

متوترکسات تک دوز در درمان حاملگی خارج رحمی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شبیه‌خوانی کاشان ۸۴-۱۳۸۲

چکیده

فریبا بهنام فر^{۱*}
شهلا یزدانی^۲
مرجان سنخایی^۱

۱- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان.

۲- گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل.

زمینه و هدف: تشخیص زودرس حاملگی خارج رحمی (Ectopic Pregnancy (EP با استفاده از اندازه‌گیری سریال هورمون گنادوتروپین کوریونی، انسانی (β-HCG) و سونوگرافی واژینال امکان درمان نگهدارنده را فراهم کرده است. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر درمان EP با متوترکسات (MTX) تک دوز عضلانی است. روش بررسی: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی (نیمه تجربی-یک گروه) انجام شد. ۴۱ بیمار مبتلا به EP در صورت داشتن شرایط درمان طبی تحت درمان با ۵۰ mg/m² MTX عضلانی قرار گرفتند. دوز دوم متوترکسات در صورتی که افت هفتگی β-HCG کمتر از ۱۵٪ بود، تزریق شد. درمان در صورتی موفقیت‌آمیز تلقی می‌شد، که تیتراژ β-HCG سرم به زیر ۱۰ MIU/cc، بدون مداخله جراحی، افت می‌کرد. اطلاعات به روش دستی استخراج و جهت تجزیه و تحلیل آن‌ها از آزمون آماری فیشر استفاده شد. **یافته‌ها:** درصد موفقیت، در این مطالعه ۷۸ درصد (۰/۷۸۰ بیمار) بود. ۱۸/۷ درصد (۰/۱۸۷۵ بیمار) از بیمارانی که درمان در آنها موفقیت‌آمیز بود، نیاز به دوز دوم MTX پیدا کردند. هیچ ارتباطی بین سن، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، سن حاملگی، سطح سرمی β-HCG قبل از درمان، سایز توده حاملگی و ضخامت اندومتر در سونوگرافی واژینال و پیامد درمان وجود نداشت. اکثر بیماران در گروه موفقیت درمانی (۶۰ درصد) با شکایت اولیه خونریزی واژینال و بدون درد لگنی مراجعه کرده بودند در حالی که در گروه شکست درمان، اکثریت بیماران (۸۸ درصد) با شکایت اولیه درد لگنی و خونریزی واژینال مراجعه کردند. وجود مایع آزاد پریتونال در سونوگرافی واژینال، از عوامل پیشگویی شکست درمان بود (p=۰/۰۰۶). **نتیجه‌گیری:** تک دوز عضلانی روش درمانی بی‌خطر و با موفقیت بالا در درمان EP است. درد شکم در مراجعه و مایع آزاد صفاقی در سونوگرافی واژینال احتمال مداخله جراحی را افزایش می‌دهد.

کلمات کلیدی: حاملگی خارج رحمی، متوترکسات، درمان نگهدارنده

*نویسنده مسئول، کاشان، خیابان شهیدبهشتی بیمارستان دکتر شبیه‌خوانی
تلفن: ۰۳۶۱-۴۴۶۰۱۸۰
email: f_behnamfar@yahoo.com

مقدمه

می‌شود. (سالپنژستومی).^۲ درمان طبی حاملگی لوله‌ای به چند دلیل مورد توجه است وارد شدن آسیب کمتر به لوله، هزینه کمتر، امید به افزایش بالقوه باروری بعدی، حذف عوارض جراحی و بیهوشی.^۲ درمان طبی حاملگی لوله‌ای با Methotrexate (MTX) انجام می‌شود. این دارو آنتاگونیست فولیک اسید است که می‌تواند در ریشه‌کن کردن بافت تروفوبلاست در حاملگی نابجا به کار رود. پیگیری طولانی خانم‌هایی که با MTX درمان شده‌اند نتوانسته است افزایش خطر ناهنجاری‌های مادرزادی، سقط خودبخود و تومورهای بعد از کموتراپی را نشان دهد.^۳ MTX به اشکال مختلف در درمان EP به‌کار رفته و به صورت تزریق عضلانی در دوز واحد و متعدد، تزریق داخل لوله‌ای MTX از طریق سونوگرافی واژینال^۴ و حتی به روش خوراکی.^۵

