

## تأثیر متوتروکسات در درمان حاملگی خارج رحمی پاره نشده

دکتر عباس افلاطونیان<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** با وجود تمام پیشرفت های علم پزشکی، حاملگی خارج رحمی هنوز عامل مهمی در مرگ و میر زنان در سنین باروری متسوب می شود. با وجود اینکه تحقیقات زیادی در زمینه درمان طبی حاملگی خارج رحمی انجام شده است، هنوز در اکثر موارد اولین برخورد با این بیماران درمان جی است. بسیاری از بیماران کی خارج رحمی برای اولین بار باردار شده اند و حفظ قدرت باروری این بیماران در آینده بسیار مهم است که معمولاً با روش جراحی خصوصاً به روش سالپنژکتومی این نتیجه حاصل نخواهد شد. بنظر می رسد که هنوز نقش درمان طبی در حاملگی خارج رحمی خصوصاً در کشور ایران نشده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر درمان طبی با متوتروکسات در تعدادی از مبتلایان به حاملگی نابجا

**روش کار:** در یک مطالعه آینده نگر و از نوع کارآزمایی بالینی بدون گروه کنترل، ۲۶ بیمار مبتلا به حاملگی ا در بیمارستان مادنیهر یزد پذیرش و درمان شدند. ۶ بیمار که اندیکاسیون درمان طبی را نداشتند از ابتدا جراحی شدند و ۲۰ بیمار دیگر با در نظر گرفتن شرایط لازم برای درمان طبی متوتروکسات دریافت کردند. به ۲۰ بیمار کاندید درمان طبی، متوتروکسات به میزان ۱ mg/kg روزانه بصورت انفوزیون وریدی و برای جلوگیری از عوارض دارو فولینیک اسید با یک دهم دوز متوتروکسات داده شد و تأثیر دارو به وسیله اندازه گیری سریال  $\beta$ HCG سرم ارزیابی گردید. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شد.

: گین سن بیماران ۲۷/۱۹ سال بود که بیشتر آنها با لکه بینی مراجعه کرده بودند. میانگین مدت زمان ازدواج بیماران ۶/۹ سال بود و بسیاری از آنان (۴۲/۳٪) برای اولین بار، باردار شده بودند. در ۱ بیمار ( / %) نازایی وجود داشت. ۲۶/۹٪ بیماران دارای سابقه سقط بودند و ۵۰٪ سابقه جراحی قبلی در شکم داشتند. ۴ بیمار، برای بار دوم، حاملگی خارج رحمی مبتلا شده بودند و میانگین سن حاملگی هنگام تشخیص ۶/۲ هفته بود. در پایان ۱۵ بیمار ( / %) بابت درمان شدند. از ۵ بیماری که درمان طبی آنها با شکست مواجه شد، ۴ بیمار IU/L HCG > داشتند. از بیماری که امکان پیگیری آنها وجود داشت ۵ بیمار (۶۲/۵٪) پس از یکسال حاملگی نرمال داخل رحمی را تجربه کردند.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد که درمان حاملگی خارج رحمی پاره نشده با متوتروکسات کم خطر و مؤثر می اما میزان موفقیت درمان هنگامیکه سطح سرمی HCG بالای ۱۰۰۰ IU/L باشد، به مقدار قابل توجهی کاهش می یابد.

**واژه های کلیدی:** حاملگی خارج رحمی، درمان طبی، متوتروکسات

سال ۱۹۸۲ برای درمان طبی حاملگی از متوتروکسات که یک آنالوگ اسید فولیک است، استفاده کردند [۱].

عوارض جانبی مهم ناشی از متوتروکسات لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، استئوماتیت، درماتیت و آپلازی مغ استخوان می باشد، که البته در مقادیر پایینی که برای درمان حاملگی نابجا استفاده می شود این عوارض ناچیز است، بخصوص آنکه اگر همراه با فولینیک اسید مصرف شود، عارضه جدی نخواهد داشت. روش استفاده یا بصورت سیستمیک (وریدی، عضلانی و خوراکی) یا بصورت موضعی و تزریقی مستقیم بداخل ساک حاملگی است. محدودیت هایی در استفاده از متوتروکسات وجود دارد از جمله EP<sup>۴</sup> پاره نشده

