

نتایج و عوامل مرتبط با درمان بارداری نابجای لوله‌ای با متوتروکسات

دکتر انیس الدوله نانکلی^۱، دکتر فرحناز کشاورزی^۱، مریم عمیقی^{۲*}،
دکتر منصور رضایی^۳، دکتر احمد جاهداری^۴

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد مشاوره در مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳. دانشیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۴. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۵/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۸

خلاصه

مقدمه: بارداری نابجای لوله‌ای، یکی از دلایل شایع مرگ ناشی از بارداری در سه ماهه اول است که یکی از روش‌های درمانی رایج آن، درمان طبی با متوتروکسات می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج درمان با دوز متعدد متوتروکسات انجام شد.

روش کار: این مطالعه توصیفی-تحلیلی طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۷ بر روی ۲۶۲ زن با بارداری نابجای لوله‌ای تحت درمان طبی با متوتروکسات در مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع) کرمانشاه انجام شد. یافته‌های مربوط به سطح β -hCG اولیه، قطر توده نابجا، سن بارداری، حضور کیسه زرده، نیاز به مداخلات جراحی، وجود یا عدم مایع آزاد در فضای کلدوساک در سونوگرافی و سن بارداری از پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج و در چک لیست ثبت شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون کای دو انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $29/11 \pm 4/87$ سال بود که اکثر آن‌ها گراوید ۱ و ۲ بودند. در این مطالعه میانگین سنی بیماران، سن بارداری، گراوید و پاریته در موفقیت درمان با دوزهای متعدد متوتروکسات تأثیری نداشتند ($p > 0/05$). میزان موفقیت درمان با متوتروکسات ۸۰/۵٪ بود. همچنین بین میانگین β -hCG و پاسخ به درمان ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به میزان موفقیت بالای درمان طبی با دوزهای متعدد متوتروکسات، می‌توان آن را به عنوان درمان مؤثر در بارداری نابجای لوله‌ای پاره نشده در نظر گرفت. همچنین توجه به سطوح اولیه β -hCG در انتخاب بیماران جهت درمان طبی به منظور کاهش شکست درمان توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: بارداری خارج از رحمی، متوتروکسات، موفقیت درمان، β -hCG

* نویسنده مسئول مکاتبات: مریم عمیقی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. تلفن: ۰۹۱۸۵۹۵۶۱۵۷؛ پست الکترونیک: amighi.maryam@gmail.com

مقدمه

بارداری نابجا (EP)^۱ به لانه‌گزینی تخمک بارور، خارج از لایه آندومتر حفره رحم گفته می‌شود (۱). بارداری خارج رحمی ۱-۲٪ کل بارداری‌ها را شامل می‌شود و عامل ۱۰٪ از کل موارد مرگ و میر ناشی از بارداری است. انجمن طب تولید مثل آمریکا، شیوع بارداری نابجا را بیشتر از ۱۰۰ هزار نفر در سال گزارش کرده است (۲-۵). علائم و نشانه‌های آن شامل: درد، خونریزی واژینال، آمنوره، حساسیت شکم و لگن در لمس، وجود توده لگنی و در صورت پارگی تغییرات فشارخون، نبض و ... می‌باشد (۶-۸). بارداری خارج رحمی در بیشتر از ۹۸٪ موارد در لوله‌های فالوپ اتفاق می‌افتد (۹). گزینه‌های درمانی بارداری نابجای لوله‌ای شامل: روش جراحی، درمان طبی و درمان انتظاری است. درمان طبی به عنوان یک درمان مؤثر، ایمن و مقرون به صرفه انتخاب شده است (۱۰-۱۲). پرمصرف‌ترین دارو جهت درمان طبی EP، متوتروکسات می‌باشد که با پروتکل تک‌دوز و یا چنددوز همراه با معیارهای خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳). متوتروکسات، آنتاگونیست اسیدفولیک است و به عنوان داروی سیستمیک ضد نئوپلاسم، بر روی تروفوبلاست‌های با تکثیر سریع بسیار مؤثر است (۱۴-۱۶). درمان با متوتروکسات می‌تواند با پروتکل تک‌دوز (۵۰ میلی‌گرم بر مترمربع) و یا چنددوز (۱ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) انجام شود. در پروتکل چنددوز، دوز واحد حداکثر چهار بار تکرار شده تا سطح B-HCG بیش از ۱۵٪ کاهش یابد. در این نوع درمان، سطح B-HCG در فواصل ۴۸ ساعته بررسی می‌شود و در روز بدون دارو، بیمار با داروی لوکورین^۲ با دوز ۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز اداره می‌شود (۱۷). به نقل از داماریو (۲۰۰۳)، تانکا و همکاران برای اولین بار کاربرد متوتروکسات را در درمان بارداری لوله‌ای بینابینی توصیه کردند (۱۸). در مطالعه آینده‌نگر بالسی و همکاران (۲۰۱۰) میزان موفقیت درمان با دوز متعدد متوتروکسات ۷۸/۲٪ بود (۷). در مطالعه گونگورداک و

