

Sowa Magdalena, Smuczyński Wojciech, Senterkiewicz Lilla, Kowalska Krystyna, Ciechanowska Katarzyna, Głowacka Iwona. Ciąża ektopowa – czynniki ryzyka, diagnostyka i leczenie = Ectopic pregnancy – risk factors, diagnostics and treatment. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):311-320. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.34067> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2811%29%3A311-320> <https://pbn.nauka.gov.pl/works/670783>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014 <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.09.2015. Revised 25.10.2015. Accepted: 20.11.2015.

Ciąża ektopowa – czynniki ryzyka, diagnostyka i leczenie Ectopic pregnancy – risk factors, diagnostics and treatment

Magdalena Sowa¹, Wojciech Smuczyński¹, Lilla Senterkiewicz², Krystyna Kowalska³,
Katarzyna Ciechanowska¹, Iwona Głowacka⁴

¹Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

²Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

³Zakład Neurotraumatologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

⁴Katedra i Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Adres do korespondencji/ Address for correspondence:

Magdalena Sowa
Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Techników 3
85 – 801 Bydgoszcz

Streszczenie

Wprowadzenie: Ciąża ektopowa stanowi poważny problem kliniczny, w którym dochodzi do zagnieżdżenia komórki jajowej poza jamę macicy. Częstość jej występowania w ostatnich latach wykazuje tendencję wzrostową. Każde ektopowe zagnieżdżenie jaja płodowego stanowi stan zagrożenia życia dla kobiety ciężarnej. Mimo, iż znane są czynniki ryzyka nieprawidłowej implantacji blastocysty, nie ma skutecznych sposobów zapobiegania ciążyom pozamacicznym.

Cel pracy: Celem pracy była analiza czynników ryzyka, diagnostyki oraz współczesnych metod leczenia ciąży ekotopowej.

Metodyka: W celu przedstawienia problemu posłużono się metodą analizy piśmiennictwa dostępnego w internetowych, medycznych bazach danych.

Podsumowanie: Na przełomie ostatnich lat nastąpił rozwój zaawansowanych metod diagnostycznych, co przyczyniło się do wcześniejszego wykrywania patologii oraz umożliwiło wdrożenie odpowiedniego leczenia, dostosowanego do możliwości terapeutycznych zakładu opieki zdrowotnej oraz dalszych planów rozrodczych pacjentki. Obecnie trwają prace nad poznaniem czynników genetycznych, sprzyjających ektopii jaja płodowego.

Słowa kluczowe: ciąża ektopowa, diagnostyka, leczenie.

Summary

Ectopic pregnancy – risk factors, diagnostics and treatment

Introduction: Ectopic pregnancy is a serious clinical problem, in which the egg cell is implanted outside the uterine cavity. Its incidence has been increasing in the last years. Each ectopic implantation of the ovum constitutes life-threatening condition for a pregnant woman. Although the risk factors of improper blastocyst implantation are known, there are no effective methods for preventing ectopic pregnancies.

Objective: Aim of this study was to analyze the risk factors, diagnostics and contemporary methods of ectopic pregnancy treatment.

Methodology: In order to present the problem, the analysis method of literature available in online, medical databases has been used.

Summation: Within the last few years, the development of advanced diagnostic methods has occurred, which contributed to the earlier detection of pathology and enabled the implementation of appropriate treatment, adapted to the therapeutic possibilities of the healthcare facility and further reproductive plans of the patient. The works are currently in progress to recognize the genetic factors that conduce to ectopia of the ovum.

Key words: ectopic pregnancy, diagnostics, treatment.

