

Dış Gebelik

Ömer Faruk Geçkil¹

Özet

Tuba Uterinin ampuller bölgesinde gerçekleşen fertilizasyon sonrasında oluşan blastokistin endometrium dışında başka bir dokuya tutunarak gelişmesi sonucu devam eden gebeliklere dış gebelik denilmektedir. Tüm ilk üç ay gebelikleri içinde %1-2 oranında dış gebelik ile karşılaşılmaktadır. Oran tüm gebelikler içinde küçük bir rakam olarak karşımıza çıkmasına rağmen gebelik ile ilişkili anne ölümleri sebepleri arasında önemli bir hastalıktır. Ancak β Hcg ölçümleri ve transvaginal ultrasonografi kullanımı ile erken tanı olasılığı artmaktadır. Erken tanı ile maternal sağ kalım ve maternal üreme organlarının kaybının azaltılması mümkün hale gelmiştir.

1. Giriş

Blastokistin uterin kavitenin endometriumu dışında herhangi bir başka anatomik alana implante olarak gelişimine devam etmesi dış gebelik olarak adlandırılmaktadır. Rahim dışında en sık görülen yer %95 oran ile fallopian tüplerdir(1). Dış gebeliğin gelişen teknoloji ve sağlık hizmetine ulaşmada rahatlama ile birlikte daha erken dönemlerde tanı koyma ve tedaviye başlama şansı artmıştır. Erken teşhis ve tedaviye başlayabilmek seneler içinde tedavi yaklaşımında dramatik değişiklikleri beraberinde getirmiştir. Ancak unutmamak gerekir ki dış gebelik kaynaklı kanama günümüzde halen ilk üç ay gebelik ile ilişkili anne ölümleri içinde en sık sebeptir. Tüm gebelik ilişkili anne ölümlerinin yaklaşık %4 ünden dış gebelikler sorumludur(2).

Dış gebeliğin sıklığı hakkında seneler içinde farklı yayınlarda farklı sonuçlar belirtilmekle birlikte Stulberg ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında topladığı verilere göre dış gebelik sıklığı %1.4 olarak bildirilmiştir (3). Bilimsel yayınlar daha önceki yayınlarda daha az sıklıkla karşılaşılmaması ve yakın tarihe geldikçe dış gebeliğin sıklığında artış olduğu göstermektedir. Bu artışı açıklamaya yardımcı çok sayıda faktör vardır: Cinsel yolla bulaşan hastalıklarla karşılaşma oranının yükselmesi, ilerleyen görüntüleme yöntemleri ile daha fazla tanı koyulabilmesi, tubal faktör infertilitesi ve artan yardımcı üreme teknikleri, ileri yaş gebeliklerinde artış olması, rahim içi araç kulla-

1 Uz. Dr.

nımının yaygınlaşması(1). Eski yayınlara göre gebelik ile ilişkili anne ölüm hızları ise yeni yayınlarda daha az rapor edilmektedir. 1980-1984 arası dönem verileri ile 2003-2007 arası dönem verilerinin karşılaştırıldığı Creanga ve arkadaşlarının çalışmasında dış gebeliğe bağlı anne ölüm oranları %56 azalma göstermiştir (4).

2. Risk Faktörleri

Dış gebeliğin en sık sebepleri iltihap, cerrahi, doğumsal anomaliler, tümörler gibi normal tubal anatomide değişikliğe sebep olan faktörlerdir(2).

- Geçirilmiş Dış Gebelik: Daha önce dış gebelik geçirme öyküsü bulunan kadınlarda, rahim içi normal gebelik geçirmiş olan kadınlara göre 3-8 kat daha sıklık ile dış gebelik görülmektedir (5). Alta yatan tubal hastalık ve önceki dış gebeliğin tedavisinde seçilen yöntemle göre tekrarlama sıklığı değişiklik göstermektedir(2).
- Pelvik inflamatuvar hastalık ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Gonore, Klamidya gibi özellikle tekrarlayan pelvik enfeksiyonların yarattığı tubal patoloji dış gebelik oluşması için en büyük etkenlerden biridir. Pelvik enfeksiyonlar tubal fonksiyonları değiştirebilir, tubal tıkanıklığa ve pelvik yapışıklıklara sebep olabilirler (2). Shaw ve arkadaşları klamidyal enfeksiyon geçirme öyküsü bulunan hastalarda üretimi artan PROKR2 proteininin oluşan blastokistin tuba içine implante olmasını sağladığını savunan bir çalışma yayınlamışlardır (6). Pelvik inflamatuvar hastalık geçiren kadınlarda 3 kat daha fazla dış gebelik oranı bildirilmiştir (5). Pelvik tüberküloz öyküsü dış gebelik ile çok fazla ilişkilendirilememiştir. Pelvik tüberkülozun yarattığı tubal hasar, kendiliğinden gebe kalabilme oranını düşürmekte ve hatta yardımcı üreme tekniklerinde dahi başarıyı düşürmektedir (2).
- İnfertilite: İnfertil kadınlarda dış gebelik görülme ihtimali infertil olmayan kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır(2).
- In-Vitro-Fertilizasyon gebelikler: IVF gebeliklerde tubal dış gebelik ve, heterotopik gebelik görülme sıklığı artmıştır (2). 2411 tane dış gebelik vakasının değerlendirildiği çok-merkezli bir vaka kontrol çalışmasında IVF gebeliklerin 9.3 kat daha fazla dış gebelik ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (5). Beşinci gün embriyolarının ve Üçüncü gün embriyolarının transferlerinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde beşinci gün embriyosunun transferinin ciddi anlamda dış gebelik olasılığının azalttığı rapor edilmiştir (7). 103.070 IVF gebeliğin incelendiği bir başka çalışmada ise dış gebelik oranı %1.38 olarak sap-

tanmıştır (8). Dondurulmuş embriyo ve taze embriyo transferlerini karşılaştıran bir çalışmada ise dondurulmuş embriyo transferinin taze embriyo transferine oranla %65 daha az dış gebelik ile sonuçlandığı bildirilmiştir (9).

