

T.C.
SAYIŞ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELER
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI

Metilen Tetrahidrofolat Genindeki 667C>T ve 1298A>C Polimorfizmlerinin
Ektopik Gebelik Hastalarında Uygulanan Metotrexat Tedavisine Etkilerinin
Araştırılması,

Proje No: TSA-2013-4686

Proje Türü: Normal Araştırma Projesi- Sağlık Bilimleri

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Mehmet Serdar Kütük
Kadın Hastalıkları, ve Doğum AD

Araştırmacılar

Aslı, Subaşıoğlu, Tıbbi Genetik
Mahmut Tuncay Özgün, Kadın Hastalıkları, ve Doğum
Nazife Taçoğlu, Tıbbi Genetik
Munis DüNDAR, Tıbbi Genetik
Semih Zeki Uludağ, Kadın Hastalıkları, ve Doğum

Haziran 2016

KAYSER



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Bu proje Erciyes Üniversitesi, Bilimsel Ara tırmalar ve Projeler (BAP) birimi tarafından desteklenmiştir.



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Ç NDEK LER

1. Özet	5
2. Abstract	6
3. Ana Metin	7
4. Referanslar	17
5. Ekler	26

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 10- metilentetrahidrofolate reductaz (MTFHR) genindeki 677C/T, ve 1298A/C polimorfizmlerin tubal ektopik gebelik olgularında tek doz metotrexat tedavisine yanıt üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu prospektif olgu control çalışmasında, ruptüre olmamış tubal ektopik gebelik (TEG) olguları, tek doz MTX tedavisine yanıt verip vermeme durumlarına göre iki gruba ayrıldı; (Grup 1, yanıt veren, n: 88; Grup 2, yanıt vermeyen, n: 21). Gruplar temel demografik ve klinik parametreler açısından karşılaştırıldı. Ana sonuç parametresi olarak, ebeveynlerdeki MTFHR polimorfizmlerinin tedavi başarısına bağımsız etkileri araştırıldı. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Bulgular: 109-rüptüre olmamış tubal ektopik gebelik olgusu çalışmaya dahil edildi. Ortalama maternal yaşı 29.30 ± 5.21 yıl, gravida 2 (min-max: 1- 5), parite 1 (min- max: 0-4). MTX öncesi ortanca Beta insan koryonik gonadotropin (B- hCG) düzeyi 1403.35MI/l (Q1- Q3: 517- 2564) idi. Tek doz tedaviye yanıt oranı tüm çalışma popülasyonu için 81% (88/109) idi. Gruplar arasında temel demografik parametreler ve B- hCG düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Binary lojistik regresyon analizinde ebeveynlere ait MTHR677C/T, ve 1298A/C polimorfizmlerini tedaviye yanıt belirlemede bağımsız bir factor olmadıkları ortaya kondu ($p > 0.05$). İncelenen faktörler içerisinde sadece önceki TEG öyküsünün MTX direnci belirlemede bağımsız prediktif factor olduğu saptandı (OR: 4.47 (1.18-16.9)).

Sonuç: Ebeveynlerde saptanan MTFH 677C/T, ve 1298A/C mutasyonları ruptüre olmamış tubal ektopik gebelik olgularında tedaviye yanıtı destekler. Çalışmamız daha büyük olgu sayılarını içeren başka çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar sözcükler: Ektopik gebelik; metilen tetrahidrofolat redüktaz; metotrexat; polimorfizm

Abstract

Background: The aim of this study was to assess the effect of parental 5, 10- methylenetetrahydrofolate reductase (MTFHR) gene polymorphisms (677C/T, and 1298A/C) on response to single dose methotrexate (MTX) treatment in tubal ectopic pregnancy. **Material and Methods:** In this prospective cohort study, cases with unruptured tubal ectopic pregnancies (TEP) were grouped into two according to their response to single dose methotrexate treatment (Group1, responsive, n: 88; Group 2, unresponsive, n: 21). The groups were compared with regard to baseline demographic, and clinical parameters. As a main outcome measure, the independent effects of parental MTFHR gene polymorphisms on response to single dose MTX treatment were evaluated. **Results:** One hundred- nine unruptured TEP were included in the final analysis. The mean maternal age was 29.30 ± 5.21 years, gravity 2 (min-max: 1- 5), parity 1 (min- max: 0-4). The median serum Beta -human chorionic gonadotropine (*B*- hCG) was 1403.35MI/l (Q_1 - Q_3 : 517- 2564). The overall response rate was 81% (88/109). The groups were similar with respect to basic baseline demographic data and serum *B* -hCG level. Binary logistic regression analysis showed that the presence of parental MTHR677C/T,

not independent factor predicting treatment success ($p>0.05$). The only independent factor for resistance to single dose MTX was the previous TEP (OR: 4.47 (1.18-16.9)). **Conclusion:** Parental MTFH 677C/T, and 1298A/C mutations do not predict the outcome of single dose intramuscular MTX treatment in unruptured TEP.

Key words: Ectopic pregnancy; methylene tetrahydrofolate reductase; methotrexate; polymorphism

Giri

Tubal ektopik gebelik, fertilize ovumun tubal lumene yerle mesi ile karakterize patolojidir ve gebeli in ilk trimesterinde en s²k görülen komplikasyondur. Ektopik gebelik geli mi ÷lkelerde kad²nlar²n %1-2 sini etkiler ve bozulmu fertiliteden, maternal mortaliteye kadar uzanan bir spekturumda komplikasyonlara yol açabilir yol açabilir. R÷pt÷re olmam² ektopik gebelik tedavisinde medical ve cerrahi yöntemler kullan²abilmektedir. (Mol F; Sowter MC; Cochrane). Literatürde ektopik gebeli in tedavisi için baz² medical ajanlar önerilmi tir. (Mol F; Capmas P; Fujioka S). Bir folik asit antagonisti olarak etki gösteren metotreksat bunlar aras²nda en iyi bilinenidir ve standart olarak cerrahi tedaviye alternative olarak kullan²maktadır. (Skubisz MM; Bleyer WA). MTX dihidro folat red÷ktaz enzimini inhibe ederek de- novo purin, pirimidin, ve dolay²s² ile DNA sentezini engeller. (Bleyer WA). MTX etkisinin esas olarak h²zla ço alan trofoblast hücreleri üzerinde göstermektedir. Bunun yan²nda, MTX in kad²n genital sistemi yap²s², implantasyon yerinin immunolojik ve hormonal ortam²n² de i tirmesi gibi terapötik etkinlikte rol

