

بررسی ارتباط بین ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی

الهام شبیری¹، سهراب کولیوند²

1. استادیار گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
2. دستیار رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. (نویسنده مسئول): تلفن ثابت: 0833-4265139، drskolivand@gmail.com

چکیده

سابقه و هدف: حاملگی خارج رحمی یک اورژانس ژینکولوژی به معنای جایگزینی محصولات حاملگی در خارج از کانال آندومتر است و اثرات زیانبار اقتصادی، اجتماعی و فردی فراوانی دارد. هدف این مطالعه تعیین ارتباط بین ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مقطعی است و در 63 بیمار که βHCG بالاتر یا مساوی 1200 mIU/mL بوده و در سونوگرافی واژینال آنها ساک حاملگی داخل رحمی مشاهده نشد، همچنین با سطح سرمی ثابت βHCG و یا افزایش کمتر از 50% در طی 48 ساعت به بیمارستان امام رضا مراجعه نمودند، ضخامت آندومتر اندازه گیری شد. سپس، متوترکسات عضلانی به میزان 50 mg/m^2 تجویز شده و تیتراژ βHCG در روزهای 4 و 7 بعد از شروع درمان اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون‌های آماری و نرم افزار SPSS.21 تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: درصد موفقیت درمان با متوترکسات عضلانی تک دوز برابر 82/5 درصد بود. بین سن، سن حاملگی و اندازه توده با ضخامت آندومتر ارتباط معناداری وجود نداشت ($P>0/05$). اما، بین میزان βHCG و ضخامت آندومتر ارتباط معناداری وجود داشت ($P<0/05$). بین ضخامت آندومتر با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز ارتباط معناداری وجود داشت ($P<0/05$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، ضخامت آندومتر با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز ارتباط معناداری دارد، لذا بهره گیری از پارامتر ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال بیماران حاملگی خارج رحمی می تواند مثرتر باشد.

واژه های کلیدی: حاملگی خارج رحمی، βHCG ، آندومتر، سونوگرافی واژینال.

وصول مقاله: 92/8/19 اصلاحیه نهایی: 92/11/26 پذیرش: 92/12/20

مقدمه

خارج رحمی شایعترین علت مستقیم مرگ مادران باردار در اوایل حاملگی می باشد (2). شیوع حاملگی خارج رحمی در دو دهه اخیر در آمریکا حدوداً 5 برابر شده است (3). این افزایش بروز میتواند بدلیل افزایش تشخیص و یا به صورت واقعی ناشی از افزایش عوامل خطر همانند عفونتهای تناسلی زنانه و لیگاسیون لوله‌ای و یا روش‌های کمک باروری و... باشد (4 و 1). Keith و همکاران

حاملگی خارج رحمی یک اورژانس ژینکولوژی است که به معنای جایگزینی محصولات حاملگی (بلاستوسیست) در خارج از کانال آندومتر می باشد و دارای اثرات اقتصادی و اجتماعی و فردی زیانبار فراوانی می باشد. 2 درصد حاملگی‌های سه ماهه اول به صورت خارج رحمی هستند و 95 درصد آنها درون لوله بوده و 6 درصد علل مرگ و میر مادران باردار را تشکیل می دهند (1). در واقع حاملگی

درصد در برابر 51 درصد) نیز در روش تک دوز بیشتر است (7 و 1) و ضمناً پذیرش این روش از سوی بیمار آسانتر صورت می‌گیرد.

بنابراین در صورتی که بتوان جهت تعیین تعداد دوز (دوز واحد یا متعدد) متوترکسات عضلانی کرایتریای مناسبی از قبیل میزان ضخامت آندومتر قبل از درمان را شناسایی نمود، شانس موفقیت کوتاه مدت و بلند مدت درمان حاملگی خارج رحمی افزایش می‌یابد. در مطالعه Soares متوسط میزان ضخامت آندومتر در موارد درمان موفقیت آمیز به طور معناداری کمتر از موارد شکست درمان توسط متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی بود (8)، در حالیکه در مطالعه بهنام فر و همکاران به این شکل نبود و متوسط میزان ضخامت آندومتر در موارد درمان موفقیت آمیز و موارد شکست با همدیگر تفاوت معناداری نداشتند (9)، با توجه به نتایج متناقض، به همین دلیل ما بر آن شدیم که مطالعه‌ای با هدف تعیین ارتباط بین ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی انجام دهیم.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی از نوع توصیفی - تحلیلی است. در این مطالعه در تمام بیمارانی که با βHCG بالاتر یا مساوی 1200mIU/mL و افزایش یابنده به بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه طی سال‌های 90 و 91 مراجعه کردند و در سونوگرافی واژینال آنها ساک حاملگی داخل رحمی مشاهده نشد، ضخامت آندومتر اندازه‌گیری شد. همچنین افرادی که با سطح سرمی ثابت βHCG و یا افزایش کمتر از 50% در طی 48 ساعت مراجعه نمودند نیز حاملگی خارج رحمی تلقی شده و ضخامت آندومتر در آنها هم اندازه‌گیری شد. روش نمونه‌گیری به روش در دسترس

