

BÖLÜM 17

EKTOPIK GEBELİK TANI VE YÖNETİMİ

Mürşide ÇEVİKOĞLU KILLI¹
Sevta SEYFETTİNOĞLU²

GİRİŞ

Ektopik gebelik (EG) gebelik ürününün uterin kavite dışına yerleşmesidir¹. Tüm gebeliklerin %1-2'sini , yardımcı üreme teknikleri kullanan hastalardaki gebeliklerin ise %2-5'inde ektopik gebelik izlenmiştir². Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen EG görülme sıklığı son 20 yılda artmıştır^{3,4}. Nadiren asemptomatik olabileceği gibi en yaygın klinik görünümü karın ağrısı ve/veya vajinal kanamadır⁵. Servikal veya vajinal bir kanama kaynağı tespit edilse bile, ilk trimester kanaması olan tüm hastalar transvajinal ultrason ile değerlendirilmelidir; rüptüre EG ilk trimesterde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin başlıca nedenidir⁶. Progesteron, östradiol ve insan koryonik gonadotropin seviyeleri normal gebelikten daha düşük olabileceğinden, göğüslerde hassasiyet, sık idrara çıkma, mide bulantısı gibi normal erken gebelik semptomları daha nadir görülebilir^{7,8}. Cerrahi olarak tedavi edilen olgu serilerinde bölgelerin dağılımı ampullar (%70), istmik (%12), fimbriyal (%11,1), interstisyel (kornual) (%2,4), yumurtalık (%3,2) ve abdominal (%1,3) idi⁹. Klinik belirtileri en erken 6 ila 8. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar^{10,11}. Tubal rüptür en erken istmik bölgede meydana gelir, ancak gebelik interstisyel ya da fallop tüpü dışında bir ekstra-uterin bölgede ise bulgular daha sonra da ortaya çıkabilir. Mortalitenin en sık (%70) sebebi özellikle ilk trimesterde tubal ektopik gebelikler olup kalan %30 ise genelde birinci trimester sonrası kornual ve abdominal gebeliklere bağlı oluşur². İnterstisyel gebelikler az sıklıkta görülmelerine rağmen aşırı kanayabilmesi nedeniyle 7 kat daha fazla ölümcül olabilir². Myometriuma implante olan intramural ektopik gebelikler, servikal, sezaryen skar, rudimenter horn,

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Jinekolojik Onkoloji BD., mursidecevikoglu@hotmail.com

² Uzm. Dr., SBÜ Adana Şehir E.A.H Jinekolojik Onkoloji Kliniği, sevtaponcul@gmail.com

posthisterektomik ve heterotopik gebelikler çok nadir de olsalar özel tedavi planı gerektirebilir ve yüksek maternal mortalite ile ilişkili olabilir. Abdominal ve intraligamenter gebeliklerde canlı doğumlar bildirilmiştir¹². Omental, dalak , hepatic ve hatta retroperitoneal konumlardaki implantasyon bölgelerine ilişkin veriler de mevcuttur².

