

# Ektopik Gebelik Etiyolojisindeki Risk Faktörleri ve Sperm Morfolojisi

Risk Factors and Sperm Morphology in the Etiology of Ectopic Pregnancy

Ünal İSAOĞLU<sup>1</sup>, Sedat KADANALI<sup>1</sup>,  
Bünyamin BÖREKÇİ<sup>1</sup>, Mehmet YILMAZ<sup>1</sup>

## ÖZET

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ERZURUM

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, ektopik gebelik olgularının retrospektif incelenmesi ile etiolojide rol oynayan risk faktörlerinin tespit edilmesi olsa da; asıl amaç sperm morfoloji bozukluğu ile ektopik gebelik arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda, 2001-2006 yıllarını kapsayan 5 yıllık dönemde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ektopik gebelik tanısı almış 100 vaka ve yine aynı yıllar arasında herhangi bir nedenle yatmış ve daha önce ektopik gebelik geçirmemiş 50 kontrol grubunun her birinin ektopik gebelik risk faktörleri açısından anamnezleri ve tüm kadınların her birinin eşinden sperm morfolojisini değerlendirmek için sperm örnekleri alındı. Her iki grup ektopik gebelik risk faktörleri ve sperm morfolojileri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; ektopik gebelik gelişimi için ana risk faktörü geçirilmiş pelvik enfeksiyon olarak bulundu (rölatif risk: 3.24). Diğer bir risk faktörü olan sigara içimi ile ektopik gebelik gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (rölatif risk: 2.71). Oral kontraseptif ve kondom kullanımının ektopik gebeliğe karşı koruyucu olduğu bulundu. Diğer risk faktörleri ile ektopik gebelik riski arasında önemli bir ilişki gözlenmedi. Her iki gruba dâhil edilen kadınların eşlerinden alınan sperm örneklerinin Kruger'e göre sperm morfolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

**Sonuç:** Ektopik gebelik risk faktörlerinin bilinmesi hızlı teşhise olanak sağlar, ki bu da medikal tedaviye izin verir ve cerrahi tedavi ihtiyacını mümkün olduğunca azaltır. Bu çalışmada, ektopik gebelik için ana risk faktörü geçirilmiş pelvik enfeksiyon olarak bulunurken, sperm morfolojisi ile arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak bu ilişki üzerine ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, ektopik, risk faktörleri, spermatozoa

**İletişim Adresi:**  
Mehmet YILMAZ  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
ABD, ERZURUM, TÜRKİYE  
E-mail: drmyilmaz25@gmail.com

**SUMMARY**

**Objective:** Although the objective of this study is to determine the etiological risk factors by means of retrospective analysis of ectopic pregnancy cases, the major objective is to reveal whether there is an association between morphological sperm defects and ectopic pregnancy.

**Material and Methods:** In our study, anamneses of 100 women patients diagnosed with ectopic pregnancy and 50 control group patients who were admitted to the hospital by any reasons and had no previous ectopic pregnancy, are taken in terms of ectopic pregnancy risk factors and sperm samples of each women's partner are obtained to evaluate sperm morphology, at Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, in a 5-year period between 2001- 2006.

**Results:** When the study results were reviewed, the main risk factor for the development of ectopic pregnancy was found to be previous pelvic infection (OR:3.24). It was observed that there was a significant correlation between smoking, another risk factor, and ectopic pregnancy (OR: 2.71). Oral contraceptive and condom use has found to be protective against ectopic pregnancy. No significant correlation was observed between the other risk factors and ectopic pregnancy. There was no statistically significant difference between the sperm morphologies by Kruger method for sperm samples taken from partners of women included in both groups.

**Conclusion:** A thorough knowledge of ectopic pregnancy risk factors leads to a more rapid diagnosis, which permits medical treatment and thus considerably reduces need for surgical treatment. In this study, no correlation between sperm morphology and ectopic pregnancy was found, whereas the main risk factor for ectopic pregnancy was found to be previous pelvic infection. However, further studies are needed to reveal whether there is a correlation or not.

**Key Words:** *Pregnancy, Ectopic; Risk Factors; Spermatozoa*

**GİRİŞ**

Ektopik gebelik; fertilize ovumun endometrial kavite dışında herhangi bir dokuya implante olmasıdır ve tüm gebeliklerin %1'inde görülür. Lokalizasyonu ise %95-99 tubaldır (1). Diğer lokalizasyondaki yerleşimler (ovarian %0.15, servikal %0.15, abdominal %1.4 vb.) ise nadir olarak görülür (2).

Tanı ve tedavisinde çok hızlı ilerlemeler kaydedilen alanlardan biri de ektopik gebeliktir. Özellikle  $\beta$ -hCG kullanımı ve transvajinal ultrasonografi (USG) ile ektopik gebelik teşhisi kolay ve gecikmeden konulabilmektedir. Laparoskopik tekniklerin teşhis ve tedavide kullanımı ile doğru ve hızlı müdahale yanında, fertilitayı koruyacak şekilde konservatif tedaviler de mümkün olmaktadır.