همکاران (۲۰۱۱) پاسخ به درمان با دوز متعدد متوتروکسات ۸۹/۷٪ بود (۸). باتس و همکاران (۲۰۱۰) ارتباط معنی‌داری را بین وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین و شکست متوتروکسات نشان دادند (۱۹). در مطالعه دهر و همکاران (۲۰۱۱) میزان بالای B-hCG و حجم توده نابجای بیشتر از ۴ سانتی‌متر و سن بالای ۳۵ سال، با شکست بیشتر درمان طبی متوتروکسات همراه بود (۲۰). با توجه به افزایش میزان بروز EP و مؤثر بودن درمان‌های طبی به‌عنوان روش غیرتهاجمی و همچنین نداشتن عوارض جراحی و بیهوشی، کاهش هزینه و افزایش امید به باروری بعدی در روش‌های طبی، مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج درمان طبی بارداری نابجای لوله‌ای با چند دوز متوتروکسات و عوامل مرتبط با آن در شهر کرمانشاه انجام شد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی و مقطعی، اطلاعات ۲۶۲ نفر از بیماران بستری شده طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۷ با تشخیص موارد قطعی بارداری نابجای لوله‌ای که تحت درمان طبی با چند دوز متوتروکسات قرار گرفته بودند، از بایگانی بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه جمع‌آوری شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و دقت ۰/۵۰ و با فرض میزان موفقیت درمان ۷۹٪ در سایر مطالعات، حداقل ۲۵۵ نفر محاسبه شد که برای دقت و اطمینان بیشتر ۲۶۲ نفر در نظر گرفته شد. یافته‌های مربوط به سطح β -hCG اولیه، قطر توده نابجا، سن بارداری، حضور کیسه زرده، نیاز به مداخلات جراحی، وجود یا عدم مایع آزاد در فضای کلدوساک در سونوگرافی و سن بارداری از پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج و در چک لیست ثبت شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: تشخیص اثبات شده بارداری نابجای لوله‌ای با استفاده از تست β -hCG به روش رادیوایمنواسی و سونوگرافی واژینال، ثبات همودینامیک، قطر توده نابجا زیر ۴ سانتی‌متر در سونوگرافی واژینال، سطح پایه β -hCG زیر ۱۰۰۰۰ mIU/ml (واحد بین المللی میلی در هر میلی لیتر)

¹ Ectopic Pregnancy

² Leucovorin

انحراف معیار و جهت بررسی متغیرهای کیفی از درصد و جداول یک بعدی و دو بعدی استفاده شد. میزان p کمتر از $0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه طی یک دوره ۵ ساله، پرونده ۲۶۲ بیمار با بارداری نابجای لوله‌ای مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی بیماران $29/11 \pm 4/87$ سال بود. اکثر بیماران ($61/8\%$) گراوید ۱ و ۲ بودند. مولتی‌پارها با فراوانی ۱۸۰ بیمار ($69/8\%$) بیشتر از نولی‌پارها بودند. میانگین سن بارداری $6/71 \pm 2/17$ هفته بود. در این مطالعه میانگین سنی بیماران، سن بارداری، گراوید و پاریته در موفقیت درمان با دوزهای متعدد متوتروکسات تأثیری نداشت ($p > 0/05$).

با توجه به نتایج این مطالعه، درمان با دوزهای متعدد متوتروکسات در ۲۱۱ بیمار ($80/5\%$) موفقیت‌آمیز بود، در حالی که ۵۱ بیمار ($19/5\%$) شکست درمانی را متحمل شدند. ۶۴ بیمار ($24/4\%$) با دو دوز متوتروکسات، ۵۴ بیمار ($20/6\%$) با سه دوز و ۱۴۴ بیمار (55%) با چهار دوز متوتروکسات درمان شده بودند. بین دوز متوتروکسات و پاسخ به درمان از نظر آماری، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0/287$) (جدول ۱).