- **Tubal Cerrahi:** Daha önce tuba hasarı veya sterilizasyon amaçlı tuba cerrahisi geçirmiş kadınlarda rekonstrüksiyon ameliyatları cerrahinin tipi, cerrahin deneyimine göre değişmekle birlikte tubanın tekrar işlev görmesi ve kondisyonu farklılıklar gösterir. Bu hasta grubunda gebelikler farklılıklara göre %3-30 oranında dış gebelikle sonuçlanmaktadır (2).
- **Korunma Yöntemleri:** Rahim içi araç ve hormonal korunma yöntemi kullanan kadınlarda, korunma yöntemi kullanmayan kadınlara göre dış gebelik oranı daha az olmakla birlikte gebelik oluşması durumunda dış gebelik olarak görülme ihtimali korunma yöntemi kullanmayan kadınlara göre daha yüksektir (2). Rahim içi araç kullanan kadınlarda, korunma başarısızlığı durumunda ortaya çıkan gebelikleri değerlendiren çalışmalarda levonorgestrel ihtiva eden RİA kullanan kadınlarda her 2 gebelikten birisi; bakırlı RİA kullanan kadınlarda her 16 gebelikten birisi dış gebelik olarak bildirilmiştir (10). Östrojen/Progesteron kombine içeren doğum kontrol yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda gebe kalabilen kadınlarda da dış gebelik olasılığı 2-5 kat artmıştır (10). Depo progesteron enjeksiyonları veya Progesteron İmplantları ile doğum kontrol yöntemi uygulayan kadınlarda dış gebelik sıklıklarında artış belirtilmemektedir (2).
- **Sigara Kullanımı:** Gebe kalma döneminde sigara kullanımı dış gebelik oranını 2-4 kat artırmakta iken, Sigara kullanım öyküsünün bulunması dış gebelik oranını 2-3 kat artırmaktadır (2).
- **DES Maruziyeti:** In Utero Dietilstilbestrol maruziyeti olan kadınların anormal tubal morfoloji ve fimbrial aktivite bozukluğuna bağlı olarak 4 kat artmış dış gebelik oranları vardır (2).
- **Vajinal duş:** Düzenli olarak vajinal duş yapan kadınlarda dış gebelik oranları 3 kat artmıştır (2).

3. Yerleşim Yerleri

Dış gebelikler en sık %95 oran ile fallopian tüplere implante olurlar. Bouyer ve arkadaşlarının 1800 tane cerrahi olarak tedavi edilen dış gebelik vakasını incelediği çalışmalarında %70 ampullar bölgede, %12 isthmik bölgede,

%11 fimbrial bölgede, %3.2 ovaryan bölgede, %2.4 kornual bölgede, %1.3 abdominal bölgede yerleşim raporlanmıştır (11).

- **Tubal Gebelik:** tubal gebelik oluşumunun patogenezinde bir çok sebep üzerinde durulsa da iki ayrı ana başlık içinde değerlendirilir; döllenmiş oositin tubayı geçerek uterin kaviteye ulaşmasını engelleyen veya geciktiren sebepler, döllenmiş oositin erken implante olmasına sebep olabilecek kalıtsal faktörler (2).

Kronik Salpenjit: Tubal gebeliklerin materyallerinin patolojik incelemelerinin %90'ında karşılaşılan sebeptir. Dış gebelik içeren tubalarda dış gebelik içermeyenlere göre 6 kat daha sık karşılaşırlar (12).

Isthmik Nodüler Salpenjit: Her iki tubada isthmik bölgelerde nodüllerin görülmesi ile karakterizedir. Tubal mukozanın myosalpinksin içerisine ilerlemesi ile kas tabakada oluşan hipertrofinin sebep olduğu nodüleritelerdir. Tubal dış gebeliklerin %10'undan sorumludurlar.

Hücre dışı faktörler: Lektin, integrinler, prostoglanin, sitokinler, büyüme faktörleri gibi hücre dışı sıvının bileşenleri döllenmiş oositin erken implante olmasına sebep olabilirler (13).

- **Kornual gebelik:** Seyrek karşılaşılan bu dış gebelik tipi, tüm dış gebeliklerin %2-3 üni oluşturmaktadır. Fallopian tüpün rahimin kas tabakası içerisinde kalan proksimal kesiminde oluşan bu gebelikler yanlış tanı alma riskleri gebeliğin bir kısmının endometrium ile ilişkisi olması sebebi ile yüksektir. Yerleşim yerinin alışlagelmişin dışında olması ve myometriumun 5mm den ince olması tanı koymak için yönlendiricidir (2). Tanı koymak güç olmasına rağmen kornual dış gebeliğin rüptür riski erken gebelik haftalarında karşılaşılabilmektedir (14). Unikornuat uterusun rudimenter boynuzunda gelişen gebeliklerde kornual gebelik terminolojisi içerisinde değerlendirilir ve rüptür riski yüksektir (2).
- **Heterotopik Gebelik:** Rahim içinde bir gebelik ve dış gebeliğin bir arada bulunması durumudur. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artması ve dizigotik ikizlerin artmasına bağlı olarak görülme sıklığı artmaktadır (2).
- **Servikal Gebelik:** Trofoblastların endoservikal kanalda servikal dokulara implante olması ile oluşan nadir görülen dış gebeliktir.