Wprowadzenie

Ciąża pozamaciczna, inaczej zwana ciążą ektopową to stan, w którym do zagnieżdżenia komórki jajowej dochodzi poza błoną śluzową jamy macicy [1]. Nieprawidłowe zagnieżdżenie zarodka to wciąż poważny problem kliniczny. Najczęstszym miejscem implantacji blastocysty jest bańka jajowodu – 80%, cieśń jajowodu – 12%, oraz strzępki jajowodu – 5%. Do miejsc nieprawidłowego zagnieżdżenia zarodka zaliczyć należy także jajnik - 0,2%, jamę brzuszną – 1,4% , róg macicy – 2% oraz szyjkę macicy – 0,2% [2]. Zwiększona wykrywalność ma związek z rozwojem nowoczesnych metod diagnostycznych. Szczególnym przypadkiem ciąży ektopowej jest ciąża heterotopowa, czyli współistnienie ciąży zagnieżdżonej w jamie macicy z ciążą pozamaciczną. Ma to istotny związek z technikami wspomaganego rozrodu. Badania naukowe wskazują, że do 1970 roku ok. 80% ciąż pozamacicznych było rozpoznawane w momencie pęknięcia jajowodu. Opóźnienie wykrycia ciąży pozamacicznej nawet o tydzień może mieć poważne konsekwencje. Najczęściej obserwuje się krwotoki wewnętrzne z pękniętego jajowodu z zagnieżdżoną w nim ciążą. Odpowiednio wczesne zdiagnozowanie ciąży ektopowej ściśle wiąże się ze zmniejszeniem odsetka zgonów kobiet z tym rozpoznaniem. Postęp w zakresie diagnostyki przyczynił się do ograniczenia liczby zgonów z 38,5 do 3,8 na 1000 ciąż zlokalizowanych poza jamą macicy. Zmniejszyła się również liczba pilnych interwencji chirurgicznych [3].

Cel pracy

Celem pracy była analiza czynników ryzyka, diagnostyki oraz współczesnych metod leczenia ciąży ektopowej. Zwrócono również uwagę na epidemiologię występowania tegoż schorzenia.

Epidemiologia

Częstość występowania ciąży pozamacicznej, biorąc pod uwagę ogólną liczbę ciąż, wynosi ok. 1,5 - 2% i wykazuje tendencję wzrostową [4]. Jednakże nie istnieją szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące obszaru Polski. Szacuje się, że u ok. 5 – 15% kobiet w okresie rozrodczym, zgłaszających się do szpitala z powodu bólu podbrzusza lub/i krwawienia z dróg rodnych w I trymestrze ciąży, diagnozuje się ciążę ekotopową [5].

Etiopatogeneza

Znanych jest wiele czynników predysponujących do ektopii jaja płodowego. Większość z nich skorelowana jest z przebytymi wcześniej zabiegami chirurgicznymi na jajowodach oraz nieskuteczna salpingektomia [6]. Powszechnie uważa się, że zwiększający się odsetek rejestrowania ciąż pozamacicznych ma związek z przesunięciem okresu rozrodczego do późniejszych grup wiekowych. Skutkuje to narastaniem czynników ryzyka. Kolejnym czynnikiem zwiększającym ryzyko są przebyte w przeszłości infekcje w obrębie miednicy mniejszej oraz jamy brzusznej. Szacuje się, że przebyte zakażenie *Chlamydia trachomatis* związane jest z 30 – 50% ciąż ekotopowych [7]. Badania naukowe sugerują, iż infekcja jest czynnikiem powodującym zmiany w mikrośrodkowisku jajowodu [8]. Ciąża pozamaciczna związana jest również ze stymulacją jajników podczas leczenia niepłodności oraz z zapłodnieniem pozaustrojowym. Ryzyko ektopii po zapłodnieniu *in vitro* wzrasta o 2 – 3% i może wzrastać przy współistnieniu jajowodowych czynników ryzyka [9]. Udowodniono, że kobiety uzależnione od tytoniu (palące powyżej 20 papierosów dziennie) są 4 razy bardziej narażone na ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej. Istotne znaczenie ma również opóźniony transport komórki jajowej, zaburzenia chromosomalne w obrębie trofoblastu oraz wiek powyżej 35 r. ż. [10]. U pacjentek, u których wcześniej zdiagnozowano ciążę ekotopową, ryzyko ektopii następnej wzrasta o 12,5%. Czynnikiem sprzyjającym implantacji zarodka poza jamą macicy są również wkładki wewnątrzmaciczne zawierające lewonorgestrel. Podwyższone ryzyko obserwuje się również podczas nieskutecznego stosowania jednoskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych, zawierających progestagen [11].