از هر ۱۰۰ مورد حاملگی حدوداً دو مورد حاملگی نابجا Ectopic Pregnancy (EP) رخ می‌دهد، که بیش از ۹۵ درصد از این حاملگی‌ها لوله رحم را درگیر می‌نمایند. میزان مرگ و میر ناشی از حاملگی خارج از رحم، بیش از میزان خطر مرگ ناشی از زایمان واژینال یا سقط القائی است. علاوه بر این پیش‌آگهی موفقیت بارداری بعدی در این زنان کاهش می‌یابد.^۱ درمان EP جراحی یا طبی بوده و جراحی با لاپاراتومی یا لاپاراسکوپی انجام می‌شود. در این روش‌ها لوله حاوی حاملگی (سالپنژکتومی) یا قطعه‌ای از لوله که حاوی حاملگی است (اکسیزیون سگمنتال) برداشته می‌شود و یا این که لوله حفظ شده و با ایجاد برش خطی روی لوله محتویات حاملگی خارج

بدن بر حسب وزن و قد، 50 mg/m^2 MTX عضلانی به صورت دوز واحد تزریق شد. MTX به صورت آمپول‌های 50 mg ، ساخت کشور اتریش، شرکت EBEWE بود. آزمایشات در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. از آنجایی که جهت تشخیص و درمان حاملگی نابجا ناگزیر از انجام سونوگرافی و آزمایشات سریال هستیم، هزینه این موارد توسط بیماران پرداخته شد. بیماران معمولاً در همان روز یا روز بعد از بیمارستان ترخیص شده و پیگیری با اندازه‌گیری سطح $\beta\text{-HCG}$ انجام شد. اندازه‌گیری $\beta\text{-HCG}$ روز چهار و هفت پس از تزریق و سپس به صورت هفتگی انجام شده و در صورت عدم کاهش تیتراژ به میزان ۱۵ درصد (بین روزهای چهار و هفت و در هر یک از فواصل هفتگی)، دوز دوم MTX، 50 mg/m^2 تزریق شد. در صورت افت $\beta\text{-HCG}$ ، به اندازه ۱۵ درصد یا بیشتر، سطح هفتگی چک شد تا زمانی که سطح آن پایین‌تر از 10 mIU/ml رسید که در این صورت درمان موفقیت‌آمیز بود. بعد از تزریق داخل عضلانی MTX، بیماران به طور سرپایی پایش شدند. در بیماران با درد شدید و طول کشیده، اندازه‌گیری هماتوکریت و سونوگرافی واژینال انجام و در صورت افت ناگهانی هماتوکریت، همودینامیک ناپایدار و افزایش سطح $\beta\text{-HCG}$ ، لاپاراتومی انجام می‌شد. جمع‌آوری اطلاعات جمع‌آوری شده، آنالیز آماری با استفاده از تست دقیق χ^2 شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۱ بیمار بعد از درمان با دوز واحد MTX تحت پی‌گیری قرار گرفتند. متوسط سن بیماران در گروه موفقیت درمان 28 ± 5 سال و در گروه شکست درمان $27/5 \pm 6$ سال بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نداشت ($p=0/54$). متوسط تعداد حاملگی در گروه پاسخ درمان $2/1 \pm 1/1$ و در گروه پاسخ منفی، $1/8 \pm 1/2$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نداشت. ($P=0/44$). متوسط تعداد زایمان در گروه موفقیت درمان $0/8 \pm 0/9$ و در گروه شکست درمان $0/7 \pm 0/1$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نداشت. ($p=0/74$). در گروه موفقیت درمان غلظت $\beta\text{-HCG}$ اولیه ($1052/8 \pm 456$) mIU/ml و در گروه شکست درمان 150 ± 607 بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نداشت. ($p=0/68$). اکثر بیماران در گروه موفقیت درمان (۶۰٪) در مراجعه فقط از خونریزی واژینال شکایت داشتند در حالی که اکثریت افراد گروه شکست درمان (۸۸٪) علاوه