لنگی پایین، قطر ساک حاملگی کمتر از ۱ /  $\beta$ HCG کمتر از IU/L و کنتراندیکاسیون طبی نظیر درد شدید شکمی، CBC غیر طبیعی و بیماری فعال کبدی و کلیوی وجود نداشته

در نهایت انتخاب روش جراحی یا درمان طبی بستگی به تجربه پزشک، علاقه بیمار و درک او از خطرات و فواید هر دو روش دارد. با توجه به بررسی انجام شده توسط محققین در سال ۱۳ در شهر یزد [۴] چون گرایش اکثر همکاران در درمان خارج رحمی درمان جراحی و از نوع سالپنژکتومی بوده است (حتی در حاملگی بار اول)، به نظر می رسد باور جدی در تاثیر درمان طبی در این مورد هنوز وجود ندارد، بنابراین طی مطالعه حاضر میزان تاثیر درمان طبی با متوتروکسات در ۲۰ مورد حاملگی خارج رحمی پاره نشده بررسی شده است.

### مواد و روش

این مطالعه آینده نگر و از نوع کار آزمایشی بالینی بدون گروه (Uncontrolled Clinical Trial)

حاملگی خارج رحمی یکی از دلایل مهم مرگ و میر در زنان در سنین باروری می باشد. قبل از قرن بیستم حاملگی نابجا یک بیماری کشنده در سراسر جهان محسوب می شد. بطوریکه در پایان قرن نوزدهم میزان مرگ و میر ناشی از آن - درصد بود [۱]. در سال ۱۸۸ اولین جراحی موفق بوسیله روبرت لاوسون<sup>۱</sup> و به روش سالپنژکتومی انجام شد و به این تیب میزان مرگ و میر آن در سال میزان ۱ / - / درصد [۱].

علیرغم همه تمهیدات هنوز حاملگی مرگ و میر مادران است [۲]. امروزه جراحی به طور وسیع و به روشهای متفاوت برای درمان حاملگی نابجا مورد استفاده قرار می گیرد. علاقه بیمار برای حفظ قدرت باروری نقش عمده ای در انتخاب روش جراحی دارد. در بیماران نولی پار یا کسانی که حاملگی آینده برای آنها مهم است، سالپنژوستومی توصیه می شود و سالپنژکتومی ممکن است در بیماران با حاملگی نابجا پس از یک توبکتومی ناموفق یا در بیمارانی که تخریب شدید لوله دارند و کاندید IVF<sup>۲</sup> می باشند و یا کسانی که تمایل به حاملگی در آینده را ندارند، انجام شود. ژکتومی تا حدودی احتمال تکرار حاملگی خارج رحمی را کم می (۹/۹٪ پس از سالپنژکتومی در ۱۴/۸٪ پس از سالپنژوستومی) ولی احتمال حاملگی نرمال داخل رحمی را نیز کاهش می دهد. ( ۴۹٪ پس از سالپنژکتومی در مقابل ۵۳٪ پس از سالپنژوستومی) [۱]. درمان غیر جراحی یا طبی روش دیگری است که در حاملگی نابجا فواید زیادی، از جمله موارد زیر دارد، خطرات جراحی و بیهوشی را ندارد، ارزانتر است، مهارت خاصی برای انجام آن لازم نیست، از صدمات لوله ای پرهیز می شود و دیگر اینکه اکثر بیماران درمان طبی را ب عمل جراحی ترجیح می دهند. برای اولین بار تانکا<sup>۳</sup> و همکاران در

1- Robert Lawson

3- Tanka

2-In Vivo Fertility

4- Ectopic Pregnancy

هیچ یک از بیماران عارضه جدی دارو که درمان را متوقف کند، مشاهده نشد.

اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شد. در پایان با وجود مشکلات در دسترسی به بیماران، تعداد محدودی از آنان (۸ نفر) از نظر میزان باروری بعدی پس از درمان طبی، پیگیری شدند. امید است که با پیگیریهای بعدی از نتایج باروری آینده دیگر بیماران اطلاع حاصل شود که در گزارشهای دیگری ارایه خواهد

ن خارج رحمی لوله ای بود. بیماران بین ۲ تا ۴۰ سال، با میانگین سنی ۱ / سال بودند. اکثراً ( ) در رده سنی ۲۶- سال قرار داشت. ( / ) سال، ( / ) سال و ( / ) ۴۰ سال سن داشتند (جدول ).