Özellikle 1980-1990 yılları arasında ektopik gebelik insidansında belirgin bir artış olmuştur (3-5). Bu artıştaki en önemli faktörler ise cinsel yoldan bulaşan hastalıklardaki ve yardımcı üreme teknikleri kullanımındaki artıştır. Yardımcı üreme tekniklerine bağlı ektopik gebelik görülmeye insidansı yaklaşık %4 oranındadır (5,6).

Ektopik gebelik insidansı 15-44 yaşları arasında 100-175/1.000.000 olarak bildirilmektedir (1,7).

Ektopik gebelik iki önemli sorunu da beraberinde getirmektedir: Hızlı ve doğru tanı ile acil müdahale ve fertilitenin korunması. Ektopik gebelik olgularının önemli bir kısmının infertil nulliparlar olması, geçmişte kullanılan radikal cerrahi yöntemler yerine, tubal bütünlüğü koruyacak tedavilerin uygulanmasına doğru yönelmeyi zorunlu kılmaktadır (1,5,8).

Ektopik gebelik için birçok önemli risk faktörü de tanımlanmıştır. Bu faktörlerden en çok riski artıranlar; tubal cerrahi, tubal sterilizasyon, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, intrauterin diethylstilbestrol (DES)'e maruziyet, tespit edilmiş tubal patoloji, geçirilmiş genital enfeksiyonlar, infertilite ve intrauterin araç kullanımındadır (9,10).

Geçmiş yıllara göre ektopik gebelik insidansında belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, ektopik gebelik olgularının retrospektif incelenmesi ile etiyolojide rol oynayan risk faktörlerinin tespit edilmesi olsa da; asıl amaç sperm morfoloji bozukluğu ile ektopik gebelik arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya çıkarmaktır. Sperm morfolojisi bozuk olan erkeklerin spermatozoalarında artan DNA anöploidi oranı anormal embriyo gelişimine yol açmaktadır, ki ektopik gebelik ürününün genetik olarak incelendiği birtakım çalışmalarda da, oluşan embriyoda DNA anöploidi oranı önemli derecede yüksek bulunmuştur (11-16). Gelişimi anormal olan bu embriyo, intrauterin implantasyonunda görev alan integrinler ve fibronektin gibi moleküllerin salınımını bozmakta, genital kanal epiteli ile uyumsuz etkileşime girmekte ve sonuçta ektopik implantasyona yol açmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2001-Ocak 2006 tarihleri arasındaki 5 yıllık dönemde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ektopik gebelik ön tanısıyla değerlendirilen 200 hastayı kapsayan retrospektif, vaka-kontrollü bir çalışma yapıldı. Çalışmada hasta yatış defterinden ektopik gebelik ön tanısıyla yatırılan hastalar tarandı ve arşivden bu hastaların dosyalarına ulaşıldı. Ektopik gebelik tanısı cerrahi olarak veya endometriyal biyopsi ile kesinleştirilmemiş, yaşları 15-45 yıl arasında olmayan, ektopik gebelik risk faktörleri açısından anamnezlerinin alınması ve bu hastaların eşlerinin sperm morfolojilerinin değerlendirilmesi için hastaneye çağrılmaları amacıyla telefonla kendilerine ulaşılamayan ve ulaşılmasına rağmen eşleri sperm örneği vermeyen toplam 100 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 100 hasta ve eşleri vaka grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden onay alındı. Tüm hastalara çalışmaya katılım öncesinde bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Yine aynı 5 yıllık süreç içinde kliniğimize herhangi bir sebeple yatmış hastalar arasından, bilgisayarda rastgele sayılar tablosu oluşturularak, daha önce ektopik gebelik geçirmemiş, yaşları 15-45 yıl arasında, en az bir canlı doğumu olan, ektopik gebelik risk faktörleri açısından anamnezlerinin alınması ve eşlerinin sperm morfolojilerinin değerlendirilmesi amacıyla telefonla kendilerine ulaşılan ve eşlerinden de sperm örneği alınan 50 kadın seçildi. Bu seçilen 50 kadın ve eşleri de kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.

Vaka ve kontrol grubundaki tüm kadınların her biri için yaş, parite, ilk cinsel ilişki yaşı, vajinal duş alışkanlığı, sistemik bir hastalığı olup olmadığı, infertilite tedavisi görüp görmediği, kontrasepsiyon durumu, sigara kullanımı, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, abortus öyküsü, geçirilmiş pelvik-abdominal cerrahi öyküsü, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü gibi bilgiler yatış dosyalarından ve telefonla kendilerine ulaşılarak elde edildi. Tüm vaka ve kontrol grubundaki kadınların eşleri çağrılarak sperm morfolojilerinin değerlendirilmesi amacıyla sperm örnekleri alındı.

