

مقایسه ی تاثیر دوز واحد و چندگانه متوتروکسات در درمان حاملگی نابجا، روی بروز

انسداد لوله های رحمی

طراوت فاخری¹، نازنین فرشچیان²، منصور رضایی³، سیده مژگان سیدزاده⁴

1. دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

2. دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

3. دانشیار، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

4. دستیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. (مؤلف مسوول)، تلفن ثابت: 34239890-

Sm.seyedzadeh@kums.ac.ir.083

چکیده

زمینه و هدف: حاملگی نابجا هنوز یکی از عوامل شایع مرگ زنان در سن باروری است. یکی از درمان های این بیماری استفاده از متوتروکسات است که به صورت تک دوز یا در دوزهای متعدد (مولتیپل دوز) تزریق می گردد. هدف از این مطالعه مقایسه ی اثر دوز واحد و دوز متعدد متوتروکسات تجویز شده در درمان حاملگی نابجا، بر بروز انسداد لوله های رحمی است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مداخله ای است و 80 بیمار با تشخیص حاملگی نابجا تحت درمان با متوتروکسات به روش تک دوز یا مولتیپل دوز (دوزهای متعدد) قرار گرفتند. پس از طی حداقل 3 ماه از بستری و درمان آنها، جهت واریسی مجدد اطلاعات و بررسی وضعیت لوله های رحمی با هیستروسالپنگوگرافی مراجعه کردند. داده ها با استفاده از آزمون های آماری و نرم افزار SPSS ویرایش 19 تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: فراوانی لوله رحمی مسدود در همان سمت حاملگی نابجا در گروه درمانی متوتروکسات دوز متعدد 12 نفر (30 درصد) و گروه درمانی متوتروکسات تک دوز 3 نفر (7/5 درصد) بود. همچنین، 33 نفر (82/5 درصد) در گروه درمانی متوتروکسات تک دوز و 18 نفر (45 درصد) در گروه درمانی دوز متعدد متوتروکسات هر دو سمت لوله رحمی آنها مسدود نبود. بین فراوانی انسدادهای لوله رحمی زنان با حاملگی نابجا در دو گروه درمانی متوتروکسات تفاوت معناداری وجود داشت ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه به نظر می رسد، میزان بروز انسداد لوله رحمی در زنان با حاملگی نابجا که مصرف کننده متوتروکسات تک دوز هستند، در مقایسه با مصرف کنندگان دوز متعدد متوتروکسات به طور معناداری کمتر است.

واژه های کلیدی: حاملگی خارج رحمی، انسداد لوله رحمی، متوتروکسات تک دوز، دوز متعدد متوتروکسات.

وصول مقاله: 94/2/8 اصلاحیه نهایی: 94/8/16 پذیرش: 94/9/2

مقدمه

تواند علاوه بر جلوگیری از رشد جنین، از ترمیم قسمت آسیب دیده ی لوله نیز جلوگیری نماید (7 و 2). با این وجود اثرات این دارو در درمان انسداد لوله های رحمی در بارداری نابجا هنوز هم مورد بحث می باشد. در برخی از مطالعات متوتروکسات تک دوز را با دوزهای مختلف (دو دوز، دوز متعدد) متوتروکسات بر اساس پیامدهای درمانی متفاوت مقایسه نمودند و در برخی متوتروکسات تک دوز را با روش های دیگر مانند روش جراحی مقایسه نمودند. می توان گفت در اکثر این مطالعات نتایجی که به دست آوردند تاکید بر عدم استفاده از متوتروکسات تک دوز نشده است و میزان های موفقیت درمانی با متوتروکسات تک دوز با توجه به مقایسه با دوزهای مختلف متوتروکسات یا روشهای دیگر درمانی در درمان انسداد لوله های رحمی در حاملگی نابجا متفاوت هستند (17-8). تنها یک مطالعه توسط Guven و همکاران، متوتروکسات تک دوز و مولتیپل دوز را در درمان انسداد لوله های رحمی در حاملگی نابجا مقایسه نموده است (2) و هیچ مطالعه ای دیگر در این باره خصوصاً در ایران انجام نگرفته است.

