

Orijinal makale

Ektopik Gebelik Yönetimi: Fertilite Sonuçları Üzerine Etkisi

Hüseyin CENGİZ, Cihan KAYA, Hakan GÜRASLAN, Sema KARAKAŞ, Levent YAŞAR, Murat EKİN

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Ektopik gebelik vakalarına uygulanan cerrahi ve konservatif tedavi yaklaşımlarının operasyon sonrası fertilite sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi.

Materyal ve Metot: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2007-Şubat 2011 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı alan ve tedavi edilen toplam 273 olgu geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastalara telefonla ulaşıldı ve fertilite durumları sorgulandı. Bekle-gör ve metotreksat tedavisi konservatif tedavi grubunu oluştururken, laparoskopi ve laparotomi uygulanan olgular cerrahi tedavi grubuna dahil edildi.

Bulgular: 273 ektopik gebelik olgusunun yaş ortalaması $31,47 \pm 6,06$ (17-46), gravida ve parite ortalamaları ise sırası ile $2,07 \pm 1,55$ ve $1,61 \pm 1,18$ olarak bulunmuştur. Olguların 48'ine (%17,6) bekle-gör, 31'ine (%11,3) metotreksat tedavisi uygulanarak konservatif tedavi grubu oluşturuldu. 125 (%45,7) olgu laparotomi, 69 (%25,3) olgu ise laparoskopi yöntemiyle tedavi edilmiş olup, bu grup cerrahi tedavi grubunu oluşturdu.

Sonuç: Çalışmamızda konservatif yaklaşım ile cerrahi tedavi arasında fertilite prognozu açısından fark olmadığı görülmüştür. Ektopik gebelik tedavisi hastanın başvuru anındaki klinik durumuna ve fertilite arzusuna göre bireyselleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik; fertilite oranı; laparoskopik cerrahi; metotreksat

ABSTRACT

Management of ectopic pregnancy: Effects on the fertility outcome

Objective: Evaluation of fertility outcomes of the patients who had been managed for ectopic pregnancy by conservative or surgical approach.

Material and Method: 273 patients who had been diagnosed and treated for ectopic pregnancy were analyzed retrospectively during the time period between January 2007-February 2011 in Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Teaching and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics. All cases were called by phone and fertility results were questioned. The patients who had been treated by expectant management and methotrexate treatment were called as the conservative group and the second who had been treated by laparoscopy or laparotomy were called as the surgery group.

Results: 273 cases with ectopic pregnancy were evaluated. The mean age was 31.47 ± 6.06 (17-46), gravidity and parity were 2.07 ± 1.55 and 1.61 ± 1.18 , respectively. The conservative group included 48 (17.6%) of the patients who had been treated by expectant management and 31 (11.3%) of the patients who had been treated by methotrexate. The surgery group included 125 (45.7%) of the patients who had been treated by laparotomy and 69 (25.3%) of the patients who had been treated by laparoscopy.

Conclusion: In our study there was no difference on fertility outcome between the conservative or surgical management groups. Treatment of ectopic pregnancy has to be individualized according to patient's clinical state and fertility desire at admission.

Key Words: Ectopic pregnancy; fertility rate; laparoscopic surgery; methotrexate

GİRİŞ

Fertilize ovumun endometriyal kavite dışına implante olması olarak tanımlanan ektopik gebelik insidansı Avrupa ve Birleşik Devletler'de tüm gebelikler içinde %1-2 arasında değişmektedir¹.

Sanayileşmiş ülkelerde, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde görülen anne ölümlerinin en önemli nedeni ektopik gebeliklerdir^{2,3}. Ektopik gebeliğin insidansı son birkaç dekadda hızla artış göstermek-

tedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan istatistiksel incelemede 1970'lerde insidansı her bin gebelikte 4,5 iken 1992'de bu oran 19,5'a yükselmiştir^{4,5}. Risk faktörleri arasında, pelvik inflamatuvar hastalık, tubal cerrahi, önceki ektopik gebelik, in-utero dietilstilbestrol maruziyet, endometriozis, rahim içi araçlar, yardımcı üreme teknikleri ve seksüel geçişli hastalıklar sayılabilir. Ancak hastaların çoğunda herhangi bir risk faktörü saptanamaz⁶.