Sperm örnekleri 3-5 günlük cinsel perhizin ardından Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarında semen örneği verme odasında masturbasyon yoluyla alındı. Alınan örnekler 20-60 dakika arasında lifeksiyon için inkübatörde bekletildi.

Kruger Strict kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi amacıyla "spermac" boyama tekniği kullanıldı. Bu teknikte kullanılan Spermac boya (Spermac Stain Ferti Pro, Belçika) ile çekirdek kırmızı renkte, akrozom, boyun ve kuyruk ise yeşil renkte boyanır.

Değerlendirme öncesi likefiye olmuş semen örneğinden 10 µL temiz bir lam üzerine damlatılarak, ince bir "smear" hazırlandı. En fazla 5 dakika havada kuruduktan sonra "smear" "Spermac" fiksatif içerisine konuldu. Burada en az 5 dakika fiksasyon için beklendi. Distile su ile birkaç kez yıkandı, fazla su lam eğik tutularak süzüldü. "Spermac A" boyasına maruz bırakıldı. Bir dakika süresince boyanarak, distile su ile birkaç kez yıkandı. Daha sonra fazla su süzülerek, "Spermac B" boyası ile 45 saniye boyandıktan sonra distile su ile birkaç kez yıkandı. Takiben "Spermac C" boyasına maruz bırakıldı. Bir dakika boyandıktan sonra distile su ile birkaç kez yıkayıp kuruması beklendi. Kuruduktan sonra üzerine immersion yağı damlatılarak ışık mikroskopunda (Olympus BH-2) x100 büyütmede değerlendirme yapıldı. En az 100 ardışık sperm sayılarak normal, büyük başlı, küçük başlı, uzun başlı, çift başlı, kuyruk anomalili, boyun ve orta kısım anomalili, amorf ve çoklu anomalili formlar yüzde cinsinden sperm morfoloji formuna kaydedildi.

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Science, release 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ve SAS (09;1998) programlarıyla bilgisayara yüklendi ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler, sayı ve yüzde dağılımı olarak verildi. Ektopik gebelik risk faktörleri için regresyon analizleri yapılarak %95 güven aralığı (GA) tahmini rölatif risk (OR) hesaplandı.  $p < 0.05$  olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan vaka grubundaki kadınların yaş ortalaması  $29.4 \pm 1.2$  yıl, kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması ise  $31.9 \pm 1.6$  yıl olarak bulundu ( $p < 0.05$ ). Yaş arttıkça ektopik gebelik riskinde azalma olduğu görüldü.

Vaka ve kontrol grubundaki kadınların yaşlara göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü hastalara geçmişte ateş, abdominal ağrı ve vajinal akıntı gibi şikâyetlerin olup olmadığı sorularak değerlendirildi.

İlk cinsel ilişki yaşı ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Seksüel geçişli hastalıkların (gonore, sifiliz gibi) prevalansının zaten düşük olması ve buna karşılık çalışmamıza dâhil ettiğimiz vaka-kontrol grubu sayılarının da az olması nedeni ile gruplara dağılım yetersiz oldu. Buna bağlı olarak seksüel geçişli hastalık ve ektopik gebelik arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Pelvik inflamatuvar

hastalık öyküsünün ise ektopik gebelik riskini 3.21 kat arttırdığı görüldü (Tablo 2).

Sigara kullanımının ektopik gebelik riskini 2.71 kat arttırdığı, oral kontraseptif ve kondom kullanımının ise ektopik gebelik riskini azalttığı görüldü (Tablo 3). Vajinal duş, infertilite öyküsü, rahim içi araç (RİA) kullanımı ve tubal sterilizasyon öyküsü ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi (Tablo 3).

**Tablo 1.** Ektopik gebelik ve kontrol gruplarının yaşlara göre dağılımı

Değişkenler	Kontrol grubu n= 50		Vaka grubu n=100		OR*	%95 GA*	p
	n	%	n	%			
Yaş							
15-24	3	6	26	26	1		0.02
25-34	31	62	53	53	0.15	0.04-0.59	
35-44	16	32	21	21	0.77	0.35-1.69	

\*OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı.

Sperm morfoloji bozukluğunun ektopik gebelik riski üzerine olan etkisini değerlendirebilmek için, daha önce en az bir canlı doğum yapmış olan hastaları kontrol grubuna dâhil ettiğimiz için parite sayısı ile ektopik gebelik riski arasındaki ilişki değerlendirilemedi (Tablo 4).

Spontan abortus öyküsü, indüklenmiş abortus öyküsü, geçirilmiş tubal cerrahi ve pelvik/abdominal cerrahi öyküleri ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4).

