

HETEROTOPIK GEBELİK: DAHA SIK GÖZÖNÜNDE BULUNDURULMASI GEREKEN TANI

Eray ÇALIŞKAN, Emek DOĞER, Öner AYNIOĞLU, Yiğit ÇAKIROĞLU, Aydın ÇORAKÇI

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleri nedeniyle görülme sıklığı artan ve erken tanı konulamadığında gebeye ve intrauterin fetusun sağlığına ciddi zarar veren heterotopik gebelikleri iki olgu ile literatür ışığında sunmayı amaçladık. İlk olgumuz 33 yaşında gonadotropin ile ovulasyon induksiyonu ve in-utero inseminasyon sonrası gebe kalmış ve 6. gebelik haftasında karın ağrısı yakınması ile değerlendirilmiş. Multidisipliner konsültasyonlara rağmen tanı konulamayan hasta akut batın halinde, hemodinamisi bozulmuş durumda merkezimize sevk edilmiş. İntrauterin gebeliğin kalp atımının mevcut olmadığı görüldü. Acil operasyona alınan hastaya rüptüre tubal heterotopik gebelik ön tanısıyla laparatomik salpenjektomi yapıldı. Kan transfüzyonları uygulanan olgu komplikasyonsuz şekilde iyileşti. İkinci olgumuz 31 yaşında spontan sıklusta gebe kalmış, şiddetli kasık ağrısı yakınmasıyla 8. gebelik haftasında değerlendirildiğinde ultrasonografi ile heterotopik gebelik olduğu görüldü. Vital bulguları ve hemoglobin değerleri stabil halde laparoskopik salpenjektomi uygulandı. Kan transfüzyonu gerekli olmadı ve intrauterin gebelik sağlıklı şekilde devam etti. Heterotopik gebeliklerde erken tanıyı sağlamak için özellikle yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalar pelvik ağrı yakınması ile başvurduklarında adneksiyal alanların ultrasonografik değerlendirilmesine özen gösterilmeli, görülebilecek muhtemel kistik kitlelere şüphe ile yaklaşılmalıdır. Bu sayede gebe ve intrauterin fetüse olabilecek en az zarar ile uygun tedaviyi planlamak mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: heterotopik gebelik, yardımcı üreme teknikleri

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9, Sayı: Ek 1, Sayfa: 30- 5

SUMMARY

HETEROTOPIC PREGNANCY: A DIAGNOSIS WHICH SHOULD BE CONSIDER MORE OFTEN

The aim of this case report is to present two cases of heterotopic pregnancy in the light of the literature, to present the incidence of heterotopic pregnancy which has increased due to ovulation induction and assisted reproductive techniques and that might cause serious problems for the pregnant women and intrauterine pregnancy. A 33 year old woman who conceived via ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination was evaluated due to abdominal pain at 6th weeks of gestation. Despite an unknown diagnosis with multidisciplinary approach, she was sent to our center due to acute abdomen with unstable hemodynamic status. The 9 weeks old intrauterine fetus was diagnosed to be dead. She was performed emergency laparotomy salpingectomy for the ruptured tubal pregnancy and she received whole blood transfusions. The postoperative period was uneventful and she was recovered without any complications. Our second case is a 31 years old woman who conceived via spontaneous cycle. She was evaluated due to abdominal pain at 8th weeks of gestation. Heterotopic pregnancy could have been diagnosed with ultrasonography. She had laparoscopic salpingectomy with stable vital signs and stable hemoglobin values. Blood transfusion was not

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Emek Doğer, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Umuttepe, Kocaeli.
Tel.: (0262) 303 84 33

e-posta: emekdoger@mynet.com

Alındığı tarih: 27.05.2010, revizyon sonrası alınma: 24.06.2011, kabul tarihi: 08.07.2011, online yayın tarihi:

necessary and intrauterine pregnancy was continued with healthy. In women admitting with pelvic pain after conceiving with assisted reproductive techniques, for early diagnosis of heterotropic pregnancy, a careful ultrasonographic examination of the adnexal regions should be performed and heterotropic pregnancy should be kept in mind for the differential diagnosis of any cystic mass. This approach might help plan the optimum treatment and also minimize the harm to the pregnant women and the intrauterine fetus.

