

Bölüm 6

EKTOPIK GEBELİK

Semra YÜKSEL¹

Giriş

Ektopik gebelik, gebelik kesesinin endometrium dışında implantasyon durumudur. Erken tedavi yöntemlerine rağmen gebelikle ilişkili anne ölümlerinin %4'ünü oluşturmaktadır (1). Covid-19 pandemisi sırasında rüptüre ektopik gebeliklerin arttığı bildirildi (2). Bunun nedeni olarak, rutin prenatal kontrollerin azalması ve hastaların pandemiden dolayı sağlık hizmeti almadaki isteksizliği gösterilmektedir. Çoğunlukla tubalarda (%96) veya overyan (%3.2), sezaryen skarında veya abdominal (%1.3) olabilir (3). Nadir olgularda, intrauterin ve ekstrauterin gebelik bir arada bulunabilir (Heterotopik gebelik). Bilinen risk faktörleri: ektopik gebelik hikayesi, tubal patoloji veya cerrahi öyküsü (pelvik inflamatuvar hastalık veya tubal ligasyon), intrauterin araç (RİA) kullanımı ve in vitro fertilizasyondur (IVF). Ektopik gebelik hikayesi olan hastalarda rekürrens oranı yaklaşık %15'dir. Geçirilmiş chlamydia enfeksiyonunun ektopik gebelik riskinde %30 artışla birlikte olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte ektopik gebelik bulunan hastaların %50'sinde herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır (4,5).

Tanı

Ektopik gebeliğin en sık klinik prezentasyonu ilk trimester kanaması ve/veya abdominal ağrıdır (6). Semptomlar, genellikle son adet tarihinden 6-8 hafta sonra ortaya çıksa da tuba dışındaki gebelik yerleşimlerinde bu süre uzayabilir. Tanıda seri hCG ölçümleri ve transvajinal ultrasonografi (TV-USG) kullanılır. hCG>2000 olduğunda, TV-USG'nin duyarlılığı %10.9, özgüllüğü %95 bildirilmiştir (7).

Progesteron, estradiol ve hCG seviyeleri artar ancak erken gebelik kadar yüksek olmadığından gebelik semptomları az görülür (8). Çoğu zaman TV-USG'de uterin kavitede gebelik görülmez ve uterus dışında kompleks ekstraoveryan adneksiyal kitle ise tanı konulur.

Kesin tanı tanınması için en az 1 kriter gereklidir:

Kesin tanı konulması için en az bir kriter gereklidir.

¹ MD, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, drsemrayuksel@gmail.com

- TV-USG'de ektrauterin gebelik kesesi (yolk sak veya embryo ile birlikte)
- Serum hCG'nin pozitif olması ve uterin kavite aspirasyonunda gebelik materyali gelmemesine rağmen yükselen veya plato çizen hCG seviyeleri
- Genellikle hemodinamik olarak instabil hastalarda yapılan cerrahide ek-topik gebelik materyalinin histolojik confirmasyonu

Fizik muayene sırasında adneksler palpe edilirken nazik olunmalıdır; fazla bası tubal rüptüre neden olabilir. Hormonal değişikliklerden dolayı uterus boyutları hafif artmıştır. Rüptüre ektopik gebelikte servikal hareketlerde ağrı, adneksal ve/veya abdominal hassasiyet olabilir.

Ayırıcı Tanı

Vajinal kanama ve/veya abdominal ağrı olan durumlar ayırıcı tanıda yer alır (9).

- Fizyolojik (İmplantasyon kanaması)
- Spontan abortus
- Servikal, vajinal veya uterin patoloji
- Subkoryonik hematoma
- Gestasyonel trofoblastik hastalık

Ektopik gebelik rüptürü meydana geldiğinde ani başlayan şiddetli ve persistan abdominal veya pelvik ağrı, hemodinamik instabilite belirtileri (hipotansiyon, taşikardi) olabilir. Abdominal veya pelvik ağrı, diyafram irritasyonuna bağlı omuz ağrısı, sonunda hipotansiyon ve şok meydana gelebilir. İntraperitoneal kanamanın hızlı tanısında transabdominal ultrasonografi kullanılabilir. Abdominal travma yokluğunda üreme çağındaki kadında intraperitoneal kanama potansiyel rüptüre ektopik gebeliği düşündürmelidir.

Ektopik gebelik tanısı düşünüldüğünde tanıya yardımcı geleneksel yöntemler mevcuttur:

Serum progesteron

Canlı gebeliklerde serum progesteron düzeyi, ektopik gebelikten ve abortusdan daha yüksektir (10). Progesteron düzeyi (<3.2-6 ng/mL) olduğunda, ilk trimester canlı olmayan gebeliği sağlıklı gebelikten ayırt etmede %75 duyarlı, %98 özgül olduğu görülmüştür (11).

