



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TUBAL EKTOPİK GEBELİĞİN TEK DOZ METOTREKSAT İLE TEDAVİSİNDE TEDAVİ BAŞARISINI BELİRLEYEN UNSURLAR

Dr. Neslihan ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TUBAL EKTOPİK GEBELİĞİN TEK DOZ METOTREKSAT İLE TEDAVİSİNDE TEDAVİ BAŞARISINI BELİRLEYEN UNSURLAR

Dr. Neslihan ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevgi KOÇ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek için duyduğum heyecanla ve hastalarıma faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak; Uzmanlık eğitimim boyunca ilimleri ve bilgi birikimlerinden faydalandığım, mesleki bilgileri yanı sıra insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum, her konuda verdikleri destek ve kendimi geliştirmem için sundukları olanaklar için başta Başhekimimiz Prof. Dr. Yaprak Engin Üstün ve tez danışman hocam Doç. Dr Sevgi Koç olmak üzere, tüm öğretim üyesi ve eğitim görevlisi hocalarıma çok teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri her zaman yanımda olan, her konuda bana yol gösteren, hekim olmayı sevdiren, öğreten ve hastanemizde de hocam olan, hakkını ödeyemeyeceğim canım dayım, baba yarım Prof. Dr. Salim Erkaya'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımcı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta eşkıdemlilerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, değerli uzman hekim abi ve ablalarıma, servis, poliklinik, doğumhane, ameliyathane hemşire, sekreter ve personeline destekleri ve bana kattıkları her şey için teşekkür ederim.

Çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli meslektaşlarım Dr. Emine Kızıl, Dr. Sıdıka Aydan Tanın, Dr. Nuray İflazoğlu'na teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel sonuçlarının hazırlanmasında desteğini esirgemeyen Dr. Cengiz Karaçin ve Dr. Pınar Karaçin'e teşekkür ederim.

Hekim olmamdaki en büyük etken canım dedem Mehmet Erkaya ve anneannem Neslihan Erkaya'ya bu zorlu süreci benimle birlikte paylaşan ve her koşulda benden desteklerini esirgemeyen başta babam Salih Öztürk ve annem Cemile Öztürk olmak üzere, yanımda olduklarını her zaman hissettiğim ablalarım İlknur Öztürk ve Hilal Tınaz'a, abim İlker Tınaz'a ve ailemizin en küçük üyesi biricik yeğenim Mert Efe Tınaz'a, arkadaşlarım Dr. Elif Kübra Öztürk ve Dr. Özge Öztürk'e varlıkları ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Dr. Neslihan Öztürk

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
3. GEREÇ VE YÖNTEM 14
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 24
6. SONUÇ 32
7. KAYNAKLAR 34
ÖZGEÇMİŞ 39
EKLER 42

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ACOG : American College of Obstetricians and Gynaecologists
BK : Beyaz Küre
BKİ : Beden kitle indeksi
BTL : Bilateral Tubal Ligasyon
D/C : Dilatasyon küretaj
DHFR : Dihidrofolat redüktaz
DNA : Deoksiribonükleik asit
İ.M : İntramuskuler
İVF : İn Vitro Fertilizasyon
MTX : Metotreksat
PİH : Pelvik inflamatuar hastalık
RİA : Rahim içi araç
RNA : Ribonükleik asit
ROC : Receiver-Operating Characteristics
SPSS : Statistics Programme for Social Scientists
SS : Standart sapma
TUEK : Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurumu
TVUSG : Transvajinal Ultrasonografi
β-HCG : Beta human chorionic gonadotropin

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Tubal Gebelikler İçin Tek Doz Metotreksat Tedavi Protokolü 9

Tablo 2. Tubal Gebelikler İçin Çoklu Doz Metotreksat Tedavi Protokolü 11

Tablo 3. Tubal Gebelikler İçin İki Doz Metotreksat Tedavi Protokolü 12

Tablo 4. Başarılı ve Başarısız Grupların Demografik Verilerinin ve Obstetrik Öykülerinin Karşılaştırılması 18

Tablo 5. Başarılı ve Başarısız Grupların Klinik Bulgularının ve Özgeçmişlerinin Karşılaştırılması 18

Tablo 6. Başarılı ve Başarısız Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 19

Tablo 7. Başarılı ve Başarısız Grupların Ardışık Ölçülen Beta Human Koryonik Gonodotropin Değerlerinin Karşılaştırılması 19

Tablo 8. Başarılı ve Başarısız Grupların Adneksiyal kitle, Batında Serbest sıvı ve Koagulum varlığı açısından Karşılaştırılması 20

Tablo 9. Birinci Güne Göre Dördüncü Günde Beta Human Koryonik Gonodotropin Değeri Düşen ve Düşmeyen Hastalarda Tedavi Başarı Durumu 21

Tablo 10. Birinci Gün Beta Human Koryonik Gonodotropin Seviyelerine Göre Başarı Oranları 21

Tablo 11. Tedavi Başarısını Predikte Edebilecek Birinci Gün Beta Human Koryonik Gonodotropin ROC Analizi Sonuçları 22

Tablo 12. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 23

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Tedavi yanıt gruplarının günlere göre ortalama β-hCG düzeyleri 20

Şekil 2. Tedavi başarısını predikte edebilecek 1. gün β-hCG değerlerinin ROC Eğrisi 22

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tubal ektopik gebeliğin tek doz metotreksat (MTX) protokolü ile medikal tedavisinde tedavi başarısını etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Tubal ektopik gebelik tanısı konulan ve tek doz MTX tedavi protokolü uygulanan 468 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastalar başarılı ve başarısız grup olarak ikiye ayrıldı. Her gruptaki hastaların yaş, gravida, parite, abort, ektopik gebelik için risk faktörleri, son adet tarihine göre gebelik haftaları, başvuru şikayetleri, tedavi başlangıcındaki ve takipteki Beta Human Koryonik Gonodotropin (β-hCG) değerleri, Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG) bilgileri retrospektif olarak incelendi ve karşılaştırıldı. Serum β-hCG düzeyleri Kemulüminesan Yöntemi kullanılarak ölçüldü. İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 programı kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Tedavi başarısı elde edilen 314 (%67); elde edilmeyen 154 (%33) hasta vardı. Başarılı ve başarısız grubun demografik verileri ve obstetrik öyküleri, rutin laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında ektopik gebelik öyküsü dışında anlamlı fark saptanmadı. Grupların ardışık ölçülen β-hCG değerleri karşılaştırıldı. Başarısız grubun, başarılı gruba kıyasla tüm β-hCG ortalama değerleri belirgin olarak yüksek saptandı. Grupların adneksiyal kitle, batında serbest sıvı ve koagulum varlığı açısından gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi. Birinci güne göre dördüncü günde β-hCG değeri düşen hastalarda başarı oranı %86.3 ($p<0.001$) , düşmeyenlerde başarı oranı % 48.5 bulundu. Birinci gün β-hCG seviyeleri arttıkça başarı oranları düşük saptandı. Tedavi başarısını predikte edebilecek 1. gün β-hCG değerleri için kesim değerimiz 1000 mIU/ml olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda tek doz MTX protokolü ile tedavi edilen tubal ektopik gebeliklikte, tedavi başarısını tedavi öncesinde öngören en önemli bulgu, başlangıç β-hCG konsantrasyonu ve ektopik gebelik öyküsü idi. Tedavi başladıktan sonra başarıyı öngören en önemli gösterge olarak 4. gün β-hCG değerlerindeki azalmayı tespit ettik. 4. gün β-hCG değerleri düşen hastalardaki tedavi başarı oranımız % 86.3 iken β-hCG değerleri düşmeyen hastalardaki başarı oranımız % 48.5 idi.

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

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to demonstrate the factors affecting the success of medical treatment of tubal ectopic pregnancy with single dose methotreksat (MTX) protocol.

Methods: The study group consisted of 468 patients with tubal ectopic pregnancy who underwent a single dose of MTX treatment protocol. The patients were divided into two groups as successful group and unsuccessful group. Age, gravida, parity, abortion, risk factors for ectopic pregnancy, gestational weeks by last menstrual period, complaints at admission, beta human coryonic gonodotropin (β-hCG) values at the beginning of treatment and follow-up, transvaginal ultrasound data of the patients were analyzed retrospectively and compared betwen two groups. Chemuluminescent Method was used for the measurement of serum β hCG levels. IBM SPSS 20 program was used for statistical analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Treatment success was achieved in 314 (67%). There were 154 (33%) patients who had treatment failure. Demographic data, obstetric histories and routine laboratory tests of the two groups group were compared. There was no significant difference between the groups except ectopic pregnancy history. The consecutive measured β-hCG values of the groups were compared. All β-hCG mean values of the treatment failure group were significantly higher than the successful group. The groups were compared in terms of adnexal mass, free fluid in the abdomen and coagulum and no significant difference was observed between the groups. The success rate in patients who had decreased β-hCG on the fourth day values comparison to the day one was %86.3 and 48.5% in patients who did not. As the β-hCG levels increased on the first day, success rates were low. Our cut off value was found to be 1000 mIU / ml for β-hCG values on the first day which could predict treatment success.

Conclusion: In our study, in tubal ectopic pregnancy treated with single dose MTX protocol, the most important finding predicting treatment success before treatment was the initial β-hCG concentrationandhistory of ectopic pregnancy. We found a decrease in β-hCG values on the 4th day as the most important predictor of success after treatment was started.

Keywords: Tubal pregnancy, Methotrexate, single dose protocol, medical treatment, β-hCG

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ektopik gebelik, sperm ile oosit birleşmesi sonucu oluşan zigotun blastokist aşamasında normal yerleşim yeri olan uterin kavitenin endometriumu yerine başka bir yerde ve sıklıkla fallop tüpünde (%96) yerleşmesi ve burada gelişmesi sonucu oluşan normal dışı bir gebelik durumudur. Fallop tüpü dışında servikal, histerotomi/sezaryen skarı, intramural, interstisyel, ovaryan, abdominal yerleşimlerde de ektopik gebelik oluşabilir.

Çok nadiren de hem ektopik gebelik hem de normal intrauterin gebelik birlikte görülebilir ve bu durum heterotopik gebelik olarak adlandırılır (1).

Ektopik gebelik ilk trimesterde tubal rüptür ve intraabdominal kanama riskini taşıdığından dolayı zamanında tanı konulup tedavi edilmediği takdirde maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Kantitatif olarak serum beta human koryonik gonodotropin (β-hCG) düzeylerinin yaygın şekilde ölçülebilirliğinin artması ve yüksek rezolüsyonlu transvajinal ultrasonografi kullanımı ile ektopik gebelik hastalarının erken tanısının daha kolay bir şekilde yapılabilmesine ve dolayısıyla tedavisinin zamanında yapılmasına rağmen batı ülkelerinde bile gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %4-10'u ektopik gebeliğe bağlı oluşmaktadır (2,3). Tanı metotlarındaki ilerlemeler daha erken tanıya imkan sağlasada ektopik gebelik halen yaşamı tehdit eden bir durumdur (4).

Tedavide cerrahi yaklaşımın yanında 1980'li yıllardan beri metotreksatın (MTX) ektopik gebeliğin medikal tedavisinde kullanılmaya başlanması (5) ve başarılı sonuçlar alınması ile MTX'in yan etkilerinin daha az gözlendiği daha düşük total dozların verildiği tedavi protokolleri arayışına girilmiş 1980'li yıllarda kullanılan çoklu doz MTX tedavi protokollerinin yanında 1991 yılından sonra tek doz MTX prokolü (6,7) ve 2007 yılından sonrada iki doz MTX tedavi protokolü de (8) uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde MTX ile medikal tedavi başarısını etkileyen unsurlar ve protokollere göre hasta seçim kriterleri üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir. Biz bu çalışmamızda tubal ektopik gebeliklerin medikal tedavisinde sıklıkla kullandığımız tek doz MTX tedavi protokolünde tedavi başarısını etkileyen unsurları araştırmayı ve tartışmalı olan bu konuda literatüre katkı sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

1970'li yıllarda her 1000 gebelikte 4.5 olan ektopik gebelik sıklığı 1992 yılında 19.7 olarak rapor edilmiştir (9,10). Amerika Birlişik Devletleri'nde 1997-2000 yıllarını kapsayan bir büyük çalışmada ektopik gebelik sıklığı her 1000 gebelikte 20.7 olarak bulunmuştur. Yine Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 14 eyaleti içeren bir çalışmada 2004-2008 yıllarında ektopik gebelik sıklığı her 1000 gebelikte 14.7 olarak bulunmuştur (11). Acile vajinal kanama ve/veya ağrı ile başvuran ilk trimester gebeliklerin %6-16'sını ektopik gebelik vakaları oluşturmaktadır (12). En yüksek risk geçirilmiş ektopik gebelik veya tubal cerrahisi olan kadınlardadır (12,13).

2.1. EKTOPİK GEBELİK ANATOMİK YERLEŞME YERLERİ

Ektopik gebeliklerin büyük çoğunluğu (%96) fallop tüplerinde yerleşir. Cerrahi olarak tedavi edilmiş büyük bir seride ektopik gebeliklerin yerleşim yerleri; ampüller (%70), istmik (%12), fimbrial (%11.1), interstisyel (%2.4), ovaryan (%3.2), abdominal (%1.3) olarak tespit edilmiştir (1). Tubal gebelikte gestasyonel kesenin implantasyonu tuba uterinadaki lokalizasyonuna göre değişir. Ampüller bölgeye lokalizasyonda gestasyonel kese hastaların yarısında lümenin içinde iken istmik gebeliklerde genellikle ekstraluminal ya da kısmen lümen içinde, kısmende lümen dışındadır ve tubal kas tabakasına trofoblastik invazyon dolayısıyla tubal duvar hasarı daha fazladır (14).