- Ovaryan Gebelik: Tüm dış gebeliklerin %0.5-3 ünü oluşturan 1/7000 sıklıkla karşılaşılan nadir bir dış gebeliktir. Pelvik inflamatuvar hastalık ve Rahim içi korunma araçlarının kullanımı ovaryan dış gebelik ihtimalini arttırmazlar (15).
- Abdominal Gebelik: 1/5000 sıklıkla görülen blastokistin peritoneal yüzeye implante olduğu veya döllenmiş oositin tubadan batına göçü ile oluşan dış gebeliklerdir (16).
- Histerotomi Skar Gebelik: Daha önce sezaryen ile doğum yapmış kadınlarda görülen dış gebeliklerin %6 sında skar dış gebelik görülmektedir. Geçirilmiş sezaryen sayısının artması ile risk artışı beklenmez. Gebelik uterin kavitenin dışında skar hattında yerleşmiş, myometrium ve bağ dokusu ile çevrelenmiştir (17).
- Intramural Gebelik: Gestasyonel dokuların myometriumun içinde olduğu dış gebeliktir. Daha önce geçirilmiş myomektomi vb myometriumun hasarlandığı durumlar risk faktörüdür (18). Aynı zamanda adenomyozis durumunda da görülebildiği belirtilmiştir (19). Intramural gebelikler sezaryen skar dış gebeliklerinden ve servikal gebeliklerden ayrımı yapılmalıdır.

4. Klinik Bulgular:

En sık karşılaşılan klinik tablo ilk üç-ayda vajinal kanama ve karın ağrısıdır. Klinisyenin vajinal kanama ve karın ağrısı şikayetleri ile başvuran hastada dış gebelik açısından dikkat edilmesi gereken hususlar (20) ;

- Gebe ancak rahim içinde görüntülenememiş
- Gebe ve IVF ile gebelik
- Gebelik durumu belli olmayan ancak 4 haftadan uzun süredir menstrüel kanaması olmamasını takip eden vajinal kanama
- Başka bir tanı ile açıklanamayan akut batın tablosu ve/veya hemodinamik kararsızlık durumu

Klinik bulgular genellikle son adet tarihinden 6-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak fallop tüpleri dışında yerleşimlerde bu bulgular daha geç ortaya çıkabilmektedir. Progesteron, Östradiol ve HCG hormonlarının rahim içi gebeliklere göre daha düşük miktarlarda olması sebebi ile Rahim içi gebeliklerin erken döneminde ortaya çıkan memelerde hassasiyet, sık idrara çıkma, bulantı gibi şikayetler dış gebeliklerde daha az karşılaşılmaktadır(21).

Dış gebeliklerde klinik bulguları inceleyen çalışmalarda; Casanova ve arkadaşları tarafından acil servise vajinal kanama ve/veya karın ağrısı şikayeti

ile başvuran 2026 tane birinci üç-ay gebenin %18inde (376) dış gebelik tanısı konmuştur (22).

- **Vajinal Kanama:** Dış gebelik için patognomik bir vajinal kanama paterni bulunmamaktadır, kanamanın rengi koyu kahveden açık kırmızıya kadar farklılık gösterebilir. Kanama genellikle aralıklı olmakla birlikte tek sefer de olabilir, devamlı kanama şeklinde de kendini gösterebilir (23).
- **Karın Ağrısı:** Ağrının zamanı, karakteri, ciddiyeti farklılıklar göstermektedir. Dış gebelik için tanı koydurucu bir ağrı paterni bulunmamaktadır. Ağrı genellikle pelvik bölgede olmakla birlikte genellikle tek taraflıdır. Son adet tarihine göre 5-7 haftalık gebeliğe ulaştığında tuba uterinada oluşan yeterli gerginlik sebebi ile ağrı hissedilmeye başlamaktadır. Tübal yırtılma olması durumunda ortaya çıkacak batın içi kanama tablosuna bağlı olarak Peritonit bulguları ile karşılaşılabılır. Kanamanın üst abdomene ulaşması ile orta ve üst abdomende ağrı şeklinde kendini gösterebilir. Kanama diyaframa ulaşması durumunda omuzlarda ağrı şeklinde klinik bulgu verebilir. Kanamanın Douglas boşluğuna dolması ile defekasyonda zorlanma yaşanabilir (23).

5. Tanı

Gebe bir kadında yapılan transvaginal ultrasonda rahim içerisinde gebelik kesesi görünmemesi halinde aşağıdaki şartlardan birisinin olması ile Dış gebelikten şüphe edilmelidir:

- Over dışında adneksiel alanda kompleks görünümlü kitlenin veya boş gestasyonel kesenin veya batın içerisine kanamanın görülmesi
- Serum β HCG değerlerinin yükselmesinde anormallik olması
- Karın Ağrısı ve/veya vajinal kanamanın olması

Aşağıdaki şartlardan birisinin olması ile Dış gebelik tanısı kesinleştirilir.

- Ultrasound ile rahim dışarısında yolc sac ve/veya embriyo içeren gestasyonel kesenin görülmesi
- Serum β HCG değerinin yüksek olması ile birlikte uterin aspirasyonda konsepsiyonel materyal bulunmaması
- Cerrahi sırasında görülerek şüphe edilen dış gebelik materyalinin histopatolojik olarak gebelik materyali tanısı alması

6. Ayırıcı Tanı

Gebeliğin ilk dönemlerinde vajinal kanama ve/veya karın ağrısı ile klinik bulgu veren diğer durumlar;

- Fizyolojik (İmplantasyon kanaması vs)
- Spontan Düşük
- Servikal, Vajinal, veya Uterin patoloji (servikal polip vs)
- Subkoryonik hematom
- Gestasyonel trofoblastik hastalıklar

Kanama vajinal veya servikal olduğu ayırt edilmiş olsa dahi ilk üç-ay gebeliklerinde kanama ile başvuran tüm hastalar mutlaka transvaginal ultrasound ile değerlendirilmelidir. Alt kadranda ağrı şikayeti ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda: üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistem taşları, divertiküller, appendisit, ovaryan neoplazmlar, ovaryan kist rüptürü, ovaryan torsiyon durumları da düşünülmelidir.

