



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TUBAL EKTOPIK GEBELİK OLGULARINDA β -hCG DEĞERLERİ İLE
TUBAL TROFOBLASTİK İNVAZYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Koray Güneş YÜCEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2014



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TUBAL EKTOPIK GEBELİK OLGULARINDA β -hCG DEĞERLERİ İLE
TUBAL TROFOBLASTİK İNVAZYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Koray Güneş YÜCEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ

BURSA – 201

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	v
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	23
Tartışma.....	27
Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	35
Teşekkür.....	41
Özgeçmiş.....	42

ÖZET

Giriş

Ektopik gebelik embriyonik kesenin uterus kavitesi dışında başka bir yerde implante olması ile karakterize olan bir durumdur.

Yapılan patolojik incelemelerde, hastalık genellikle 3 evreye ayrılmaktadır. Evre 1: tubal mukoza ile sınırlı trofoblastik invazyon; evre 2: musküler tabakaya kadar uzanan trofoblastik invazyon ve evre 3: rüptür olmaksızın komplet tubal infiltrasyon.

Trofoblastik invazyon hakkında bilgi veren belirteçlerin kullanılması sayesinde invazyon derecesi önceden belirlenebilir ve seçilecek tedavi yöntemleri hakkında daha iyi bir karara varılabilir. Bu çalışmada β -hCG hormonunun trofoblastik invazyon derecesini saptamadaki rolü araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya ektopik gebelik olduğu transvaginal ultrasonografi ve β -hCG değerleri ile kanıtlanan ve cerrahi tedavi uygulanan 20 olgu dahil edilmiştir. Hastalardan alınan doku örnekleri Patoloji Bilim Dalı tarafından incelenmiş ve trofoblastik invazyon derinliğine göre 3 evrede sınıflandırılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden sistemik hastalıkları, risk faktörleri, transvaginal ultrasonografi bulguları ve β -hCG değerleri kaydedilmiş ve bu parametrelerin, trofoblastik invazyon ile korelasyon gösterip göstermedikleri araştırılmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 14.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Bulgular

Çalışmaya katılan 20 hastada ortalama yaş 33.10 (± 4.61), gravida 1.95 (± 1.27), parite 0.40 (± 0.68), abortus 0.40 (± 0.68), ektopik gebelik öyküsü 0.25 (± 0.55), canlı doğum 0.40 (± 0.68) olarak bulunmuştur. Hastaların risk faktörleri sıralandığında tubal cerrahi dışında bir batın cerrahisi geçiren hasta sayısının 6 (%30), tubal cerrahi geçiren hasta sayısının 4 (%20), pelvik

inflatuar hastalık geçiren hasta sayısının 0 (%0), sigara kullanımı olan hasta sayısının ise 4 (%20) olduğu saptanmıştır. Hastaların operasyon öncesinde bakılan β -hCG değerleri minimum 687 IU/L, maksimum 16570 IU/L, ortalama 7039 (\pm 5894) IU/L olarak saptanmıştır. Gestasyonel kesenin trofoblastik invazyon derecesinin β -hCG değeri ile ilişkisinin olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir ve iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Tartışma

Ektopik gebelikte invazyon derecesi arttıkça β -hCG değerinin de artış gösterebileceği ileri sürülmüştür. Yapmış olduğumuz bu çalışmada, β -hCG değerleri ile trofoblastik invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon saptandı. Yapılan analizde cut-off değeri olarak 3000 IU/L alındığında evre 1'in, 13000 IU/L alındığında ise evre 3'n evre 2'den ayrılabildeği görüldü.

Sonuç

Yapmış olduğumuz bu çalışmada β -hCG değerlerinin, trofoblastik invazyon ile pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gsterdeği saptandı. Bu nedenle tedaviye karar verilen olgularda, diğer bulgularla birlikte β -hCG değerinin de göz önünde bulundurulması seçilecek tedavi yöntemi hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: β -hCG, ektopik gebelik, trofoblastik İnvazyon, spearman korelasyon testi

ABSTRACT

Introduction

Ectopic pregnancy is characterized by implanting the embryonic tissue in other parts of the abdomen except intrauterine cavity.

The disease is divided into 3 stages pathologically. Stage 1 trophoblastic invasion restricted to tubal mucosal layer, Stage 2 trophoblastic invasion into muscular layer and Stage 3 complete tubal invasion without rupture.

With the help of the some markers it possible to predict the invasion level of the trophoblastic tissue in ectopic pregnancy patients. In this study we aimed to investigate the role of β -HCG in predicting the trophoblastic invasion level.

Material and Method

A total of 20 patients diagnosed as ectopic pregnancy based on transvaginal ultrasonography and β -hCG findings that underwent surgical treatment were included in this study. The tissue materials were investigated by pathology department and categorized under 3 stages according to trophoblastic invasion level. Patients were informed about the study and informed consent was obtained from each patient. Demographic and comorbidity data, risk factors, transvaginal ultrasonography findings and β -hCG levels were recorded. The relationship between these parameters and trophoblastic invasion level was investigated. SPSS 14.0 (Statistical Package for the Social Sciences) program was used for statistical analysis. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Median age, pregnancy, parity, abortion and a history of ectopic pregnancy rates were as follow; 33.10 (± 4.61), 1.95 (± 1.27), 0.40 (± 0.68) 0.40 (± 0.68) and 0.25 (± 0.55) respectively. In terms of risk factors; abdominal surgery history, tubal surgery history, pelvic inflammatory disease history and

smoking were present in 6 (30%), 4 (20%) 0 and 4 (20%) patients respectively. Mean of β -hCG levels was calculated as 7039 (\pm 5894) IU/L (ranging between 687-16570 IU/L). A statically significant positive correlation was observed between trophoblastic invasion and β -hCG levels with Spearman correlation test.

Discussion

Therefore it is asserted that β -hCG levels can be increased as the trophoblastic invasion increases. In this study we observed that there is a statically significant positive correlation between trophoblastic invasion and β -hCG levels. This finding was compatible with other studies. We also concluded that Stage 1 and Stage 3 can be separated from Stage 2 successfully when the cut-off levels of β -hCG are determined as 3000 IU/L and 13000 IU/L respectively.

Conclusion

In this study we observed that β -hCG levels and trophoblastic invasion are positively correlated with each other. Therefore taking into account the β -hCG levels with other markers can yield useful information about the invasion level when making a decision about the treatment method in ectopic pregnancy patients.

Keywords: β -hCG, ectopic pregnancy, trophoblastic invasion, Spearman correlation test

GİRİŞ

Gebelik, blastokistin, uterin kavite içerisinde endometriuma implante olması ile başlayan ve çeşitli biyokimyasal, hormonal ve fiziksel etkilerle devam eden bir süreçtir. Blastokistin, uterin kavite dışında bir yerde implante olması ektopik gebelik olarak adlandırılmaktadır. Ektopik gebelik görülme insidansı %1-2 arasında değişiklik göstermektedir ve en sık görüldüğü lokalizasyonlar sırası ile fallop tüpleri, istmus, interstisyel (kornual), abdominal, ovaryen ve servikal olarak sıralanabilir (1,2). **(Tablo 1)**

Bölge	Yüzde
Ampuller	%80
İstmik	%13
İnterstisyel	%2-3
Abdominal	%1.4
Ovaryen	%0.2
Servikal	%0.2

Tablo 1: Ektopik gebeliğin en sık görüldüğü yerleşimler ve yüzdesel değerleri

Tanı yöntemlerinde elde edilen gelişmeler ile cinsel alışkanlıkların değişmesi sonrasında cinsel yolla bulaşan hastalıkların artış göstermesi nedeniyle son 20 yılda ektopik gebelik görülme insidansında yaklaşık 20 kat kadar bir artış meydana gelmiştir (1-5). Daha önceden ektopik gebelik geçiren hastalarda insidans %10-15 arasında değişiklik göstermektedir. Diğer bir deyişle ektopik gebelik gelişme riski yaklaşık 10 kat artmıştır.

Ektopik gebelik geçiren hastalarda tedavinin başarı oranını artırmak ve reproduktif fizyolojiyi koruma adına hastada seçilecek tedavi yöntemini iyi belirlemek, tedavinin en önemli basamağıdır. Ektopik gebelik tedavisinde kullanılabilecek tedavi yöntemleri; izlem, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak sıralanabilir. İzlem tedavisi sonucunda hastaların %57'sinde gebelik spontan rezolusyona uğrar ve tekrarlayan ektopik gebelik oranı ve sonraki

fertilite açısından cerrahi tedavi ile medikal tedavi ve/veya izlem yöntemleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (6). Yapılan çalışmalarda izlem tedavisi gören olgularda tubal açıklık oranı %56 olarak saptanmıştır ve başarı ile sonuçlanan olgular arasında sonraki gebeliklerde fertilite açısından önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır (7).

Tekrar gebe kalmayı düşünen bireylerde konsepsiyon şansını artırmak adına cerrahi tedavinin tercih edilmemesi, medikal tedavi uygulanması faydalı olmaktadır. Fakat trofoblastik invazyon derecesi medikal tedavi başarı şansını etkilemektedir. Dolayısı ile serumdan bakılacak bir parametre ile trofoblastik invazyon derecesinin değerlendirilebilir olması, seçilecek tedavi yöntemi konusunda klinisyenlere yol gösterici olabilir. Bizim bu çalışmamızda ektopik tubal gebeliklerde tubal duvara trofoblastik invazyon derecesini değerlendirmede β -hCG'nin rolünü araştırıldı.

Çalışmada, tekil gebelik, spontan konsepsiyon ve serum β -hCG ve transvaginal ultrasonografi ile tubal yerleşimli ektopik gebelik olduğu kanıtlanan toplam 20 hasta değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, serumdan bakılan β -hCG konsantrasyonunun, embriyonik kesenin tubal duvara trofoblastik invazyon derecesi hakkında bilgi sağlayıp sağlamadığının belirlenmesidir.

1. Ektopik Gebelik

Ektopik gebelik, embriyonun uterus kavitesi dışında herhangi bir yerde implante olması ve gelişim göstermesi ile karakterize olan bir tablodur. Ektopik gebelik önemli bir jinekolojik acildir ve doğru zamanda müdahale edilmediği durumlarda mortalite ile sonuçlanabilecek olan bir hastalıktır. Özellikle son dekatlarda risk faktörlerinde meydana gelen artışlar nedeni ile giderek artan bir insidansa sahiptir.

Ektopik gebeliklerin gelişiminden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen mekanizmalar arasında zigotun taşınması sırasında gelişen obstrüksiyon, anormal konsepsiyon, tubal motilite bozuklukları ve transperitoneal migrasyon bulunmaktadır. Tubal ektopik gebeliklerin yaklaşık % 50 sinde fimbria ve tubanın mukozal kısmının hasarı bulunmaktadır (8).

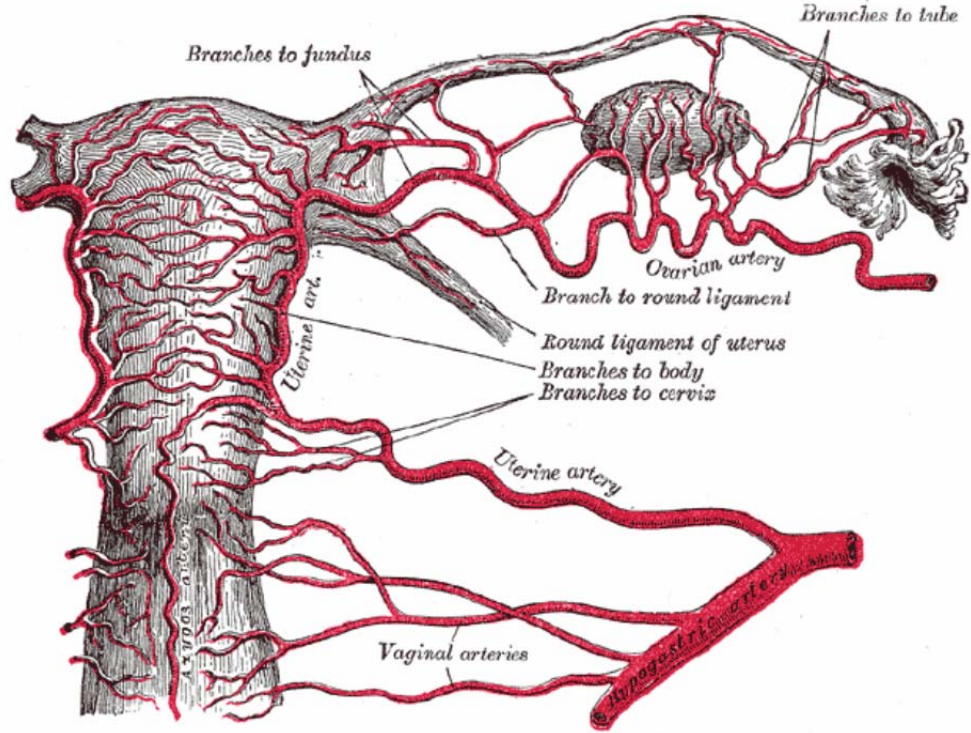
Myoelektrik aktivite, fallop tüpünün ilerleyici aktivitesinden sorumludur. Bu aktivite, spermatozoa ve oositin birbirine doğru ve daha sonrasında oluşan zigotun uterin kaviteye doğru hareketini kolaylaştırır. Hormonlar bu tubal myoelektrik aktivite üzerinde etki göstermektedir. Östrojen düz kas aktivitesini artırırken, progesteron bu aktiviteyi azaltmaktadır. Yaşın artması ile orantılı olarak bu myoelektrik aktivite azalmaktadır. Bu durum perimenopozal kadınlarda artmış ektopik gebelik insidansını da açıklamaktadır (7-8).