2.2. TUBAL EKTOPİK GEBELİK TEDAVİSİ

Günümüzde tubal ektopik gebeliğin yönetiminde üç yaklaşım mevcuttur:

1. Cerrahi (salpenjektomi veya salpingostomi) tedavi,
2. MTX tedavisi,
3. Bekleme tedavisidir.

Tubal ektopik gebeliği mevcut olan kadınların yaklaşık üçte biri MTX tedavisine adaydır. Geriye kalan üçte ikisi ise MTX tedavisi için takibi kabul etmeyen veya büyük ektopik gebeliği olan veya tuba uterina rüptürü nedeniyle cerrahi tedavi gerektiren veya cerrahi tedaviyi tercih eden hastalardır. Hastaların çok ufak bir kısmı ise ekspektan tedaviye uygundur. Erken tanı MTX ile medikal tedavi şansını

artırmaktadır (15). Uygun olarak seçilmiş hastalarda MTX tedavisi cerrahi tedavi ile karşılaştırılabilir etkinlik, güvenlik ve fertilite sonuçlarına sahip olan noninvasiv bir seçenektir. Cerrahi tedavinin avantajları; ektopik gebelikten hemen kurtulma ve uzun süreli monitorizasyon ihtiyacı olmamasıdır. Cerrahi; acil tedavi endike ise veya MTX tedavisi kontrendike veya MTX tedavisi ile başarılı olunamaz ise gereklidir.

2.2.1. Cerrahi Tedavi

Hasta diğer tedavi seçenekleri için uygun değil ise, tubal rüptür varlığı veya kuvvetli şüphesinde, diğer tedavi seçenekleri kullanılmış ve başarısız olmuşsa tubal ektopik gebelik cerrahi olarak tedavi edilir. Tubal gebeliğin cerrahi olarak tedavisinde salpenjektomi ve salpingostomi olmak üzere iki seçenek vardır. Salpingostomi yapılan hastalarda rekürren ektopik gebeliğin artmış riski ve az da olsa trofoblastik doku retansiyonu riski vardır. Sonraki fertilite sonuçları her iki yöntemle de benzer bulunmuştur. Fakat geleneksel olarak salpenjektomi standart bir prosedür olarak uygulanmakla birlikte salpingostomi konservatif bir cerrahi seçenek olarak tercih edilir.

2.2.1.1. Cerrahi Endikasyonlar (16):

A. Acil endikasyonlar:

1. Hemodinamik instabilite

2. Ektopik kitlenin rüptürü (pelvik veya abdominal ağrı veya rüptürü düşündüren intraperitoneal kanama bulgusu)

B. Eş zamanlı yapılabilecek cerrahi işlem endikasyonu varlığı:

1. Tüp ligasyonu isteği

2. Bilinen hidrosalpinks varlığı nedeniyle sonraki gebelik için in vitro fertilizasyon planlaması (Hidrosalpenks için salpenjektomi İVF başarısını artırır) (17).

C. Eşlik eden viabl bir intrauterin gebeliğin olduğu heterotopik gebelik

D. MTX tedavisi kontrendike ise

E. MTX tedavisi başarısız olmuş ise

Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda laparoskopi tercih edilirken, hemodinamisi stabil olmayan hastalarda laparotomi endikedir. Ektopik gebeliğin rüptüre olması mutlaka laparotomi gerektirmez. Büyük kan pıhtıları batın içinde

yaygın olarak varsa veya batın içindeki kan hemen boşaltılamıyorsa hastanın hemodinamisi stabil olsa bile laparotomi düşünülmelidir.

Hemodinamik olarak stabil bir hastada cerrahi girişim eğer; TVUSG ile açıkça bir tubal ektopik gebelik veya ektopik gebeliği düşündüren bir adneksiyal kitle görülüyorsa yapılmalıdır. Eğer TVUSG de hiçbir kitle görüntülenememişse cerrahi esnasında tubal bir gebeliğin görülememe veya palpe edilememe olasılığı yüksektir. Bu nedenle cerrahi tedavi gereksiz veya başarısız olabilir. Böyle bir durum ektopik gebeliğin küçük olduğu erken gebeliklerde veya anormal gebeliğin intrauterin veya diğer ektopik lokalizasyonlarda olduğu zaman olabilir. Bu hastalar ya medikal tedavi ya da ekspektan yönetimiyle konservatif olarak yönetilmelidir. Birkaç gün sonra yapılacak TVUSG'de anormallik vizualize edilebileceğinden dolayı cerrahi tedavi öncesi bu seçenek kullanılmalıdır. Eğer gebeliğin intrauterin veya ektopik gebelik olduğu konusunda tanıda kesinlik yoksa ve gebeliğin nonviabl olduğu kesin tanısına varılmış ise dilatasyon ve küretaj yapılabilir (18,19).

2.2.2. Medikal Tedavi

Metotreksat; 1956 da Li ve Hertz tarafından gestasyonel trofoblastik hastalığın tedavisinde ilk kez kullanılarak etkili olduğu rapor edilmiştir (20). 1968 yılında abdominal gebeliğin (21) ve 1982 yılında ise interstisyel ektopik gebeliğin medikal tedavisinde başarılı olarak kullanılmıştır (5). Bu olgu raporunu takiben çok sayıda çoklu doz MTX protokolleri ektopik gebeliğin medikal tedavisinde araştırılmıştır. Bu tedavi protokollerinde MTX'e bağlı yan etki sıklığı çok yüksektir. MTX'e bağlı yan etkileri ve tedavinin toplam maliyetini azaltmak amacıyla Stovall ve arkadaşları tarafından ektopik gebeliğin ayaktan tedavisi için azaltılmış doz rejimi geliştirildi (22). Bunun ardından yine Stovall ve arkadaşları ektopik gebeliği olan seçilmiş hastaların tedavisinde tek doz intramusküler MTX kullanımını yayınlayarak bu protokole tek doz MTX Protokolü ismini vermişlerdir (6). 2007 yılında iki doz MTX protokolünün tanımlanması ile ektopik gebeliğin medikal tedavisinde tanımlanan MTX tedavi protokolü üçe çıkmıştır (8).

2.2.2.1. Metotreksat– Klinik Farmakoloji:

MTX ciddi psoriasis, romatoit artrit ve çeşitli neoplazilerin tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir folik asit antagonistidir. Folik asitin normal olarak deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) prekürsörlerinin sentezinde bir adım olan tetrahidrofolata dönüştürülmesi dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi tarafından gerçekleştirilir. MTX, bu dönüşümü sağlayan DHFR enzimini inhibe eder. Dolayısı ile MTX, DNA sentezini ve primer olarak malign hücreler, trofoblastlar, fetal hücreler gibi aktif olarak bölünen hücreler olmak üzere hücre üremesini inhibe eder. İntravenöz olarak uygulanan bir doz MTX'in %90'ı uygulamanın ilk 24 saati içinde değişmemiş şekilde böbreklerden atılır (23-25). Gestasyonel trofoblastik hastalıkların tedavisi için sistemik MTX kullanımı 1956 yılında başlamışken ektopik gebelik medikal tedavisi için ilk kez 1982 yılında kullanılmaya başlanmış (5) ve ektopik gebeliğin primer tedavisi için oluşturulan MTX ile medikal tedavi protokolleri günümüze kadar yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Bu amaçla endikasyon dışı kullanım olarak bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (22,26-30).

Ektopik gebeliğin tedavisinde orta MTX dozları kullanılır (50 mg/m^2 veya 1 mg/kg). Bazı protokollerde MTX ile oluşturulmuş metabolik bloğu bypass etmek için MTX ile kombineli olarak folinik asit (citrovarum faktörü, leucovorin) kullanılır. Folinik asit; MTX özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında MTX'in yan etkilerini azaltabilen MTX'e antagonistik olarak adlandırılabilen bir ilaçtır ve bu uygulama ile normal hücrelerin toksisiteden korunması amaçlanır (24,25).

2.2.2.2. Metotreksat Uygulama Yolları:

MTX ya sistemik (intravenöz, intramuskuler, oral) ya da transvajinal veya laparoskopik olarak ektopik gebelik kesesinin içine direkt lokal enjeksiyon şeklinde verilebilir. Tubal gebeliğin tedavisinde sıklıkla intramusküler yol kullanılır. Lokal enjeksiyon genellikle kullanılmaz, uygulanan hastalarda salpingostomiden daha az etkili bulunmuştur. Lokal uygulama büyük ölçüde cerrahın deneyimi ve tercihine bağlıdır. Laparoskopik cerrahinin risklerini alan hastalar salpenjektomi veya salpingostomi ile ektopik gebelik materyalinin çıkarılması şeklindeki kesin tedavi beklentisine sahiptirler (18,27). Bu nedenle günümüzde laparoskopi ile tubal ektopik gebelik kitlesi içine MTX' in lokal enjeksiyon tedavisi uygulanmamaktadır.

2.2.2.3. Metotreksat Yan Etkileri:

MTX kullanımına bağlı yan etkiler genellikle hafiftir. En sık görülen yan etkiler stomatit ve konjunktivittir. Daha nadir rastlanan yan etkiler ise; bulantı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, gastrit, enterit, dermatit, pnömoni, alopesi, karaciğer enzim yüksekliği, özellikle makrositoz şeklinde hematolojik bozukluklar, sık olmasa da ciddi kemik iliği supresyonudur. İlaç ile ilişkili ateş yükselmesi, sekonder olarak enfeksiyona bağlı olarak da oluşabilir. Tek doz MTX kullanımı ile hastaların yaklaşık %30'unda, multidoz rejimlerinde ise %40'ında yan etkiler ortaya çıkabilir (31). Çok nadir olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlar rapor edilmiştir (32,33).

2.2.2.4. Metotreksat Tedavisi İçin Kontrendikasyonlar (34):

A. MUTLAK KONTRENDİKASYOLAR

1. İntrauterin gebelik
2. Rüptüre ektopik gebelik
3. Hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonları değerlendiren laboratuvar değerlerinde klinik olarak önemli anormallikler: MTX böbrek yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz MTX tedavisi bile barsak iskemisi, akut respiratuar distres sendromu, kemik iliği depresyonu gibi ciddi komplikasyonlara ve hatta ölüme yol açabilir. Böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda MTX metabolizması yavaşlayabilir ve pansitopeni, deri ve mukoza patolojilerine yol açabilir. Psoriasis veya romatoit artritli hastalarda olduğu gibi kronik MTX kullanımı hepatotoksik olabilir. Aynı şekilde kemik iliği supresyonuna neden olabilir.
4. İmmün yetmezlik
5. Aktif pulmoner hastalık
6. Peptik ülser
7. MTX'e aşırı duyarlık
8. Süt vermek
9. Hemodinamik olarak stabil olmayan hasta

B. RÖLATİF KONTRENDİKASYONLAR

1. TVUSG ile tespit edilmiş embriyonik kardiyak aktivite
2. Yüksek başlangıç β-hCG konsantrasyonu (>5000 mUI /ml)
3. TVUSG ile görüntülenmiş 4 cm'den büyük ektopik gebelik kitlesi
4. Hastanın kan transfüzyonunu kabul etmemesi
5. Tedavi takiplerine katılamayacak/isteksiz olma

2.2.2.5. Metotreksat Tedavi Etkinliğini Etkileyen Faktörler:

2.2.2.5.1. Yüksek hCG Konsantrasyonu

Yüksek serum β-hCG seviyeleri tedavi başarısızlığı ile birlikte olan en önemli faktördür. Bazal β-hCG konsantrasyonunun 5000 mIU/ml'den yüksek olduğu hastalarda multipl doz MTX tedavisi gereksinimi ya da tedavi başarısızlığı ihtimali yüksektir (35,36).

2.2.2.5.2. Fetal Kardiak Aktivite

Transvajinal ultrasonografide fetal kardiak aktivitenin görüntülenmesi MTX tedavisi için diğer bir rölatif kontrendikasyondur (31,36). Bir meta analizde fetal kardiak aktivitenin sonografik tespiti önemli oranda tedavi başarısızlığı ile birlikte bulunmuştur (31).

2.2.2.5.3. Ektopik Gebelik Kitle Büyüklüğü

Ektopik gebelikteki 3.5 cm ya da daha büyük çaptaki kitle büyüklüğü MTX tedavisi için sıklıkla bir dışlama kriteri olarak kullanılmıştır. Bu kısıtlama tutarsız protokol ve sonuçları olan küçük çalışmalara dayandırılmıştır (36-38). Çalışmalar genellikle 3-4 cm'den daha küçük ektopik gebelik kitlesi olan kadınlarda MTX kullanımı ile ilgilidir (36,37). Bu nedenle daha büyük kitle büyüklüğü olan az sayıda çalışma vardır (39). Ayrıca çalışmalar arasında da kitle çapının ölçümü konusunda da farklılıklar vardır. Sadece gerçek gebelik kitlesini ölçenlerin yanında hem kitle hem de kitleyi çevreleyen hematomun ölçüsünü birlikte kullanan çalışmalar vardır (36,37). Ektopik gebelik kitlesinin büyüklüğünün β-hCG serum seviyeleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür (40).