بر اساس محاسبه سطح بدن میزان 50 میلی‌گرم بر مترمربع سطح بدن تزریق می‌شود. هر دو روش دوزهای متعدد و منفرد از نظر موفقیت درمان و باروری آینده با روش جراحی قابل مقایسه هستند.^۱ Lipscomb نشان داد که درمان با دوز واحد MTX به اندازه درمان با دوزهای متعدد در درمان EP موثر است.^۷ در کشور ما لاپاراسکوپی به دلیل نبودن امکانات ابزاری عموماً به‌کار گرفته نشده و بیشتر متخصصان زنان به علت نگرانی از پارگی لوله در درمان طبی، از جراحی استفاده می‌کنند، بنابراین عوارض جراحی همچنان گریبانگیر این بیماران می‌باشد. در این پژوهش اثر درمانی MTX عضلانی تک دوز را در درمان EP بررسی می‌کنیم.

روش بررسی

مطالعه طی ۲۴ ماه از تیر ماه ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ در بیمارستان شبیه‌خوانی انجام گرفت. این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی نیمه تجربی (Quasi experimental-one sample) است و به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان رسیده است. بیماران پس از مشاوره در مورد نوع درمان، رضایت خود را اعلام نمودند. خصوصیات بیماران برای درمان طبی شامل داشتن وضعیت همودینامیک پایدار، قطر توده حاملگی نابجا تخمین زده شده با سونوگرافی واژینال کمتر از چهار سانتی‌متر، سطح اولیه $\beta\text{-HCG}$ کمتر از 10000 mIU/ml ، فقدان فعالیت قلب جنین و تمایل به حفظ باروری در آینده بود.^۸ سونوگرافی واژینال با دستگاه سونولاین-آدرا مدل زمینس انجام شد. جهت رد بیماری‌های هماتولوژیک، کبدی و کلیوی، آزمایشات بیوشیمیایی ارسال شد در صورت کراتینین بیش از $1/5 \text{ mg/dl}$ ، شمارش پلاکتی کمتر از 100000 ml ، شمارش گلبول سفید پایین‌تر از 2000 ml و افزایش آنزیمهای کبدی به دو برابر یا بیشتر، بیماران از مطالعه حذف شدند.^۸ برای افتراق سقط ناکامل از حاملگی نابجا، بیماران کورتاژ تشخیصی شده و در صورت عدم رویت پرزهای کوریونی در نمونه پاتولوژی، کاندید دریافت MTX شدند. سن، گراویدیت، پاریتی، سن حاملگی، شکایت اولیه بیماران، سطح اولیه $\beta\text{-HCG}$ سرمی، یافته‌های سونوگرافی (وجود یا عدم وجود توده، سایز توده، وجود مایع آزاد شکمی، ضخامت اندومتر) ثبت شد. وزن و قد بیماران اندازه‌گیری گردید و بر اساس جدول محاسبه سطح

