



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**EKTOPIK GEBELİK TANISI ALAN HASTALARDA
METOTREKSAT TEDAVİSİ ÖNCESİ ÖLÇÜLEN SERUM
FOLİK ASİT DÜZEYİNİN TEDAVİ BAŞARISINDAKİ
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ece ÇAVUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**EKTOPIK GEBELİK TANISI ALAN HASTALARDA
METOTREKSAT TEDAVİSİ ÖNCESİ ÖLÇÜLEN SERUM
FOLİK ASİT DÜZEYİNİN TEDAVİ BAŞARISINDAKİ
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ece ÇAVUŞ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İsmail Burak GÜLTEKİN**

**TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Op. Dr. Tuğba AĞBAL**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bize kattığı bilgi ve deneyimleri için idari ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım süreçlerinde desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. İsmail Burak Gültekin hocama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez süreçleri hakkında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen uzmanlık eğitimim boyunca her zaman destek olan beraber çalışmaktan keyif aldığım, yoldaş olanım, canım arkadaşım, canım eşkıdemim Op. Dr. Tuğba AĞBAL'a saygı ve sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım sürecimde her aşamada her an desteğini üzerimden eksik etmeyen başım her sıkıştığında tecrübeleriyle rahatlatan canım arkadaşım Op. Dr. Merve Kütük'e sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yol göstericilerim olan, hiçbir zaman sevgilerini, desteklerini esirgemeyen canım annem Nursel ANAYURT, babam Ahmet ANAYURT, canım kardeşim Ege Alp ANAYURT'a sonsuz saygı ve sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman elimden tutup her şeyi başarabileceğime inandıran, düştüğümde kaldıran, asistanlık hayatım boyunca tüm sıkıntılara ortak olan ve her koşulda beni cesaretlendiren, hayatı canım eşim, yol arkadaşım, en iyi arkadaşım Emre ÇAVUŞ'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Varlığına her an şükrettiğim canım kızım Derin ÇAVUŞ'a bu zorlu süreçte beni tolere ettiği için sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece ÇAVUŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EKTOPIK GEBELİK TARİHÇESİ	2
2.2. EKTOPIK GEBELİK PREVELANSI.....	3
2.3. EKTOPIK GEBELİK ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.3.1. Pelvik İnflamatuvar Hastalık.....	4
2.3.2. Tubal Faktörler	4
2.3.3. Kontrasepsiyon Yöntemleri.....	5
2.3.4. Sigara.....	5
2.3.5. Yaş.....	5
2.3.6. Geçirilmiş Ektopik Gebelik Öyküsü ve Cerrahi Öyküsü	5
2.3.7. Yardımcı Üreme Teknikleri	6
2.4. KLİNİK	6
2.5. TANI.....	6
2.6. EKTOPIK GEBELİK YERLEŞİM YERLERİ	7
2.7. EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİ.....	8
2.7.1. Medikal Tedavi-Metotreksat Tedavisi	9
2.7.1.1. Tek Doz Metotreksat Tedavi Protokolü	10
2.7.1.2. Çift Doz Metotreksat Tedavi Protokolü	11
2.7.1.3. Multidoz Metotreksat Tedavi Protokolü	12
2.7.2. Cerrahi Tedavi	12
2.7.3. Ekspektan Yönetim	13
3. GEREÇ YÖNTEM	15

4.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	15
4.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	16
4.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE TESTLER.....	16
4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	33
7. KAYNAKÇA.....	34
8. ÖZGEÇMİŞ.....	40
9. EKLER.....	41
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	41
EK-2: OLGU VERİ TAKİP FORMU.....	44

KISALTMALAR

βHCG	Human Koryonik Gonadotropin
CC	Klomifen Sitrat
DES	Dietilstilbestrol
DHF	Dihidrofolata
DHFR	Dihidrofolat Redüktaz
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
GIFT	Gamet İntrafallopiyan Transferi
IVF	İnvitro Fertilizasyon
İM	İntramüsküler
MTHF	Metiltetrahidrofolat
MTX	Metotreksat
PID	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
RH	Rhesus
RIA	Rahim İçi Araç
RNA	Ribonükleik asid
THF	Tetrahidrofolat
TVUSG	Transvajinal Ultason

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Adneksiyel kitlenin doppler usg de ekojenik halkada artmış vaskülarite 7
- Şekil 2.** Ektopik Gebelik Yerleşim Yerleri 8
- Şekil 3.** Farklı günlerde ölçülen BHCG değerine göre ROC analizi..... 29



TABLULAR

Tablo 1.	Ektopik Gebelik Risk Faktörleri	3
Tablo 2.	Tek doz metotreksat tedavi protokolü	11
Tablo 3.	Demografik Özellikler-1	19
Tablo 4.	Demografik Özellikler -2	20
Tablo 5.	Demografik Özellikler-3	20
Tablo 6.	Demografik Özellikler-4	21
Tablo 7.	Tedavide başarılı ve başarısız olan gruplarda, gravida, parite, abortus, DC, ektopik gebelik, yaşayan çocuk, NSD ve C/S oranlarına göre karşılaştırılması	21
Tablo 9.	Tedavide başarılı ve başarısız olan gruplarda, USG sonucu oranlarına göre karşılaştırılması	24
Tablo 10.	ROC analizine göre, BHCG lerin hesaplanan eşik değerleri ile USG sonuçlarının karşılaştırılması.....	24
Tablo 11.	Tedavide başarılı ve başarısız olan gruplarda, BHCG 1.gün, 4.gün ve 7.gün ortalamalarına göre karşılaştırılması	25
Tablo 12.	ROC analizi	25
Tablo 13.	Yaş'a göre, kan değerleri ile hastaların arasındaki korelasyon.....	27
Tablo 14.	Serum folat seviyesine göre, BHCG 1.gün,4.gün ve 7.gün ile hastaların arasındaki korelasyon	27
Tablo 15.	AST'a göre, BHCG 1.gün, 4.gün ve 7.gün ile hastaların arasındaki korelasyon	27
Tablo 16 .	Tedavi başarılı ve başarısız olanlarda, serum folat ortalama düzeylerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 17.	Tedavi gruplarına göre, serum folat düzey oranlarının karşılaştırılması....	27



ÖZET

Giriş ve Amaç: Amacımız ektopik gebelikte metotreksat tedavisinde tedavi öncesi ölçülen serum folik asit düzeyinin tedavi başarısını etkileyen prognostik faktörlerden biri olup olmadığını araştırmaktır. Elde edilen veriler ışığında bilime katkıda bulunmayı hedefliyoruz. Kullanılacak olan metotreksat tedavisi mevcut durumda kullanılmakta olup ilacın kendi yan etkisi dışında ek bir risk yoktur.

Gereç Yöntem: Prospektif girişimsel olmayan ilaç dışı klinik çalışma-tez çalışmasıdır. Hastanemizde ektopik gebelik nedeniyle standart medikal tedavi olarak metotreksat tedavisi uygulanacak olan hastalarda metotreksat tedavisinden hemen önce rutin biyokimyasal kan testleri ile birlikte serum folik asit düzeyi alındı ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Kan alındıktan sonra metotreksat tek doz tedavi protokolü başlandı ve hastalarda 1,4, ve 7.günlerde ölçülen β HCG düzeyleri arasında %15 lik düşüş olması halinde tedavi başarısı kabul edildi ve hastalar β HCG düzeyi sıfırlanana kadar takip edildi. 4. ve 7.gün arası %15 ten az düşüş ya da β HCG düzeyinde artış olması halinde tedavi başarısızlığı kabul edildi. Ayrıca cerrahi tedavi uygulanmasını gerektirecek bir durum gelişmesi de başarısızlık olarak kabul edildi. Sonrasında tedavide başarılı olunan grup ile başarısız olunan grup arasında tedavi öncesi serum folik asit düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza tubal ektopik gebelik tanısı almış olan 54 hasta dahil edildi. Hastalara tek doz metotreksat tedavisi uygulanmış olup 30 (%55,5) hastamız başarılı olurken, 24(%44,5) hasta başarısız olmuştur. Başarısız olan hastalarımızdan 10 (%18,5) hastaya 2.doz mtz uygulandı, 13 (%24,2) hastaya cerrahi uygulandı, 1 (%1,8) hastaya ise 2.doz mtz ve cerrahi uygulandı. Farklı günlere ait ortalama β HCG değerlerine göre başarısız tedavi oranı başarılı olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Serum folik asit düzeyine göre β HCG 1. Gün, 4. Gün ve 7. Gün arasında ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Sonuç: Farklı günlere ait ortalama β HCG değerlerine göre başarısız tedavi oranı başarılı olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Serum folik asit düzeyine göre β HCG 1. Gün, 4. Gün ve 7. Gün arasında ilişki bulunmamaktadır

($p>0,05$). Folik asit düzeyi yüksek olan hasta sayımız sınırlı olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tubal ektopik gebelik, Metotreksat, tek doz protokol, medikal tedavi, β -hCG, folik asit



ABSTRACT

Background and Aim: Our aim is to investigate whether serum folic acid level measured before treatment is one of the prognostic factors affecting treatment success in methotrexate treatment of ectopic pregnancy. We aim to contribute to science in the light of the data obtained. The methotrexate treatment to be used is currently being used and there is no additional risk other than the side effect of the drug itself.

Material and Methods: This is a prospective non-interventional non-drug clinical study-thesis study. In patients who were to be treated with methotrexate as standard medical treatment for ectopic pregnancy in our hospital, serum folic acid level along with routine biochemical blood tests were obtained just before methotrexate treatment and studied in the biochemistry laboratory of our hospital. After blood sampling, methotrexate single dose treatment protocol was initiated and treatment success was accepted if there was a 15% decrease between the bhcg levels measured on days 1, 4, and 7 and the patients were followed up until the bhcg level was reset. If there was a decrease of less than 15% or an increase in bhcg level between the 4th and 7th day, treatment failure was accepted. In addition, the development of a condition that would require surgical treatment was also considered as failure. Afterwards, pre-treatment serum folic acid levels were compared between the group that succeeded in treatment and the group that failed.

Results: Our study included 54 patients diagnosed with tubal ectopic pregnancy. Single dose methotrexate treatment was administered to the patients and 30 (55.5%) patients were successful, while 24 (44.5%) patients were unsuccessful. Among the unsuccessful patients, 10 (18.5%) patients received 2nd dose of mtx, 13 (24.2%) patients received surgery, and 1 (1.8%) patient received 2nd dose of mtx and surgery. According to the mean bhcg values of different days, the unsuccessful treatment rate was significantly higher than the successful ones ($p < 0.05$). There was no correlation between bhcg Day 1, Day 4 and Day 7 according to serum folic acid level ($p > 0.05$).

Conclusion: According to the mean bhcg values of different days, the unsuccessful treatment rate was significantly higher than the successful ones ($p < 0.05$).

There was no correlation between bhcg Day 1, Day 4 and Day 7 according to serum folic acid level ($p>0.05$). We think that statistically significant results could not be obtained because the number of patients with high folic acid level was limited.