2.2.2.5.4. Peritoneal Sıvı

Ultrasonografik olarak serbest peritoneal sıvı tespiti de ektopik gebeliğin MTX ile tedavisinde sıklıkla kullanılan diğer bir dışlama kriteridir. Peritoneal sıvı kan olabilir. Fakat bu tubal rüptür için diagnostik değildir zira bu durum tubal abort sonucu da olabilir. Büyük bir hasta serisinde pelvik kaviteye sınırlı serbest sıvı medikal tedavi yetersizliği ile birlikte bulunmamıştır (36). Parakolik boşluklarda ve üst abdomende serbest sıvı olan hastalarda cerrahi tedavi öncelikli düşünülürken, sadece Douglasta sınırlı, kabul edilebilir miktarda serbest sıvı varlığında tedavi şekli tartışmalıdır (34,41).

2.2.2.5.5. Diğer Faktörler

MTX tedavisinin yetersizliğini etkilediği konusunda ilk çalışmaların yapıldığı; ektopik gebelik kesesinde yolk sakın görüntülenmesi (35,42,43), ektopik gebeliğin istmik bölgede lokalizasyonu (36,44), yüksek folik asit seviyeleri (45), tedaviye başlama öncesi ve tedaviyi takiben birkaç gün içinde β-hCG'deki yükselme veya düşme oranları (44,46), üzerinde daha fazla çalışma gerektiren minör faktörlerdir.

2.2.2.6. Tubal Ektopik Gebelikte Metotreksat Klinik Uygulama Protokolleri:

Günümüzde Tubal ektopik gebeliğin medikal tedavisinde kullanılan 3 farklı MTX tedavi protokolü vardır:

1. Tekli doz MTX tedavi protokolü
2. İkili doz MTX tedavi protokolü
3. Çoklu doz MTX tedavi protokolü

MTX ile medikal tedaviye başlamadan önce canlı bir intrauterin gebelik ekarte edilmelidir (47). MTX kullanımına ilişkin kontrendike bir durum varlığı sorgulanmalıdır. Tedaviye başlamadan önce aşağıda sıralanan laboratuvar ve görüntüleme testleri yapılmalıdır (6,22,29,30).

a. Serum β-hCG: Tanıyı değerlendirmenin bir parçasıdır ve tedavi etkinliğini kontrol etmek için bazal β-hCG değerinin bilinmesi önemlidir.

b. TVUSG: Tanıyı değerlendirmenin bir parçasıdır.

c. Kan grubu tayini: Rh (D) negatif olan hastalarda anti-D immunglobulin uygulanma ihtiyacı olup olmadığının belirlenmesi için eş kan grubunun da bilinmesi önemlidir.

d. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri: MTX tedavisine kontrendike bir durum olup olmadığını belirlemek için önemlidir.

e. Pulmoner hastalık geçmişi olan hastalarda interstisyel pnömoni riskinden dolayı akciğer grafisi çektirilmelidir. Ayrıca tedaviye başlamadan önce MTX'in etkinliğini azaltacağından folik asit ve folik asit içeren prenatal vitaminleri hasta kullanıyorsa kullanımı kesilmelidir.

2.2.2.6.1. Tek Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Tablo 1'de tek doz MTX tedavi protokolü özet halde gösterilmiştir (6,7,48,49).

Tablo 1. Tubal Gebelikler İçin Tek Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Tedavi Günü	Laboratuvar Değerlendirmesi	Girişim ve Tıbbi Müdahale
1	β –hCG	MTX 50 mg/m^2 İ.M
4	β –hCG	
7	β –hCG	Eğer β-hCG 4. ve 7. günler arasında %15'ten az düşmüşse MTX 50 mg/m^2 İ.M ilave doz yapılmalı Eğer β-hCG 4. ve 7. günler arasında %15 ve üzerinde düşmüşse β-hCG konsantrasyonu gebelik olmayan düzeye düşene kadar haftalık kontrol edilmeli
14	β –hCG	Eğer β-hCG 7. ve 14. günler arasında %15'ten az düşmüşse MTX 50 mg/m^2 İ.M ilave doz yapılmalı. Eğer β-hCG 7. ve 14. günler arasında %15 ve üzerinde düşmüşse β-hCG konsantrasyonu gebelik olmayan düzeye düşene kadar haftalık kontrol edilmeli
21 ve 28	β- hCG	Eğer üç doz MTX yapılmış ve 21. ve 28. günler arasında β-hCG %15'ten az düşmüşse cerrahi tedavi uygulanmalı.
Kısaltmalar: hCG: Human Koryonik Gonadotropin MTX: Metotreksat İ.M: İntramuskuler		

MTX'in tek bir intramuskuler doz şeklinde uygulanmasıdır. Bu hastaların yaklaşık %15-20'sinde ikinci bir MTX dozu gerekecektir. Bu protokole başlamadan önce hastalar ikinci bir doz gerekebileceği konusunda uyarılmalıdır (31,37). Tek doz protokol uygulanan hastaların %1'den daha azında iki dozdan fazlasına ihtiyaç duyulur (31). Tek doz protokolde MTX'in uygulandığı gün 1. gün kabul edilir ve o gün β-hCG ölçülmelidir. Kullanılacak MTX dozu 50 mg/m^2'dir. Protokolde; 4. ve 7. günlerde serum β-hCG ölçümü yapılır. Eğer 4. ve 7.günler arasında β-hCG deki azalma %15'ten az ise ikinci bir MTX, 50 mg/m^2 dozunda intramusküler uygulanır (34,49). İkinci doz gerektiren hastalarda kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi laboratuvar testlerinin tekrarına gerek yoktur. Zira tek doz MTX'in bu test sonuçlarını değiştireceğine dair veri yoktur. Yedinci günden sonra β-hCG 14. günde ölçülür. Eğer 7. günden 14. güne kadar β-hCG değeri en az %15 düşerse haftalık olarak β-hCG, serumda tayin edilemeyecek seviyelere düşene kadar takip edilir. Eğer β-hCG yükseliyor ise TVUSG yapılmalı ve durum değerlendirilmelidir. β-hCG değerleri beklenilen tarzda düşmeyen hastalarda 2. hatta 3. doz uygulanabilir. Üçüncü dozdan sonra β-hCG değerlerinin haftalık %15'ten az düştüğü hastalarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Tek doz protokolü uygulanan hastalarda tedavi sürecinde çoklu dozlar verilse bile folinik asit gerekli değildir.

β-hCG konsantrasyonu MTX enjeksiyonu sonrası genelikle 35 güne kadar 15 mIU/ml'den aşağı seviyelere düşer. 109 güne kadar uzayan süreler nadir de olsa bildirilmiştir (37,50).

MTX enjeksiyonu sonrası rutin seri USG muayenelerinin klinik olarak bir faydası yoktur. Tedavi sonrası ektopik gebelik materyalinin ölçümlerinde sıklıkla bir artış izlenir ve bu ultrasonografik muayenede haftalarca izlenebilir. Bu persiste trofoblastik dokudan ziyade hematoma bağlıdır ve tedavi yetersizliğini göstermez. Fakat ciddi karın ağrısı olan hastalarda peritoneal boşlukta sıvının değerlendirilmesi için ultrasonografik muayene gereklidir (40).

2.2.2.6.2. Çoklu Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Çoklu doz MTX tedavi protokolü Tablo 2'de özetlenmiştir (22,29,48,49).

Tablo 2. Tubal Gebelikler İçin Çoklu Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Tedavi Günü	Laboratuvar Değerlendirmesi	Girişim ve Tıbbi Müdahale
1	β- hCG	MTX 1 mg/kg İ.M
2	-	Lökoverin 0.1 mg/kg İ.M
3	β- hCG	Eğer 1. ve 3. günler arasında β-hCG %15'ten az düşmüşse MTX 1 mg/kg İ.M, eğer düşüş %15'ten fazlaysa tedavi kesilir ve takip edilir.
4	-	Lökoverin 0.1 mg/kg İ.M
5	β-hCG	Eğer 3. ve 5. günler arasında β-hCG %15'ten az düşmüş ise MTX 1 mg/kg İ.M, eğer düşüş %15'ten fazlaysa tedavi kesilir ve takip edilir.
6	-	Lökoverin 0.1 mg/kg İ.M
7	β- hCG	Eğer 5. ve 7. günler arasında β- hCG %15 den az düşmüş ise MTX 1mg/kg İ.M, eğer düşüş %15'ten fazlaysa tedavi kesilir ve takip edilir.
8	-	Lökoverin 0.1 mg/kg İ.M
14	β-hCG	Eğer 7. ve 14. günler arasında β-hCG %15'ten az düşmüş ise MTX 1 mg/kg İ.M ilave doz daha yapılır ve 15. gün 0.1mg/kg İ.M lökoverin yapılır, eğer 7. ve 14. Günler arasında %15'ten fazla düşmüşse <5 mIU/ml düzeyine inene kadar haftalık β-hCG takibi
21	-	Eğer 5 doz MTX yapılmış ve 14. ve 21. günler arasında β-hCG %15'ten az düşmüşse cerrahi tedavi.
Kısaltmalar: hCG: Human Koryonik Gonadotropin MTX: Metotreksat İ.M: İntramuskuler		

Çoklu doz rejiminin en sık uygulanan şekli; 1. 3. 5. ve 7. günlerde İM/İV 1mg/kg/gün dozunda MTX ve 2. 4. 6. ve 8. günlerde İM olarak 0.1 mg/kg/gün dozunda lökoverin uygulanmasıdır. β-hCG seviyeleri 1. 3. 5. 7. günlerde ölçülür. Eğer serum β-hCG değerleri önceki ölçümden %15'den daha fazla düşerse tedavi durdurulur ve takip süreci başlar.

Takip süreci haftalık β-hCG ölçümlerini içerir. Eğer β-hCG önceki değerden %15'ten daha az düşerse hastaya ilave bir MTX dozu (1mg/kg/İM) uygulanır ve ertesi günü 0.1 mg/kg dozunda oral lökoverin verilir. β-hCG ölçümlerine serumda tespit edilemeyene kadar haftalık devam edilir.

2.2.2.6.3. İki Doz Metotreksat Tedavi Protokolü

Tubal ektopik gebeliklerin medikal tedavisinde uygulanan İki doz MTX tedavi protokolü tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Tubal Gebelikler İçin İki Doz Metotreksat Tedavi Protokolü (8,16)

Tedavi Günü	Laboratuvar Değerlendirmesi	Girişim ve Tıbbi Müdahale
1	β- hCG	MTX 50 mg/m^2 İ.M
4	β- hCG	MTX 50 mg/m^2 İ.M
7	β- hCG	Eğer 4. ve 7. günler arasında; β-hCG'deki düşüş %15'ten fazlaysa tedavi kesilir ve β-hCG 5 mIU/ml'den aşağı seviyelere düşene kadar haftalık β-hCG takibi, β-hCG %15 den az düşmüşse 7. gün MTX 50 mg/m^2 İ.M ilave doz yapılır. 11. günde β-hCG kontrolü yapılır. Eğer 7. ve 11. günler arasında; β-hCG'deki düşüş %15'ten fazlaysa tedavi kesilir ve β-hCG 5 mIU/ml'den aşağı seviyelere düşene kadar haftalık β-hCG takibi, β-hCG %15 den az düşmüşse 11. gün MTX 50 mg/m^2 İ.M ilave doz yapılır. 14. günde β-hCG kontrolü yapılır. Eğer β-hCG 4. dozdan sonra düşmezse cerrahi tedavi düşünülür.
Kısaltmalar: hCG: Human Koryonik Gonadotropin MTX: Methotreksat İ.M: İntramuskuler		

2.2.2.7. Tedavi Sürecinde Önlemler:

Hastalar MTX tedavi sürecinde aşağıdaki önlemlere uymalıdırlar (34).

- β-hCG tespit edilemeyecek seviyelere inene kadar cinsel ilişki ve yeni bir gebelikten sakınmalıdır.

- Tubal rüptür riskinden dolayı pelvik ve ultrasonografik muayenelerden sakınmalıdır.

- MTX'e bağlı dermatit riski nedeniyle güneş ışığına maruz kalmaktan sakınmalıdır.

- Folik asit içeren gıda ve vitamin ilaçlarından sakınmalıdır.

- Ağrı oluşturabileceğinden dolayı gaz oluşturan gıdalar yenmemelidir.

2.2.3. Bekleme tedavisi

Hiçbir müdahale/tedavi yapılmadan takipte ektopik gebeliğin spontan gerilemesi dolayısıyla β-hCG'nin spontan düşmesi şeklinde tarif edebileceğimiz bekleme tedavisi bazı spesifik durumlarda ektopik gebeliğin yönetiminde uygulanabilir. Bekleme tedavisi uygulanabilecek en uygun hastalar; asemptomatik olmalı, β-hCG seviyelerinde düşme veya plato çizme ile karakterize ektopik gebeliğin objektif gerileme bulgusuna sahip olmalı, yakın takibe istekli olmalı ve kabul etmeli, tubal rüptür, hemoraji ve acil cerrahi gerekebileceği konusunda bilgilendirilmeli ve kabul etmeli, serum kantitatif β-hCG seviyesi 200 mIU/ml veya daha düşük seviyelerde olmalıdır.