Uterin aspirasyon

Uterin kavitenin boşaltılması tanıya yardımcıdır ancak erken hafta sağlıklı gebelikler konusunda dikkatli olunmalıdır. İntrauterin gebelik mevcut ise hCG

seviyesi en az %15 düşmelidir (12). Küretaj yapılan hastaların yaklaşık %30'nda intrauterin gebelik materyali olduğu görülmüştür (13). İntrauterin gebelik materyali olan hastaların gereksiz metotreksat almasının önüne geçilmelidir. Bu karşın ayırıcı tanı için yapılan uterin küretaj intrauterin adezyon riskini artırmaktadır.

İzlem

Hemodinamisi stabil hastalar seri hCG ve TV-USG takibine alınabilir. Asemptomatik hastalarda yüksek ektopik gebelik riski olan gruba erken haftalarda seri hCG ölçümleri ile tarama yapılmalıdır. IVF gebelikler, tubal cerrahi öyküsü olanlar ve ektopik gebelik hikayesi olanlar riskli grubu oluşturur. Sonuç alınamayan hastalarda MRI tanıya yardımcı olabilir.

hCG'nin beklenen artış hızı ilk hCG seviyesine göre değişir. hCG<1500 mIU/mL iken %49, hCG 1500-3000 mIU/mL iken %40 ve hCG>3000 mIU/mL iken %33'dür (14). Sağlıklı gebelerde hCG gebeliğin 41. gününe kadar artarken, sonrasında 10. haftaya kadar daha yavaş artma eğilimi gösterir. 10. haftadan sonra 2. ve 3. trimesterde azalarak plato çizer. hCG>2000 olduğunda, TV-USG'nin duyarlılığı %10.9, özgüllüğü %95 bildirilmiştir (7). 3 ölçümde hCG değerinin %35'den az artması ektopik gebelik veya canlı olmayan gebelikle ilişkilidir (15). Tekrarlayan ölçümlerde plato çizen ya da azalan hCG değerleri ise tubal abort, spontan ektopik gebelik rezolüsyonu, komplet veya inkomplet abortus göstergesi olabilir.

Ektopik gebelik tedavi edilmediğinde tubal abort, tubal rüptür veya spontan rezolüsyon meydana gelebilir. İntrauterin çoğul gebelikte gebelik kesesi tekil gebelikten daha geç ortaya çıkabilir (16). hCG >9000, TV-USG'de görülmeyen üçüz gebelik bildirilmiştir (17).

Tubal gebelik

Oosit fertilize olduktan sonra tubada prematür implante olursa tubal gebelik meydana gelir. En sık ampulla bölgesinde meydana gelir. Tubal gebelik olgularının bir kısmında salpenjitis istmika nodosa olduğu görülmüştür.

Ektopik gebeliğin nadir yerleşimleri

Ektopik gebelik, tuba dışında endoservikte, eski sezaryen skarında, rudimenter hornda, interstisyel alanda, overde veya abdominal herhangi bir yerde olabilir. Yerleşim yerinden bağımsız olarak endometrium gebelikle ilişkili hormonlara cevap verir ve vajinal kanama meydana gelebilir (18).

Sezaryen skar gebelik

Sezaryen skar gebelik gebelik kesesinin önceki sezaryen hattına yerleşmesi olarak tanımlanır. Risk faktörleri sezaryen hikayesi, adenomyozis, IVF gebelik, D&C

hikayesi ve plasentanın manuel olarak çıkarılması olarak sıralanabilir (19). Tip 1 (Endojenik tip): İmplantasyon eski sezaryen skarındadır Tip 2 (Egzojenik tip): İmplantasyon eski insizyon hattında, myometrium defekt alanındadır. TV-USG'de uterin kavite boştur, gebelik kesesi ile mesane duvarı arasında çok ince myometrium (1-3mm) vardır ya da myometrial doku görülmez. Sezaryen skar alanını dolduran üçgen ya da oval şekilde gebelik kesesi mevcuttur ve renkli doppler USG'de vasküler akım fazladır. Bulgular 2. trimesterde klasik invaziv plasenta gelişimiyle sonuçlanabilir.

