

تاثیر متوتروکسات در درمان حاملگی خارج رحمی پاره نشده

دکتر عباس افلاطونیان^۱

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 جنی 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 سالپیٹکومی این نتیجه حاصل نخواهد شد. بنظر می رسد که هنوز نقش درمان طبی در حامی خارج رحمی خصوصاً در کشور ایران نشده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر درمان طبی با متوتروکسات در تعدادی از مبتلیان به حاملگی نابجا.

روش کار: در یک مطالعه آینده نگر و از نوع کارآزمایی بالینی بدون گروه کنترل، ۲۶ بیمار مبتلا به حاملگی در بیمارستان مادربری 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 دریافتگردند. به ۲۰ بیمار کاندید درمان طبی، متوتروکسات به مزان 1 mg/kg ۱ روزانه بصورت انفوژیون وریدی و برای جلوگیری از عوارض دارو فولینیک اسپی با یک دهم دوز متوتروکسات داده شد و تاثیر دارو به وسیله اندازه گیری سریال $\beta\text{-HCG}$ سرم ارزیابی گردید. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شد.

کین سن بیماران $27/19$ سال بود که بیشتر آنها با لکه بینی مراجعه کرده بودند. میانگین مدت زمان ازدواج بیماران $6/9$ سال بود و بسیاری از آنان ($42/3\%$) برای اولین بار، باردار شده بودند. در ۱ بیمار (%) نازلی وجود داشت. $26/9\%$ بیماران دارای سابقه سقط بودند و 50% سابقه جراحی قبلی در شکم داشتند. ۴ بیمار، برای بار دوم، حاملگی خارج رحمی مبتلا شده بودند و میانگین سن حاملگی هنگام تشخیص $6/2$ هفته بود. در پایان 15 بیمار (%) بلت درمان شدند. از ۵ بیماری که درمان طبی آنها با شکست مواجه شد، ۴ بیمار $\text{HCG IU/L} > 1000$ داشتند. از ۵ بیماری که امکان پیگیری آنها وجود داشت ۵ بیمار ($62/5\%$) 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 و فقیت درمان هنگامیکه سطح سرمی HCG IU/L بالای 1000 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 مم 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 تزریق مستقیم بداخل ساک حاملگی است. محدودیت هایی در استفاده از متوتروکسات وجود دارد از جمله EP^۱ پاره نشده / ملگی پایین، قطر ساک حاملگی کمتر از / IU/L βHCG کمتر از و CBC کنترالندیکاسیون طبی نظیر درد شدید شکمی، غیر طبیعی و بیماری فعل 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 بزد [۲] 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 آزمایی بالینی (Uncontrolled Clinical Trial) بدون گروه

حاملگی خارج رحمی یکی از دلایل مهم مرگ و میر در زنان در سنین باروری می باشد. قبل از قرن بیست 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 [۳]. در سال ۱۸۸۱ اولین جراحی موفق بوسیله روبرت لاوسون^۱ و به روش سالپنژکتومی انجام شد و به این قیب میزان مرگ و میر آن در سال میزان / درصد [۴].

علیرغم همه تمهیدات هنوز حاملگی مرگ و میر مادران است [۵]. 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 با کسانیکه حاملگی آینده برای آنها ممکن است در بیماران با حاملگی نابجا سالپنژکتومی ممکن است در بیماران با حاملگی نابجا پس از یک توبکتومی ناموفق یا در بیمارانی که تخریب شدید لوله دارند و کاندید IVF^۲ می باشند و یا کسانیکه تمایل به حاملگی در آینده را ندارند، انجام شود. رُکتومی تا حدودی احتمال تکرار حاملگی خارج رحمی را کم می (۹/۹٪ پس از سالپنژکتومی در ۱۴/۸٪ پس از سالپنژکتومی) ولی احتمال حاملگی نرمال داخل رحمی را نیز کاهش می دهد. (۴/۶٪ پس از سالپنژکتومی در مقابل ۵/۳٪ پس از سالپنژکتومی) [۶]. 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 نرجیح می دهند. برای اولین بار تانکا^۳ و همکاران در

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

اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری مجدور 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 دیگر ارایه خواهد .

ن خارج رحمی لوله ای بود.

بیماران بین ۲ تا ۴۰ سال، با میانگین سنی / سال بودند. اکثرآ (٪) در رده سنی -۲۶ سال قرار داشت. (%) / (%) .

۴ سال سن داشتند (جدول).

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

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

/٪ بیماران (٪) 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 لگی خارج رحمی بود طی سال - در بیمارستان مادر شهر یزد بستری و درمان شد.