Key words: assisted reproductive techniques, heterotopic pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: Supplement 1, Pages: 30- 5

GİRİŞ

Bir kadında uterus içi normal yerleşimli gebeliğin yanı sıra anormal yerleşimli veya uterus dışı gebeliğin varlığı heterotopik gebelik olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁾. Görülme sıklığı 30000 gebelikte 1 olarak bilinmesine rağmen yeni analizler bunun yaklaşık 7000 gebelikte 1 hatta yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı hastalarda 500 gebelikte 1 oranına dek arttığını rapor etmektedir⁽²⁾. Ovülasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanılmasıyla daha sık görülmesi, gebe ve intrauterin fetus için potansiyel olarak ölümcül, acil ameliyat ve çok miktarda kan transfüzyonu gerektirebilen bir durum olması heterotopik gebeliklerin önemini arttırmaktadır. Ne yazık ki operasyon öncesi tanı koymak zordur ve olguların yarısından fazlasının ameliyat sırasında tanınması konservatif cerrahi uygulanmasına engel olmaktadır⁽³⁾.

Çalışmamızda kliniğimize akut batın tablosunda başvuran geç tanı konulmuş bir rüptüre heterotopik gebelik olgusu ile rüptür gerçekleşmeden tanı konulan diğer bir heterotopik gebelik olgusunu ve bu konu ile ilgili literatür derlemesini sunduk.

Olgu 1

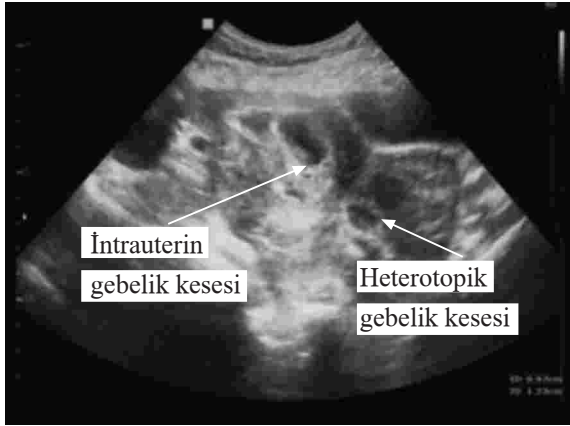
İlk olgumuz 33 yaşında primer infertil bir hastadır. Beş yıllık evliliği sırasında gebe kalamaması üzerine başvurduğu dış merkezde 3 siklus klomifen sitrat tedavisinin ardından insan menopozal gonadotropini kullanımı ve in-utero inseminasyon uygulaması ile gebelik elde edilmiştir. İlk olarak 6. haftada sol kasık ağrısı yakınması ile başvuran hastanın ultrasonografik incelemesinde intrauterin tek gestasyonel kese görülmüş ve analjezik reçete edilmiştir. Yakınmalarının devam etmesi nedeniyle tekrar değerlendirilen hastanın batın ultrasonografisinde intrauterin 8 haftalık canlı, tek fetus görülürken sol over komşuluğunda 2.5 cm'lik kist olduğu not edilmiş ve yapılan genel cerrahi ve