Çalışmamızdaki asıl amacımız sperm morfoloji bozukluğunun ektopik gebelik gelişimi üzerine

**Tablo 2.** Ektopik gebelik ve seksüel ve enfeksiyöz öykü

Değişkenler	Kontrol grubu n= 50		Vaka grubu n=100		OR*	%95 GA*	p
	n	%	n	%			
İlk cinsel ilişki yaşı							
15-19	20	40	44	44	1		0.90
20-24	24	48	45	45	0.83	0.27-2.57	
25-29	6	12	11	11	0.98	0.32-2.97	
Seksüel geçişli hastalık öyküsü **							
Hayır	50	100	97	97	1		
Evet	0	0	3	3	Hesaplanamadı		
Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü ***							
Hayır	46	92	78	78	1		0.03
Evet	4	8	22	22	3.24	1.11-10.00	

\* OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı.

\*\* Seksüel geçişli hastalık: Gonore, sifiliz, herpes simpleks 2 (PİH öyküsü olan hastalar hariç).

\*\*\* Pelvik inflamatuvar hastalık (Ateş, abdominal ağrı ve vajinal akıntı ile ilişkili).

**Tablo 3.** Ektopik gebelik ve yaşam tarzı, reproduktif ve seksüel öykü

Değişkenler	Kontrol grubu n= 50		Vaka grubu n= 100		OR*	%95 GA*	p
	n	%	n	%			
<b>Sigara kullanımı</b>							
Hayır	44	88	73	73	1		0.04
Evet	6	12	27	27	2.71	1.04-7.09	
<b>Vajinal duş</b>							
Hayır	30	60	58	58	1		0.82
Evet	20	40	42	42	1.09	0.54-2.17	
<b>İnfertilite öyküsü</b>							
Hayır	42	84	76	76	1		0.26
Evet	8	16	24	24	1.66	0.68-4.01	
<b>Kondom kullanımı</b>							
Hayır	30	60	76	76	1		0.04
Evet	20	40	24	24	0.47	0.23-0.98	
<b>Oral kontraseptif kullanımı</b>							
Hayır	39	78	91	91	1		0.03
Evet	11	22	9	9	0.35	0.14-0.91	
<b>Rahim içi araç kullanımı</b>							
Hayır	40	80	74	74	1		0.42
Evet	10	20	26	26	1.40	0.62-3.20	
<b>Tubal sterilizasyon öyküsü</b>							
Hayır	48	96	99	99	1		0.22
Evet	2	4	1	1	0.24	0.02-2.74	

\*OR:Odds ratio, GA: Güven aralığı.

etkisi olup olmadığını araştırmak olduğu için, kontrol grubu daha önceden ektopik gebelik geçirmemiş kadınlardan oluşturuldu. Kontrol grubundaki kadınlar daha önceden ektopik gebelik geçirmemiş olduğundan, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün ektopik gebelik gelişimi riskini ne kadar arttırdığı istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Kruger'e göre ortalama sperm morfoloji değerleri; vaka grubundaki kadınların eşlerinde %5.18 ± 0.5, kontrol grubundaki kadınların eşlerinde ise %5.04 ± 0.7 olarak bulundu (p > 0.05) (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Yaş, ektopik gebelik oluşumundaki rolü uzun zamandır şüpheli olan bir risk faktörüdür, ki yapılan çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir. Bununla ilgili yapılan bazı çalışmalarda ektopik gebelik riskinin yaşla birlikte arttığı bulunmuş ve bu durum, yaş arttıkça ektopik gebeliğe yol açan risk faktörlerine maruziyetin artması ile açıklanmıştır (10,17). Yaş ile birlikte tubal fonksiyonlar-

da meydana gelen bozukluklar ve tubal divertiküllerin ileri yaşta daha sık görülmesi ektopik gebeliğe predispozisyon oluşturmaktadır (18). Ancak bizim çalışmamızda ektopik gebelik riskinin -muhtemelen çalışmaya dâhil edilen vaka-kontrol grubu sayılarının az olmasından dolayı- genç yaşta daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İlk cinsel ilişki yaşı ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan birkaç çalışmada ilk cinsel ilişki yaşı küçüldükçe ektopik gebelik riskinin arttığı bulunmuştur (19,20). Ancak çoğu çalışmada ilk cinsel ilişki yaşı ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenememiştir (17,21).