با توجه به کلیه نکات فوق می توان اینگونه برداشت کرد که احتمالاً روش تجویز این دارو بر میزان بروز تنگی و توانایی باروری موثر باشد و با توجه به اینکه اکثر بیماران در سن باروری می باشند و حفظ قدرت باروری بسیار مهم است و انتخاب نوع درمان با حداقل عوارض طولانی مدت، مد نظر می باشد و نیز با توجه به اینکه در این زمینه مطالعات کافی وجود ندارد و اغلب مطالعات انجام شده و متا آنالیزهای موجود به بررسی و مقایسه تاثیر متوتروکسات تک دوز و مولتیپل

حاملگی نابجا، جایگزینی تخمک بارور در خارج از جسم رحم است و همچنان از عوامل مهم مرگ های مرتبط با حاملگی در سه ماهه ی اول محسوب می شود (1). حاملگی نابجا در سه دهه گذشته بطور مداوم در حال افزایش بوده است، براساس آمار، موارد بستری حاملگی نابجا در بیمارستانهای آمریکا از 5/4 در هر 1000 حاملگی در سال 1970 به 8/16 در هر 1000 حاملگی در سال 1989 رسیده است. در سال 1992 مراکز پیشگیری و کنترل بیماری براساس موارد بستری در بیمارستانها (گزارش اداره آمار ملی ترخیص بیمارستانی) و درمان بیماران سرپایی (گزارش اداره آمار ملی مراقبتهای پزشکی سرپایی بیمارستانی) حاملگیهای نابجا را 7/19 در هر 1000 حاملگی تخمین زدند (3-1). لوله های فالوپ، شایعترین محل حاملگی نابجاست. یکی از عوارض حاملگی نابجا تنگی لوله های رحمی است (1). تشخیص سریعتر شانس انتخاب روشهای درمانی کانزرواتو را بیشتر می کند که آسیب کمتری نیز به عملکرد لوله ها وارد می کنند (2 و 1). در مواردی که پارگی لوله یا عارضه ی دیگری که مداخله جراحی در آن ضروری باشد، رخ نداده است، استفاده از متوتروکسات درمان کانزرواتو معمول خواهد بود (6 و 4 و 2 و 1). در برخی از مطالعات اینگونه عنوان شده که احتمالاً ارتباطی میان نوع تجویز متوتروکسات و تنگی لوله ها وجود دارد، چراکه برخی مطالعات تفاوت میزان بروز تنگی لوله را میان دو روش معمول تجویز متوتروکسات (تک دوز و مالتیپل دوز) را نشان داده اند (2). توجیه این اتفاق می تواند این باشد که چون متوتروکسات تکثیر سلولی را مهار می کند، می

دوز بر بروز انسداد لوله ای نپرداخته اند، این مطالعه به منظور بررسی و مقایسه ی اثر دوز واحد و دوزهای متعدد متوتروکسات تجویز شده در درمان حاملگی نابجا، بر عملکرد لوله های رحمی جهت دستیابی به درمانی موثر با حداقل عوارض طولانی مدت صورت گرفت.