Tubal hasar ve disfonksiyona neden olabilecek her türlü neden ektopik gebelik gelişiminden sorumlu olabilmektedir. Bu nedenler mekanik ve fonksiyonel olmak üzere 2 genel başlık altında toplanır. Mekanik faktörler, endosalpinski hasarlayarak mukozal katlantıların birikmesine ve intraluminal adhezyon oluşumuna sebep olarak migrate olan embriyonun yolunu tıkeyip ektopik gebeliğe yol açmaktadır. Fonksiyonel faktörler ise tubal motiliteyi bozarak işlev göstermektedir. Tubal cerrahi öyküsü olan hastalar, pelvik inflamatuar hastalık, pelviste meydana gelen inflamasyon sonrası tubal patoloji gelişmesi, mekanik etkilerle ektopik gebelik etyolojisinde rol oynuyor olabilir. Fallop tüpünde musküler aktivitenin fonksiyonel kontrolü başarısız "Ertesi gün hapi" ("morning after pill") sonrası veya progesteron içeren RIA kullanımına bağlı ortaya çıkan tubal gebelikleri açıklayabilir. Intrauterin Dietilstilbestrol kullanımına maruz kalan olgulardaki artmış ektopik gebelik insidansından da muhtemelen değişmiş olan tubal motilite sorumludur (7-9).

1.1 Fallop tüpleri ve anatomisi

Fallop tüpleri over ile uterus arasında bağlantı kuran yapıdır ve 4 bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler uterustan overe doğru pars interstitialis (en dar yerdir), pars isthmica, pars ampullaris (en uzun ve geniş kısım olup, fertilizasyon burada olur), pars fimbriaca (oositin tubaya alınmasını sağlar) olarak sıralanabilir. Endosalpinks, silier kübik epitelle döşelidir. Endosalpinksin bu yapısı fertilize olmuş oositin uterin kaviteye olan hareketi ile ilintilidir ve silier yapıda meydana gelen herhangi bir bozukluk ektopik gebelik ile sonuçlanabilir (10).

Fallop tüpleri 9-11 cm uzunluğundadır. Arteriyel kan desteği uterin arter ve ovaryen arter'in tubal dalları tarafından sağlanmaktadır (**Şekil 1**). Venöz ve lenfatik drenajı ise bunlara paralel olarak seyretmektedir.



Şekil 1- İÇ GENİTAL SİSTEMİN arteriyel dolaşımı

1.2 Risk Faktörleri

Ektopik gebeliğin tanısında hastanın risk faktörleri ve medikal hikâyesi önemlidir. Risk faktörlerinin bilinmesi tanıya daha erken ulaşılması ve erken tedavisinde bize yardımcı olacaktır. Risk faktörleri ektopik gebelik olgularının % 25-50 sinde bulunmaktadır. Bunlar arasında; geçirilmiş tubal cerrahi, infertilite, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması, İn utero DES (Diethylstilbestrol) maruziyeti, geçirilmiş PID (Pelvik İnflamatuar Hastalık) öyküsü ve pelvik adezyonların mevcudiyeti, geçirilmiş ektopik gebelik, progesteron içeren rahim içi araç, vajinal duş ve kontraseptif yöntem kullanımı bulunmaktadır (11,14). (**Tablo 2**)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Geçirilmiş pelvik veya abdominal cerrahi	İnfertilite	Geçirilmiş tubal cerrahi
Sigara	Geçirilmiş genital enfeksiyonlar	Tubal sterilizasyon
Vaginal duş	Birden fazla cinsel eş	Geçirilmiş ektopik gebelik
Erken yaşta başlayan cinsel ilişki		İn utero DES maruziyeti
		RİA
		Tubal patoloji

Tablo 2: Ektopik gebelik risk faktörleri

1.2.1 Tubal cerrahi öyküsü

Geçirilmiş tubal cerrahide, tubal lümenin bütünlüğünde bozulma meydana geleceği, tubal lümende distorsiyona ve yapışıklığa sebep olabileceği nedeniyle tubal cerrahi ektopik gebelik için tek başına önemli bir risk faktörüdür (11). Tubal cerrahi geçirenlerde, ektopik gebelik insidansı yaklaşık olarak 5 kat artmış olarak saptanmıştır. Ektopik gebelik geçiren bireylerde, cerrahi tedavi uygulanması durumunda ise bu risk sonraki gebelikler için normal popülasyonun 10 katı düzeyindedir ve %10-27 arasında bir değerde tekrarlayan ektopik gebelik riski barındırmaktadır (2,3,11).

1.2.2 Abdominal cerrahi öyküsü

Sezaryen doğum, over cerahisi, rüptüre olmamış appendektomi, elektif gebelik sonlandırması gibi fallop tüplerini ilgilendirmeyen abdominal cerrahiler sonrasında ektopik gebelik gelişim riskinde artış söz konusu değildir (12-13).

1.2.3 Tubal patoloji ve pelvik infeksiyon

Tubal patolojisi olan hastalarda ektopik gebelik oluşma riski 3 kat artmış olarak saptanmıştır (14). Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) geçirmiş hastalarda ise tubal obstrüksiyon ve ektopik gebelik arasında kanıtlanmış bir ilişki mevcuttur (15). Salpinjit durumunda, endosalpinkste hasar meydana gelir ve lümen içi yapışıklıklara neden olarak oositin hareketini kısıtlar. Bu nedenle tubal gebelik insidansında yaklaşık 4 kat artış meydana getirir. Pelvik inflamatuvar hastalık sonrasında ektopik gebelik geçirme riski %10'luk bir artış gösterir ve her yeni infeksiyon bu riski artıracak şekilde etki eder. (16).

Gonore ve klamidya gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar, tubal hasara neden olarak ektopik gebelik riskini artırır. Tubal yerleşimli ektopik gebelik olgularının, yaklaşık %7-30'unda klamidya infeksiyonu saptanmıştır (17).

1.2.4 İn utero dietilstilbestrol (DES) maruziyeti

İntrauterin dönemde Dietilstilbestrol (Diethylstilbestrol) maruziyetine uğramış olanlarda, tubal motilitede bozulma, kısa ve kıvrımlı fallop tüpleri, daralmış fimbrialar ve paratubal kistler gibi tubal patolojiler tanımlanmıştır. Tarif edilen bu patolojilerin ektopik gebeliklerle direkt ilişkisi net olarak bilinmemekle beraber, bu bireylerde ektopik gebelik riski yaklaşık 5 kat yüksektir (18,19)

1.2.5 İnfertilite ve Yardımcı üreme teknikleri

İnfertil kadınlarda risk yaklaşık 2 kat artmaktadır (21). İnfertil ve yardımcı üreme tekniklerinin uygulandığı olgular, sıklıkla ektopik gebelik için pelvik infeksiyon, endometriozis veya daha önceki cerrahi girişimlere bağlı adhezyonlar gibi risk faktörlerine sahiptirler. Yardımcı üreme tekniklerinde hem oositin fertilize olmasında, hem de fertilize oositin transferinde bir dış etken söz konusudur. Yardımcı üreme teknikleri ile ektopik gebelik riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. Embriyonun, tubaya doğrudan transfer edilmesinin bu durumda etkili olduğu düşünülmektedir. In Vitro Fertilizasyonda (IVF) her ne kadar kesin mekanizması bilinmese de tubaya doğal migrasyon, tubal motiliteyi etkileyebilecek yüksek düzeylerde hormon

kullanılması, transfer tekniğinde izlenilen yol bu artışta etkili faktörlerdendir (20-22).

1.2.6 Cinsel ilişki

Erken yaşta cinsel ilişki varlığı ve artmış seksüel eş sayısı ektopik gebelik riskini orta derecede artırmaktadır. Bu ilişkinin, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan ileri geldiği gösterilmiştir. Seksüel eş sayısının çokluğunun tek başına bu konuda etkili olmadığı, cinsel yolla bulaşan hastalıkların pelvik inflamatuvar hastalığa neden olması sonrasında ektopik gebelik görülme riskinde artış meydana geldiği düşünülmektedir. Birçok çalışmada vajinal duş ve ektopik gebelik arasında ilişki saptanmıştır ve bu durum artmış asendan infeksiyon olasılığına bağlanmıştır (14).

1.2.7 Kontrasepsiyon

Ektopik gebelik insidansı ve riski her türlü kontrasepsiyon yöntemiyle azalmaktadır (23). Herhangi bir yöntem için ektopik gebelik riski kontrasepsiyon kullanmayan kadınlara göre daha azdır. Vazektomi ve oral kontraseptifler en düşük riske sahipken, tubal sterilizasyonda ektopik gebelik gelişme riski 60 kat, rahim içi araç kullananlarda ise yaklaşık 200 kat daha yüksek bulunmuştur. Ancak RİA yüksek oranda ektopik gebelik ile ilişkili olsa da kontrasepsiyon kullanmayan kadınlara göre olasılık daha azdır. Bakırlı RİA'larda başarısız gebeliklerin %4'ü, progesteronlu RİA'larda %17'si tubal gebeliktir. Tubal sterilizasyon sonrası 10 yılda toplam gebelik oranı %18.5 olarak saptanmıştır ve başarısız sterilizasyon sonrası gebe kalanların üçte birinin tubal gebelik olduğu bildirilmiştir. Risk, sterilizasyon tekniğine bağlı olmakla birlikte en büyük tubal hasar elektrokoterizasyon sonrasında meydana gelmektedir (23-25).

1.2.8 Sigara

Sigara içen kadınlarda risk yaklaşık 2 kat artmaktadır. Hiç sigara içmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında günlük içim arttıkça risk de artar. Hayvan çalışmalarında fallop tüpünde silier vuru frekansında azalma gösterilmiştir (26).

1.3 Ektopik gebeliğin tanısı

Ektopik gebelik tanısı anamnez, hastanın kliniği, ve bulgular ışığında istenecek serum β -hCG düzeyi, progesteron düzeyi, abdominal ve transvaginal ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Hastalığın şiddetine göre sadece karın ağrısı ile kendisini gösterebileceği gibi, rüptür olan olgularda vaginal kanama ve akut batın tablosu ile de kendisini gösterebilen hatta gecikmiş olgularda hemorajik şoka kadar ilerleyebilen bir tablo ile karakterizedir (27,32).