ın da oldu unu gösteren al² malar bulunmaktadır (Sritulasi Karri, 2011; Yao Xue Xue Bao ,1998, DeLoia JA,1989; Creinin MD,1994)

Methylenetetrahydrofolate reductaz (MTHFR) folik asit/homosistein dngsündeki en önemli enzimlerden biridir. MTHFR, 5,10-methylenetetrahydrofolatın-folik-asitin dola ımındaki formu ve önemli sentetik yollarda metil donörü olarak görev yapan 5-methyltetrahydrofolate indirgenmesinde rol oynar. (Goyette, 1994; Födinger, 2000). 5-Methyltetrahydrofolate metil grubunu homosisteine vererek metionin ve tetrahydrofolat oluşmasına yol açar. rs1801133 (C677T) ve rs1801131(A1298C) MTFHR geni üzerinde saptanan tek gen polimorfizmleridir. Gen düzeyindeki tek gen mutasyonlarının, enzimin folata bağlanması ve dolayısıyla enzim aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Goyette, 1995; Rozen, 2000). Dihydro folate reductase ve MTHFR folat döngüsünün ardışık basamaklarını katalize ederler. Başka bir deyişle, MTX bir sonraki basamakta MTFHR substratı olacak olan 5-10q Methylene tetrahydrofolate sentezini inhibe ederek, trofoblastik hücrelerde, tubal epitelde ve lökositlerde folat ve metionin sentezini engeller. Bizim hipotezimiz, MTFHR 677C/T, ve 1298A/C polimorfizmlerinin MTX in etkisinin modifiye etmek yolu ile maternal stromal hücrelerde, lökositlerde ya da embryonal trofoblastlardaki selüler yanıtı da etkilediği ve sonuç olarak tubal ektopik gebelik olgularında tedavi başarısı üzerinde etkileri olabileceği temeli üzerine kurulmuştur.

Bu temel çerçeve içerisinde, MTHFR enzimidaki C677T, A1298C polimorfizmlerinin rüptüre olmaması tubal ektopik gebelik olgularında tek

tirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif kohort çalışması 2011- 2014 yılları arasında Erciyes Üniversitesi, Gevher Nesibe Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD ile Erciyes Üniversitesi, Gevher Nesibe Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD tarafından yürütülmüştür. Çalışma Erciyes Üniversitesi, Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü katılım formu alınmıştır.

Klinimizde tek doz MTX ile tedavi edilmiş tüm tubal ektopik gebelik hastaları çalışmaya evrenini oluşturdu. TEG tanısı, seri B-hCG ölçümleri ve transvaginal US bulguları dikkate alınarak konuldu. Aşağıda sıralanan kriterlere sahip olan hastalar tek MTX ile tedavi edildi. (1) Patolojik yükselme paterni gösteren ya da plato yapan B-hCG düzeyleri.(2) 1500IU/L üzerindeki B-hCG düzeylerinde extrauterin kitle izlenmesi ve intrauterine düzenli gestasyonel sac gösterilememesi.(3) 1500IU/L altındaki B-hCG düzeylerinde, intrauterine ya da extrauterin gestasyonel sac gözlemlenmemesi, b-hCG düzeylerinin plato yapması ve yapılan dilatasyon&küretaj işleminde trofoblastik izlenmemesi (4) Hastanın hemodinamik olarak stabil olması, (5) normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları olduğu gösterilmesi (6) β - hCG düzeylerinin 5000IU/L in altında olması (7) Fetal kardiyak aktivitenin saptanmaması (7) Hastanın yazdığı onamının alınması olması, (6) MTX allerjisinin olmaması. Yukarıdaki kriterlere haiz hastalara 50mg/m² dozda tek doz, intramusküler MTX uygulandı (Stovall et al,1993). β - hCG düzeyleri 0. 4. ve 7. günlerde kontrol edildi. Dördüncü ve 7. Günler arasında B-hCG düzeylerinde %15 düşen hastalar jinekoloji polikliniğinde ayaktan takibe alındı. B-hCG değerlerinde artış ya da %15 den az düşen olgulara ikinci

Hastalar tek doz MTX tedavisine yanıt verip vermemelerine göre iki gruba ayrıldı. Yanıt verenler, Grup 1, (n: 88) ve yanıt vermeyenler Group 2, (n:21). Gruplar temel demografik veriler, ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

Genetic Analysis

Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden EDTA'lı tüp alınmış kanlarından, 200 µl kan kullanılarak, Roche'un MagNA Pure LC 2.0 Sistemi ile genomik DNA'lar elde edilmiştir. DNA konsantrasyonu nanadrop (Thermo Scientific) cihazı ile ölçülmüştür. Sonrasında; Bosphore® MTHFR Detection Kit v1 kullanılarak MTHFR geninde mevcut olan C677T ve A1298C tek nükleotid polimorfizmleri araştırılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonunun hazırlanmasında polimeraz zincir reaksiyonu için PZR mikişi 12.5 µl, deteksiyon miksi 10.9 µl ve distile su 8.6 µl kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu için total volüm 25 µl olup, 3 µl (yaklaşık olarak 1/15ng) DNA örneği eklenmiştir. Çalışmada pozitif ve negatif örnekler polimeraz zincir reaksiyonunda karşılaştırılabilecek olarak, hataları tespit etmek için kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan "Real Time PZR" tekniği ile Bosphore® MTHFR Detection Kit v1 kullanılarak "wild type MTHFR geni" çoğaltılmış olup ve FAM filtresi kullanılarak floresans sinyali tespiti yapılmıştır. "Mutant MTHFR" geni çoğaltılarak ve Cy-5 filtresi üzerinden floresans sinyali tespiti yapılmıştır. Analizler