روش بررسی

این مطالعه مداخله ای در سال 1392 و 1393 بر روی 80 زن بیمار که با تشخیص حاملگی نابجا در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه تحت درمان طبی قرار گرفتند، انجام شد. این مطالعه پس از تصویب در شورای پژوهشی و تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، از اول تیرماه 1392 تا اول دی ماه 1393 به مدت 18 ماه انجام شد. حجم نمونه با اطمینان 95 درصد و توان آزمون 80 درصد و با فرض در صد موفقیت درمان انسداد لوله های رحمی در 2 گروه به ترتیب 83/9 و 56/7 درصد، حداقل 40 نفر در هر گروه و در مجموع 80 نفر بود (2). ابتدا از دفاتر پذیرش بخش زنان، موارد حاملگی خارج رحمی بستری شده که تحت جراحی قرار نگرفتند، شناسایی شدند و سپس پرونده آنها از بایگانی بیمارستان اخذ و بررسی گردید و اطلاعات مورد نیاز با مصاحبه با بیمار و پرونده وی اخذ گردید. کرایتریای سونوگرافی برای تایید تشخیص حاملگی نابجا شامل گزارش یکی از موارد زیر بود: 1- توده هتروژن (blob sign) که به تخمدان متصل یا از جدا باشد. 2- یک توده با یک حلقه هایپراکو در اطراف ساک حاملگی (bagel sign) 3- ساک حاملگی با قطب جنینی دارای ضربان

قلب. این کرایتریایها به همراه سطح خونی HCG تشخیص حاملگی اکتوپیک را مسجل کردند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: عدم نیاز به درمان جراحی که با توجه به پایدار بودن همودینامیک بیمار و سائز توده کمتر از 3/5 سانتی متر مشخص گردید و عدم وجود کنترانندیکاسیون های طبی، پاسخ به درمان و بهبودی. در مورد بیماران تازه بستری در مواردی که تشخیص حاملگی نابجا توسط سونوگرافی و سطح HCG مسجل شده و بیمار اندیکاسیون جراحی و نیز کنترانندیکاسیون درمان با متوتروکسات را نداشته باشد، وارد مطالعه شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: وجود اختلال همودینامیک در بالین بیمار، سائز توده بزرگتر از 3/5 سانتی متر، سابقه جراحی قبلی لوله رحمی، فاصله ی میان سن حاملگی سونوگرافیک و LMP آنان بالا باشد، حساسیت به متوتروکسات، سابقه دیسکرازی خونی و بیماری های کبدی یا کلیوی یا بروز این موارد به دنبال درمان با متوتروکسات که در آزمایشات سریالی که از بیمار و قبل از تریق هر دوز متوتروکسات به عمل می آمد مشخص گردید.

بیماران به صورت تصادفی و با نسبت یک به یک در دو گروه درمانی متوتروکسات تک دوز و متوتروکسات مولتیپل دوز قرار گرفتند. رژیم تک دوز به صورت 50 میلی گرم به ازای هر مترمربع بدن بیمار (براساس نئوموگرام) تجویز شد و رژیم مولتیپل دوز 1 میلی گرم بر کیلوگرم متوتروکسات در روزهای 1 و 3 و 5 و 7 بستری، تجویز شد. بعد از گذشت حداقل 3 ماه از تجویز متوتروکسات به صورت تک دوز یا مولتیپل دوز، با بیماران تماس گرفته شد و اثرات تجویز متوتروکسات بر انسداد لوله های رحمی بررسی شد. پس از هماهنگی با واحد رادیولوژی بیمارستان امام

یافته ها

ویژگیهای توصیفی؛ سن، سن حاملگی، گراویدیتی، پاریتی، اندازه توده و وجود مایع در کلدوساک زنان با حاملگی نابجا و سمت حاملگی نابجا به تفکیک گروه درمانی در جدول 1 خلاصه شده است. بطوریکه، بین سن، سن حاملگی، گراویدیتی، پاریتی و سمت حاملگی نابجا در دو گروه درمانی متوتروکسات زنان با حاملگی نابجا تفاوت معناداری وجود نداشت ($P > 0/05$). بین اندازه توده، وجود مایع در کلدوساک و سطح خونی HCG در دو گروه درمانی متوتروکسات زنان با حاملگی نابجا تفاوت معناداری وجود دارد ($P < 0/05$). سمت مسدود لوله رحمی در 6 نفر (7/5 درصد) سمت مقابل، 15 نفر (18/8 درصد) همان سمت و در 8 نفر (10 درصد) هر دو سمت مسدود بود. 51 نفر (63/7 درصد) بدون سمت مسدود بود.