Başlangıç β-hCG düzeyinin 200 mIU/ml veya daha düşük seviyelerde olduğu hastalarda %88'lik bir spontan gerileme görülürken başlangıç β-hCG düzeyinin 2000 mIU/ml'den daha yüksek olduğu hastalarda başarı oranı sadece %25 düzeyinde bulunmuştur (16,51,52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu 18.05.2018 tarih ve 08 nolu toplantısında ‘‘TUBAL EKTOPİK GEBELİĞİN TEK DOZ METOTREKSAT İLE TEDAVİSİNDE TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN UNSURLAR’’ konulu retrospektif çalışma tez konusu olarak kabul edildi (Ek-1).

1 Ocak 2014-1 Ocak 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tubal ektopik gebelik tanısı konulan ve hastane protokolüne göre tek doz MTX tedavisi uygulanan 468 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastalara ait veriler retrospektif olarak Perinatoloji Kliniği Erken Gebelik Servisi’ndeki hasta kayıt defterleri, hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlardan elde edildi (Ek-2).

Hastanemizde tubal ektopik gebelik tanısı konulmuş hastalar için oluşturulmuş tek doz MTX tedavisi protokolüne göre: hemodinamik olarak stabil olan, rüptüre olmamış, TVUSG ile tubal ektopik gebeliğin görüntülendiği ve fetal kardiyak aktivitenin izlenmediği, aynı tubada geçirilmiş ve MTX ile tedavi edilmiş ektopik gebeliği olmayan, tedavi sonrası takibe gönüllü ve uygun olan ve MTX uygulanmasına engel hematolojik, renal ve hepatik hastalığı olmayan hastalar tek doz MTX tedavisi için uygun hastalar olarak değerlendirilir. Bu hastalar eşleri ile birlikte sistemik MTX’ in olası yan etkileri, tedavi sürecinde gelişebilecek cerrahi gerektiren tubal rüptür ve intraabdominal kanama, medikal tedavinin gelecekteki fertiliteye etkileri hakkında bilgilendirilir ve tedaviyi kabul etmeleri halinde yazılı onamları alınarak tek doz MTX tedavisi protokolü uygulanır.

TVUSG ve serum β-hCG tayinlerinin birlikte kullanımı ile tanı konulduktan sonra; rutin olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatin, kan grubu ve Rh tayini yapılır.

İlk 1. gün serum β-hCG ölçümü yapılır ve bu değer başlangıç β-hCG değeri olarak kabul edilir. Aynı gün 50 mg/m^2 dozda MTX intramüsküler olarak uygulanır. 4. ve 7. gün serum β-hCG ölçümleri tekrarlanır.

Eğer 4. ve 7. gün arasındaki β-hCG değerleri arasındaki düşme %15 veya daha fazla ise; yatmakta olan hasta ayaktan haftalık β-hCG takibi için taburcu edilir. Takipte

haftalık β-hCG düzeyinde düşme %15 ve daha fazla olduğu sürece haftalık takibe devam edilir ve β-hCG düzeyi <5 mIU/ml olunca takibe son verilir ve tedavi başarılı olarak kabul edilir. Haftalık takipte β-hCG değeri %15'ten az düşerse ikinci bir MTX 50 mg/m^2 dozda yapılır ve haftalık takiplere devam edilir. Haftalık takiplerde β-hCG düşüşü % 15'ten az olursa maksimum üçüncü kez MTX 50 mg/m^2 dozda yapılır ve β-hCG <5 mIU/ml olana kadar takip edilir. Her MTX tekrar dozu yapılmadan önce hasta mutlaka TVUSG ile değerlendirilir.

4. ve 7. gün arasındaki β-hCG değerleri arasındaki düşme %15'den az ise veya β-hCG değerleri yükselmiş ise, ikinci bir MTX 50 mg/m^2 dozda yapılır ve haftalık takiplere devam edilir. Haftalık β-hCG düşüşü % 15 den az oluyor veya β-hCG yükseliyor ise maksimum üçüncü kez MTX 50 mg/m^2 dozda yapılır ve haftalık takiplere β-hCG<5 mIU/ml olana kadar takip edilir. Her MTX tekrar dozu yapılmadan önce hasta mutlaka TVUSG ile değerlendirilir. Üçüncü kez yapılan MTX dozuna rağmen β-hCG değerleri düşmeyen hastalar laparoskopi ile cerrahi tedavi edilir.

Tek doz MTX tedavisi yapıldıktan sonra serum β-hCG düşüşlerinden bağımsız olarak takip sürecinde rüptür gelişen ve cerrahi tedavi yapılan olgularda başarısız tek doz MTX tedavisi olarak kabul edilir.

Tek doz MTX tedavi protokolü uygulanıp ikinci, üçüncü doz ilave MTX gerekip, ektopik gebeliğin başarıyla tedavi edildiği hastalar tek dozun başarısız olduğu hastalar olarak kabul edilmesine rağmen total başarı oranı hesaplanırken başarılı hastalar olarak kabul edilir.

Primer olarak cerrahi tedavi yapılan tüm ektopik gebelik vakaları, çoklu doz MTX tedavisi yapılan tubal ve tubal olmayan ektopik gebelik vakaları, lokalizasyonu belli olmayan tek doz mtx tedavi protokolü uygulanan ektopik gebelik vakaları ve tubal olmayan ektopik gebelik vakalarının kayıtları incelenmedi.

Çalışma grubumuzu oluşturan 468 hasta tek doz MTX tedavisi başarılı olan grup ve tek doz MTX tedavisi başarılı olmayan grup olarak ikiye ayrıldı. Her gruptaki hastaların yaş, beden kitle indeksi, gravida, parite, abort, eğitim durumu (okumamış, ilk/orta, lise, üniversite), ektopik gebelik için risk faktörleri (ektopik gebelik öyküsü, sigara kullanım (sayıya bakılmaksızın), pelvik inflamatuar hastalık öyküsü, RİA kullanımı), son adet tarihine göre gebelik haftaları, geçirilmiş ameliyat ve ek hastalıkları, hastaneye başvuru anındaki şikayetleri, tedavi başlangıcındaki laboratuvar

tetkikleri ve takipteki β-hCG değerleri, tanı koyma esnasında ve takipteki TVUSG bilgileri (adneksiyal kitle varlığı ve büyüklüğü, serbest sıvı varlığı ve boyutu, koagulum varlığı, endometrium kalınlığı) retrospektif olarak incelendi ve karşılaştırıldı.

Bütün hastalarda TVUSG Hitachi Preirus 2013 USG cihazı ile 9 MHz vajinal prop kullanılarak yapıldı. Serum β-hCG düzeyleri Advia Centaur Xp Hormon Cihazında Advia Centaur ReadyPack Assays kiti Siemens (Kartal, İstanbul, Türkiye) ile Kemulüminesan Yöntemi kullanılarak ölçüldü. Birimi mIU/mL'dir. Beden kitle indeksi (kg/ m^2); beden kitlesinin (kg), uzunluğunun metre cinsinden karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplandı.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher'in Exact testi kullanıldı. Bağımsız belirteçler için uygun kesim noktasının belirlenebilmesi ve duyarlılık ile özgüllük değerlerin hesaplanması için ROC (Receiver-Operating Characteristics) analizleri kullanıldı. Tedavi başarısını predikte eden bağımsız belirtecin tespiti için ise Lojistik regresyon analizi yapıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Ocak 2014 - 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ektopik gebelik tanısı konulan 1351 hasta vardı. Hastanemizde canlı doğum sayısına göre tanı konulan ektopik gebeliklerin sıklığı %2.1 olarak bulundu. Primer olarak cerrahi tedavi yapılan tüm ektopik gebelik vakaları, çoklu doz MTX tedavisi yapılan tubal ve tubal olmayan ektopik gebelik vakaları, tek doz mtx tedavisi uygulanan lokalizasyonu belli olmayan ve tubal yerleşimli olmayan toplam 785 ektopik gebelik vakasının kayıtları incelenmedi. Sadece tubal ektopik gebelik tanısı konulup primer olarak tek doz MTX tedavi protokolü uygulanan hastaların sayısı 566 idi. Takip verilerine ulaşılamayan 98 hasta çalışma grubu dışında bırakıldı.

1 Ocak 2014-1 Ocak 2018 tarihleri arasında tubal ektopik gebelik tanısı konulup primer olarak tek doz MTX tedavi protokolü uygulanan 468 hastanın kayıtları incelendi ve çalışma grubumuzu oluşturdu. İkinci doz MTX alan hasta sayısı 89 (%19), ameliyat olan hasta sayısı 77 (%16.5) idi. İkinci doz MTX alan 89 hastanın 12'si (%13.5) ameliyat edilmişti (p=0.401).

Tek doz MTX başarı kriterlerine göre tedavi başarısı elde edilen 314 (%67); elde edilmeyen 154 (%33) hasta vardı. Tedavinin başarılı olduğu grup ile başarısız olduğu grubun demografik verilerinin ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması Tablo 4'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, kilo, boy, beden kitle indeksi, gravida, parite, abortus ve D/C açısından belirgin bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.705,p=0.326,p=0.676,p=0.970,p=0.984,p=0.535,p=0.567,p=0.283)

Tablo 4. Başarılı ve Başarısız Grupların Demografik Verilerinin ve Obstetrik Öykülerinin Karşılaştırılması

	Başarısız n:154 ortalama±SS	Başarılı n:314 ortalama±SS	P*
Yaş (yıl)	30±5.1	30±5.8	0.705
Kilo (kg)	66±11.1	68±13.8	0.326
Boy (cm)	162±5.1	163±9.7	0.678
BKİ (kg/ m^2)	25±4.2	25±4.6	0.970
Gravida	2.6±1.4	2.6±1.5	0.984
Parite	0.9±0.9	1.0±1.1	0.535
Abortus	0.4±0.7	0.5±0.9	0.567
D/C	0.1±0.4	0.1±0.3	0.283
*Bağımsız örneklem t testi			

Kısaltmalar: BKİ: Beden kitle indeksi, D/C: Dilatasyon küretaj, SS: Standart sapma

Başarılı ve başarısız grupların klinik bulgularının ve özgeçmişlerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterildi. Tedavinin başarısız olduğu grupta ektopik gebelik öyküsü tedavinin başarılı olduğu gruba kıyasla belirgin olarak yüksek saptandı (p=0.011). Gruplar arasında diğer özellikler açısından belirgin bir fark saptanmadı.

Tablo 5. Başarılı ve Başarısız Grupların Klinik Bulgularının ve Özgeçmişlerinin Karşılaştırılması

		Başarısız n:154 n (%)	Başarılı n:314 n (%)	P
Şikayet				
	Amenore	50 (33)	106 (34)	0.931*
	Ağrı	68 (44)	139 (44)	
	Kanama	36 (23)	69 (22)	
Ektopik gebelik öyküsü		24 (16)	25 (8)	0.011*
Eğitim durumu				
	Okuryazar olmayan	5 (3)	8 (3)	0.666*
	İlk-ortaokul	60 (39)	129 (41)	
	Lise	48 (31)	108 (34)	
	Üniversite	41 (27)	69 (22)	
Sigara (sayı bağımsız)		37 (24)	79 (25)	0.790*
PİH		1 (0.6)	1 (0.3)	0.550**
Kontrasepsiyon		7 (5)	26 (8)	0.138*
RIA		7 (5)	22 (7)	0.299*
BTL		0 (0)	4 (1.3)	0.308**
Ek hastalık		13 (8)	20 (6)	0.411*
Geçirilmiş ameliyat		60 (39)	112 (36)	0.488*
*Ki-kare **Fisher's exact test				

Kısaltmalar: PİH: Pelvik inflamatuar hastalık, RIA: Rahim içi araç, BTL: Bilateral Tubal Ligasyon

Başarılı ve başarısız grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'de gösterildi. Gruplar arasında tam kan sayımı ve biyokimyasal ölçümler açısından belirgin bir fark saptanmadı.

