarihinde ultrasonografide ekstra-ovaryen bir kitle belirlenen 31 olgunun sekizi (%25.8) akut batın tablosu gelişmesi nedeniyle cerrahi girişim gerektirdi. Buna karşın ultrasonografik olarak bir kitle tanımlanamayan olgulardan hiçbirisinde akut batın tablosu gelişmedi. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırında ($p=0.054$) olan bu bulguya göre, ultrasonografide ekstra-ovaryen bir kitle tanımlanmasının ektopik gebeliğe bağlı bir akut batın tablosu gelişimini öngörmekteki sensitivitesi %100, ancak spesifisitesi %34.3, toplam doğruluk payı ise %46.5 idi (Tablo 11).

Tablo 11. Ultrasonografik olarak belirlenen ekstra-ovaryen bir kitlenin ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini öngörmekteki değeri

Ekstra-ovaryen kitle	Akut batın gelişen	Akut batın gelişmeyen
Var	8	23
Yok	-	12

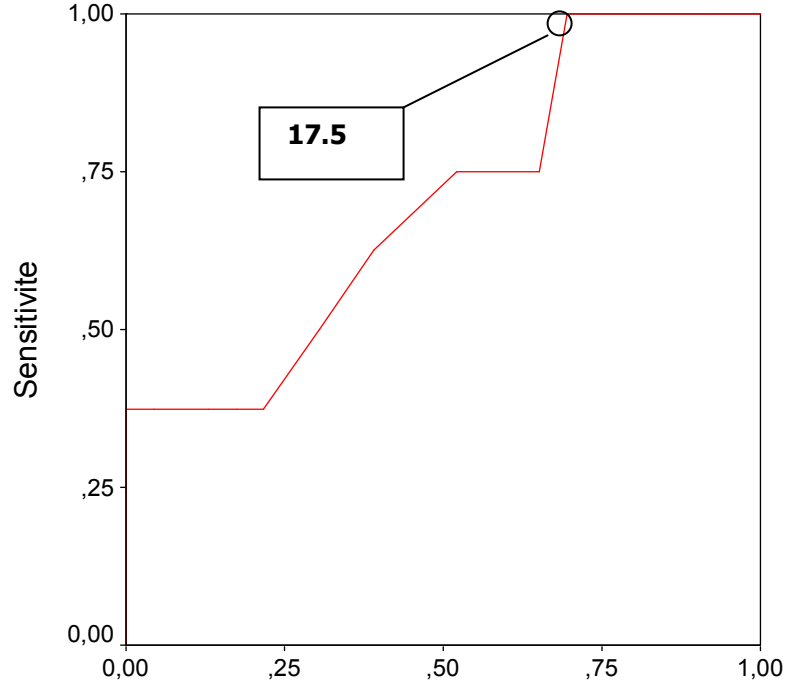
Sensitivite = %100.0 (8/8)

Spesifisite = % 34.3 (12/35)

Doğruluk = % 46.5 (12+8/43)

Ekstra-ovaryen kitle saptanan olgulardan akut batın gelişen alt grupta, ultrasonografik olarak tanımlanan kitlenin ortalama boyutu (25.6 ± 7.9 [22; 18-35]) mm, akut batın gelişmeyenlerden (20.5 ± 5.5 [20; 11-31] mm) daha büyük olmakla beraber bu fark istatistiksel anlamlılığa ancak yaklaşıyordu ($p=0.10$). ROC analizine göre de, ekstra-ovaryen kitle boyutlarının ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini öngörmekteki teorik doğruluk oranı %69.8 idi (AUC=0.698; SE=0.110) (Şekil 2).

Şekil 2. Ektopik gebeliğe bağlı akut batın tablosunu öngörmekte ultrasonografik olarak tanımlanan ekstra-ovaryen kitle büyüklüğünün değeri



1 - Spesifisite

Bu ROC analizine göre 17.5 mm ve üzerinde bir ekstra-ovaryen kitle varlığı akut batın gelişimini %100 sensitivite ile öngörebiliyor, ancak spesifisitesi %30.4'de kalıyordu (Tablo 12).

Tablo 12. Eşik değeri 17.5 mm olarak alındığında ultrasonografik olarak tanımlanabilen adneksiyel kitlerin ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini öngörmekteki değeri

Adneksiyel kitle (mm)	Akut batın gelişen	Akut batın gelişmeyen
≥ 17.5	8	16
< 17.5	-	7

Sensitivite = %100.0 (8/8)

Spesifisite = %30.4 (7/23)

Doğruluk = %48.4 (8+7/31)

Ultrasonografide saptanan ekstra-ovaryen kitle içerisinde bir gebelik kesesinin de belirlenebildiği 18 olgunun altısı (%33.3) akut batın tablosu

gelişmesi nedeniyle cerrahi girişim gerektirdi. Buna karşın ultrasonografik olarak gestasyonel kesenin tanımlanamadığı 25 olgudan sadece ikisinde (%8.0) akut batın tablosu gelişti. İstatistiksel olarak anlamlı (p=0.035) olan bu bulguya göre, ultrasonografide ekstra-uterin bir gebelik kesesi tanımlanmasının ektopik gebeliğe bağlı bir akut batın tablosu gelişimini öngörmekteki sensitivitesi (%75.0) ultrasonografide tanımlanan bir adneksiyel kitleye oranla daha düşük, ancak spesifisitesi (%65.7) daha yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13. Ultrasonografik olarak belirlenen ekstra-uterin bir gebelik kesesinin ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini öngörmekteki değeri*

Ekstra-uterin gebelik kesesi	Akut batın gelişen	Akut batın gelişmeyen
Var	6	12
Yok	2	23

* Ekstra-ovaryen bir kitlenin ultrasonografik olarak tanımlanamadığı olgularda ekstra-uterin gebelik kesesi de yok kabul edilmiştir

Sensitivite = %75.0 (6/8)

Spesifisite = %65.7 (23/35)

Doğruluk = %67.4 (6+23/43)