Objawy

Obraz kliniczny ciąży ekotopowej obejmuje triadę objawów:

- Zatrzymanie miesiączki

- Ból podbrzusza
- Krwawienie z dróg rodnych[12]

Powyższe objawy występują jedynie u ok. 45% kobiet i pojawiają się najczęściej ok. 6 – 10 hdb (tydzień ciąży) [13]. U ponad połowy z nich dochodzi do krwawienia z dróg rodnych, w badaniu palpacyjnym wyczuwalny jest guz w okolicy przydatków (50 -55%). Tkliwość powłok brzusznych zgłaszają prawie wszystkie pacjentki z tym rozpoznaniem (75 – 99%).

Zatrzymanie miesiączki występuje u ok. 75% kobiet [14]. Innym objawem jest obecność płynu w zatoce Douglasa, który w niektórych przypadkach towarzyszy ciąży ekotopowej. Należy jednak pamiętać, iż może to być objaw wspólny dla ciąży prawidłowo rozwijającej się oraz zagnieżdżonej ekotopowo, wynikający ze wzrostu przepuszczalności naczyń krwionośnych. Szczególnie niebezpiecznym stanem jest niewydolność krążenia związana z utratą krwi w przebiegu krwawienia pękniętej ciąży ekotopowej [15]. Nieswoistość objawów klinicznych i czynników ryzyka utrudnia rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego. Ciąża ekotopowa może dawać podobne dolegliwości jak prawidłowo rozwijająca się ciąża wewnątrzmaciczna, poronienie czy inne schorzenia gastroenterologiczne [16]. Rozpoznanie przewlekłych symptomów stwarza trudności diagnostyczne. Właściwe postawienie diagnozy możliwe jest tylko dzięki badaniom obrazowym oraz hormonalnym.

Diagnostyka

Wczesne wykrycie ciąży pozamacicznej jest utrudnione ze względu na brak występowania patognomicznych objawów. Podstawowym założeniem procesu diagnostyki jest wykluczenie ciąży wewnątrzmacicznej. Rozpoznanie prawidłowo rozwijającej się ciąży w większości przypadków wyklucza ciążę zlokalizowaną poza miejscem prawidłowego jej rozwijania się. Do wyjątkowych przypadków należy ciąża heterotopowa. Odsetek jej występowania wynosi około 0,014% [17]. Dzięki rozwojowi ultrasonografii wykrycie ciąży zlokalizowanej poza jamą macicy możliwe jest około 5,5 tygodnia ciąży. Podczas badania ultrasonograficznego, często obserwuje się obecność płynu w jamie macicy o nieregularnym kształcie, z artefaktami (np. widoczne skrzepy), bez pęcherzyka żółtkowego w jego obrębie. Dzieje się tak w przypadku 10% ciąż ekotopowych. Jednoznaczne rozpoznanie ciąży ekotopowej na podstawie badania USG (badanie ultrasonograficzne) można postawić jedynie

przy stężeniu β - hCG (podjednostka beta gonadotropiny kosmówkowej) powyżej 1000 mUI/dl[18].