üroloji konsültasyonları sonrasında hastaya analjezik tedavinin devamı önerilerek takibe alınmıştır. Bu başvurunun 1 hafta sonrasında ani olarak şiddetlenen sol kasık ağrısı yakınması ile görüldüğü merkezden kliniğimize akut batın tablosunda sevk edilen hastanın kliniğimizde ilk değerlendirilmesinde tansiyon arteryel 70/50 mmHg, nabız 115 atım/dakika olarak tespit edildi. Batında yaygın hassasiyet ve rebound mevcuttu ve pelvik muayenede lekelenme tarzı çok az kanama olduğu görüldü. Transvajinal ultrasonografide fetal kalp atımı izlenmeyen 9 haftalık gebelik ile uyumlu baş-popo mesafesine sahip intrauterin gebelik ve sol adneksial alanda 43x35 mm'lik düzensiz sınırlı hiperekojen halka ile çevrili kistik yapı, cidarında düşük dirençli kan akımına işaret eden Doppler bulguları (RI:0.41 ve S/D:1.4) ve tüm bağırsak ansları arası, karaciğer altı ve pelvik organlar çevresinde yoğun sıvı birikimi izlendi. Dış merkezde 12.5 g/dl ölçülen hemoglobin değeri kliniğimizde 6.1 g/dl olarak tespit edildi. Hasta hipovolemik şok, akut batın tanısı ile acil operasyona alınarak genel anestezi altında Pfannenstiel insizyon ile batına girildi. Batında koagülmümlü yaklaşık 2000 cc kanama ve sol tubada aktif kanamalı 5x4 cm'lik heterotopik gebelik ile uyumlu yapı olduğu görüldü. Sol salpenjektomi yapılmasının ardından intrauterin gebeliğe küretaj uygulanarak operasyona son verildi. Toplam 5 ünite taze tam kan ve 2 ünite taze donmuş plazma verilen hasta postoperatif 3. günde komplikasyon olmaksızın taburcu edildi.

Olgu 2

Herhangi bir tedavi olmaksızın spontan sıklusta gebe kalan ve daha önce 1 düşük anamnezi olan 31 yaşındaki ikinci olgumuz ilk olarak 8. gebelik haftasında şiddetli sol kasık ağrısı, lekelenme tarzında vaginal kanama ile kliniğimize başvurdu. Ultrasonografik incelemede 7+3 hafta ile uyumlu baş-popo mesafesine sahip intrauterin canlı gebelik ve sol tubal alanda 7 hafta ile uyumlu baş-popo mesafesine sahip kalp atımı

görülen tubal ektopik gebelik ve douglas alanında az miktarda serbest sıvı olduğu görüldü (Resim 1). Nabız 96 atım/dakika ve tansiyon arteriyel 110/70 mmHg olarak ölçüldü. Hemoglobün değeri 11.2 g/dl olarak bulundu. Hasta elektif şartlarda azot gazı kullanmaksızın yapılan genel anestezi altında laparoskopik yöntem ile opere edildi. Batın gözleminde sol tubada 4x4 cm'lik rüptüre olmamış heterotopik gebelik kesesi ve douglasta az miktarda koagulum olduğu görüldü. Uterus manipüle edilmeden ve trokarların girişi sırasında 15 mmHg ve sonrasında en fazla 12 mmHg intraperitoneal basınç ile çalışılarak sol salpenjektomi uygulandı. Operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyon olmadı. Postoperatif ilk gün analjezi 300 mg rektal indometazin ile sağlandı. Kan transfüzyonu gerekmeyen hasta operasyon sonrası 3. günde oral progesteron tedavisi ile taburcu edildi. Hastanın gebeliği sorunsuz devam etti ve 39. gebelik haftasında baş pelvis uygunsuzluğu tanısı ile sezaryen yapılarak sağlıklı bebek doğurtuldu. Her iki hastanın operasyon materyallerinin patolojik incelemesi ile heterotopik gebelik tanısı doğrulandı.



Resim 1: İkinci olguda heterotopik gebeliğin ultrasonografik görünümü.