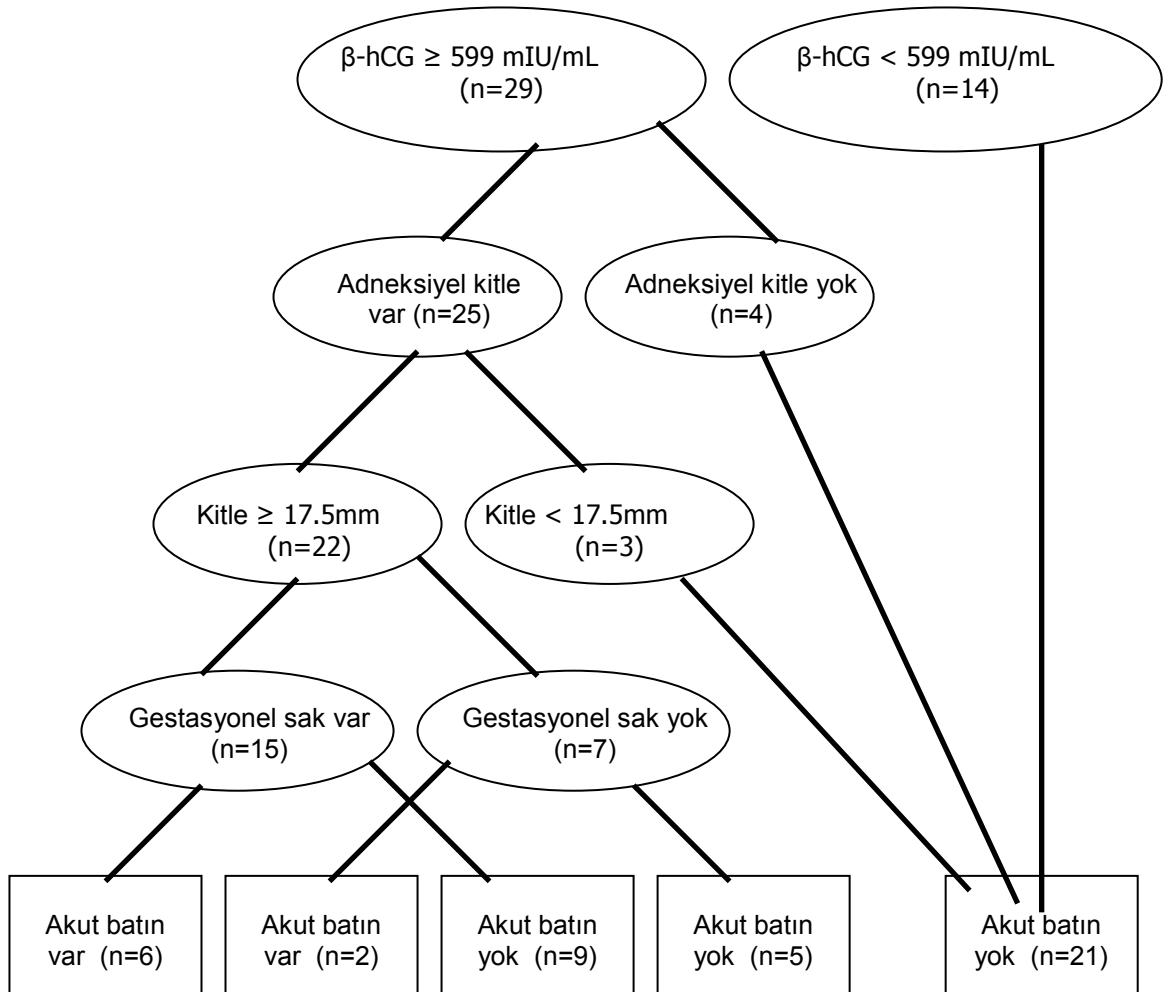
Ekstra-ovaryen kitle içerisinde gestasyonel kesenin de gösterilebildiği olgulardan akut batın gelişen alt grupta, ultrasonografik olarak tanımlanan gebelik kesesinin ortalama boyutu (10.7 ± 5.0 [10.0; 4-19]) mm, akut batın gelişmeyenlerden (8.4 ± 4.3 [7.5; 4-19] mm) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu (p=0.29).

599 mIU/mL ve üzerindeki β-hCG değerleri veya ultrasonografik olarak tanımlanabilen bir adneksiyel kitle varlığı gibi %100 sensitiviteye sahip, ancak spesifisiteyi düşük belirleyicilerin kombinasyonu yoluyla tanısal testlerin ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini öngörmekteki doğruluk oranları arttırılmaya çalışıldı (Şekil 3).

Bu yaklaşımda β-hCG düzeylerinin 599 mIU/mL'nin altında bulunması (n=14), 599 mIU/mL'nin üzerinde olanlarda ultrasonografik olarak bir adneksiyel kitlenin belirlenememesi (n=4), adneksiyel kitle belirlenenlerde

büyükliğünün 17.5 mm'den küçük olması (n=3), 17.5 mm'den büyük adneksiyel kitlelerde ise kitle içerisinde gestasyonel kesenin görüntülenememesi (n=7) negatif tanısal bulgular olarak tanımlandı (total n=28). 599 mIU/mL'nin üzerinde β -hCG düzeylerinin varlığında, 17.5 mm'den büyük bir adneksiyel kitle içerisinde gebelik kesesinin saptanması ise pozitif bir tanısal bulgu olarak kabul edildi (n=15). Testlerin birlikte kullanımının ektopik gebeliğe bağlı bir akut batın tablosu gelişimini öngörmekteki sensitivitesi %75.0, spesifisitesi ise %74.3 olarak hesaplandı (Tablo 14). Bu kombine yaklaşımın sensitivitesi tek başına 6486 mIU/mL'yi eşik değer alan β -hCG kullanımından (Tablo 10) veya ekstra-uterin bir gebelik kesesinin ultrasonografik olarak tanımlanmasından (Tablo 13) farklı değilken, spesifisitesi tek başına gebelik kesesinin gösterilmesini (%65.7) biraz aşıyor, ancak β -hCG'nin (%94.3) çok gerisinde kalıyordu.

Şekil 3. Tanısal testlerin birlikte kullanımının ektopik gebeliğe bağlı akut batın tablosunu öngörmekteki değeri



Tablo 14. β -hCG ve ultrasonografinin birlikte kullanımının* ektopik gebeliğe bağı akut batın gelişimini öngörmekteki değeri

Tanısal bulgular*	Akut batın gelişen	Akut batın gelişmeyen
Pozitif	6	9
Negatif	2	26

* bkz. metin

Sensitivite = %75.0 (6/8)

Spesifisite = %74.3 (26/35)

Doğruluk = %74.4 (6+26/43)

Sensitiviteden ödün vermemek için gebelik kesesinin araştırılması değerlendirilmeden çıkarıldı. Bu durumda β -hCG düzeylerinin 599 mIU/mL'nin altında bulunması (n=14), 599 mIU/mL'nin üzerinde olanlarda ultrasonografik olarak bir adneksiyel kitlenin belirlenememesi (n=4), adneksiyel kitle belirlenenlerde büyüklüğünün 17.5 mm'den küçük olması (n=3) negatif tanısal bulgular (total n=21), 17.5 mm'den büyük bir adneksiyel kitle varlığı (n=22) ise pozitif tanısal bulgu olarak kabul edildi. Bu kombine testin sensitivitesi %100, spesifisitesi ise %60 olarak hesaplandı (Tablo 15). Bu yaklaşımın sensitivitesi tek başına 599 mIU/mL'yi eşik değer alan β -hCG kullanımı (Şekil 1) veya 17.5 mm'den büyük bir adneksiyel kitlenin ultrasonografik olarak tanımlanması (Şekil 2; Tablo 12) ile eş değerde, ancak spesifisitesi gerek tek başına adneksiyel bir kitlenin gösterilmesinden (%30.4), gerekse β -hCG kullanımından (%40.0) daha üstündü.