سطح discriminatory برای βHCG سرمی جهت دیدن ساک حاملگی داخل رحمی در سونوگرافی واژینال را 1161mIU/ml تعیین کردند (5).

در صورت رسیدن βHCG به سطح discriminatory و ندیدن ساک حاملگی داخل رحمی در سونوگرافی واژینال و یا در صورت ثابت ماندن سطح βHCG سرمی و یا افزایش کمتر از 50 درصد در طی 48 ساعت، تشخیص حاملگی خارج رحمی مطرح می‌شود. درمان حاملگی خارج رحمی قبل از پارگی باعث کاهش مورتالیتی و موربیدیتی و بهبود پیش‌آگهی باروری در آینده می‌شود (1). در گذشته حاملگی خارج رحمی توسط جراحی درمان می‌شد که به دلیل وارد شدن آسیب به لوله و هزینه بالا و عوارض جراحی و بیهوشی و کاهش امید به باروری در آینده درمان طبی مورد توجه قرار گرفت (6). در سال 1993 روش درمانی تزریق تک دوز عضلانی متوترکسات به میزان 50mg/m^2 توسط Stovall و همکاران، مطرح گردید. که در این روش یک دوز متوترکسات عضلانی به میزان 50mg/m^2 تجویز شده و میزان βHCG در روزهای 4 و 7 اندازه‌گیری می‌شود. روش دیگر تزریق متوترکسات عضلانی با دوز متعدد است، که در آن متوترکسات در روزهای 1، 3، 5 و 7 و همچنین لکوورین در روزهای 2، 4، 6 و 8 تجویز شده و میزان βHCG هر 48 ساعت اندازه‌گیری می‌شود. لازم به ذکر است که متوترکسات آنتاگونیست اسید فولیک بوده و در بافت‌های دارای پروليفراسیون فعال باعث اختلال در سنتز DNA می‌شود (4). شیوع پارگی لوله در زمان درمان مدیکال حدود 5 تا 10 درصد می‌باشد (1). روش تک دوز متوترکسات عضلانی نسبت به روش دوز متعدد دارای درصد موفقیت کمتری است (87 درصد در برابر 93 درصد)، اما دارای عوارض کمتر بوده و هزینه کمتری بر بیمار تحمیل می‌شود و شانس باز ماندن لوله در آینده (61

جراحی به سطح کمتر از مقدار قابل اندازه گیری رسید و شکست درمان به موارد عدم کاهش βHCG و یا پارگی لوله تلقی گردید. در ضمن همه بیماران از ابتدا بستری شده و از نظر عوارض دارویی و علائم پارگی لوله تحت نظر گرفته شدند. پس از بستری شدن بیمار در بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) رزیدنت رادیولوژی با مراجعه به بخش مذکور اطلاعات اولیه مربوط به بیمار را در فرم پرسشنامه وارد کردند و با مراجعه مجدد در روز 7 پس از شروع درمان، میزان βHCG روز 4 و 7 را نیز در پرسشنامه وارد نمودند و روند موفقیت یا شکست درمان را ارزیابی کردند.

جمع آوری داده ها مطابق روش کار صورت گرفته و در فرم پرسشنامه شماره کد به افراد داده شد. اطلاعات مربوط به هر بیمار نظیر سن حاملگی و میزان ضخامت آندومتر توسط دستیار مربوطه در فرم مذکور درج گردید. داده ها پس از جمع آوری توسط نرم افزار SPSS ویرایش 21 تجزیه و تحلیل شد و برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی در دو گروه از آزمون t مستقل و در صورت نیاز (بر مبنای آزمون KS) از آزمون U - من ویتنی استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از آزمون ضریب همبستگی پیرسن و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای یا تست دقیق فیشر استفاده شد.