7. Hasta Değerlendirme

-Hemodinaminin istikrarlı olmaması: Dış gebeliği olan hastalarda gebeliğin yerleşiminin fallopian tüpte olması durumunda rüptür riski ve buna bağlı batın içi kanama riski yüksektir. Genç hastalarda kompansatuar mekanizmalara bağlı olarak yaşamsal bulgularda bozulma kanamanın erken evrelerinde karşılaşılamayabilir(24). Ani başlangıçlı şiddetli ve devamlı bir karın ağrısı; kan kaybına bağlı hipotansiyon, taşikardi, halsizlik şikâyetlerinin varlığı rüptür durumu açısından şüphe uyandırmalıdır. Rüptür şüphesi bulunması halinde hastanın resüstasyon yapılabilecek ve acil cerrahi girişim yapılabilecek sağlık kuruluşuna acilen sevk edilmesi gereklidir.

Batın içi kanama durumun şüphesi halinde yapılacak olan abdominal ultrasound ile kolayca kanama saptanacaktır. Üreme çağında bir kadın hastada abdominal travma öyküsü bulunmadan saptanan batın içi kanamada dış gebelik tanısı her zaman düşünülmelidir. Hemodinaminin istikrarlı olmadığı ve abdominal ultrasound ile batın içinde serbest sıvı görülmediği hallerde hemodinamiyi bozabilecek başka sebeplere yönelmek gerekmektedir. Hemodinaminin istikrarlı olmaması ve batın içi kanamanın ultrasound ile saptanması halinde acil olarak cerrahi girişim planlanmalıdır (23).

-Hemodinaminin istikrarlı olması: Hemodinaminin istikrarlı olması bizlere hastayı detaylı olarak değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Spekulum muayenesi ile vajinal kanamanın rahim içerisinden geldiği doğrulanmalıdır. Bimanuel muayene yapılırken adneksiel alanlara hassas davranılmalıdır. Servikal

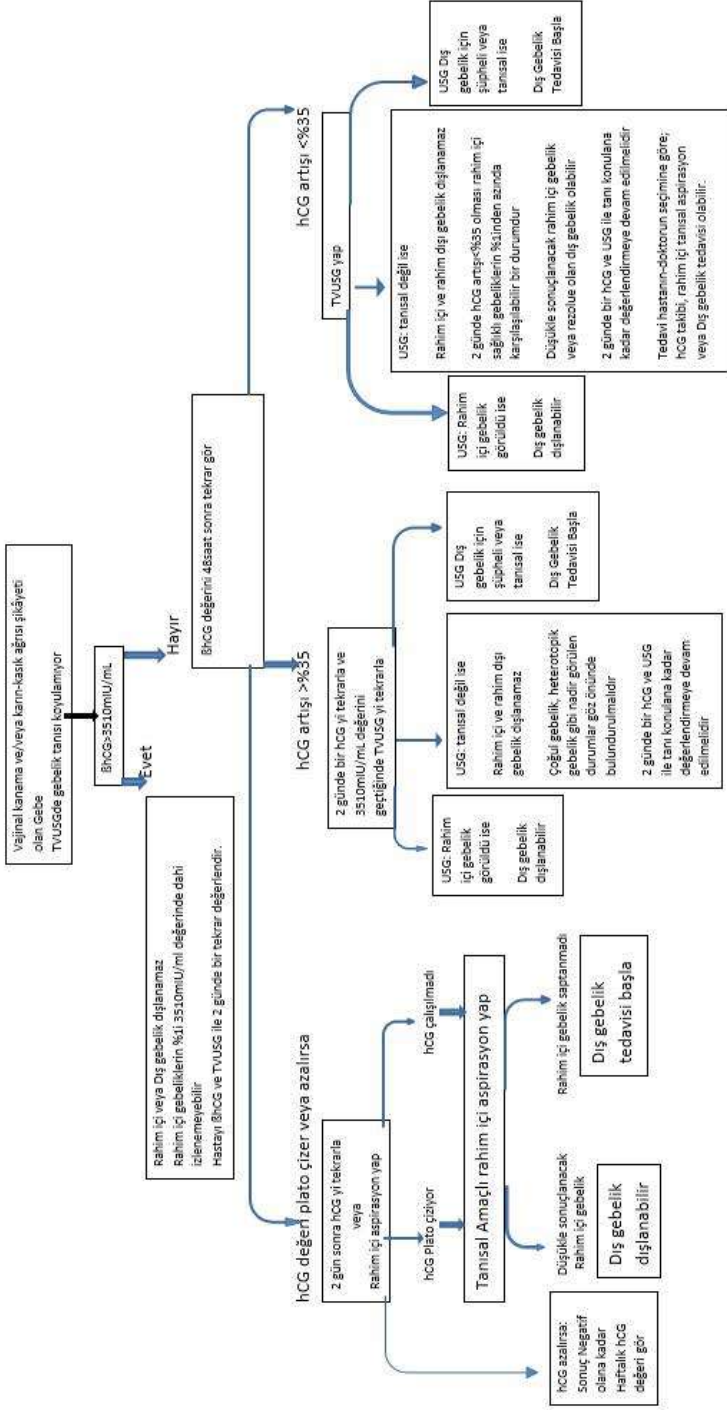
hareketler ve adneksiye alanlarda hassasiyet ile sıkça karşılaşılmaktadır(23). Transvajinal ultrasound ile hasta değerlendirilmede rahim içi gebeliğin görülmesi dış gebeliği dışlamaya yetmemektedir; klinisyenler seyrekte olsa kornual gebelikleri ve heterotopik gebelikleri rahim içi gebelik olarak değerlendirebilmektedirler. Transvajinal ultrasound ile rahim dışında sadece gebelik kesesinin görülmesi tanı koymak için yeterli değildir, gebelik kesesinde yol sac ve/veya embriyonun görünmesi dış gebelik tanısı için gereklidir.