Key Words: Ectopic pregnancy, methotrexate, single dose protocol, medical treatment, folic acid



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, uterin endometrial kavite dışında meydana gelen gebelik olarak tanımlanmaktadır. Dış gebelik en sık fallop tüpünde ortaya çıkar [1]. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2'si ektopik gebelik tanısı almaktadır. Ektopik gebelik tanısı seri serum Human Koryonik Gonadotropin (β HCG), transvajinal usg (Tvusg) ve bazen de uterus küretajı ile konulmaktadır. Günümüzde ektopik gebelik diagnostik yöntemlerle daha erken tanı alsa da hala hayatı tehdit eden bir durum olarak geçerliliğini korumaktadır. Tedavide medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ekspektan yaklaşım uygulanmaktadır. Erken tanı konulan vakalarda cerrahi tedaviden ziyade metotreksat (mtx) tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Metotreksat folat metabolizması üzerinden etki göstermektedir. Folik asit dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi tarafından tetrahidrofolata indirgenir ve bunun sonucunda Deoksiriboz nükleik asit (DNA) ve Ribonükleik asit (RNA)sentezi için gerekli kofaktörlerin tükenmesine neden olmaktadır [2]. Metotreksat tedavisi başlanan tubal ektopik gebeliklerin yaklaşık yüzde 15'i rüptür nedeniyle cerrahi tedavi ile sonlandırılmıştır. Medikal tedavideki başarısızlık nedenleri araştırıldığında bazı prognostik faktörlerin bize yol gösterebileceği görülmüştür. Bu prognostik faktörler arasında serum beta hcg düzeyi, usg de gestasyonel kese büyüklüğü, fetal kardiyak aktivite ve batında serbest sıvı izlenmesi bulunmaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız bir folik asit antagonisti olan metotreksatın tedavi başarısında, tedavi öncesi alınan serum folik asit düzeyinin prognostik değeri olup olmadığını görmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Ektopik gebelikler, endometriumun dışında, çoğunlukla da fallop tüpünde döllenen yumurta implante edilmesidir. Tubal ektopik gebelikler özellikle ampulla bölgesinde olmak üzere ektopik gebeliklerin %90'ından fazlasını oluşturur. Öte yandan, tubal olmayan ektopik gebelikler tüm ektopik gebeliklerin %10'undan azını oluşturur; bunlar servikal, over, intramural abdominal veya sezaryen skar gebelikleri olabilir [3]. Artan sezaryen oranı, histerotomi skarının ektopik gebelik implantasyonu için ek bir bölge olarak tanımlanmasına yol açmıştır ve sezaryen skar gebeliği tüm ektopik gebeliklerin %1 ile %6 arasında değişen oranlarda görülmektedir[4, 5]

Ektopik gebelik potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur ve anne ölümlerinin %4-6'sından sorumludur. Bu nedenle ektopik gebeliğin yönetiminde metotreksat tedavi başarısını arttıracak yeni prognostik faktörlerin bulunmasına ihtiyaç vardır.

2.1. EKTOPIK GEBELİK TARİHÇESİ

Ektopik gebelik 16.yüzyıldan bugüne uzanan tarihçeye sahip olup “Ex” ve “Topos “ kelimelerinin birleşiminden gelmektedir. Bu kelime gebeliğin ektrauterin yerleşimli olduğunu tanımlamak için kullanılmıştır [6]. 11.yy da tanınmış bir cerrah olan Abulcasis tarafından ilk ektopik gebelik vakası tanımlanmıştır. Fransız hekim Jean Riolan tarafından 1604 yılında ilk rüptüre ektopik gebelik bildirilmiş olup rüptüre olmamış ilk ektopik gebelik vakası ise 1693 yılında Busiere tarafından ölen bir mahkumun otopsisinde gösterilmiştir [7]. Lavson Tait 1883 yılında rüptüre tubal ektopik gebelikte salpenjektominin mortaliteyi azaltan bir müdahale olduğunu ortaya koymuştur [8]. 1960'larda yapılan gebelik testlerinde son adet tarihi 6 hafta olana kadar sonuçlar negatif gelmekteydi. Takip eden yıllarda gelişen test yaklaşımları ile birlikte ultrasonun da geliştirilmesi ektopik gebelik tanısını koymada devrim yaratmıştır. Tedavi yaklaşımı olarak metotreksat tedavisi ise ilk olarak 1982 yılında Tanaka ve ark. tarafından kullanılmıştır. Başlangıçta tedavide metotreksat multi doz rejimi ile kullanılmaktayken daha sonra Stovall ve ark. tarafından kullanılan tek doz metotreksat tedavi rejimi multidoz rejim yerine kullanılmaya başlanmıştır [9, 10].

2.2. EKTOPIK GEBELİK PREVELANSI

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980-1990 yılları arası ektopik gebelik oranı %1'den %1.9'a yükselmiştir ve tüm gebeliklerin %2'sinin dış gebelik olması beklenmektedir. Günümüzde seri serum β HCG ölçümleri ve transvajinal ultrasonografi kullanımı ile erken tanı ve tedavi olanağı artmıştır. Bu nedenle insidansı artmasına rağmen ektopik gebeliğe bağlı maternal mortalite son 35 yılda 10 kat azalarak %3-4'e gerilemiştir [11]. Türkiye'de ektopik gebelik görülme oranı ise %1-2 oranındadır [12].

2.3. EKTOPIK GEBELİK ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Ektopik gebelik normal tubal anatominin ve tubal motilitenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Ana nedenleri enfeksiyon, geçirilmiş cerrahi, konjenital anomaliler veya malignite gibi faktörlerdir. Anatomik bozulmaya, hasar görmüş siliyer aktivite nedeniyle fonksiyonel bozulma da eşlik edebilir. En yüksek risk ise geçirilmiş ektopik gebelik veya tubal cerrahi öyküsüdür. Risk faktörleri tabloda özetlenmiştir [13].

Tablo 1. Ektopik Gebelik Risk Faktörleri [13]

Risk Derecesi	Risk Faktörleri	Olasılık Oranı
Yüksek	Önceki Ektopik Gebelik	2,7 ila 8,3
	Önceki Tuba Cerrahisi	2.1'den 21'e
	Tüp Patolojisi	3,5 ila 25
	Sterilizasyon	5.2'den 19'a
	Ria	
	*Mevcut Kullanım	1.7
	*Önceki Kullanım	4,2 ila 16,4
	*Levonorgestrelli RİA	4.9
	Mevcut Gebelikte IVF Öyküsü	4 ila 9,3
Orta	Östrojen/progestin oral kontraseptiflerin güncel kullanımı	1,7 ila 4,5
	Önceki cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (bel soğukluğu, klamidy)	2,8 ila 3,7
	Önceki pelvik inflamatuvar hastalık	2,5 ila 3,4

	Rahim içinde DES maruziyeti	3.7
	Sigara içmek	
	*Geçmişte sigara içen	1,5 ila 2,5
	*Halen sigara içen	1,7 ila 3,9
	Önceki pelvik/abdominal cerrahi	4
	Önceki spontan düşük	3
Düşük	Daha önce tıbbi nedenli kürtaj	2.8
	Kısırlık	2,1 ila 2,7
	Yaş \geq 40 yıl	2.9
	Vajinal duş	1.1 ila 3.1
	İlk cinsel ilişki yaşı <18 yaş	1.6
	Önceki apendektomi	1.6

2.3.1. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), uterus, fallop tüpleri ve pelvik organlar dahil olmak üzere kadın genital sisteminin bulaşıcı ve inflamatuvar bir hastalığıdır. PID'nin klinik görünümü hastalığın şiddetine göre değişmekte olup çoğu hasta hafif bulgularla başvurmaktadır. Akut olarak pelvik ağrı ve pelvik organ hassasiyeti ile başvururlar. Çoğunun hafif semptomları vardır veya asemptomatiktir ve daha sonra tubal faktöre sekonder infertilite, ektopik gebelik veya kronik pelvik ağrı ile seyredebilirler [14]. Tekrarlayan enfeksiyonların tubal oklüzyona yol açtığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur [15]. Oluşan tubal oklüzyonlar nedeniyle ektopik gebelik görülme olasılığı artmaktadır. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* en yaygın olarak tanınan PID patojenleridir [16]. Bunların yanı sıra genital tüberküloz da olmak üzere birçok patojen suçlanmaktadır.

2.3.2. Tubal Faktörler

Tubal anatomisinin bozulduğu enfeksiyon, inflamasyon ve cerrahi müdahaleler sonucunda tubada oluşan hasar ektopik gebeliğin oluşma ihtimalini artırmaktadır. Salpenjit, parsiyel salpenjektomi, inkomplet tubal ligasyon, tuba cerrahileri, konjenital tubal atreziler sonucunda lümende oluşan tıkanıklık ana nedenlerdir [17].

2.3.3. Kontrasepsiyon Yöntemleri

Kontrasepsiyon yöntemleri içinde yalnızca progestojen içeren oral kontraseptif ve rahim içi araç gibi doğum kontrol yöntemleri, ektopik gebelik mutlak riskini arttırmasa da, kontraseptif başarısızlığı olduğunda oluşan gebeliğin ektopik gebelik olma riskiyle ilişkilidir [18].

Tubal sterilizasyon yaygın olarak kullanılan kontraseptif yöntemlerden biridir. Yapılan çalışmalarda tubal sterilizasyon sonrası artmış ektopik gebelik oranları bildirilmiştir. Tüm tubal sterilizasyon teknikleri içinde sterilizasyon sonrası ektopik gebelik insidansı en yüksek bipolar koagülasyon yapılan kadınlarda olmakla birlikte bunu interval parsiyel salpenjektomi, silikon lastik bant uygulama, postpartum parsiyel salpenjektomi, unipolar koagülasyon ve klips uygulamaları takip etmektedir [19].

2.3.4. Sigara

Sigara ile ektopik gebelik arasındaki ilişki doz bağımlıdır. Günde 20 den fazla sigara içmek riski artırır. Sigara kullanımı sonucunda tubal inflamasyon sonucu motilitede bozulma, ovulasyon dengesinde bozulma, değişen uterus hareketliliği ve immüitenin bozulması ektopik gebelik artışıyla ilişkilidir [20].

2.3.5. Yaş

Ektopik gebelik riski anne yaşının >35 yaş olması ile artar. Yaşla birlikte diğer risk faktörlerinin çoğuna maruz kalma olasılığının artması, tubal fonksiyonda yaşa bağlı değişikliklerin tubal motiliteyi bozarak ve blastokist transportunun gecikmesi ile ilişkilidir [21].

2.3.6. Geçirilmiş Ektopik Gebelik Öyküsü ve Cerrahi Öyküsü

Pelvik cerrahi veya önceki ektopik gebelik nedeniyle fallop tüplerinde hasar olan kadınlarda tubal yapının ve motilitenin bozulmasına bağlı olarak ektopik gebelik oranları artmaktadır. Ektopik gebelik cerrahisi geçirenlerde sağlıklı kadınlara göre 10 kat tekrarlama riski vardır [21].