می‌باشد (۷۵-۹۵ درصد)^{۱۵}. در این مطالعه، تفاوتی از لحاظ سن، تعداد حاملگی و تعداد زایمان در دو گروه موفقیت و شکست درمان مشاهده نشد. متوسط سن حاملگی در گروه موفقیت درمان $6/6 \pm 2/3$ هفته بود ($p=0/4$) که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه‌ای که توسط Lipscomb در ۳۵۰ بیمار انجام شد^{۱۰} و نیز در مطالعه‌ای که توسط Barnhart در ۱۳۲۷ بیمار انجام شد، سن، تعداد حاملگی و تعداد زایمان، اثری در پیامد درمان نداشت^۹ که مشابه نتایج یافته‌های این تحقیق می‌باشد. در این مطالعه مشخص شد که سطح β -HCG در گروه موفقیت درمان ($1052/8 \pm 456$) و در گروه شکست درمان (607 ± 1500) بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/68$). در مطالعه‌ای که توسط Soliman در ۳۰ بیمار انجام شد در موارد β -HCG بالاتر از $3000-4000$ mIU/ml احتمال مداخله جراحی یا کاربرد دوزهای متعدد MTX بیشتر بود.^{۱۰} در مطالعه Lipscomb، سطح β -HCG قبل از درمان مهمترین عامل شکست درمان در پروتکل تک دوز MTX بود. در بیماران دارای β -HCG کمتر از 10000 mIU/mL، میزان کلی موفقیت $93/4$ درصد بود. در حالی که در افراد دارای β -HCG بالاتر از 10000 mIU/mL، میزان موفقیت، $60/7$ درصد بود.^{۱۰} در این مطالعه، سونوگرافی واژینال در گروه موفقیت درمان در 56 درصد موارد و در گروه شکست درمان در 88 درصد موارد در توده یافت شد که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/07$). متوسط سایز توده در گروه موفقیت درمان $2/3 \pm 0/8$ سانتی‌متر بود که قابل مقایسه با گروه شکست درمان ($2/5 \pm 1$ cm) می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Bixby در سال ۲۰۰۵ انجام شد، نیز هیچ ارتباطی بین سایز توده وجود یا عدم وجود توده در سونوگرافی با نتایج درمان توصیف نشد^{۱۱} که این نتایج مشابه یافته‌های این تحقیق می‌باشد. یافته‌ها نشان داد 60 درصد از بیمارانی که در آنها درمان طبی موفقیت‌آمیز بود، با شکایت اصلی خونریزی واژینال (اغلب در حد لکه‌بینی)، بدون درد شکم مراجعه کردند و 40 درصد از آنها علاوه بر خونریزی واژینال از درد شکم نیز شاکی بودند. در گروه شکست درمان 88 درصد از بیماران علاوه بر خونریزی واژینال درد شکم نیز داشتند و 11 درصد از آنها فقط خونریزی واژینال داشتند. این نتیجه نشان می‌دهد وجود درد شکم، در زمان مراجعه، دارای رابطه معنی‌دار با شکست درمان می‌باشد ($p=0/0204$). در مطالعه‌ای که توسط Tawfig در 60 بیمار انجام شد،

جدول ۱: فراوانی میزان پاسخ درمانی به MTX تک دوز عضلانی تعداد (درصد)

پاسخ درمانی	خونریزی واژینال	خونریزی واژینال + درد شکم	جمع
پاسخ مثبت	۱۹ (۶۰)	۱۳ (۴۰)	۳۲ (۱۰۰)
پاسخ منفی	۱ (۱۱)	۸ (۸۸)	۹ (۱۰۰)
جمع	۲۰	۲۱	۴۱