Transvajinal ultrasound ile gebelik kesesinin görülemediği erken gebelik durumlarında hCG değerlerinin takibi tanı açısından önemlidir. Rahim içi gebeliklerde hCG 1500IU/ml değerinde %80i, 2000IU/ml değerinde %90i, 3510 IU/ml değerinde %99u transvajinal usg ile izlenmektedir. Transabdominal USG de hCG değeri yaklaşık 6500 IU/ml değerinde iken gebelik kesesi izlenmektedir(25).

Serum progesteron ölçümleri rahim içi sağlıklı gebeliklere göre dış gebelik ve rahim içi düşükle sonuçlanacak gebeliklerde daha düşük değerlerdedir. Ancak rutin progesteron ölçümlerinin hCG ölçümleri ve TVUSG ile değerlendirmeye ek olarak tanıya katkısı bulunmamaktadır (23).

Tanısal rahim içi aspirasyon yapılması ile koryonik villus saptanması halinde dış gebelik dışlanarak rahim içi düşükle sonuçlanacak bir gebeliğin tanısı konulmuş ve dış gebelik tedavilerine gerek kalmadığı anlaşılmış olabilir. Rahim içi gebeliklerde hCG değerlerinde aspirasyon sonrasında günlük %15ten fazla düşüş beklenmektedir(26). hCG değerlerinin USG ile gebelik kesesinin görülemeyeceği değerlerde bulunduğu ve hCG değerlerinin anlamlı artış göstermediği vakalarda rahim içi aspirasyon yapılması ile hastaların yaklaşık %30unda dış gebelik tedavisi uygulamaya gerek kalmadığı gösterilmiştir. Bu hastalarda dış gebelik değil sağlıklı olmayan rahim içi gebelik sebebi ile hCG artışlarında anlamlı bir yükseliş izlenmemiştir (27,28). Aspirasyon ile hastanın metotrexat ve/veya cerrahi tedaviden kurtulabilmesi şansı mevcutken girişimsel bir işlem olması beraberinde rahim içi yapışıklıklar, enfeksiyon gibi komplikasyonları da getirmektedir. Ancak yan etkilerinin ihmal edilebilir olması ve girişimsel bir işlem olmaması açısından tek doz metotrexat tedavisi verilerek hastanın hCG takibinin yapılması rahim içi aspirasyona göre ön plana çıkmaktadır (23). Tekrarlayan hCG ölçümleri 48-72 saat aralıklarla artış miktarına bakılarak gebeliğin normal veya anormal olduğu hakkında karar verilebilir. Normal rahim içi erken gebeliklerde 2 gün aralıkta hCG değeri en az %35 artış gösterir. 48 saat aralıklarla tekrarlayan 3 ölçümde hCG değerleri %35ten az miktarda artış göstermesi dış gebelik veya düşükle sonuçlanacak rahim içi gebelik lehine bulgudur. hCG değerlerinin plato çizmesi hali tubal abort, spontan rezolue olan dış gebelik, komplet veya inkomplet düşük gibi durumlar lehine bir bulgudur(23).

Hemodinamisi istikrarlı hastada Dış gebeliğin Yönetimi



8. Tedavi Seçenekleri ve Tedavi Seçimi

Dış gebeliğin tedavisinde 3 ayrı yönetim seçeneği mevcuttur; Cerrahi, Metotreksat tedavisi, Aktif gözlem ile yönetim. Erken tanı alan hastalarda metotreksat tedavisi başarılı olabilirken, geç kalınmış hastalarda cerrahi tedavi seçeneği gerekmektedir. Hastanın istemi ve klinisyenin önerüsü ile metotreksat tedavisi yerine cerrahi tedavide tercih edilebilir.

-Hemodinaminin istikrarlı olması,

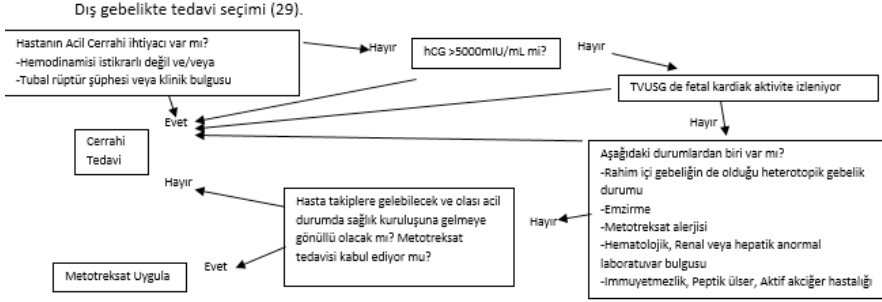
- hCG ≤ 5000 mIU/mL
- TVUSG de fetal kardiak aktivite görülmemesi, dış gebelik şüpheli odağın 3-4 cm den küçük olması
- Hastanın tedavi sonrası takipler ve acil durumlar için hastaneye gelebilmeye gönüllü ve elverişli olması durumlarında metotreksat tedavisi tercih edilen tedavi yöntemidir (29).

Metotreksat tedavisi aşağıdaki durumlarda kullanılamaz(29).