Tablo 15. β -hCG ve ultrasonografinin birlikte kullanımının* ektopik gebeliğe bağı akut batın gelişimini öngörmekteki değeri

Tanısal bulgular*	Akut batın gelişen	Akut batın gelişmeyen
Pozitif	8	14
Negatif	0	21

* bkz. metin (ekstra-uterin gebelik kesesi dikkate alınmayarak)

Sensitivite = %100.0 (8/8)

Spesifisite = %60.0 (21/35)

Doğruluk = %67.4 (8+21/43)

Bu ikinci kombine yaklaşımın spesifisitesini daha da arttırabilmek için CK'dan yararlanılması düşünöldü. Ancak ultrasonografik olarak 17.5 mm'den büyük bir adneksiyel kitle tanımlandığı halde akut batın gelişmeyen olguların

ortalama CK düzeyi (86.6 ± 57.3 [64.5; 34-237] IU/L) akut batın gelişmelerinkinden (87.4 ± 49.7 [74.0; 36-190] IU/L) farklı değildi ($p=0.70$).

Akut batın gelişmesi nedeniyle cerrahi girişim gerektirenler dışındaki 35 olguda ektopik gebelik tablosu, metotreksat uygulaması sonrası ortalama 24.8 ± 12.4 (22; 7-66) günde rezolüsyona uğradı. Rezolüsyon süresi ilerleyen hasta yaşına paralel olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde uzuyordu ($r=0.363$; $p=0.032$). Ektopik gebeliğin gerileme süresi primigravid olgularda da daha kısayken, bu süre obstetrik özgeçmişte belirlenebilen diğer faktörler arasında bir ilişki belirlenmedi (Tablo 16).

Ektopik gebeliğin rezolüsyon süresi ne gebelik süresi ($r=0.080$; $p=0.65$), ne metotreksat dozu ($r= -0.025$; $p=0.89$), ne metotreksat dozunun hesaplanmasında esas alınan vücut alanı ($r= -0.010$; $p=0.95$), ne de vücut yapısının diğer belirleyiciler olarak değerlendirilen vücut ağırlığı ($r=0.013$; $p=0.94$), boy ($r=0.020$; $p=0.91$) veya VKİ ($r= -0.145$; $p=0.41$) ile ilişkili bulunmadı.

Tablo 16. Çeşitli obstetrik gruplarda metotreksat tedavisi sonrası ektopik gebeliğin rezolüsyon süresi (gün)

	Evet*	Hayır*	P**
Primigravid	20.6 ± 12.1 (18) [14]	27.6 ± 12.7 (26) [21]	0.048
Nullipar	25.0 ± 14.0 (19) [25]	24.1 ± 7.7 (25) [10]	0.068
Abortus Öyküsü	28.7 ± 14.7 (24) [11]	23.0 ± 11.1 (19) [24]	0.22
Elektif küretaj öyküsü	22.0 ± 3.6 (22) [4]	25.1 ± 13.1 (22) [31]	0.99
Ektopik gebelik öyküsü	30.3 ± 9.7 (26) [6]	23.6 ± 12.8 (19) [29]	0.084

* [n]

** Mann-Whitney U-testi

Beklendiği gibi, başvuru gününde β -hCG düzeyleri daha yüksek olan olgularda rezolüsyon süresi daha uzundu ($r=0.556$; $p=0.001$). Bu süre ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir kitlenin saptanabildiği olgularda da bir kitlenin tespit edilemediği olgulardan istatistiksel anlamlılığa yakın bir

şekilde daha uzundu (Tablo 17). Ultrasonografik olarak tanımlanabilen olgularda, adneksiyel kitlenin büyüklüğü arttıkça rezolüsyon süresi istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde uzuyordu ($r=0.287$; $p=0.096$). Adneksiyel bir kitlenin varlığı, ektopik gebeliğin rezolüsyonunu yansıtan β -hCG düzeylerinin gerileme sürecini de benzer bir şekilde etkiliyordu ($F=3.243$; $p=0.081$)(Şekil 4).

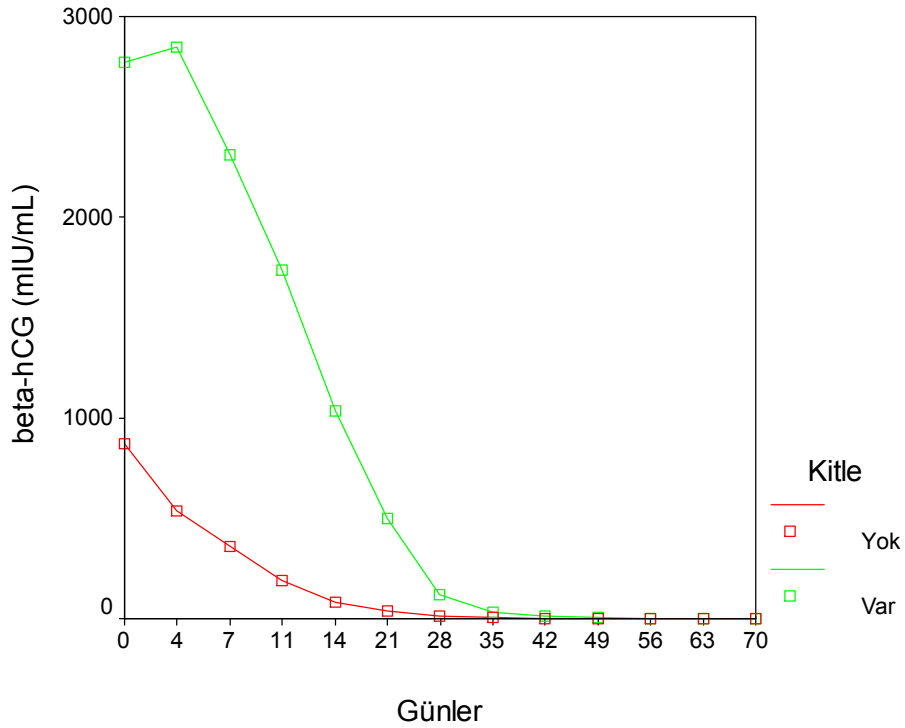
Tablo 17. Çeşitli ultrasonografik bulgulara göre ektopik gebeliğin rezolüsyon süresi (gün)

	Var*	Yok*	P**
Ekstra-ovaryen kitle	27.0 ± 13.0 (24) [23]	20.4 ± 10.5 (19) [12]	0.099
Gestasyonel kese	28.4 ± 12.0 (32) [12]	22.9 ± 12.5 (19) [23]	0.12

* [n]