Tablo 6. Başarılı ve Başarısız Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Başarısız n:154 ortalama±SS	Başarılı n:314 ortalama±SS	P*
Hemoglobin (gr/dl)	12.4±1.2	12.4±1.3	0.874
Lökosit (10^3/µL)	8±2.3	7.8±2.4	0.440
Trombosit (10^3 /$mm^{3)}$	260±58.4	270±63.5	0.141
AST (U/L)	17±11.2	16±8.1	0.589
ALT (U/L)	18±17.8	16±10.4	0.126
LDH (U/L)	199±78.2	211±105.3	0.230
Üre (mg/dl)	10.7±4.6	10.7±4.2	0.926
Kreatinin (mg/dl)	0.6±0.08	0.6±0.09	0.643
*Bağımsız örneklem t testi			

Kısaltmalar: AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, SS: Standart sapma

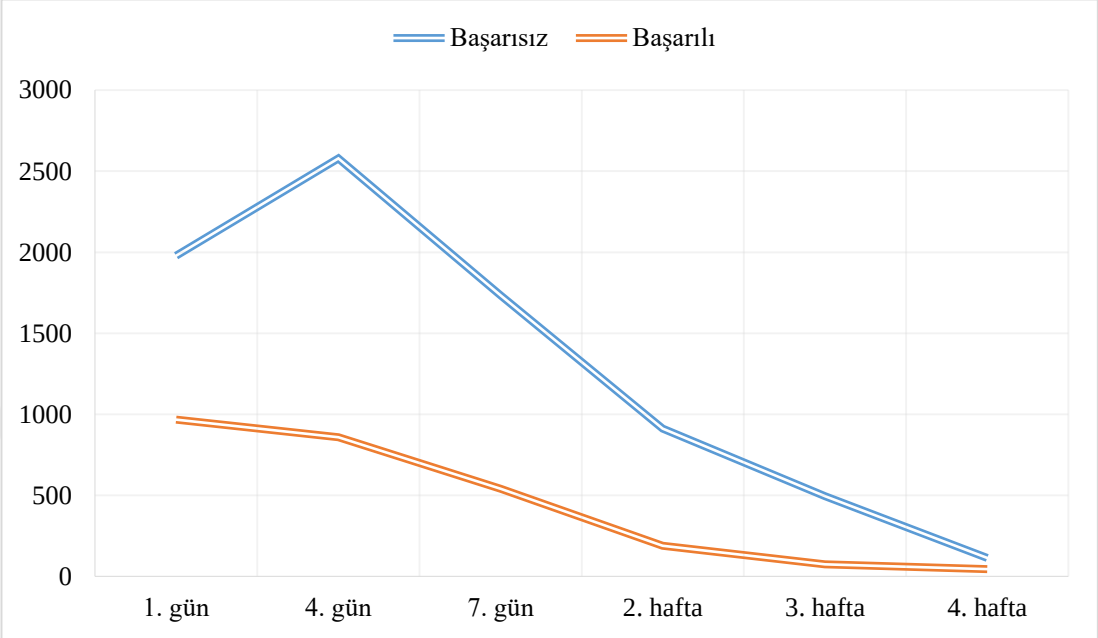
Başarılı ve başarısız grupların ardışık ölçülen β-hCG değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de gösterildi. Tedavinin başarısız olduğu grubun başarılı gruba kıyasla tüm β-hCG ortalama değerleri belirgin olarak yüksek saptandı.

Tablo 7. Başarılı ve Başarısız Grupların Ardışık Ölçülen Beta Human Koryonik Gonodotropin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Başarısız n:154 ortalama±SS	Başarılı n:314 ortalama±SS	P*
1. gün β-hCG (mIU/ml)	1979±2809	967±2533	<0.001
4. gün β-hCG (mIU/ml)	2579±3915	859±2282	<0.001
7. gün β-hCG (mIU/ml)	1734±1743	540±1354	<0.001
2. hafta β-hCG (mIU/ml)	912±823	189±468	<0.001
3. hafta β-hCG (mIU/ml)	496±553	74±173	<0.001
4. hafta β-hCG (mIU/ml)	114±71	44±110	0.127
*Bağımsız örneklem t testi			

Kısaltmalar: β-hCG: Beta human chorionic gonadotropin, SS: standart sapma

Başarılı ve başarısız grupların tedavi takip sürecindeki ortalama beta human koryonik gonodotropin düzeyleri Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tedavi yanıt gruplarının günlere göre ortalama β-hCG düzeyleri

Başarılı ve başarısız grupların adneksiyal kitle, batında serbest sıvı ve koagulum varlığı açısından karşılaştırılması Tablo 8'de gösterildi. Gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi.

Tablo 8. Başarılı ve Başarısız Grupların Adneksiyal kitle, Batında Serbest sıvı ve Koagulum varlığı açısından Karşılaştırılması

	Başarısız n:154	Başarılı n:314	P
Adneksiyal kitle ölçümü *	19±8.2	20±9.2	0.119
Adneksiyal kitle ≥4 cm **	6 (3.9)	20 (6.4)	0.272
Batında serbest sıvı **	34 (22.1)	56 (18)	0.274
Koagulum **	3 (2)	2 (0.6)	0.337
*ortalama mm±SS	**n (%)		

Kısaltma: SS: Standart sapma

Birinci güne göre dördüncü günde ölçülen β-hCG değeri düşen hasta sayısı 248 (%53), düşmeyen hasta sayısı 206 (%44); 4'üncü gün β-hCG'si bilinmeyen hasta sayısı ise 14 (%3) idi.

Tablo 9. Birinci Güne Göre Dördüncü Günde Beta Human Koryonik Gonodotropin Değeri Düşen ve Düşmeyen Hastalarda Tedavi Başarı Durumu

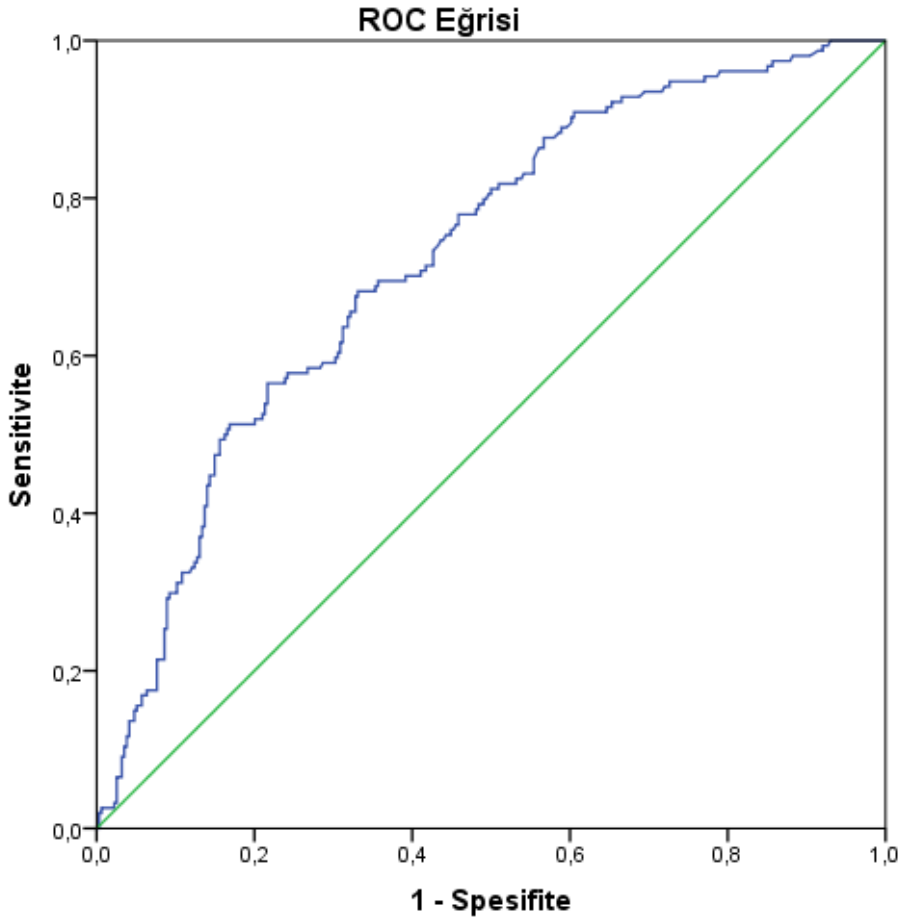
		Başarılı	Başarısız	P
4'üncü günde β-hCG (mIU/ml)	Düşen	214 (%86.3*)	34 (%13.7)	<0.001
	Düşmeyen	100 (%48.5)	106 (%51.5)	
* satır yüzdesi				

Kısaltma: β-hCG: Beta human chorionic gonadotropin

Tablo 10. Birinci Gün Beta Human Koryonik Gonodotropin Seviyelerine Göre Başarı Oranları

	Başarılı	Başarısız	P
<1000 (mIU/ml)	248 (%77*)	74 (%23)	<0.001
1000-1999 (mIU/ml)	26 (%49.1)	27 (%50.9)	
2000-3999 (mIU/ml)	27 (%43.5)	35 (%56.5)	
4000-4999 (mIU/ml)	3 (%30)	7 (%70)	
5000 ve üzeri (mIU/ml)	10 (%47.6)	11 (%52.4)	
* satır yüzdesi			

Tedavi başarısını predikte edebilecek başlangıç (Tedavinin 1. günü) Beta Human Koryonik Gonodotropin değerlerinin ROC Eğrisi Şekil 2' de ROC Analiz sonuçları Tablo 11' de gösterilmiştir.



Şekil 2. Tedavi başarısını predikte edebilecek 1. gün β-hCG değerlerinin ROC Eğrisi (Kesim değeri: 1000 Eğrinin altındaki alan:0.724. Sensitivite:% 53 Spesifite:%80)

Tablo 11. Tedavi Başarısını Predikte Edebilecek Birinci Gün Beta Human Koryonik Gonodotropin ROC Analizi Sonuçları

	EAA	Kesim değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	P
1. gün β-hCG	0.724	1000 (mIU/ml)	53	80	<0.001

Kısaltma: β-hCG: Beta human chorionic gonadotropin, EAA: Eğri altında kalan alan

Lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 12'de gösterildi. Ektopik gebelik öyküsü, başlangıç β-hCG'nin 1000'in üzerinde olması ve 4. gün β-hCG değerinin başlangıç ölçümüne göre artmış olması tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulundu.

Tablo 12. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

	OR (%95 CI)	P
Ektopik gebelik öyküsü, var	0.492 (0.249-0.972)	0.041
1. gün β-hCG, 1000 (mIU/ml)ve üzeri	0.322 (0.201-0.515)	<0.001
4. gün β-hCG'nin artması	0.168 (0.106-0.267)	<0.001

Kısaltma: β-hCG: Beta human chorionic gonadotropin, OR: Odds ratio

5. TARTIŞMA

İlk kez 1981 yılında Tanaka ve arkadaşları (5) tarafından interstisyel ektopik gebelik tedavisinde MTX'ın kullanılarak tedavinin başarılı olması ve vakanın 1982 yılında yayınlanması ile ektopik gebelik tedavisinde MTX kullanımı cerrahi tedaviye alternatif bir seçenek olarak yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tanaka ve arkadaşları tarafından sunulan ilk vakada çoklu doz MTX uygulanması nedeniyle yaklaşık 10 yıl lökoverin ile birlikte veya lökoverinsiz çoklu doz MTX farklı protokolleri uygulanmıştır (5,6,22,53,54).

Stovall ve arkadaşları tarafından 1991'de 30 rüptüre olmayan ektopik gebelik vakasında uygulanan tek doz MTX tedavisi tanımlanmış ve yayınlanmıştır (6). Ortalama başlangıç β-hCG değerlerinin 4558 mIU/ml olduğu, 30 hastanın 28 inde tedavi öncesi TVUSG ile ektopik gebeliğin görüntülendiği, 6 hastada fetal kardiyak aktivitenin mevcut olduğu, ektopik gebelik kitle boyutunun 3.5 cm'den daha küçük olduğu 29 hastanın başarılı bir şekilde tedavi edildiği ve başarı oranının %96.7 olarak belirtildiği bu pilot çalışmada; bütün hastalarda 7. günde β-hCG değerlerinin istenilen düzeylere düşmeye başladığı ve dolayısıyla hiçbir hastada ikinci doz MTX ihtiyacı duyulmadığı ve yine hiçbir hastada MTX' e bağlı yan etkinin gözlemlenmediği rapor edilerek 3.5 cm'den küçük boyutlu unrüptüre tubal gebeliği olan hastalarda güvenli ve etkin bir tedavi olabileceği belirtilerek, tek doz MTX tedavi protokolünün dezavantajı olarak takip sürecinin uzamış olmasını fakat salpingostomi gibi konservatif cerrahiden sonraki gerekli takip sürecine benzer bir sürecin olduğu bildirilmiştir

Bu tedavi protokolünün yayınlanmasından sonra bütün dünyada yaygın kabul görmüş ve ektopik gebeliğin medikal tedavisinde en çok uygulanan tedavi şeklini almıştır. Gerek başarı oranlarının kabul edilebilir düzeylerde olması ve gerekse ciddi yan etkilerin görülmemesi yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır (31,37,55-60). Ektopik gebeliğin MTX ile konservatif tedavisinde başarı oranlarının yüksek ve kabul edilebilir düzeylerde olmasında yüksek çözünürlüklü TVUSG ve kantitatif serum β-hCG ölçümlerinin kullanılması ile ektopik gebeliklere erken tanı koymanın önemi büyüktür (61-66).

Ektopik gebeliğin medikal tedavisinde tek doz MTX protokolünün tüm dünyada yaygın olarak kullanılması ve çok geniş aralıkta başarı oranlarının rapor

edilmesi ile birlikte araştırmacılar tedavi başarısını belirleyen prognostik unsurlar üzerine ilgilerini yoğunlaştırmışlardır (31,35,38,43,58).

Tek doz mtx tedavisi ile başarı oranı literatürde % 34 - % 96.7 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz % 67'lik tedavi başarı oranımız literatürde (6,7,35,36,55,59,67-69) belirtilen oranlarla uyumluydu. İkinci doz MTX uygulanan hastaları da ilave ettiğimizde total olarak % 85'lik kümülatif bir başarı oranı elde ettik.

Stovall ve arkadaşları tarafından (6) tek doz MTX tedavi protokolünün tanımlanmasından sonra, ilk çalışmalarda (7,31) belirtilen yüksek başarı oranlarının etkisiyle hasta seçim kriterlerinin çok farklı olduğu çalışmalar yapılmış ve sonuçta çok geniş bir aralıkta tedavi başarı oranları bulunmuştur.