Tedavi edilmeyen sezaryen skar gebeliklerde erken uterin rüptür, kanama gelişebilir ve sezaryen histerektomi yapılabilir. Nadiren de olsa canlı doğumla da sonuçlanabilir. Yüksek maternal morbidite ve mortalite oranları nedeniyle gebelik terminasyonu önerilmektedir. Hemodinamik instabilite acil bir durumdur ve cerrahi tedavi gerektirir (wedge rezeksiyon veya histerektomi). Erken tanı ve tedavi yapılan skar gebelikler, geç tanı alanlara göre daha iyi prognoza sahiptir. Cerrahi tedavide rezeksiyon veya aspirasyon yapılabilir. İntragestasyonel metotreksat enjeksiyonu da tercih edilebilir.

Overyan gebelik

Overyan gebelik, 1/2100-60000 gebelikte bir meydana gelir (20). Tubal gebelik için olan risk faktörleri overyan gebelik için risk durumu oluşturmaz.

İntertisyel (Kornual) gebelik

İntertisyel gebelik, tubanın uterus myometrium içerisindeki kısmında gelişir. Gebelik kesesinin uterin serozaya uzaklığı 5 mm'den azdır. Bilinen risk faktörlerine ek olarak ipsilateral salpenjektomi hikayesi interstisyel gebelik ihtimalini artırır. Yerleşim yerinden dolayı geç tanı alabilir, round ligamanın lateralinde şişlik olarak görülür. Tubaların interstisyel kısımları diğer kısımlarından daha kolay dilate olduğu için ağrı ve rüptür, 8-10. gebelik haftasına kadar gelişmeyebilir (21). Olguların yaklaşık %20-50'sinde rüptür meydana gelir ve tanıdaki gecikmelerden dolayı maternal mortalite oranı %2-2.5 aralığındadır (22). Rudimenter horn gebeliği unikornuat uterusun rudimenter hornunda gelişir. Yüksek oranda rüptür ihtimali olduğundan dolayı önemlidir. Angular gebelikte ise implantasyon uterotubal bileşkenin ve lig rotundumun medialinde yer alır. 42 hastalık angular gebeliğin izlendiği seride %80 canlı doğum, %20 erken gebelik kaybı ile sonuçlanırken hiçbir olguda uterin rüptür gerçekleşmemiştir (23).

Servikal gebelik

Servikal gebelik, gebelik kesesinin endoservikal alana yerleşimidir. Ektopik gebeliklerin %1'den azını oluşturur ancak yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı

hasta grubunda %2 gibi yüksek oranda görülebilir (24,25). En sık semptomlar ağrısız yoğun vajinal kanama ve/veya karın ağrısıdır. Dikkatli bir şekilde spekulum muayenesi yapıldığında servikal kollumun genişlemiş ve hiperemik olduğu görülebilir. Servikal gebelikte eksternal servikal os kapalıyken inkomplet abortusta eksternal servikal os açıktır. Servikal gebelik şüphesi olduğunda bimanuel muayeneden kaçınılmalıdır. TV USG'de 'kum saati' benzeri görünüm olup gebelik kesesi düzgün kenarlıdır, kese içinde embryo vardır ve kanlanma mevcuttur (26). Transvajinal ultrason probuyla hafif bası uygulandığında gebelik kesesi hareket etmez ise servikal gebelik lehinedir (negative sliding sign).

Sistemik metotreksat, lokal intragestasyonel metotreksat veya potasyum klorid (KCl), dilatasyon ve küretaj (D&C), uterin arter embolizasyonu ve histerektomidir. Sıklıkla kombine tedaviler gerekmektedir. Erken hafta servikal gebeliklerde çoğunlukla multi doz metotreksat tedavisi başarılı olmaktadır (27). Fetal kalp atımı olanlarda 20-22 Gauge'lık iğne intraservikal alandan USG eşliğinde ilerletir ve 1-5 mL KCl (%20'lik solüsyon) yapılır. Metotreksat sonrası devam eden kanamalarda ve hastanın hemodinamisi stabil olmadığında D&C yapılması uygundur.

Abdominal gebelik

Gebelik kesesi, fetüs ve plasentanın, myometrium ve tubalar dışında peritoneal kavitede yerleşimidir. Potansiyel yerleşim yerleri, omentum, pelvik yan duvar, broad ligaman, Douglas, uterin seroza, dalak, barsaklar, karaciğer ve diyafram olabilir (28). Abdominal gebeliklerde plasentanın yeri zor tanımlanır, internal servikal osa yakın membranlar görülmez, mesane ile gebelik kesesi arasında myometrium yoktur ve küçük bir uterus mevcuttur. 10000 gebelikte bir görülür (29). Tubal gebelikten farklı olarak gebelik terme kadar ilerleyebilir ve fetal hareketler yoğun ağrıya yol açabilir. İlk trimesterde seçilmiş uygun olgularda laparotomi yerine laparoskopik yöntem tercih edilebilir. İkinci ve üçüncü trimesterde laparotomi tercih edilmelidir. Placenta yerleşim yerinin ve invazyonunun preoperatif değerlendirilmesinde MRI yardımcı olabilir.