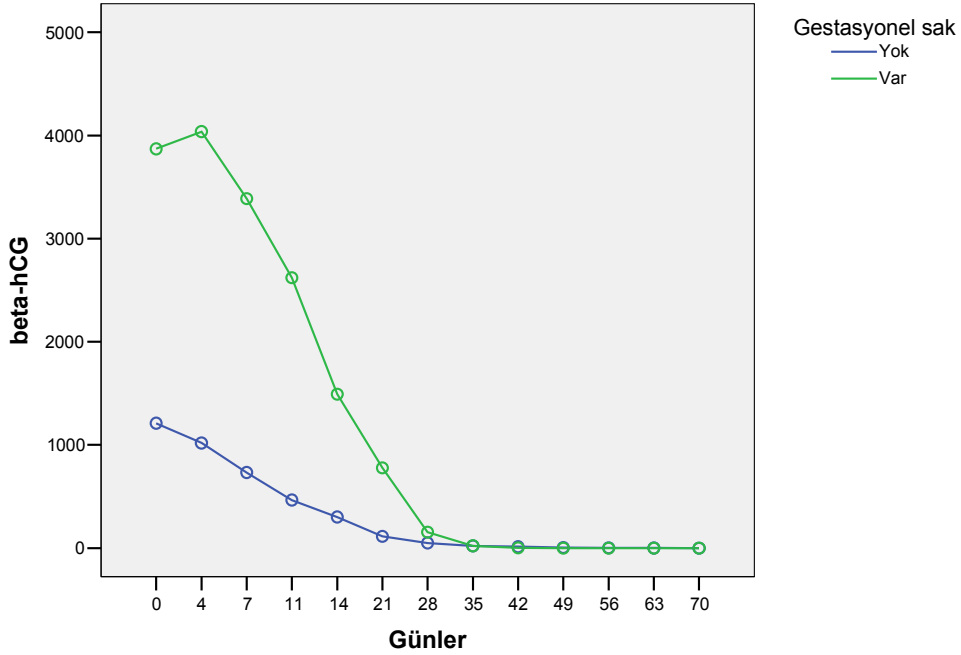
** Mann-Whitney U-testi

Şekil 4. Ultrasonografik olarak adneksiyel bir kitle saptanan ve saptanmayan olgularda β -hCG düzeylerine göre ektopik gebeliğin rezolüsyon süreci



Ektopik gebeliğin rezolüsyonu, ultrasonografik olarak ekstra-uterin bir gebelik kesesinin saptanabildiği olgularda da gebelik kesesinin tespit edilemediği olgulardan daha geç olmakla beraber bu bulgu istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (Tablo 17). Ultrasonografik olarak tanımlanabilen olgularda, ekstra-uterin gebelik kesesinin büyüklüğü arttıkça rezolüsyon süresi istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde uzuyordu ($r=0.273$; $p=0.11$). Ekstra-uterin bir gebelik kesesinin varlığı, ektopik gebeliğin rezolüsyonunu yansıtan β -hCG düzeylerinin gerileme sürecini de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkiliyordu ($F=6.310$; $p=0.017$)(Şekil 5).

Şekil 5. Ultrasonografik olarak ekstra-uterin bir gebelik kesesi saptanan ve saptanmayan olgularda β -hCG düzeylerine göre ektopik gebeliğin rezolüsyon süreci



Metotreksat tedavisi sonrası β -hCG düzeylerindeki bu düşüş CK'dan bağımsızdı ($F=0.009$; $p=0.93$). Ektopik gebeliğin rezolüsyon süresini etkileyebilecek değişkenler olarak başvurdaki β -hCG düzeyi, ultrasonografik olarak tanımlanan bir adneksiyel kitle veya gebelik kesesinin varlığı, yaş ve primigravidite ile beraber CK düzeylerinin de girildiği doğrusal regresyon

analizi ile oluşturulan modele göre ($R^2=0.403$; $p<0.001$), bu süreci etkileyen bağımsız değişkenlerin β -hCG ($B=0.002$; $p<0.001$) ve yaş ($B=0.682$; $p=0.033$) olduğu belirlendi. Başvuru dönemindeki CK düzeylerinin ektopik gebeliğin rezolüsyon sürecini belirlemede etkisi yoktu ($B= -0.039$; $p=0.99$).

TARTIŞMA

Ektopik gebelik jinekoloji pratiğinde en acil durumlardan birisidir. Görülme sıklığı giderek artan, yüksek morbidite ve günümüzde nadiren de olsa mortalite ile seyredilen bir hastalıktır. Hastalar klinik olarak adet düzensizliği ve lekelenme tarzında vajinal kanamadan, masif intraabdominal kanama nedeni ile vazomotor şok tablosuna kadar değişebilen bir klinik spektrum gösterebilirler. Karın ağrısı ile acile başvuran üreme çağındaki her kadında ektopik gebelik mutlaka ekarte edilmelidir. Bazı olgularda acil tanı ve tedavi için zaman kısıtlı olabilir. Diğer taraftan, klinik olarak stabil, rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde hastalar konservatif olarak takip ve tedavi edilebilmektedir.

Cerrahi tedaviye gerek kalmaksızın spontan rezolüsyona uğrayan ektopik gebelik oranı yapılan çalışmalarda %80 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, bugün için mümkün olmasa da, hangi olguların tubal rüptüre ilerleyebileceğini gösterebilecek bir yardımcı yöntemin varlığı, tubal rüptüre ilerlemesi muhtemel ve dolayısıyla öncelikli olarak cerrahi bir yaklaşımın seçilmesinin yerinde olacağı olguların ayırılmasında büyük katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada, kreatin kinaz (CK) düzeylerinden yararlanmak amaçlanmıştır.

Lavie ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada CK, ektopik gebelik için bir marker olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada missed abortus, normal intrauterin gebelikler ve ektopik gebelikler karşılaştırıldığında , rüptüre olmamış ampuller tubal ektopik gebeliklerde kreatin kinaz düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur (53). Bu yükseklik, Fallop tüpünde trofoblastların invazyonu sonucunda oluşan muskuler hasara bağlı olarak maternal serumda CK düzeyinin artması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu üç grup arasında, tubal ektopik gebelik grubunda kreatin kinaz düzeyleri tüm olgularda 45 IU/L'nin üzerinde, diğer gruplarda ise daha düşük bulunmuş ve CK'nın ektopik gebelik tanısındaki sensitivitesinin %100 olduğu sonucuna varılmıştır.

Ancak literatürdeki diğer çalışmaların bir çoğu Lavie ve ark.'nın sonuçları ile ters düşmektedir. Vandermolen ve ark.'nın (55) çalışmalarında β -HCG değerinin 6500 mIU/ml'nin altında olduğu 20 ektopik gebelik olgusunda kreatin kinaz değerlerinin hepsi normal sınırlar içinde bulunmuş ve en yüksek pozitif prediktif değer % 52 olarak hesaplanmıştır. Neticede Vandermolen ve ark. kreatin kinaz'ın ektopik gebelikteki tanısasal değerini yetersiz bulmuşlardır.