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

بیماران با لکه بینی، درد و یا خونریزی واژینال مراجعه کردند و سپس از طریق اندازه گیری غلظت β HCG و انجام سونوگرافی واژینال، تشخیص حاملگی نابجا برای این بیماران مطرح گردید و در موارد مشکوک از لایاروسکوپی 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

β HCG 5000IU/L <, تمایل به حفظ باروری و نداشتن کنترا اندیکاسیون طبی نظیر درد شدید شکمی یا اختلال عملکرد کبدی و کلیوی، بیماران تحت درمان طبی با متوتروکسات قرار گرفتند. متوتروکسات با دوز 1mg/kg روزانه به صورت انفузیون داخل وریدی به بیماران داده شد. برای جلوگیری از عوارض جانبی بیماران فولینیک اسید به میزان یک دهم دوز متوتروکسات به صورت یک روز در میان دریافت گردند. هر دو روز یکبار سطح سرمی β 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	نوع درمان	تعداد کل	۲۶-۳۰	۳۱-۳۵	۲۶-۳۰	۲۰-۲۵
-	طی	۱۵	۱(٪/۶/۷)	۱۰(٪/۶۶/۷)	۴(٪/۲۶/۶)	-
۲(٪/۳۳/۳)	جراحی	۶	-	۲(٪/۳۳/۳)	۲(٪/۲۳/۳)	-
-	جراحی پس از درمان طی	۵	۲(٪/۴۰)	-	۳(٪/۶۰)	-
۲(٪/۷/۷)	جمع	۲۶	۳(٪/۱۱/۵)	۱۲(٪/۴۶/۱)	۹(٪/۳۴/۷)	-

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

سطح سرمی HCG	نوع درمان	تعداد درمان	>۱۰۰۰	۱۰۰۰
طی	۱۵	۵(٪/۳۳/۳)	۵(٪/۶۶/۶)	۱۰(٪/۶۶/۶)
جراحی	۶	۵(٪/۸۳/۳)	۵(٪/۱۶/۶)	-
جراحی پس از درمان طی	۵	۴(٪/۸۰)	۱(٪/۲۰)	-
جمع	۲۶	۱۴(٪/۵۳/۸)	۱۲(٪/۴۶/۲)	-

بیمار سالپنزوستومی و چهار بیمار سالپنژکتومی شدند و یک بیمار که پس از EP شده بود، به دلیل ضایعه تخدمانی همراه سالپنگو اووارکتومی شد. ۲۰ بیمار (٪/۷۶/۹) تحت درمان طبی با متوترکسات قرار گرفتند. از این تعداد، ۲ بیمار (٪) یک دوز متوترکسات، ۶ بیمار (٪/۰.۲) دو دوز و ۱ بیمار (٪) سه دوز متوترکسات دریافت کردند. یک بیمار مقاوم، پس از دریافت دوزهای اولیه دت یک بیری در غلظت HCG داشت. ۲ دوز متوترکسات دریافت کرد. از ۲ بیمار کاد بید درمان طبیار (٪) HCG IU/L < ر ۱ بیمار (٪) HCG IU/L < داشتند. از ۲ بیماری که درمان طبی برای آنان انجام شد، ۵ بیمار (٪) در نهایت مورد عمل جراحی قرار گرفتند. بار Milking سالپنزوستومی شدند. در یک بیمار فقط (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

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 اسی لایاروتومی شده بودند. یک نفر سالپنژکتومی و یک نفر سالپنزوستومی 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 مراجع بیمار (٪) ۶ بیمار (٪/۳۰/۷) خونریزی واژینال داشتند. از نظر سن حاملگی ۱ بیمار (٪/۴) در هفته ششم، ۶ بیمار (٪) ۳- هفته و ۸ بیمار بین ۷-۱۰ 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 جراده، یک

بیمار (۰/۵٪) نیاز به جراحی مجدد پیدا کردند [۱]. میزان شکست درمان طبی در مقایسه با جراحی در این مطالعه بالاتر بوده است.

از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۰ میلادی در آمریکا، از میان ۱۳۲۷ بیمار که با متوتروکسات درمان شد، ۱۱ بیمار (۰/۸۹٪) با موفقیت درمان شدند [۲]. در یک بررسی در دانشگاه پاریس که در فوریه ۲ میلادی روی ۱۲ زن با EP پاره نشده انجام شد، ۷ بیمار متوتروکسات را به روش عضلانی و بیمار با تزریق به داخل هماتوسالپینکس تحت نظر سوگرافی دریافت کردند. میزان موفقیت در ۷۹/۶٪ بود و استفاده موضوعی از متوتروکسات شانس موفقیت را به طور قابل توجیه بالا برد [۳]. درصد موفقیت درمان طبی با متوتروکسات در دو مطالعه فوق بیش از تحقیق ر ربووده 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 دو ساعت یکبار به میزان mg زقرص های استاندارد ۲/۵ به بیماران داده شد. ۱ بیمار از بیمار با موفقیت درمان شدند [۴]. در این تحقیق درمان طبی حاملگی ناجا با استفاده از متوتروکسات خوراکی به اندازه استفاده وریدی دارو مؤثر بوده است.