2.3.7. Yardımcı Üreme Teknikleri

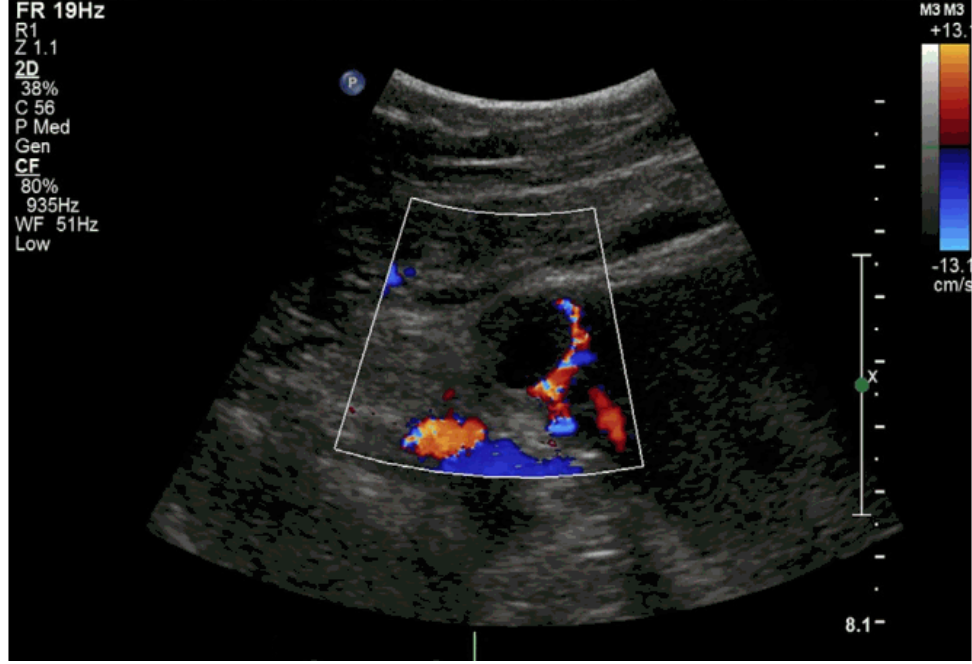
Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalarda ektopik riski 2 kat artmıştır. Bunların içinde İnvitro fertilizasyon (IVF), gamet intrafallopiyan transferi (GIFT) gibi yardımcı üreme teknikleri ve ovulasyon indüksiyonunda kullanılan klomifen sitrat (CC) veya gonadotropin tedavileri yer almaktadır [22].

2.4. KLİNİK

Ektopik gebeliğin erken dönemlerinde herhangi bir semptom olmayabileceği gibi semptomatik olanlarda ise en sık amenore, vajinal kanama ve kasık ağrısı görülmektedir. Ağrı kalıcı ve şiddetli olabilir ve genellikle tek taraflıdır. Kadınların %20'sinde omuz ağrısı, senkop ve şok, %75'inden fazlasında ise karın hassasiyeti görülmektedir. Rüptüre olmamış ektopik gebeliği olan hastalarda vajinal muayene sırasında servikal veya adneksiyal hassasiyet bulunmaktadır. Bazen ektopik gebeliğin kendisi de uterusun lateralinde ağrılı bir kitle olarak palpe edilebilir. Pelvik muayene sırasında palpasyon sonucunda rüptürde artış olduğuna dair kanıt yoktur [23]. Bir kadının gebelik testi pozitif, adet gecikmesi varsa, senkop, taşikardi, solgunluk ve kollaps gibi şok belirtileri ortaya çıkıyorsa rüptüre ektopik gebelik akla gelmelidir [18].

2.5. TANI

Tanı genelde Tvusg ve β HCG seri ölçümleri ile konulur. HCG ölçümlerinde 48 saatte beklenen artış oranı, <1500 mIU/mL başlangıç β HCG seviyesi için yüzde 49, başlangıç β HCG seviyesi 1500 ila 3000 mIU/mL için yüzde 40 ve başlangıç β HCG seviyesi >3000 ila <10.000 mIU için yüzde 33 oranlarını içermektedir. Bu değerlerin altındaki artışlar ektopik gebelik için uyarıcı değildir. Tvusg de ise yolk sac veya embriyo (kalp atışı olan veya olmayan) içeren ekstrauterin gebelik kesesinin görüntülenmesi, pozitif serum β HCG seviyesi ve uterus aspirasyonunda gebelik ürününün olmaması ve ardından β HCG seviyelerinin yükselmesi veya plato çizmesi, ektopik gebelik dokusunun rezeksiyonu için yapılan cerrahide ektopik gebelik materyalinin görülmesi ve materyalin histolojik incelemesi ile konfirme edilmesi ektopik gebelik kesin tanısını koydurur [24].



Şekil 1. Adneksiyel kitlenin doppler usg de ekojenik halkada artmış vaskülarite [25]

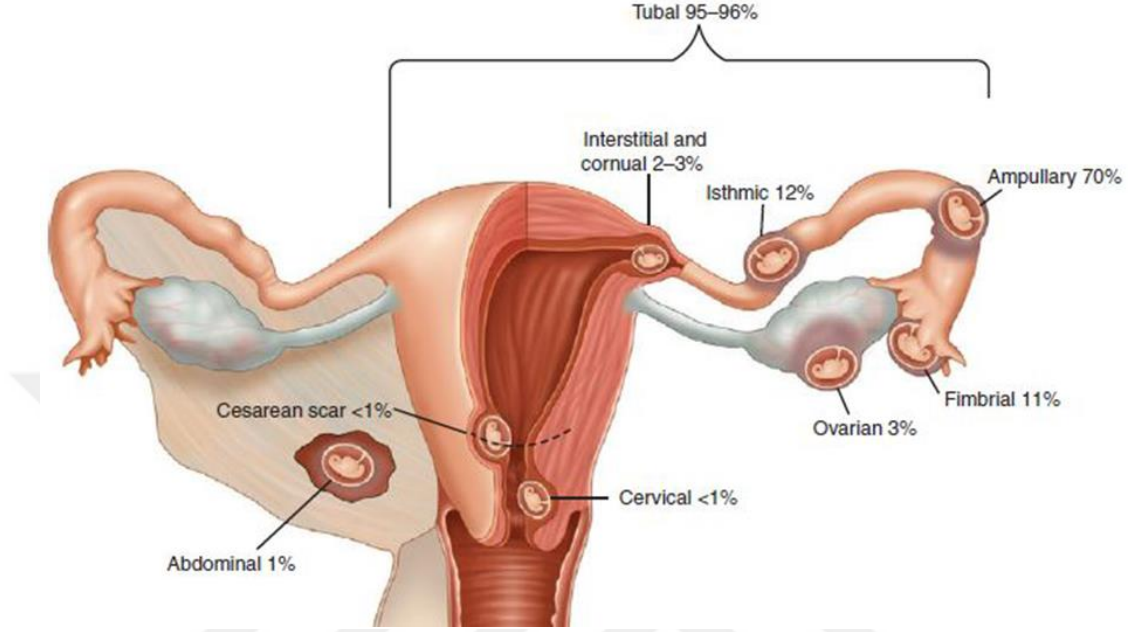
Serum progesteron konsantrasyonları, sağlıklı intrauterin gebeliklerde ektopik gebeliklere ve kürtaj yapılması planlanan intrauterin gebeliklere göre göre daha yüksektir. Canlı intrauterin gebeliklerde serum progesteron düzeyleri >20 ng/ml iken <5 ng/ml olduğunda ise sağlıklı bir gebelik olma olasılığı çok düşüktür [26]. Serum progesteron düzeyi tanı koydurmada tek başına yetersiz olup sadece yol göstericidir.

Tvusg de ayrıca douglasta ve/veya batında mayi görülmesi, bu materyalin hastanın ağrı tariflediği bölgede adneksi içerecek şekilde görülmesi bize rüptüre ektopik gebeliği düşündürmektedir. Rüptüre ektopik gebelik düşünülen hastalarda yapılan kuldosentezde defibrine kan görülmesi tanıyı desteklemektedir. Kesin tanı ise eksploratif yaklaşımla konulmaktadır.

2.6. EKTOPIK GEBELİK YERLEŞİM YERLERİ

Ektopik gebeliklerin %98'inden fazlası fallop tüpüne yerleşmektedir. Fallop tüpü içerisinde ise sırasıyla ampullar bölgeye (%70), isthmus'a (%12) veya fimbria'ya (%11,1) implante olabilir. Fallop tüpünün interstisyel veya kornual bölgelerine yerleşen ektopik gebelikler daha az görülmektedir (%2,4). Ancak mortalitesi diğer fallop tüpü ektopik gebelik türlerinden iki kat daha fazla orandadır. Nadiren ektopik

gebelik servikal, ovariyen, abdominal ve sezaryen skar yeri ektopik gebeliği gibi ekstratubal bir bölge yerleşimli olabilir [27].



Şekil 2. Ektopik Gebelik Yerleşim Yerleri [28]

2.7. EKTOPIK GEBELİK TEDAVİSİ

Ektopik gebelik tedavisinde uygulanan tedavi seçenekleri;

- Medikal Tedavi
- Cerrahi Tedavi
- Bekleme Tedavisi'dir.

Erken tanı alan ektopik gebelik hastalarının çoğu tıbbi olarak MTX ile tedavi edilebilmektedir. Tubal rüptür düşünülen, ektopik gebelik boyutunun >4 cm olduğu vakalar ve MTX tedavisi takibine uyum sağlayamayacak hastalarda cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Sınırlı sayıda hasta ise bekleme tedavisi için uygundur.

2.7.1. Medikal Tedavi-Metotreksat Tedavisi

Folatlar, temel biyokimyasal reaksiyonlar için bir bileşen ve katalizör olarak görev almaktadır. Özellikle de DNA sentezi ve metilasyon işlemleri için nükleotidlerin metabolizmasındaki önemli rol alırlar.

Doğal olarak oluşan folat (B9 Vitamini), fizyolojik olarak tetrahidrofolat ve metiltetrahidrofolat olarak bulunan, suda çözünebilen bir moleküldür. Tetrahidrofolat aktif form, metiltetrahidrofolat ise kanda bulunan birincil formdur. Folik asit, besin takviyesi olarak kullanılan sentetik olarak üretilmiş bir moleküldür. Biyolojik olarak aktif olması için karaciğerde üzerinden etki eden dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi gerekmektedir. Folik asidin fizyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için aktif 5-Metiltetrahidrofolat (MTHF)'a dönüştürülmeden önce DHFR tarafından Dihidrofolata (DHF) ve ardından tetrahidrofolat'a (THF) indirgenmesi gerekir.

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini etkisiz hale getirerek DNA ve RNA sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat kofaktörlerinin tükenmesine yol açar [44].

Ektopik gebeliğin medikal tedavisi için metotreksat yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir folat antagonisti olan metotreksat ektopik gebeliğin hızla bölünen hücrelerine etki eder, hücre bölünmesini durdurur. Bunun sonucunda hücreler vücut tarafından emilir [29].