ETYOLOJİ

Tubal gebeliklerin patogenezinde konseptusun uterus boşluğuna geçişini geciktiren / önleyen durumlar; cerrahi, konjenital anomaliler, in utero DES maruziyeti veya tümörlerden dolayı normal tubal anatominin bozulması, salpenjitis istmika nodosa, anatomik distorsiyona ya da Kartagener Sendromu, Kistik Fibrozis, medikasyon nedeniyle siliyer aktivitenin fonksiyonel bozulması^{13,14,15}, yine enflamasyonu indükleyebilen toksik, enfeksiyöz, immünolojik ve hormonal faktörlerin etmen olduğu düşünülmektedir². EG öyküsü hem bu duruma yol açan altta yatan tubal bozuklukla hem de EG için tedavi prosedürünün seçimiyle ilgilidir. Önceki ektopik gebelik (3 ila 8 kat artmış risk) ve geçirilmiş tubal cerrahi [lineer salpingostomi (3.04 RR)] sırasıyla en yüksek risk ile ilişkilidir^{16,17}. Geçirilmiş / kronik pelvik enfeksiyon EG riskini 3 kat artırır¹⁶ ; lektin, integrin, prostaglandinler, büyüme faktörleri, sitokinler, modülatör proteinler gibi inflamatuvar mediatörler erken invazyonun ve farklı tuba bölgelerine göre implantasyon derinliğindeki bozulmaların nedenleri olarak gösterilir^{18,19}. Cinsel yolla bulaşan hastalık etmenleri, özellikle Klamidya enfeksiyonu geçirilen atak sayısı ile orantılı olarak EG riski artışıyla birliktedir²⁰. Tubal epitel hücreleri tarafından interlökin 1 üretiminin endometriuma embriyo implantasyonu için hayati önemi olup, tubal hasarı artıracak olan nötrofil akışını güçlendirir². Bazı veriler, klamidyal enfeksiyon öyküsünün, hamileliği tüplere yerleştirme olasılığını artıran bir proteinin (PROKR2) üretilmesiyle sonuçlandığını düşündürmektedir²¹. Kırk yaşından büyük olmak, 18 yaşından küçük olmak, erken ilk ilişki yaşı , medikal veya cerrahi abortus öyküsü, infertilite ve buna bağlı kullanılan üremeye yardımcı teknikler (ÜYT), yaşam boyu artmış cinsel partner sayısı $5 \leq$ olması, RİA kullanım öyküsü ya da mevcut kullanımı (LNG-RIA %50, bakırlı RİA için 16 gebelikte 1'e karşılık, kontraseptif kullanmayanlarda 50 gebelikte 1'dir)^{22,23}, sigara kullanım öyküsü ya da mevcut kullanımı, geçirilmiş tubal sterilizasyon tekniği (bipolar elektrokoagülasyon) ve işlemin daha erken yaşta gerçekleştirilmesi, östrojen ihtiva eden kombine kontraseptifler, vajinal duş, endometriozis EG riskini artıran faktörler olarak

belirtilmiştir^{1,24,25}. Ancak hastaların %50'sinden fazlasının EG için tanımlanabilir bir risk faktörü yoktur²⁶. Ektopik gebelikler incelendiğinde fetal kromozomal ve anatomik anormallikler de bulunmuştur fakat kromozomal anormallik muhtemelen önemli bir etiyoloji olarak varsayılmamıştır²⁷.

KLİNİK

Erken tanı alabilen EG minimal invaziv cerrahi ya da tıbbi olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte olup, dış gebeliğin tubal rüptürden önce teşhis edilememesi, maternal morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. EG hemodinamik instabil hastada ivedi cerrahi müdahale gerektiren obstetrik acil durumdur¹. Tüp rüptürü (veya ektopik gebeliğin implante edildiği diğer yapıların rüptürü) hayatı tehdit eden intraabdominal kanamaya neden olabilir. Klasik triadı ağrı, kanama ve adet gecikmesi olmakla beraber çoğu zaman bu üçlü birlikte görülmeyp (%50), olguların %50'sinde bir adneksiyel kitle olarak palpe edilebilir, bu kitle korpus luteum da olabilir^{28,29}. Ağrı en sık semptom olup zamanlaması, karakteri ve şiddeti değişkendir. Patognomonik bir tipi olmayıp, alt karın bölgesinde tek taraflı, sürekli ve ya kolik tarzındadır⁵. Ani başlayan şiddetli ağrı ya da şidetin azalıp ağrının tüm batına yayılması tubal rüptür düşündürür. Karın üst kısmına ulaşan intraperitoneal kanama veya nadir görülen abdominal gebelik vakalarında ağrı orta veya üst karın bölgesinde olabilir. Masif karın içi kanamalarda Morisson poşunda da görülür ve en az 400-700 ml sıvı varlığına tekabül eder. Diyaframa ulaşan karın içi kanama nedeniyle omuzda yansıyan ağrı (Kehr bulgusu) hissedilebilir. Douglasta kan birikmesi defekasyon hissine neden olabilir. Batın içi kan olması halinde olası hemorajik kist rüptürü gibi diğer jinekolojik patolojilerin birlikteliği de akılda tutulmalıdır. Günümüz pratiğinde geçerliliğini yitirse de douglas ponksiyonunda pıhtılaşmayan kan gelmesi EG lehinedir³⁰.

Vajinal kanama ve/veya karın ağrısı ile başvuran üreme çağındaki hastalarda, β -hCG müsbet ancak bilinen doğrulanmış bir intrauterin hamileliği olmayan, UYT uygulanan, özellikle mevcut vajinal kanamadan önce 4 haftadan fazla amenore öyküsü olup hamilelik durumu belirsiz, travma öyküsü olmaksızın hemodinamik instabilite ve başka bir tanı ile açıklanamayan akut karın ile başvuran hastalarda mutlaka EG akla gelmelidir.