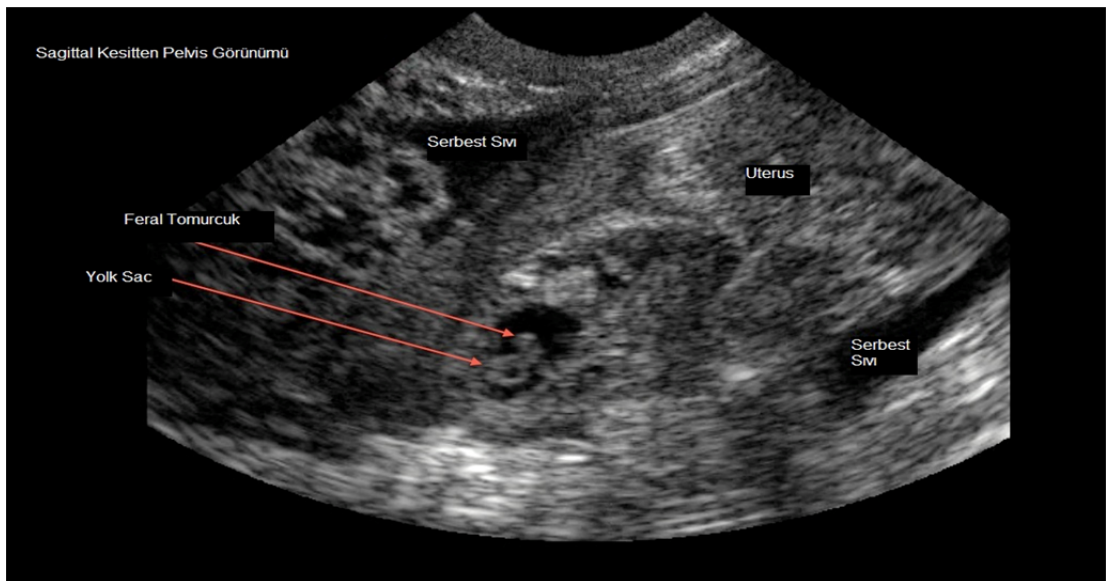
Klasik semptomlar alt karın ağrısı, amenore ve vaginal kanamadır. En sık belirti olguların % 95'inde görülen pelvik ve abdominal ağrıdır. Olguların % 75-95'inde amenore ile birlikte vajinal lekelenme veya kanama vardır. Vajinal kanama yanlılıkla menstruasyon olarak değerlendirilebilir. Ektopik gebelikteki vajinal kanama endometriumun hormonal desteğinin yetersizliğine bağlı olup sıklıkla leke tarzında ve koyu renklidir. Ancak olguların % 5-10'unda kanama şiddetli olabilir. Ektopik gebelik semptomları özellikle son adetten 6-8 hafta sonra ortaya çıkar. Semptom ve bulguların şiddeti, hastaya, intraperitoneal kanama ve rüptürün varlığına göre değişiklik gösterir. Fizik muayene, vital bulguların tespiti ile abdominal ve pelvik muayeneyi içermelidir. Hastaların yaklaşık %90'ında pelvik hassasiyet mevcuttur (27,29).

1.3.1 Serum β -hCG ölçümü

β -hCG, gebelik takibinde en sık kullanılan hormondur. Esas olarak sınıtyotrofoblastlardan salgılanmaktadır. Sınıtyotrofoblastlardan salgılanan β -hCG hormonu, konsepsiyonun 8-10. gününden sonra maternal serumda saptanabilir düzeye yükselir. β -hCG hormon testinin duyarlılığı serumda 5 IU/L düzeylerine kadar iner. İntrauterin gebeliklerde 10.000 IU/L'nin altındaki seviyelerde β -hCG 48 saatte en az %66'lık bir artış gösterir (27-32). Ektopik gebeliklerde ise bu artış daha yavaştır. Spontan abortuslarda ise β -hCG seviyesinde ektopik gebeliğe göre çok daha hızlı bir düşüş görülür. Bu düşüş hızlı olduğu zaman ektopik gebelik riskinin %10'un altında olduğu, düşüş yavaş olduğu zaman %90 civarında bir ektopik gebelik riskinden bahsedilebilir (33).

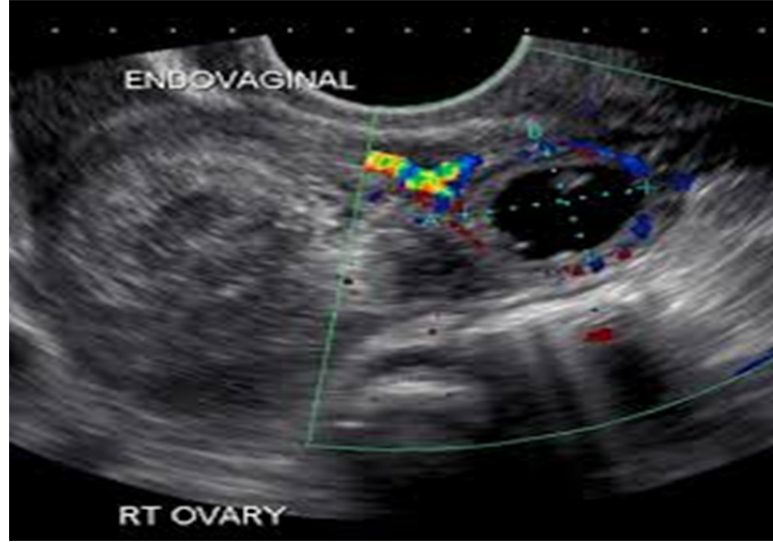
1.3.2 Transvaginal Ultrasonografi

Transvaginal ultrasonografi ile olguların çoğunda intrauterin ve ektrauterin gebelikler birbirinden ayrılabilir (**Şekil 2**). Gestasyonel kese son adet tarihinden 30-35 gün sonra transvaginal ultrasonografi ile görülebilir hale gelir. Son adet tarihinden 30-35 gün sonra kavite içinde gestasyonel kese, 5. haftada yolk sak, altıncı haftada ise fetal kalp atımının görülmesi ile intrauterin gebelik tanısı konulur. β -hCG 5000-6000 IU/L üzerinde olduğu zaman abdominal ultrasonografi ile, 1500-2500 IU/L seviyelerinde olduğu zaman ise transvaginal ultrasonografi ile intrauterin gebelik saptanabilir. β -hCG, bu belirtilen düzeylerde olmasına karşın intrauterin gebelik gözlenemiyorsa o zaman ektopik gebelik akla gelmelidir. Ektopik gebeliklerin bir kısmında endometrium içine olan kanama nedeniyle kanamayı çevreleyen ekojen desiduaya bağlı olarak oluşan pseudosac (yalancı kese) görülebilir ve yanlış tanı konulmasına yol açabilir. İntrauterin gebelik saptanması halinde dahi transvajinal ultrasonografi ile pelvisin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gereklidir, çünkü literatürde intrauterin gebelikte birlikte seyreden ektopik gebelik olgularına rastlanmıştır (5). Ektopik gebelik saptanması halinde izlem tedavisi uygulanabilir ve takiplerde β -hCG seviyesinde düşüş saptanması ve transvaginal ultrasonografide gestasyonel kese çapının azalması spontan rezolüsyon lehine değerlendirilebilir (34).



Şekil 2: Tubal ektopik gebeliğin transvaginal ultrason görüntüsü

Doppler Ultrasonografide, gebeliğin ilk trimesterinde uterin arterdeki dalga formu yüksek rezistanslı ve düşük akım hızlı bir patern gösterir. Ancak ektopik gebelikte plasentanın geliştiği bölgede, peritroblastik akım, yüksek velosite ve düşük akım ile karakterizedir. Doppler incelemesinde plasental perfüzyonu gösteren "ring of fire" paterninin uterus kavitesi dışında görülmesi de ektopik gebelik lehinedir (34). (**Şekil 3**)



Şekil 3:Ektopik gebelikte "ring of fire" bulgusu

1.3.3 Progesteron ölçümü

Ektopik gebeliklerde trofoblastlar daha yavaş proliferer olduklarından dolayı β -hCG daha yavaş bir artış sergiler. Progesteron seviyeleri ise intrauterin gebeliklere göre daha düşük bir seviyededir. Erken dönem gebelikte progesteron seviyesi yeterli düzeyde β -hCG olmasına bağlıdır (35). Ektopik gebeliklerde, β -hCG seviyesi daha düşük olduğundan dolayı progesteron seviyesinin de daha düşük olması beklenen bir durumdur. Erken dönem intrauterin gebeliklerde, progesteron seviyesi 25 ng/ml üzerindedir. 5 ng/mL nin altındaki olguların, non-viable veya intrauterin lokalizasyonda olmadığı kabul edilmektedir (36).

1.3.4 Uterin Küretaj

Uterin küretaj yönteminde amaç, plasental trofoblastların değerlendirilmesi ile nonviable intrauterin gebeliğin ektopik gebelikten ayırt edilmesidir. Transvajinal ultrasonografi ile gebelik kesesi görülmediği, serum β -hCG seviyelerindeki artışın düzensiz olması ve progesteron değerinin 5 ng/mL nin altında olduğu durumda inkomplet abortus ile ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında küretaj işlemi önerilmektedir (36).

1.3.5 Ayırıcı Tanı

Ektopik gebelik, lokalizasyonu ve semptomları nedeniyle diğer hastalıklarla karışabilen ve diğer hastalıkların da ayırıcı tanısında yer alması gereken bir hastalıktır. O nedenle hastalığın tanısına gidilirken diğer olası tüm hastalıklar da akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıya yönelik testler yapılmalıdır.

Pelvik infeksiyonlardan akut salpinjit, tuba-ovaryen abse, pyosalpinks ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bu hastalıklarda infeksiyon belirteçlerinin yüksekliği ve β -hCG'nin negatifliği ile kolaylıkla tanıya gidilebilir (2,4,16)

Spontan abortus da kolaylıkla ektopik gebelikle karıştırılabilir bir durumdur. Vajinal kanama ve abdominal ağrı her iki hastalıkta da en sık görülen semptomlardır. Abortus ağrısı genellikle daha aşağı yerleşimlidir. Tekrarlayan β -hCG ölçümleri ve transvajinal ultrasonografi ile tanıya gidilebilir. Ektopik gebelik ve intrauterin gebeliğin birlikte olabileceği de daima akılda tutulmalıdır (2,4).

Over kistleri de sıklıkla karşılaşılan, gebelikle birlikte gözlenebilen ve ayırıcı tanıda yer alması gereken hastalıklardandır. Genelde tek taraflıdırlar ve korpus luteum kaynaklıdır. Korpus Luteum kaynaklı kistler gebelik haftası ilerledikçe küçülme eğilimindedirler. Over kistlerinin torsiyone olması da akut batın tablosuna yol açar. Bu hastalık tekrarlayan β -hCG, hemogram ve transvajinal ultrasonografi ölçümleri ile değerlendirilebilir (2,4).

Akut apandisit, overyan hiperstimülasyon sendromu, gastrointestinal hastalıklar, renal kolik, piyelonefrit gibi hastalıklar da ektopik gebeliğe benzer

semptomlara yol açabilir. Laboratuvar ve görüntüleme teknikleri ile kolaylıkla bu hastalıkların tanısına gidilebilir.

1.4 Tedavi

Son dönemde tanısal gelişmelere paralel olarak ektopik gebelik artık daha erken dönemde saptanabilmektedir. Yirmi yıl öncesinde rüptür veya tubal abortus nedeniyle başvuran hasta oranı %80 civarında iken, bugün bu oran %20'ye gerilemiştir. Aynı zamanda tedavi seçeneklerine sistemik metotreksat tedavisinin de eklenmesi ve başarılı sonuçlar elde edilmesi ile birlikte radikal cerrahi girişim uygulanan hasta oranı da belirgin ölçüde azalmıştır. Bu gelişmede en önemli pay, tanı yöntemlerinin gelişmesi sayesinde erken dönemde saptanan olgularda başarılı bir şekilde sistemik metotreksat tedavisinin uygulanabiliyor olmasıdır. Ayrıca uygun hastalarda izlem ile de spontan rezolusyon meydana geldiği de saptanmıştır ve tedavi seçenekleri arasında kendisine yer bulmuştur (4).

Tedavi yöntemi seçilirken ilk hedef, maternal mortaliteyi azaltmak olurken, bunu fertilitiyi koruyarak daha sonraki dönemlerde spontan konsepsiyona izin vermek ve tedavi sonrası rehabilitasyon dönemini kısaltmak izlemektedir. Dolayısıyla uygun hastalarda izlem tedavisi ilk seçenek olmalı, bunu sırası ile sistemik metotreksat ve cerrahi tedavi yöntemleri izlemelidir. Fakat cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri arasında seçim yapılmadan önce trofoblastik invazyon derecesi önem arz etmektedir. Dolayısıyla trofoblastik invazyon derecesini değerlendirmek adına sensitivitesi ve spesifitesi yüksek test yöntemleri geliştirilmesi durumunda, tedavi konusunda daha kesin kararlar verilebilecek ve bu da hem mortalite ve morbiditenin hem de maliyetin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

1.4.1 İzlem Tedavisi

Şüphelenilen hatta tanı konulan her ektopik gebelik tedavi gerektirmez. İzlem tedavisinde, klinik semptomların izlemi, β -hCG titre takibi ve ultrasonografik izlem bulunmaktadır. Aslında bu yaklaşım ultrasonografinin yeterli bilgi vermediği ve serum β -hCG seviyelerinin düşük olduğu ektopik gebelik şüphesi olan kadınlarla benzer bir yönetimden ibarettir. Klinik

durumda herhangi bir değişiklik olmayan, şüphelenilen veya bilinen ektopik gebeliği olan olgularda, serum β -hCG hormon seviyeleri gebelik öncesi değerlere düşene kadar izlenebilirler. Genel olarak ektopik gebeliklerin yaklaşık % 25'i azalan β -hCG konsantrasyonu ile beraberdir ve bunların yaklaşık %70'inde medikal veya cerrahi yöntemler olmadan gebeliğin spontan rezolüsyona uğradığı gösterilmiştir (37). Fakat izlem tedavisinin seçiminde en önemli parametre, başlangıç β -hCG seviyesidir. Başlangıç β -hCG düzeyi, 1000 IU/L'den az olan hastalarda spontan rezolüsyon oranının çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38). Bu yaklaşımda uzun dönem sonuçlar, medikal veya cerrahi olarak tedavi edilen olgular ile benzerdir. β -hCG düzeyinde düşüş görölmesine rağmen bazı hastalarda rüptür gelişebilir. Dolayısıyla bu tedavi yönteminin seçileceği hastaların yakından takip edilmesi gereklidir (37,38).