Yaptığımız çalışmada seksüel geçişli hastalık ile ektopik gebelik arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilemez iken, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) öyküsünün ektopik gebelik gelişme riskini önemli derecede arttırdığı saptanmıştır. Westrom ve ark. ları (22), PİH'lı 900 kadını içeren bir çalışmada ektopik gebelik riskinin yaklaşık 7 kat arttığını saptamışlardır. Yine çok sayıda çalışma da benzer bulguları desteklemiştir (17,21,23). Risk artışından enfeksiyonun yol

**Tablo 4.** Ektopik gebelik ve cerrahi, jinekolojik ve obstetrik öykü

Değişkenler	Kontrol grubu n= 50		Vaka grubu n= 100		OR*	%95 GA*	p
	n	%	n	%			
<b>Parite</b>							
0	0	0	19	19	1		
1	19	38	33	33			
2	18	36	24	24			Hesaplanamadı
≥ 3	13	26	24	24			
<b>Spontan abortus öyküsü</b>							
Hayır	37	74	67	67	1		0.38
Evet	13	26	33	33	1.40	0.66-2.99	
<b>İndüklenmiş abortus öyküsü</b>							
Hayır	38	76	86	86	1		0.13
Evet	12	24	14	14	0.52	0.22-1.22	
<b>Geçirilmiş tubal cerrahi öyküsü</b>							
Hayır	48	96	90	90	1		0.20
Evet	2	4	10	10	2.67	0.56-12.67	
<b>Geçirilmiş pelvik/abdominal cerrahi</b>							
Hayır	39	78	69	69	1		0.25
Evet	11	22	31	31	1.59	0.72-3.52	
<b>Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü</b>							
Hayır	50	100	87	87	1		
Evet	0	0	13	13			Hesaplanamadı

\*OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı.

**Tablo 5.** Ektopik gebelik ve sperm morfolojisi

Değişkenler	Kontrol grubu n= 50		Vaka grubu n= 100		OR*	%95 GA*	p
	n	%	n	%			
<b>Kruger'e göre sperm morfolojisi (%)</b>							
0-3	14	28	25	25	1		0.69
4-14	36	72	75	75	1.17	0.54-2.51	

\*OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı.

açtığı siliya kaybı, tubal yapışıklıklar ve fimbrial hasar sorumlu tutulmuştur.

Nikotinin tubal motilite üzerine olan yan etkileri nedeni ile sigara, tubal motiliteyi azaltmaktadır (24,25). Buna ilaveten sigara hümorale ve selüler immüniteyi azaltmakta, bu da tubal enfeksiyon ve pelvik inflamatuvar hastalık gelişme sıklığını arttırmaktadır (26). Ektopik gebelik ve sigara içimi arasındaki ilişkiyi gösteren birkaç çalışmada sigara içiminin ektopik gebelik riskini arttırdığı bulunmuştur (8,27). Yine Bouyer ve ark.ları (17), 1993-2000 yılları arasında teşhis edilen 803 ektopik gebelik vakası ve 1.683 sağlıklı kadını içeren kontrol grubundan oluşan geniş bir vaka-kontrol çalışması yap-

mışlardır. Bu çalışmada sigara ektopik gebelik riskini 1.7-3.9 kat arttırmıştır. Parazzini ve ark.ları (28) ise sigara ile ektopik gebelik arasında bir ilişki bulamamıştır. Bizim çalışmamızda ise sigara içiminin ektopik gebelik riskini 2.7 kat arttırdığı saptanmıştır.

Vajinal duş ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızın aksine vajinal duşun ektopik gebelik riskini arttırdığını gösteren birkaç çalışma mevcuttur (29). Chow ve ark.ları (30) yaptıkları bir çalışmada, vajinal duş için hazırlanan preparasyonları kullanan kadınların hiç vajinal duş yapmayan kadınlara göre ektopik gebelik açısından 4.4 kat daha fazla risk taşıdıklarını

bulmuşlardır, fakat sadece su veya su ve sirkeyi birlikte kullanan kadınlarda risk artmamıştır. Vajinal duşun ektopik gebelik riskini arttırmamasına neden olarak, muhtemelen pelvik enfeksiyon riskini arttırması ve tubal hasara yol açması gösterilmiştir.

Ankum ve ark.ları (8), yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında infertilite öyküsünün ektopik gebelik gelişme riskini 2.5-23 kat arasında arttırdığını saptamışlardır. Yine Bouyer ve ark.ları (17) infertilite süresi ile ektopik gebelik gelişme riskinin arttığını göstermişlerdir. Karaer ve ark.ları da (21) infertilite öyküsünün ektopik gebelik gelişme riskini 2.5 kat arttırdığını bulmuşlardır. Bunların aksine yapılan bir çalışmada infertilite öyküsü ile ektopik gebelik arasında bir ilişki bulunamamıştır (23). Bizim çalışmamızda da -muhtemelen dâhil ettiğimiz vaka-kontrol grubu sayılarının az olmasından dolayı- herhangi bir ilişki bulunamadı.