Tanı

Ayrıntılı klinik öykü, fizik muayene, transvajinal ultrasonografi (TVUS), doğru ve zamanında teşhisi için temel araçlarıdır^{1,24}. Beta-hCG(β -hCG) değeri EG

tanısında kullanılacaksa seri ölçümler için aynı laboratuvar kullanılmalıdır³¹ ve TVUS doğru karar verebilmek için bu değer in intrauterin normal gebelikteki kadar yüksek olması gereklidir (3.500 mIU/mL) fakat erken dönemdeki çoğul gebelik olabileceği ihtimali unutulmamalıdır¹. Çok düşük seviyelerdeki β -hCG düzeyinde dahi kabaca 48 saatlik ikiye katlamanın olmaması ya da üç farklı ölçümde iki günde bir $<35\%$ artış olması³², anormal bir gebeliğin varlığına işaret eder ancak düzeyi implantasyonun lokalizasyonunu göstermediği için tek başına tanısal değildir^{1,24}. Düşük başlangıçlı β -hCG düzeylerinde ve seviyesinde azalma esnasında dahi rüptür riski vardır²⁴. Gerçek beklenen artış oranı, ilk β -hCG seviyesine bağlıdır; <1500 mIU/mL başlangıç hCG seviyesi için 49% , 1500 ila 3000 mIU/mL başlangıç β -hCG seviyesi için 40% ve >3000 mIU/mL başlangıç β -hCG seviyesi için 33% tür³³. Serum β -hCG seviyesi <1000 olan hastalara tedavi başlamadan önce heterofil antikor varlığı phantom β -hCG yanlış pozitiflik olup olmadığı idrarda gebelik testi yapılarak doğrulanmalıdır^{34,35}. TVUS'de ektrauterin yolk kesesi veya embriyo (kalp atışı olan veya olmayan) içeren kese varlığı, intrakaviter aspirasyonda histolojik olarak gebelik ürünü olmamasına eşlik eden yükselen veya plato çizen, $\geq 15\%$ azalma görülmeyen^{1,24} β -hCG seviyeleri, ektrakaviter EG dokusunun rezeksiyonunu takiben histolojik doğrulama kesin olarak ektopik gebelik tanısı koyulan durumlardır. EG'lerde TVUS ile kavitede tek katlı desitüal halka (pseudosac) görünümü, adneksiyel değerlendirmede kitle, tubal ring varlığı, color doppler ile ring of fire bulgusu patognomonik olmasa da ektopik gebeliği düşündürülen bulgulardır. Normal intrauterin gebeliklerin 70% 'inde serum progesteron (PGN) seviyesi >25 ng/ml iken EG'lerin sadece $1,5\%$ 'inde (fetal kardiyak aktivitesi müsbet) >25 ng/ml'dir. PGN <5 ng/ml olduğunda normal intrauterin gebelik olasılığı $0,3\%$ olup intrauterin ölü fetus ya da ektopik gebelik lehine düşündürür. Ancak PGN tek başına nonviabl gebeliğin belirlenmesinde kullanılmaz³⁶. Stabil ve risk faktörü olmayan hastalarda EG seri β -hCG ve TVUS ile 7-10 gün içerisinde belirlenebilmelidir. Belirleyici β -hCG seviyesi 3510 mIU/mL olarak alındığında, intrauterin normal gebeliklerin 1% 'i TVUS'de görünülmemeyecektir³⁷. Ancak ayırt edici zonun üzerindeki β -hCG seviyesinde TVUS ile intrauterin gebelik görüntülenemiyorsa, ayırıcı tanıda her zaman erken hafta çoğul gebelik düşünülmelidir³⁸. Tanı hala belirsiz ise Manyetik rezonans görüntüleme gebelik yerinin belirlenmesinde yardımcı olabilir ancak tanısal laparoskopi altın standarttır. İstenmeyen/ yaşamadığı düşünülen gebelik durumunda kavite aspire edilir. EG öyküsü, ÜYT uygulanan yüksek

riskli gruplarda tanısal girişim daha erken dönemde düşünülebilir²⁴. TVUS'de intrauterin konseptusun görülmesi, uterin aspirasyon materyalinde koryonik villus tespit edilmesi intrauterin gebeliği onaylamakta ancak heterotopik gebelik olasılığı akılda tutulmalıdır.