Literatürde başlangıç β-hCG değerleri, ektopik gebelik kitle boyutu, fetal kalp atımının varlığı /yokluğu, peritoneal sıvı varlığı/yokluğu, ektopik gebelik öyküsü gibi klinik ve laboratuvar bulguları farklı çalışmalarda tedavi başarısını belirleyen unsurlar olup olmadığı yönünden araştırılmıştır. Bu çalışmalarda tedavi başlangıcındaki β-hCG değerleri araştırmacıların ilk dikkatini çeken unsur olmuştur ve en çok bu konuya odaklanılmıştır.

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu başlangıç β-hCG seviyeleri ile medikal tedavinin başarı olasılığı arasında zıt bir ilişki olduğunu rapor etmiştir. Stika ve ark. (70) β-hCG 1000 mIU/ml'nin üzerinde, Aybatlı ve ark. (71) β-hCG 1085 mIU/ml' nin üzerinde, Novak –Markwitz ve ark. (72) 1790 mIU/ml üzerinde, Sagiv ve ark. (69) 2000 mIU/ml'nin üzerinde, Menon ve ark. (35) ise 5000 mIU/ml üzerinde olan hastalarda daha fazla başarısızlık rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda başlangıç β-hCG değerleri tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplarda anlamlı şekilde farklıydı (967±2533,1979±2809p<0.001). 1000 mIU/ml'lik β-hCG değeri tedavi başarımızı belirleyen kesim değeri idi. Çalışmamızda tespit ettiğimiz ilk sonuç 1000 mIU/ml'nin üzerindeki serum β-hCG değerlerinin, tedavi başarısızlığını belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğu idi (p<0.001). 1998'de Parker ve arkadaşları (73) 1993-1997 yılları arasında yapılmış tek doz MTX tedavi protokolü ile tedavi edilmiş 408 hastayı içeren ve ortalama tedavi öncesi β-hCG değerleri 1388-3950 mIU/ml değerleri arasında değişen 9 çalışmayı sistematik olarak gözden geçirmişler ve %52-

%94 arasında değişen başarı oranları, %71-%100 arasında değişen total MTX tedavi oranları bildirmişlerdir.

Tek doz MTX tedavi protokolü ile tedavi edilmiş tubal ektopik gebeliği olan 503 hastayı içeren bir sistematik derlemede (35) tedavi öncesi β-hCG değerlerine göre tedavi başarısızlık oranları; β-hCG <5.000 mIU/ml ise %4, β-hCG 5.000-9.999 mIU/ml ise % 14, β-hCG 10.000 mIU/ml ve üzerinde ise %18 olarak bulunmuştur.

Kim ve arkadaşları (59) tek doz ve çoklu doz MTX tedavi protokollerini karşılaştıran çalışmada diğer çalışmalara göre tek doz MTX ile oldukça düşük başarı oranı bildirmişlerdir. %34 olan çok aşırı düşük başarı oranının ilave MTX dozları verilen hastalar ilave edildiğinde % 64.2 ye yükseldiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada başlangıç β-hCG değerleri çalışmaya katılan 53 hastanın 13 ünde >8000 mIU/ml, 23 ünde 4000 mIU/ml üzerindeydi. Hastaların ortalama başlangıç β-hCG değeri ise 3469 (2743-4430) mIU/ml'ydi. Bu çalışmada tedavi başarısızlığı olarak sadece cerrahi tedavi gerekliliği kabul edilmiş ve β-hCG değerleri 3000 mIU/ml üzerine çıkan hastalarda total başarı oranları dramatik olarak düşmüştür. Şöyle ki; total başarı oranı β-hCG 1000-1999 arası % 85.7 iken 2000-2.999 arası %91.6, 3.000-3.999 arasında %51.7, 4.000-7.999 arasında %50, >8.000 ise % 38.4 e kadar düşmüştür.

Tek doz MTX tedavi protokolü ile tedavi edilmiş başlangıç β-hCG değerleri >10.000 olan hastalarla yapılan bir çalışmada (60) % 62.5'luk bir başarısızlık oranı, yine başka bir çalışmada (59) % 77.7 oranında başarısızlık bildirilmiştir.

Yapılmış çalışmalarda tedavi başarı oranlarının geniş bir aralıkta olmasında farklı tedavi başarı kriterlerinin kullanılmasının da etkili olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda başarısızlık olarak sadece tedavi sürecinde ameliyat gerektiren hastalar (59,73) kabul edilmiştir. İkinci, üçüncü ek doz verilerek tedavi olan hastalar da başarılı kabul edilerek rapor edilmiştir.

Fetal kalp atım varlığı, aynı taraftan tubal ektopik nedeniyle MTX ile tedavi geçirmiş olma dışında dışlama kriteri olmayan, TVUSG ile ektopik gebelik kitlesinin görüntülendiği unrüptüre tubal gebeliklerin tedavi edildiği bu 468 hastalık büyük serimizde Stovall ve arkadaşlarının (6) tarif ettiği orijinal başarı kriterine göre tedavi başarı oranımızı tespit ettik. Tedavi sürecinde 1.gün yapılan tek doz MTX in dışında ilave doz MTX yapılmayan ve cerrahi tedavi ihtiyacı duyulmayan hastaları tek doz MTX in başarılı olduğu hastalar olarak rapor ettik. 468 hastalık serimizde başarı

oranımız % 67 idi. İkinci doz MTX uyguladığımız hastalarla birlikte total başarı oranımız % 85 e yükselmişti. Bizim örneğimizde de görüldüğü gibi başarı kriterinin çalışmalarda net olarak açıklanması ve orjinal başarı kriteri kullanılarak yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara göre tedavi başarısını öngören prediktif unsurlar belirlenmeye çalışılmalıdır.

Çalışmamız şu ana kadar ülkemizde yapılmış en fazla hasta sayısına sahip çalışma olması dolayısıyla ayrı bir öneme sahiptir. Bu çalışmalarda (74-86) tek doz mtx uygulanması ile başarı oranlarının % 67-80 arasında değişmekte ve ikinci doz MTX ihtiyacının hastaların % 5-% 26.6'sında olduğu ve ilave doz uygulanan hastalarla birlikte total başarı oranlarının %77-%90.7 arasında olduğu görülmüştür. Bizim bulgularımız gerek ülkemizde yapılan gerekse diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda belirtilen tedavi başarı oranlarına benzer olmakla birlikte; belirtilen oranların alt sınırına yakın olarak bulunması hasta seçim kriterlerimizin bütün hastalarımız için β-hCG değerleri dışında standart olması ile ilgili olabilir. Çoğu çalışmalarda belirtilen lokalizasyonu belli olmayan ektopik gebelik olgularını çalışmamıza dahil edilmedi. TVUSG ile görüntülenen tubal ektopik gebelik tanısı koyduğumuz ve fetal kalp atımı tespit etmediğimiz hastalar çalışmaya dahil edildi. Zira çoğu çalışmada β-hCG üst sınırı olarak 5000 mIU/ml hatta 3000 mIU/ml olarak alınmışken bizim çalışmamızda böyle bir üst sınır yoktu. Serimizde tedavi başarımızı belirleyen β-hCG kesim değerimiz 1000 mIU/ml idi.β-hCG için bu kesim değerimiz daha önce yapılmış olan çoğu çalışmadan oldukça düşük olarak gözükmektedir (6,40,69,76,82)

Başlangıç serum β-hCG değerleri tek doz MTX tedavi başarısını belirleyen en önemli parametredir. Yukarda bahsettiğimiz gibi β-hCG değerleri yükseldikçe tedavi başarı oranları azalır (36,38,44,87). Ülkemizde Üstünyurt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu durum tartışmasız bir şekilde ortaya konmuştur. Bu çalışmada; başarı oranları; β-hCG < 1000 mIU/ml olan hastalarda % 90, 1000-1999 mIU/ml olan hastalarda % 85.7 iken 2000-2999 mIU/ml olan hastalarda % 76.5 ve 3000-3999 mIU/ml olan hastalarda %54.5 olarak bulunmuştur (82). Çalışmamızda başlangıç β-hCG değerleri <1000 mIU/ml olan hastalarda %77 olan başarı oranımızı β-hCG 1000-1999 mIU/ml aralığında olan hastalarda % 49.1, β-hCG 2000-3999 mIU/ml aralığında % 43.5 mIU/ml, β-hCG 4000-4999 mIU/ml aralığında % 30, β-hCG >5000 mIU/ml

olan hastalarda ise % 47.6 olarak tespit ettik (Tablo 10). Bizim sonuçlarımızda çoğu araştırmada olduğu gibi başlangıç β-hCG değerleri arttıkça tedavi başarısızlık oranlarının arttığını göstermektedeir. Başlangıç β-hCG değerinin tedavi başarısını etkilediğini gösteren başka bir çalışmada (36); β-hCG değerleri <1000 mIU/ml olan hastalarda başarı oranı % 98, 1000-1999 mIU/ml olan hastalarda %93, 5000-9999 mIU/ml olan hastalarda %87, 15.000 mIU/ml'den yüksek olan hastalarda % 68 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki kesim değerine yakın hasta grubunda (β-hCG değerleri 1000-1999 mIU/mL) tedavi başarımızın çok düşük olması dikkatimizi çeken önemli bir noktaydı. Diğer bazı çalışmalarda β-hCG değerleri 1000-1999 mIU/mL aralığında % 93 (36), % 85.7 (82) olarak bildirilen tedavi başarı oranlarının bizim çalışmamızdaki % 49.1'lik oran ile kıyaslanması ve yorumlanmasında zorluk çekiyoruz. Zira; fetal kalp atımı mevcut olan hiçbir hastanın tedavi protokolümüze dahil edilmediği serimizde daha yüksek başarı oranları beklerken, β-hCG'nin 1000-1999 mIU/ml aralığında literatürde belirtilen oranların çok altındaki düşük başarı oranımızı izah edemiyoruz.

Başlangıç β-hCG düzeylerinin tek doz MTX tedavisinde, tedavi başarısını öngören prognostik bir unsur olarak yaygın kabulünden sonra, araştırmacılar β-hCG ile ilgili olarak tedavi başlandıktan sonraki ilk 4 gündeki β-hCG düzeylerinin artış ve azalışları üzerinde durmaya başlamışlardır. Tek doz MTX protokolü uygulanan hastalarda takiplerde β-hCG'nin ilk 4 gün içindeki seyrinin yani 1. ile 4. gün arasındaki değerlerde azalma veya artışın nihai tedavi başarısını öngörmede erken prognostik bir gösterge olarak klinisyene yardım edip edemeyeceği konusunda hasta sayıları az da olsa yapılan çalışmalar vardır (82,87-89). Nguyen ve arkadaşları 30 hastalık serilerinde 1. ve 4. günler arasında β-hCG düzeylerinde azalma olan hastalarda % 100 lük bir tedavi başarı oranı elde ettiklerini, β-hCG düzeylerinde artış olan hastalarda % 62'lik bir tedavi başarı oranı elde ettiklerini ve bu sonucun hasta ve klinisyenler için erken olarak prognostik bir bilgi sağladığını belirtmişlerdir (88). Skubisz ve arkadaşları 45 hastalık serilerinde 1.gün ile 4.gün arasında β-hCG düzeylerinde düşme olan hastalarda % 88'lik bir başarı, yükselme olan hastalarda ise % 42 lik bir başarı elde ettiklerini ve β-hCG değerlerindeki düşmenin % 85 sensitivite, % 64 spesifite, % 88 pozitif prediktif değer ve % 58'lik bir negatif prediktif değerle tedavi başarısının

bir prediktörü olarak kullanılabileceğini, β-hCG değerlerindeki yükselmenin ise başarı sonucunu öngörmede daha az güvenilir olduğunu, daha düşük bir spesifite ve negatif prediktif değere sahip olduğunu belirterek β-hCG değerlerinde yükselme olan hastalarda klasik protokole göre 7. günü beklemeden ek MTX dozuna daha erken günlerde başlanılmasının total başarı oranını artırabileceğini belirtmişlerdir (89). Yine Agostini ve arkadaşları (90) ise tek doz MTX protokolü uygulanan hastalarda 1.gün ile 4.gün arasında β-hCG de % 20'den fazla düşmenin % 97 olasılıkla toplam tedavi başarısını (İlave MTX dozu yapılan hastalar dahil) öngördüğünü belirtmişlerdir.

Çalışmamızda 468 hastanın 248 (%53)'inde 1. ile 4. gün arasında β-hCG değerlerinde düşme gözlenirken bu hastalarda % 86.3 oranında bir tedavi başarısı elde ettik. Bu % 86.3'lük başarı oranımız yapılmış olan benzer çalışmalardaki % 88-100'lük tedavi başarı oranları benzerdir (81,88-90). Bu sonuçlarımız tedavi uygulandıktan sonra 1. ile 4. gün arasındaki β-hCG değerlerindeki erken düşmenin tedavi başarısını öngörmede önemli bir prediktör olduğunu, yani MTX uygulaması sonrası 4. günde β-hCG'deki düşmenin daha yüksek tedavi başarı oranları, β-hCG deki artmanın ise yüksek başarısızlık oranları ($p<0.001$) ile birlikte olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ikinci sonuç olarak; 4.günde β-hCG değerlerinde artma olmasının tedavi başarısızlığını predikte eden bağımsız bir unsur (OR: 0.168 (0.106-0.267) $p<0.001$) olduğunu tespit ettik.