1.4.2 Medikal Tedavi

Tanı yöntemlerinde sağlanan gelişmeler sayesinde erken dönemde saptanan ektopik gebeliklerde, medikal tedavi yüksek başarı oranları ile uygulanabilmektedir. Medikal tedavinin cerrahi tedaviye göre bazı avantajları söz konusudur. Bu avantajları anestezi/cerrahi tedavinin getirebileceği komplikasyonları önlemek, maliyeti azaltmak ve kolay uygulanabilir olmak şeklinde sıralayabiliriz. Başarı oranı ve fertilité üzerine etkisi cerrahi tedavi yapılan olgular ile benzerdir (39).

Medikal tedavi seçeneği olarak en sık kullanılan ajan metotreksattır (MTX) ve hem sistemik hem de lokal olarak uygulanabilmektedir. Metotreksat uzun yıllar trofoblastik hastalıklar için kullanılmıştır ve artık ektopik gebelik tedavisinde cerrahi tedaviye alternatif yöntemler arasında ilk sıradadır. MTX ilk kez 1968 yılında abdominal gebeliğin sonlandırılması için başarı ile kullanılmıştır. MTX bir folik asit antagonistidir ve folik asidin tetrahidrofolata dönüşümünde yer alan dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini engellemek sureti ile etki gösterir (39).

Metotreksat tedavisinin başarısını önceden tahmin edebilecek ultrasonografik ve biyokimyasal prognostik belirteçler tanımlanmıştır. Bu olgular genellikle řu özellikleri taşırlar;

Mutlak Gerekenler ;

- Hemodinamik stabilite
- Akut intraabdominal kanama bulgusunun olmaması
- Gerekli yakın takibin olması
- MTX tedavisine kontrendikasyon olmaması (emzirme, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, immunsuprese hastalıklar, aktif pulmoner hastalık, pansitopeni)

Tercih Edilenler ;

- Asemptomatik olgular
- Serum β -hCG konsantrasyonunun < 10000 IU/L olması
- Fetal kalp aktivitesinin olmaması
- Ektopik gestasyonel kesenin < 4 cm olması

Bu belirteçlerden serum β -hCG konsantrasyonunun 10000 IU/L'den fazla olması veya fetal kalp aktivitesinin olması medikal tedavi için kontrendike değildir; ama başarısızlık ve tubal rüptür riski artmaktadır (39-41). Ultrasonografide intraperitoneal sıvının erken rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin %40'ında görüldüğü ve varlığının veya yokluğunun medikal tedavinin başarısını öngörmeye yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (41).

Metrotreksat tedavisinde çoklu veya tek doz sistemik tedavi seçenekleri ve lokal tedavi seçeneği mevcuttur. Tek ve çoklu doz tedavileri ile elde edilen başarı oranlarının birbirine yakın olması, yan etkileri ve maliyeti azaltarak, hasta uyumu açısından da tek doz tedavinin daha kolay olması nedeniyle, genellikle tek doz tedavisi kullanılmaktadır. Tam remisyon genellikle 2-3 hafta sürmektedir fakat bazen 6-8 haftayı da bulabilir. β -hCG değerleri 5 IU/L altına inene kadar haftalık takibe devam edilir (39,41).

Tek doz MTX protokolü, yan etkileri önemli ölçüde azaltmıştır. Bu protokolün uygulanması ile hastaların büyük bir kısmında (%85), serum β -hCG konsantrasyonu bir ve dördüncü gün arası biraz yükselebilir. Bu gözlem tamamen normaldir ve tedavinin başarısız olduğunu göstermez. Dördüncü ve yedinci gün arası serum β -hCG konsantrasyonunda %15'lik bir düşüş olursa tek doz MTX tedavisi yeterlidir. Daha sonra, β -hCG değerleri 5 IU/L altına inene kadar haftalık takibe devam edilir. Ancak, yedinci günden

sonra serum β -hCG konsantrasyonundaki herhangi bir artış veya 7. günde %15'ten daha az düşüş varsa, tedavi protokolü tekrarlanır (**Tablo 3**).

Çoklu doz MTX protokolünde, Metotreksat ve Leukovorin enjeksiyonları serum β -hCG hormon değerleri, başlangıç β -hCG değerinin % 15'i kadar azalincaya kadar en fazla dört doz olacak şekilde iki gün arayla yapılabilir. Daha sonra β -hCG değerleri 5 IU/L altına inene kadar haftalık takibe devam edilir. β -hCG konsantrasyonunda düşme gerçekleşmezse aynı tedavi rejimi kullanılarak ek tedaviler verilebilir (**Tablo 4**).

Lokal MTX protokolü, tek doz 50 mgr metotreksat enjeksiyonundan ibarettir. Genellikle ultrasonografi veya laparoskopi eşliğinde transservikal tubal kanülasyon veya direkt enjeksiyonla MTX dozu ektopik gebelik kesesinin içine verilir. Lokal tedavinin sistemik tedaviye üstünlüğü implantasyon yerinde ilaç konsantrasyonunun daha fazla ve sistemik yan etkisinin daha az olmasıdır (39).

GÜN	TEST	TEDAVİ
0	β -hCG, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri	D/C Rh(-) ise Rhogam
1	β -hCG	MTX 50 mg/m ² IM
4	β -hCG	
7	β -hCG	4 ve 7. günler arasındaki düşüş %15'ten az ise 50 mg/m ² IM MTX dozu tekrarlanır

Tablo 3 : Tek doz metotreksat protokolü

GÜN	TEST	TEDAVİ
0	β -hCG, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri	D/C Rh(-) ise Rhogam
1	β -hCG	MTX 1 mg/kg IM
2		Leucovorin 0.1 mg/kg
3		MTX 1 mg/kg IM
4		Leucovorin 0.1 mg/kg
5		MTX 1 mg/kg IM
6		Leucovorin 0.1 mg/kg
7	β -hCG	MTX 1 mg/kg IM

Tablo 4: Çoklu doz metotreksat protokolü

Metotreksat tedavisi sonrasında sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte pelvik ağrı artar. Muhtemel sebepler arasında tubal abortus ve hematoma bağlı peritubal gerilim olabilir. Ağrı dışında stomatit, bulantı, kusma, ishal geçici saç dökülmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, pnömonitis gibi yan etkiler görülebilir (39,41)

1.4.3 Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi en sık kullanılan yöntem olup, sıklıkla uygulanan yöntem total salpinjektomidir. Cerrahi yöntem seçiminde hastanın hemodinamisi, fertilité isteği, ektopik gebeliğin yerleşim yeri, büyüklüğü ve rüptüre olup olmaması, cerrahın deneyimi ve teknik olanakların durumu belirleyici olur. Cerrahi tedavide konservatif ve radikal yaklaşımlar sözkonusudur. Radikal yaklaşımda uygulanan prosedürler; total salpinjektomi veya salpingo-ooferektomi iken, tuba koruyucu cerrahi olan konservatif yaklaşımda uygulanan prosedürler; salpingostomi, salpingotomi, segmental rezeksiyon ve anastomoz, tubal milking şeklinde sıralanabilir. Konservatif yaklaşımlar

erken tanı ve mikrocerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ile beraber postoperatif morbiditeyi azaltmış ve reproduktif fizyolojinin korunmasını sağlamıştır. Konservatif cerrahi sonuçları ile radikal cerrahi sonuçları karşılaştırıldığında, intrauterin gebelik hızında ve ektopik gebelik rekürrensinde fark olmadığı tespit edilmiştir (2,5,41).

Cerrahi tedavide hemodinamisi stabil olmayan masif kanamalı olgularda laparotomi uygulanmalıdır. Laparoskopik teknik, hemodinamisi stabil olgularda tercih edilmektedir. Tekrarlayan ektopik gebelik ve intrauterin gebelik sıklığı birbirine yakın olmasına karşın L/S daha ucuz ve iyileşme süreci daha kısa olan cerrahi tedavi şeklidir. İleride gebelik isteyen kadınlar arasında tubal bütünlük oranı, intrauterin gebelik ve tekrarlayan ektopik gebelik oranları laparoskopi ve laparotomi sonrası benzerdir (2,5,41).

1.4.3.1 Salpingostomi: Fertilité potansiyelinin korunacağı ve rüptüre olmamış ektopik gebelikte en çok tercih edilen yöntemdir. Tubanın şişmiş segmentine doğru antimezenterik duvar boyunca, lümen içine girecek şekilde lineer insizyon yapılır. Gebelik materyali lümeden çıkarılır. Kanama kontrolü ardından fallop tüpü sekonder iyileşmeye bırakılır (40,41).

1.4.3.2 Salpinjektomi: Fallop tüpünün rezeksiyonudur. Endikasyonları; fertilitésini tamamlamış hasta, fallop tüpünde tekrarlayan ektopik gebelik, kontrol edilemeyen kanama ve yaygın tubal hasar varlığıdır (40,41).

1.4.3.3 Salpingotomi: Ampullar tubal gebelik için önerilen cerrahi yöntemdir. Salpingostomiye benzerlik göstermekle birlikte açılan lineer insizyon suture edilerek kapatılır (40,41).

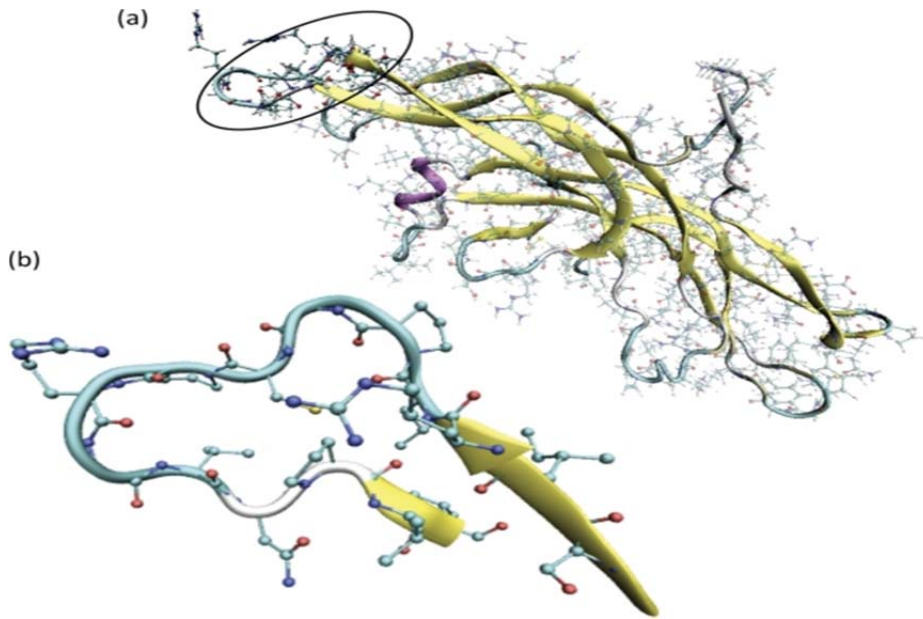
1.4.3.4 Segmental Rezeksiyon ve Anastomoz: İsthmus yerleşimli tubal gebeliklerde tercih edilen yöntemdir. Fallop tüpünün isthmus kısmının lümeni ampullar kısma göre daha dar olması sebebiyle salpingotomiden zarar görme ihtimali ve postoperatif tıkanma riski daha fazladır. Hasar gören segment çıkarılarak anastomoz sağlanır (40,41).

1.4.3.5 Tubal Milking: Bu yöntemde ampullar yerleşimli gebelik fimbrial uçtan bastırılarak dışarı çıkarılır. Yüksek oranda persistans ve

tekrarlayan ektopik gebeliğe neden olduğundan, günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir (40,41).