TARTIŞMA

Heterotopik gebelik sıklıkla fallop tüplerinde (%77.6) daha nadir olarak da kornual, servikal, overyan veya abdominal lokalizasyonlarda görülür⁽⁴⁾. Ektopik gebelik için olduğu gibi, pelvik enflamatuar hastalık veya endometriyozise bağlı tubal hasar, geçirilmiş ektopik gebelik veya tubal cerrahi ve yardımcı üreme uygulamaları heterotopik gebelik için de risk faktörleridir⁽⁵⁾. Toplumun cinsel davranışları ile ilgili şekilde tubal hasara yol açabilecek pelvik

enfeksiyonların daha fazla görülmesi ve yardımcı üreme tekniklerinin giderek daha yaygın kullanımı heterotopik gebelik sıklığını arttırmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu, hem çok sayıda ovum oluşturarak hem de yarattığı östrojen artışına bağlı tubal transporttaki bozulma nedeniyle uterin kavite dışı implantasyon ihtimalini artırır⁽⁶⁾. İn-vitro fertilizasyon hastalarında çok sayıda embriyonun, fazla miktarda transfer medyumu kullanılarak derin fundal transferi, yerleştirilen embriyoların uterustan tubalara doğru sürüklenmesine neden olabilir. Özellikle tubal faktör nedeniyle in-vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan hastalarda tubal silier peristaltizmin bozuk olması embriyoların tekrar uterin kaviteye dönmeye engel olarak patolojiye katkıda bulunur. IVF uygulamalarında 5 ve daha çok embriyo transfer edildiğinde ve 20 µl'den fazla transfer medyumu kullanıldığında heterotopik gebelik oranının daha sık bulunması az sayıda embriyonun daha az miktarda transfer medyumu ile midkaviter transferinin heterotopik gebelikten sakınmak için uygun olabileceğini akla getirmektedir^(4,7).

Heterotopik gebeliklerde klinik bulguların, β-hcg takiplerinin ve progesteron düzeyi ölçümlerinin tanı koydurucu değeri azdır. Reece ve ark. en sık görülen yakınma ve bulguları abdominal ağrı, adneksiyal kitle, peritoneal irritasyon ve irileşmiş uterus olarak bildirdiler⁽⁶⁾. Vajinal kanama ektopik gebelikler ile kıyaslandığında nadirdir. Değişik çalışmalar hastaların %55-83'de karın ağrısı olduğunu, vaginal kanamanın %30 oranında görüldüğünü ve olguların %45'nin asemptomatik olabileceğini öne sürmektedirler^(2,8). β-hcg takibi ve progesteron düzeyi ölçümlerinin intrauterin gebeliğin yarattığı etki nedeniyle tanı koydurucu değerinin az olması ultrasonografiyi en önemli tanı koyma aracı haline getirmektedir. Heterotopik gebeliklerde transvajinal ultrasonografinin doğru tanı koymadaki duyarlılığı transabdominal incelemeden belirgin olarak üstündür (sırasıyla %93.3'e karşılık %50)⁽⁸⁾. Ultrasonografide intrauterin gebeliğin yanında sıklıkla adneksiyal alanda 2-6 mm kalınlığında, korpus luteumu saran over dokusundan daha hiperekojen halka ile çevrili kese anormal yerleşimli gebeliğe işaret ederken bu kese içinde embriyonel kalp aktivitesinin görülmesi tanıyı netleştirir ama nadirdir⁽⁹⁾. Hirsch ve ark. ekstrauterin ve intrauterin fetüslerin kalp atımlarının görülme zamanları arasında uyumsuzluk olabileceğini bildirdiler⁽¹⁰⁾. Onların çalışmasında intrauterin gebelikte kalp atımı heterotopik

gebeliğin tedavisi için yapılan salpenjektomiden 6 gün sonra görülmeye başlanmıştır. Ring of fire işareti olarak tanımlanan, şüphelenilen kese çevresinde düşük rezistanslı, yüksek hızlı akımı içeren Doppler bulguları tanıya yardımcıdır. Douglas boşluğunda ve batin içinde serbest sıvı da görülebilir⁽¹¹⁾. Ancak özellikle ovulasyon indüksiyonu yapılmış hastalarda over kistlerinin sık görülmesi tanıda karışıklığa neden olabilir. Ayırıcı tanıda benzer bir tablo oluşturabilecek kanamalı bir korpus luteuma ve bikornuat uteruslarda her iki kavitede gebelik olması haline dikkat edilmelidir⁽¹²⁾. Şüpheli olgularda manyetik rezonans ile görüntüleme öneriler arasındadır⁽¹³⁾. Heterotopik gebeliklerin %70'i 5-8. gebelik haftaları arasında ve %10'u 11. haftadan sonra tanı almakta ancak bu sıklıkla acil laparotomiler esnasında gerçekleşmektedir⁽²⁾. Tanı koymada yaşanan güçlük acil operasyon, yoğun kan transfüzyonu ve cerrahinin genişlemesi riskini artırır.