Pauerstein ve ark.'ları yaptıkları bir araştırma sonucunda kreatin kinaz yüksekliğinin rüptüre ektopik gebeliklerde, trofoblastik dokunun Fallop tüpü içerisindeki gelişim paterni ile bağlantılı olabileceği sonucuna varmışlardır (56). Bu görüşe göre trofoblastik dokunun lümen içinde kaldığı durumlarda kreatin kinaz düzeyinin yükselmesi beklenmezken, gelişimin myosalpenks içerisine doğru invazif bir patern gösterdiği olgularda meydana gelen kas harabiyetine bağlı olarak kreatin kinaz düzeyleri yükselebilir.

Korhonen ve ark.'ı (57) kreatin kinaz düzeyini 15 ektopik gebelik vakasından sadece birinde yüksek olarak saptamışlardır. Bunu erken tanınan ektopik gebeliklerin kreatin kinaz seviyelerinde yükselme yapacak düzeylerde bir tubal hasar oluşturmamış olması ile açıklamışlardır. Erken evrede tanı konulduğundan tubal muskuler tabakadaki hasar çoğunlukla sınırlı olmaktadır. Tam tersine, semptomatik hastalarda genellikle tubal hasar ile birlikte yüksek β -hCG değerleri mevcuttur.

Bu nedenle çalışmacılar, intraabdominal kanama ile başvuran olgularda, belirgin tubal hasara işaret edebilecek CK'ın yararlı olabileceğini, fakat CK'ın ektopik gebeliğin erken tanısında bir marker olarak bir değerinin olmadığını vurgulamışlardır.

Duncan ve ark.'ları (58) çalışmalarında, şüpheli kliniğe sahip olan ektopik gebeliklerde, kreatin kinaz düzeylerini intrauterin gebelikler ve abortuslardan anlamlı olarak yüksek bulmalarına rağmen klinik gruplar arasında kreatin kinaz değerlerinde belirgin uyumsuzluklar olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Qasim ve ark.'larının (59) çalışmalarına 25'i normal intrauterin, yedisi anormal intrauterin, dokuzu ektopik gebeliği olan toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Tümü tedavi edilmiş infertil hastalardan oluşan ektopik gebelik grubunda tanı hastalık klinik bulgu vermeden konulmuş ve hastalarda ciddi tubal hasar oluşmadığı kabul edilmiştir. Bu olgularda, kreatin kinaz düzeyleri ile klinik bulgu arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışma sonunda kreatin kinazın ektopik gebeliğin erken tanısı için şüpheli bir marker olduğuna karar verilmiştir.

Darai ve ark.'ları (60) 30'ar ektopik gebelik, missed abortus ve intrauterin gebeliği karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda ortalama CK değeri ektopik gebelik için 81.4 ± 66.2 , intrauterin gebelik için 81.5 ± 40.3 ve missed abortus için 84.8 ± 49.3 IU/L olarak belirlemişler. Bu çalışmanın sonucunda kreatin kinaz düzeyleri ile ektopik gebelik arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Develioğlu ve ark. (54) yaptıkları bir çalışmada salpenjektomi uygulanan 32 ektopik gebelik olgusunu intraoperatif bulgularına göre ampuller veya istmik ve rüptüre veya nonrüptüre olmak üzere dört gruba ayırmışlardır. Gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile semptomlar, kreatin kinaz ve β -hCG düzeyleri ve gebelik süreleri açısından karşılaştırılmıştır. Salpenjektomi materyalleri patolojik olarak trofoblastların lumen içindeki gelişimleri ve tubal duvara invazyonları açısından değerlendirilmiştir. Ektopik gebeliklerin histopatolojik incelemesinde, olguların %84'ünün ampuller, % 16'sının istmik olduğu saptanmıştır. Ampuller ektopik gebeliklerin % 48'inin, istmik gebeliklerin ise % 80'inin rüptüre oldukları saptanmıştır. Rüptüre olmayan 15 olgunun dokuzunun (% 60) intraluminal, birinin (% 7) ekstraluminal , beşinin (%33) ise mikst yerleşimli oldukları tespit edilmiştir . Ekstraluminal ve mikst yerleşimli olguların kreatin kinaz düzeyleri, intraluminal yerleşimli olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Bu plasentasyonun mikst ve ekstraluminal olgularda daha destrüktif seyretmesine bağlanmıştır. İstmik ektopik gebeliklerde β -HCG düzeylerinin

daha düşük olmasına rağmen kreatin kinaz düzeylerinin diğer gruplara göre daha yüksek bulunması invazyonun daha kısa zamanda ve daha hızlı ilerlemesine bağlanmıştır. CK'ın ektopik gebelikte tubal rüptürü doğru olarak tanımlamadaki değeri % 77.6 olarak hesaplanmış ve bu amaçla kullanabilecek ideal eşik değerin 120 IU/L olduğu belirlenmiştir.

Kreatin kinaz enziminin ektopik gebelik olgularındaki yararlılığını kendi hasta grubumuzda incelemek üzere planladığımız bu araştırmada konservatif olarak takip ve tedavi edilen olgularda CK yüksekliğinin ektopik gebeliğin rezolüsyon sürecini belirlemede ve tubal rüptüre ilerleyebilecek olguları öngörmede kullanılabilir bir belirteç olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamıza 43 hasta dahil edilmiştir; bu olgulardan yedisi (%16.3) daha önceden birer ektopik gebelik öyküsü vermiştir. Bu bulgu geçirilmiş bir ektopik gebelikten sonraki gebeliğin de ektopik olma riskinin arttığına dair bilgilerimizle uyumludur (1).

Tanı konulduğunda son adet tarihlerine göre olguların ortalama gebelik süresi 48.9 ± 13.6 (45; 33-108) gündü. Bu veriye göre hastalara erken dönemde tanı konulduğu görülmektedir. Gelişen tanı metodlarının yaygın olarak kullanılmasına paralel olarak hekimlerin β -hCG ve TVUS gibi yardımcı yöntemlerden daha sıklıkla faydalanmaları ve hastaların ektopik gebelik konusunda daha eğitilmiş ve bilinçli olmaları erken tanı konulmasını kolaylaştırmıştır (5).

Olguların 31'inde (%72.1) ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir adneksiyel kitle tanımlanmıştır. Toplam 18 (%41.9) olguda adneksiyel kitle içerisinde bir gestasyonel sak, gestasyonel kese içerisinde üç (%7.0) olguda fetal nod ve iki (%4.7) olguda fetal kardiyak aktivite belirlenmiştir. Gebelik süresi ile ultrasonografik bulguların ilişkili olmadığı görülmüştür. Öte yandan, US bulguları β -hCG düzeyleri ile daha yakından korele bulunmuştur: ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir kitle saptanan olguların ortalama β -hCG düzeyi kitle saptanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekken, ekstra-ovaryen kitlelerin büyüklüğü de β -hCG düzeyleri ile istatistiksel

anlamlılığa yakın korele bulunmuştur. Gebelik kesesinin de tanımlanabildiği olguların ortalama β -hCG düzeyi gebelik kesesinin gözlenmediği olgulardan, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, daha yüksek görünmekle bulunmuş; kese içerisinde fetal nodun gösterilebildiği olguların β -hCG düzeylerinin ise gestasyonel keselerin anembriyonik olarak izlendiği olgulardan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir.