2. β -hCG

hCG; LH, FSH ve TSH'ı da içeren glikoprotein hormon (GPH) ailesine dahildir (**Şekil 4**). Tüm GPH'lar alfa-subunit ve beta subunit içeren heterodimerlerdir. Doksaniki aminoasit içeren alfa-subunit tüm GPH'larda aynıdır. Beta-subunit hormonun biyolojik aktivite gösteren kısmıdır ve hCG ile LH arasında %80 olmak üzere değişik derecelerde homoloji gösterebilir. LH-B 121 aminoasit içerirken β -hCG 145 aminoasit içerir, aradaki farka neden olan bu 24 aminoasitlik fazlalık C-terminal peptid (CTP) olarak adlandırılır (42). hCG kütlesinin üçte biri, altısı beta-hCG'ye ikisi alfa-hCG'ye bağlı 8 adet karbonhidrat parçadan oluşur. hCG 'daki N-linked karbonhidrat zincirler Asn52 Asn78'e bağlıyken β -hCG'dekiler Asn13 ve Asn30'a bağlıdır. Dört O-linked oligosaccharide hCG-betanın CTP'sindeki Ser121, Ser127, Ser132 ve Ser 138'e bağlıdır (43-45).



Şekil 4: Kristalize hCG'nin yapısı, işaretli bölge beta altünite (a), beta altünite (büyütülmüş) (b)

CTP üzerinde tip 2 o-core oligosakkaridler bulunur (46). Buna hiperglikolize hCG (hCGh) denir ve erken gebeliğin major formudur (47). Erken gebelikte fazlaca bulunan sitotrofoblastlarca üretilir, bundan farklı

olarak geç gebelikte fazlaca olan sinsityotrofoblastlar normal glikolize hCG üretirler (48).

hCG, aktivitesini, LH/HCG reseptörü üzerinden gösterir, major fonksiyonu erken gebelik esnasında korpus luteumun progesteron üretimini sağlamasıdır. Bir çok diğer doku da LH/hCG reseptörü ifade eder. Uterus vaskülatüründe bulunması, hCG'nin bu dokuda önemli bir fizyolojik fonksiyonu olduğunu gösterir (49).

hCG, erken gebelikte sinsityotrofoblastlarca üretilir (48). Bu hücreler invaziv özellikler gösterdiklerinden hCGh aynı zamanda invaziv trofoblastik antijen (ITA) olarak da adlandırılır (50). Bununla beraber LH/hCG reseptörü dışında tanımlanmış başka reseptör ve invaziv fonksiyonla ilgili kanıt yoktur.

β -hCG, hCG aktivitesi göstermez ve birçok çalışmada bu hormonun proliferasyonu stimüle edici aktivitesi bildirilmiştir. Mesane kanser hücrelerinin büyümesini artırır ve β -hCG antikoru bu etkiyi ortadan kaldırır (51-52). Rat meme kanseri hücrelerinde β -hCG'nin apoptozu indüklediği gösterilmiştir (53) ve β -hCG ekspresyonunun antisense messenger RNA ile baskılanması hücre proliferasyonunun suprese eder ve koryokarsinoma hücrelerinde apoptozu indükler (54). Bununla beraber bu aktiviteye aracı olan mekanizma bulunamamışsa da strüktürel benzerlikten yola çıkılarak, β -hCG'nin transforming growth factor (TGF), platelet-derived growth factor (PDGF) ve nerve growth factor 'ün büyümeyi inhibe edici etkileriyle etkileştiği öne sürülmüştür (55). hCG (GPH) da hCG aktivitesi göstermez ama desidua hücrelerinde prolaktin üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (56-57).

Endometrial hücreler hCG'nin subünitlere ayrışmasını indükler ve progesteronla beraber, salınan hCG, bu hücrelerin desidualizasyonunu sağlar (58). hCG'nin sirkülasyondan temizlenmesi hem gebelik sonrası hem de pürifiye hCG injeksiyonu sonrası araştırılmıştır. Enjekte edilen hCG nin yarıömrü bifaziktir; hızlı faz 5–6 saatlik yarıömüre sahipken daha yavaş olan faz 24-33 saattir (59-60). Abortus ve term doğumlar sonrası benzer yarılanma ömürleri saptanmıştır ancak klirens en iyi şekilde ortalama yarı ömürlerin 3.6, 18 ve 53 saat olduğu trifazik modelle tanımlanmıştır (61).

İnsanlara enjekte edilen pürifiye β -hCG'nin yarıömrü hCG'den kısa olacak şekilde 0.7 ve 19 saattir (62). Bununla beraber term gebelik veya abortus sonrası, β -hCG, hCG'den daha yavaş biçimde temizlenir ve yarı ömrü 1, 23 ve 194 saattir. Böylece β -hCG'nin, total hCG deki immunoreaktivite oranı termde 0.8%'den 3 hafta sonra 27%'e çıkar. hCG'nin yarıömrü, β -hCG'den azdır ve term gebelik sonrası yarıömürleri 0.6, 6 ve 22 saat olarak gözlenmiştir (61). Bu yarı ömürler pürifiye hCG injeksiyonu sonrası gözlenenlerden daha fazladır, örneğin 0.1–0.22 ve 1.2–1.3 saat (62,63). Doğal ve pürifiye olanlar arasında gözlenen bu yarıömür farklılıkları, pürifiye formların pürifikasyon esnasında parsiyel denatüre olmaları ve bunun sonucu olarak hızlıca metabolize edilmelerindedir. Endojen serbest ünitlerin yavaş metabolize olmaları glikolizasyon farklılıklarından da olabilir. Sirkülasyondaki hCG'nin çoğu karaciğer tarafından metabolize edilir, yaklaşık %20 si böbreklerce atılır (64). Atılım esnasında hCG'nin major kısmı subunitlere parçalanır ve β -hCGcf (=core fragment) oluşur (64,65). İdrarda β -hCGcf oranı erken gebelikte düşüktür ve gebeliğin beşinci haftasında hCG'yi aşmaya başlar. İkinci trimesterde idrada immunraeaktif hCG'nin çoğu yani yaklaşık %80'i β -hCGcf dir (108). Gebelik esnasında plazmada da β -hCGcf bulunabilir ama konsantrasyonu hCG'nin yaklaşık % 0.01'idir (64,66,67). Üriner hCG, hCG-beta veya rekombinant hCG injeksiyonu sonrası β -hCGcf idrarda detekte edilebilir (64) ama pik konsantrasyonu hCG'nin idrar pikinden 6 hafta sonra oluşur (68). β -hCGcf ayrıca hipofizde (69) ve folliküler sıvıda ve trofoblast kültürlerinde de bulunabilir (70). Plasentada bir miktar β -hCGcf bulunur (71). Sonuç olarak idradaki β -hCGcf'nin bir kısmı bu dokulardaki metabolizma sonucu oluşsa da, β -hCGcf'nin metabolik klirens hızı ile ilgili çalışmalar %99'unun renal ekskresyon esnasında böbrekte oluştuğunu gösterir (72) .

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Mayıs 2008 – Mayıs 2013 tarihleri arasında tubal ektopik gebelikli olgularda trofoblastik invazyon derecesini saptamada β -HCG'nin rolünü araştırmak amacı ile yürütülmüştür.

Hastaların ayrıntılı anamnez, özgeçmiş, geçirilmiş operasyon varlığı, sistemik hastalıklar, kullanmakta olduğu ilaçlar ve önceki gebeliklerine ait bilgiler elde edilmiştir. Ayrıntılı bir fizik muayeneden sonra tüm hastalar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji uzman doktorları tarafından transvaginal ultrasonografi ile görüntülenerek, serum β -hCG sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Komite'den 48/28.01.2014 sayılı onayına dayalı yürütülmüştür.

Çalışmaya β -hCG ve transvaginal ultrasonografi ile ektopik gebelik olduğu kanıtlanan, toplamda 20 hasta dahil edilmiştir. Transvaginal Ultrasonografi'de kese lokalizasyonu, kese çapı, fetal kalp atımının var olup olmadığı, batında serbest sıvı varlığı incelenmiş ve kaydedilmiştir. Metotreksat tedavisine yanıt veren hastalar çalışmaya dahil edilmemiş cerrahi yöntemle ektopik gebeliği sonlandırılan tubal ektopik gebelikler çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan başvuru anında ve operasyondan hemen önce kan örnekleri alınmıştır. Hastalara uygulanan cerrahi tedavi kaydedilmiştir. Elde edilen cerrahi materyallerin tamamı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarında aynı uzman tarafından incelenmiş ve evrenlenmiştir.

Akut batın tablosu ile gelen hastalar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 14.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapmaları verildi. Değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkisini

değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 20 hastanın ortalama yaş 33.10 (± 4.61), gravida 1.95 (± 1.27), parite 0.40 (± 0.68), abortus 0.40 (± 0.68), ektopik gebelik öyküsü 0.25 (± 0.55), canlı doğum 0.40(± 0.68) olarak bulunmuştur (**Tablo 5**).

Obstetrik Özellik	Ortalama (\pm)
Yaş	33.10 (± 4.61)
Gravida	1.95 (± 1.27)
Parite	0.40 (± 0.68)
Abortus	0.40 (± 0.68)
Canlı Doğum	0.40(± 0.68)

Tablo 5: Hastaların obstetrik özellikleri

Hastaların özgeçmişlerine baktığımızda, tubal cerrahi dışında bir batin cerrahisi geçiren hasta sayısının 6 (%30), tubal cerrahi geçiren hasta sayısının 4 (%20), pelvik inflamatuvar hastalık geçiren hasta sayısının 0 (%0), sigara kullanımı olan hasta sayısının ise 4 (%20) olduğu saptanmıştır (**Tablo 6**).

Risk Faktörü	Sayı (%)
Batin Cerrahisi	6 (%30)
Tubal Cerrahi	4 (%20)
Pelvik inflamatuvar hastalık	0 (%0)
Sigara	4 (%20)
Ektopik gebelik öyküsü	4 (%20)

Tablo 6: Risk faktörlerine göre hasta dağılımı

Transvaginal ultrasonografi ile batında sıvı saptanan hasta sayısı 13 (%65) olarak saptanırken geri kalan 7 hastada batında serbest sıvı saptanmamıştır. Hastaların 9'unda (%45) kese, sol tubal bölgede lokalize iken, geri kalan 11 (%55) hastada sağ tubal bölgede lokalize olarak saptanmıştır. Gestasyonel kesenin lokalizasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Üç (%15) hastada fetal kalp atımı saptanırken geri kalan 17 (%85) hastada fetal kalp atımı saptanmamıştır (**Tablo 7**).

Transvaginal Ultrasonografi Bulguları	Değer
Serbest sıvı pozitif	13 (%65)
Sol tubal yerleşim	9 (%45)
Sağ tubal yerleşim	11 (%55)
Fetal kalp atımı (+)	3 (%15)

Tablo 7: Transvaginal Ultrasonografi bulguları

Hastaların operasyon öncesinde bakılan β -hCG değerleri minimum 687 IU/L, maksimum 16570 IU/L, ortalama 7039 (\pm 5894) IU/L olarak saptanmıştır. Transvaginal Ultrasonografi ile ölçülen gestasyonel kese çapının ortalama değeri 31.03 mm (\pm 14.73) olarak hesaplanmıştır (**Tablo 8**).

Bulgu	Değer
Gestasyonel kese çapı	31.03 mm (\pm 14.73)
β-hCG	7039 (\pm 5894) IU/L

Tablo 8: Başvuru anında bakılan ortalama gestasyonel kese çapı ve β -hCG değerleri (**Tablo 8**).

3 hastada (%15) bilateral salpinjektomi uygulanırken geri kalan 17 hastada (%85) tek taraflı salpinjektomi uygulanmıştır.

8 hastada Evre 1 invazyon, 9 hastada Evre 2 invazyon, 3 hastada Evre 3 invazyon saptanmıştır (**Şekil 5**).