Hemodinamik olarak stabil olan, Serum β HCG konsantrasyonu ≤ 5000 mIU/mL, Tvusg de fetal kardiyak aktivite saptanmayan, ektopik kitle boyutunun 4 cm'den küçük olan hastalarda metotreksat tedavisi kullanılmaktadır.

Böbrek yetmezliği olan, orta ila şiddetli anemi, lökopeni veya trombositopenisi olan, karaciğer hastalığı, aktif peptik ülser hastalığı olan, immünsuprese, metotreksat alerjisi olan, emziren ve rüptüre ektopik gebeliklerde metotreksat mutlak kontrendikedir. Bu nedenle uygulanmadan önce tam kan sayımı ve kapsamlı bir metabolik panel bakılmalıdır [1]. Tvusg'de embriyonik kardiyak aktivitenin saptanması, β HCG >5000 mIU/ml olması, >4 cm ektopik gebelik kitlesi olması, hastanın kan transfüzyonunu kabul etmemesi ve medikal tedavi takiplerine uyumun olmaması rölatif kontrendikasyonlarıdır [30].

Metotreksat tedavisi tek doz rejim, çift doz rejim ve multidoz rejim olarak uygulanmaktadır.

Metotreksat yan etkileri doz ve süre bağımlıdır. Metotreksatın etki mekanizması hızlı bölünen hücrelerde hücre siklusunu durdurma üzerinden olduğu için yan etki en çok gastrointestinal sistemde görülmektedir. Bunlar stomatit, bulantı, kusma ve ishal şeklinde olmaktadır [31].

2.7.1.1. Tek Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Tubal ektopik gebeliği olan çoğu hastada tek doz intramüsküler (İM) MTX tedavisi önerilmektedir. Tek doz protokolüne göre metotreksatın uygulandığı gün 1.gün kabul edilir ve β HCG seviyesi ölçülür. Uygulanan mtX dozu 50 mg/m²'dir. Uygulama yolu intramuskülerdir. Vücut yüzey alanı = karekök ($[\text{cm} \times \text{kg}]/3600$) formülü üzerinden hesaplanmaktadır. Mtx uygulama sonrası 4. ve 7. günlerde serum Bhcg konsantrasyonu ölçülür. 4. ve 7. Günler arasında serum β HCG' deki azalma $> \%15$ olduğunda ek doz yapılmaz. Eğer $< \%15$ ise ikinci doz MTX 50 mg/m² im uygulanır [32]. Mtx uygulandıktan sonra 1. Gün ve 4. Gün arası sitotrofoblast tarafından üretimin durdurulmasına rağmen sinsityotrofoblast tarafından hCG üretiminin devam etmesi nedeniyle β HCG seviyelerinde bir artış görülebilir.

7. günden sonra hCG testi haftalık olarak tekrarlanmalıdır. 14. Günde hCG'de \geq yüzde 15'lik bir düşüş varsa, negatif Bhcg değeri görülene kadar haftalık takip edilir. HCG tespit edilemez hale gelmezse yeni bir hamilelik dışlanmalıdır. Üç haftalık değerler benzerse ek doz MTX (50 mg/m²) yapılması önerilmektedir. Ek doz mtX serum hCG'nin düşüşünü hızlandırmaktadır.

7. günden 14. güne kadar Bhcg değerinde $<$ yüzde 15'lik bir düşüş varlığında ek bir MTX 50 mg/m² IM dozu verilmelidir. β HCG'nin yükseldiği durumlarda transvajinal ultrason yapılmalıdır [33].

Tablo 2. Tek doz metotreksat tedavi protokolü [10, 34]

Tedavi günü	Tek doz protokolü *
1	<ul style="list-style-type: none">Bhcg konsantrasyonunu ölçün İlk doz metotreksat 50 mg/m ² IM verin
2	–
3	–
4	Bhcg konsantrasyonunu ölçün
5	–
6	–
7	<ul style="list-style-type: none">Bhcg konsantrasyonunu ölçün4. günden 7. güne kadar hCG <%15 düşerse, ikinci doz metotreksat 50 mg/m² ^{IM} verin. 4. günden 7. güne kadar Bhcg 'de ≥%15 düşüş varsa, Bhcg saptanamaz hale gelene kadar haftalık Bhcg konsantrasyonu alın
8	–
11	–
14	<ul style="list-style-type: none">hCG konsantrasyonunu ölçün7. günden 14. güne kadar Bhcg <%15 düşerse, ek doz 50 mg/m² ^{IM} metotreksat verin 7. günden 14. güne kadar ≥%15 Bhcg düşüşü olursa, Bhcg konsantrasyonunu saptanamayana kadar haftalık olarak çekin
15	–

2.7.1.2. Çift Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Serum βHCG seviyelerinin >3000 Mıu olduğu veya adneksiyal kitlenin >2cm olduğu tubal ektopik gebeliği olan hastalarda çift doz protokolü uygulanmaktadır. Çift doz mtx tedavi protokolünde 1. günde mtx 50 mg/m² 4.günde ise ikinci doz mtx 50 mg/m² uygulanmaktadır. Serum hCG değerlerine 4. günde bakılır. 1, 4 ve 7. Günlerde ölçülen serum βHCG > yüzde 15 düşerse tedavi durdurulur ve serum βHCG düzeyi saptanmayana kadar haftalık BHCG ölçümü yapılır.

Serum βHCG ölçümünün <%15 olduğu durumlarda ise 7. günde üçüncü bir mtx dozu uygulanabilir ve 11. Günde serum βhCG seviyesi yeniden ölçülür. βHCG'de yetersiz düşüş olması halinde 11. günde dördüncü bir MTX dozu yapılabilir ve sonraki günde yeniden serum βHCG ölçümü yapılır. βHCG düşüşü hala yetersiz ise operasyon öncelikli düşünülmelidir [35].

2.7.1.3. Multidoz Metotreksat Tedavi Protokolü

Yaygın olarak kullanılan yaklaşım 1, 3, 5 ve 7. günlerde MTX (günde 1 mg/kg IM veya intravenöz olarak), 2, 4, 6 ve 8. günlerde ise lökoverin (0.1 mg/kg) uygulanmasını içermektedir. Serum hCG seviyeleri 1, 3, 5 ve 7. günlerde ölçülmektedir. Serum hCG seviyesi önceki ölçüme göre > % 15 düşerse tedavi durdurulur ve haftalık takip aşamasına geçilir.

Serum hCG seviyesi önceki hCG seviyesine göre %15'in altına düşerse, hastaya ilave 1 mg/kg im mtx dozu uygulanır ve bunu takip eden gün IM 0.1 mg/kg IM lökoverin dozu verilir. Serum hCG seviyesi ölçülemeyene kadar hCG takip edilir [36, 37].

2.7.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi endikasyonları;

- Metotreksatın kontrendike olduğu durumlar
- Başarısız medikal tedavi
- Hemodinamik olarak unstabil hastalar
- Tubal rüptür şüphesi ve rüptür için yüksek riskli hastalar
- Eşlik eden canlı intrauterin gebelik ile birlikte olan heterotopik gebelik [38].

Ektopik gebelik için standart cerrahi yaklaşım ise laparoskopik cerrahidir. Hemoperitoneum durumunda dahil laparoskopik yaklaşım tercih edilmektedir. Laparotomi veya laparoskopik cerrahi için tercih operatörün tecrübesine bağlıdır. Birden fazla laparotomi olan, batın içi yapışıklıktan şüphelenilen hastalarda laparotomi daha iyi bir seçenek gibi görünmektedir [39].

Cerrahi tedavi konservatif ve radikal cerrahi olarak sınıflandırılmaktadır.

1. Konservatif Cerrahi:

Salpingostomi:

Salpingostomi, fallop tüpüne yapılan lineer bir kesi ile sadece ektopik gebelik materyalinin çıkarılmasını içeren bir yöntemdir. Rezidüel trofoblastik doku kalabileceği için hastalara cerrahi sonrası serum β HCG ölçümleri yapılması gerekmektedir [23].

Milking (sağma) Yöntemi:

Tubal bölgede herhangi bir insizyon yapılmadan ektopik gebelik materyalinin sağılarak fimbrial uçtan dışarı çıkarılmasını içeren yöntemdir. Trofoblastik dokunun yetersiz çıkarılmasına bağlı olarak persiste etme riski yüksektir.[40]

Bu yöntemlerin haricinde salpingotomi ve Segmental Rezeksiyon ve Tubal Reanastomoz yöntemleri de mevcuttur.

2.Radikal Cerrahi-Salpenjektomi

Salpenjektomi için tüp fimbrialı ucuna kadar belirlenir ve yapışıklıklar diseke edilir. Bipolar elektrokoter cihazı ile tüp mezosalpinksten ayrılır. Fallop tüpü bütün olarak çıkarılmasını içerir [41].

Salpenjektomi tercih edilebilecek hastalar aşağıda belirtilmiştir.

- Tubal ektopik gebelik rüptürü
- Rüptüre sekonder intraabdominal kanama
- >3cm tubal ektopik gebelik varlığı
- Hemodinamik olarak unstabil olan hastalar
- Sonraki gebelik için IVF planlanan hastalar
- Kalıcı sterilizasyon planlayan hastalar

Bahsedilen cerrahi prosedürler içerisinde salpenjektomi ve salpingostominin karşılaştırıldığı çalışmalarda fertilitate açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Salpingostomi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası rezidü ektopik gebelik materyali kalabileceği için ektopik gebeliğin tekrarlama riskinde artış bulunmuştur. Bu nedenle salpenjektomi daha çok tercih edilen bir yöntemdir [42].

2.7.3. Ekspektan Yönetim

- Ekspektan yönetim, ektopik gebelik şüphesi olan hastalarda ve tubal rüptür riski çok düşük olan az sayıda hasta grubu için uygun bir yöntemdir. Ekspektan yönetim uygulanabilecek hastalar;
- Aktif bir semptomu olmayan,
- Tubal rüptür bulgusu olmayan

- Tvusg ile doğrulanmış veya şüphelenilen tubal ektopik gebelik varlığı olan hastalar
- Serum Bhcg seviyesi <200 mIU/mL ve artış göstermeyen hastalar
- Fetal kalp atışı görülmeyen hastalardır.

Ekpektan yönetim uygulanan hastalarda tubal rüptür ve kanama görülebilmektedir. Bekleme tedavisinin başarısızlığına sekonder medikal tedaviye geçilebileceği ve sonrasında cerrahi gereksinimi olabileceği konusunda hastaya detaylı bilgi verilmelidir.

Yapılan çalışmalarda ektopik gebeliği doğrulanmış ve plato halindeki serum Bhcg seviyeleri <1500 mIU/mL olan hastalarda bekleme tedavisi veya MTX ile tedavi edilen hastalar arasında tedavi başarısı açısından fark görülmemiştir [43].