عدم وجود مایع فراوان در فضای لگن و شکم در سونوگرافی و تمایل به حفظ باروری در آینده بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: یافته‌های مبنی بر فعالیت قلب جنین در سونوگرافی، پارگی لوله، خونریزی داخل صفاقی و اختلالات کبد، کلیه و پلاکت بود. درمان طبی با متوتروکسات با نام تجاری (Ebetrex) ساخته شده در شرکت دارویی Nfg.KG EBEWE pharma Ges.m.b.H صورت گرفت که طی آن متوتروکسات یک روز در میان به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل عضلانی و در روزهای بدون متوتروکسات، لوکورین ($0/1$ میلی‌گرم / کیلوگرم) به منظور کاهش مسمومیت با متوتروکسات تجویز شد. پاسخ به درمان نیز به صورت کاهش سطح β -hCG معادل و بیشتر از 15% در اندازه‌گیری هر ۴۸ ساعت یک بار در روز تزریق متوتروکسات و بدون نیاز به مداخله بیشتر تعریف شد. در صورت عدم دستیابی به پاسخ مطلوب، دوز بعدی متوتروکسات حداکثر تا ۴ دوز داده می‌شد که از طریق پرونده بالینی بیماران مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌گیری به روش غیرتصادفی آسان و در دسترس بود. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی متغیرهای کمی از شاخص‌های میانگین،

جدول ۱- ارتباط بین دوزهای متوتروکسات و پاسخ به درمان

دوزهای متوتروکسات	پاسخ به درمان	عدم پاسخ به درمان	جمع
دوز ۲	۴۹ (۷۶/۶)	۱۵ (۲۳/۴)	۶۴
دوز ۳	۴۱ (۷۵/۹)	۱۳ (۲۴/۱)	۵۴
دوز ۴	۱۲۱ (۸۴/۰)	۲۳ (۱۶/۰)	۱۴۴
کل	۲۱۱	۵۱	۲۶۲

بیمار، ۱۸ بیمار ($24/3\%$) به درمان پاسخ ندادند. در ۱۸۸ بیمار ($71/8\%$) نیز مایع آزاد صفاقی مشاهده نشد که ۳۳ بیمار ($17/6\%$) شکست درمان طبی را تجربه کرده بودند. با این حال بین حضور مایع آزاد صفاقی و موفقیت درمان ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0/213$). میانگین B-hCG در بیماران $1308/98 \pm 1634/54$ mlu/ml و میانگین قطر توده نابجا $21/72 \pm 7/1$ میلی‌متر بود (جدول ۲).

در بررسی‌های سونوگرافیک در ۸۴ بیمار ($32/1\%$) کیسه زرده مشاهده شد. از بین بیمارانی که به درمان طبی پاسخ دادند، ۶۴ بیمار ($76/2\%$) کیسه زرده داشته و ۱۴۷ بیمار ($82/6\%$) کیسه زرده نداشتند. با این حال از نظر آماری ارتباط معنی‌داری بین وجود کیسه زرده و پاسخ به درمان وجود نداشت ($p = 0/222$). در بررسی‌های سونوگرافیک در ۷۴ بیمار ($28/2\%$) مایع آزاد در بن بست داگلاس مشاهده شد. از میان این ۷۴

جدول ۲- میانگین β -hCG و میانگین قطر توده نابجا برحسب پاسخ به درمان

نتیجه درمان	میانگین β -hCG اولیه (mlu/ml)	انحراف معیار	میانگین قطر توده نابجا (میلی‌متر)	انحراف معیار
پاسخ به درمان	۱۱۴۸/۱	۱۴۹۴/۶	۲۱/۴۷	۷/۲۸
عدم پاسخ به درمان	۱۹۷۴/۷	۲۰۰۰/۷	۲۲/۷۶	۶/۲۳
سطح معنی داری	۰/۰۰۱		۰/۲۴۶	