یافته ها

سن بیماران بین 17 تا 45 سال با میانگین برابر $28/84 \pm 5/78$ سال بود. سن حاملگی آنها بین 21 تا 77 روز با میانگین انحراف معیار برابر $45/7 \pm 10/91$ روز بود. میزان غلظت βHCG آنان نیز بین 3 تا 5485 mIU/ml با میانگین انحراف معیار برابر $463/21 \pm 789/26 \text{ mIU/ml}$ بود. همچنین، اندازه توده های شان بین 7 تا 54 میلیمتر با میانگین و انحراف معیار برابر $20/63 \pm 8/25$ میلیمتر بود. بر اساس

(آسان) بود. بر اساس مطالعات گذشته (10)، با فرض $P_1=0/05$ و $P_2=0/53$ و با اطمینان 95 درصد و توان 90 درصد، حداقل حجم نمونه در هر گروه 14 بیمار محاسبه شد. بر اساس مطالعات قبلی میزان ضخامت آندومتری 12mm به عنوان نقطه cut off در نظر گرفته شد و بیماران بر این اساس به دو گروه بیش از 12mm و کمتر یا مساوی 12mm تقسیم شدند (10). سونوگرافی واژینال بوسیله دستگاه زیمنس G50 با پروب واژینال BE9-4 توسط رزیدنت رادیولوژی و تحت نظر استاد راهنما انجام گردید و ضخامت آندومتر در نمای ساژیتال رحم شامل جدار قدامی و خلفی خط آندومتر اندازه گیری شد و در صورت وجود مایع در حفره آندومتر ضخامت مایع در این اندازه گیری محاسبه نگردید.

معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد ذیل است: 1-AST بیشتر یا مساوی 2 برابر حداکثر نرمال 2-کراتینین سرم بیشتر از $1/5 \text{ mg/dl}$. 3- گلبولهای سفید خون کمتر از 3000 در میکرولیتر 4- پلاکت خون کمتر از 100000 در میکرولیتر 5- بیماری اولسر پپتیک فعال 6- رویت ضربان قلب در توده حاملگی خارج رحمی 7- اندازه توده آدنکسی حاملگی خارج رحمی بیشتر یا مساوی $3/5$ سانتیمتر 8- ناپایداری همودینامیک 9- βHCG بیشتر از 10000. 10- مایع آزاد بیش از جزئی (minimal) در لگن (4). در صورت نداشتن معیارهای خروج از مطالعه متوترکسات عضلانی به میزان 50 mg/m^2 (بر اساس نوزاد) تجویز شده و تیر βHCG در روزهای 4 و 7 بعد از شروع درمان اندازه گیری شد. در صورت کاهش بیش از 15% در روز 7 نسبت به روز 4 پیگیری هفتگی تا زمان غیر قابل اندازه گیری شدن βHCG صورت گرفت، اما در صورت کاهش کمتر از 15% دوز دوم تجویز شده و مجدداً در روزهای 4 و 7 جدید اندازه گیری βHCG انجام گرفت. در صورتی درمان موفقیت آمیز تلقی شد که تیتراژ βHCG بدون مداخله

بین سن، سن حاملگی و اندازه توده حاملگی خارج رحمی بیمار در زمان تشخیص در دو دسته ضخامت آندومتر تفاوت معناداری وجود نداشت ($P > 0/05$) ولی بین میزان β HCG در زمان تشخیص در دو دسته ضخامت آندومتر تفاوت معناداری وجود داشت ($P < 0/05$) (جدول 1). بین ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی ارتباط معناداری وجود داشت ($P < 0/05$) (جدول 2).

سونوگرافی واژینال اندازه ضخامت آندومتر بین 3 تا 19 میلیمتر با میانگین و انحراف معیار برابر $8/95 \pm 3/57$ میلیمتر بود. بنابراین، 49 نفر (77/8 درصد) از بیماران اندازه ضخامت آندومتر آنان کمتر یا مساوی 12 میلیمتر و 14 نفر (22/2 درصد) دارای اندازه ضخامت آندومتر بیش از 12 میلیمتر بودند. نهایتاً، 52 نفر (82/5 درصد) از بیماران شکست در درمان نداشتند و 11 نفر (17/5 درصد) شکست در درمان داشتند.