geninde mevcut olan C677T ve

A1298C tek nükleotid polimorfizmleri de erlendirilmi tir *statistiki Analiz*

Çal² ma grubunu tanımlamak için ortalama, ortanca, sıklık, yüzde ve standart sapma de erleri kullanıldı. Normal da ²an de i kenler a²s²ndan gruplar independent sample test ve normal da ²mayan de i kenler a²s²ndan one-way Anova testleri ile kar ²a t²rıldı. Kategorik de i kenler ve yüzdeler χ^2 testi ile kar ²a t²rıldı. Ebeveynlere ait MTFHR mutasyon durumlar²n²n tedavi ba ar²s² üzerindeki ba ²ms²z etkileri bivariate lojistik regresyon analizi ile de erlendirildi. Istatistiki anlamlı²k düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

Results

Dahil edilme kriterlerini kar ²ayan 109 TEG hastas² çal² maya dahil edildi. Ortalama maternal ya 29.30±5.21, gravida2 (min-max: 1- 5), parite 1(min- max: 0-4). Median serum β . hCG düzeyi 1403.35MI/l (Q_1 - Q_3 : 517- 2564 MI/l). di. Yirmi- be olguda (25/109, 23%) rahim içi araç mevcut idi. Yirmi olgunun (18.3%) daha önce geçirilmi tubal ektopik gebelik hikayesi var idi. Tüm çal² ma popülasyone için tedavi ba ar² oran² %81 (88/109) idi ve tedaviye yan² vermeyen hastalar²n 13ü ek MTX dozu, 8 i cerrahi ile tedavi edildi. Gruplar aras²nda maternal ya , gravida, parite, ba lang²ç B-hCG düzeyleri aras²nda anlamlı² fark saptanmad² ($p>0.05$). Tedaviye yan² vermeyen grupta (Grup 2) geçirilmi ektopik gebelik hikayesi insidans² anlamlı² düzeyde yüksek idi (Grup1: 12 olgu (13.6%), Grup 2: 8 olgu (38%), $p:0.023$), (Tablo 1). Ebeveynlerin MTFHR polimorfizmleri ve tedavi ba ar² oranlar² aras²nda anlamlı² bir ili ki saptanmad² (Tablo 2- 3). Binary lojistik regresyon analizinde, tedavi ba ar²s²n² etkileyen tek ba ²ms²z faktörün geçirilmi ektopik gebelik öyküsü oldu u gözlemlendi (4.47 [1.18-16.9]). Düzeltilmi lojistik regresyon

yon durumunun tedavi ba arşın

öngörmede anlamlı faktörler olmadı gözlendi (Tablo 4) Çal ma süresinde MTX kullanıma atfedilebilecek herhangi bir yan etki rastlanmadı.

Tartı ma

MTX h zli bölünen hücrelerde replikasyonun S fazını inhibe ederek etki gösteren prototip bir antimetabolittir. Yapılan çal malar,MTX in trofoblast hücreleri üzerindeki etkileri nde, desidua, immun hücreler, ve hormon sentezi üzerinden ikincil etkilerinin de olabilece ini ortaya koymaktadır. (Sritulasi Karri, 2011; Yao Xue Xue Bao ,1998, DeLoia JA,1989; Creinin MD,1994). Bu nedenle, MTX in hedef hücrelerdeki etki mekanizmasını ortaya koyacak moleküler ve genetik faktörlerin araştırılması çok sayıda çal manın konusu olmu tur. (Sritulasi Karri, 2011; Yao Xue Xue Bao ,1998, DeLoia JA,1989; Creinin MD,1994). Yapılan çal malarda MTX in bazı hormonal mekanizmalar üzerinden implantasyon noktasını destabilize etti i iddi edilmi tir. Daha spesifik olara, MTX in trofoblastlardan B-hCG sentezini inhibe ederek, corpus luteumun regresyonuna yol açtı ve bunun sonucunda progesteron yetmezli ne ba lı olarak gebeli in sonlandı iddia edilmi tir. (Creinin MD,1994). MTX etki mekanizmasını açıklayan bir di er mekanizma,Ydirek immün hücre hasarı, lökosit proliferasyonunun inhibisyonu ve plasenta büyümesinde rol alan lokal immünolojik etkile imlerin bozulmasıdır. (Julie A. DeLoia, 1998). In vitro çal malar MTX in düşük konsantrasyonlarda 17-B-Estradiolun spesifik sitoplazmik reseptörlerine ba lanmasını aktive etti ini, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe etti ini ortaya koymaktadır (Di Carlo

eblik üzerindeki etkilerinin tümünü

açıklayacak yeterli çalışmalar bulunmamaktadır.

MTFHR polimorfizmlerinin, MTX tedavisine yanıt ya da yan etki sıklığına etkileri ilk olarak romatolojik hastalar ve çocukluk çağı lösemileri üzerinde çalışılmıştır. MTFHR 677TT allelinin bazı malin hastalıklarda artmış yan etki sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Chiusolo P, 2007; Gemmati D, 2007; Toffoli G, 2003). Lopez- Lopez (2012) yaptıkları literatür reviewde MTFHR C677T ve 1298A mutasyonlarının pediatrik akut lenfoblastik lösemi olgularında artmış yan etki insidansı ile ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır. Tukova J (2010) ve arkadaşları MTFHR genotipinin juvenil romatoid artrit hastalarında toksisiteyi öngörmeye faydalı olabileceğini göstermiştir. Buna karşılık, Lee YH (2010) ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde, C667T and A1298C polimorfizmlerinin romatoid artritli hastalarda MTX ile ilişkili yan etki sıklığında anlamlı bir artış ya da azalma ile ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır. (Lee YH, 2010). Benzer şekilde, Similarly, Scheuern ve arkadaşları MTFHR gen polimorfizmleri ve juvenil romatoid artrit arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlardır. (Scheuer, 2016). Lasecka ve arkadaşları MTFHR polimorfizmlerinin gestasyonel trofoblastik hastalıklar ile ilişkisini araştırmışlar ve mutasyon durumu ile terapötik sonuçlar arasında herhangi bir ilişki olmadığını ortaya koymuşlardır. (Lasecka, 2011).