مقادیر فراوانی و مقایسه سمت انسداد لوله رحمی زنان با حاملگی نابجا در دو گروه درمانی متوتروکسات در جدول 2 خلاصه شده است. به طوریکه، فراوانی لوله رحمی مسدود در همان سمت حاملگی نابجا در گروه درمانی متوتروکسات دوز متعدد بیش از گروه درمانی متوتروکسات تک دوز بود. بین فراوانی انسدادهای لوله رحمی زنان با حاملگی نابجا در دو گروه درمانی متوتروکسات تفاوت معناداری وجود داشت ($P < 0/05$).

رضا و پس از معاینه واژینال بیمار (در صورت رضایت بیمار) و اطمینان از عدم وجود عفونتهای ژنیتالیا شامل واژینیت و سرویسیت و غیره و در صورت وجود این عفونتها پس از درمان و نیز پس از اطمینان از عدم حساسیت بیمار به ماده حاجب مورد استفاده در هیستروسالپینگوگرافی پس از توضیح کامل به بیمار در خصوص مزایای هیستروسالپینگوگرافی و تشخیص انسداد لوله ای با این روش از بیماران هیستروسالپینگوگرافی به عمل آمد. نتیجه درمان بطور روتین، با سونوگرافی ترانس واژینال و اندازه گیری سطح سرمی HCG مورد ارزیابی قرار گرفت.

یکی از مشکلات این مطالعه انجام سونوگرافی اولیه توسط افراد متعدد بود. با توجه به اینکه در این بیماران سونوگرافی های متعدد انجام شد، با بازنگری کامل نتایج سونوگرافی آنها، سونوگرافی هایی که احتمال خطای بالایی داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. همه بیماران مربوط به مراجعه کنندگان یک مرکز واحد بودند و با توجه به اطلاعات کسب شده از آزمایشگاه، متد انجام آزمایشات و ابزار مربوطه ثابت بودند.

از نرم افزار SPSS نسخه 19 برای پردازش و تحلیل داده ها استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای اسمی از آزمون مجذور کای و برای متغیرهای کمی از آزمون t مستقل و آزمون ناپارامتری U من ویتنی استفاده شد. سطح معناداری برابر 0/05 در نظر گرفته شد.

جدول 1- ویژگیهای توصیفی سن، سن حاملگی، گراویدیتی، پاریتی، اندازه توده، وجود مایع در کلدوساک و سمت حاملگی نابجا در دو گروه درمانی زنان با حاملگی نابجا

P_value	کل	گروه درمانی متوتروکسات		ویژگی
		دوز متعدد	تک دوز	
				سن (سال)
0/56	28/93± 5/35	28/58±5/23	29/28±5/51	انحراف معیار± میانگین
				سن حاملگی (هفته)
0/39	5/84±1/5	5/8±1/56	5/89±1/29	انحراف معیار± میانگین
				گراویدیتی
0/272	2/05±1/01	1/88±0/79	2/23±1/2	انحراف معیار± میانگین
				پاریتی
0/104	0/6±0/79	0/63±0/77	0/9±0/81	انحراف معیار± میانگین
				اندازه توده (سانتیمتر)
	38 (47/5%)	14 (35%)	24 (60%)	1-2
0/007	25 (31/3%)	12 (30%)	13 (32/5%)	2-3
	17 (21/2%)	14 (35%)	3 (7/5%)	بیش از 3
				مایع در کلدوساک
	27 (33/8%)	19 (47/5%)	8 (20%)	دارد
0/009	53 (66/2%)	21 (52/5%)	32 (80%)	ندارد
				سطح خونی HCG (mIU/ml)
<0/001	648/32± 928/42	1038/25±1201/32	330/4±214/27	انحراف معیار± میانگین
				سمت حاملگی نابجا
	43 (53/7%)	23 (57/5%)	20 (50%)	راست
0/654	37 (46/3%)	17 (42/5%)	20 (50%)	چپ