Heterotopik gebelik tedavisinde intrauterin gebeliğin zarar görmemesi için mümkün olduğunca konservatif kalınması amaçlanmalıdır. Hastanın mevcut tablosu göz önüne alınarak medikal ya da cerrahi seçenekler ile tedavi edilir. Acil durumu olmayan, rüptüre olmamış ve stabil seyreden olgular yakın izlem ile takip edilebilirken, ultrason eşliğinde ektopik gebelik kesesinin aspirasyonu sonrası potasyum klorid (KCL), hiperosmolar glukoz, prostaglandin veya metotreksat enjekte etme yoluyla tedavi denenebilir^(14,15). Ancak KCL enjeksiyonu sonrası intrauterin gebelikten salgılanan β -hcg rezidüel dokuları destekleyerek tubada sebat eden kitle oluşumuna neden olabilir. Bu tedavinin ektopik gebeliklerde başarısızlık oranı yüksektir ve olguların %55'de sonradan salpenjektomi gerekli olur⁽¹⁶⁾. İzlem ve KCL ile cerrahi dışı tedavi denenene 6 kornual heterotopik gebelik olgusundan 3'nün canlı doğum ve 3'nün spontan düşük ile sonlandığı rapor edilmiştir⁽¹⁷⁾. Ektopik gebeliklere kıyasla metotreksat, mifepriston ve prostaglandin kullanımı intrauterin canlı gebeliğe olası etkileri nedeniyle pek önerilen yöntemler olmasa da, kornual heterotopik gebeliğin aspirasyon sonrası, lokal küçük dozda metotreksat enjeksiyonu ile intrauterin gebeliğe zarar vermeden tedavi edildiği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Keza intrauterin ölü gebeliğe sahip heterotopik gebeliklerde küretaj sonrası metotreksat kullanımı düşünülebilir.

Medikal tedavinin başarısız olması, intraabdominal kanama ve akut batin bulguları ile durumun acil bir hal alması laparoskopi (L/S) veya laparotomi (L/T) ile

cerrahi yaklaşımı gerekli kılar. Maternal hemorajik şok hem gebenin sağlığını hem de intrauterin gebeliğin devamını tehlikeye sokar. Salpenjektomi veya her ne kadar persistan kanama ve trofoblastik doku retansiyonu riski taşısa da salpingostomi yapılabilir⁽¹⁹⁾. Uygulanabilecek hastalarda L/S intrauterin gebelik için güvenli gözükmemektedir ancak yaşayan intrauterin fetüse olası olumsuz etkileri en aza indirmek için bazı noktalara dikkat edilmesi faydalıdır. Özellikle karbondioksit emilimi ve buna bağlı fetal asidoza engel olmak için operasyon süresinin kısa tutulması ve uterusu direkt travmanın önlenmesi için portların görerek, gerektiğinde açık teknikler ile girilmesi önerilmekte ayrıca uteroplental akımın devamı için düşük basınçlı pneumoperitoneumla, yaklaşık 12-15 mmHg arasında basınç ile çalışılmasının güvenli olduğu öne sürülmektedir⁽²⁰⁾. Louis-Sylvester ve ark. heterotopik gebeliklerden oluşan 13 olguluk serilerinde, 10 hastayı laparoskopik olarak tedavi ettiklerini ve bu hastalardan 5'nin termde doğum yaptığını bildirdiler⁽¹⁹⁾. L/S ya da L/T ile olsun operasyon sırasında korpus luteum içeren overin kan akımının korunması ve korpus luteumun rüptüre olmaması intrauterin fetusun viabilitesinin devamı için ve diğer tubanın dikkatlice değerlendirilmesi bilateral ektopik gebeliği ekarte edebilmek için gereklidir⁽²¹⁾. Devam eden sağlıklı gebelik oranı Tal ve ark. tarafından %66, Reece ve ark. tarafından %75 olarak bildirmiştir^(2,6). Ancak yardımcı üreme teknikleri sonrasında heterotopik gebelik gelişen hastaların prognozu muhtemelen daha yakın takip edilmeleri ve erken tanı almaları nedeniyle spontan siklus sonrasında gelişenlere göre daha iyi bulunmuştur⁽⁴⁾.