3. GEREÇ YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi Etik Kurul 06.09.2023 Tarih ve AEŞH -EK1-2023-493 nolu toplantısında “Ektopik gebelik tanısı alan hastalarda metotreksat tedavisi öncesi ölçülen serum folik asit düzeyinin tedavi başarısındaki etkisinin değerlendirilmesi” konulu prospektif çalışma tez konusu olarak kabul edildi (Ek 1).

Eylül 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi’nde tubal ektopik gebelik tanısı konulan ve hastanemiz protokolüne göre tek doz metotreksat tedavisi uygulanan 54 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastalara ait veriler Olgu takip formu ve hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlardan elde edildi (Ek 2).

Hastaların yaş, gestasyon yaşı, gravida, parite, abort, küretaj, yaşayan çocuk sayısı, doğum şekli, ek hastalık, ilaç kullanımı, geçirilmiş jinekolojik operasyon, sigara ve alkol kullanımı olmak üzere demografik verileri, tam kan sayımı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, serum folik asit düzeyi, korunma yöntemi, ultrason verileri (ultrason bulgusu olup olmadığı varsa boyutu), 1., 4. Ve 7.gün bhcg değerleri ve tedavi başarısı/başarısızlığı, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı kayıt altına alınmış olup hasta takip formuna kaydedilmiştir.

Hastalar uygulanabilecek tedavi seçenekleri, medikal tedavi ve yan etkileri olası riskler, medikal tedavi sırasında gelişebilecek tubal rüptür, intraabdominal kanama durumlarında gerekebilecek cerrahi tedavi konusunda bilgilendirilmiştir, akabinde gelecekteki fertilité ve nüks hususlarında da yine bilgilendirme yapılmıştır. Onam yazıları alındıktan sonra medikal tedaviye geçilmiştir.

4.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışma grubumuzu Etlik Şehir Hastanesi Jinekoloji Kliniğinde tubal ektopik gebelik tanısı konulmuş ve tedavi uygulanmış hastalar oluşturdu.

- Hastalara yapılan Transvajinal Uskler ışığında tubal ektopik gebelik görülen veya usg bulgusu olmayan,

- Rüptüre olmamış ve hemodinamik olarak stabil olan
- 18-45 yaş arası ektopik gebelik tanılı hastalar
- Tvusg'de ektopik gebelik <4 cm olan hastalar
- Metotreksata allerjisi olmayan hastalar
- Tedavi sonrası takibe gönüllü ve uygun olan
- Mtx uygulanmasına engel karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik olmayan
- Tedavi ve takip sürecini hastanemizde tamamlayan hastalar dahil edilmiştir.
- Ektopik gebelik geçirmiş olup tedavisi için unilateral salpenjektomi olan hastaların kalan tubasında gelişen ektopik gebelik mtx ile tedavi olan hastalar dahil edilmiştir.

4.2. ÇALIşMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Aynı tubada geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olanlar
- <18 yaş ektopik gebelik tanısı alanlar
- >45 yaş ektopik gebelik tanısı alanlar
- Rüptüre ektopik gebeliği olanlar
- Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olmayanlar
- Metotreksata alerjisi olanlar
- Takipleri hastanemizde yapılmayan hastalar
- Çalışmaya dahil edilen hastalarda aynı tubada geçirilmiş ve metotreksat ile tedavi edilmiş ektopik gebelik olmaması da dikkate alınmıştır.

4.3. ÇALIşMA PROTOKOLÜ VE TESTLER

Hastanemizde ektopik gebelik nedeniyle standart medikal tedavi olarak metotreksat tedavisi uygulanacak olan hastalarda metotreksat tedavisinden hemen önce rutin biyokimyasal kan testleri ile birlikte serum folik asit düzeyi alınacak ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılacaktır. Kan alındıktan sonra metotreksat tek doz tedavi protokolü başlanacak, hastalarda 1,4, ve 7.günlerde ölçülen bhcg düzeyleri arasında %15 lik düşüş olması halinde tedavi başarısı kabul edilecek, hasta

bhcg düzeyi sıfırlanana kadar takip edilecektir. 4. ve 7.gün arası %15 ten az düşüş ya da bhcg düzeyinde artış olması halinde tedavi başarısızlığı kabul edilecektir. Ayrıca cerrahi tedavi uygulanmasını gerektirecek bir durum gelişmesi de başarısızlık olarak kabul edilecektir Sonrasında tedavide başarılı olunan grup ile başarısız olunan grup arasında tedavi öncesi serum folik asit düzeyleri karşılaştırılacaktır.

H 0: Serum folik asit düzeyi yüksek olan ektopik gebeliklerde metotreksat tedavisinin başarısında fark yoktur.

H 1: Serum folik asit düzeyi yüksek olan ektopik gebeliklerde göre metotreksat tedavi başarısında fark vardır.

β HCG ve transvajinal usg tayınlının birlikte kullanımı ile tanı konulduktan sonra rutin olarak tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan grubu ve Rh tayini yapılır.

Hastalara 1.gün serum bhcg ölçümü yapılır ve bu serum β HCG değeri başlangıç değeri olarak kabul edilir.Aynı gün 50 mg/m² dozda metotreksat intramüsküler olarak uygulanır.4. ve 7. günlerde serum β HCG ölçümleri tekrarlanır. Hastalarda 1,4, ve 7. günlerde ölçülen bhcg düzeyleri arasında %15'lik düşüş olması halinde tedavi başarısı kabul edilecek, hasta β HCG düzeyi sıfırlanana kadar takip edilecektir. 4. ve 7. gün arası %15'ten az düşüş ya da β HCG düzeyinde artış olması halinde tedavi başarısızlığı kabul edilecektir. Ayrıca cerrahi tedavi uygulanmasını gerektirecek bir durum gelişmesi de başarısızlık olarak kabul edilecektir.

Tüm hastalarda Voluson Core Architect cihazı ve vajinal prob kullanıldı.

Serum β HCG düzeyleri ve folat düzeyleri Roche cihazında çalışılmıştır.

4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS. 25.0 programında analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek amacıyla Kolmogrov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılan sayısal veriler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanılırken normal dağılmayan sayısal veriler için medyan ve çeyrekler arası minimum-maksimum aralık kullanıldı. Kategorik verilerin tanımlanmasında sayısal ve yüzde değerler hesaplandı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tedavi başarısı olan ve olmayan hasta

grubunda sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıyorsa Student-t testi kullanılırken normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki veriler normal dağılıyorsa Pearson korelasyon testi kullanılırken veriler normal dağılmıyorsa Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Tedavi başarısına göre anlamlı değişkenler için ROC analizi ile eşik değerler hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak gösterildi.



4. BULGULAR

Tablo 3. Demografik Özellikler-1

Değişkenler (n:54)	
Yaş (Ortalama±SD) Medyan (Min – Max)	30.1±5.4 29.0 (19.0 – 46.0)
Gravite, n, (%)	
1	16 (%29.6)
≥2	38 (%70.4)
(Ortalama±SD) Medyan (Min – Max)	2.7 ±0.2 2.0 (1.0 – 9.0)
Parite, n, (%)	
0	21 (%38.9)
≥1	33 (%61.1)
(Ortalama±SD) Medyan (Min – Max)	1.0±0.1 1.0 (0.0 – 5.0)
Abortus, n, (%)	
0	45 (%83.3)
≥1	9 (%16.7)
(Ortalama±SD) Medyan (Min – Max)	0.2±0.08 0.0 (0.0 – 3.0)
Ektopik gebelik, n, (%)	
0	48 (%88.9)
≥1	6 (%11.1)
*Önceki ektopik gebeliğinde salpenjektomi yapılanlar	5(%83,4)
*Önceki ektopik gebeliğinde mtx kullananlar	1(%16,6)
DC, n, (%)	

Yok	48 (%88.9)
	6 (%11.1)
(Ortalama±SD)	0.3±0.1
Medyan	0.0
(Min – Max)	(0.0 – 6.0)

*Önceki ektopik gebelikteki tedavi öyküsü

Tablo 4. Demografik Özellikler -2

Yaşayan çocuk, <i>n</i> , (%)	
0	20 (%37.0)
≥1	34 (%63.0)
(Ortalama±SD)	1.0±0.1
Medyan	1.0
(Min – Max)	(0.0 – 5.0)

Tablo 5. Demografik Özellikler-3

Değişkenler (n:54)	
Geçirilmiş Tubal Cerrahi, <i>n</i> , (%)	
Var	5 (%9,2)
Yok	49 (%90,8)
Geçirilmiş Pelvik Cerrahi, <i>n</i> , (%)	
C/S	12 (%22.2)
C/S+Sag salpenjektomi	2 (%3.7)
C/S *2	4 (%7.2)
C/S+Sol salpenjektomi	1 (%1.9)
C/S *3	1 (%1.9)
Laparoskopik Endometriozis operasyonu	1 (%1.9)
Sag Salpenjektomi	2 (%3.7)
Uterin Septum Rezeksiyonu	1 (%1.9)
Yok	30 (%55.6)
Değişkenler (n:54)	
USGdeki ektopik gebelik boyutu, <i>n</i> , (%)	

0-5 mm	13 (%24.1)
6-20 mm	28 (%51.8)
>20 mm	13 (%24.1)
KY (Korunma Yolu) n, (%)	
Var (RIA)	5 (%9.3)
Yok	49 (%90.7)

Tablo 6. Demografik Özellikler-4

Değişkenler (n:54)		
Cerrahi n (%)		
Var	13 (%24.1)	
Yok	41 (%75.9)	
Tedavi Durumu n (%)		
Başarılı	30 (%55.6)	
Başarısız	24 (%44.4)	
Tedavi Yolları n (%)		
Başarılı	30 (%55.5)	
Başarısız	24 (%44.5)	
2.doz Mtx+cerrahi	1 (%1,8)	
2.doz mtx	10 (%18.5)	
Cerrahi	13 (%24,2)	

Tablo 7. Tedavide başarılı ve başarısız olan gruplarda, gravida, parite, abortus, DC, ektopik gebelik, yaşayan çocuk, NSD ve C/S oranlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler (n:54)	Tedavi		p
	Başarılı Ort±SD (n:30)	Başarısız Ort±SD (n:24)	
Anne Yaşı	29.3±7.1	30.4±5.7	0,55
Gravida, n, (%)			
1 çocuğu olan	11 (%36.7)	5 (%20.8)	0.33
2 ve 2 den fazla çocuğu olan	19 (%63.3)	19 (%79.2)	
Parite, n, (%)			

Hiç çocuğu olmayan	13 (%43.3)	8 (%33.3)	0.64
1 ve 1 den fazla çocuğu olan	17 (%56.7)	16 (%66.7)	
Abortus, <i>n</i> , (%)			
0 düşük olan	27 (%90.0)	18 (%75.0)	0.27
1 ve 1 den fazla düşük olan	3 (%10.0)	6 (%25.0)	
Ektopik gebelik, <i>n</i> , (%)			
0	27 (%90.0)	21 (%87.5)	0.77
1	3 (%10.0)	3 (%12.5)	