- Hemodinaminin istikrarlı olmadığı durumlarda
- Heterotopik gebelikler gibi rahim içi gebeliğin bulunduğu durumlarda
- Dış gebelik materyalinin kanadığını düşündüren bulguların varlığında
- Bağışıklık sisteminin baskılanmış olması, aktif akciğer hastalığı, peptik ülser olması
- Metotreksata karşı alerji bulunması
- Emzirmenin devam edeceği hallerde
- Hematolojik, Renal, Hepatik laboratuvar sonuçlarında anormal bulguların bulunması halinde (Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tek doz metotreksat tedavisi kemik iliği baskılayabilir, Akut respiratuvar distress sendromuna sebep olabilir, bağırsak iskemisine sebep olabilir ve hatta ölüme bile götürebilir. Diyaliz yapılması bir hastada normal böbrek fonksiyonlarının yerine getirmez(30).) Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında azalma metotreksatın metabolizmasında yavaşlama ile sonuçlanacaktır; pansitopeni, cilt ve mukozalarda hasarlar ile karşımıza çıkacaktır.

Hemodinamisi istikrarlı olan kadınlarda cerrahi tedavi sadece USG ile açıkça gösterilebilen tubal gebeliklerde gerçekleştirilmelidir (29). Metotrexat tedavisi yapılmaya uygun olsa dahi

- Daha kısa süreli tedavi isteyen,
- Daha az takibe gelmek isteyen,
- Cerrahi risklere girmeye ve iyileşme sürecine razı olan,
- Sterilizasyon için de operasyon isteyen,
- Hidrosalpinksisi olup daha sonra IVF gebelik planlayan, hastalarda cerrahi tedavi seçilebilir (29).



8.1. Metotreksat Tedavisi

Metotreksat bir folik asit antagonisti olup romatoid artrit, neoplaziler ve ciddi psöriazis tedavilerinde kullanılmaktadır. DNA sentezini bozarak hücre çoğalmasına engel olmaktadır. Damar içine uygulanan dozun %90 ı 24 saat içerisinde böbreklerden değişmeden atılmaktadır. Tekrarlayan metotreksat dozları uygulanan hastalarda metabolik toksisitesine engel olmak amacı ile indirgenmiş folik asit (N5-formil-tetrahidrofolat, leucovorin) verilmelidir.

Metotreksat damar içerisine, kas içerisine veya ağızdan kullanılabilirdiği gibi, transvaginal ultrason eşliğinde dış gebelik materyali içerisine de uygulanabilir.

Tek doz, çift doz ve çoklu doz metotreksat tedavileri uygulanmaktadır. Çoklu doz uygulanan metotreksat tedavisinde yan etkilerin fazla olması hastane yatış süresinin hasta maliyetinin yüksek olması sebebi ile öncelik verilen yöntem değildir (43). Tek doz uygulama için hCG<3000 ve/veya dış gebelik materyalinin 2 cm ve altında ölçülmesi gerekli olup hCG değerinin yüksek olduğu durumlarda çift doz önerilmektedir (43).

Tek doz metotreksat tedavisi için 50 mg/m² dozdan kas içerisine uygulanan ilacın uygulama öncesinde, 4.gününde ve 7.gününde hCG ölçümleri yapılmalıdır. 4. ve 7. Günler arasında %15ten az düşüş görülmesi halinde ikinci defa aynı doz metotreksat tedavisi önerilmektedir(43). 1.gün bakılan hCG değerine göre 4.gün değerinde artış olması tedavi başarısızlığı ölçütü

değildir. İkinci doz metotreksat uygulama öncesinde tekrar renal ve hepatic değerler açısından labaratuvar testi görmeye gerek yoktur (43).

4.ve 7.günler arasında düşüş %15 ten fazla ise hCG değeri normale dönene kadar haftalık hCG ölçümü önerilmektedir. Takiplerde 3 hafta üst üste aynı değerlerde ölçüm saptanması halinde ikinci doz metotreksat tedavisi önerilmektedir. hCG değerlerinde tekrar yükselme ile karşılaşırsa yeni bir rahim içi gebelik ihtimali mutlaka dışlanmalıdır (43).

Ardışık doz uygulamada 1.3.5.7. günlerde 1mg/kg dozdan kas içerisine metotreksat uygulanır ve 2.4.6.8.günlerde 0.1mg/kg dozdan leucovorin uygulanır. 1.3.5.7. günlerde görülen hCG değerleri % 15ten fazla düşüş göstermelidir. %15ten az düşüş olması halinde bir defa daha 1mg/kg metotreksat tedavisi uygulanmalı, ertesi gün 0.1mg/kg dozdan leucovorin uygulanmalıdır.

hCG düzeyi (IU/L)	Başarılı tedavi olan kadın sayısı(%)	Tedavisi başarısız olan kadın sayısı (%)
<1000	133 (%99)	2 (%1)
1.000-1.999	51 (%94)	3 (%6)
2.000-4.999	106 (%96)	4 (%4)
5.000-9.999	42 (%86)	7 (%14)
10.000-150.000	18 (%82)	4 (18)

Kaynak: Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: A systematic review. Fertil Steril 2007; 87:481.