Yapılan çalışmalar, MTX ile tedavi edilen olgularda, büyük granuler lenfositler açısından olmak üzere, total desidual lökosit sayısında belirgin azalma görüldüğünü ortaya koymuştur. (Julie A. DeLoia, 1998). Ayrıca, bu olgularda tubal epitel ve serozada sekretuar aktivitede azalma ve yaygın atrofi dikkat çekmiştir. MTX'in steroidogenez ile ilişkili G&PD, LDH,

itelerini azaltt² 2 bilinmektedir. (Karri S,2011). 1982 y²ndan beri çe itli ektopik gebelik tiplerinin tedavisinde yayg²n olarak kullan²lmas²na ra men, MTFHR polimorfizmlerinin tedavi ba ar²s² ya da yan etki s²kl² 2 üzerine etkilerini inceleyen çal² ma bulunmamaktadır. (Tanaka T, 1982). Yukar²daki tart² maya dayanarak, çal² man²n ba ında, ebeveynlere ait MTFHR genlerindeki mutasyonlar²n MTFHR enzim aktivitesinde azalma, desidual/hormonal inhibisyon ya da immünolojik disregülasyon mekanizmalar² yolu MTX etkisini art²rabilece ini savlad²k. Buna kar ın, sonuçlar²m²z ebeveynlere ait MTFHR mutasyonlar²n²n tek doz MTX tedavisine yan² etkilemedi ini ortaya komaktadır. Tart² mada sunulan at²flardan da anla ıaca 2 üzere, MTFHR mutasyonlar²n²n, MTX e yan² ya da toksisite üzerine etkilerine dair çok say²da çeli kili onuç bulunmektedir. Bu farklılıklar, k²s²men MTX etkisinin lokal konsantrasyon, doku fibrozisi ve ço alma faz²ndaki hücre fraksiyonlar² aras²ndaki farklılıklar nedeni ile ortaya ç²kabilir. (Kutuk MS, 2014; Lam PM, 2004). Bu noktada MTFHR mutasyon durumunun, rüptüre olmama² tubal gebeli in tez doz MTX ile tedavisinin bireyselle tirilmesinde kullan²lmas² için daha fazla veriye ihtiyaç vard². Genomik imprinting, ebeveyn kaynaklı, türe özgü ve gen belirleyici özellikleri olan ve memelilerin geli imi için gerekli bir moleküler fenomendir. Yeni çal² malar, baz² spesifik gen promotor bölgelerindeki (e.g., DAZL ve MTHFR) bozulmu metilasyonun baz² infertilite ve sperm defektleri ile kuvetli ekilde ili kili oldu unu ortaya koymu tur. Ayr²ca, bozulmu metilasyon- demteliasyon dengesinin erken dönem emryonal geli im defektlerine yol açabilece i gösterilmi tir. (Navarro-Costa, 2010; Pacheco, 2011; Wu H, 2011, Kumar M,2013) MTFHR enzimi, DNA ya metil donasyonunun yer ald² 2 enzimatik yollarda önemli bir mediator

n genellikle paternal kaynaklı olmasının nedeni ile çalınmamış mamağzda paternal MTFHR mutasyon durumunu da de erlendirdik. Yukarıda bahsedilen olası teorik ilişkiye karşın, çalınmamış mamağzda paternal MTFHR mutasyonları ve MTX tedavisine yanıt arasında anlamlı bir ilişki izlemedik. Muhtemel açıklamalardan biri, erken embryonal gelişimde metil donasyonu için MTFHR den bağımsız yolların kullanılıyor olması olabilir. Ayrıca, MTFHR enziminin erken embryonik dönemdeki kesin rolü, kinetisi, etkinlik zamanlaması henüz tam olarak bilinmemektedir. Romatoid artrit ve solid tümörlerde yapılan MTFHR polimorfizm çalınmalarının aksine, ektopik gebelikte tedavi edilecek hedef dokunun genotipi maternal dokulardan farklıdır. Medikal tedavi uygulanan olgularda fetal DNA örneği almak imkansız olduğu için, plasenta/fetal MTFHR statusu de erlendirilememiştir. Bu nedenle erken embryonal trofoblastlarda MTFHR nin paternal olarak kalıtılması kabulü sadece bir varsayımdır. Buna karşın, MTFHR gen polimorfizminin Down sendromu, nöral tüp defektleri ile ilişkilili olduğunu gösteren güncel çalınmalar, erken embryonal genler, biyokimyasal, nutrisyonel arasındaki karmaşık ilişkinin ve bu ilişkinin terapötik ajanlara yanıtta yarattığı etkilerin araştırılması için ileri çalınmalara ihtiyaç olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. (Sukla, 2015; Tsang, 2015).