Ektopik gebeliğin klasik semptomları, adet gecikmesi, vajinal kanama ve abdominal ağrıdır. Ektopik gebeliğin fizik bulguları tubal rüptürün olup olmamasına göre değişkenlik gösterir.

Yazışma adresi:

Dr. Hüseyin CENGİZ
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
e-mail: obstetrik@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 08.02.2012
Yayına kabul tarihi : 29.03.2012

Ektopik gebeliğin insidansının artmasına rağmen mortalitesinin azalmasıdaki en önemli faktör hormonal testlerin ve transvajinal ultrasonografi-nin yaygın kullanıma girmesi ile erken tanının konulabilmesidir. Ektopik gebeliğin tedavi şekilleri hastaların klinik durumlarına göre bekle-gör tedavisinden radikal cerrahiye kadar değişkenlik gösterebilir. Özellikle hastaların rüptüre olmadan tanı alabilmesi medikal tedavi⁷ ya da tuba koruyucu cerrahiden faydalanmalarına olanak sağlamaktadır⁸.

Bu çalışmada amaç kliniğimizde ektopik gebelik tanısı alan olguların farklı tedavi yaklaşımları ile fertilité sonuçlarını değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOT

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2007-Şubat 2011 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı alan ve tedavi edilen toplam 273 olgu geriye dönük olarak incelendi. Tüm bilgiler hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Olguların yaş, obstetrik öyküsü, kontrasepsiyon yöntemi, tuba cerrahisi ve sterilizasyon öyküsü, sigara içiciliği, eğitim düzeyleri, β -hCG düzeyleri, ultrasonografi bulguları ve tedavi yaklaşımı hasta dosyalarından incelendi. Dosya incelemesine ait veriler değerlendirildikten sonra tüm hastalara telefonla ulaşıldı ve fertilité durumları sorgulandı. Araştırmaya dahil edilen olgular; konservatif tedavi ve cerrahi tedavi olarak iki gruba ayrıldı. Bekle-gör ve metotreksat (MTX) tedavisi konservatif tedavi grubunu oluştururken, laparoskopi ve laparotomi uygulanan olgular cerrahi tedavi grubuna dahil edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup

arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca kliniğimizde tanı alan 273 ektopik gebelik olgusu geriye dönük olarak incelendi. Olgularımızın yaş ortalaması $31,47 \pm 6,06$ (17-46) idi. Gravida ve parite ortalamaları ise sırası ile $2,07 \pm 1,55$ ve $1,61 \pm 1,18$ 'dir. Hastaneye başvuru sırasındaki ortalama β -hCG düzeyi $4525,44 \pm 6961,67$ 'dir. Olguların 153'ünde (%68,6) vajinal doğum, 51'inde (22,9%) sezaryen doğum, 19'unda da (8,5%) hem vajinal hem de sezaryen doğum öyküsü görülmektedir. Olguların eğitim durumları incelendiğinde; 19'unun (7%) eğitiminin olmadığı, 141'inin (51,6%) ilkökul, 67'sinin (24,5%) ortaokul, 33'ünün (%12,1) lise, 13'ünün (%4,8) üniversite mezunu olduğu görülmektedir. 182 hasta (%66,7) sigara kullanmamakta iken, 91'i (%33,3) sigara kullanmaktadır. Korunma yöntemleri incelendiğinde; 110 (%40,3) olgunun korunmadığı, 96 (%35,2) olgunun geri çekme, 46 (%16,8) olgunun rahim içi araç (RİA), 11 (%4) olgunun kondom, 6 (%2,2) olgunun oral kontraseptif (OKS), 2 (%0,7) olgunun depo provera, 2 (%0,7) olgunun da bilateral tüp ligasyon (BTL) yöntemini kullandığı görülmektedir. Hastaların 192'sinde (%70,3) geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu. 81 olguda geçirilmiş operasyon öyküsü vardı ve bunlar içinde en çok görüleni geçirilmiş sezaryen doğumlardı. Kliniğimize başvuran olguların 239'unda (%87,5) ağrı, 183'ünde (%67) vajinal kanama, 82'sinde (%30) adet rötari görülmekteydi. Olguların 48'inde (%17,7) bekle-gör tedavisi uygulanır iken, 31'ine (%11,3) MTX tedavisi uygulandı.