YÖNETİM

İlk trimesterde ağrı ve/veya vajinal kanamayla başvuran kadınlarda bilinmeyen bir gebeliğin var olma olasılığı %20 olup bunların %53'ü farkedilemeden spontan abortus, %21'i ektopik, %26'sı intrauterin gebelik olarak devam edecektir³⁹. Hastayı tahmin etmek zor olsa da EG lerin komplikasyonsuz spontan rezolüsyonunu gerçekleştirebilir. Nadir durumlarda, fallop tüpünde kalan gebelik ürünleri tubal obstrüksiyona neden olabilir²⁷. Tubal abort sonrası trofoblastlar yeniden implante olabilir.

Tedavi

Kesin tanı konduktan sonra konservatif yaklaşım, medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri arasında karar verilir. Riskler, faydalar ve seçilen tedavinin gerekliliklerini izleyebilme gibi durumlar gözetilerek tedavi seçimi yapılır²⁴. Cerrahi tedavi için klinik durum, laboratuvar sonuçları, ultrason bulguları, fallop tüpünün tehlikeye girmesinin değerlendirilmesi, gelecekteki doğurganlık arzusu ve bilgilendirilmiş onam doğrultusunda hastanın verdiği kararı belirleyicidir.

Bekleme yaklaşımı kliniği stabil, TVUS'de gestasyonel kese boyutu ≤ 3.5 cm, β -hCG değerleri düşük ve takibe uyumlu, acil durumlar hakkında bilgi sahibi ve takipte istekli hastalar için önerilmektedir^{24,25,40}. Başarı oranı olgunun seçimine bağlı olarak %57-100 arası bildirilmiştir⁴¹. İlk testten sonra 2, 4 ve 7. günlerde bakılan β -hCG değeri bir önceki değerden ≥ 15 düşüyorsa, sonuç negatifleşene kadar (20 IU/L'den az) haftalık tetkik takibi yapılır. Takipte β -hCG seviyeleri yükselir ya da plato çizerse, tıbbi ve ya cerrahi tedaviye başlanmalıdır. Hemodinamik instabilite veya intraperitoneal kanama durumunda acil cerrahi endikedir¹.

Erken tanıda ilerlemeler sonucunda uygun seçilmiş hastalarda medikal tedavinin başarısı %90'lardadır³⁹. Cerrahinin komplikasyonlarının dışlanması, tubal açıklık ve fonksiyonunun korunması ve düşük maliyet medikal tedavinin avantajlarıdır²⁴. Karaciğerde metabolize olup böbreklerle atılan folik asit antagonisti olan Metotreksat (Mtx) en sık kullanılan medikal ajandır^{1,24}. DNA sentezini ve hücre çoğalmasını inhibe ederek kemik iliği, bukkal ve bağırsak

mukozası, solunum epiteli, malign hücreler ve trofoblastik doku gibi aktif çoğalan dokuları etkiler²⁴. Stovall ve ark. (1991) tarafından tek doz uygulamasındaki etkinliğinin ortaya konmasının ardından azalan yan etki ve komplikasyon oranlarına karşın daha iyi hasta uyumu nedeniyle en sık kullanılan tedavi protokolü olmuştur¹. İntrauterin gebeliğin dışlanmadığı ve EG tanısı kesinleşmediği sürece başlanılmamalıdır. Bunun yanında anemi, lökopeni, trombositopeni varlığında veya serum kreatinininde anlamlı yükselmeler veya kemik iliği işlev bozukluğu bulunan hastalarda uygulanmamalıdır. Kan diskrazisi, aktif gastrointestinal, solunum sistemi, böbrek, karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır²⁴. Tedaviye uyumlu, düzenli takiplere gelebilecek, acil durumlarda ulaşabilecek, EG boyutu ≤ 3.5 cm, TVUS'de fetal kalp aktivitesi olmayan, hemodinamik stabil, β -hCG < 5000 mIU/ml olup Mtx kullanımı için kontrendikasyon olmayan hastalar uygundur²⁵. EG de 100 mg (50 mg/m² veya 1 mg/kg) kullanılır, maksimum Mtx dozunu değerlendiren hiçbir çalışma yoktur.