بر خونریزی واژینال از درد شکم نیز شاکی بودند (جدول ۱). آزمون آماری فیشر رابطه آماری معنی‌داری را بین شکایت اصلی زمان مراجعه و نوع پاسخ درمانی نشان می‌دهد. ($p=0/0204$). در سونوگرافی اکثریت افراد گروه موفقیت درمان ($56/0$) و اکثریت افراد گروه شکست درمان ($88/0$) توده آدنکس مشاهده گردید. متوسط سایز توده در گروه موفقیت درمان $2/3 \pm 0/8$ سانتیمتر و در گروه شکست درمان $2/5 \pm 1$ سانتیمتر بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نداشت. ($p=0/07$) در بین دیگر یافته‌های سونوگرافی مایع آزاد پریتونال تنها در $12/5$ درصد از گروه موفقیت درمان وجود داشت در حالی که در اکثریت گروه شکست درمان (55 درصد) مایع آزاد پریتونال در سونوگرافی واژینال مشاهده شد. آزمون آماری فیشر رابطه آماری معنی‌داری را بین وجود مایع آزاد پریتونال و نوع پاسخ درمانی نشان می‌دهد. ($p=0/006$) متوسط زمانی افت β -HCG به کمتر از 10 mIU/ml، $19/3 \pm 8/4$ روز بود. میانگین زمانی منفی شدن β -HCG در بیمارانی با شکایت خونریزی واژینال مراجعه کرده بودند، $17/8 \pm 8/4$ روز و در افرادی که علاوه بر خونریزی واژینال از درد شکم نیز شکایت داشتند $21/8 \pm 8/8$ روز بود که در آزمون آمار فیشر تفاوت معنی‌دار نداشت. ($p=0/09$) متوسط ضخامت اندومتر در گروه پاسخ درمانی $8/14 \pm 3/5$ میلی‌متر و در گروه شکست درمانی $9/2 \pm 3/5$ میلی‌متر می‌باشد که در آزمون آمار فیشر تفاوت معنی‌دار نداشت. ($p=0/46$). در 41 مورد EP، 32 نفر (78 درصد) به درمان طبی پاسخ مثبت دادند که شش نفر از ایشان ($18/7$ درصد) نیاز به دوز دوم متوترکسات پیدا کردند. فاصله زمانی بین تزریق متوترکسات تا لاپاراتومی در گروه شکست درمان 11 روز بود.

بحث

در این تحقیق درصد موفقیت درمان حاملگی خارج رحمی با متوترکسات 78 درصد بود. که قابل مقایسه با نتایج مطالعات قبلی

آورد.^{۱۵} میانگین زمان منفی شدن β -HCG، زمانی که بیماران فقط با شکایت خونریزی واژینال مراجعه کرده بودند، $17/8 \pm 8/4$ و هنگامی که بیماران با شکایت اولیه درد شکم و خونریزی واژینال مراجعه کرده بودند، $21/8 \pm 8/8$ روز بود ($p=0/093$). در مطالعات قبلی این مورد بررسی نشده است. فاصله زمانی تزریق MTX تا لاپاراتومی در گروه شکست درمان ۱۱ روز بود که قابل مقایسه با زمانی است که Lipscomb در مطالعه ۳۵۰ بیمار به دست آورد او این فاصله زمانی را ۱۴ روز به دست آورد.^۸ در این تحقیق، در بیمارانی که با شکایت درد شکمی مراجعه کرده بودند و یا اینکه در سونوگرافی واژینال آنها مایع آزاد صفافی گزارش شده بود، درصد شکست درمان طبی EP با MTX تک دوز عضلانی بیشتر بود. در بیماران انتخاب شده حاملگی نابجا و مونیتورینگ دقیق آنها، درمان طبی با MTX تک دوز عضلانی با نتایج قابل قبولی همراه است این روش درمانی عوارض بی‌هوشی و جراحی نداشته و با توجه به موفقیت قابل قبول (۷۸٪ در این مطالعه)، می‌تواند در درمان بیماران واجد شرایط EP به کار گرفته شود.