Dördüncü gün serum β-hCG düzeylerindeki düşme tedavi başarısını öngörmede çok kıymetlidir. Fakat tedavi başarısını öngörmesi % 100 olmadığından dolayı, tedavinin takibinin β-hCG değerleri 5 mIU/ml olana kadar devamı gerekli olduğu unutulmamalıdır.

Tek doz MTX protokolü ile tedavi edilen tubal ektopik gebelik olgularında 4. gündeki serum β-hCG değerlerindeki düşmenin tedavi başarısını öngören önemli bir gösterge olması, β-hCG değerleri 4. günde artan hastalarda ikinci doz MTX' ın 4. günde yapılmasının tedavi başarı oranlarını artıracağını düşünebiliriz. Bu yaklaşımı teyit etmek için tek doz MTX ile medikal tedavi uygulanan hastalarda 4. günde β-hCG de artma olan hastaların bir grubuna 4. günde ikinci doz MTX, diğer grubuna ise normal takip süreci uygulanarak başarı oranlarını karşılaştırabilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serbest peritoneal sıvı/kan varlığı da araştırılan unsurlardan biri olmuştur. Kuldosentez ile peritoneal kavitede kan bulunan ektopik gebelik vakalarının ancak % 38 - 50 oranında rüptüre tubal gebelik tespit edilmesi (91,92) peritoneal serbest sıvı/kan görülmesinin MTX ile tedavi için tek başına kontrendikasyon olamayacağını göstermektedir. Zira hemoperitoneumun varlığı hem rüptüre ektopik gebeliği hem de tubal abortusu gösterebilir. Hastanın hemodinamisi bozulmadığı sürece tubal abortus olabileceği de akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda 468 kadının 90 (% 19.2) nında ultrasonografide pelvise sınırlı serbest peritoneal sıvı ve 5 kadında yine pelvise sınırlı koagulum bulgusu mevcuttu, fakat bu bulgular tedavi başarımızı etkileyen bir unsur değildi (p=0.274). Tedavi başlangıcında serbest peritoneal sıvı varlığının tek doz MTX tedavisi uygulanan hastalarda tedavi başarısını etkilemediği çoğu otör tarafından kabul görmektedir (36,76,93).

Tubal ektopik gebelik vakalarında fetal kalp atımının varlığı MTX ile medikal tedaviye sınırlı veri ve yayınlara göre relatif kontrendikasyon olarak kabul edilir (16). Fetal kalp atımı varlığında MTX ile başarı oranı daha düşüktür (31,75,76). Bu daha fazla aktif trofoblastik doku ve daha yüksek β-hCG'nin yansıması olarak değerlendirilebilir. Limscomb ve arkadaşları ise fetal kalp atımı olan 44 ektopik gebelik vakası olan çalışmada tek doz MTX tedavisi ile % 87.5 oranında başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (37). Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır. Biz hastanemizde fetal kalp atım varlığında cerrahi tedavi uyguluyoruz. Bu nedenle 468 hastalık serimizde fetal kalp atımı olan hasta olmadığından değerlendirme yapamıyoruz.

ACOG 4 cm'den büyük çapa sahip ektopik gebelik kitle boyutunu MTX tedavisi için rölatif kontrendikasyon olarak kabul etmiştir (49). Üç dört cm den daha küçük ektopik gebelik boyutu sıklıkla MTX ile tedavide bir hasta seçim kriteri olarak kullanılmasına rağmen, tedavi başarısının bir prediktörü olarak teyit edilmemiştir (36,59,74,87,94,95). Lipscomb ve arkadaşlarının (36) TVUSG ile ektopik gebelik kitlesinin bu kitleyi çevreleyen hematomlardan ayırt edilemeyeceği ve bu nedenle TVUSG ile ölçülen kitle boyutu toplam trofoblastik aktiviteyi ve dolayısıyla gebeliği besleyen kan desteğini gösteremeyeceğinden dolayı, ektopik gebelik kitle boyutunun tedavi başarısını belirleyen bir unsur olamayacağı şeklindeki yaklaşımları kabul

edilebilir görünmektedir. Bizim çalışmamız da da ektopik gebelik kitle boyutu tedavi başarısının bir prediktörü değildi (p=0.119).

Çalışmamızda tedavi başarısızlığını öngören bir unsur, ektopik gebelik öyküsünün varlığı idi (OR (%95 CI) : 0.492 (0.249-0.972) P=0.041). Tek doz MTX protokolü ile yapılan önceki çalışmalarda ektopik gebelik öyküsünün tedavi başarısını etkilemediğini bildiren otörlerin (58,66) yanında; Lipscomb ve arkadaşlarının ektopik gebelik öyküsüne sahip olmanın, tek doz MTX ile tedavi başarısızlığını artıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve önceki ektopik gebeliğin tedavi metodunun başarısızlık olasılığını değiştirmediğini bildirmişlerdir (96).

Çalışmamızda tek doz MTX protokolü ile tedavi edilen tubal ektopik gebelikli kadınlarda tedavi başarısını tedavi öncesinde öngören en önemli bulgu, başlangıç β-hCG konsantrasyonu ve ektopik gebelik öyküsü idi. Tedavi başladıktan sonra başarıyı öngören en önemli gösterge olarak 4. gün β-hCG değerlerindeki azalmayı tespit ettik. 4. gün β-hCG değerleri düşen hastalardaki tedavi başarı oranımız % 86.3 iken (p<0.001) β-hCG değerleri düşmeyen hastalardaki başarı oranımız % 48.5 idi.

Tedavi öncesi yüksek serum β-hCG düzeylerinin tedavi başarısızlığını belirleyen, en önemli faktör olduğu literatürde herkes tarafından kabul görmektedir. Bu genel kabule rağmen en uygun kesim değerinin ne olacağı konusunda henüz bir konsensus oluşmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tubal ektopik gebeliğin tek doz MTX tedavisi ile başarı oranımız % 67 idi. İkinci doz MTX uygulanan hastaları da ilave ettiğimizde total olarak % 85'lik kümülatif bir başarı oranı elde ettik. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz tedavi başarı oranımız literatürde belirtilen oranlarla uyumluydu.

Çalışmamızda 468 kadının 90 (% 19.2) nında ultrasonografide pelvise sınırlı serbest peritoneal sıvı ve 5 kadında yine pelvise sınırlı koagulum bulgusu mevcuttu, fakat bu bulgular tedavi başarımızı etkileyen bir unsur değildi.

Tubal ektopik gebelik vakalarında fetal kalp atımının varlığı MTX ile medikal tedaviye sınırlı veri ve yayınlara göre relatif kontrendikasyon olarak kabul edilir. Araştırmacıların çoğu fetal kalp atımı varlığında MTX ile başarı oranının daha düşük olduğunu bildirmesinin yanında fetal kalp atımı olan ektopik gebelik vakalarında % 87.5 oranında başarı elde ettiklerini bildirenlerde olmuştur. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır. Biz hastanemizde fetal kalp atım varlığında cerrahi tedavi uyguladığımız için bu konuda değerlendirme yapamıyoruz. Çalışmamızda ektopik gebelik kitle boyutu da tedavi başarısının bir prediktörü değildi.

Çalışmamızda tek doz MTX protokolü ile tedavi edilen tubal ektopik gebelikli kadınlarda tedavi başarısını tedavi öncesinde öngören en önemli bulgu, başlangıç β-hCG konsantrasyonu ve ektopik gebelik öyküsü idi. Tedavi başladıktan sonra ise başarıyı öngören en önemli gösterge olarak 4. gün β-hCG değerlerindeki azalmayı tespit ettik. Dördüncü gün β-hCG değerleri düşen hastalardaki tedavi başarı oranımız % 86.3 iken β-hCG değerleri düşmeyen hastalardaki başarı oranımız % 48.5 idi. Serimizde tedavi başarımızı belirleyen β-hCG kesim değerimiz 1000 mIÜ/ml idi. β-hCG için bu kesim değerimiz daha önce yapılmış olan çoğu çalışmadan oldukça düşük olarak gözükmektedir. Tedavi öncesi yüksek serum β-hCG düzeylerinin tedavi başarısızlığını belirleyen, en önemli faktör olduğu literatürde herkes tarafından kabul görmektedir. Bu genel kabule rağmen en uygun kesim değerinin ne olacağı konusunda henüz bir konsensus oluşmamıştır.

Tek doz MTX protokolü ile tedavi edilen tubal ektopik gebelik olgularında 4. gündeki serum β-hCG değerlerindeki düşmenin tedavi başarısını öngören önemli bir gösterge olması, β-hCG değerleri 4. günde artan hastalarda ikinci doz MTX' ın 4.

günde yapılmasının tedavi başarı oranlarını artıracağını düşünebiliriz. Bu yaklaşımı teyit etmek için tek doz MTX ile medikal tedavi uygulanan hastalarda 4. günde β-hCG de artma olan hastaların bir grubuna 4. günde ikinci doz MTX, diğer grubuna ise normal takip süreci uygulanarak başarı oranlarını karşılaştırabilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17:3224.
2. Valley VT, Mateer JR, Aiman EJ: Serum progesterone and endovaginal sonography by emergency physicians in the evaluation of ectopic pregnancy. Acad Emerg Med1998;5:309-313.
3. Marion LL, Meeks GR: Ectopic pregnancy: history, incidence, epidemiology and risk factors. Clin Obstet Gynecol 2012;55:376-386.
4. Wedderburn CJ, Warner P,Graham B,Duncan WC, Critchley HO, Horne AW: Economic evaluation of diagnosing and excluding ectopic pregnancy. Hum Reprod 2010;25:328-333.
5. 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; 37:851–2
6. Stovall T.G, Ling F.W, and Gray L.A: Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77: pp. 754-757
7. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1759-62; discussion 1762–5.
8. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. Fertil Steril 2007;87:250–6.
9. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy — United States, 1970–1989. MMWR CDC Surveill Summ 1993;42:73-85.
10. Ectopic pregnancy—United States, 1990–1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep1995;44:46-8
11. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. Fertil Steril 2014; 102:1671.
12. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ 2005; 173:905.
13. 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.
14. Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:939.
15. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. Obstet Gynecol 2005; 105:1052.
16. Tubal ectopic pregnancy. Practice Bulletin No. 193.American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2018 Feb;131(2):e93-e103.
17. Goldstein JS, Ratts VS, Philpott T, Dahan MH. Risk of surgery after use of potassium chloride for treatment of tubal heterotopic pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 107:506.
18. Hajenius, P. J, Mol, F, Mol, B. W. J, Bossuyt, P. M, Ankum, W. M, & Van der Veen, F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. (2007).
19. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A, Singh R, Khan R, Anwar F: Ectopic pregnancy: a review.Arch Gynecol Obstet 2013 Oct;288(4):747-57.
20. Li MC, Hertz R, Spencer DB: Effects of methotrexate therapy on choriocarsinoma and chorioadenoma. Pros Soc Biol Med 1956;93:361-367.
21. Lathrop JC, Bowles GE: Methotrexate in abdominal pregnancy: Report of a case. Obstet Gynecol1 968;32:81-85.

22. Stovall TG, Ling FW, Buster JE: Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. Fertil Steril 1989;51:435-438

23. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. Cancer 1978; 41:36.

24. Calabresi P, and Chabner B.A: Antineoplastic agents. In Gilman A, Goodman L.S, and Goodman A. (eds): The pharmacologic basis of therapeutics, 8th ed. New York: Macmillan, 1990.pp.1275-1276

25. Barnhart K, Coutifaris C, and Esposito M: The pharmacology of methotrexate. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: pp. 409-417

26. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW: Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. N Engl J Med 2000:343:1325.

27. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. Semin Reprod Med 2007; 25:93.

28. Rodi I.A, Sauer M.V, Gorrill M.J, Bustillo M, Gunning J.E, Marshall J.R, et al: The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. Fertil Steril 1986; 46: pp. 811-813

29. Ory S.J, Villanueva A.L, Sand P.K, and Tamura R.K: Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Am J Obstet Gynecol 1986; 1546: pp. 1299-1306

30. Pisarska M.D, Carson S.A, and Buster J.E: Ectopic pregnancy. Lancet 1998; 351: pp. 1115-1120

31. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol 2003; 101:778.

32. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, and Ovadia J: Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1992; 80: pp. 520-521

33. Isaacs J.D, Mcgehee R.P, and Cowan B.D: Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. Obstet Gynecol 1996; 88: pp. 694-696.

34. Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2013,100:3,638-644.

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

36. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW.Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med 1999; 341:1974.

37. 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; 178:1354.

38. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21:181.

39. Tzafettas JM, Stephanatos A, Loufopoulos A, John M, Anapliotis S, Mamopoulos M, et al. Single high dose of local methotrexate for the management of relatively advanced ectopic pregnancies. Fertil Steril 1999; 71:1010.

40. 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; 17:2585.

41. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93:590.

42. Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. J Ultrasound Med 2005; 24:591.

43. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1192.

44. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. Fertil Steril 2004; 82:1374.

45. Takacs P, Rodriguez L. High folic acid levels and failure of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2005; 89:301.

46. Da Costa Soares R, Elito J Jr, Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Arch Gynecol Obstet 2008; 278:319.