Tubal ektopik gebeliğin MTX ile tedavisi basit, ucuz, yan etki insidansı düşük ve bu nedenlerle son derece yaygındır (Tawfiq A,2000). Sistemik MTX tek doz ve çoklu doz protokolleri ekinde uygulanabilmek ile beraber, tek doz tedavi yan etkileri daha az, daha kısa ve hasta uyumu daha yüksek olduğu için daha fazla tercih edilmektedir (van Mello, 2009;Hamed OH, 2012). Rüptüre olmaması tubal ektopik gebelikte tedaviye yanıtın öngörülebilmesi, gereksiz cerrahiden kaçınması ya da

önce do ru zamanda planlanarak maternal morbidite/mortalite, infertilite gibi komplikasyonlar²n önlenmesi aç²s²ndan son derece önemlidir. Bu nedenle TEG tedavisine yan²t için prognostik faktörler yo un biçimde ara t²rlm²t²r. (van Mello,2009;Hamed,2012; Lipscomb,1999; Bixby,2005). Klasik olarak, Classically, serum β -hCG düzeyinin 5000 IU/L üzerinde olmas² ve fetal aktivitenin müspet izlenmesi kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. MTX tedvisinin etkinli inin β -hCG düzeyi ile ili kili oldu u yayg²n olarak kabul edilmekte, 2000- 4999IU/ aras² de erlerde ba ar² oran² %96 iken, 5000- 10.000IU/L It aras²ndaki de erlerde bu oran²n %86 dü tü ü belirtilmektedir. (Menon S, 2007). Buna kar ²n baz² çal² malar, β h-CG nin prediktif de erinin 4000IU/l düzeyinin alt²nda kayboldu unu göstermektedir (Krissi, 2013;Cohen, 2014). Bizim çal² mama²zda da benzer ekilde, tedaviye yan²t veren vermeyen olgular aras²nda β h-CG düzeyi aç²s²ndan anlaml² fark izlenmedi. Tedavi ba ar²s²n² belirlemede tek anlaml² faktörün geçirilmi önceki ektopik gebelik öyküsü oldu u izlendi. (OR:4.47, CI (1.18-16.9), p:0.027). Önceki ektopik gebelik ya da tedavisi sonucu olu an skarlar ma ve fibrozisin tubal damarlanmay² azaltmas²ve bunun sonucunda sistemik MTX in implantasyon alan²nda yeterli lokal konsantrasyona ula amams² tedaviye direnci aç²klamak için öne sürülen hipotezdir. (Cirik DA). Cirik DA (2015) ve ark. Önceki tubal cerrahinin tek doz MTX tedavi ba ar²s²z² n² ön görmede ba ²ms²z risk faktörü oldu unu ortaya koymu lard²r. Ayr²ca, önceki TEGi n cerrahi ya da medikal olarak tedavi edilmi olmas²n²n, sonraki MTX tedavisine olan yan²t² belirlemede fark olu turmad² n² belirlemi lerdir. Önceki çal² malar ile uyumlu biçimde, olgular²m²zda MTX tedavisi ile ili kili olabilecek herhangi bir yan etki ile kar ²la mad²k. Bu nedenle MTFHR polimorfizmleriinin, MTX tedavisine

detini nasıl etkilediğine dair sonuçlar ortaya koymamıza mümkün olmamasıdır (Buster, 2007).

Bizim çalışmamızda, TEG olgularında MTHFR mutasyonları ile MTX yanıtı arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi. Çalışmamızın en önemli dezavantajlarından biri, çalışmamızda 667TT ve 1298CC homozigot genotiplerinin yeteri kadar güçlü temsil edilememesidir. Daha önce belirttiğimiz gibi, ebeveynlerden farklı olan embryonal/plasental genetik yapıların gösterilememesi çalışmamızın bir diğer dezavantajıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, ektopik gebeliğe ait ürünlerin %14-78 inde anormal karyotip yapıları bulunduğunu gösterilmiştir. Anormal karyotipi olan embryolarda folat metabolizması ve bu metabolizmada görev alan gen, enzim ve proteinlerin yapısal ve işlevsel bozuklukları görülmesi olasıdır ve bu bozuklukların MTX etkisini ne şekilde modifiye edeceği bilinmemektedir. (William A Block, 1998, Daniel Cohen, 1993)

Sonuç olarak, MTHFR 667C/T, ve 1298A/C tek gen mutasyonları, tubal ektopik gebelik tedavisinde uygulanan tek doz MTX'e yanıtı öngörmede belirleyici faktörler değildir. Bulgularımızın, maternal kanda fetal genetik yapıların çok erken gestasyonel haftalarda tespit edilebildiği ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Referanslar

1. Ectopic pregnancy mortality - Florida, 2009-2010. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2012;61(6):106-9. Epub 2012/02/18. PubMed PMID: 22337175.

an der Veen F, Hajenius PJ. Current

evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2008;14(4):309-19. Epub 2008/06/05. doi: 10.1093/humupd/dmn012. PubMed PMID: 18522946.

3. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001;108(2):192-203. Epub 2001/03/10. PubMed PMID: 11236120.

4. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd000324. Epub 2007/01/27. doi: 10.1002/14651858.CD000324.pub2. PubMed PMID: 17253448.

5. Capmas P, Fernandez H. Effectiveness of gefitinib in combination with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *International journal of women's health*. 2015;7:673-6. Epub 2015/07/15. doi: 10.2147/ijwh.s55556. PubMed PMID: 26170723; PubMed Central PMCID: PMC4498725.

6. Fujioka S, Yamashita Y, Kawabe S, Kamegai H, Terai Y, Ohmichi M. A case of a methotrexate-resistant ectopic pregnancy in which dactinomycin was effective as a second-line chemotherapy. *Fertility and sterility*. 2009;91(3):929.e13-5. Epub 2009/01/13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.003. PubMed PMID: 19135660.