Kontraseptif yöntemlerden oral kontraseptif ve kondom kullanımı ile ilgili çalışmamızdan elde edilen sonuçlar önceki çalışmalarla benzerdir (1). Yaptığımız çalışma, kondom ve oral kontraseptif kullanımının ektopik gebelik riskini azalttığını göstermiştir. Bu kontraseptif yöntemler muhtemelen iki biyolojik mekanizma ile ektopik gebelik gelişim riskini azaltmaktadır. Bunlardan biri; seksüel geçişli hastalık ve pelvik inflamatuvar hastalık riskini azaltması, diğeri ise; gebeliğe karşı başarılı koruma sağlayan herhangi bir kontraseptif metodun ektopik gebeliğe karşı da koruma sağlamasıdır. Ancak RİA kullanımı bu açıdan farklıdır. Çünkü RİA ovülasyonu engellemediğinden ekstrauterin gebelikten ziyade, daha çok intrauterin gebelik oluşumuna karşı etkili koruma sağlamaktadır. Dolayısıyla RİA kullanan kadınlar kontraseptif metod kullanmayanlara göre çok düşük gebelik oranlarına sahip olduğu için daha düşük ektopik gebelik riski taşırlar. Yani RİA kullanan kadınlar eğer gebe kalırsa bu gebeliğin ektopik olma olasılığı RİA kullanmayan kadınlara göre oldukça yüksektir. Mol ve ark.ları (31) yapmış oldukları bir meta-analiz çalışmasında, RİA kullanımı sırasında gebe kalan kadınlarda ektopik gebelik riskinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bouyer ve ark.ları (32) iyi dizayn edilmiş son bir vaka-kontrol

çalışmasında, RİA kullanımının ektopik gebelik oluşumu açısından etiyolojik bir faktör olduğunu bulmuşlardır. Ancak, çalışmamızda RİA kullanımı ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Muhtemelen bu durum çalışma popülasyonunun kısıtlı olmasından kaynaklanmıştır.

Tubal sterilizasyon öyküsünün ektopik gebelik riskini arttırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (31,33). Bunun aksine Holt ve ark. ları (34), tubal sterilizasyonun intrauterin gebelikler kadar ekstrauterin gebeliklere karşı da koruma sağladığını, özellikle de postpartum tubal sterilizasyonun diğeri geçici kontraseptif yöntemlere güvenli bir alternatif olabileceğini göstermişlerdir. Karaer ve ark.ları (21) ise tubal sterilizasyon öyküsü ile ektopik gebelik riski arasında bir ilişki bulunamamışlardır. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Parazzini ve ark.ları (28) ile Bouyer ve ark.larının (17) yaptığı çalışmalarda parite ile ektopik gebelik riski arasında ilişki bulunamamıştır. Yine Anorlu ve ark.ları da (23) yaptıkları çalışmada parite ile ektopik gebelik arasında bir ilişki bulunamamışlardır. Çalışmamıza kontrol grubu olarak daha önceden en az bir canlı doğum yapmış hastaları dâhil ettiğimiz için bu ilişki istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Spontan abortus ile ektopik gebelik arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla daha önceden yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar riskin arttığını, özellikle de üç veya daha fazla spontan abortus yapanlarda riskin önemli ölçüde arttığını göstermiştir (17). Ancak çoğu çalışma önemsiz (OR= 0.63-1.5 arasında) bir ilişki olduğunu göstermiştir (8,21). Bizim çalışmamızda da spontan abortus ile ektopik gebelik arasında bir ilişki bulunamamıştır.

İndüklenmiş abortus ve ektopik gebelik arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir. Yapılan bir çalışmada indüklenmiş abortusun ektopik gebelik riskini arttırdığı öne sürülmesine rağmen (35), birkaç çalışma indüklenmiş abortus ve ektopik gebelik arasında önemsiz bir ilişki olduğunu

göstermiştir (36,37). Bu konuyla ilgili yapılan son çalışmalardan birinde Bouyer ve ark.ları (17) sadece medikal olarak indüklenmiş abortus yapan kadınlarda ektopik gebelik riskinin daha yüksek olduğunu bulurken, cerrahi olarak indüklenmiş abortus ile ektopik gebelik riski arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bunu da, cerrahi abortus yapan hastalara rutin olarak antibiyotik profilaksisi verilirken, medikal abortus yapan vakalara verilmemesi nedeni ile abortus sonrası gelişen enfeksiyona bağlamışlardır. Yine Karaer ve ark. ları (21), indüklenmiş abortus ve ektopik gebelik arasında bir ilişki bulamamışlardır. Çalışmamızda da indüklenmiş abortus ile ektopik gebelik arasında bir ilişki bulunamadı.