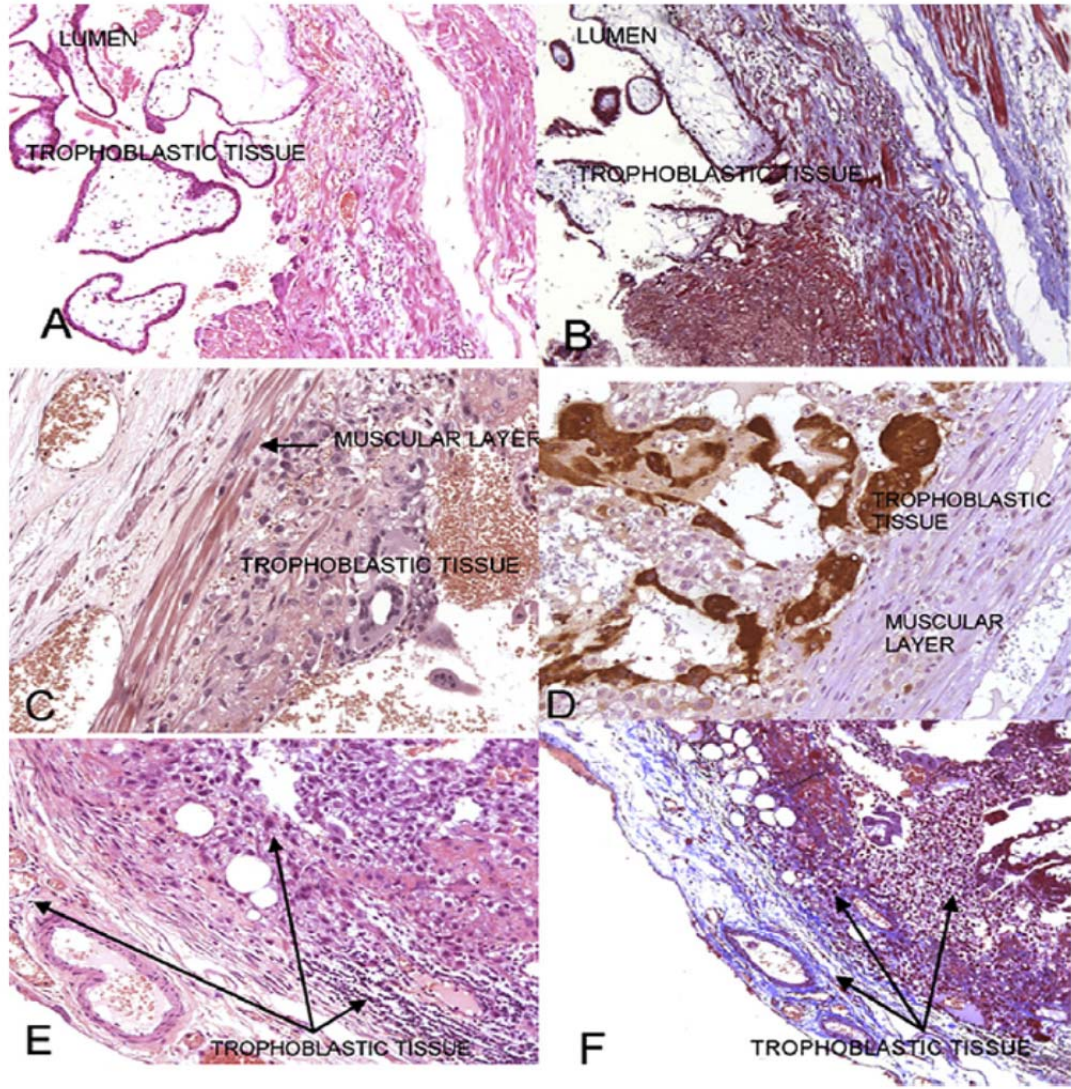
Gestasyonel kesenin trofoblastik invazyon derecesinin β -hCG değeri ile ilişkisinin olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir ve iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (**Tablo 9**).

			invazyon	hCG
Spearman's rho	invazyon	Correlation Coefficient	1,000	0,879(**)
		Sig. (2-tailed)	.	
	N	20	20	
	hCG	Correlation Coefficient	0,879(**)	1,000
Sig. (2-tailed)				
N		20	20	

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tablo 9 : Trofoblastik invazyon derecesi ile β -hCG değeri arasındaki korelasyon ilişkisi (β -hCG değerleri ile trofoblastik invazyon derecesi arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Yapılan incelemede β -hCG seviyesindeki artışın trofoblastik invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.01$) ve pozitif yönlü (0.879) korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu test sonucunda trofoblastik invazyon artışı ile β -hCG artışının birbiri ile ilişkili olduğu saptanmıştır).

β -hCG seviyesi ile yaş , sigara, batın içi serbest sıvı miktarı ve gestasyonel kese çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.7$, 0.1, 0.4 ve 0.2)



Şekil 5: Trofoblastik İnvazyon Evrelemesi. Evre 1: tubal mukoza ile sınırlı trofoblastik invazyon, Evre 2; musküler tabakaya kadar uzanan trofoblastik invazyon, Evre 3; rüptür olmaksızın komplet tubal infiltrasyon. Tubal ektopik gebelik sonrasında fallop tüplerinin histopatolojik görüntüsü. Görüntüler ışık mikroskopisi ile elde edilmiştir. (A) Tubal mukozaya sınırlı trofoblastik invazyon, Hematoksilen - Eozin, 100X (B) Tubal mukozaya sınırlı trofoblastik invazyon, Masson, 100X (C) Musküler tabaka ile sınırlı trofoblastik invazyon, Hematoksilen – Eozin, 200X (D) Musküler tabaka ile sınırlı trofoblastik invazyon hPL, 200X (E) Komplet tubal infiltrasyon, Hematoksilen-Eozin, 200X (F) Komplet tubal infiltrasyon, Hematoksilen-Eozin, 100X

TARTIŞMA

Ektopik gebelik, embriyonik kesenin, uterin kavite dışında herhangi bir yerde implante olması ve proliferasyon göstermesi olarak adlandırılmıştır. Embriyonik kesenin en sık implante olduğu ekstrauterin bölgeler fallop tüpleri, istmus, interstisyel (kornual), abdominal, ovaryen ve servikal olarak sıralanabilir. Embriyonik kesenin en sık implante olduğu bölge olan tubaların arteriyel beslenmesi gelişmiştir ve bu bölgede implante olan gebelik kesesi, fallop tüpünü rüptüre edebilir ve bu da önemli bir jinekolojik acil tabloya neden olabilir. Çeşitli semptomlarla başvuran ve ektopik gebelik olduğu saptanan olgularda seçilecek olan tedavi yöntemi; mortalite, morbidite ve rekürrens üzerinde etkili olmaktadır. Hemodinamik olarak stabil hastalarda ilk seçenek, genellikle konservatif yöntemlerdir. Fakat fallop tüplerine olan invazyon derecesinin fazla olması durumunda konservatif yöntem ile tam bir eliminasyon sağlanamamakta ve bu da rekürrense neden olabilmektedir. Bu nedenle seçilecek tedavi yönteminin belirlenmesi tedavide en önemli basamaktır. Trofoblastik invazyon derecesinin fazla olduğu bireylerde, konservatif tedavi yerine ilk olarak cerrahi tedaviye yönelmek, mortalite ve morbidite oranını azaltabileceği gibi, invazyon derecesinin düşük olduğu bireylerde cerrahi seçenek yerine konservatif yöntemlerin kullanılması tedavi maliyetlerinin ve morbiditenin azaltılmasını sağlayabilir. (75-76).

Ektopik gebelik tedavisinde kullanılabilecek tedavi yöntemleri izlem, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak sıralanabilir. İzlem tedavisi sonucunda hastaların %70'inde gebelik spontan rezolusyona uğrar. Tekrarlayan ektopik gebelik oranı ve sonraki fertilit e açısından cerrahi yöntem ile medikal ve izlem yöntemleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda izlem tedavisi sonrasında tubal açıklık oranı %56 olarak saptanmıştır ve sonraki yıllarda fertilit e açısından medikal ve cerrahi tedaviler ile karşılaştırıldığında önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır (1,36,77).

Ektopik gebelik kadın hastalıkları ve doğum acilinin en önemli hastalıklarından birisidir. G r lme sıklığında son yıllarda giderek bir artış

olması, morbidite ve mortalite riski nedeniyle bu konuyu daha da önemli bir hale getirmektedir. Ektopik gebeliğin nedenleri tam olarak bilinmese de ektopik gebeliğe neden olan risk faktörleri iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Dolayısıyla üreme çağında karın ağrısı ile başvuran hastalarda ektopik gebelik mutlaka akla gelmeli ve ekarte edilmelidir. Ektopik gebelik olan ve acil servise karın ağrısı ile başvuran hastaların anamnezinde karın ağrısı, lekelenme tarzında vajinal kanama olabilir. Ayrıca hastaların kliniği intraabdominal kanama nedeniyle hemorajik şoka kadar ilerleyebilir. Kliniğin bu derece ağır olmadığı olgularda, hastalar takip edilebilir ve konservatif tedavi yöntemleri uygulanabilir. Kliniğin ağır olmadığı, cerrahi tedavi seçeneğinin ertelenebileceği hastalarda medikal tedavi ile spontan rezölüsyon oranının %80 oranında olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (78-79).

Ektopik gebelik saptanan olgularda daha sonra yapılan takiplerde konservatif ve cerrahi tedavi yöntemleri seçilen hastalar tedavi sonrasında tekrar ektopik gebelik geçirme açısından incelenmiş ve yapılan çalışmalarda ektopik gebelik meydana gelmesi açısından konservatif ve cerrahi tedavi seçeneklerinin belirgin bir fark taşımadıkları saptanmıştır.(80) Fakat cerrahi yöntem ile fallop tüplerinin en az bir tanesine müdahale edileceği için fertilitite açısından bir morbidite doğuracağı açıktır. Ayrıca ektopik gebelik geçiren bireylerde diğer tarafta yeni bir ektopik gelişme riskinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulursa ilerleyen dönemde belki de infertiliteye neden olabilecek gereksiz bir cerrahi müdahaleden kaçınmak hasta açısından ve maliyetleri azaltmak açısından faydalı olacaktır. (81)

Ektopik gebelik maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisi olduğu için önemli bir toplum sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. ABD’de tüm gebeliğe bağlı ölümlerin %9-13’ünden sorumludur (73). İngiltere’de ise maternal ölümlerin %25’inden sorumlu tutulmaktadır (74). Ektopik gebelik insidansında son yıllarda görülen artış, risk faktörlerinin artışı ve tanı yöntemlerinin gelişmesine bağlanmıştır (75-80).

Trofoblastik dokunun, tubal duvara implante olması ile silier epiteliumun veya duvardaki kas yapılarının değişikliğe uğraması sonucu, oviduktal fonksiyonda bozukluk meydana gelebilir. Bu nedenle yeni ektopik gebelik gelişme riskinde artış meydana gelir (82). Tubal fonksiyonda meydana gelen bozukluğun trofoblastın tubal duvara invazyon derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (83). Tubal duvara invazyon derecesini tahmin etmek için güvenle kullanılan herhangi bir kriter halen mevcut değildir. Bu amaçla VEGF (Vascular endothelial growth factor) ve β -hCG'nin faydalı bilgiler sunabileceği ileri sürülmüştür (84,85).

Tubal invazyon derecesini ve dolayısıyla morfolojik ve fonksiyonel hasar hakkında bilgi veren faktörlerin olması sayesinde, ektopik gebeliğin fallop tüplerini ne derecede etkilediği tahmin edilebilir ve fertilitenin korunmasını isteyen hastalarda, daha az agresif bir tedavi yaklaşımı belirlenerek reproduktif prognoz iyileştirilebilir. Bugüne kadar tubal duvara trofoblastik invazyon derecesi hakkında bilgi sağlayabilecek belirteçler olarak transvaginal ultrasonografi (kalp atımı olan bir embriyo varlığı, ektopik kitle varlığı, douglas boşluğunda serbest sıvı varlığı), serum VEGF ve kullanılmıştır (84,85). Bu belirteçlerden transvaginal ultrasonografide kalp atımının saptanması ve β -hCG'nin birlikte değerlendirilmesi halinde trofoblastik invazyonun derecesi hakkında bilgi sahibi olunabildiği, daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (84). Trofoblastik dokunun derinliği arttıkça uygulanacak olan konservatif tedavi yönteminin etkinliği azalacaktır ve trofoblastik dokunun, tam olarak tubal duvardan ayrıştırılması zor hale gelecek ve rekürrens görülebilecektir.

β -hCG gebeliğin erken dönemlerinde sinsityotrofolastlar tarafından salgılanır. Trofoblastlar, invaziv özellik gösteren hücrelerdir. Bu yüzden β -hCG aynı zamanda invaziv trofoblastik antijen olarak da adlandırılmaktadır. Erken dönem gebelikte, sinsityotrofolastlarca üretilen β -hCG'nin invazyon derecesi arttıkça artış göstereceği ileri sürülmüştür. Fallop tüplerine gerçekleşen trofoblastik invazyon derecesi, patolojik olarak 3 evrede tanımlanmıştır. Evre 1: tubal mukoza ile sınırlı trofoblastik invazyon; evre 2: musküler tabakaya kadar uzanan trofoblastik invazyon ve evre 3: rüptür olmaksızın komplet tubal infiltrasyon, olarak sınıflandırılmıştır. İnfiltrasyon

seviyesi arttıkça β -hCG seviyesinde artış meydana geleceği daha önceki çalışmalarda da ileri sürülmüştür fakat bu 3 ayrı patolojik evrenin birbirinden ayırt edilmesinde β -hCG seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gösterip göstermediği önem arz etmektedir (85). Bu çalışmada, trofoblastik invazyon derecesi ile serum β -hCG değerinin korelasyon gösterip göstermediği araştırıldı.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) iyi bilinen bir anjiyogenik faktördür ve anjiyogenezde rol aldığı için gebelikte de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. VEGF'nin vasküler büyüme, remodelling, endometrium, desidua ve trofoblasta permabilite ve embriyonun vasküler gelişiminde majör modülatör olduğu bilinmektedir (86-92). VEGF'nin ektopik gebelikte artış gösterdiği ileri sürülmüştür. Son dönemde yapılan bir çalışmada VEGF'nin ektopik gebelikte artış gösterdiği, bu artışın β -hCG ile korelasyon gösterdiği ve trofoblastik invazyon derecesini tahmin etmede başarılı bir marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bahsedilen çalışmada VEGF'nin evre 1'i evre 2'den ayırmada %100 sensitivite, %90 spesifiteye, evre 2'yi evre 3'ten ayırmada %81 sensitivite %88.8 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı değerler β -hCG için sırasıyla %88.9 ve %80, %72.7 ve %88.9 olarak saptanmıştır. VEGF'nin trofoblastik invazyonu ayırt etmede β -hCG'ye göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (87).