جدول 2- مقادیر فراوانی و مقایسه سمت انسداد لوله رحمی زنان با حاملگی نابجا در دو گروه درمانی متوتروکسات

P_Value	کل	گروه درمانی متوتروکسات		ویژگی
		دوز متعدد	تک دوز	
				سمت مسدود لوله رحمی
	6 (7/5%)	5 (12/5%)	1 (2/5%)	سمت مقابل مسدود
0/004	15 (18/8%)	12 (30%)	3 (7/5%)	همان سمت مسدود
	51 (63/7%)	18 (45%)	33 (82/5%)	بدون سمت مسدود
	8 (10%)	5 (12/5%)	3 (7/5%)	هر دو سمت مسدود

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد؛ بین سن، سن حاملگی، گراویدیتی، پاریتی و سمت حاملگی نابجا در دو گروه درمانی متوتروکسات زنان با حاملگی نابجا تفاوت معناداری وجود نداشت. بنابراین سن، سن حاملگی، گراویدیتی،

دوز و ترکیب مصرفی متوتروکسات باشد. در مطالعات Elito Junior و همکاران که در سالهای 2005 و 2006 در برزیل منتشر کردند با بررسی هیستروسالپینگوگرافی 115 بیمار، 30 نفر با متوتروکسات تک دوز ($50\text{mg}/\text{m}^2$)، 50 نفر تحت پیگیری مدیریت انتظار و 35 نفر تحت سالپینگوستومی درمان شدند، به این نتیجه رسیدند که شانس باز بودن لوله رحمی پس از درمان متوتروکسات تک دوز و پس از مدیریت انتظار به ترتیب برابر 84 و 78 درصد بود، ولی تفاوت آنها معنادار نبود. همچنین بر اساس نتایج رگرسیونی پی بردند که انسداد لوله رحمی همان سمت حاملگی نابجا با سطح beta-hCG ارتباط دارد (21 و 7 و 6)، که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. Guven و همکاران در سال 2007 در ترکیه نتایجی مشابه مطالعه ما به دست آورده اند. آنها 31 بیمار تحت درمان متوتروکسات تک دوز ($50\text{mg}/\text{m}^2$ میلی گرم) و 30 بیمار تحت درمان دوز متعدد متوتروکسات (دوز 1 میلی گرم بر کیلوگرم در روزهای 1 و 3 و 5 و 7 بستری) را بررسی کردند. بطوریکه در گروه درمانی متوتروکسات تک دوز 26 نفر (83/9 درصد) و گروه درمانی دوز متعدد متوتروکسات 17 نفر (56/7 درصد) هر دو سمت لوله رحمی آنها باز بود و بطور معناداری با هم متفاوت بودند و براساس نتایج رگرسیونی تنها متغیر؛ نوع رژیم متوتروکسات پیش بینی کننده انسداد لوله رحمی همان سمت حاملگی نابجا بود. درمان با دوز متعدد متوتروکسات اثر منفی بیشتری بر باز بودن لوله رحمی نسبت به متوتروکسات تک دوز داشت (2). در مطالعه Abdelhamed و همکاران در سال 2012 در مصر، در نتایجی همخوان با مطالعه ما، 72 زن با حاملگی نابجا را بررسی نمودند که 30 نفر تحت درمان سیتیمیک متوتروکسات تک دوز ($50\text{mg}/\text{m}^2$ میلی گرم) و 40 نفر تحت درمان جراحی قرار گرفتند. براساس هیستروسالپینگوگرافی انجام شده در گروه درمانی متوتروکسات تک دوز 83/3 درصد لوله رحمی همان سمت حاملگی نابجا باز بود، 93/3 درصد لوله رحمی سمت مقابل