7. Skubisz MM, Tong S. Of leaves and butterflies: how methotrexate came to be the savior of women. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(5):1169-73. Epub 2011/10/22. doi:

8. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer*. 1978;41(1):36-51. Epub 1978/01/01. PubMed PMID: 342086.
9. Karri S, G V. Effect of methotrexate and leucovorin on female reproductive tract of albino rats. *Cell biochemistry and function*. 2011;29(1):1-21. Epub 2011/01/08. doi: 10.1002/cbf.1711. PubMed PMID: 21213337.
10. DeLoia JA, Stewart-Akers AM, Creinin MD. Effects of methotrexate on trophoblast proliferation and local immune responses. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(4):1063-9. Epub 1998/06/10. PubMed PMID: 9619571.
11. Creinin MD, Vittinghoff E. Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion. A randomized controlled trial. *Jama*. 1994;272(15):1190-5. Epub 1994/10/19. PubMed PMID: 7523739.
12. Wang N, Guan M, Zheng W. [Effects of methotrexate on early pregnancy in mice]. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*. 1998;33(1):10-3. Epub 2002/04/10. PubMed PMID: 11938927.
13. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nature genetics*. 1994;7(4):551. Epub 1994/08/01. PubMed PMID: 7951330.
14. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Journal of nephrology*. 2000;13(1):20-33. Epub 2000/03/17. PubMed PMID: 10720211.
15. Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and

- severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. American journal of human genetics. 1995;56(5):1052-9. Epub 1995/05/01. PubMed PMID: 7726158; PubMed Central PMCID: PMCPMC1801446.
16. Sibani S, Christensen B, O'Ferrall E, Saadi I, Hiou-Tim F, Rosenblatt DS, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. Human mutation. 2000;15(3):280-7. Epub 2000/02/19. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(200003)15:3<280::aid-humu9>3.0.co;2-i. PubMed PMID: 10679944.
17. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology. 1993;168(6 Pt 1):1759-62; discussion 62-5. Epub 1993/06/01. PubMed PMID: 8317518.
18. Di Carlo F, Reboani C, Conti G, Genazzani E. Changes in the concentration of uterine cytoplasmic oestrogen receptors induced by doxorubicin and methotrexate. The Journal of endocrinology. 1978;79(2):201-8. Epub 1978/11/01. PubMed PMID: 731145.
19. Chiusolo P, Reddiconto G, Farina G, Mannocci A, Fiorini A, Palladino M, et al. MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. Leukemia research. 2007;31(12):1669-74. Epub 2007/05/22. doi: 10.1016/j.leukres.2007.03.028. PubMed PMID: 17512587.
20. Gemmati D, Ongaro A, Tognazzo S, Catozzi L, Federici F, Mauro E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene variants in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: association with toxicity and survival. Haematologica. 2007;92(4):478-85. Epub 2007/05/10. PubMed PMID: 17488658.

, Cecchin E, Boiocchi M, Carbone A.

Methylenetetrahydrofolate reductase genotype in diffuse large B-cell lymphomas with and without hypermethylation of the DNA repair gene O6-methylguanine DNA methyltransferase. *The International journal of biological markers*. 2003;18(3):218-21. Epub 2003/10/11. PubMed PMID: 14535593.

22. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *The pharmacogenomics journal*. 2013;13(6):498-506. Epub 2012/10/24. doi: 10.1038/tpj.2012.44. PubMed PMID: 23089671.

23. Tukova J, Chladek J, Hroch M, Nemcova D, Hoza J, Dolezalova P. 677TT genotype is associated with elevated risk of methotrexate (MTX) toxicity in juvenile idiopathic arthritis: treatment outcome, erythrocyte concentrations of MTX and folates, and MTHFR polymorphisms. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(10):2180-6. Epub 2010/07/03. doi: 10.3899/jrheum.091427. PubMed PMID: 20595278.

24. Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical drug investigation*. 2010;30(2):101-8. Epub 2010/01/14. doi: 10.2165/11531070-000000000-00000. PubMed PMID: 20067328.

25. Scheuern A, Fischer N, McDonald J, Brunner HI, Haas JP, Hugel B. Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2016;14(1):11. Epub 2016/03/02. doi: 10.1186/s12969-016-0071-y. PubMed PMID: 26928923; PubMed Central

26. Lasecka L, Dixon PH, Molokhia M, Sharma N, Schleh A, Wang CM, et al. 667C>T and 1298A>C polymorphisms of MTHFR do not predict response to methotrexate in patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*. 2011;123(3):605-9. Epub 2011/09/17. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.012. PubMed PMID: 21920590.
27. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertility and sterility*. 1982;37(6):851-2. Epub 1982/06/01. PubMed PMID: 7084507.
28. Kutuk MS, Uysal G, Dolanbay M, Ozgun MT. Successful medical treatment of cesarean scar ectopic pregnancies with systemic multidose methotrexate: single-center experience. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(6):1700-6. Epub 2014/06/04. doi: 10.1111/jog.12414. PubMed PMID: 24888937.
29. Lam PM, Lo KW, Lau TK. Unsuccessful medical treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with systemic methotrexate: a report of two cases. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(1):108-11. Epub 2003/12/18. PubMed PMID: 14678094.
30. Navarro-Costa P, Nogueira P, Carvalho M, Leal F, Cordeiro I, Calhaz-Jorge C, et al. Incorrect DNA methylation of the DAZL promoter CpG island associates with defective human sperm. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(10):2647-54. Epub 2010/08/06. doi: 10.1093/humrep/deq200. PubMed PMID: 20685756; PubMed Central PMCID: PMC2939755.
31. Pacheco SE, Houseman EA, Christensen BC, Marsit CJ, Kelsey KT, Sigman M, et al. Integrative DNA methylation and gene expression

and epigenetic regulatory genes

associated with low motility sperm. PloS one. 2011;6(6):e20280. Epub 2011/06/16. doi: 10.1371/journal.pone.0020280. PubMed PMID: 21674046; PubMed Central PMCID: PMC3107223.

32. Wu H, D'Alessio AC, Ito S, Wang Z, Cui K, Zhao K, et al. Genome-wide analysis of 5-hydroxymethylcytosine distribution reveals its dual function in transcriptional regulation in mouse embryonic stem cells. Genes & development. 2011;25(7):679-84. Epub 2011/04/05. doi: 10.1101/gad.2036011. PubMed PMID: 21460036; PubMed Central PMCID: PMC3070931.