CK düzeylerinin ise ne gebelik, ne β -hCG düzeyleri, ne de ultrasonografi bulguları ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Sadece genel durumları iyi, vital bulguları stabil ve rüptür bulgusu olmayan olgular çalışmaya alınmıştır. Hastalara 50 mg/m^2 metotreksat yapılmıştır. Uygulanan MTX dozunun β -hCG veya CK düzeyleri ile ilişkisi yoktur. MTX uyguladıktan sonra izleme alınan olgulardan sekizi (%18.6) takip edilen günlerde akut batın gelişmesi nedeniyle cerrahi girişim gerektirmiştir.

Ektopik gebeliğe bağlı akut batın tablosu nedeniyle cerrahi girişim gerektiren olgularla, medikal tedaviye yanıt veren olgular arasında uygulanan metotreksat dozları ve ilaç dozlarının hesaplanmasında kullanılan vücut ölçekleri veya ektopik gebelik tanısının konulduğu gündeki gebelik süreleri ve CK düzeyleri açısından fark yokken, akut batın tablosu nedeniyle cerrahi girişim gerektiren olguların ortalama β -hCG düzeylerinin cerrahiye gitmeyenlerinkinden istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. ROC eğrisi analizine göre akut batını öngörmek için kullanılacak en etkin β -hCG değerinin 6486 mIU/mL olduğu belirlenmiş ve bu değer kullanıldığında β -hCG'nin %94.3 spesifisiteye, %75 sensitiviteye ve %90.7 doğruluk oranına ulaştığı saptanmıştır.

Başvuru tarihinde ultrasonografide ekstra-ovaryen bir kitle belirlenen 31 olgunun sekizi (%25.8) akut batın tablosu gelişmesi nedeniyle cerrahi girişim gerektirirken, ultrasonografik olarak bir kitle tanımlanamayan olgulardan hiçbirinde akut batın tablosu gelişmemiştir. ROC eğrisi analizine göre 17.5 mm ve üzerinde bir ekstra-ovaryen kitle varlığının akut batın

gelişimini %100 sensitivite ile öngörebildiği, ancak spesifitesinin %30.4'de kaldığı ortaya konulmuştur

Yüksek β -hCG değerleri veya ultrasonografik olarak tanımlanabilen bir adneksiyel kitle varlığı ektopik gebeliğe bağlı akut batın gelişimini öngörmekte çok yüksek bir sensitiviteye sahipken, spesifisitesinin düşüklüğü tanısal bir yetersizliktir. Testlerin birlikte kullanımı da bu yetersizliğin üstesinden gelememekte, sensitivite yüksek olmakla beraber kabul edilebilir bir spesifisiteye ulaşamamaktadır.

Tanısal testlerin spesifitesini arttırabilmek için CK'dan yararlanılması düşünülmüştür. Daha önceden de Develioğlu ve ark. (54) CK'ı bu açıdan irdemişler ve en yüksek CK değerleri ile rüptüre istmik gebeliklerde karşılaşıldığını saptamışlardır. Araştırmacılar bu olgulardaki CK yüksekliğini istmik gebelik olgularında invazyonun daha kısa zamanda oluşmasına ve daha hızlı ilerlemesine bağlamışlardır. Tubal istmusun çapının darlığının ve mukozal yüzeyinin rölatif inceliğinin, erken dönemde rüptüre zemin hazırlayan etkenler olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise ultrasonografik olarak 17.5 mm'den büyük bir adneksiyel kitle tanımlandığı halde akut batın gelişmeyen olguların ortalama CK düzeyinin (86.6 ± 57.3) akut batın gelişenlerinkinden (87.4 ± 49.7) farklı olmadığı ortaya konulmuştur.

MTX'a cevap veren, yani cerrahi girişim gerektirmeyen 35 olguda ektopik gebelik tablosu, uygulama sonrası ortalama 24.8 ± 12.4 (22; 7-66) günde rezolüsyona uğramıştır. Rezolüsyon süresinin ilerleyen hasta yaşına paralel olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde uzadığı, primigravid olgularda ise daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Ektopik gebeliğin rezolüsyon süresi ne gebelik süresi, ne metotreksat dozu, ne metotreksat dozunun hesaplanmasında esas alınan vücut alanı, ne de vücut yapısının diğer belirleyicileri olarak değerlendirilen vücut ağırlığı, boy veya VKİ ile ilişkili bulunmamıştır.

Rezolüsyon başvuru gününde β -hCG düzeyleri daha yüksek olan olgularda daha uzun sürmüştür. Bu süre ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir kitlenin saptanabildiği olgularda da bir kitlenin tespit edilemediği olgulardan istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde daha uzun bulunmuş, bu olgularda adneksiyel kitlenin büyüklüğü arttıkça rezolüsyon sürenin istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde uzadığı belirlenmiştir

CK düzeylerinin MTX sonrası β -hCG düzeylerindeki düşüşe de etkili olmadığı tespit edilmiştir. CK'ın yetersizliğini savunan daha önceleri yayınlanmış araştırmalarda, gebelik ürünün tüpün içerisindeki lokalizasyonu belirtilmediğinden bu konu fazlasıyla yoruma açık olarak kalmıştır. Senterman ve ark. (61) tubal duvarın destrüksiyonunun ampuller gebelikte istmikten daha az şiddetli seyrettiğini saptamışlar. Buna göre trofoblast penetrasyonun erken görüldüğü istmik gebeliklere karşı, penetrasyonun tubal lümen içinde sınırlı kaldığı ve muskuler tabakanın genellikle korunduğu ampuller intraluminal gebeliklerde CK'da anlamlı bir artış beklenmeyecektir. Develioğlu ve ark'larının çalışmasında da rüptüre olmayan ampuller gebeliklerde CK düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir.

Ancak bizim sonuçlarımıza göre CK değerleri ne tubal rüptürün öngörülmesinde, ne de konservatif tedaviye cevap veren olgularda ektopik gebeliğin rezolüsyon sürecinin belirlenmesinde etkili değildir.

SONUÇ

Ektopik gebelik farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkan, jinekoloji pratiğindeki en acil durumlardan birisi olup yakından takip ve tedavi gerektiren bir hastalıktır. Konvansiyonel, özellikle radikal cerrahi uygulamalar, günümüzde ve kliniğimizde, sadece vital göstergelere göre yapılmaktadır. Güncel yaklaşımda ise, hastanın fertilitte isteği öncelikle dikkate alınarak, konservatif yaklaşım, ister cerrahide, isterse medikal tedavide ön plana çıkmaktadır. Günümüzde klinisyenler radikal cerrahi yerine konservatif cerrahi uygulamaları, medikal tedavide ise multidoz metotreksat yerine tekdoz protokolünü tercih etmektedirler.