بحث

در این مطالعه اکثر بیماران گراوید ۱ و ۲ بودند و میانگین سن بارداری آن‌ها ۶/۷۱ هفته بود. نتایج مطالعه حاضر از نظر میانگین سنی و گراوید با نتایج مطالعات دیگر مطابقت داشت (۱۲، ۲۰، ۲۱). نظر به اینکه در بارداری‌های بیشتر از ۶ هفته احتمال شکست درمان طبی مطرح می‌باشد، محدوده سن بارداری فوق، منطقی می‌باشد. در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۲۹/۱۱ سال بود که مطالعه حاضر از نظر میانگین سنی با مطالعه بالسی و همکاران (۲۰۱۰) و آل یاسین (۲۰۰۶) همخوانی داشت (۷، ۱۵). در مطالعه دهر و همکاران (۲۰۱۱) نیز میانگین سنی بیماران ۳۰ سال بود (۲۰). در مطالعه حاضر ۸۰/۵٪ بیماران با موفقیت تحت درمان با دوزهای متغیر متوتروکسات قرار گرفتند. در مطالعه بالسی و همکاران (۲۰۱۰) میزان موفقیت درمان با دوزهای متعدد متوتروکسات ۷۸/۲٪ و در مطالعه گونگورداک و همکاران (۲۰۱۱) ۸۹/۷٪ بود (۷، ۸). مطالعات دیگر نیز میزان موفقیت درمان طبی EP را ۷۵-۹۵٪ بیان کردند که نتیجه مطالعه حاضر با نتایج مطالعات دیگر همسو بود (۱۶-۱۳). در مطالعه حاضر میانگین β -hCG در بیماران ۱۳۰۸/۹۸ mlu/ml بود و بین میانگین β -hCG و پاسخ به درمان ارتباط معنی‌داری وجود داشت؛ به طوری که در سطوح بالای β -hCG، پاسخ به درمان کمتر بود. سلیمان و همکاران (۲۰۰۶) به این نتیجه رسیدند که در مواردی که β -hCG بالاتر از ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ باشد، احتمال مداخله جراحی و شکست درمان بیشتر است (۲۲). در مطالعه لپسکامپ و همکاران (۲۰۰۵) نیز سطح β -hCG قبل از درمان مهم‌ترین عامل شکست درمان بود (۱۶). در مطالعه ممدوح (۲۰۰۷) سطح β -hCG ۲۰۰۰ mlu/ml پیش‌بینی کننده شکست درمان طبی با متوتروکسات تک دوز بود (۲۳). سطح β -hCG عامل

پیشگویی کننده مهمی در تشخیص بارداری خارج رحمی و پیگیری پاسخ به درمان در بیماران می‌باشد. در این مطالعه میانگین قطر توده نابجا ۲۱/۷۲ میلی‌متر بود. در بررسی‌های سونوگرافی ۶۷/۹٪ کیسه زرده نداشتند و در ۷۱/۸٪ بیماران نیز مایع آزاد مشاهده نشد. در مطالعه حاضر علی‌رغم اینکه بین قطر توده نابجا، وجود کیسه زرده و مایع آزاد داخل صفاقی و میزان موفقیت درمانی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت، اما در بیماران با قطر توده نابجا بزرگ‌تر و حضور کیسه زرده و مایع آزاد شکست درمان بیشتر بود. در مطالعه بیکسبوی و همکاران (۲۰۰۵) نیز هیچ ارتباطی بین سایز توده، مایع آزاد صفاقی و وجود یا عدم وجود کیسه زرده در سونوگرافی با نتایج درمان طبی مشاهده نشد (۲۴). در مطالعه بالسی و همکاران (۲۰۱۰) اندازه توده اولیه پیشگویی کننده موفقیت در درمان با متوتروکسات بود (۷). در مطالعه بهنام‌فر و همکاران (۲۰۰۷) نیز وجود مایع آزاد پریتونئال در سونوگرافی واژینال، از عوامل پیشگویی کننده شکست درمان بود (۶)، اما در مطالعه لپسکامپ و همکاران (۲۰۰۵) حضور مایع آزاد ارتباطی با پیامد درمان با متوتروکسات در EP نداشت (۱۶). عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین قطر توده نابجا، حضور کیسه زرده و مایع آزاد با میزان موفقیت درمان در مطالعه حاضر به دلیل کم بودن حجم نمونه‌ها قابل توجیه می‌باشد. در این مطالعه در بیمارانی که ۴ دوز دریافت کرده بودند، پاسخ به درمان بیشتر (۸۴٪) و نیاز به مداخله کمتر بود. در این مطالعه بین دوز متوتروکسات و پاسخ به درمان ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعات دیگر پس از شکست دوزهای پایین تر متوتروکسات تقریباً اکثر بیماران به دوز چهارم آن پاسخ دادند (۲۵). پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با افزایش حجم نمونه در زمینه شناخت هرچه بیشتر عوامل مؤثر در پاسخ به درمان طبی با متوتروکسات انجام شود.