Ovulasyon indüksiyonu ve in-utero inseminasyon ile gebelik elde edilmiş ilk olgumuzda kasık ağrıları nedeniyle muayene edildiği sırada görülen sol adneksiyal kistik kitlenin, heterotopik gebelik lehine yorumlanmamasının tanıda gecikmeye yol açmış olması muhtemeldir. Bu durum hastanın yoğun kan transfüzyonları gerektirecek hemorajik şok tablosunda acil operasyona alınmasına neden oldu. Şok tablosunun intrauterin canlı gebeliğin kaybedilmesine dek gidecek sürecin kapısını araladığını düşünüyoruz. İkinci olgumuzda ise tubal alandaki gebelik rüptür gerçekleşmeden tanınmış ve intraabdominal kanama ve buna bağlı hipovolemi gerçekleşmeden elektif şartlarda opere edilmiştir. Biz genel anestezi altında, 12 mmHg'yi aşmayan intraperitoneal basınç ile uterusu

manipüle etmeksizin, mümkün olan en kısa sürede laparoskopiyi gerçekleştirmeye özen gösterdik. Hastanın genel durumunun iyi olması ve hipovolemik şokta olmamasının, erken müdahale ve özenli cerrahinin intrauterin fetüsün sağlığına olumlu katkı yaptığını düşünüyoruz. Postoperatif dönemde analjeziyi ilk gün için indometazin ile sağladık. Bu tercih ilacın güçlü analjezik özelliklerinden yararlanmak için seçildi. Ancak erken gebelikte uzun süreli indometazin kullanımının etkileri tartışmalıdır ve düşük ihtimalini arttırabileceğine dair veriler yayınlanmıştır^(22,23). Düşük tehtidi olan hastalarda progesteron tedavisine ihtiyaç olup olmadığı tartışmalıdır ve Cochrane derlemelerinde progestajenik tedavinin faydasına dair kanıt bulunmamıştır⁽²⁴⁾. Ancak bu tedavinin tekrarlayan düşük anamnezine sahip hastalarda yararlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁴⁾.