33. Kumar M, Kumar K, Jain S, Hassan T, Dada R. Novel insights into the genetic and epigenetic paternal contribution to the human embryo. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2013;68 Suppl 1:5-14. Epub 2013/03/27. PubMed PMID: 23503950; PubMed Central PMCID: PMC3583177.

34. Sukla KK, Jaiswal SK, Rai AK, Mishra OP, Gupta V, Kumar A, et al. Role of folate-homocysteine pathway gene polymorphisms and nutritional cofactors in Down syndrome: A triad study. Human reproduction (Oxford, England). 2015;30(8):1982-93. Epub 2015/06/05. doi: 10.1093/humrep/dev126. PubMed PMID: 26040482.

35. Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, Marchetta CM, Mulinare J, Mersereau P, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. The American journal of clinical nutrition. 2015;101(6):1286-94. Epub 2015/03/20. doi: 10.3945/ajcn.114.099994. PubMed PMID: 25788000.

36. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure

- single-dose methotrexate. Fertility and sterility. 2000;74(5):877-80. Epub 2000/11/01. PubMed PMID: 11056225.
37. van Mello NM, Mol F, Mol BW, Hajenius PJ. Conservative management of tubal ectopic pregnancy. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2009;23(4):509-18. Epub 2009/03/21. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.12.007. PubMed PMID: 19299204.
38. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2012;116(1):67-71. Epub 2011/11/01. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.08.009. PubMed PMID: 22035883.
39. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. The New England journal of medicine. 1999;341(26):1974-8. Epub 1999/12/23. doi: 10.1056/nejm199912233412604. PubMed PMID: 10607814.
40. 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. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2005;24(5):591-8. Epub 2005/04/21. PubMed PMID: 15840789.
41. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertility and sterility. 2007;87(3):481-4. Epub 2006/12/19. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.10.007. PubMed PMID: 17173905.

A. Single-dose methotrexate injection for treatment of ectopic pregnancy in women with relatively low levels of human chorionic gonadotropin. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2013;121(2):141-3. Epub 2013/03/08. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.11.020. PubMed PMID: 23465854.

43. Cohen A, Bibi G, Almog B, Tsafrir Z, Levin I. Second-dose methotrexate in ectopic pregnancies: the role of beta human chorionic gonadotropin. *Fertility and sterility*. 2014;102(6):1646-9. Epub 2014/09/23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.019. PubMed PMID: 25241368.

44. Cirik DA, Kinay T, Keskin U, Ozden E, Altay M, Gelisen O. Success rates of single-dose methotrexate and additional dose requirements among women with first and previous ectopic pregnancies. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016;133(1):49-52. Epub 2016/02/14. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.08.017. PubMed PMID: 26873120.

45. Buster JE, Krotz S. Reproductive performance after ectopic pregnancy. *Seminars in reproductive medicine*. 2007;25(2):131-3. Epub 2007/03/23. doi: 10.1055/s-2007-970052. PubMed PMID: 17377900.

46. Rai V, Yadav U, Kumar P, Yadav SK, Mishra OP. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and down syndrome risk: a meta-analysis from 34 studies. *PloS one*. 2014;9(9):e108552. Epub 2014/09/30. doi: 10.1371/journal.pone.0108552. PubMed PMID: 25265565; PubMed Central PMCID: PMC4180743

EKLER

Tablo 1. Gruplar arasında temel demografik ve klinik verilerin kararlaştırılması

Parametereler	Grup 1 <i>n</i> :88 (Mean±sd)	Grup:2 <i>n</i> :21 (Mean±sd)	<i>p</i> ^a
Anne yaşı (years)	29.174±5.27	29.86±5.04	0.58
BMI (kg/m ²)	26.034±5.61	25.76±5.23	0.84
Gravida	3 (range: 1. 5)	2 (range: 1. 5)	0.14
Parite	1 (range:1. 5)	1 (range: 0. 4)	0.15
R A <i>n</i> (%)	17 (19.3%)	8 (38.1%)	0.08

Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features

		1416 (207- 4754)	0.79
hCG Mean (min- max)	4863)		
EP öyküsü n(%)	12 (13.6)	8 (38.1)	0.023*

R A rahim içi araç, B-hCG Beta human chorionic gonadotropin,

a Unpaired Student t test and Mann- Whitney U testleri ortalamalar² kar ıla t ırnak için kullanıld²; χ^2 ve Fischer testleri yüzdeleri kar ıla t ırnak için kullanıld²

Tablo 2. Maternal metilen tetrahidrofolat redüktaz polimofizmi ve tedavi sonuçlar² arasındaki ili ki

	Grup1 n: 88	Grup2 n: 21	p value
<i>Maternal MTFHR 667 Genotipi</i>			
CC	40 (45.5%)	10 (47.6%)	0.97
TC	38 (43.2%)	9 (42.9%)	
TT	10 (11.4%)	2 (9.5%)	
<i>Maternal MTFHR 1298 Genotipi</i>			
AA	38 (43.2%)	7 (33.3%)	0.71
AC	43 (48.9%)	12 (%57.1)	
CC	7 (8%)	2 (9.5%)	

MTFHR methlenetetrahydrofolate reductase, TT normal, TC heterozygous,

Tablo 3. Paternal metilen tetrahidrofolat redüktaz polimofizmi ve tedavi sonuçlar² arasındaki ili ki

	Responsive	Unresponsive	p
--	-------------------	---------------------	----------

Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

		n:21		
Paternal MTFHR 667 Genotype				
CC	43 (48.9%)	7 (33.3%)	0.38	
TC	38 (43.2%)	11 (52.4%)		
TT	7 (8%)	3 (14.3%)		
Paternal MTFHR 1298 Genotype				
AA	42 (47.7%)	11(52.4%)	0.8	
AC	36 (40.9%)	7 (33.3%)		
CC	10 (11.4%)	3 (14.3)		