Metotreksat tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler şunlardır;

- Serum hCG düzeyi: hCG düzeyinin yükselmesi metotreksat tedavisinin başarısını etkileyen en önemli faktördür. hCG>5000mIU/mL olan gebelerde ardışık doz Metotreksat tedavisi önerilmektedir(31).
- Fetal kardiak aktivite: Fetal kardiak aktivitenin vaginal usg de görülmesi medikal tedaviye kontrendikasyon oluşturmaktadır. Barnhart ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde kardiak aktivitenin varlığı tedavide başarısızlığın ciddi bir ölçütü olarak bulunmuştur(32).
- Dış gebelik materyalinin büyüklüğü: Dış gebeliğin >3.5 cm olması medikal tedaviden dışlanma kriteri olarak gösterilmesine rağmen bu kısıtlamayı gösteren çalışmalar az sayıda hastalar ile gösterilmiş-

tir(33). Metotreksat tedavisi verilen hastaların değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak dış gebeliğin boyutları 3-4 cm den daha küçük olarak ölçülmüştür(34). Dış gebelik materyalinin 3.5cm ve daha küçüğü olduğu hastalar ile 3.5-4 cm arasında olduğu hastaları karşılaştıran çalışmada metotreksat tedavisinin başarı oranları %93 ve %90 olarak raporlanmıştır (34). Ayrıca bu çalışmalarda gerçek gebelik materyalinin mi yoksa gebelik materyalini çevreleyen hematoma'nın da bu ölçümlere dâhil edilip edilmediği ile ilgili farklılıklar vardır (34). Bunlara ek olarak dış gebeliğin boyutlarının serum hCG düzeyleri ile korelasyonu gösterilememiştir(35).

- Peritoneal serbest sıvı: Batında serbest sıvı görülmesi batın içinde kan bulunması olarak yorumlanabilir, ancak tubal rüptür anlamına gelmez. Tubal abort durumunda da batın içerisinde kan bulunabilir. Vermesh ve arkadaşları tarafından dış gebeliği olan 252 hasta ile yapılan çalışmada %70-83 ünde Kuldosentez ile batın içi kanamanın tanısı konulmuş olup bu hastaların sadece%50-62 sinde tubal rüptür saptanmıştır (36). Parakolik alanlar ve Üst abdomende görülen serbest sıvı durumunda cerrahi tedavi önerilirken, sadece Douglas boşluğunda görülen serbest sıvı içi cerrahi tedavi kararı vermek tartışmalıdır (37.38).

8.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi seçildiğinde iki seçenek vardır; Salpenjektomi ve Salpingoostomi. Salpingoostomi, fallopian tüpün insize edilerek içerisinde gebelik materyalinin çıkarılması olarak tanımlanmıştır. Salpenjektomi fallopian tüpün bir kısmının veya tamamının çıkarılması olarak tanımlanmıştır. Salpingoostomi yapıldığında trofoblastik dokunun salpenks içerisinde kalma ihtimali ile dış gebeliği devamlılığı söz konusu olabilir. Her iki cerrahi yöntemde de daha sonraki fertilité oranları benzer olduğu bilinmektedir (29). Mol ve arkadaşları tarafından 2014 te yayınlanan bir çalışmada IVF dışı gebe kalabilmiş 446 tubal gebelik hastasına yapılan cerrahi yöntem karşılaştırması yapılmıştır. Diğer tubalarında herhangi bir yapısal bulgu saptanmayan hastaların randomizasyonu sonrasında salpingoostomi ve salpenjektomi gruplarında cerrahi sonrasında korunmasız 36 aylık takiplerinde gebelik oranları %61 ve %56 olarak benzer saptanmıştır. Salpingoostomi grubunda persistan trofoblast ile karşılaşma %7 ye %1 olarak daha sık görülmüştür (39).

Tubal rüptür, kanamanın kontrol edilemediği durumlar veya gebelik materyalinin salpingoostomi ile çıkarılmayacağı kadar büyük olduğu durumlarda salpenjektomi standart tedavidir. Salpenjektomi veya Salpingoostomi se-

çimi birçok faktöre bağlıdır. Salpenjektomi sonrasında persistan trofoblastik aktivite olasılığı salpingoostomiye göre çok çok az olması sebebi ile cerrahi sonrası takiplerin daha az olabilmesi ve metotreksat tedavisi gerektirmemesi ile fark oluşturmaktadır (40).

Laparoskopi / Laparotomi: Dış gebelik için standart yaklaşım laparoskopik cerrahi olması ile birlikte kornual gebelik gibi myometriumun kesilmesi gereken dış gebelik vakalarında laparotomi tercih edilmektedir (40). Laparoskopik cerrahinin daha kısa hastanede yatış süresi, daha hızlı iyileşme, daha kısa cerrahi süresi, daha az kan kaybı ve daha az yara yeri enfeksiyonu gibi avantajları olması laparotomiye göre tercih edilebilir seçenek olmasını sağlıyor.