نتیجه گیری

درمان بارداری لوله‌ای با چند دوز متوتروکسات با نرخ موفقیت ۸۰/۵٪ همراه می‌باشد و ارتباط معنی‌داری بین نرخ موفقیت و تعداد دوزهای درمانی وجود ندارد. همچنین با توجه به اینکه اکثر بیماران گراوید ۱ و ۲ هستند و تمایل به حفظ بارداری در آن‌ها بالاست، این درمان می‌تواند یک انتخاب خوب درمانی بدون نیاز به جراحی باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای احمد جاهداری است و تحت سازمان حمایت‌کننده دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بوده است. بدین وسیله از زحمات تمام همکاران و پرسنل مدارک پزشکی و مرکز تحقیقات توسعه بالینی بیمارستان امام‌رضا (ع) که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

منابع

1. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361(4):379-87.
2. Berek JS, Adashi E, Hillard PA. Ectopic Pregnancy. In: Nonak E, editor. *Berek & Novak's gynaecology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. P. 579.
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24(3):141-3.
4. Avcioglu SN, Altinkaya SO, Kuçuk M, Demircan Sezer S, Yuksel H. Predictors of success of different treatment modalities for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014:423708.
5. Anisodowleh N, Shirzadi N, Rezaei M, Daeichin S. Trends in the treatment and clinical presentations of tubal ectopic pregnancy in Imam Reza Hospital of Kermanshah, Iran (2007-2011). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(95):1-7. (Persian).
6. Behnamfar F, Yazdani SH, Sakhaee M. Efficacy of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy: a clinical trial. *Tehran Univ Med J* 2007; 65(8):35-9.
7. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The efficacy of multiple-dose methotrexate treatment for unruptured tubal ectopic pregnancy and conversion rate to surgery: a study on 294 cases. *Fertil Steril* 2010; 93(7):2415-7.
8. Gungorduk K, Ascioglu O, Yildirim G, Gungorduk OC, Besimoglu B, Ark C. Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(4):330-4.
9. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14(4):309-19.
10. Nankali A, keshavarzi F, Fakheri T, Daeichin S, Shakhodabandeh M, Rezaei M. Study of single dose methotrexate for treatment of tubal pregnancy. *Int J Collaborat Res Int Med Public Health* 2012; 4(5):442-9.
11. Ayaz A, Emam S, Farooq MU. Clinical course of ectopic pregnancy: a single-center experience. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6(1):70-3.
12. Milki AA, Moossazadeh J. Medical treatment of ectopic pregnancy. *West J Med* 1990; 152(4):410.
13. Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(7):889-95.
14. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007; 87(2):250-6.
15. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 85(6):1661-6.
16. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6):1844-7.
17. Mukul LV, Teal SB. Current management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(3):403-19.
18. Damaro MA, Rock JA. Ectopic pregnancy. In: Rock JA, Jones HW, editors. *Telinde's Operative Gynecology*. 9th ed. New York: Lippincott; 2003. P. 507.
19. Butts SF, Gibson E, Sammel MD, Shaunik A, Rudick B, Barnhart K. Race, socioeconomic status, and response to methotrexate treatment of ectopic pregnancy in an urban population. *Fertil Steril* 2010; 94(7):2789-92.
20. Dhar H, Hamdi I, Rathi B. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy: experience at nizwa hospital with literature review. *Oman Med J* 2011; 26(2):94-8.

21. Shabab U, Hashmi HA. Different pattern of presentation of ectopic pregnancy and its management. J Surg Pakistan 2013; 18(1):37-40.
22. Soliman KB, Saleh NM, Omran AA. Safety and efficacy of systemic methotrexate in the treatment of unruptured tubal pregnancy. Saudi Med J 2006; 27(7):1005-10.
23. Eskandar M. Single dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: risk factors for treatment failure. Middle East Fertil Soci 2007; 12:57-62.
24. Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. J Ultrasound Med 2005; 24(5):591-8.
25. Majhi AK, Roy N, Karmakar KS, Banerjee PK. Ectopic pregnancy--an analysis of 180 cases. J Indian Med Assoc 2007; 105(6):308-12.