Ektopik gebelik risk faktörleri iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Hasta popülasyonunu risk faktörlerine göre değerlendirdiğimizde, hastaların %50'sinde (10 hastada) batın cerrahisi öyküsü olduğu, bunun 4'ünü tubal cerrahi geçiren hastaların oluşturduğu saptanmıştır. Pelvik inflamatuvar hastalık geçiren hasta sayısı 0 olarak saptanırken, sigara kullanımı hastaların %20'sinde (4) saptanmıştır. Herhangi bir risk faktörü olmayan hasta sayısı 10 (%50) olarak saptanmıştır. 3 hastada bir kez ve 1 hastada da iki kez olmak üzere toplamda 4 hastada (%20) tekrarlayan ektopik gebelik saptanmıştır.

Transvaginal Ultrasonografi ile tüm hastaların kese lokalizasyonları incelenmiştir ve 9 hastada sol, 11 hastada sağ tubal yerleşimli kese olduğu saptanmıştır. Gestasyonel kese çapı da ölçülmüş ve ortalama 31.03 mm olarak saptanmıştır. β -hCG değeri ile gestasyonel kese çapı arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p < 0.05$). Dolayısıyla da sadece β -hCG pozitifliği ve kese çapı değerlendirilerek, tubal gebelikte trofoblastik invazyon derecesi hakkında ve tedavi seçeneği ile ilgili yorum yapılmaması gerektiği sonucuna varılabilir.

Bizim çalışmamızda, patolojik incelemede evre 2 olan hastaların hastaneye başvuru anında alınan kan örneklerinde bakılan β -hCG değerinin 3000'in üzerinde olduğu, evre 3 olduğu saptanan hastaların da β -hCG değerinin 13000'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada cut-off β -hCG değeri 3000 alındığında evre 1 hastaların ayırt edilmesinde sensitivitenin %100, cut-off değer 13000 alındığında evre 3 olan olguların ayırt edilmesinde sensitivitenin %100'e ulaşılacağı gösterilmiştir. Yukarıda da belirtildiği üzere VEGF ve β -hCG'nin ektopik gebelik invazyonu ile ilişkisinin araştırıldığı Cabar ve ark yapmış oldukları çalışmada, β -hCG'nin Evre 1'in Evre 2'den ayırımında %88.9, Evre 2'nin Evre 3'den ayırımında %72.7 sensitivite gösterdiği belirtilmiştir. Bahsedilen sensitivite değerlerinin ölçümünde β -hCG'nin cut-off değeri sırasıyla 2590 IU/L ve 10827 IU/L olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu değerler biraz daha yüksek olarak hesaplanmıştır ve sensitivite her iki ayırım için de %100 oranında hesaplanmıştır.

İnvazyonun daha fazla olduğu olgularda batındaki serbest sıvı miktarının daha yüksek olması beklenmektedir. Çalışmamızda evre 1 olan 8 hastanın 4'ünde (%50) transvaginal ultrasonografi değerlendirmesinde batında serbest sıvı saptanırken 4 hastada ise batında serbest sıvı saptanmamıştır. Yine, 13 hastada batında serbest sıvı saptanırken bu hastaların sadece 3 tanesinin (%23) evre 3 olduğu saptanmıştır. Bu bulgu akut batın ile başvuran ve sonrasında yapılan incelemelerde β -hCG pozitif saptanması halinde transvaginal ultrasonografide serbest sıvı saptanan tüm olguların evre 3 veya rüptüre ektopik gebelik olarak adlandırılmayacağı, hatta bazı olguların patolojik evrelemede evre 1 olarak bile tanımlanabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda β -hCG değerine bakılarak evre 1-evre 2 ayırımında cut-off değer olan 3000 IU/L'nin altında olduğu

olgularda, hemen cerrahi tedavinin seşilmemesi, bunun yerine konservatif tedavi yöntemlerinin kullanılabileceği düşünülebilir.

Üç olguda fetal kalp atımı pozitif saptanmıştır. Yapılan korelasyon analizinde fetal kalp atımı ile trofoblastik invazyon evresinin istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmıştır. Fakat bu üç olgunun da evre 2 ve evre 3 olduğu saptanmıştır.

SONUÇ

Ektopik gebelik embriyonik kesenin uterin kavite dışında herhangi bir bölgede implante olması ve gelişim göstermesi ile seyreden bir hastalıktır. En sık tubal bölgede gözlenmektedir. Ektopik gebelik sadece karın ağrısı ile kendisini gösterebileceği gibi ilerlemiş olgularda hayatı tehdit edebilecek akut batın tablosu ile de karakterize olabilir. Dolayısıyla karın ağrısı ile başvuran hastalarda ektopik gebelik, akılda tutulması ve ekarte edilmesi gereken bir durumdur. Hasta rahim içi araç veya diğer korunma yöntemlerini kullanıyor olsa bile ektopik gebeliğin yine de akılda bulundurulması gerekmektedir. Hatta intrauterin gebelik saptanan bazı olgularda bile ektopik gebelik de gözlenebildiği göz önüne alınırsa, karın ağrısı ile başvuran tüm hastalarda ayrıntılı bir anamnez alınması, ardından tetkik yöntemlerinin dikkatli bir şekilde yerine getirilmesi ve ektopik gebeliğin ekarte edilmesinin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Son dekatlarda ektopik gebelik risk faktörlerinin daha da yaygınlaşması ve tanı yöntemlerinin daha erişilebilir hale gelmesi nedeniyle ektopik gebelik insidansında artış saptanmıştır. Dolayısıyla bu hastalarda seçilecek tedavi yönteminin iyi belirlenmesi maliyetlerin, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında çok büyük önem taşımaktadır.

Ektopik gebelikte tedavi seçenekleri izlem, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak üçe ayrılmaktadır. Cerrahi tedavi seçmeden önce, stabil hastalarda medikal tedavi ile neredeyse cerrahi tedaviye yakın oranlarda başarı elde edildiği bilinmektedir. Dolayısıyla trofoblastik dokunun tubal duvara invazyon derecesinin daha düşük olduğu evre 1 olgularda, medikal tedavi seçeneği düşünülebilir. Daha önce yapılan bir çalışmada laparoskopik salpingostomi ve sistemik MTX uygulananlarda tedavi başarısı sırası ile %72 ve %82, tuba korunması %92 ve %90 ve homolateral tubal geçirgenlik oranları %59 ve %55 olarak rapor edilmiştir (41). Her iki tedavi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Başarı oranlarının sistemik MTX tedavisinde görece daha iyi olması, evre 1 olgularda sistemik MTX tedavisini ilk seçenek olarak düşündürebilir. Tubal duvara trofoblastik invazyon derecesini

saptamak için dokunun cerrahi olarak çıkartılması ve patolojik olarak incelenmesi gerektiği göz önünde bulundurulursa, cerrahi uygulanmadan önce tubal duvara trofoblastik invazyon derecesi hakkında bilgi sunabilecek markerlar ve bu markerların klinik öneminin belirlenmesi tedaviye yaklaşımda yardımcı olabilir.

β -hCG, gebeliğin erken evresinde sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan bir hormondur ve gebelik takibinde en sık kullanılan markerdir. Trofoblastlar, invaziv hücreler olduklarından ,invazyon derecesi arttıkça serum β -hCG hormon düzeyi de artış göstermektedir. Sadece β -hCG değil, invazyon ile ilişkili olabilecek VEGF,CK gibi diğer biyomarkerlar üzerinde de bazı çalışmalar yapılmaktadır. Yapmış olduğumuz bu çalışma ile serum β -hCG düzeyinin trofoblastik invazyon derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü bir korelasyon gösterdiği ve trofoblastik invazyon derecelerinin birbirinden ayırımında anlamlı sonuçlar verdiği saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar, β -hCG'nin invazyon derecesi ile ilişkili olarak anlamlı bir artış sergileyebileceğini ve bu artışın trofoblastik invazyon derecesi hakkında bilgi verebileceğini göstermiştir. **(Tablo 9)**.

Çalışmanın pozitif yönleri üzerinde durulması gerekirse, β -hCG düzeyinin trofoblastik invazyon derecesindeki artışa paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğinin saptanması, β -hCG seviyesinin farklı patolojik evreleri birbirinden ayırmada yol gösterici olabileceği ve transvaginal ultrasonografi ile batında serbest sıvı saptanan her olguda ileri derecede invazyon veya rüptür olmayabileceği şeklinde sıralanabilir. Çalışmanın negatif yönleri üzerinde durmak gerekirse, çalışmanın kısıtlı bir hasta popülasyonu üzerinde gerçekleştirilmesi ve yeni çalışmalarda yer alan aday markerlar ile karşılaştırma yapılmamış olmasıdır.

Elde edilen bulguların ve bahsedilen cut-off değerlerinin sınanması için daha geniş hasta popülasyonunu kapsayan ve β -hCG'nin diğer biyokimyasal markerlarla karşılaştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular dikkate alınarak yapılacak değerlendirmeler sayesinde ektopik gebelik olgularının tedavisinde maliyet, morbidite ve mortalitenin azaltılması ve tedavi sürelerinin de kısılması sağlanabilir.

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- Graczykowski JW, Seifer DB. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 42:9-22, 1992.
- 7- Lemus JF. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 12:369-75, 2000.
- 8- Pansky M, Golan A, Bukovsky I, et al. Nonsurgical management of tubal pregnancy: Necessity in view of the changing clinical appearance. *Am J Obstet Gynecol* 164:888-95, 1991.
- 9- Shalev E, Peleg D, Tsabari A, et al. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: Natural history. *Fertil Steril* 68:1043-6, 1997.
- 10- Rantala M, Makinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 68:1403-6, 1997.
- 11- Tay, J.I., Moore, J., Walker, J.J.: Ectopic pregnancy *BJM* 320:916-919, 2000.
- 12- Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K, Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril* 80:1340, 2003.
- 13- Ni H, Daling J, Chu J, Stergachis A, Voigt L, Weiss N, Previous abdominal surgery and tubal pregnancy, *Obstet Gynecol* 75:919, 1990.
- 14- Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N, Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large casecontrol, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 157:185, 2003.
- 15- Richardson DA, Evans MI, Talerman A, et al. Segmental absence of the midportion of the fallopian tube. *Fertil Steril* 37:577-579, 1982.
- 16- Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE, Pelvic inflammatory disease and fertility. *Sex Trans Dis* 19:185, 1992.
- 17- Berenson A, Hamil H, Martens M, et al. Bacteriologic finding with ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 36:118-120, 1991.
- 18- Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, NoUer K, Herbst AL, Palmer JR, Hoover RN, Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol exposed offspring. *Obstet Gynecol* 96:483, 2000.