MTFHR methylenetetrahydrofolate reductase, TT normal, TC heterozygous, CC homozygous

Table 4. Metilen tetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu ve metotrexat tedavi ba ar²s² arasındaki ili kiyi gösteren, olas² kar² t²r²c² faktörlerin dikkate al²nd² 2 lojistik regresyon analizi

Binary logistic regression analysis				
	OR(95 % CI)	p	OR(95 % CI)	p*
Maternal MTHFR 1298 Mutation				
AA	1		1	
AC	2.27(0.31-16.4)	0.42	2.75(0.32-23.9)	0.358
CC	1.29(0.21-7.8)	0.78	1.36(0.18-10.2)	0.76
Paternal MTFHR 1298 Mutation				
AA	1		1	
AC	2.75(0.44-		1.88(0.26-	0.53

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

		8	13.6)	
CC	2.73(0.48- 15.7)	0.26	2.07(0.31- 13.9)	0.45
Maternal MTFHR 667 Mutation				
No mutation	1		1	
Heterozygous	1.17(0.17- 8.0)	0.87	1.71(0.22- 13.3)	0.61
Homozygous	1.15(0.17- 8.0)	0.88	1.71(0.21- 14.1)	0.62
Paternal MTFHR 667 Mutation				
No mutations	1		1	
Heterozygous	4.06(0.6-27)	0.15	3.12(0.39- 25.0)	0.28
Homozygous	1.5(0.31-7.7)	0.6	1.5(0.26-8.9)	0.63

MTFHR methlenetetrahydrofolate reductase, TT normal, TC

heterozygous, CC homozygous

* Gravida, parite, B human chorionic gonadotropin düzeyi, Rahim içi araç,
vücut kitle indexi de i kenlerine göre düzenlenmi tir.

PROJE SONUÇ RAPORU YAZIMINDA UYULMASI GEREKEN KURALLAR

Ulusal ve Uluslararası, Ara tırma Birli i Destek Projesi, D, Destekli Projeler için İhtiyaç Projesi ve GÜdümlü Projeler için Sonuç Raporu Yaz,m,nda Dikkat Edilecek Hususlar

- Kapak sayfas,ndan sonra al,nan deste in ne ekilde kullan,ld, ,n, ve hangi sonuçlara ula ,ld, ,n, aç,klayan en az bir sayfa,k bilimsel içerikli rapor haz,rılanarak pdf format,nda elektronik ortamda birime sunulmal,d,r.
- Sonuç raporu sisteme yüklenirken Türkçe ve İngilizce k,sa özet girilmesi de zorunludur.

Tez Projeleri Sonuç Raporu Yaz,m,nda Dikkat Edilecek Hususlar

- Ara tırmaç,lar ilgili enstitü veya uzmanlık e itiminin yap,ld, , fakültenin belirledi i kurallara göre yaz,lm, tezlerini pdf format,nda elektronik ortamda birime sunmal,d,r.
- Haz,rılanan tezlerde çal,man,n ERÜ BAP Koordinasyon Birimi taraf,ndan desteklendi ine dair bir ibareye yer verilmesi zorunludur.
- Proje çal,mas,ndan elde edilen veriler veya sonuçlar kullan,larak üretilmi yay,nlar var ise, rapor sonunda listelenmeli ve yay,n,n bir örne i sisteme eklenmelidir.
- Sonuç raporu sisteme yüklenirken Türkçe ve İngilizce k,sa özet girilmesi de zorunludur.

Di er Projeler için Sonuç Raporu Yaz,m,nda Uyulmas, Gereken Kurallar

Proje sonuç raporu yaz,m,nda A4 ebad,nda ka ,t alan, kullan,lmal,, sayfalardaki sa , sol ve alt bo luk 2.5 cm, üst bo luk ise 3 cm olmal,d,r.

Proje sonuç raporunun tam metni, **tek bir pdf dosyas,** olarak elektronik ortamda ERÜ Apsis sistemi üzerinden birime sunulmal,d,r. Dosya isimleri a a ,daki formata uygun olmal, ve isim verilirken Türkçe karakter kullan,lmamal,d,r:

projeno.pdf (örnek: FBA_09_1236.pdf)

Proje sonuç raporu içeri i a a ,da belirlenen düzende olmal,d,r:

KAPAK: Yukar,da verilen formata uygun olarak haz,rlanmal,d,r.

BO SAYFA: Kapaktan sonra bo bir sayfa b,rak,lmal,d,r.

TE EKKÜR: Bu k,s,mda çal, man,n ERÜ BAP Birimi taraf,ndan desteklendi ine dair ibareye yer verilmesi zorunludur. Bu k,s,mda, varsa çal, may, destekleyen di er kurum veya ki ilere te ekkür ifadelerine de yer verilebilir.

Ç NDEK LER: Rapor içindeki ba l,klar,, alt ba l,klar, ve bunlar,n sayfa numaralar,n, verecek ekilde haz,rlanmal,d,r.

ÖZET: Proje ba l, , ile birlikte en az 100, en çok 300 sözcükten olu an Türkçe özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcü e kadar ç,kabilir. Özetın bitiminde öAnahtar Kelimelerö yer almal,d,r.

ABSTRACT: Proje ba l, , ile birlikte en az 100, en çok 300 sözcükten olu an ngilizce özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcü e kadar ç,kabilir. Özetın bitiminde öKeywordsö yer almal,d,r.

Önerilen Proje Metni Ana Bölümleri,

G R / AMAÇ VE KAPSAM
GENEL B LG LER
GEREÇ VE YÖNTEM
BULGULAR
TARTI MA VE SONUÇ
KAYNAKLAR
EKLER

Tart, ma ve Sonuç bölümünde, projenin öneri a amas,nda ortaya konulan hedeflere ne ölçüde ula ld, , aç,kça ortaya konulmal,, ula lamayan hedefler var ise bunlar,n gerekçeleri de tart, ,lmal,d,r.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)