باریتی و سمت حاملگی نابجا به عنوان متغیر مخدوشگر شناخته نمی شوند و در دو گروه همسان شده اند. اما اندازه توده و سطح خونی HCG در گروه رژیم تجویزی دوز متعدد متوتروکسات بیش از گروه رژیم تجویزی متوتروکسات تک دوز بود. البته این عدم همسانی به دلیل روش مرسوم (تجویز دوز متعدد متوتروکسات در زنان با اندازه توده بزرگ و سطح خون HCG بالا) در این مرکز می باشد. مهمترین نتیجه این مطالعه عبارت است از اینکه، شانس باز بودن هر دو سمت لوله رحمی پس از درمان متوتروکسات تک دوز برابر 82/5 درصد و شانس باز بودن هر دو سمت لوله رحمی پس از درمان دوز متعدد متوتروکسات 45 درصد بود. بنابراین، میزان انسداد لوله های رحمی در دو گروه درمانی متوتروکسات تک دوز و دوز متعدد متوتروکسات به طور معناداری با هم متفاوت بودند. Pansky M و همکاران در سال 1989 مشابه نتایج مطالعه ما براساس هیستروسالپینگوگرافی شانس باز بودن لوله های هر دو سمت در زنان با حاملگی نابجا تحت درمان تزریق موضعی متوتروکسات برابر 85 درصد گزارش کردند و تزریق موضعی متوتروکسات در حاملگی نابجا را به نسبت جراحی کارا و ایمن دانستند (18). در مطالعه Stovall TG و همکاران در سال 1991 با بررسی 100 زن با حاملگی نابجا تحت درمان متوتروکسات و سیترووروم به نتیجه ای همسو با مطالعه ما دست یافتند که بر اساس هیستروسالپینگوگرافی انجام شده برای 58 بیمار مشخص شد، شانس باز بودن لوله رحمی سمت درگیر برابر 84/5 درصد بود (19). Debby A و همکاران در سال 2000 با بررسی 67 زن با حاملگی نابجا و درمان با متوتروکسات سیتیمیک ($0/5\text{mg}/\text{kg}$) متوتروکسات برای بیش از 5 روز) در ترکیب با $12/5$ میلی گرم متوتروکسات موضعی بر اساس لاپاراسکوپی، متوجه شدند که در 39 نفر از 40 زن (97/5) که تحت پیگیری هیستروسالپینگوگرافی قرار گرفتند، باز بودن لوله رحمی مشاهده شد (20). بالا بودن شانس باز بودن لوله رحمی در این مطالعه نسبت به مطالعه ما می تواند به دلیل متفاوت بودن

آینده با در نظر گرفتن همسان سازی اندازه توده و سطح خونی بالا HCG و حجم نمونه بیشتر اجتناب ناپذیر باشد. از محدودیتهای دیگر این مطالعه کمبود مطالعات کلینیکی در این موضوع بود، لذا امکان مقایسه بیشتر مطالعه ما با سایر مطالعات نبود. بنابراین، طراحی مطالعات در رابطه با تعیین ارتباط انسداد لوله رحمی با مصرف متوترکسات تک دوز به منظور بررسی دقیقتر لازم است.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه میزان بروز انسداد لوله رحمی در زنان با حاملگی نابجای مصرف کننده متوترکسات تک دوز به طور معناداری کمتر از مصرف کنندگان دوز متعدد متوترکسات است. بنابراین، روش ارجح درمان با متوترکسات در زنان مبتلا به حاملگی نابجا، به ویژه سطح HCG کمتر از 1000 mIU/ml و اندازه توده کمتر از 3 میلیتر با هدف به جا ماندن عوارض کمتر انسداد لوله ی رحمی، روش متوترکسات تک دوز است.