Sonuç olarak heterotopik gebelik tanısında gecikme hem gebenin hem de intrauterin fetüsün sağlığını tehlikeye atmaktadır. Tanıda gecikmeye engel olmak için kasık ağrısı yakınması olan gebeler adneksiyal kitleler yönünden dikkatlice incelenmeli ve akut batın tanısı ile değerlendirilen tüm gebelerin fertilitte öyküleri, özellikle yardımcı üreme tekniği uygulaması yönünden sorgulanmalı ve bu hastalarda heterotopik gebelik ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Anastasakis E, Jetti A, Macara L, Daskalakis G. A case of heterotopic pregnancy in the absence of risk factors. A brief literature review. *Fetal Diagn Ther.* 2007; 22(4): 285- 8.
2. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technology: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril.* 1996; 66(1): 1- 12.
3. Yildirim G, Attar R, Ekcı B, Ficicioglu C. Heterotopic pregnancy: A rare cause of acute abdomen. Report of a delayed case diagnosis and review of the literature. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2008; 9(4): 231- 3.
4. Han SH, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Kim JG, et al. Clinical outcomes of tubal heterotopic pregnancy: Assisted vs spontaneous conceptions. *Gynecol Obstet Invest.* 2007; 64(1): 49- 54.
5. Güney M, Çavuş Y, Özsoy M, Mungan T. İntrauterin üçüz ve tubal ektopik gebelikte seyreden heterotopik gebelik: olgu sunumu ve literatür derlemesi (Heterotopic pregnancy which corse with tubal ectopic and intrauterine triplet pregnancy). *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Demeği Dergisi* 2006; 3(5): 338- 41.
6. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestation: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146(3): 323- 30.
7. Sills ES, Perloe M, Kaplan CR, Sweitzer CL, Morton PC, Tucker MJ. Uncomplicated pregnancy and normal singleton delivery after surgical excision of heterotopic (cornual) pregnancy following in vitro fertilization/embryotransfer. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266(3): 181- 4.
8. Marcus SF, Macnamee M, Brinsden P. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilisation and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1995; 10(5): 1232- 6.
9. Varras M, Akrivis C, Hadjopoulos G, Antoniou N. Heterotopic pregnancy in a natural conception cycle presenting with tubal rupture: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 106(1): 79- 82.
10. Hirsch E, Cohen L, Hecht BR. Heterotopic pregnancy with discordant ultrasonic appearance of fetal cardiac activity. *Obstet Gynecol.* 1992; 79(5(Pt 2)): 824- 5.
11. Atri M, Chow CM, Kintzen G, Gillett P, Aldis AA, Thibodeau M, et al. Expectant treatment of ectopic pregnancies: clinical and sonographic predictors. *Am J Roentgenol.* 2001; 176(1): 123- 7.
12. Govindarajan MJ, Rajan R. Heterotopic pregnancy in natural conception. *J Hum Reprod Sci* 2008; 1(1): 37- 8.
13. Tamai K, Koyama T, Togashi K. MR features of ectopic pregnancy. *Eur Radiol* 2007; 17(12): 3236- 46.
14. Ocal P, Erkan S, Cepni I, Idil MH. Transvaginal ultrasound-guided aspiration and instillation of hyperosmolar glucose for treatment of unruptured tubal heterotopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 276(3): 281- 3.
15. Lang PF, Tamussino K, Honigl W, Ralph G. Treatment of unruptured tubal pregnancy by laparoscopic instillation of hyperosmolar glucose solution. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1378- 81.
16. Goldstein JS, Ratts VS, Philpott T, Dahan MH. Risk of surgery after use of potassium chloride for treatment of tubal heterotopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(2 (Pt 2)): 506- 8.
17. Fernandez H, Lelaidier C, Doumerc S, Fournet P, Olivennes F, Frydman R. Nonsurgical management of heterotopic pregnancy: a report of six cases. *Fertil Steril.* 1993; 60(3): 428- 32.
18. Oyawoye S, Chander B, Pavlovic B, Hunter J, Gadir AA. Heterotopic pregnancy: successful management with aspiration of corneal/interstitial gestational sac and instillation of small dose of methotrexate. *Fetal Diagn Ther.* 2003; 18(1): 1- 4.

19. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, Dubuisson JB. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Hum Reprod.* 1997; 12(5): 1100- 2.
20. Khan MN, Rafique S, Ranaboldo CJ. Laparoscopic management of heterotopic pregnancy - A rare cause of acute abdomen in women. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009; 19(1): e29- 31.
21. Klipstein S, Oskowitz SP. Bilateral ectopic pregnancy after transfer of two embriyos. *Fertil Steril.* 2000; 74(5): 887- 8.
22. Lowenstein L, Granot M, Tamir A, Glik A, Deutsch M, Jakobi P, et al. Efficacy of suppository analgesia in postabortion pain reduction. *Contraception.* 2006; 74(4): 345- 8.
23. Lala PK, Scodras JM, Graham CH, Lysiak JJ, Parhar RS. Activation of maternal killer cells in the pregnant uterus with chronic indomethacin therapy, IL-2 therapy, or a combination therapy is associated with embryonic demise. *Cell Immunol.* 1990; 127(2): 368- 81.
24. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2): CD003511. Review.