( / ) ۷۶٪ خانه دار، ۵ نفر کارمند و یک نفر دانشجو بودند. کمترین مدت زمان ازدواج بیماران یک سال و بیشترین آن ۲۰ سال با میانگین / سال بود. ۱۱ نفر از بیماران ( / ) گراوید اول ( ) گراوید دوم ( ) گراوید سوم و ( / ) گراوید چهارم بودند.

( / ) ۵۷/۷٪ پاریتی صفر، ( / ) ۱۵٪ پاریتی ( / ) ۲۳٪ پاریتی دو و ( / ) ۳٪ پاریتی چهار داشتند.

۱۴ بیمار سابقه نازایی داشتند. از این تعداد، ( / ) ۳۴٪ نازایی اولیه و ۵ نفر نازایی ثانویه داشتند. در ۱۳ بیمار، عامل نازایی مربوط به تخمدان و در یک نفر ل، لوله ای بود.

۱ / بیماران (۷ نفر) دارای سابقه سقط بودند که ۵ بیمار سابقه یک بار سقط و ۲ بیمار سابقه سه بار

می باشد. جامعه مورد مطالعه ۲۶ بیمار زن مبتلا به لمگی خارج رحمی بود طی سال - در بیمارستان مادر شهر یزد بستری و درمان شدند.

روش اخذ اطلاعات به صورت مستقیم و از طریق گرفتن شرح حال و معاینه فیزیکی و همینطور یافته های پاراکلینیکی از جمله اندازه گیری  $\beta$ HCG سرم و انجام سونوگرافی واژینال و ثبت آنها در برگه پرسشنامه انجام شده است.

بیماران با لکه بینی، درد ویا خونریزی واژینال مراجعه کردند و سپس از طریق اندازه گیری غلظت  $\beta$ HCG و انجام سونوگرافی واژینال، تشخیص حاملگی نابجا برای این بیماران مطرح گردید و در موارد مشکوک از لاپاروسکوپی جهت تایید تشخیص استفاده شد. بیماران از نظر سن، مدت ازدواج، گراویدیتی، پاریتی، سابقه نازایی، سقط و حاملگی نا بجای بررسی شدند.

با در نظر گرفتن اندیکاسیون های درمان طبی مانند: پاره نبودن EP (Unruptured)، ساک حاملگی با از

$\beta$ HCG  $< 5000$  IU/L، تمایل به حفظ باروری و نداشتن کنترتا اندیکاسیون طبی نظیر درد شدید شکمی یا اختلال عملکرد کبدی و کلیوی، بیماران تحت درمان طبی با متوتروکسات قرار گرفتند. متوتروکسات با دوز  $1 \text{mg/kg}$  روزانه به صورت انفوزیون داخل وریدی به بیماران داده شد. برای جلوگیری از عوارض جانبی بیماران فولبینیک اسید به میزان یک دهم دوز متوتروکسات به صورت یک روز در میان دریافت کردند. هر دو روز یکبار سطح سرمی  $\beta$ HCG بیماران اندازه گیری شد. اگر غلظت HCG ، می ماند و یا کاهش نشان می داد، درمان متوقف می شد و اگر افزایش می یافت، دوز بعدی دارو به بیمار داده می شد. در طول درمان بیماران از نظر شمارش سلول های خونی و تست های کبدی کنترل می شدند و در

جدول ۱. توزیع فراوانی نوع درمان بر حسب سن بیماران در جامعه مورد بررسی

سن بیماران	تعداد کل	۲۰-۲۵	۲۶-۳۰	۳۱-۳۵	۳۶-۴۰
نوع درمان					
طبی	۱۵	۴(۲۶/۶)	۱۰(۶۶/۷)	۱(۶/۷)	-
جراحی	۶	۲(۳۳/۳)	۲(۳۳/۳)	-	۲(۳۳/۳)
جراحی پس از درمان طبی	۵	۳(۶۰)	-	۲(۴۰)	-
جمع	۲۶	۹(۳۴/۷)	۱۲(۴۶/۱)	۳(۱۱/۵)	۲(۷/۷)

جدول ۲. توزیع فراوانی نوع درمان بر حسب سطح سرمی HCG در جامعه مورد بررسی

سطح سرمی HCG	تعداد درمان	>1۰۰۰	۱۰۰۰
نوع درمان			
طبی	۱۵	۵(۳۳/۳)	۱۰(۶۶/۶)
جراحی	۶	۵(۸۳/۳)	۱(۱۶/۶)
جراحی پس از درمان طبی	۵	۴(۸۰)	۱(۲۰)
جمع	۲۶	۱۴(۵۴/۸)	۱۲(۴۶/۲)