Tablo 1: EG için Metotreksat doz rejimleri 1

Rejim	Mtx dozu	Uygulama günü	İzlem günü	Ek doz
Tek doz	50 mg/m ² IM	1.	1. 4. 7.	β -hCG seviyeleri başlangıç değerden ≥ 15 düşüyorsa
İki doz	50 mg/m ² IM	1. ve 4.		
Çoklu doz	1 mg/kg IM 0.1 mg/kg (leucovorin)	1. 3. 5. 7. Mtx 2. 4. 6. 8. Folinik asit	1. 3. 5. 7.	Maksimum 4 doz uygulanır(*)

(*) 4. doz sonrasında β -hCG'de azalma olmazsa cerrahi tedavi düşünülmelidir.¹

Bir meta-analizde, tek doz ile çoklu doz protokolleri arasında anlamlı fark bulunamamış ancak serum β -hCG'si yüksek ve büyük adneksiyal kitlesi olan hastalarda iki doz Mtx sonuçlarının tedavide daha üstün olduğu bildirilmiş; bu hastalarda medikal tedavi tercih edilmesi durumunda iki doz uygulaması ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir⁴². Servikal, abdominal, sezaryen skar, interstisyel ve heterotopik EG durumlarında ultrason ve ya laparoskopik olarak doğrudan/lokal enjeksiyon rejimleri tercih edilmektedir. Mtx (50 mg/m²), potasyum klorür (KCl) (2 mEq/mL) ve hiperosmolar glikoz (%50) kese

içeriğinin aspirasyonu sonrası 10 mL uygulanabilir. Heterotopik gebeliklerde ektopik odak için cerrahi, KCl ve hiperosmolar glukoz intrauterin konsepsiyonun devamı isteniyorsa teratojen olmaksızın uygulanabilir¹. Mtx ile yönetimin avantajı sistemik toksik etkinin çoğunlukla bertaraf edilebilmesinin yanı sıra, ilgili dokuda daha yüksek aktif madde konsantrasyonu sağlanabilmektedir⁴³ ancak tedavi başarısı sistemik rejimlerinden düşüktür. Servikal, interstisiyal ve sezaryen skar gebeliklerinde uygun şartlarda mekanik balon tamponad veya uterin arter embolizasyonu da tedaviye ek / alternatif olarak düşünülebilir^{44,45}.

Mtx'in ciddi toksik etki potansiyeli mevcut olmasına rağmen, EG'de düşük doz kullanımına bağlı reaksiyonlara hafif ve sınırlıdır. En sık yan etkileri; stomatit, konjunktivit olup daha az olarak gastrit, enterit, dermatit, pnömoni, ve alopesidir³⁹. Karaciğer enzim yüksekliği daha nadirdir ve kullanımının kesilmesiyle düzeldir^{1,24}. Tedavi süresince rüptürü riski nedeniyle şiddetli aktivite ve cinsel ilişkiden kaçınılmalı, dermatiti önlemek için güneş ışığı maruziyeti önlenmelidir^{1,40}. Folik asit Mtx etkinliğini azaltabildiği ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar Mtx toksitesine neden olabileceği için alınmamalıdır. Sınırlı kanıtlar olsa da, Mtx kullanımının fertilitite ve over rezervini olumsuz etkilemediği bilinmektedir^{1,25} Mtx kullanımından kısa süre sonra oluşan gebeliklerde konjenital anomali veya erken gebelik kaybı sıklığında artma olmadığını göstermiştir²⁵. Tedavi başlangıcının 116. günü hala karaciğer hücrelerinde Mtx olduğu gösterilmiştir, ACOG gebeliğin son dozdan en az 3 ay sonraya planlanmasını önermektedir.¹ Mtx tedavisi sürecinde seri TVUS değerlendirmesi gereksizdir; ultrasonografik bulgular yeni meydana gelmiş tuba rüptürü olmadığı sürece tedavi başarısızlığını gösteremez; ACOG persiste eden ağrı, β -hCG artışı ve tubal rüptür şüphesi durumlarında TVUS'nin yararı olduğu belirtmektedir.¹