47. Doubilet PM, Benson CB,Bourne T, Blaivas M, Barnhart KT, Benacerraf BR, et al:Diagnostic criteria for nonviabl pregnancy early in the first trimester.N Engl J Med 2013;369:1443.

48. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med 2009; 361:379.

49. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 111:1479.

50. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intram uscular methotrexate with salpingostomy. Obstet Gynecol 1998; 92:989.

51. Korhonen j, Stenman UH, Ylostalo P:Serum human chorionic gonadotropin Dynamics during spontaneus resolution of ectopic pregnancy.Fertil Steril 1994;61:632-6.

52. Webster K,Eadon H ,Fishburn S, Kumar G; Guideline Committee: Ectopic pregnancy and miscarriage : diagnosis and initial management:summary of updated NICE guidance.BMC 2019;367:16283.

53. Sauer MV, Gorrill MJ, Rodi IA, Yeko TR, Greenberg LH, Bustillo M, et al. Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: an extended clinical trial. Fertil Steril. 1987 Nov;48(5):752–755.

54. Vermesh M: Conservative management of ectopic gestation. Fertil Steril. 1989 Apr;51(4):559–567.

55. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. Fertil Steril 2006; 85:1661.

56. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y: Multipl-dose and double –dose versus single dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed 2017;34:383.

57. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA: Comparison of double and single dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2012;116:67-71.

58. 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;95:401-404.

59. Kim J, Jung YM, Lee DY, Jee BC. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal pregnancy. Obstet Gynecol Sci 2017;60(1):79-86)

60. Kim K, Suh DH, Cheong HH, Yoon SH, Lee TS, No JH, et al. Efficacy of methotrexate therapy in patient with tubal pregnancy and a serum human chorionic gonadotropin level above 10.000 IU/L. Clin Exp Reprod Med 2014;41:33-36.

61. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. Fertil Steril 2006; 86:454.

62. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. Fertil Steril 2012; 97:101.

63. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S: First trimester bleeding evaluation. Ultrasound Q 2005;21:69.

64. Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, et al: Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. Radiographics 1996;16:755.

65. Dialani V,Levine D:Ectopic pregnancy: a review. Ultrasound Q 2004;20:105.

66. 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. Human Reprod 2007;22(3):858-863.

67. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1844.

68. Hakim H, Yaich R, Halouani S, Jonous S, Arfaoui R, Rachdi R. Non surgical management of ectopic pregnancies. J Gynecol Oncol 2019;2:1-4.

69. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2012 Feb;116(2):101-4.

70. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. Am J Obstet Gynecol. 1996 Jun;174(6):1840-6; discussion 1846-8.

71. Aybatlı A, Balkanlı Kaplan P, Alıcık M, Sayın NC, Yüce MA. Single Dose Methotrexate in treatment of ectopic pregnancy: Review of 32 Case. Balkan Med J 2011;28:10-13.

72. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 2009;92:1203–7.

73. J Parker , A Bisits, A M Proietto. Systematic Review of Single-Dose Intramuscular Methotrexate for the Treatment of Ectopic Pregnancy Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998;38 (2), 145-50.

74. Pulatoğlu C, Dogan O, Basbug A, Ellibes Kaya A, Yıldız A, Temizkan O. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. North Clin İstanb 2018;5(3):227-231.

75. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Öç A, Biberoğlu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004;270:201-204.

76. Tas E.E, Yegin Akcay G.F, Avşar A. F. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015.Pak J Med Sci 2017;33(1):13-17.

77. Gungorduk K, Asıcıoglu O, Yıldırım G, Celıkkol Gungorduk O, BesımogluB, Ark C. Comparison of single –dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynecology 2011;31(4):330-334.

78. Kılıc B.S, Tuten A, Oncul M, Acıkgoz A.S, Ocal P.K. Identıfyıng prognostıc factors whıch affect the success of ectopıc pregnancy treatment with a single dose methotrexate. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;11:195-199.

79. Başbuğ A, Ellibeş Kaya A, Çağlar M, Yavuzcan A. Outpatient methotrexate treatment strategies for unruptured tubal ectopic pregnancy. Arch Clin Exp Med 2018;3(2):41-44.

80. Yıldız A, Doğan O. Ektopik gebeliklerde tek doz methotreksat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi: 5 yıllık deneyim. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi 2017;288(5):188-192.

81. Çelik E, Türkçüoğlu I, Karaer A, Kırıcı P, Eraslan S. Asseessment of early decline in the percentage of beta hCG values between days 0 and 4 after methotrexate therapy in ectopic

pregnancy for the prediction of treatment success. J Turkish-German Gynecol Assoc 2013;14:125-9.

82. Ustunyurt E, Duran M, Coşkun E, Ustunyurt ÖB, Şimşek H. Role of initial and day 4 human chorionic gonadotropin levels in predicting the outcome of single –dose methotrexate treatment in woman with tubal ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2013;288(5):1149-52.

83. Güney M, Oral B, Mungan T. Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin tedavisinde tek doz ve multidoz methotrexate protokollerinin karşılaştırılması. Kadın Doğum Dergisi 2006;5(2):1077-1080.

84. Turan G, Yalçın Bahat P, Polat İ. Tek doz metotreksat tedavisinde başarıyı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesinde 3 yıllık analiz: Tek merkez deneyimi. Perinatoloji Dergisi 2018;26(2):87-91.

85. Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Jul;89(7):889-95.

86. Obut M, Bademkıran MH, Akgöl S, Kahveci B, Bağlı İ, Oğlak S. et al. Assesment of Methotrexate efficacy ın the treatment of ectopic pregnancy. Namık Kemal Tıp Dergisi 2019;7(1):25-30.

87. 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 Jun; 13(6): 351–354.

88. Nguyen Q,Kapitz M,Downes K,Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? Am J Obstet Gynecol 2010;202(6):630.e1-5.

89. Skubisz MM, Lee J, Wallace EM, Tong S. Decline in beta hCG levels between days 0 and 4 after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy predicts treatment success: a retrospective cohort study. BJOG.2011,118(13):1665-1668.

90. Agostini A, Blanc K, Ronda I, Romain F, Capella M, Blanc B. Prognostic value of human chorionic gonadotropin changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. Fertil Steril 2007;88(2):504-6.

91. Romero R, Copel JA, Kadar N, Jeanty P, Decherney A, Hobbins JC. Value of culdocentesis in the diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet Gyneco 1985;65:519-22.

92. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:411-3

93. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. Obstet Gynecol 2010; 115:495.

94. Oron G,Tulandi T. A pragmatic and evidence-based management of ectopic pregnancy. J Minim Invasive Gynecol 2013;20:446-454.

95. Helmy S, Koch M, Kolbl H, Grohmann-Izay B, Solomayer E, Bader Y. Correlation of the volume of ectopic pregnancy and MTX therapy outcome: a retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;184:108-111.

96. Lipscomb GH ,Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. Fertil Steril. 2004 May;81(5):1221-4.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Neslihan ÖZTÜRK

Doğum yeri, tarihi: KIZILCAHAMAM/ANKARA, 31.01.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Görev yeri: Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta adresi: neslihan_oztrk@hotmail.com

Telefon: 05054279191

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2014

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

TCSB Kırıkkale İl Sağlık Müdürlüğü yüksek İhtisas Hastanesi

S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum

BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Perinatoloji

BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Posterler

- Orhan Altınboğa, Gökhan Karakoç, Nihal Uysal, Onur Kaya, Hasan Eroğlu, Kemal Sarsmaz, Nazan Vanlı, Neslihan Öztürk, Fatma İyigün, İstemihan Çelik, Aykan Yücel, Özlem Moraloğlu. Harlequin İktiozis: Extrem nadir ve ölümcül dermatolojik hastalık. Fetal Tıp ve Prenatal Tanı Kongresi 31 Mayıs -2 Haziran 2018 Ankara.

- Gökhan Karakoç, Orhan Altınboğa, Neslihan Öztürk, Kemal Sarsmaz, Nazan Vanlı, Aykan Yücel. Plasenta perkreatada parsiyel rezeksiyon. Fetal Tıp ve Prenatal Tanı Kongresi 31 Mayıs -2 Haziran 2018 Ankara.

-Nihal Şahin Uysal, Orhan Altınboğa, Kemal Sarsmaz, Neslihan Öztrük, Özlem Moraloğlu Tekin, Aykan Yücel. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2017 ve 2018 yıllarına ait on hafta üzeri gebelik

terminasyonlarının değerlendirilmesi. Fetal Tıp ve Prenatal Tanı Kongresi 31 Mayıs - 2 Haziran 2018 Ankara.

-Tuğba Kınay, Metin Kaplan, Neslihan Öztürk, Salim Erkaya. Nukal kalınlık Ölçümü Sırasında Tanı Konulan Holoprozensefali Olgusu.3.Uluslararası Koru Gebelik Doğum Ve Lohusalık Kongresi 14-17 Şubat 2019 Bolu.

Sertifikalar:

-Makale/Tez Yazımı Ve İstatistik Kursu, 16 Aralık 2017 EZH

-Laparoskopik Cerrahi Kursu, 6 Mayıs 2018, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi

-RCOG Quality Improvement and Safety in Second Stage", Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 22-23 Eylül 2018, Ankara.

-Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 'Acil Obsterik Bakım ve Doğum Yönetimi Eğitimi' 11-15 Şubat 2019/Antalya

-Obstetrik Anal Sfinkter Hasarları Kursu (31 Ekim 2019 Maltepe Üniversitesi 9. Ulusal Ürojinekoloji Kongresi)

-Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 23-24-25 Aralık 2019

Sunumlar:

-'İstatistik Olgu Sunumu ', 2017-2018 yılı EZH eğitim programı dahilinde

-'Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi, Denetlenmesine İlişkin Tüzük ve Uygulamaları ', 2018-2019 yılı EZH eğitim programı dahilinde

Katıldığı Kurslar:

-Temel İnfertilite Kursu- 2 (19 Aralık 2015 TJOD Ankara Şubesi EZH)

-Kolposkopi Kursu (25 Aralık 2016 ZTB)

-Senaryolar Eşliğinde Güncel Obstetrik Kursu -2 (26 Mart 2017 EZH)

-Laparoskopi ve Histeroskopi Cerrahi Kursu (14-15 Nisan 2017)

-Laparoskopik Cerrahi Kursu (6 Mayıs 2018 EZH)

-Pelvik Ağrı Endometriozis Sempozyumu (18 Mayıs 2019)

-Obstetrik Anal Sfinkter Hasarları Kursu (31 Ekim 2019 Maltepe Üniversitesi 9. Ulusal Ürojinekoloji Kongresi)

-IUGA Exchange Meeting (01-02 Kasım 2019)

EKLER

EK 1. TUEK FORMU

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
30/05/2018 17:33 - 90057706 - 799 - E.2876

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA VALİLİĞİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 90057706-900/EĞİTİM
Konu : TUEK' na başvurunuz

Sayın Asistan Dr. Neslihan ÖZTÜRK
Kadın Hast. ve Doğum

Hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitim Kuruluna sunmuş olduğunuz "Tubal Ektopik Gebeliğin Tek Doz Metotreksat ile Tedavisinde Tedavi Başarısını Belirleyen Unsurlar" konulu tez çalışmasının kabulüne ve tez danışmanı olarak Doç.Dr. Sevgi KOÇ'un belirlenmesine TUEK'nun 18.05.2018 tarih ve 08 nolu toplantısında karar verilmiştir. Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Doç. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN
Başhekim

Adres: Etlik Zübeyde Hanım KH EAH Yeni Etlik Cad. No:55 Y.Mahalle/ANKARA İletişim: R. AĞIRMAN 312 567 47 24-25
Telefon: 312 567 40 00 Fax: 312 322 01 84 e-posta: ezhegitim@gmail.com

Evrakın elektronik imzalı suretine http://e-belge.saglik.gov.tr adresinden 81a404f0-71a3-4123-bc9f-439fc2fcec18 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 2. TEZ ARAŞTIRMA FORMU

TUBAL EKTOPİK GEBELİĞİN TEK DOZ METOTREKSAT İLE TEDAVİSİNDE TEDAVİ BAŞARISINI BELİRLEYEN UNSURLAR

Adı Soyadı:
Tc No: Hasta No/ Dosya No:

Yaş : Kilo: Boy: BMI(kg/m2):

Gravida: Parite: Abortus: D/C : Ektopik Gebelik Öyküsü :

Eğitim Durumu: -okumamış -ilk/orta -lise -üniversite

Meslek:

Sigara Kullanımı :

PİD Öyküsü:

Kontrasepsiyon Yöntemi : Amenore Süresi :

Ek Hastalık : Geçirilmiş Ameliyat:

Laboratuvar Bulguları:

CBC –BİOKİMYA

TARİH	HB	BK	PLT	AST	ALT	LDH	ÜRE	KREATİNİN

METOTREKSAT SONRASI B HCG DÜZEYLERİ

GÜN	0.	4.	7.	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA	4. HAFTA	5. HAFTA	6. HAFTA	7. HAFTA	8.HAFTA
BHCG											

NOT: METOTREKSAT UYGULANDIĞI GÜN (0. GÜN)

USG BULGULARI:

Adneksiyal Kitle Varlığı	VAR	YOK
Adneksiyal Kitle Büyüklüğü (mm)		
Serbest Sıvı	VAR	YOK
Serbest sıvı boyutu		
Koagulum	VAR	YOK
Endometrium Kalınlığı :		