Ni ve ark.ları (38) tubal cerrahi geçirenlerde ektopik gebeliğin 4.7 kat, Bouyer ve ark.ları (17) 4 kat, Anorlu ve ark.ları (23) ise yaklaşık iki kat arttığını bulmuşlardır. Bu durumu, tubal cerrahiye takiben oluşan peritoneal ve peritubal yapışıklıklara bağlı fallop tüplerinin anatomik yapısının bozulması ile açıklamışlardır. Ancak Karaer ve ark. ları (21), geçirilmiş tubal cerrahi öyküsü ile ektopik gebelik arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Bunu da çalışmaya dâhil edilen vaka ve kontrol gruplarının az sayıda olmasına bağlamışlardır. Muhtemelen biz de çalışma popülasyonunun az sayıda olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Ni ve ark.ları (38) pelvik/abdominal cerrahi geçirenlerde ektopik gebelik riskinin 1.4 kat, Parazzini ve ark.ları (28) ise 2.4 kat arttırdığını bulmuşlardır. Alta yatan mekanizma tam olarak belirgin olmamakla birlikte, muhtemelen cerrahiye takiben oluşan pelvik enfeksiyon ve adezyonlarla ilişkili bulunmuştur. Ankum ve ark.ları (8), yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında pelvik/abdominal cerrahi öyküsünün, ektopik gebelik gelişmesini artırması açısından OR'yi 0.93-3.8 arasında bulmuşlardır. Bu çalışmaların aksine çalışmamızda geçirilmiş pelvik/abdominal cerrahi ile ektopik gebelik riski arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, ektopik gebelik riskini yaklaşık 7-9 kat arttırmaktadır (21,27). Bunun aksine Anorlu ve ark.ları

(23) yaptıkları bir çalışmada geçirilmiş ektopik gebelik öyküsünün riski arttırmadığını saptamışlardır. Hasarlı fallop tüpüne veya önceki ektopik gebeliğe yol açan diğer intrinsek faktörlere sahip kadınlar daha sonra tekrar ektopik gebelik oluşmasına oldukça meyillidir. Biz, çalışmamızın kontrol grubuna daha önce ektopik gebelik geçirmemiş hastaları dâhil ettiğimiz için, geçirilmiş ektopik gebeliğin daha sonraki ektopik gebelik gelişim riski üzerine etkisini değerlendiremedik.

Bildiğimiz kadarıyla ektopik gebelik risk faktörleri açısından şimdiye kadar kadınla ilgili faktörler üzerine çalışma yapılmıştır. Sadece Warnes ve ark.ları (39) paternal genlerin baskılanması ile ilişkili olabilen sperm defektlerinin, anormal erken embriyo gelişimine ve genital kanal epiteli ile embriyonun uygunsuz etkileşimine predispozisyon oluşturacağı ve böylece ektopik implantasyon riskini arttıracığı düşüncesiyle 1979-1993 yılları arasında Avustralya ve Yeni Zelanda'da in vitro fertilizasyon (İVF) ve gamet intrafallopian transfer (GİFT) yapılarak ektopik gebelik oluşan kadınları taramış ve bu ektopik gebelikleri; kendi eşlerinden alınan spermier kullanılarak oluşanlar ve donörden alınan spermier kullanılarak oluşanlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Sonuçta kendi eşlerinden veya donörden alınan spermatozoların kullanılması ile ektopik gebelik arasında önemli bir ilişki gösterememişlerdir.

Bizim bu çalışmadaki asıl amacımız da; erkek faktörünün ektopik gebelik gelişiminde herhangi bir rolü olup olmadığını ortaya koymaktı. Sperm morfolojisi bozuk olan erkeklerin spermatozolarında artan DNA anöploid oranı anormal embriyo gelişimine yol açar, ki ektopik gebelik ürününün genetik olarak incelendiği birtakım çalışmalarda da, oluşan embriyoda DNA anöploid oranı önemli derecede yüksek bulunmuştur (11-16). Gelişimi anormal olan bu embriyo, intrauterin implantasyonunda görev alan integrinler ve fibronektin gibi moleküllerin salınımını bozar, genital kanal epiteli ile uygunsuz etkileşime girer ve sonuçta ektopik implantasyona yol açar. Bu düşünceyle; ektopik gebelik geçirmiş vaka grubundaki 100 kadının ve daha önce hiç ek-

## Ektopik Gebelik Etiyolojisindeki Risk Faktörleri ve Sperm Morfolojisi

topik gebelik geçirmemiş kontrol grubundaki 50 kadının her birinin eşinden sperm morfolojilerinin değerlendirilmesi için sperm örnekleri alınmıştır. İki grubun Kruger'e göre sperm morfolojileri karşılaştırılmış ve ektopik gebelik oluşma riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Muhtemelen bu durum Kruger'in sperm morfoloji değerlendirme kriterlerinin çok katı olmasından ve özellikle kontrol grubuna dâhil ettiğimiz kadınların eşlerinden sperm örneği almada zorluk çektiğimiz için vaka-kontrol grup sayılarının az olmasından kaynaklanmıştır. Yine de ektopik gebelik etiyolojisinde erkek faktörü üzerine daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