Salpingostomi veya salpingotomi tubal insizyon yoluyla ektopik gebeliğin çıkarılmasını, salpenjektomi ise fallop tüpünün kısmen veya tamamen çıkarılmasını içerir². Gözlemsel çalışmalarla elde edilen istatistikler, salpingostominin salpenjektomiden önemli ölçüde yüksek spontan intrauterin gebelik oranı [yüzde 72'ye karşı yüzde 54, risk oranı (RR) 1.24, %95 GA 1.08-1.42] olduğunu göstermiştir ama tekrarlayan ektopik gebelik anlamlı olarak daha saptanmıştır (yüzde 10'a karşılık %10, RR 2.27, %95 GA 1.12-4.58).⁴⁶

Cerrahi yaklaşımda ilk seçenek olarak mutlaka laparoskopi tercih edilmelidir. Donanımlı merkezde, deneyimli cerrahın gerçekleştirdiği laparoskopik salpenjektomi ya da salpingostominin, laparotomiden iyi olduğu belirtilmek-

tedir^{1,25,40}. Salpingostomi sonrası trofoblastik dokuların seri β -hCG ölçümü ile takip edilmelidir; inkomplet rezeksiyon endişesi varsa, profilaktik tek doz Mtx önerilmektedir^{1,25}. Rüptüre olmuş EG, batın içi kanama veya vasküler kollaps gelişmesi, dayanılmaz ağrı, ≥ 35 mm adneksiyal yapı, fetal kardiyak aktivite varlığı, serum β -hCG ≥ 5000 IU/L olması, medikal tedaviye uyumsuz hasta, cerrahın iyi endoskopik deneyimi ve yeterli ekipman cerrahi tedaviye yöneltilir^{1,40}. Medikal tedavi, tanısal laparoskopi gerekmecekse ve β -hCG < 1500 mIU/mL olması durumunda maliyet etkindir ancak uzun bir takip süreci gerektirir¹. Medikal tedaviyle anestezi ve cerrahinin riskleri dışlansa da, laparoskopik salpenjektomi daha yüksek başarı oranına sahiptir^{1,25}. Tedavi rejimleri karşılaştırıldığında salpenjektomi, salpingostomi ve tek doz Mtx'in nüks oranları sıra ile %8, %10 ve %15 olarak bildirilmiştir⁴⁷.

Sonuç olarak ektopik gebelik önemli bir obstetrik ve jinekolojik acildir. Her hasta bireysel olarak ele alınıp yönetilmelidir. Özellikle cerrahi yaklaşım olarak minimal invaziv yaklaşımlar her zaman göz önünde bulundurulmalı ve hastaya bu yaklaşımın avantajları sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG Replaces Practice Bulletin Number 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynaecology* 2018;131(3): E91-E103.
2. Panelli D.M, Phillips C.H, Brady P.C. Incidence, diagnosis and management of tubal and non-tubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil. Res. Pract.* 2015; 1:15 .
3. Ferraretti A.P, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla J.A, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 2013;28(9):2318-2331.
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Turkey Demographic and Health Survey. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, 2019, Ankara.
5. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013; 68:571.
6. Anderson F.W, Hogan J.G, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103:1218.
7. Zou S, Li X, Feng Y, et al. Comparison of diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *J. Transl. Med.* 2013; 11:44.
8. Wu G, Yang J, Xu W, et al. Serum beta human chorionic gonadotropin levels at day 12 after in vitro fertilization in predicting final clinical pregnancy type. *J. Reprod. Med.* 2014; 59:161.
9. Bouyer J, Coste J, Fernandez H. et al. Sites of ectopic pregnancy : a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum. Reprod.* 2022;17:3224-3230.
10. MaCare R, Olowu O, Rizzuto M.I et al. Diagnosis and laparoscopy management of 11 consecutive cases of cornual ectopic pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009;280:59-64.