Heterotopik gebelik

Heterotopik gebelik biri intrauterin biri ekstrauterin olmak üzere gebeliğin 2 farklı yere implante olma durumudur. Ekstrauterin kısım çoğunlukla tubada (%90) olmakla birlikte serviks, over, kornual veya skar gebelik olabilir. Tahmini insidansı 30000'de birdir (30). Yardımcı üreme tekniklerinde insidansı 1/3900'a yükselir (31). Abdominal ağrı ve kanama sık görülen semptomlardır. Geç gestasyonel haftaya kadar tanı alamayabilir. Tedavisi gebeliğin implantasyon alanına göre değişir. Hemodinamisi stabil olan hastalarda laparoskopik salpenjektomi yapılabilir. Tedavi sonrası intrauterin gebelikte spontan abort riski yüksektir (32).

İntramural gebelik

Literatürde sadece olgu sunumları şeklindedir. Uterin küretaj, myomektomi gibi myometrial hasar yaratan durumlardan sonra meydana gelebilir.

Yönetim

Ektopik gebelik tedavisinde önerilen tedavi metotreksat veya cerrahidir. Ancak az sayıda hastada izlem de yapılabilir.

İzlem

Asemptomatik, ektopik gebeliğin risklerinin farkında olan, acil cerrahi gerektiğinde ulaşım imkanı olan, yakın takibi kabul eden, TV-USG'de ektrauterin adneksiyal kitle bulunmayan ve hCG 200'ün altında olan hastalarda izlem yapılabilir. Hemodinamisi stabil olmayan, şiddetli abdominal ağrı, >300 mL serbest periton sıvısı, hCG>200 ve artıyorsa izlem kontrendikedir.

Tubal rüptür azalan hCG değerlerinde de bildirildiği için yakın izlem gereklidir. 2 gün arayla 3 defa hCG değerlerinde düşme (>%10) görüldükten sonra haftalık hCG takibi yapılmalıdır. 700 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada tedavisiz izlenen ektopik gebelik olgularının %69'unda spontan rezolüsyon izlendi (33).

Medikal tedavi

Medikal tedavide metotreksat kullanılır. Metotreksat folik asit antagonisti olup neoplazi, şiddetli psöriyazis ve romatoid artritte kullanılmaktadır. Aktif olarak proliferen olan hücreleri ve DNA sentezini engelleyerek etki gösterir. Böbreklerden atılır ve intravenöz olarak uygulandıktan sonra 24 saat içinde %90'ı değişmeden atılır.

Hemodinamik olarak stabil olan, metotreksat tedavisi için kontrendikasyonu olmayan, hCG≤5000, fetal kalp atımı olmayan ve yakın izleme gelebilecek hastalar metotreksat tedavisi için adaydır. Genellikle ektopik odağın 3-4 cm'den küçük olduğu hastalarda tercih edilir. Mevcut intrauterin gebelik, rüptüre ektopik gebelik, renal, hepatik ve hematolojik değerlerde anormallik olması, immün yetersizlik, metotreksat allerjisi ve laktasyon durumunda kontrendikedir. Hepatik ve/veya renal fonksiyonlarda bozukluk olduğunda metotreksat pansitopeniye yol açabilir (34). Metotreksat böbrekten elimine edildiği için böbrek yetersizliği olan hastalarda tek bir dozu dahi kemik iliği depresyonu, akut solunum sıkıntısı ve barsaklarda iskemi yapabilir. En sık görülen yan etkileri stomatit ve konjunktivitir.

Ektopik gebelik tedavisinde gerekli metotreksat dozu 1mg/m² veya 1mg/kg olarak hesaplanır. Çoklu metotreksat rejimlerinde normal hücreleri toksisiteden

korumak için tedaviye leucovorin (folinik asit) eklenebilir. hCG>3000 veya ekto-pik odak >2cm olan hastalarda metotreksat 2'li doz rejimi uygulanabilir (35). Tek doz metotreksat rejiminde hCG ölçülen gün im enjeksiyon yapılır ve 4.,7. günlerde hCG düzeylerine bakılır. 4 ve 7. günler arası hCG \geq %15 düşerse tedavi başarılı kabul edilir. Sonrasında haftalık hCG takibi yapılır. 4 ve 7 günlerde hCG'de yeterli düşme olmaz ise 2. doz metotreksat yapılır. İnterstisyel gebelik olan hastalarda çoklu doz metotreksat rejimi uygulanabilir.