Tablo 1. Tedavi Çeşidine Göre Değerlendirmeler

	Tedavi Çeşidi		p
	Konservatif (n=79)	Cerrahi (n=194)	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
*Yaş	30,59±6,04	31,84±6,05	0,115
Kitle Boyut (mm)	28,59±12,82 (26)	39,12±16,96 (34)	0,001
**Gravida	2,02±1,92 (2)	2,09±1,38 (2)	0,200
**Parite	1,46±1,23 (1)	1,66±1,63 (2)	0,141
** β hCG	2075,85±2062,03 (1375)	5522,96±794,57 (2650)	0,001**
	n (%)	n (%)	p
Sigara	16 (%20,3)	75 (%38,7)	0,003**
PİH	16 (%20,3)	53 (%27,3)	0,223
Operasyon Öyküsü	22 (%36,1)	59 (%30,4)	0,408

+Student t test

++Mann Whitney U test

* Ki-Kare test

**p<0,01

Tablo 2. Tedavi Çeşidine Göre Gebeliğe İlişkin Değerlendirmeler

	Tedavi Çeşidi		++ p
	Konservatif (n=79)	Cerrahi (n=194)	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Gebelik Süresi	12,35±7,65 (11)	13,96±7,32 (12)	0,170
	n (%)	n (%)	*p
İstenmeyen gebelik	39 (%49,4)	100 (%51,5)	0,744
İstenen gebelik	40 (%50,6)	94 (%48,5)	
İntrauterin gebelik	26 (%65)	57 (%60,6)	0,614
Ektopik gebelik	1 (%2,5)	1 (%1,1)	
Abortus	0 (%0)	3 (%3,2)	
Gebelik gerçekleşmeyen	13 (%32,5)	33 (%35,1)	

++Mann Whitney U test

* Ki-Kare test

Bu iki tedavi grubu toplamda 79 (%29) olguyla konservatif tedavi grubuna dahil edildi. 125 (%45,7) olgu laparotomi, 69 (%25,3) olgu ise laparoskopi yöntemiyle tedavi edilmiş olup, bu grup 194 (%71) hastayla cerrahi tedavi grubunu oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi yapılan grupta 161 (%83) olguya salpenjektomi, 33 (%17) olguya ise salpingostomi yapılmıştır.

Tedavi çeşidine göre yaşlar, gravida ve parite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Cerrahi tedavi grubunun kitle boyutu konservatif tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Cerrahi tedavi grubunun β -hCG düzeyi konservatif tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Cerrahi tedavi grubunda sigara kullanım oranı konservatif tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Tedavi çeşidine göre pelvik inflamatuvar hastalık ve operasyon öyküsü görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Ektopik gebelik tedavisi sonrası takip edilen ve çalışmaya dahil edilen olguların 139'unun (%50,9) gebelik istemi yok iken, 134'ünün (%49,1) gebelik beklentisi vardı. Gebelik isteyen 134 olgunun 83'ünde (%61,9) intrauterin gebelik, 2'sinde (%1,5) ektopik gebelik, 3'ünde (%2,2) düşük görülmekte iken, 46'sında (%34,3) gebelik olmamıştır.

Tedavi çeşidine göre gebelik oluşma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Tedavi çeşidine göre gebelik isteme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tedavi çeşidine göre istenen gebeliğin sonuçları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

Ektopik gebelik, kadınların gelecekteki fertilitate yeteneğini bozan ve özellikle geç kalınan vakalarda hastaların hayatını tehdit eden ciddi bir durumdur⁹. İlk trimester anne ölümlerinin %73'ünden

sorumlu tutulmuştur¹⁰. Son yıllarda tıbbi tanısı alandaki gelişmelere bağlı olarak erken tanı konulması ile bu hastalığa ait morbidite ve mortalite azaltılırken, değişen yaşam şekli ve uygulanan bazı tıbbi tedavilerle bu hastalığın görülme insidansı hızla artış göstermektedir. Storeide ve ark.¹¹ 35 yaşın üzerindeki kadınlarda ektopik gebelik oluşma riskinin, 15-29 yaş grubundakilere göre 8 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir ve bunu da yaşla beraber artan risk faktörlerine bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda, olguların yaşları 17 ile 46 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 31,47±6,0 yıldır. RİA kullanımı, ektopik gebelik açısından bir riski faktördür ve bu durum RİA'nın enfeksiyona yatkınlık oluşturması ile açıklanmaktadır¹². Çalışmamızda ektopik gebelik en sık herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan grupta izlenmiştir (%40,3). RİA kullanımı 46 hastada (%16,8) görülmüştür.