جدول 1- ویژگی‌های توصیفی و مقایسه سن، سن حاملگی، اندازه توده حاملگی و میزان β HCG در زمان تشخیص بین دو دسته ضخامت آندومتر

P_Value	ضخامت آندومتر		متغیر
	>12	≤ 12	
0/23	27/21 \pm 4/96	29/3 \pm 5/96	سن (سال)
0/62	44/33 \pm 6/21	46/09 \pm 11/93	سن حاملگی (سال)
0/89	20/92 \pm 6/88	20/56 \pm 8/65	اندازه توده حاملگی خارج رحمی (میلیمتر)
0/04	493/3 \pm 422/87	453/9 \pm 876/21	β HCG

انحراف معیار \pm میانگین

جدول 2- ویژگی‌های توصیفی و تعیین ارتباط بین ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی

P_Value	کل		ندارد		دارد		شکست درمان
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
0/011	77/8	49	89/8	44	10/2	5	کمتر و مساوی 12 میلیمتر
	22/2	14	57/1	8	42/9	6	بیشتر از 12 میلیمتر
	100/0	63	82/5	52	17/5	11	کل

بحث

مناسب برای درمان جراحی می باشد که با پیامدهای قابل مقایسه با جراحی، اغلب بیماران آن را به درمان جراحی ترجیح می دهند (11) و از سوی دیگر باعث کاهش

روش های مختلفی برای درمان بارداری های خارج رحمی وجود دارد که شامل درمان انتظاری، درمان دارویی و جراحی می باشد. درمان دارویی یک جایگزین

تفاوت معناداری داشتند ($P=0/011$). بنابراین نتایج این مطالعه حاکی از ارتباط معناداری بین ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی بود. که این نتیجه با نتایج مطالعات Soares و همکاران، Takacs و همکاران و Lim و همکاران در سال 2007 در کره جنوبی مشابه است و در حالیکه با نتایج مطالعات بهنام فر و همکاران در سال 1384 در کاشان و Kirk و همکاران در سال 2005 در لندن، مغایرت دارد (28 و 10-8). قابل ذکر است، در بررسی و مطالعات انجام شده قبلی که در متون علمی درباره فیزیوپاتولوژی حاملگی خارج رحمی ذکر شده است به ارتباط علمی (علت و معلولی) مشخص بین میزان ضخامت آندومتر و میزان پاسخ به درمان با متوترکسات عضلانی تک دوز اشاره ای نشده است (1). بنابراین، کشف مکانیسم این رابطه نیازمند به مطالعات اضافی توسط متخصصین فیزیولوژی و پاتولوژی در آینده می باشد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه به نظر می رسد هنگامی که هدف از سونوگرافی واژینال تعیین ارتباط بین ضخامت آندومتر با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی باشد، ضخامت آندومتر با میزان پاسخ به درمان ارتباط دارد و لذا بهره گیری از پارامتر ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال می تواند مثرتر باشد. از طرفی با توجه به ارتباط ضخامت آندومتر با میزان پاسخ به درمان متوترکسات عضلانی تک دوز در بیماران حاملگی خارج رحمی، می توان با استفاده از پارامتر ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال در پیش بینی میزان پاسخ به درمان و پیگیری بیمار مدیریت نمود.

هزینه های درمانی می شود (12). روش درمان دارویی که اغلب در درمان بارداری های خارج رحمی مورد استفاده قرار می گیرد، استفاده از تک دوز متوترکسات و استفاده از دوزهای مجدد آن در صورت نیاز می باشد (13). در این مطالعه درصد موفقیت درمان حاملگی خارج رحمی با متوترکسات عضلانی تک دوز برابر 82/5 درصد بود، به طوریکه در مطالعات دیگر بین 75 تا 95 درصد متغیر است (14-22).