تشکر و قدردانی

با تشکرو سپاس فراوان از تمام کسانی که در اجرای این تحقیق ما را یاری کردند

باز بود و 3/3 درصد هر دو سمت مسدود بود (22). با توجه به مطالب فوق، به نظر می رسد تجویز متوترکسات تک دوز به منظور درمان زنان با حاملگی نابجا با هدف عدم بروز انسداد لوله های رحمی در مقایسه با تجویز دوز متعدد متوترکسات، سودمند است و از طرفی درمان با متوترکسات تک دوز در مقایسه با درمان دوز متعدد متوترکسات، خیلی ساده تر، رایجتر، نیاز به ویزیت و عوارض جانبی کمتری دارد. بنابراین دلایل به نظر می رسد اولین گزینه در درمان حاملگی های نابجا با هدف عدم بروز انسداد لوله های رحمی، متوترکسات تک دوز باشد. قابل ذکر است که در بررسی و مطالعات انجام شده قبلی که در متون درباره فیزیوپاتولوژی حاملگی خارج رحمی ذکر شده است به ارتباط علمی (علت و معلولی) مشخص بین شانس انسداد لوله های رحمی و تعداد یا میزان دوز های مصرفی متوترکسات اشاره واضح و شفافی نشده است. به نظر می رسد کشف این مکانیسم در مطالعات آینده توسط پژوهشگران فیزیوپاتولوژی و پاتولوژی می تواند مورد توجه قرار گیرد و راهگشا باشد. از محدودیت های این مطالعه می توان به عدم همسان سازی متغیرهای اندازه توده و سطح خونی HCG و کم بودن حجم نمونه در دو گروه اشاره نمود. بنابراین به نظر می رسد ضرورت انجام مطالعاتی در

References

1. F Gary Cunningham KJL, Steven L Bloom, John C Hauth, Dwight J Rouse, Catherine Y Spopng. Williams Obstetrics. 23th edition ed. New york: MC Graw Hill; 2010.p: 885.
2. Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Ozdemir DS, Akdag D, Haberal A. Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency. Fertil Steril 2007;88:1288-92.
3. 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;31:330-
4. Suzuki T, Izumi S, Awaji H, Matsubayashi H, Yoshikata K, Kika G, et al. Preservation of tubal function following methotrexate treatment for ectopic pregnancy. Tokai J Exp Clin Med 2004;29:183-9.
5. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1759-62; discussion 62-5.
6. Elito Junior J, Han KK, Camano L. Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy. Sao Paulo Med J 2006;124:264-6.

7. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:309-13.
8. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multi-dose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1844-7.
9. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341: 1974-8.
10. 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; 101: 778-84.
11. Soliman KB, Saleh NM, Omran AA. Safety and efficacy of systemic methotrexate in the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Saudi Med J* 2006; 27: 1005-10.
12. 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: 591-8.
13. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000; 74: 877-80.
14. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oc A, Biberoglu K, Gursoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 201-4.
15. Alshimmiri MM, Al-Saleh EA, Al-Harmi JA, AlSalili MB, Adwani AA, Ibrahim ME. Treatment of ectopic pregnancy with a single intramuscular dose of methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 181-3.
16. 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; 14:309-19.
17. Grau EG, Miguel Vizcaíno AC, Oliveira M, Juanós J.L, Ramon Carreras Collado RC, Estevez YC. The Value of hysterosalpingography following medical treatment with methotrexate for ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology International* 2011; 2011: 547946. p:1-5.
18. Pansky M , Bukovsky I, Golan A, Weinraub Z, Schneider D, Langer R, and et al. Tubal patency after local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Lancet* 1989; 2:967-8.
19. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77:749-53.
20. Debby A, Golan A, Sadan O, Zakut H, Glezerman M. Fertility outcome following combined methotrexate treatment of unruptured extrauterine pregnancy. *BJOG* 2000; 107: 626-30.
21. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:864-7.
22. Abdelhamed A, Mostfa M, Abdel-Rahman H. The prognostic value of tubal patency test after medical treatment of an ectopic pregnancy. *J Clin Gynecol Obstet* 2012; 1:67-70.