سقط را ذکر کردند. ۵۰٪ بیماران سابقه جراحی قبلی در شکم را داشتند که ( / ) سزارین. (۲۳/۱)٪ به دلایل مختلف مثل آپاندکتومی و کلیه نعل اسبی لاپاروتومی شده بودند. یک نفر سالپنژکتومی و یک نفر سالپنژوستومی شده بودند که هر دو مورد به دلیل EP قبلی در بیمار بوده است. از ۲ بیمار ( / ) بقیه EP قبلی داشتند. ۱۲ نفر از بیماران ( / ) هیچگونه روش جلوگیری از حاملگی نداشتند. سایر بیماران ( / ) روش طبیعی پیشگیری می کردند. ( / ) از کاندوم، ( / ) از IUD استفاده می کردند و ن شده بود. در هنگام مراد بیمار ( / ) ۶ بیمار ( / ) درد و (۳۰/۷)٪ خونریزی واژینال داشتند. از نظر سن حاملگی ۱ بیمار ( / ) در هفته ششم، ۶ بیمار ( / ) ۳- هفته و ۸ بیمار بین ۱۰-۷ هفته قرار داشتند. میانگین سن حاملگی هنگام تشخیص ۶/۲ هفته بود. از ۲۶ بیمار مورد مطالعه، ۶ بیمار ( / ) شرایط درمان طبی را نداشتند و از ابتدا جراح، یک

بیمار سالپنژوستومی و چهار بیمار سالپنژکتومی شدند و یک بیمار که پس از EP شده بود، به دلیل ضایعه تخمدانی همراه سالپنگواووارکتومی شد. ۲۰ بیمار (۷۶/۹)٪ تحت درمان طبی با متوتروکسات قرار گرفتند. از این تعداد، ۲ بیمار ( / ) یک دوز متوتروکسات، ۶ بیمار (۲)٪ دو دوز و ۱ بیمار ( / ) سه دوز متوتروکسات دریافت کردند. یک بیمار مقاوم، پس از دریافت دوزهای اولیه دت یک بیری در غلظت HCG داشت، ۲ دوز متوتروکسات دریافت کرد. از ۲ بیمار که دید درمان طبی ( / ) HCG IU/L > بیمار ( / ) HCG IU/L < داشتند. از ۲ بیماری که درمان طبی برای آنان انجام شد، ۵ بیمار ( / ) در نهایت مورد عمل جراحی قرار گرفتند. سالپنژوستومی شدند، در یک بیمار فقط Milking (دوشیدن لوله ها) انجام شد و یک بیمار دیگر به دلیل جراحی های مکرر قبلی در شکم، داشت که در نتیجه سالپنژکتومی شد. از بیمار که

بیمار (۵/۶٪) نیاز به جراحی مجدد پیدا کردند [۱]. میزان شکست درمان طبی در مقایسه با جراحی در این مطالعه بالاتر بوده است.

از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۱ میلادی در آمریکا، از میان ۱۳۲۷ بیمار که با متوتروکسات درمان شد، ۱۱ بیمار (۸۹٪) با موفقیت درمان شدند [۱].

در یک بررسی در دانشگاه پاریس که در فوریه ۲ میلادی روی ۱۲ زن با EP پاره نشده انجام شد، ۷۰ بیمار متوتروکسات را به روش عضلانی و بیمار با تزریق به داخل هماتوسالپنکس تحت نظر سوگرافی دریافت کردند. میزان موفقیت در ۷۹/۶٪ بود و استفاده موضعی از متوتروکسات شانس موفقیت را به طور قابل توجهی بالا برد [۱]. درصد موفقیت درمان طبی با متوتروکسات در دو مطالعه فوق بیش از تحقیق ر بوده است.

در یک بررسی در سال ۲۰۰۲ در آمریکا استفاده از متوتروکسات خوراکی در بیماران با حاملگی ارزیابی شد و متوتروکسات در دو دوز منقسم به صورت دوساعت یکبار به میزان mg زقرص های استاندارد mg ۲/۵ به بیماران داده شد. ۱ بیمار از بیمار با موفقیت درمان شدند [۹]. در این تحقیق درمان طبی حاملگی نابجا با استفاده از متوتروکسات خوراکی به اندازه استفاده وریدی دارو مؤثر بوده است.