در مطالعه ای که توسط اکل^۱ انجام شده است، از ۵ بیمار با حاملگی ۵۰ mg متوتروکسات وریدی طی ۴۸ ساعت دریافت کردند. ۴ بیمار به درمان پاسخ دادند [۵]. در مطالعه لویس^۲ 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 ۵٪ گزارش شد [۶].

درمان طبی آنها با شکست مواجه شدتهای یک بیمار بیمار HCG < IU/L و β HCG IU/L 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 (۷٪) 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 [۷].

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 β HCG ارزیابی می شد، یک تا پنج دوز متotropicat 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 ناجا ۴ مورد (۵/۶٪) درمان طبی شدند که تنها یک مورد با موفقیت همراه بود و سه بیمار دیگر نیاز به جراحی پیدا کردند [۸]. 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 ۶ زن، خارج رحمی برای آنها مطرح شده بود، در ۷۴ بیمار درمان طبی با متوتروکسات انجام شد ۱ بیمار (۱/۷٪) نکست مواجه شدند و از ۵۷۳ بیمار که از ابتدا جراحی شدند،

مبلييان به حاملگي نابجا برای اولين بار باردار شده اند و مسلماً تمایل به حفظ قدرت باروری در آينده را دارند. باید سعی شود در حد امکان، این بيماران به روش طبي درمان شوند. البته شرط لازم و کافي برای درمان طبي قبول همكاری بيمار برای پيگيري او جهت پيگيري از پارگي احتمالي لوله مبتلا خواهد بود. بنابراین پيشنهاد می شود تغيير نگرش و رفتار همكاران در برخورد با مبتليان به حاملگي بجا، اولا در جهت تشخيص زودرس و ثانيا بكار بردن درمان طبي در اكتر موارد بجای درمان جراحی باشد و درمان جراحی فقط در مواردي که درمان طبي امكان پذير و يا بيمار قابل پيگيري نباشد، انجام گيرد.

تشکر و قدردانی

بدينوسيله از خدمات سرکار خانم فرح روز صادقی نيك پي و سرکار خانم دكتر نسيم طبيب نزاد که در جمع آوري اطلاعات و تهييه مطالب سعى وافر نمودند و همچنین جناب آقاي فلاج 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, 7th ed. London: Mosby, 1999: 143-65.
- 2- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics, 21st 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, 9th 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 بين ۵ بيماري که درمان طبي آنها منجر به عمل جراد سار IU/L > و يک بيمار (%) HCG IU/L < داشت. در بررسی ه به منظور تعیین عوامل خطر عدم موفقیت درمان با متواتروکسات انجام شد، بين سن زنان و پاریتي با اثر بخشی درمان رابطه اي وجود نداشت ولی HCG IU/L > وجود ضربان . میزان شکست درمان با متواتروکسات را افزایش داد []. طالعه حاضر نیز نشان داد که وجود β HCG IU/L > میزان موفقیت درمان طبي حاملگی خارج رحمی را کاهش می دهد. با توجه به امکانات در دسترس، ۸ بيمار به مدت يکسال پس از درمان پيگيري شدند و نتيجه اينکه از بيمار پس از درمان طبي ۳ بيمار حاملگي نرمال داخل رحمي داشتند و يک بيمار دوباره به حاملگي نجا مبتلا . از ۴ بيمار پس از جراحی ۲ بيمار حاملگي داخل رحمي، يک بيمار حاملگي نابجای مجدد داشتند و يک بيمار پس از يکسال حامله نشده بود.

در يک مطالعه مشابه در چين در بين ۶۰ بيمار درمان شده با متواتروکسات، میزان وقوع حاملگي داخل رحمي در ۴ بيمار (۷۳٪) و حاملگي نابجای مجدد در ۵ بيمار (٪ گزارش شد []. در مطالعه دبی ^۲ و همكاران ۶۷ زن با حاملگي نابجای پاره نشده متواتروکسات عضلانی برای بيس از ۵ روز به میزان mg/kg / به همراه mg/kg / متواتروکسات موضعی از طريق لپاروسکوپی درياافت سرده / درمان موفقی داشتند و ۴ زن (۱٪) پس از آن حاملگي نرمال داخل رحم داشتند [].

در پایان با توجه به تحقیق حاضر و مطالعات مشابه، به نظر می رسد درمان حاملگي خارج رحمي با متواتروکسات روشي مؤثر، کم خطر و کم هزنه میباشد و با در نظر رفتن اين 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-analyses 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.