Klinik prezentasyonuna ve kişisel isteklerine göre her olguda farklı tedavi seçenekleri ortaya çıksa da, akut batın tablosu ile karşımıza çıkan hastaların konservatif tedavi için uygun olmadığı ve ancak stabil ve bilinçli hastanın bu yaklaşım için uygun olgu grubunu oluşturduğu açıktır. Bu noktada ise hangi hastanın konservatif tedaviye cevap vereceği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu soruyu çıkış noktası kabul eden çalışmamızda da konservatif olarak takip edilen ektopik gebelerde tubal rüptürün öngörülmesinde kreatin kinazın yeri araştırılmıştır.

Günümüze ektopik gebeliğin tanı ve takibinde kabul gören belirteçler arasında ilk sırayı β -hCG almaktadır. Araştırmalara göre yüksek β -hCG değeri olan hastalarda rüptür olasılığı daha fazladır. Bizim çalışmamızda da bu görüşü desteklemektedir.

Deneyimli ellerce uygulanan ultrasonografide ektopik gebeliği temsil eden adneksiyal bir kitlenin tespiti de pozitif bulgu olarak kabul edilmekte ve acil cerrahi olasılığını artırmaktadır. Çalışmamız sonuçları da bu fikri desteklemektedir.

CK seviyelerinin de tubal muskuler invazyonun ve tubal harabiyetin bir göstergesi olabileceği iddia edilmiştir. Bu çalışmada da CK düzeylerinin konservatif yaklaşımdaki yeri araştırılmıştır. Çalışmamızda CK ve β -hCG

düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, US ile ekstra-ovaryen bir kitle saptanan olgularda da ortalama CK düzeyleri kitle saptanmayanlardan farklı bulunmamış ve US ile bir adneksiyel kitle tanımlanan olgulardan akut batın gelişmeyenlerin ortalama CK düzeyinin akut batın gelişenlerinkinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur. Çalışmamız sonucunda başvuru gününde β -hCG düzeyleri daha yüksek olan ve ultrasonografik olarak ekstra-ovaryen bir kitlenin saptandığı olgularda rezolüsyon süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Metotreksat tedavisi sonrası β -hCG düzeylerindeki düşüş CK'dan bağımsız bulunmuştur.

Sonuç olarak konservatif olarak tedavi edilen ektopik gebelik olgularında, CK düzeylerinin ne medikal tedaviye olumlu yanıtı öngörmekte, ne de ektopik gebeliğin rezolüsyon süresini belirlemekte yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Stovall TG, McCord ML.** Early pregnancy lost and ectopic pregnancy. In: Berek JS, Adashi EY, Hilard PA (eds). Novak' s Gynecology (12 ed). Maryland, Williams & Wilkins, 1996; 487-523.
2. **Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, Clark SL.** Williams Obstetrics (20 ed). New Jersey, Prentice-Hall International, Inc., 1997; 607-634.
3. **McIntyre-Selman K, Andrews-Detrich LJ.** Ectopic pregnancy. In: Niswander KR, Evans AT (eds) . Manual of Obstetrics (5 ed). Boston, Little, Brown and Company 1996; 273-282.
4. **Lindblom B,** Ectopic pregnancy. In **Kurjak A (ed)** . Textbook of Perinatal Medicine Lancs , The Parthenon Publishing Group Ltd, 1998; 1007-1011.
5. **Nguyen PKP, Wallagh EE.** Contemporary diagnosis and management of ectopic pregnancy. A Biweekly Review of Clinical Obstetrics and Gynecology 1997; 17: 1-5.
6. **Franks AL, Beral V, Cates WJr, Hogue CJR.** Contraception and ectopic pregnancy risk. Am J Obstet Gynecol 1990; 19: 1098-1103.
7. **Budowick M, Johnson TRB, Genadry R.** The histopathology of the developing tubal ectopic pregnancy. Fertil Steril 1980; 34: 169-171.
8. **Ankum WM, Mol Ben WJ, Van der Ween F, Bossuyt PMM.** Risk factors for ectopic pregnancy : a meta analysis. Fertil Steril 1996; 65: 1093-1099.
9. **Speroff L, Robert H, Kase NG.** Ectopic gebelik. Klinik Jinekolojik Endokrinoloj ve İnfertilite . Williams and Wilkins. 1996; sf 947-964.
10. **Kadar N, Caldwell BV, Romero R.** A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. Obstet Gynecol 1991; 58: 162.
11. **Kadar N, Romero R.** Serial human chorionic gonadotropin measurement in ectopic pregnancy. Am J Obstetr Gynecol 1988; 158: 1239-1240.
12. **Lindblom B, Hahlin M, Sjoblom P.** Serial human chorionic gonadotropin determinations by fluoroimmunoassay for differentiation between intrauterine and ectopic gestation. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 397.
13. **ML, Arheart KL, Muram D, Stovall TD, Buster JE, Carson SA.** Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. Fertil Steril 1996; 66: 513-517.

14. **Stovall TG, Ling FW, Cope BJ, Buster JE.** Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1425.
15. **Bell RJ, Eddie LW, Lester AR, Wood EC, Johnston PD, Niall HD.** Relaxin in human pregnancy serum measured with an homologous radioimmuno assay. *Obstetr Gynecol* 1987; 69: 585-9.
16. **Meunier K, Mignot TM, Maria B, Guichard A, Zorn JR, Cedard L.** Predictive value of the active renin assay for diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55: 432-5.
17. **Brumsted JR, Nakajima ST, Bagder G, Riddick DH, Gibson M.** Serum concentration of CA 125 during the first trimester of normal and abnormal pregnancies. *J Reprod Med* 1990; 35: 499-502.
18. **Sadovsky Y, Pineda J, Collins JL.** Serum CA 125 level in women with ectopic and intrauterine pregnancies. *J Reprod Med* 1991; 36: 875-8.
19. **Tal J, Hadad S, Gordon N, Timor-Trisch IE.** Heterotropic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971-1993 *Fertil Steril* 1996; 66: 1-12.
20. **Coundous G, Emeka O, Asma K.** The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005; 20: 1404-1409.
21. **Nyberg DA, Filly RA, Laing FC, Mack LA, Zarutskie PW.** Ectopic pregnancy, Diagnosis by sonography correlated with quantitative HCG levels. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 145-50.
22. **Taylor KJ, Ramos IM, Feyok AL, Snower DP, Carter D, Shapiro BS, Meyer WR, Decherney AH.** Ectopic pregnancy: duplex Doppler evaluation. *Radiology* 1989; 173: 93-7.
23. **Emerson DS, Cartier MS, Altieri LA, Fekler RE, Smith WC, Stovall TG, Gray LA.** Diagnostic efficacy of endovaginal color Doppler flow imaging in an ectopic pregnancy screening program. *Radiology* 1992; 183: 413-420.
24. **Carson SA, Buster JE.** Ectopic pregnancy. *N Eng J Med* 1993; 329: 1174- 1181.
25. **Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV.** Reevaluation of the role culdocentesis in management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 411-3.