11. Elito J, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis. *Sao Paulo Med. J.* 2006;124: 321-324.
12. Vierhout M.E, Wallenburg H.C.S. Intraligamentary pregnancy resulting in a live infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985;152:878-879.
13. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Ectopic pregnancy diagnosis and treatment. *CMAJ.* 2005; 173:905.
14. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on a large case-controlled, population-based study in France. *J Epidemiol.* 2003; 157:185.
15. Halbert S.A, Patton D.L, Zarutskie P.W, Soules M.R. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener syndrome. *Hum. Reprod.* (1997) 12 :55–8. 10.1093/humrep/12.1.55.
16. Li C, Zhao W.H, Zhu Q, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multicenter case-control study. *BMC Pregnancy Delivery.* 2015; 15:187.
17. Zhang D, Shi W, Li C, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2016; 123 Ek 3:82.
18. Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathological study of bulb and isthmic tubal ectopic pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Am.* 1988; 159:939.
19. Attar E. Ektopik gebeliğin endokrinolojisi. *Obstet Gynecol Clin. Kuzey. Am.* 2004; 31:779.
20. Hills S.D, Owens S.M, Marchbanks P.A. et al. Recurrent chlamydial infections increase the risk of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 103-107.
21. Shaw J.L, Wills G.S, Lee K.F, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 through TLR2 and NFκB activation, resulting in a microenvironment predisposing to ectopic pregnancy. *Ben J. Pathol.* 2011; 178:253.
22. Furlong L.A. Risk of ectopic pregnancy when contraception fails. A review. *J. Reprod. Med.* 2002; 47:881.
23. Li C, Zhao W.H, Meng C.X, et al. Contraceptive Use and Risk of Ectopic Pregnancy: A Multicenter Case Control Study. *PLoS. Bir.* 2014; 9:e1155031.
24. Hendriks, E., Rosenberg, R., & Prine, L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management. *American family physician.* 2020;101(10): 599-606.
25. Elson C.J, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross J.A, Kirk E.J. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2016;123:15–55.
26. Stovall T.G, Kellerman A.L, Ling F.W, Buster J.E. In the emergency room of an ectopic pregnancy. *Ann. Emerg. Med.* 1990; 19:1098.
27. Tulandi T, Ferenczy A, Berger E. Tubal occlusion as a result of retained ectopic pregnancy: a case report. *J. Obstet. Gynecol. Am.* 1988; 158:1116.
28. Alsuleiman S.A, Grimes E.M. Ectopic pregnancy: a review of 147 cases. *J. Reprod. Med.* 1982;27:101-106.
29. Berek JS., Hacker N.F.: *Gynecologic Oncology*, Seventh Edition. Copyright © 2021 Wolters Kluwer.
30. Rausch M.E, Hampilos N, McNeill W, et al. Ectopic Pregnancy. In: *Handbook of Obstetric and Gynecological Emergencies*, 5th edition, Benrubi GI (Ed), Lippincott Williams & Wilkins, 2018.
31. Xiao-Yan C, Jie L, Dang J, et al. A highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay to detect human embryonic human chorionic gonadotropin in embryo culture medium used during the IVF-ET cycle. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013; 30:377.

32. Silva C, Sammel M.D, Zhou L, et al. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107:605.
33. Seeber B.E, Sammel M.D, Guo W, et al. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2006; 86:454.
34. Cole L.A. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1998;71:325-329.
35. Rotmensch S, Cole L.A. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in woman with false-positive human chorionic gonadotropin concentration. *Lancet.* 2000;35:712-715.
36. Verhaegen J, Gallos I.D, van Mello N.M, et al. Accuracy of a single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: a meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2012; 345:e6077.
37. Connolly A, Ryan D.H, Stuebe A.M, Wolfe H.M. Re-evaluation of discriminative and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121:65.
38. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminant regions for prediction of ectopic pregnancy in women with pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005; 26:770.
39. Barnhart K.T, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing "single dose" and "multi dose" regimens. *Obstetrics & Gynaecology.* 2003;101(4):778-784.
40. Webster K, Eadon H, Fishburn S, Kumar G. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: Summary of updated NICE guidance. *British Medical Journal.* 2019; 367.
41. Craig L.B, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics Gynaecology.* 2012;55:461-70.
42. Alur-Gupta S, Cooney L.G, Senapati S, Sammel M.D, Barnhart K.T. Two doses versus single dose of methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2019;95-108.
43. Odejinmi F, Huff K.O, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2017;69-75.
44. Trambett J.J, Enstein M.H, Banks E. et al: Uterine artery embolization in the management of vaginal bleeding from cervical pregnancy: a case series. *J. Reprod. Med.* 50:844 2005.
45. Cao S, Zhu L, Jin L, Gao J, Chen C. Uterine artery embolization in cesarean scar pregnancy: safe and effective intervention. *Chin. Med. J. (Engl).* 2014;127:2322-6.
46. Mol F, van Mello N.M, Strandell A, et al. Salpingectomy versus salpingotomy (ESEP study) in women with tubal pregnancy: an open-label, multicenter, randomized controlled trial. *Lancet.* 2014; 383:1483.
47. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1997;67(3):421-433.