در بیماران EP تحت درمان MTX تک دوز عضلانی در صورت وجود دردهای شکمی در زمان مراجعه حتی در غیاب حساس بودن شکم در معاینه، شکست درمان بیشتر بود.^{۱۲} این مطلب مشابه یافته‌های تحقیق ما می‌باشد. در بین یافته‌های سونوگرافی، مایع آزاد صفافی در ۱۲/۵ درصد از افراد با پاسخ درمانی و ۵۵ درصد افراد با پاسخ منفی درمانی مشاهده شد که از لحاظ آماری نشان‌دهنده ارتباط مثبت مایع آزاد صفافی با شکست درمان طبی است ($p=0/006$). در مطالعه Lipscomb و نیز در مطالعه Bixby، مایع آزاد صفافی ارتباطی با پیامد درمان با MTX تک دوز عضلانی در EP نداشت^{۱۱} ۱/۸۷٪ بیماران که به درمان طبی پاسخ مثبت دادند، نیاز به دوز دوم MTX پیدا نمودند. در مطالعات، نیاز به دوز دوم متوترکسات ۲۰-۱۵٪ موارد بوده که مشابه یافته‌های این تحقیق می‌باشد.^{۱۳} میانگین فاصله زمانی منفی شدن β -HCG از تزریق متوترکسات، $19/3 \pm 8/4$ روز بود. در مطالعه Soliman این فاصله زمانی ۳۲/۵ روز بود،^{۱۱} در مطالعه Erden، ۲۶/۵ روز^{۱۴} و Alshimiri این فاصله زمانی را ۲۲/۵ روز به دست

References

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill: 2005.
- Speroff L, Fritz M. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2005.
- Berek JS. Novak's Gynecology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins: 2003.
- Gervaise A, Capella-Allouc S, Audibert F, Rongieres-Bertrand C, Vincent Y, Fernandez H. Methotrexate for the treatment of unruptured tubal pregnancy: a prospective nonrandomized study. *JSLs* 2003; 7: 233-8.
- Lipscomb GH, Meyer NL, Flynn DE, Peterson M, Ling FW. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1192-5.
- Dokin MD, Perisic DV. Conservative treatment of ectopic pregnancies: comparison of velocity of decrease of beta-HCG between spontaneous and methotrexate induced resorptions. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132: 163-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000; 74: 877-80.
- Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005; 173: 905-12.
- 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.
- Alshimiri 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.

Efficacy of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy: a clinical trial

Behnamfar F*¹
Yazdani SH.²
Sakhaee M.¹

1- Department of Obstetrics & Gynecology, Kashan University of Medical Sciences.

2- Department of Obstetrics & Gynecology, Babol University of Medical Sciences.

Abstract

Background: The use of serial quantitative beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) with transvaginal ultrasound to enhance early diagnosis of ectopic pregnancy (EP) improves options for conservative treatment with methotrexate (MTX). The aim of this study was to evaluate the outcome of unruptured EP treated with a single dose of intramuscular MTX injection.

Methods: This clinical trial included 41 EP patients with specific inclusion criteria for medical treatment. For each patient, MTX (50 mg/ml) was administered intramuscularly and a repeat dose was given if the weekly decrease in the level of β -HCG was less than 15%. The therapy was considered successful if the level of β -HCG fell below 10 mIU/cc without surgical intervention.

Results: Overall, 78% of the patients were successfully treated, among whom 18.7% received second doses of MTX. Of the patients who were successfully treated, 60% presented with vaginal bleeding without pelvic pain; however, of those patients in whom the treatment failed, 88% presented with pelvic pain together with vaginal bleeding. Furthermore, the presence of free peritoneal fluid on vaginal ultrasound was a significant predictor of treatment failure ($p < 0.005$). There was no relation between the women's age, gravidity or parity, the size of the conceptus, gestational age, pretreatment serum β -HCG titer, endometrial thickness on vaginal ultrasound and the efficacy of treatment.

Conclusions: With a reasonably high success rate, we found systemic single-dose MTX treatment to be a safe, conservative therapy for EP. However, when free peritoneal fluid is noted upon transvaginal ultrasound or when the patient presents with pain, the threshold for surgical intervention may be lower.

Keywords: Ectopic pregnancy, methotrexate, conservative management

* Corresponding author: Kashan
Shahid Beheshti Ave., Shabihkhani
Hospital, Iran.
Tel: +98-361 -4460180
email: f_behnamfar@yahoo.com