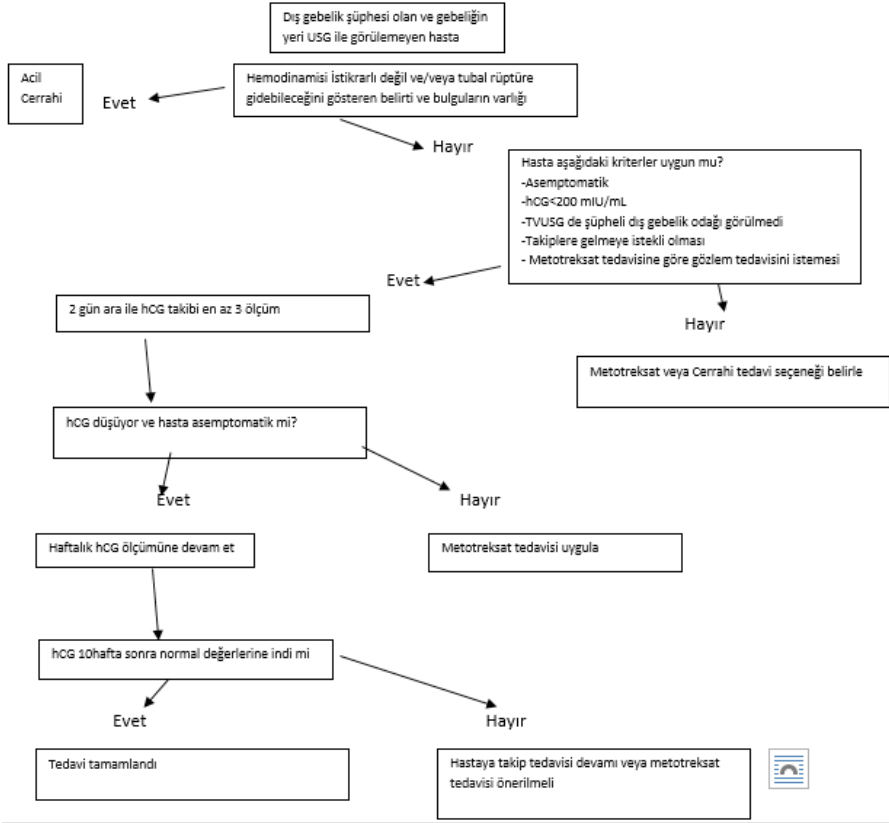
Salpingoostomi yapılan hastalarda hCG normal değerlerine ulaşana kadar haftalık olarak hCG takibi yapılması önerilmektedir (40). Post operatif 1.gününde hCG değerinin %50den fazla düşmüş olması beklenmektedir. hCG değerinin %76 ve üzerinde düşüşünün olduğu durumlarda persistan trofoblastik aktivite gösterilmemiştir(41). Cerrah tarafından gebelik materyalinin tam olarak çıkarılmadığını düşünüldüğünde tek doz profilaktik metotreksat tedavisi verilmelidir (42). Salpenjektomi yapılan ve salpenjektomi materyalinin patoloji değerlendirilmesinde gebelik saptanan hastalarda tek bir post operatif hCG ölçümü ile düşüşün görülmesi yeterlidir (40).

Dış gebeliğin tekrarlama olasılıklarının karşılaştırılmasında cerrahi teknikte salpingoostomi ve salpenjektomi arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, bir defa dış gebelik geçiren hastanın sonraki gebeliklerinde dış gebelik tekrarlama olasılığı %15 iken iki defa dış gebelik öyküsü olan hastalarda sonraki gebeliklerde dış gebelik tekrarlama olasılığı %30lara çıkmaktadır(40).

8.3. Aktif Gözlem ile Takip

Dış gebeliğin yerinin belirlenemediği ve tubal rüptür riskinin düşük olduğu küçük bir hasta grubunda hastalar gözlem altında tutulabilir.

- Transvajinal USG ile rhaim dışında gebelik kesesinin veya gebelik materyali içeren hematoma görülmediği
- hCG düzeyinin 200mIU/mL altında olduğu ve azalma eğiliminde olduğu
- Takiplere gelmeye veya olası acil durumlarda hastaneye ulaşımının mümkün olduğu hasta grubunda gözlem ile takip yapılabilir(29).



KAYNAKLAR

1. Williams Jinekoloji 3. Baskı, 2020, Nobel Tıp Kitabevi
2. Tulandi T, Schreiber CA, Chakrabarti A: Ectopic pregnancy: epidemiology, risk factors and anatomic sites, UpToDate, 2020
3. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, et al: Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril* 102(6):1671, 2014
4. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al: Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol* 117(4):837, 2011
5. Li C, Zhao WH, Zhu Q, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:187
6. Shaw JL, Wills GS, Lee KE, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tubePROKR2 via TLR2 and NF κ B activation resulting in a microenvironment predisposed toectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2011; 178:253.
7. Zhang B, Cui L, Tang R, et al. Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 EmbryoTransfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0169837.
8. Londra L, Moreau C, Strobino D, et al. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization:differences between fresh and frozen-thawed cycles. *Fertil Steril* 2015; 104:110.
9. Zhang YL, Sun J, Su YC, et al. Ectopic pregnancy in frozen-thawed embryo transfer: aretrospective analysis of 4,034 cycles and related factors. *Syst Biol Reprod Med* 2013;59:34.
10. Li C, Zhao WH, Meng CX, et al. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: AMulti-Center Case-Control Study. *PLoS One* 2014; 9:e115031
11. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
12. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, et al. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *Eur JObstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57:91.
13. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:779.
14. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103:47.
15. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopicpregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 105:42.

16. Martin JN Jr, Sessums JK, Martin RW, et al. Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstet Gynecol* 1988; 71:549.
17. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1373.
18. Kirk E, McDonald K, Rees J, Govind A. Intramural ectopic pregnancy: a case and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168:129.
19. Memtsa M, Jamil A, Sebire N, et al. Diagnosis and management of intra-mural ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:359.
20. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68:571.
21. Zou S, Li X, Feng Y, et al. Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *J Transl Med* 2013; 11:44.
22. Casanova BC, Sammel MD, Chittams J, et al. Prediction of outcome in women with symptomatic first-trimester pregnancy: focus on intrauterine rather than ectopic gestation. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18:195.
23. Tulandi T, Levine D, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, 2020
24. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am J Surg* 2006; 192:727.
25. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121:65.
26. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
27. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:505.
28. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2005; 83:376.
29. Tulandi T, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Choosing treatment. UpToDate, 2020
30. Kelly H, Harvey D, Moll S. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:439.
31. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87:481

32. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multi-dose” regimens. *ObstetGynecol* 2003; 101:778.
33. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974.
34. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354.
35. Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod* 2002; 17:2585.
36. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:411.
37. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:590.
38. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:638.
39. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1483.
40. Tulandi T, Falcone T, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Surgical treatment. *UpToDate*, 2020
41. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997; 68:430.
42. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril* 2001; 76:1191.
43. Tulandi T, Levine D, Schreiber CA. Ectopic pregnancy: Methotrexate therapy. *UpToDate*, 2020