Geçirilmiş abdomino-pelvik cerrahi öyküsü, ektopik gebelik risk faktörlerinden biridir¹³. Yapılan bir çalışmada ektopik gebelik vakalarının %19'un-da pelvik operasyon öyküsü saptanmıştır¹⁴.

Araştırmamızda geçirilmiş cerrahi oranlarını literatürden biraz daha fazla (%29,7) olarak tespit ettik.

Tanı konulan hastalarda yönetim hastanın gebelik haftasına, gebeliğin yerleştiği yere, hastanın vital fonksiyonlarına, ek dahili hastalıklarının varlığına ve hasta ile olan kooperasyon düzeyine bağlı olarak planlanır. Eskiden ektopik gebelik tedavisi için radikal cerrahi yöntemler kullanılmaktayken, hastaların fertilitate şanslarının artırılması için konservatif tedavi yöntemleri popülarite kazanmaya başlamıştır. Bu çalışmada konservatif tedavilerin cerrahi tedaviye göre gelecekteki fertilitate sonuçları açısından karşılaştırılması üzerine odaklanılmıştır. Özellikle fertilitate isteği olan ektopik gebelik olgularında, laparoskopik salpingostomiye alternatif medikal tedavi yaklaşımının sistemik MTX uygulaması olabileceği öne sürülmüştür.

Hajenius ve ark.¹⁵ ektopik gebeliği olan 100 hastanın 51'ine sistemik MTX, 49'una laparoskopik salpingostomi uygulamışlar ve tedavi başa-

rısı, tubal korunma ve homolateral tubal geçirgenlik sonuçlarını incelemişlerdir.

Laparoskopik salpingostomi ve sistemik MTX uygulananlarda tedavi başarısı sırası ile %72 ve %82, tuba korunması %92 ve %90 ve homolateral tubal geçirgenlik oranları %59 ve %55 olarak rapor edilmiştir. Her iki tedavi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi sonrası gebelik oranları ve kısa dönem sonuçlar bakımından laparoskopinin hemodinamisi stabil hastalarda laparotomiye göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmaların bulunmasına rağmen, iki tedavi şekli arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^{16,17}.

Araştırmamızda 125 (%45,7) olguya laparotomi yapıldığı görülmektedir. Ancak bu olguların pek çoğu hemodinamisi bozuk olan, acil servise mesai saatleri dışında başvuran olgulardır.

Bekle-gör yönetimin %47-82 oranları arasında etkin olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde takip edilecek hastalarda β -hCG düzeylerinin 1000 mIU/ml'nin altında olması, 3 cm'den küçük kesenin olması ve fetal kalp atımlarının görülmemesi önerilen kriterlerdir^{18,19}. Bekle-gör tedavisi, hastalarımızın %17,6'sına uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu oran %17-18 civarındadır^{20,21}. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Medikal tedavide yaygın olarak MTX kullanılmaktadır. Yermes ve ark²² tek doz MTX tedavi protokolünün, rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde sıkı monitörizasyon eşliğinde güvenli bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Fertilite isteği olan ve rüptüre olmamış gebeliklerde, laparoskopik salpingostomi ve MTX tedavisi modern tedavi seçenekleri arasındadır^{23,24}.

Reprodüktif performansı belirleyen faktörler halen tartışmalıdır. Ektopik gebelik sonrası fertilite başarısı oranları hakkında literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu oran %24 gibi düşük oranda iken²⁵ bazı çalışmalarda ise; %89 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir²⁶. Bizim çalışmamızda olguların 139'unda (%50,9) gebelik istemi yok iken, 134'ünün (%49,1) gebelik beklentisi vardı.