Udoskonalenie procesu diagnostyki nastąpiło również poprzez powszechnie dostępne badania hormonalne. W diagnostyce ciąży ekotopowej bardzo ważne jest oznaczenie we krwi stężenia podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej, progesteronu oraz inhibiny A. W prawidłowo rozwijającej się ciąży do 2 miesiąca jej trwania stężenie β - hCG podwaja swoją wartość co 48 godzin. Minimalny wzrost β -hCG w przypadku prawidłowo rozwijającej się ciąży wynosi 53% co 2 dni [19]. W przypadku ciąży ekotopowej stężenie tego hormonu u 70% pacjentek utrzymuje się na stałym poziomie. Brak wzrostu β – hCG wskazuje na nieprawidłowości w rozwoju ciąży. Badania naukowe wskazują, iż tylko co piąta ektopia trofoblastu wykazuje prawidłowy przyrost podjednostki β - hCG. Należy jednak pamiętać, że prawidłowy wzrost β - hCG ma miejsce w niektórych przypadkach ciąż martwych oraz nieprawidłowo rozwijających się. Szybki spadek β - hCG często wskazuje na samoistną resorpcję ciąży ekotopowej lub poronienie spontaniczne [20]. Z uwagi na ten fakt, interpretacja wyniku stężenia β - hCG nie powinna być jednoznaczna. Połączenie badania hormonalnego z badaniem ultrasonograficznym stanowi wysoką wartość diagnostyczną. W ultrasonografii przezpochwowej przy stężeniu β – hCG powyżej 7000 mU/ml powinien być widoczny pęcherzyk ciążowy. W ultrasonografii wykonywanej przez powłoki brzuszne stężenie gonadotropiny nie powinno być niższe niż 6000 mU/ml. Brak widocznej ciąży w USG powyżej podanych wartości stężeń, wskazuje na ciążę ekotopową lub poronienie.

Progesteron jest hormonem produkowanym przez ciało żółte. Pomiar jego stężenia jest kolejną procedurą diagnostyczną w przypadku wykrycia ciąży ekotopowej. Nie ma ściśle przyjętej wartości różnicującej ciążę ekotopową z ciążą prawidłowo zagnieżdżoną w jamie macicy. Zakłada się jednak, że w ciąży fizjologicznej stężenie tego hormonu jest istotnie wyższe niż w przypadku ciąży ekotopowej. Ma to związek z dynamicznym wzrostem β - hCG w warunkach prawidłowych, co skutkuje stymulacją receptorów ciała żółtego do sekrecji progesteronu [20]. Mimo, że stężenie progesteronu w pierwszym trymestrze ciąży jest na stosunkowo stałym poziomie, zakłada się jednak, że jego wartość poniżej 5 ng/ml wyklucza istnienie ciąży prawidłowo rozwijającej się.

Dodatkowym badaniem hormonalnym jest oznaczanie stężenia inhibiny A. Jest to hormon białkowy produkowany przez cytotrofoblast. Badania naukowe dowodzą, iż podwyższony poziom tego hormonu wskazuje na prawidłowo rozwijającą się ciążę

wewnątrzmaciczną. Zbyt niskie stężenie inhibiny A może również sugerować ciążę ekotopową [21].

Jeżeli obraz ultrasonograficzny jest niejednoznaczny, wówczas należy wykonać diagnostyczną laparoskopię. Należy jednak pamiętać, że małe ciążę ekotopowe mogą być niewidoczne w obrazie laparoskopowym. Wdrożenie technik laparoskopowych do diagnostyki ektopii jaja płodowego ma miejsce wówczas gdy β -hGC jest podwyższone a w USG nie rozpoznaje się cech ciąży wewnątrzmacicznej [22]. Laparoscopia przez wielu klinicystów uważana jest za złoty standard diagnostyki ciąży ekotopowej.

Metody leczenia

Postępowanie terapeutyczne w przypadku niepękniętej ciąży pozamacicznej można podzielić na leczenie operacyjne, wdrożenie środków farmakologicznych oraz postępowanie wyczekujące.

Leczenie operacyjne jest pierwszą stosowaną metodą w przypadku ciąży ekotopowej. Do lat 80. XX w. stanowiło ono główną metodę zaopatrywania tych ciąż oraz skutkowało zmniejszeniem odsetka śmiertelności kobiet z tymże rozpoznaniem. Wiązało się ono z otwarciem powłok brzusznych i usunięciem uszkodzonego jajowodu. W późniejszym czasie nastąpił szybki rozwój technik endoskopowych. W roku 1973 odbyły się próby laparoskopowego wycięcia jajowodu (salpingektomia). Z czasem metodę tą udoskonalono i do dnia dzisiejszego ma ona podstawowe zastosowanie w operacyjnym zaopatrywaniu ciąż ekotopowych[23]. Technika ta polega na liniowym nacięciu jajowodu i wydobyciu trofoblastu za pomocą kleszczyków lub ssaka po czym jajowód pozostawia się do samoistnego wygojenia. W przypadku zwiększonej utraty krwi z naciętego miejsca – usuwa się cały jajowód [24]. Dzięki tej technice istotnie skrócił się czas trwania zabiegu oraz okres rekonwalescencji i hospitalizacji pacjentek. Laparoscopia wiąże się również z ograniczeniem utraty krwi przy tego typu zabiegach oraz z mniejszymi zrostami pooperacyjnymi [25].