26. **Yalçın Ö.T, Özalp S, Yıldırım A, Şener T, Cevrioğlu A.** Rüptüre luteoma neden ile bilateral ooforektomi uygulanan 8 haftalık bir gebelikte yaklaşım. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 212-214.
27. **Gemzell G, Gullino J, Wang CF.** Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropinhs. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 761.
28. **Yao M, Tulandi T.** Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 67: 421-433.
29. **Shalev E, Peleg, Tsabarin A, Romano S, Bustan M.** Spontaneous resolution of ectopic pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995; 63: 15-19
30. **Gomel V.** For tubal pregnancy, surgical treatment is usually best. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 353-361.
31. **Yao M, Tulandi T.** Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil. Steril* 1997; 67: 421-433.
32. **Stoval TG, Ling FW.** Single-dose methotrexate: an extended clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 170: 1759-1765.
33. **Uncu G, Esmer A.** Ectopic gebeliğin medikal tedavisi. *Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi*, 1995; 3: 243-249.
34. **Gary H, Lipscomb MD, Vanessa M, Givens MD, Norman L.** Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 2005, 192, 1844-1847.
35. **Deb, Clewes, Hewer C, Raine-Fenning N.** The management of Cesarean scar pregnancy following treatment with methotrexate- a clinical challenge. *Ultrasound Obstet Gynecol* ;2007, 30(6): 889-892.
36. **Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T.** Ectopic gebelik. *Temel Kadsın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi.* 1996; sf: 1407-1423.
37. **Buste JE, Caron SA.** Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment. *Curr Opinion Obstet Gynecol* 1995; 7; 168-176.
38. **Yac M, Tulandi T.** Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 67: 421-433.
39. **Risguez F, Forman R, Malcika F, Foulot H, Reidy J, Chapman M, Zorn JR.** Transcervical cannulation of the Fallopian tube for the

- management of ectopic pregnancy: prospective multicenter study. *Fertil Steril* 1992; 58: 1131-1135.
40. **Egarter C, Kiss H, Vavra N, Husslein P.** Reproductive performance after local and systemic prostoglandin for ectopic pregnancy. *Arch Obstet Gynecol*1992; 252: 45-48.
 41. **Laatikainen T, Tuomivaara L, Kaar K.** Comparison of a local injection of hyperosmolar glucose solution with salpingostomy for the conservative treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60: 80-84.
 42. **Murphy AA, Kettel LM, Nager CW, Torp VA, Wujek JJ, Chin HG.** Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992; 57: 1180-1185.
 43. **Zouves C, Urman B, Gomel V.** Laparoscopic surgical treatment of tubal pregnancy. A safe, effective alternative to laparotomy . *J Reprod Med* 1992; 37: 205-209.
 44. **Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV.** Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy : Prospective randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy . *Obstet Gynecol* 1989; 73: 400-404.
 45. **Seifer DB, Gutmann JN, Grant WD, Kamps CA, DeCherney AH.** Comparison of persistent ectopic pregnancy after laparoscopic salpingostomy versus salpingostomy at laparotomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 378-382.
 46. **Silva PD, Schaper AM, Rooney B.** Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993 ;81: 710- 715.
 47. **Atasü T, Şahmay S.** Ektopik gebelik. *Jinekoloji*. Universal Yayıncılık. 1996; sf: 532-541.
 48. **Lang H.** Creatin kinase isoenzymes. Pathology and clinical application. Berlin, Springer Verlag, 1981.
 49. **Jones MMG, Swaminathan R.** The clinical biochemistry of creatine kinase. *J Int Fed Clin Chem.* 1990; 2: 108-114.
 50. **Lang HH, Wurzburg U.** Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem*19892; 28: 1131-1447.

51. **Bakay RAE, Sweeney KM, Wood JH.** Pathophysiology of cerebrospinal fluid in head injury. II: Biochemical markers for central nervous system trauma. *Neurosurgery*. 1986; 18:376-382.
52. **Lott JA, Wolf PC.** Creatine kinase. In: *Clinical enzymology: A Case-oriented approach*. JA Lott, PL Wolf, Eds. New-York, Field, Rich.
53. **Lavie O , Beller U, Neuman M, Ben-Cherit A, Diamant YZ.** Maternal serum creatin kinase: a possible prediktor of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1149-50.
54. **Develioglu OH, Askalli C, Uncu G, Samli B, Daragenli O** :Evaluation of serum creatine kinasin ectopic pregnancy with reference to tubal status and histopathology. *BJOG* 2002; 109: 121-8.
55. **Vandermolen DT, Borzelleca JF.** Serum creatine kinase does not predict ectopic pregnancy . *Fertil Steril* 1996 ; 65 :916-921.
56. **Pauerstein CJ, Croxatto HB, Eddy CA et al** . Anatomy and pathology of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;67:301-8.
57. **Korhonen J, Alfthan H, Stenman UH, Ylöstalo P.** Failure of creatine kinase to predict ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 65 : 922-924.
58. **Duncan WC, Sweeting WM , Cawood , Illingworths PJ.** Measurement of creatine kinase activity and diagnosis of ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*1995; 102: 233-237.
59. **Qasim SM, Trias A, Sachader R, Kemmann E.** Evaluation of serum creatine kinase levels in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996 ;65: 443-445.
60. **Darai E, Vlastos G, Benifla JL, Sitbon D, Hassid J, Dehoux M.** Is maternal serum creatine kinase actually a marker for early diagnosis of ectopic pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68: 25-27.
61. **Senterman M, Jibodh R, Tulandi T.** Histopathologic study of ampullary and histmic tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 939-941.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zamana ve her konuda ilgisini ve desteğini gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Prof.Dr. Osman DEVELİOğLU'na, asistanlığım boyunca eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Candan CENGİZ'e, Prof.Dr. Őakir KÜÇÜKKÖMÜRÜCÜ'ye, Prof.Dr. Ahmet ESMER'e, Prof.Dr. Mehpere TÜFEKÇİ'ye, Prof.Dr. Yalçın KİMYA' ya, Doç.Dr. Hakan OZAN'a ve uzmanımız Uzm.Dr. Kemal ÖZERKAN'a , rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük keyif ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, ayrıca tüm UUTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sakine REHİMLİ
BURSA - 2008

ÖZGEÇMİŞ

23.07.1978 tarihinde Bakü, Azerbaycan'da dünyaya geldim. İlköğrenimimi Moskova şehri 204 numaralı Eksperimental Lisesini tamamladım ve 1995 yılında mezun oldum. Tıp eğitimimi 1995 – 2001 yılları arasında Neriman Nerimanov adına Azerbaycan Tıp Üniversitesinde tamamladım. 2001 – 2002 yılları arasında İzmir TÖMER dil eğitim kursunda Türkçe dil eğitimi aldım. 2003 Şubat döneminde başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını doldurdum.