Tablo 8. Tedavide başarılı ve başarısız olan gruplarda, gravida, parite, abortus, DC, ektopik gebelik, yaşayan çocuk, NSD ve C/S oranlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler (n:54)	Tedavi		
(n:54)	Başarılı Ort±SD (n:30)	Başarısız Ort±SD (n:24)	p
DC, n, (%)			
İstemli küretaj yok	26 (%86.7)	22 (%91.7)	0.55
1 ve 1 den fazla istemli küretaj var	4 (%13.3)	2 (%8.3)	
Yaşayan çocuk, n, (%)			
Hiç yaşayan çocuk yok	12 (%40.0)	8 (%33.3)	0.61
1 ve 1 den fazla yaşayan çocuğu olan	18 (%60.0)	16 (%66.7)	
NSD n,(%)			
Hiç NSD yok	18 (%60.0)	20 (%83.3)	0.06
1 ve 1 den fazla NSD var	12 (%40.0)	4 (%16.7)	
C/S n, (%)			
Hiç C/S yok	8 (%26.7)	13 (%54.2)	0.03*
1 ve 1 den C/S fazla var	22 (%73.3)	11 (%45.8)	
Ek Hastalık, n, (%)			
Var	6 (%20.0)	6 (%25.0)	0.66
Yok	24 (%80.0)	18 (%75.0)	
Geçirilmiş Jinekolojik Cerrahi n (%)			
Var	12 (%40.0)	12 (%50.0)	0.46
Yok	18 (%60.0)	12 (%50.0)	
Sigara, n, (%)			
Evet	2 (%6.7)	0 (%0)	0.12
Hayır	28 (%93.3)	24 (%100.0)	
Korunma yöntemi, n, (%)			
Var	3 (%10.0)	2 (%8.3)	0.83
Yok	27 (%90.0)	22 (%91.7)	

Yorum: Birden fazla C/S olanlarda tedavi başarı oranı, başarısız olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 9. Tedavide başarılı ve başarısız olan gruplarda, USG sonucu oranlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler (n:54)	Tedavi		p
	Başarılı n (%)	Başarısız n (%)	
(n:54)			
USG, n, (%)			
0-5 mm	8 (%26.7)	5 (%20.8)	0.69
6-20 mm	14 (%46.6)	14 (%58.4)	
>20 mm	8 (%26.7)	5 (%20.8)	

Tablo 10. ROC analizine göre, BHCG lerin hesaplanan eşik değerleri ile USG sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler (n:54)	USG, n, (%)			p
	0-5 mm	6-20 mm	>20 mm	
(n:54)				
BHCG 1.gün	(n:13)	(n:28)	(n:13)	
≤1077	11 (%84.6)	12 (%42.9)	6 (%46.2)	0.03*
>1077	2 (%15.4)	16 (%57.1)	7 (%53.8)	
BHCG 4.gün				
≤879	11 (%84.6)	8 (%28.6)	6 (%46.2)	0.003*
>879	2 (%15.4)	20 (%71.4)	7 (%53.8)	
BHCG 7.gün				
≤734	12 (%92.3)	6 (%21.4)	6 (%46.2)	0.0001*
>734	1 (%7.7)	22 (%78.6)	7 (%53.8)	

Yorum: USG ölçümüne göre, ROC BHCG 1.gün 1077 üstü değer diğer gruplara göre en düşük 0-5 mm olan grupta bulunmuştur (p<0.05).

Yorum: USG ölçümüne göre, ROC BHCG 4.gün 879 üstü değer diğer gruplara göre en düşük 0-5 mm olan grupta bulunmuştur (p<0.05).

Yorum: USG ölçümüne göre, ROC BHCG 7.gün 734 üstü değer diğer gruplara göre en düşük 0-5 mm olan grupta bulunmuştur (p<0.05).

Üçlü gruplarda farklılığını hangi 2 gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni testi uygulanığında:

Değişkenler (n:54)	USG, n, (%)	
--------------------	-------------	--

(n:41)	0-5 mm	6-20 mm	p
BHCG 1.gün	(n:13)	(n:28)	
≤1077	11 (%84.6)	11 (%39.3)	0.007*
>1077	2 (%15.4)	17 (%60.7)	
BHCG 4.gün			
≤879	11 (%84.6)	11 (%39.3)	0.007*
>879	2 (%15.4)	17 (%60.7)	
BHCG 7.gün			
≤734	12 (%92.3)	11 (%39.3)	0.001*
>734	1 (%7.7)	17 (%60.7)	

Yorum: BHCG 1., 4. Gün ve 7. Gün değerleri diğer gruba göre en düşük 0-5 mm olan grupta bulunmuştur.

Tablo 11. Tedavide başarılı ve başarısız olan gruplarda, BHCG 1.gün, 4.gün ve 7.gün ortalamalarına göre karşılaştırılması

Değişkenler (n:54)	Tedavi		p
	Başarılı Ort±SD	Başarısız Ort±SD	
BCHG 1.gün	1170.8±267.3	2770.5±794.9	0.018*
BHCG 4.gün	965.3±216.2	3149.9±857.2	0.001*
BHCG 7.gün	641.9±154.8	2598.7±618.4	0.0001*

Yorum: Farklı günlere ait, ortalama BHCG değerlerine göre başarısız tedavi oranı başarılı olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 12. ROC analizi

	AUC (%95 CI)	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Tanısal değer
BHCG 1.gün	0.69 (0.54 – 0.83)	1077	%61.5 (%40.6- %79.8)	%71.4 (%51.3- %86.8)	%62.0 (%47.8- %74.9)
BHCG 4.gün	0.75 (0.62 – 0.88)	879	%62.5 (%40.6- %81.2)	%66.7 (%47.2- %82.7)	%66.5 (%52.3- %78.7)
BHCG 7.gün	0.78 (0.66 - 0.90)	734	%60.0 (%38.7- %78.9)	%68.9 (%49.2- %84.7)	%68.5 (%54.5- %80.5)

Yorum: Tedavi başarılı olan hastaların BHCG 1.gün eşik değerinin 1077 olması %62 sensitive, %71 spesifik bulunmuştur.

Yorum: Tedavi başarılı olan hastaların BHCG 4.gün eşik değerinin 879.0 olması %63 sensitive, %67 spesifik bulunmuştur.

Yorum: Tedavi başarılı olan hastaların BHCG 7.gün eşik değerinin 734.0 olması %60 sensitive, %69 spesifik bulunmuştur.

Korelasyon yorum

$r=0$ ise ilişki yok

$r:0.01-0.29$ arası düşük düzeyde ilişki

$r=0.30-0.70$ arası orta düzeyde ilişki

$r=0.71-0.99$ arası yüksek düzeyde ilişki

$r=1$ Mükemmel ilişki

Tablo 13. Yaş'a göre, kan değerleri ile hastaların arasındaki korelasyon

Yaş	R	P
BUN	0.106	0.446
Kreatinin	-0.034	0.807
HB	-0.042	0.765
Serum folat seviyesi	0.284	0.037*
BHCG 1.gün	0.129	0.353
BHCG 4.gün	0.106	0.445
BHCG 7.gün	0.068	0.627

Yorum: Yaş'a göre, SFA arasında düşük düzeyde pozitif anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 14. Serum folat seviyesine göre, β HCG 1.gün,4.gün ve 7.gün ile hastaların arasındaki korelasyon

Serum folat seviyesi	R	P
BHCG 1.gün	-0.204	0.139
BHCG 4.gün	-0.179	0.196
BHCG 7.gün	-0.161	0.244

Yorum: Serum folat seviyesine göre, β HCG 1.gün, 4.gün ve 7.gün arasında ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 15. AST'a göre, β HCG 1.gün, 4.gün ve 7.gün ile hastaların arasındaki korelasyon

AST	r	P
BHCG 1.gün	-0.286	0.036*
BHCG 4.gün	-0.304	0.025*
BHCG 7.gün	-0.325	0.016*

Yorum: AST'e göre, BHCG 1.gün arasında düşük düzeyde negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

AST'e göre, BHCG 4.gün ve 7.gün arasında orta düzeyde negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 16 : Tedavi başarılı ve başarısız olanlarda, serum folat ortalama düzeylerinin karşılaştırılması

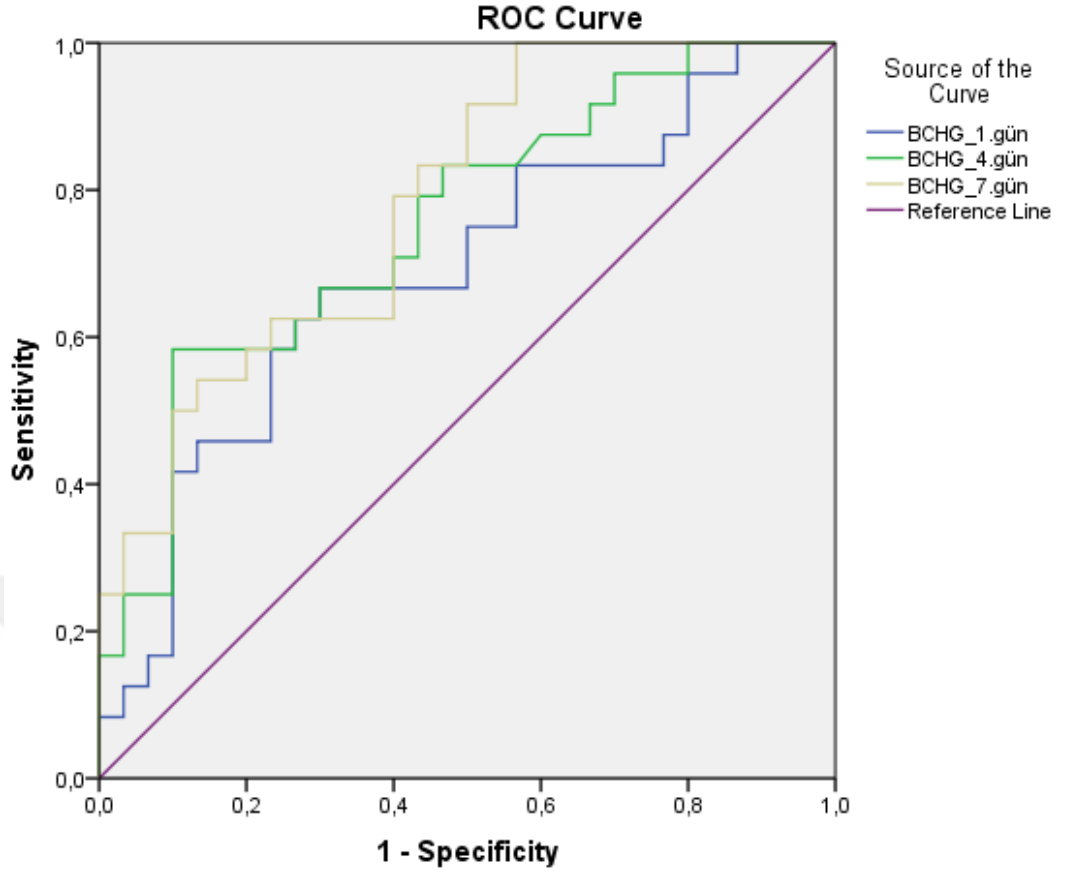
Değişkenler (n:54) (Ortalama±SD)	Tedavi		p
	Başarılı (n:30)	Başarısız (n:24)	
Serum folat düzeyi	8.2±0.9	7.2±0.8	0.44