در مطالعه ای که توسط اکل<sup>۱</sup> انجام شده است، از ۵ بیمار با حاملگی mg ۵۰ متوتروکسات وریدی طی ۴۸ ساعت دریافت کردند. ۴ بیمار به درمان پاسخ دادند [۱].

در مطالعه لوپس<sup>۲</sup> و همکاران از بین ۱۱۹ بیمار که با متوتروکسات درمان طبی شدند ۷۰٪ بیماران یک دوز و ۱۱٪ دو دوز دارو گرفتند که میزان موفقیت ٪ گزارش شد [۱].

درمان طبی آنها با شکست مواجه شد تنها یک بیمار  
 IU/L HCG <  
 IU/L βHCG > داشتند (جدول ۱).

از بین ۲۶ بیمار، با توجه به امکانات موجود، ۸ بیمار پیگیری طولانی شدند. ۵ بیمار بین سه ماه تا یک سال بعد از درمان طبی، حاملگی نرمال داخل رحمی داشتند یک بیمار حاملگی نداشت و ۲ بیمار ( ٪) جدا به EP دچار شدند که دو مورد اخیر یکی به دنبال درمان طبی و دیگری به دنبال عمل جراحی بود.

میزان موفقیت درمان طبی حاملگی با به وسیله متوتروکسات، متفاوت و در حدود - : درصد ذکر شده است [۱].

در مطالعه از ۲۶ بیمار مورد بررسی ، بیمار اندیکاسیون درمان طبی را نداشتند. سایر بیماران بر حسب پاسخ به درمان که با اندازه گیری سریال βHCG ارزیابی می شد، یک تا پنج دوز متوتروکسات دریافت کردند، میزان موفقیت درمان ٪ بود از بین ۲۰ بیمار که درمان طبی برای آنها انجام شد، ۵ بیمار مجبور به جراحی پس از آن شدند.

در یک تحقیق انجام شده در شهر یزد در سال ۱۳۷۸، از میان ۷۲ بیمار مبتلا به حاملگی نابجا ۴ مورد (۵/۶٪) درمان طبی شدند که تنها یک مورد با موفقیت همراه بود و سه بیمار دیگر نیاز به جراحی پیدا کردند [۴]. که این با نتایج مطالعه سر همخوانی ندارد. شاید علت آن عدم امکان پیگیری بیمار و نهایتاً تصمیم سریع به انجام عمل جراحی بوده است.

در یک مطالعه گذشته نگر در استرالیا از ۱۰ زن ن خارج رحمی برای آنها مطرح شده بود، در ۷۴ بیمار درمان طبی با متوتروکسات انجام شد ۱ بیمار ( / ٪) شکست مواجه شدند و از ۵۷۳ بیمار که از ابتدا جراحی شدند،

مبتلایان به حاملگی نابجا برای اولین بار باردار شده اند و مسلماً تمایل به حفظ قدرت باروری در آینده را دارند، باید سعی شود در حد امکان، این بیماران به روش طبی درمان شوند. البته شرط لازم و کافی برای درمان طبی قبول همکاری بیمار برای پیگیری او جهت پیشگیری از پارگی احتمالی لوله مبتلا خواهد بود. بنابراین پیشنهاد می شود تغییر نگرش و رفتار همکاران در برخورد با مبتلایان به حاملگی بجا، اولاً در جهت تشخیص زودرس و ثانیاً بکار بردن درمان طبی در اکثر موارد بجای درمان جراحی باشد و درمان جراحی فقط در مواردی که درمان طبی امکان پذیر و یا بیمار قابل پیگیری نباشد، انجام گیرد.

#### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات سرکار خانم فرح روز صادقی نیک پی و سرکار خانم دکتر نسیم طیبی نژاد که در جمع آوری اطلاعات و تهیه مطالب سعی وافر نمودند و همچنین جناب آقای فلاح زاده قدردانی می شود.

1-Helen HK, Janis HF. The Fallopian Tube and Ectopic Pregnancy. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Bar Bieri RL, Dunaif A, editors. *Kistner Gynecology and Woman Health*, 7<sup>th</sup> ed. London: Mosby, 1999: 143-65.

2- Cunnigham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*, 21<sup>st</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 883-910.