Leczenie farmakologiczne stanowi alternatywę dla interwencji chirurgicznej. Jest ono bardziej ekonomiczne, pozwala na mniejsze uszkodzenie jajowodu oraz większe szanse na zachowanie funkcji rozrodczych. Powszechnie stosowanym lekiem jest metotreksat, będący antagonistą kwasu foliowego. Jego działanie polega na gwałtownym zahamowaniu mitozy i podziałów komórkowych. Do praktyki klinicznej został wdrożony w 1980 roku. Metotreksat zaleca się pacjentkom w dobrym stanie ogólnym, wydolnym hemodynamicznie z zachowaną

ciągłością jajowodu. Przed wdrożeniem terapii należy zbadać funkcje wątroby i nerek. Metotreksatu nie można ordynować pacjentkom z wartościami β -hCG powyżej 3500mjm/ml, szerokością zmiany ponad 4 cm oraz stwierdzoną akcją serca zarodka [26].

Tego typu leczenie wymaga intensywnego monitorowania stanu klinicznego pacjentki. Doniesienia piśmiennictwa informują, iż szanse na zachowanie drożności jajowodu po zastosowaniu metotreksatu sięgają 80% i są porównywalne do efektów leczenia operacyjnego. Ryzyko ponownej ektopii jaja płodowego przy kolejnym zapłodnieniu po zastosowanym leczeniu farmakologicznym jest o ok. 15% większe niż w przypadku leczenia chirurgicznego. Kryterium powodzenia terapii jest zmniejszenie wartości stężenia beta – hCG o minimum 15%. Oznaczanie wartości gonadotropiny wykonuje się z reguły w 4. oraz 7 dobie po podaniu leku. Jeśli stężenie tego hormonu nie spada – zalecane jest ordynowanie kolejnych dawek [27, 28]. Nie ma dokładnych doniesień co do odstępu czasowego, który powinien upłynąć od momentu terapii metotretksatem do ponownego zapłodnienia. Sugeruje się jednak, żeby ten czas nie był krótszy niż 6 miesięcy. Istotnym wydaje się wykonanie histerosalpingografii ok. 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Nie wszystkie ciąży ekotopowe wymagają interwencji medycznej. Z danych z piśmiennictwa wynika, iż 47 – 82% ciąż pozamacicznych ulega samoistnej resorpcji. Postępowanie wyczekujące ściśle uzależnione jest od stanu ogólnego pacjentki oraz parametrów wyjściowych: stężenia β -hCG poniżej 1000 mjm/ml, objętość płynu w zatoce Douglasa nie może przekraczać 100 ml, a średnica zmiany musi być mniejsza niż 4 cm (w największym wymiarze 50 mm). Postępowanie wyczekujące polega na uważnej obserwacji objawów klinicznych oraz monitorowaniu stężeń podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej (2 razy w tygodniu), aż do momentu spadku jej wartości poniżej 20 mjm/ml [29]. Należy również wykonywać USG przezpochwowemin. 1 raz w tygodniu. Postępowanie wyczekujące możliwe jest tylko wtedy, gdy w momencie nasilenia objawów, pacjentka niezwłocznie zgłosi się do lekarza. Leczenie powinno mieć na celu zachowanie płodności oraz ograniczenie ewentualnych powikłań.