Gebelik isteyen 134 olgunun 83'ünde (%61,9) intrauterin gebelik, 2'sinde (%1,5) ektopik gebelik, 3'ünde (%2,2) düşük görülmekte iken, 46'sında (%34,3) gebelik olmamıştır. Sowter ve ark.²⁷ tek doz 50 mg/m² metotreksat uyguladıkları hasta grubu ile laparoskopik salpingostomi uyguladıkları hastalarda ipsilateral tubal geçirgenlik arasında fark saptamamışlardır. Hajenius ve ark.¹⁵ sistemik MTX ve laparoskopik salpingostomi karşılaştırdıkları bir çalışmada benzer sonuçlar bulmuşlardır.

Biz de yaptığımız çalışmada konservatif tedavi ile cerrahi tedavi arasında ilerideki reprodüktif performans açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık.

Sonuç olarak güncel literatür bilgileri ışığında konservatif tedavi ile cerrahi tedavi arasında fertilite prognozu açısından fark yoktur. Ektopik gebelik tedavisi hastaya yönelik olarak bireyselleştirilmeli, gelecekteki reprodüktif performans ve tedavi seçenekleri hastayla tartışılmalıdır. Daha geniş ve homojen olgu serileriyle yapılacak benzer çalışmalardan, daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

- Farquhar CM. Ectopic Pregnancy. *Lancet* 2005;366(9485):583-91.
- Thonneau P, Hijazi Y, Goyaux N, Calvez T, Keita N. Ectopic pregnancy in Conakry, Guinea. *Bull World Health Organ* 2002;80(5):365-70.
- Condous G. Ectopic pregnancy: challenging accepted management strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49(4):346-51.
- Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, Green CA, Atrash HK. Estimates of the Annual Number of Clinically Recognized Pregnancies in the United States, 1981-1991. *Am J Epidemiol* 1999; 149(11):1025-9.
- Zane SB, Kieke BA Jr, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J* 2002;6(4):227-36.
- Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005;173(8):905-12.
- Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(6):1759-65.
- Kirk E, Condous G, Bourne T. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):91-100.
- Musa J, Daru PH, Mutihir JT, Ujah IA. Ectopic pregnancy in Jos Northern Nigeria: prevalence and impact on subsequent fertility. *Niger J Med* 2009;18(1):35-8.
- Condous G. Ectopic pregnancy-risk factors and diagnosis. *Aust Fam Physician* 2006;35(11):854-7.
- Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(4):345-9.
- Randic L, Haller H. Ectopic pregnancy among past IUD users. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;38(4):299-304.
- Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Fertil Steril* 1996;65(6):1093-9.
- Job-Spira N, Coste J, Aublet-Cuvellier B, Germain E, Fernandez H, Bouyer J, et al. Incidence of extra-uterine pregnancy and characteristics of treated patients. First results of the Auvergne registry. *Presse Med* 1995;24(7):351-5.
- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350(9080):774-9.
- Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;67(3):421-33.
- Oelsner G, Goldenberg M, Admon D, Pansky M, Tur-Kaspa I, Rabinovitch O, et al. Salpingectomy by operative laparoscopy and subsequent reproductive performance. *Human Reprod* 1994;9(1):83-6.
- Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995;63(1):15-9.
- Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidini A. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63(3):469-72.
- Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 2002;77(4):761-5.
- Makinen JI, Kivijarvi AK, Irjala KM. Success of non-surgical management of ectopic pregnancy. *Lancet* 1990;335(8697):1099.
- Yermes E, Seku İ, Yamazhan M, İspahi C. Ektopik gebeliğin tedavisinde tek doz methotrexate kullanımının etkinliği. *Türkiye Klinikleri Jineköl Obst* 2003;13(5):353-5.
- Grainger DA, Seifer DB. Laparoscopic management of ectopic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7(4):277-82.
- Buster JE, Carson SA. Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7(3):168-76.
- Sultana CJ, Easley K, Collins RL. Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1992;57(2):285-9.
- Lindblom B, Hahlin M, Lundorff P, Thorburn J. Treatment of tubal pregnancy by laparoscope-guided injection of prostaglandin F2 alpha. *Fertil Steril* 1990;54(3):404-8.
- 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* 2001;108(2):192-203.