در مطالعات معدودی از ضخامت آندومتر به منظور پیش بینی اختلالات آندومتر در قبل و بعد از یائسگی استفاده شده و بنابر روشهای تشخیصی همراه، دقت به کار رفته در نمونه و اهداف متفاوت، ضخامت های متفاوتی از آندومتر را گزارش نموده اند. با توجه به اینکه در مطالعات معدود انجام گرفته بر ضخامت آندومتر به منظور پیش بینی احتمال وقوع اختلالات مهم، سطوح برش (Cut point) متفاوتی گزارش شده است (23-27). در این مطالعه سطح برش ضخامت آندومتر برابر 12 میلیمتر در نظر گرفته شد و نتایج حاکی از عدم ارتباط سن، سن حاملگی و اندازه توده با ضخامت آندومتر بود. اما، بین میزان β HCG و ضخامت آندومتر ارتباط معناداری وجود داشت. البته در مطالعه Soares و همکاران در سال 2004 در برزیل نیز با در نظر گرفتن سطح برش برای ضخامت آندومتر برابر 10 میلیمتر، بین میزان β HCG و ضخامت آندومتر ارتباط معناداری وجود دارد (8). در مطالعه Takacs و همکاران در سال 2005 در میامی با در نظر گرفتن سطح برش برای ضخامت آندومتر برابر 12 میلیمتر، بین میزان β HCG و ضخامت آندومتر ارتباط معناداری وجود داشت، ولی بین اندازه توده و ضخامت آندومتر ارتباط معناداری وجود نداشت (10). براساس نتایج این مطالعه، متوسط ضخامت آندومتر در گروه پاسخ درمانی $8/69 \pm 3/57$ میلیمتر و در گروه شکست درمانی $10/36 \pm 3/58$ میلیمتر بود که در آزمون دقیق فیشر

تشکر و قدردانی

این تحقیق برگرفته از پایان نامه دستیاری بوده که بدینوسیله از کلیه پرسنل زحمتکش بخش رادیولوژی بیمارستان امام رضا(ع) که صمیمانه در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند کمال تشکر را داریم.

References

1. Cunningham FG, Levono Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 23 rd ed. NewYork: Mc Graw-Hill: 2010. P.238-256.
2. Diane M Frser, Margaret A Cooper. Myles Textbook for midwives.15 th ed. Churchill Livingstone & Elsevier. Edinburgh. 2011.p.318-326.
3. Larry C, Gilstrap F, Gary Cunningham, Petervan Dorsten J. Operative Obstetrics. 2 nd ed. Mc Graw-Hill:USA.2007.p.355-379.
4. Peter W Callen. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 5 th ed. Philadelphia: Saunders,Elsevier. 2008.p.1020-1024.
5. Carol M Rumack, Stephanie R, Wilson J, William Charboneau, Deborahlevine . Diagnostic Ultrasound. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby.2011.p.1079.
6. Speroff L, Fritz M. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott williams&Wilkins.2011.p.1383-1413.
7. David K James, Philip J Steer, Carl P Weiner, Bernard Gonik. High risk pregnancy management options. 4th ed. Niverportlane: Elsevier&Saunders. 2011.p.63-66.
8. Soares Roberto dacosta, Elito Junior, Julio Comano, Luiz. Relationship between endometrial thickness and beta-HCG levels in the response to treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia 2004;26(6):471-475.
9. 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) :35-39.
10. Tacacs P, Chakhtoura N, De santist T, VermaU. Evaluation of the relationship between endometrial thickness and failure of single dose methotrexate in ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2005; 272: 269-272.
11. Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Van der Veen F, Ankum WM, Wijker W, Bossuyt PM. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Part II. Patient preferences for systemic methotrexate. Fertil Steril 1998; 70(3): 518-22.
12. Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. BJOG 2001; 108: 204-12.
13. Rozenberg P, Chevret S, Camus E, de Tayrac R, Garbin O, de Poncheville L, and et al. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. Hum Reprod 2003; 18: 1802-8.
14. 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: 1844-7.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000; 74: 877-80.
20. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005; 173: 905-12.
21. 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.
22. 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.
23. Brölmann HA, van der Linden PJ, Bongers MY, Moret E, Meuwissen JH. Ultrasonographic diagnosis of endometrial disorders, correlation with the histological results in 112 patients. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1823-7.
24. Goldchmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 727-30.
25. Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 345-9.
26. Smith P, Bakos O, Heimer G, Ulmsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 591-4.
27. Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH, Lose G. Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 344-8.
28. Lim JE, Kim T, Lee NW, Oh MJ, Seol HJ, Jung NH, et al. Ultrasonographic endometrial features in tubal pregnancy. Are they predictive factors of successful medical treatment. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2007 ; 33: 714-719.