### KAYNAKLAR

1. Chow W, Daling JR, Cates W, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 70-94
2. Göktoğra U. Ektopik Gebelik. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 6-12
3. Margareta D, Pisarska MD, Sandra A, Carson MD. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999; 42: 2-8
4. Simms I, Rogers PA, Nicoll A. The influence of demographic change and cumulative risk of pelvic inflammatory disease on the change of ectopic pregnancy. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 49-52
5. Tay JJ, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ* 2000; 320: 916-919
6. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 282-286
7. Westrom L, Bengtsson LPH, Mardh PA. Incidence, trends and risk of ectopic pregnancy in a population of women. *Br Med* 1981; 282: 15-18
8. Ankum WM, Mol BWJ, Van Der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1093-1099
9. Mol BW, Hajenius PJ, Ankum WM, Bossuyt PM, Van Der Veen F. Screening for ectopic pregnancy in symptom-free women with increased risk. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 704-707
10. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiemik E, Spira A. Risk factor for ectopic pregnancy; a cause control study in France with special focus on infectious factors. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 839-849
11. Poland BJ, Dill FJ, Styblo C. Embryonic development in ectopic human pregnancy. *Teratology* 1976; 14: 315-321
12. Taikkanen S, Joensuu H, Erkkola R. DNA aneuploidy in ectopic pregnancy and spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 51: 9-13
13. Karikoski R, Aine R, Heinonen PK. Abnormal embryogenesis in the etiology of ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 158-162
14. Aine R, Karikoski-Leo R, Heinonen PK. Flow cytometric DNA in ectopic pregnancy. *J Clin Pathol* 1990; 43: 963
15. Cohen D, Bragos I, Berta C, Fodor M, Alonso E, Nasio C, et al. Rapid karyotyping in ectopic pregnancies. *Prenat Diagn* 1993; 13: 349-353
16. Erel CT, Kaleli S, Oral E, Engur A, Eren T, Calay Z, et al. DNA ploidy of ectopic pregnancy and first trimester spontaneous abortion investigated by flow cytometry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 881-885
17. 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: 185-194
18. Pulkkinen MO, Talo A. Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 164-172
19. Doyle MB, DeCherney AH, Diamond MP. Epidemiology and etiology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 1-17
20. Germaine A, Holmes KK, Piot P, Wasserheit JN. Sexual behaviour as risk factor for sexually transmitted disease In: Aral SO. *Reproductive Tract Infections: Global Impact and Priorities for Women's Reproductive Health*. New York: Plenum Press; 1992: 185-191
21. Karaer A, Avsar FA, Batioğlu S. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 46: 521-527
22. Westrom L, Mardh PA. Salpingitis In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., eds. *Sexually Transmitted Disease*. New York: McGraw-Hill, 1984: 615-632
23. Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO, Adebajo S. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 184-188
24. Chow WH, Daling JR, Weiss NS, Voigt LF. Maternal cigarette smoking and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 167-170
25. Handler A, Davis F, Fere C, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health* 1989; 79: 1239-1242
26. Marchbanks PA, Lee NA, Peterson HB. Cigarette smoking as a risk factor for pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 639-644
27. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1115-1120
28. Parazzini F, Tozzi L, Ferraroni M, Bocciarelli L, La Vecchia C, Fedele L. Risk factors for ectopic pregnancy: An Italian case-control study. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 821-826
29. Zhang J, Thomas AG, Leybovich E. Vaginal douching and adverse health effects: A meta-analysis. *Am J Public Health* 1997; 87: 1207-1211
30. Chow WH, Dailing JR, Weiss NS, Moore DE, Soderstrom R. Vaginal douching as a potential risk factor for tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 727-729
31. Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995; 6: 337-341
32. Bouyer J, Rachou E, Germain E, Fernandez H, Coste J, Pouly JL, et al. Risk factors for extrauterine pregnancy in women using an intrauterine device. *Fertil Steril* 2000; 74: 899-908
33. McCausland A. Endosalpingiosis ("endosalpingloblastosis") following laparoscopic tubal coagulation as an etiologic factor of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 12-22
34. Holt VL, Chu J, Daling JR, Stergachis AS, Weiss NS. Tubal sterilization and subsequent ectopic pregnancy: A case-control study. *JAMA* 1991; 266: 242-246

35. Tharaux-Deneux C, Bouyer J, Job-Spira N, Coste J, Spira A. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. *Am J Public Health* 1998; 88: 401-405
36. Skjeldestad FE, Gargiullo PM, Kendrick JS. Multiple induced abortions as risk factor for ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 691-696
37. Atrash HK, Strauss LT, Juliette SK, Skjeldestad FE, Ahn AY. The relation between induced abortion and ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 512-518
38. Ni H, Daling JR, Chu J, Stergachis A, Voigt LF, Weiss NS. Previous abdominal surgery and tubal pregnancy. *Obstet gynecol* 1990; 75: 919-922
39. Warnes GM, Petrucco OM, Seamark RF, Lancaster PAL. Is the male involved in the aetiology of ectopic pregnancy? *Hum Reprod* 1998; 13: 3505-3510