Podsumowanie

Reasumując, ciąża ekotopowa nadal stanowi poważny problem kliniczny. Spektrum objawów zależne jest od czasu jej trwania. Wczesne wdrożenie procesu diagnostyki

umożliwia zastosowanie odpowiedniego leczenia oraz uniknięcie powikłań. Ultrasonografia przezpochwowa oraz pomiar stężeń β -hCG stanowi podstawę diagnostyki ekotopowego jaja płodowego. Laparoscopia pozwala na ewakuację ciąży pozamacicznej z jednoczesną dbałością o zachowanie płodności pacjentki. Od lat 80. XX w. stanowi podstawową metodę leczenia ciąży jajowodowej. Rozwój technik diagnostycznych i leczniczych skutkowało znacznym zmniejszeniem odsetka śmiertelności kobiet ciężarnych z tym rozpoznaniem.

Piśmiennictwo

1. Sobstyl M, Tkaczuk-Włach J, Bednarek W, [i wsp.]. Diagnostyka i leczenie ciąży ekotopowej. *Prz Menopauz.* 2012, 5, 431–5.
2. Luciano AA, Roy G, Solima E. Ectopic pregnancy from surgical emergency to medical management. *Ann N Y AcadSci.* 2001, 943, 235–54.
3. Słabuszewska – Józwiak A, Ciebiera M, Jakiel G. Cięża pozamaciczna – czy nadal jest to stan nagły? *Post Nauk Med,* 2014, XXVII(8), 581-5.
4. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, [et al.]. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *ObstetGynecol.* 2005, 105(5 Pt 1), 1052–7.
5. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, [et al.]. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med.* 1990, 19(10), 1098–103.
6. 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(12), 3224–30.
7. Shaw JLV, Wills GS, Lee K-F, [et al.]. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NF κ B activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol.* 2011, 178(1), 253–60.
8. Wong JA, Clark JF. Correlation of symptoms with age and location of gestation in tubal pregnancy. *J NatlMedAssoc.* 1968, 60(3), 221–3.

9. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, [et al.]. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *FertilSteril*. 1996, 65(6), 1093–9.
10. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, [et al.]. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*. 2003, 157(3), 185–94.
11. Szymański R, Kamiński P. Ciąża ektopowa - nowoczesne metody diagnostyki i terapii, *Nowa Med*. 1996, 3(18), 7-8.
12. Mavrelou D, Nicks H, Jamil A, [et al.]. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013, 42(1), 102–7.
13. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, [et al.]. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, (1), CD000324.
14. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005, 366(9485), 583–91.
15. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, [et al.]. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol*. 2003, 101(2), 289–96.
16. Barnhart KT. Ectopic Pregnancy. *N Engl J Med*. 2009, 361(4), 379–87.
17. Moragianni VA, Hamar BD, McArdle C, [et al.]. Management of a cervical heterotopic pregnancy presenting with first-trimester bleeding: case report and review of the literature. *FertilSteril*. 2012, 98(1), 89–94.
18. Counselman FL, Shaar GS, Heller RA, [et al.]. Quantitative B-hCG levels less than 1000 mIU/mL in patients with ectopic pregnancy: pelvic ultrasound still useful. *J Emerg Med*. 1998, 16(5), 699–703.
19. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, [et al.]. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *FertilSteril*. 2006, 86(2), 454–9.
20. Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, [et al.]. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011, 117(3), 573–82.

21. Segal S, Gor H, Correa N, [et al.]. Inhibin A: marker for diagnosis of ectopic and early abnormal pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2008, 17(6), 789–94.
22. Kim DS, Chung SR, Park MI, [et al.]. Comparative review of diagnostic accuracy in tubal pregnancy: a 14-year survey of 1040 cases. *Obstet Gynecol*. 1987, 70(4), 547–54.
23. Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JL, [et al.]. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 2000, 107(6), 714–21.
24. Sewell CA, Cundiff GW. Trends for inpatient treatment of tubal pregnancy in Maryland. *Am J Obstet Gynecol*. 2002, 186(3), 404–8.
25. Wang Y-L, Weng S-S, Huang W-C, [et al.]. Laparoscopic management of ectopic pregnancies in unusual locations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014, 53(4), 466–70.
26. Wisner A, Gilbert A, Nahum R, [et al.]. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online*. 2013, 26(5), 449–53.
27. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2010, 115(3), 495–502.
28. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, [et al.]. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol*. 2003, 101(4), 778–84.
29. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004, 23(6), 552–6.