3- Damario MA, Rock JA. Ectopic Pregnancy. In: Rock JA, Jones HW, editors. *Telinde's Operative Gynecology*, 9<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott, 2003: 507.

، هاجر. بررسی شیوع حاملگی خارج رحمی و علل احتمالی آن در زنان باردار شهر یزد، پایان نامه دکتری تخصصی، یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی.

از بین ۵ بیماری که درمان طبی آنها منجر به عمل جراح  $HCG > IU/L$  و یک بیمار (  $HCG < IU/L$  ) داشت. در بررسی ه به منظور تعیین عوامل خطر عدم موفقیت درمان با متوتروکسات انجام شد، بین سن زنان و پاریتی با اثر بخشی درمان رابطه ای وجود نداشت ولی  $HCG > IU/L$  و وجود ضربان ، میزان شکست درمان با متوتروکسات را افزایش داد [ ] . غلظه حاضر نیز نشان داد که وجود  $\beta HCG > IU/L$  میزان موفقیت درمان طبی حاملگی خارج رحمی را کاهش می دهد.

با توجه به امکانات در دسترس، ۸ بیمار به مدت یکسال پس از درمان پیگیری شدند و نتیجه اینکه از بیمار پس از درمان طبی ۳ بیمار حاملگی نرمال داخل رحمی داشتند و یک بیمار دوباره به حاملگی نجا مبتلا . از ۴ بیمار پس از جراحی ۲ بیمار حاملگی داخل رحمی، یک بیمار حاملگی نابجای مجدد داشتند و یک بیمار پس از یکسال حامله نشده بود.

در یک مطالعه مشابه در چین در بین ۶۰ بیمار درمان شده با متوتروکسات، میزان وقوع حاملگی داخل رحمی در ۴ بیمار (۷۳٪) و حاملگی نابجای مجدد در ۵ بیمار (۷٪) گزارش شد [ ] .

در مطالعه دبی<sup>۲</sup> و همکاران ۶۷ زن با حاملگی نابجای پاره نشده متوتروکسات عضلانی برای بیش از ۵ روز به میزان  $mg/kg$  / به همراه  $mg$  / متوتروکسات موضعی از طریق لاپاروسکوپی دریافت رده / % درمان موفقیت داشتند و ۴ زن ( / ) پس از آن حاملگی نرمال داخل رحم داشتند [ ] .

در پایان با توجه به تحقیق حاضر و مطالعات مشابه، به نظر می رسد درمان حاملگی خارج رحمی با متوتروکسات روشی مؤثر، کم خطر و کم هزینه میباشد و با در نظر رفتن این نکته که بسیاری از

- 5- Luciano AA, Roy G, Solima E. Ectopic pregnancy from surgical emergency to medical management. *Ann NY Acad Sci.* 2001 Sep; 943: 235-54.
- 6- Pietrzak Z. Ectopic pregnancy. III. Estimation of efficacy of conservative treatment methods. *Ginekol Pol.* 2001 Jan; 72(1): 12-6.
- 7- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing single dose and multidose regimens. *Obstet Gynecol.* 2003 Apr; 101(4): 778-84.
- 8- Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella- Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb; 21(2): 181-5.
- 9- Lipscomb GH, Meyer NL, Flynn DE, Peterson M, Ling FW. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jun; 186(6): 1192-3.
- 10- Ekele BA. Medical treatment of ectopic pregnancy using parental methotrexate. *West Afr J Med.* 2001 Jul-Sep; 20(3): 181-3.
- 11- Lewis-Bliehall C, Rogers RG, Kammerer-Doak DN, Conway SC, Amaya C, Byrn F. Medical vs. surgical treatment of ectopic pregnancy. *J Reprod Med.* 2001 Nov; 46(11): 983-8.
- 12- Bai SW. Failed methotrexate treatment of cervical pregnancy. *J Reprod Med.* 2002 Jun; 47(6): 483-8.
- 13- Li M, Lee JS, Park JH, Kim JY, Jung KA, Kim SK, et al. Analysis of pregnancy rates after treatment with systemic methotrexate. *Zhoughua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001 Sep; 36(9): 534-5.
- 14- Debby A, Golan A, Sadan O, Zakut H, Glezerman M. Fertility outcome following combined methotrexate treatment of unruptured extrauterine pregnancy. *BJOG.* 2000 May; 107(5): 626-30.