Metotreksat tedavisi sonrası gebe kalmak için ne kadar ara verilmesi gerektiği tam olarak net olmamakla birlikte 4-6 ay gebelik önerilmemektedir (36). Ektopik gebelik medikal tedavisinde mifepriston ve gefitinib ile ilgili araştırmalar mevcuttur.

Cerrahi tedavi

Ektopik gebelikte cerrahi tedavi; hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, rüptür ve batin içi kanama bulguları, sterilizasyon istemi, metotreksat kontrendikasyonu olan veya medikal tedavinin başarısız olduğu, hidrosalpenks ve IVF planı olan hastalarda tercih edilebilir.

Cerrahide salpingostomi veya salpenjektomi tercih edilebilir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda salpingostomi yapılan hastalarda sonraki dönemde daha yüksek spontan gebelik oranı (%72 vs %54) görülürken salpenjektomi yapılan gruba göre daha fazla rekürren ekto-pik gebeliğe rastlanmıştır (%10 vs %4) (37). İnterstisyel gebelik olgularında kornuostomi tercih edilebilir. Hemodinamisi stabil olan hastalarda laparoskopi yapılabilir. Laparoskopide laparotomiye göre kanama miktarı daha az, operasyon ve hastanede kalış süresi daha kısadır.

Sonuçlar

Ekto-pik gebelik, gebeliğin endometrium dışında bir alana yerleşimi olarak olarak tanımlanır. Yeni teknolojilerle tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen yönetim her zaman kısa sürede gerçekleşmemektedir. Bu konuda tanı ve tedaviye yönelik yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol* 2011; 117:837.
2. Casadio P, Youssef A, Arena A, et al. Increased rate of ruptured ectopic pregnancy in COVID-19 pandemic: analysis from the North of Italy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:289. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
3. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;55(2):376-86. doi: 10.1097/GRE.0b013e3182516d7b. PMID: 22510618.
4. Davies B, Turner KM, Frølund M, et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:1057.
5. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68:571.
6. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:770.
7. Feng C, Chen ZY, Zhang J, et al. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39:528.
8. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/FirstTrimesterBleeding.pdf> (Accessed on March 20, 2013).
9. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;55(2):418-23. doi: 10.1097/GRE.0b013e31825109f6.
10. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55:418.
11. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
12. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2005; 83:376.
13. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol* 2016; 128:504.
14. Silva C, Sammel MD, Zhou L, et al. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:605.
15. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013; 369:1443.
16. Ko JK, Cheung VY. Time to revisit the human chorionic gonadotropin discriminatory level in the management of pregnancy of unknown location. *J Ultrasound Med* 2014; 33:465.
17. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jul;294(1):19-27. doi: 10.1007/s00404-016-4069-y.
18. Vial Y, Petignat P, Hohlfeld P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:592.
19. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 105:42.
20. Lin TY, Chueh HY, Chang SD, Yang CY. Interstitial ectopic pregnancy: A more confident diagnosis with three-dimensional sonography. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Jan;60(1):173-176. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.028.
21. Cucinella G, Calagna G, Rotolo S, Granese R, Saitta S, Tonni G, Perino A. Interstitial pregnancy: a 'road map' of surgical treatment based on a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(3):141-9. doi: 10.1159/000364869.
22. Bollig KJ, Schust DJ. Refining Angular Pregnancy Diagnosis in the First Trimester: A Case Series of Expectant Management. *Obstet Gynecol* 2020; 135:175.

23. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
24. Matorras R, Zallo A, Hernandez-Pailos R, et al. Cervical pregnancy in assisted reproduction: an analysis of risk factors in 91,067 ongoing pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2020; 40:355.
25. Kung FT, Lin H, Hsu TY, et al. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted uterine artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. *Fertil Steril* 2004; 81:1642.
26. Weibel HS, Alserri A, Reinhold C, Tulandi T. Multidose methotrexate treatment of cervical pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:359.
27. Varma R, Mascarenhas L, James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:192.
28. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 1987; 69:333.
29. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:323.
30. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
31. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril* 2007; 87:303.
32. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55:461.
33. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:261.
34. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, et al. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:95.
35. Strauss JF, Williams CJ. The ovarian life cycle. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 5th ed, Strauss JF, Barbieri RL (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2004. p.213.
36. Cheng X, Tian X, Yan Z, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0152343.