- 19- Haney AF, Newbold RR, Fetter BF, McLachlan JA, Paraovarian cysts associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. Comparison of the human with a mouse model. *Am J Pathol* 124:405, 1986.
- 20- Braude P, Rowell P, Assisted conception. Ill-problems with assisted conception. *Br Med J* 327:920, 2003.
- 21- Marcus SF, Brinsden PR, Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer, *Hum Reprod* 10:199, 1995.
- 22- Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD, Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 72:305, 1999.
- 23- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J, for the U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group, The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization, *Am J Obstet Gynecol* 174:1161, 1996.
- 24- McCausland A, High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failure. *Am J Obstet Gynecol* 136:977, 1980.
- 25- Chi I-c, Laufe LE, Atwed R, Ectopic pregnancy following female sterilization procedures. *Adv Plann Parenthood* 16:52, 1981.
- 26- Horne AW, Brown JK, Nio-Kobayashi J, Abidin HB, Adin ZE, Boswell L, Burgess S, Lee KF, Duncan WC. The association between smoking and ectopic pregnancy: why nicotine is BAD for your fallopian tube. *PLoS One*. 2014 Feb.
- 27- Gracia, C.R., Barnhart, K.T., Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies, *Obstet Gynecol*. 97:464 –470, 2001.
- 28- Kadar N, Caldwell BV, Romero R, A method of screening for ectopic pregnancy and its indications, *Obstet Gynecol* 58:162, 1981.
- 29- Kadar N, Romero R, Observations on the log human chorionic gonadotropin time relationship in early pregnancy and its practical implications. *Am J Obstet Gynecol* 157:73, 1987.
- 30- Fritz MA, Guo S, Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age. *Fertil Steril* 47:584, 1987.
- 31- Kadar N, Freedman M, Zacher M, Further observations on the doubling time of human chorionic gonadotropin in early asymptomatic pregnancies. *Fertil Steril* 54:783, 1990.
- 32- Pittaway DE, Reish RL, Wentz AC, Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 152:299, 1985.
- 33- Kadar N, Romero R, Further observations on serial human chorionic gonadotropin patterns in ectopic pregnancies and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 50:367, 1988.
- 34- Kadar, N., Bohrer, M., Kemmann, E., Shelden, R., The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: A prospective randomized study, *Fertil Steril* 61:1016, 1994.
- 35- Kratzer PG, Taylor RN, Corpus luteum function in early pregnancies is primarily determined by the rate of change of human chorionic gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 163:1497, 1990.

- 36- Stovall, T.G., Ling, F.W., Carson, S.A., Buster, J.E., Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 57:456, 1992.
- 37- Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 67: 421-433
- 38- Shalev E, Peleg, Tsabarin A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995; 63: 15-19
- 39- Lathrop JC, Bowles GE: Methotrexate in abdominal pregnancy: Report of a case. *Obstet Gynecol* 32:81- 5, 1968.
- 40- Gomel V. For tubal pregnancy, surgical treatment is usually best. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 353-361.
- 41- Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil. Steril* 1997; 67: 421-433.
- 42- Pierce JG and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 50,465–495.
- 43- Kessler MJ, Mise T, Ghai RD and Bahl OP (1979a) Structure and location of the Oglycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem* 254,7909–7914.
- 44- Kessler MJ, Reddy MS, Shah RH and Bahl OP (1979b) Structures of N-glycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem* 254,7901–7908.
- 45- Elliott MM, Kardana A, Lustbader JW and Cole LA (1997) Carbohydrate and peptide structure of the alpha- and beta-subunits of human chorionic gonadotropin from normal and aberrant pregnancy and choriocarcinoma. *Endocrine* 7,15–32.
- 46- Birken S (2005) Specific measurement of o-linked core 2 sugar-containing isoforms of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin by antibody B152. *Tumour Biol* 26,131–141.
- 47- Kovalevskaya G, Birken S, Kakuma T, Ozaki N, Sauer M, Lindheim S, Cohen M, Kelly A, Schlatterer J and O'Connor JF (2002a) Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary characterization of the hyperglycosylated hCG epitope. *J Endocrinol* 172,497–506.
- 48- Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E and O'Connor JF (2002b) Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol* 194,147–155.
- 49- Fiddes JC and Goodman HM (1980) The cDNA for the beta-subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by readthrough into the 3 untranslated region. *Nature* 286,684–687.
- 50- Cole LA, Shahabi S, Oz UA, Bahado-Singh RO and Mahoney MJ (1999) Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen) immunoassay: a new basis for gestational Down syndrome screening. *Clin Chem* 45,2109–2119.
- 51- Gillott DJ, Iles RK and Chard T (1996) The effects of beta-human chorionic gonadotrophin on the in vitro growth of bladder cancer cell lines. *Br J Cancer* 73,323–326.

- 52- Butler SA, Staite EM and Iles RK (2003) Reduction of bladder cancer cell growth in Response to hCGbeta CTP37 vaccinated mouse serum. *Oncol Res* 14,93–100.
- 53- Srivastava P, Russo J and Russo IH (1997) Chorionic gonadotropin inhibits rat mammary carcinogenesis through activation of programmed cell death. *Carcinogenesis* 18,1799–1808.
- 54- Hamada AL, Nakabayashi K, Sato A, Kiyoshi K, Takamatsu Y, Laoag-Fernandez JB, Ohara N and Maruo T (2005) Transfection of antisense chorionic gonadotropin beta gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90,4873–4879.
- 55- Butler SA and Iles RK (2004) The free monomeric beta subunit of human chorionic gonadotrophin (hCG beta) and the recently identified homodimeric beta-beta subunit (hCG beta beta) both have autocrine growth effects. *Tumour Biol* 25,18–23.
- 56- Blithe DL, Richards RG and Skarulis MC (1991) Free alpha molecules from pregnancy stimulate secretion of prolactin from human decidual cells: a novel function for free alpha in pregnancy. *Endocrinology* 129,2257–2259.
- 57- Moy E, Kimzey LM, Nelson LM and Blithe DL (1996) Glycoprotein hormone alphasubunit functions synergistically with progesterone to stimulate differentiation of cultured human endometrial stromal cells to decidualized cells: a novel role for free alpha-subunit in reproduction. *Endocrinology* 137,1332–1339.
- 58- Nemansky M, Moy E, Lyons CD, Yul and Blithe DL (1998) Human endometrialstromal cells generate uncombined alpha-subunit from human chorionic gonadotropin, which can synergize with progesterone to induce decidualization. *J Clin Endocrinol Metab* 83,575–581.
- 59- Rizkallah T, Gurrpide E and Vande Wiele RL (1969) Metabolism of HCG in man. *J Clin Endocrinol Metab* 29,92–100.
- 60- Wehmann RE and Nisula BC (1981) Metabolic and renal clearance rates of purified human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* 68,184–194.
- 61- Korhonen J, Alfthan H, Ylostalo P, Veldhuis J and Stenman U-H (1997) Disappearance of human chorionic gonadotropin and its alpha- and beta-subunits after term pregnancy. *Clin Chem* 43,2155–2163.
- 62- Wehmann RE and Nisula BC (1979) Metabolic clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 48,753–759.
- 63- Blithe DL and Nisula BC (1987) Similarity of the clearance rates of free alphasubunit and alpha-subunit dissociated from intact human chorionic gonadotropin, despite differences in sialic acid contents. *Endocrinology* 121, 1215–1220.
- 64- Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G and Wehmann RE (1989) Metabolic fate of human choriogonadotropin. *J Steroid Biochem* 33,733–737.
- 65- Wehmann RE and Nisula BC (1980) Characterization of a discrete degradation product of the human chorionic gonadotropin beta-subunit in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 51,101–105

- 66- Medeiros SF, Amato F, Matthews CD and Norman RJ (1992b) Urinary concentrations of beta core fragment of hCG throughout pregnancy. *Obstet Gynecol* 80,223–228.
- 67- Alfthan H and Stenman U-H (1990) Pregnancy serum contains the beta-core fragment of human choriongonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 70, 783–787.
- 68- Norman RJ, Buchholz MM, Somogyi AA and Amato F (2000) hCGbeta core fragment is a metabolite of hCG: evidence from infusion of recombinant hCG. *J Endocrinol* 164,299–305.
- 69- Hoermann R, Spoetl G, Berger P and Mann K (1995) Immunoreactive human chorionic gonadotropin beta core fragment in human pituitary. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 103,324–331.
- 70- de Medeiros SF, Amato F, Matthews CD and Norman RJ (1992a) Comparison of specific immunoassays for detection of the beta-core human chorionic gonadotrophin fragment in body fluids. *J Endocrinol* 135,161–174.
- 71- Udagawa A, Okamoto T, Nomura S, Matsuo K, Suzuki H and Mizutani S (1998) Human chorionic gonadotropin beta-core fragment is present in the human placenta. *Mol Cell Endocrinol* 139,171–178.
- 72- Wehmann RE, Bliethe DL, Flack MR and Nisula BC (1989) Metabolic clearance rate and urinary clearance of purified beta-core. *J Clin Endocrinol Metab* 69,510–517.
- 73- Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy—United States, 1990, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46–48.
- 74- Lewis G, Drife J. “Why Mothers Die,” Triennial Report 2000–2002, The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press, 2004.
- 75- A United Kingdom national survey of trends in ectopic pregnancy management. Taheri M¹, Bharathan R, Subramaniam A, Kelly T. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;34(6):508-11.
- 76- Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996;65:1093–9.
- 77- Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185–94.
- 78- Chow WH, Daling JR, Cates W, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev* 1987;9:70–94.
- 79- GH Lipscomb, ML McCord, TG Stovall, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women Withtubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med*. 1999;341:1974–78.
- 80- Dela Cruz A, Cumming DC. Factors determining fertility after conservative or radical surgical treatment for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 68(5): 871-4, 1997.
- 81- A United Kingdom national survey of trends in ectopic pregnancy management. Taheri M¹, Bharathan R, Subramaniam A, Kelly T. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;34(6):508-11.
- 82- Stock RJ. Tubal pregnancy: associated histopathology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:73–94.

- 83- Green LK, Kott ML. Histopathologic findings in ectopic tubal pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8: 255–62.
- 84- Natale A, Candiani M, Merlo D, Izzo S, Gruft L, Busacca M. Human chorionic gonadotropin level as a predictor of trophoblastic infiltration into the tubal wall in ectopic pregnancy: a blinded study. *Fertil Steril* 2003;79:981–6.
- 85- Cabar FR, Pereira PP, Schultz R, Zugaib M. Predictive factors of trophoblastic invasion into the ampullary region of the tubal wall in ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2006;21:2426–31.
- 86- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983–5.
- 87- Vascular endothelial growth factor and b-human chorionic gonadotropin are associated with trophoblastic invasion into the tubal wall in ectopic pregnancy F_abio Roberto Cabar, M.D., Ph.D., a Pedro Paulo Pereira, M.D., Ph.D., a Regina Schultz, M.D., Ph.D., b Rossana Pulcineli Francisco, M.D., Ph.D., a and Marcelo Zugaib, M.D., Ph.D. a *Fertility and Sterility_ Vol. 94, No. 5, October 2010 0015-0282*
- 88- Torry DS, Holt VJ, Keenan JA, Harris G, Caudle MR, Torry RJ. Vascular endometrial growth factor expression in cycling human endometrium. *Fertil Steril* 1996;66:72–80.
- 89- Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3112–8.
- 90- Clark DE, Smith SK, Sharkey AM, Charnock- Jones DS. Localization of VEGF and expression of its receptors fit and KDR in human placenta throughout pregnancy. *Hum Reprod* 1996;11:1090–8.
- 91- Torry DS, Torry RJ. Angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in endometrium and placenta. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:21–9.
- 92- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endometrial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9–22.

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sűresince bilgi ve tecrűbesiyle bana yol gűsteren deęerli tez danıŐmanı hocam Prof. Dr. Őakir Kűűkkűműrcűye' ye saygılarımı sunar, teŐekkűr ederim. Uzmanlık eęitimimde katkılarını benden esirgemeyen saygıdeęer hocalarım Prof. Dr. Őakir Kűűkkűműrcű, Prof.Dr. Candan Cengiz, Prof.Dr. Gűrkan Uncu, Prof.Dr. Mehpere Tűfeki, Prof.Dr. Hakan Ozan, Prof.Dr. Ahmet Esmer, Doç.Dr. Kemal Őzerkan, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Aral Atalay, Yrd. Doç. Dr. Bilge etinkaya Demir'e teŐekkűrű borç bilirim.

Tezimin hazırlanması sırasında Patoloji laboratuvarında birlikte çalıŐtıęım değerli hocam Prof. Dr. Sema Baykara' ya ve istatistiki değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Dr. Gűkhan Ocakoęlu' na teŐekkűr ederim.

Uzmanlık eęitimim sűresince birlikte çalıŐtıęım tűm asistan arkadaşlarıma, hemŐire ve hastane çalıŐanlarına teŐekkűr ederim.

Dr. Koray GűneŐ YŪCEL

ÖZGEÇMİŞ

AD –SOYAD : KORAY GÜNEŞ YÜCEL

DOĞUM YERİ : FETHİYE

DOĞUM TARİHİ : 22/06/1978

YABANCI DİLİ : İNGİLİZCE

OKUDUĞU OKULLAR: MUĞLA FETHİYE İLKÖĞRETİM OKULU(1985),
ANKARA CUMHURİYET ANADOLU LİSESİ
İÜ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ(1995)
ULUDAĞ ÜNİV TIP FAKÜLTESİ KADIN HAST VE
DOĞUM ANABİLİM DALI(2007)

ROTASYONLAR : GENEL CERRAHİ
ÜROLOJİ
PATOLOJİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ACİL TIP

YAYIMLANMIŞ MAKALELER :

Overin yetişkin tip Granülosa hücreli tümörlerinin retrospektif analizi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, cilt 39, sayı 2, 2013