Yorum: Tedavi başarılı ve başarısız olan gruplarda, serum folat düzeyi ortalamalarına göre, aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 17 : Tedavi gruplarına göre, serum folat düzey oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler (n:54) n (%)	Tedavi		p
	Başarılı (n:30)	Başarısız (n:24)	
≤ 3.5	2 (%8.7)	1 (%4.2)	0.74
3.6-20 arası	25 (%83.3)	22 (%91.7)	
≥ 20	3 (%10.0)	1 (%4.2)	

Yorum: Tedavi başarılı ve başarısız olan gruplarda, serum folat düzeyi grup düzey oranlarına göre, aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 3. Farklı günlerde ölçülen BHCG değerine göre ROC analizi

5. TARTIŞMA

Metotreksat ektopik gebelik medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir folik asit antagonistidir. Özellikle malign hücreler, trofoblastlar ve fetal hücreler gibi aktif olan hücrelerde deoksiniükleik asit sentezini ve hücre çoğalmasını engeller [45]. Ektopik gebeliğin yönetiminde medikal tedavi başarısızlıklarının nedenleri araştırıldığında bazı prognostik faktörlerin bize yol gösterebileceği görülmüştür. Bu prognostik faktörler arasında serum Bhcg düzeyleri, US'de ektopik gebelik kitlesinin büyüklüğü, fetal kardiyak aktivite ve batında serbest sıvı varlığı bulunmaktadır. Tedavi başarısını öngörmeye yeni prognostik faktörler araştırılmaya devam edilmektedir. Serum folik asit düzeyi de bunlardan bir tanesidir.

Yaptığımız çalışma sonucunda ektopik gebelik tanısı almış hastaların folik asit değerleri ve metotreksat başarısı arasında ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde folik asitin metotreksat tedavi başarısında prognostik değer olarak incelendiği çok fazla sayıda çalışma da bulunmamaktadır.

2019 yılında Ahkam ve ark. yaptığı çalışmada tek doz mtx tedavisinde başarıyı öngörmeye Bhcg değerlendirilmiş olup; 4. Ve 7. Günler arası β HCG'de anlamlı düşüş izlenmiştir. Bunun sonucunda da Bhcg nin metotreksat tedavi başarısını öngörmeye anlamlı bir belirteç olduğunu bulmuşlardır. Biz de yaptığımız çalışma sonucunda 4. Ve 7. günler arasında β HCG değerinde anlamlı bir düşüş bulduk. Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmiştir [46].

Çiğdem Pulatoğlu ve ark. 2015-2016 yılları arasında İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Hastanesinde yapmış olduğu tek merkezli retrospektif çalışmada ektopik gebeliğin ultrason ile ölçülen boyutunun mtx tedavisindeki rolü incelenmiş ve boyutlarla tedavi başarısı arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Biz de yaptığımız çalışma sonucunda ektopik gebeliğin ultrason boyutu ile tedavi başarısı arasında ilişki bulamadık. Bunun nedeni olarak ektopik gebelik boyutunun >4 cm olduğu durumlarda mtx'in daha etkili olabileceği speküle edilmektedir [47, 48]. Gamzu ve arkadaşları ektopik gebelikte US ile ölçülen kitlenin başlangıçtaki büyüklüğünün MTX tedavisinin başarısı ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır [49]. Biz de yaptığımız

çalışmada ultasonda ölçülen ektopik gebelik boyutu ile mtx tedavisi başarısı arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Ektopik gebelikte mtx tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde yaş sık araştırılan bir parametredir. Çoğu çalışmada yaş ile tedavi başarısı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Geum Joon Cho ve ark. yaptığı çalışmada 35 yaş üstü ektopik gebeliklerde tedavi başarısızlığının arttığı görülmüştür. Biz çalışmamızda yaş ile mtx başarısı arasında anlamlı bir fark bulamadık [50].

Gary H Lipscomb ve ark. metotreksat tedavisini öngörmeye etkili faktörler üzerine yaptıkları çalışmada önceki gebeliğinde ektopik gebelik öyküsü olan hastaların metotreksat tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. Biz çalışmamızda önceki ektopik gebelik öyküsü olan hastalarda tedavi başarısında farklılık saptamadık. Bu durumun geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olan hastaların daha erken hastaneye başvurmaları ve daha erken tanı almaları nedeniyle tedavi başarısızlığı ile ilişkili olmayabileceğini düşünmekteyiz [51].

Fariba Mirboluk ve ark. tek doz metotreksat ile tedavisinin başarısını veya başarısızlığını öngören faktörleri incelediği çalışmada gruplar arasında gravida açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da metotreksat başarısı ile gravida arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [52].

Korunma yöntemi olarak RIA kullanan hastalar, kontrasepsiyon kullanmayan kişilere göre ektopik gebelik açısından daha düşük risk altında olduğunu, ancak RIA'lı hastalarda meydana gelen gebeliklerin %53'ünün ektopik gebelik olduğunu bulmuşlardır. [1] Biz çalışmamızda RIA kullanımı ile ektopik gebelik insidansı arasında anlamlı bir fark bulamadık.

P. Takacs ve ark. ektopik gebelikte folik asit düzeyi ve tek doz metotreksat tedavi başarısını incelemişler ve folik asit yüksekliği ile metotreksat başarısızlığı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Tedavi başarısızlığını cerrahi müdahale gerekmesi ve ikinci doz metotreksat içermesi olarak belirlemişlerdir. Bu çalışma araştırma amacı ve gereç-yöntemleri açısından çalışmamıza benzer bir çalışmadır. Ancak biz yaptığımız çalışmada serum folik asit seviyesi ile metotreksat tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark saptamadık [53].

Taze meyve, sebze ve baklagil alımının düşük olduğu ve diyetlerinin daha çok işlenmiş gıdalardan oluştuğu toplumlarda folik asit eksikliğinin yaygın olarak görüldüğu bilinmektedir. Serum folat ölçümü, değişen folat alımının birincil göstergesidir ve kısa vadeli folat alımını göstermektedir. [54]Yaptığımız çalışmada bu bilgilere dayanarak hastalarımızın folik asit takviyesi almadıkları ve folik asitten zengin beslenme düzenine sahip olmadıkları sonucuna varılabilmektedir. Bu nedenle de ektopik gebelik tedavisinde metotreksat başarısını değerlendirmede serum folat ölçümü prognostik faktör olarak sınırlı değere sahiptir.



6. SONUÇ

Hastalara tek doz metotreksat tedavisi uygulanmış olup 30 (%55,5) hastamız başarılı olurken, 24 (%44,5) hasta başarısız olmuştur. Başarısız olan hastalarımızdan 10 (%18,5) hastaya 2.doz mtx uygulandı, 13 (%24,2) hastaya cerrahi uygulandı, 1 (%1,8) hastaya ise 2.doz mtx ve cerrahi uygulandı. Farklı günlere ait ortalama β HCG değerlerine göre başarısız tedavi oranı başarılı olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Serum folik asit düzeyine göre β HCG 1. Gün, 4. Gün ve 7. Gün arasında ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Folik asit seviyesinin ektopik gebelik tedavi başarısındaki rolünün aydınlatılması için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Folik asit düzeyi yüksek olan hasta sayımız sınırlı olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemediğini düşünmekteyiz. Örneklem grubumuzun daha yüksek hasta olması ile daha anlamlı sonuçlar elde edeceğimizi düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e65-e77. Epub 2017/12/13. doi: 10.1097/aog.0000000000002464. PubMed PMID: 29232273.
2. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2013;100(3):638-44. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013.
3. Obaid M, Abu-Faza M, Abdelazim IA, Al-Khatlan HS, Al-Tuhoo AM. Undisturbed tubal pregnancies with positive fetal heart treated medically: Case study. *J Mother Child.* 2022;26(1):124-6. Epub 2023/02/22. doi: 10.34763/jmotherandchild.20222601.d-22-00037. PubMed PMID: 36803944; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10032323.
4. Seow KM, Huang LW, Lin YH, Lin MY, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(3):247-53. Epub 2004/03/18. doi: 10.1002/uog.974. PubMed PMID: 15027012.
5. Kumari V, Kumar H, Datta MR. The Importance of Ectopic Mindedness: Scar Ectopic Pregnancy, a Diagnostic Dilemma. *Cureus.* 2021;13(2):e13089. Epub 2021/03/18. doi: 10.7759/cureus.13089. PubMed PMID: 33728112; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7933601.
6. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):376-86. Epub 2012/04/19. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182516d7b. PubMed PMID: 22510618.
7. Thompson JD. MD: Operative Gynecology. Ectopic Pregnancy John A Rock Te Linde's. 2005:476.
8. Tait L. Five Cases of Extra-Uterine Pregnancy Operated upon at the Time of Rupture. *Br Med J.* 1884;1(1226):1250-1. Epub 1884/06/28. doi: 10.1136/bmj.1.1226.1250. PubMed PMID: 20750953; PubMed Central PMCID: PMCPCMC2307605.
9. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril.* 1982;37(6):851-2. Epub 1982/06/01. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46349-1. PubMed PMID: 7084507.
10. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(5):754-7. Epub 1991/05/01. PubMed PMID: 2014091.
11. Taş EE, Keskin HL, Nemutlu SA, Çali U, Sivashoğlu AA, Avşar AF. Ektopik gebelik olgularının 5 yıllık analizi: Tek merkez deneyimi. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2013;9:105-10.
12. Gül AA, Demir H. DIŞ GEBELİK ÜZERİNE OKSİDATİF STRESİN ETKİSİ. Değerli Bilim İnsanları, Üniversitemiz Türk Müziği Devlet Konservatuvarı ile Van Sağlık Hizmetleri Meslek

Yüksek Okulunun 10-11-12-13 Ekim 2018 tarihlerinde birlikte düzenlediği ulusal ve uluslararası düzeyde uzman çağrılı konuşmacıların yer alacağı; Hemen tüm kültürlerde.73.

13. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Cmaj*. 2005;173(8):905-12. Epub 2005/10/12. doi: 10.1503/cmaj.050222. PubMed PMID: 16217116; PubMed Central PMCID: PMCPMC1247706.
14. Huang CC, Huang CC, Lin SY, Chang CY, Lin WC, Chung CH, et al. Association of pelvic inflammatory disease (PID) with ectopic pregnancy and preterm labor in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0219351. Epub 2019/08/14. doi: 10.1371/journal.pone.0219351. PubMed PMID: 31408465; PubMed Central PMCID: PMCPMC6692029.
15. Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;121(5):707-13. Epub 1975/03/01. doi: 10.1016/0002-9378(75)90477-9. PubMed PMID: 123123.
16. Darville T. Pelvic Inflammatory Disease Due to *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S39-s46. Epub 2021/08/17. doi: 10.1093/infdis/jiab031. PubMed PMID: 34396413; PubMed Central PMCID: PMCPMC8365118.
17. Weinstein L, Morris MB, Dotters D, Christian CD. Ectopic pregnancy--a new surgical epidemic. *Obstet Gynecol*. 1983;61(6):698-701. Epub 1983/06/01. PubMed PMID: 6843927.
18. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2011;37(4):231-40. Epub 2011/07/06. doi: 10.1136/jfprhc-2011-0073. PubMed PMID: 21727242; PubMed Central PMCID: PMCPMC3213855.
19. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The Risk of Ectopic Pregnancy after Tubal Sterilization. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(11):762-7. doi: 10.1056/nejm199703133361104. PubMed PMID: 9052654.
20. Shaw JL, Oliver E, Lee K-F, Entrican G, Jabbour HN, Critchley HO, et al. Cotinine exposure increases fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChR α -7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. *The American journal of pathology*. 2010;177(5):2509-15.
21. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J-L, 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. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):185-94.
22. Tharaux-Deneux C, Bouyer J, Job-Spira N, Coste J, Spira A. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. *American Journal of Public Health*. 1998;88(3):401-5.

23. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599-606. Epub 2020/05/16. PubMed PMID: 32412215.
24. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):504-11. Epub 2016/08/09. doi: 10.1097/aog.0000000000001568. PubMed PMID: 27500326; PubMed Central PMCID: PMC4993627.
25. Lee R, Dupuis C, Chen B, Smith A, Kim YH. Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting. *Ultrasonography*. 2018;37(1):78-87. Epub 2017/10/25. doi: 10.14366/usg.17044. PubMed PMID: 29061036; PubMed Central PMCID: PMC5769947.
26. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(2):418-23. Epub 2012/04/19. doi: 10.1097/GRF.0b013e31825109f6. PubMed PMID: 22510623; PubMed Central PMCID: PMC3329643.
27. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1994;61(4):632-6. Epub 1994/04/01. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56638-2. PubMed PMID: 8150103.
28. al-Awwad MM, al Daham N, Eseet JS. Spontaneous unruptured bilateral ectopic pregnancy: conservative tubal surgery. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54(9):543-4. Epub 1999/09/11. doi: 10.1097/00006254-199909000-00001. PubMed PMID: 10481854.
29. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril*. 2007;87(3):481-4. Epub 2006/12/19. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.10.007. PubMed PMID: 17173905.
30. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(3):638-44. Epub 2013/07/16. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013. PubMed PMID: 23849842.
31. Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, Larraín D, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, et al. Predictive factors of failure in management of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate: a general population-based analysis from the Auvergne Register, France. *Fertil Steril*. 2011;95(1):401-4, 4.e1. Epub 2010/09/21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.025. PubMed PMID: 20850718.
32. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Haider Z, Van Huffel S, Timmerman D, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(3):858-63. Epub 2006/11/08. doi: 10.1093/humrep/del433. PubMed PMID: 17088266.
33. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1354-8. Epub 1998/07/14. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70343-6. PubMed PMID: 9662322.

34. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2007;25(2):93-8. Epub 2007/03/23. doi: 10.1055/s-2007-970048. PubMed PMID: 17377896.
35. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):95-108.e2. Epub 2019/01/11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.002. PubMed PMID: 30629908; PubMed Central PMCID: PMC6612469.
36. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1989;51(3):435-8. Epub 1989/03/01. PubMed PMID: 2784113.
37. Verity L, Ludlow J, Dickinson JE. Interstitial ectopic pregnancy: a contemporary case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43(3):232-5. Epub 2004/01/10. doi: 10.1046/j.0004-8666.2003.00054.x. PubMed PMID: 14712991.
38. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):Cd000324. Epub 2007/01/27. doi: 10.1002/14651858.CD000324.pub2. PubMed PMID: 17253448; PubMed Central PMCID: PMC6612469 systemic methotrexate in a multiple dose regimen versus laparoscopic salpingostomy (Hajenius 1997), which was funded by a grant from the Health Insurance Funds Council, Amstelveen, The Netherlands (OG 93/007) from 1993 to 1996. Prof F van der Veen is a member of the Dutch Society against Quackery. He regrets to include studies with complementary alternative medicines.
39. Oron G, Tulandi T. A pragmatic and evidence-based management of ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(4):446-54. Epub 2013/04/17. doi: 10.1016/j.jmig.2013.02.004. PubMed PMID: 23587907.
40. Kayataş S, Kurt D, Eroğlu M, Arinkan SA, Api M. Milking yöntemi sonrası persistan ektopik gebelik: Olgu sunumu. *Dicle Medical Journal.* 2014;41(1):228-30.
41. Guo XM, Hall EF, Mazzullo L, Djordjevic M. A low-cost approach to salpingectomy at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):503.e1-e3. Epub 2020/01/26. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.275. PubMed PMID: 31981512.
42. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9927):1483-9. Epub 2014/02/07. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60123-9. PubMed PMID: 24499812.
43. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod.* 2013;28(1):60-7. Epub 2012/10/20. doi: 10.1093/humrep/des373. PubMed PMID: 23081873.

44. Menezo Y, Elder K, Clement A, Clement P. Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. *Biomolecules*. 2022;12(2). Epub 2022/02/26. doi: 10.3390/biom12020197. PubMed PMID: 35204698; PubMed Central PMCID: PMCPMC8961567.
45. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer*. 1978;41(1):36-51. Epub 1978/01/01. doi: 10.1002/1097-0142(197801)41:1<36::aid-cncr2820410108>3.0.co;2-i. PubMed PMID: 342086.
46. Kanmaz AGK, Hamdi İnan A, Beyan E, Budak A. Various BhCG monitoring protocols for predicting the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(6):811-5. Epub 2019/03/21. doi: 10.1080/01443615.2019.1575344. PubMed PMID: 30892124.
47. Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, Kaya AE, Yildiz A, Temizkan O. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. *North Clin Istanbul*. 2018;5(3):227-31. Epub 2019/01/29. doi: 10.14744/nci.2017.04900. PubMed PMID: 30688925; PubMed Central PMCID: PMCPMC6323567.
48. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):495-502. Epub 2010/02/24. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d0c328. PubMed PMID: 20177279.
49. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Pauzner D, Lessing JB, Jaffa A, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2585-7. Epub 2002/09/28. doi: 10.1093/humrep/17.10.2585. PubMed PMID: 12351533.
50. Cho GJ, Lee SH, Shin JW, Lee NW, Kim T, Kim HJ, et al. Predictors of success of repeated injections of single-dose methotrexate regimen for tubal ectopic pregnancy. *Journal of Korean medical science*. 2006;21(1):86-9.
51. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1221-4. Epub 2004/05/12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.070. PubMed PMID: 15136080.
52. Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a retrospective study. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(6):351-4. Epub 2015/09/04. PubMed PMID: 26330849; PubMed Central PMCID: PMCPMC4555054.
53. Takacs P, Rodriguez L. High folic acid levels and failure of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89(3):301-2. Epub 2005/05/28. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.11.036. PubMed PMID: 15919408.

54. Zheng J, Wu F, Wang F, Cheng J, Zou H, Li Y, et al. Biomarkers of Micronutrients and Phytonutrients and Their Application in Epidemiological Studies. *Nutrients*. 2023;15(4). Epub 2023/02/26. doi: 10.3390/nu15040970. PubMed PMID: 36839326; PubMed Central PMCID: PMC9959711.



8. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ece Çavuş

Doğum Yeri :

Doğum tarihi :

Medeni Durum : Evli

Mail Adresi :

2. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi-Türkçe

Mezuniyet tarihi: 2016

3. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

İstanbul Fatih Toplum Sağlığı Merkezi -Pratisyen Hekim (2016-2017)

Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi 08.08.2017-
.2022)

Ankara Etlik Şehir Hastanesi (2022-Devam)

4. YABANCI DİL

İngilizce (Orta Düzey)

Almanca(Orta Düzey)

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ektopik Gebelik Tanısı Alan Hastalarda Metotreksat Tedavisi Öncesi Ölçülen Serum Folik Asit Düzeyinin Tedavi Başarısındaki Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Etik Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etik/ANKARA
	TELEFON	0312 797 00 00/ 750274
	FAKS	-
	E-POSTA	etiksh.etikkurul@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İsmail Burak GÜLTEKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Etik Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Dr. Ece ÇAVUŞ'un Tez Çalışması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının/Yardımcının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Prof. Dr. Gültekin SAYLAM**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ektopik Gebelik Tanısı Alan Hastalarda Metotreksat Tedavisi Öncesi Ölçülen Serum Folik Asit Düzeyinin Tedavi Başarısındaki Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18/08/2023	0
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18/08/2023	0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	18/08/2023	0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: AESH-EK1-2023-493	Tarih: 06/09/2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanının/Yardımcının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Prof. Dr. Gülşer SAYLAM**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ektopik Gebelik Tanısı Alan Hastalarda Metotreksat Tedavisi Öncesi Ölçülen Serum Folik Asit Düzeyinin Tedavi Başarısındaki Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İzinli
Prof. Dr. Güleser SAYLAM	KBB Hastalıkları	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖRSEL	Psikiyatri	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ece ÜNLÜ AKYÜZ	Fizik Tedavi-Rehabilitasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ebru GÖK OĞUZ	Nefroloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Emin GEMCİOĞLU	Dahiliye	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Rasime Pelin KAVAK	Radyoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşen Sumru KAVURT	Neonatoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ahmet Burak ERDEM	Acil Tıp Kliniği	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.. Emine ARIK	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğ.Ü.Burcu KÜÇÜK BİÇER	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Hüriyet Ekmel OLCA Y	Farmakoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yüksek Mühendis Burcu DEMİR	Biyomedikal	S.B.Ü Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Çiğdem GÜNERİ AYDIN	Hukukçu	S.B. Halk Sağlığı Genel Mdr.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serdar YILMAZ	Sağlık Mensubu Olmayan	Emekli Bürokrat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

06/09/2023

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının/Yardımcısının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Güleser SAYLAM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: OLGU VERİ TAKİP FORMU

Tarih:

Hasta Takip No: Dosya No:

Tanısı:

Yaş: Gravida: Parite: Abortus: DC: EXU: Yaşayan: NSD: CS:

Kan Grubu:

Ek hastalık:

Aile Öyküsü:

Geçirilen operasyon/Uterin cerrahi:

Kullandığı ilaçlar:

Mesleği/Eğitim durumu:

Sigara içme durumu: Alkol kullanımı:

Maternal kan biyokimya değerleri:

BUN: Kreatinin: ALT: AST:

Tam kan sayımı:

Serum folik asit düzeyi:

Korunma yöntemi:

Usg:

Tedavi başarısı/ başarısızlığı:

1/4/7. Gün bhcg değerleri:

Cerrahi uygulanıp uygulanmadığı: