

Evaluation of Treatment Factors Response to Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancies in Imam Khomeini Hospital, Sari, 2016-2021

Aghdas Ebadi Jamkhaneh¹,
Salomeh Peyvandi¹,
Reyhaneh Pourjavad²,
Zahra Valian³,
Mohammad Khademloo⁴

¹ Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² General Practitioner, Mashhad University of Medical Sciences, Chenaran City Health Network, Iran

³ Specialist in Obstetrics and Gynecology, Laparoscopy Fellowship, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Community Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 17, 2023 ; Accepted April 20, 2024)

Abstract

Background and purpose: After a diagnosis of ectopic pregnancy there are two choices for treatment: medical treatment with methotrexate and surgical treatment. It seems that medical treatment, has had acceptable success compared to surgery and lacks the complications of surgery. Nowadays, due to the progress achieved in the early diagnosis of ectopic pregnancy, a large number of patients are candidates for medical treatment. This study is conducted to evaluate the effective factors of medical treatment Response with methotrexate in ectopic pregnancies.

Materials and methods: In this case-control study, the information related to patients who were diagnosed with ectopic pregnancy and were treated with methotrexate from March 2016 to March 2021 in Imam Khomeini Hospital in Sari was examined using hospital records by census method. In total, 160 patients out of 623 patients met the inclusion criteria and were studied. In the checklist prepared for each patient, the patient's age, number of gravity and parity and abortion, previous history of infertility, contraceptive method, presence of clinical symptoms (such as abdominal pain-vaginal bleeding-amenorrhea), History of using recent assisted reproductive methods, type of treatment regimen used (Single/Multiple Dose), serum beta human chorionic gonadotropin (BHCG) level before and after starting treatment, number of previous ectopic pregnancy, gestational age based on the last Menstruation, transvaginal ultrasound results(including the presence of the yolk sac & fetal heart rate & hematosalpinx - location and size of the ectopic mass-endometrial thickness) were recorded for each patient separately. The patients were divided into two categories: success and failure of treatment and the effect of different factors on the result of medical treatment with methotrexate was investigated. The collected data were entered into SPSS 26 software and qualitative variables were analyzed with the Chi-Square test. The normality of the distribution of quantitative variables was measured by the One-Sample Kolmogorov-Smirnov test, an independent t-test was used to examine quantitative variables with normal distribution, and the Mann-Whitney test was used for quantitative variables with non-normal distribution.

Results: 160 patients were included in this study, 108 of patients (67.5%) were successfully treated and 52 patients (32.5%) faced treatment failure. In this study, the type of treatment regimen ($P=0.001$), Serum Beta Human Chorionic Gonadotropin (BHCG) level before treatment($P=0.000$), BHCG level after treatment ($P=0.000$), the presence of fetal heart rate ($P=0.002$) and yolk sac ($P=0.046$) are factors affecting the response to methotrexate treatment in ectopic pregnancy. The presence of hematosalpinx, size of the ectopic mass, endometrial thickness, history of infertility and recent assisted reproductive procedures, presence of clinical symptoms, contraceptive method, gestational age, history of ectopic pregnancy, number of gravidity and parity, and abortion have no effect on the results of medical treatment with methotrexate.

Conclusion: Based on the results obtained, Single Dose regimen of methotrexate treatment is associated with greater treatment success than a multiple-dose regimen and also high serum BHCG levels before and after the treatment, the presence of fetal heart rate and yolk sac in transvaginal ultrasound are factors to increase the probability of failure of medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate

Keywords: ectopic pregnancy- methotrexate- treatment of ectopic pregnancy-serum human chorionic gonadotropin (BHCG) level- Single Dose regimen of methotrexate treatment, Multiple Dose regimen of methotrexate treatment

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (233): 240-246 (Persian).

Corresponding Author: Reyhaneh Pourjavad - Chenaran City Health Network, Iran. (E-mail: reyhanepourjavad@gmail.com)

بررسی عوامل مؤثر پاسخ به درمان با متotropicسات در حاملگی‌های خارج رحمی در بیمارستان امام خمینی ساری از سال ۱۳۹۵ تا سال ۱۳۹۹

اقds عبادی جامخانه^۱

سالومه پیوندی^۱

ریحانه پورجواد^۲

زهرا ولیان^۳

محمد خادملو^۴

چکیده

سابقه و هدف: متعاقب تشخیص قطعی حاملگی خارج رحمی دو روش درمانی شامل درمان جراحی و درمان دارویی با متotropicسات وجود دارد. به نظر می‌رسد درمان دارویی در مقایسه با جراحی موفقیت قابل قبولی داشته و فاقد عوارض جراحی بوده است و امروزه به علت پیشرفت‌های حاصل شده در تشخیص زود هنگام حاملگی خارج رحمی، تعداد زیادی از بیماران کاندید درمان دارویی می‌شوند. این مطالعه با هدف بررسی عوامل مؤثر بر پاسخ درمان دارویی با متotropicسات در حاملگی خارج رحمی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی موردنی-شاهدی، اطلاعات مربوط به بیمارانی که با تشخیص حاملگی خارج رحمی از فروردین ۱۳۹۵ الی اسفند ۱۳۹۹ در بیمارستان امام خمینی ساری تحت درمان با متotropicسات قرار گرفته‌اند، با استفاده از پرونده‌های بیمارستانی به روش سرشماری بررسی شدند. در مجموع ۱۶۰ بیمار از ۶۲۳ بیمار معيارهای ورود به مطالعه را دارا بوده و تحت مطالعه قرار گرفتند. در چک لیست تهیه شده برای هر بیمار سن بیمار، تعداد دفعات بارداری و پاریته و سقط، سابقه قبلی نازایی، روش پیشگیری از بارداری، وجود علائم بالینی (چون درد شکم-خونریزی واژینال-آمنوره)، سابقه استفاده از روش‌های کمک باروری اخیر، نوع رژیم درمانی استفاده شده (Single/Multiple Dose)، عیار بتا-HCG سرمی قبل و بعد از شروع درمان، تعداد حاملگی‌های خارج رحمی قبلی، سن حاملگی براساس آخرین قاعدگی (LMP)، تاییج سونوگرافی ترانس واژینال (شامل: وجود کیسه زرده و ضربان قلب جنین و هماتوسالپنکس- محل و سایز توده اکتوپیک- ضخامت آندومتر) برای هر بیمار جداگانه ثبت شد و بیماران به دو دسته‌ی موفقیت و شکست درمان تقسیم شدند و اثر هر کدام از عوامل در نتیجه‌ی درمان دارویی با متotropicسات بررسی گردید. داده‌های جمع آوری شده در نرم افزار 26 SPSS وارد شد و تجزیه و تحلیل متغیرهای کیفی با آزمون Chi-Square انجام شد. نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی توسط آزمون One-Sample Kolmogorov-Smirnov سنجیده شد و برای بررسی متغیر کمی با توزیع نرمال از آزمون T مستقل و برای متغیرهای کمی با توزیع غیرنرمال از آزمون Mann-Whitney استفاده گردید.

یافته‌ها: در مجموع ۱۶۰ بیمار به این مطالعه وارد شدند که در ۱۰۸ بیمار (۶۷/۵ درصد) درمان موفقیت آمیز بود و ۵۲ بیمار (۳۲/۵ درصد) با شکست درمان مواجه شدند. در این مطالعه نوع رژیم درمانی انتخاب شده ($P=0/001$)، عیار بتا-HCG سرمی قبل درمان ($P=0/000$)، عیار بتا-HCG سرمی بعد درمان ($P=0/000$)، وجود ضربان قلب جنین ($P=0/002$) و وجود کیسه زرده ($P=0/046$) از عوامل مؤثر بر پاسخ به درمان دارویی متotropicسات در حاملگی خارج رحمی است. وجود هماتوسالپنکس، سایز توده اکتوپیک، ضخامت آندومتر، سابقه نازایی و اقدامات کمک باروری اخیر، وجود علائم بالینی، روش پیشگیری از بارداری، سن بارداری، سابقه حاملگی خارج رحمی، تعداد گروایته و پاریته و سقط تأثیری در نتیجه‌ی درمان دارویی با متotropicسات نداشتند.

استنتاج: با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه، رژیم درمانی تک دوز متotropicسات نسبت به رژیم چند دوزی با موفقیت درمان بیشتری همراه است و بالا بودن غیرطبیعی عیار بتا HCG سرمی قبل و بعد درمان، وجود ضربان قلب جنین و کیسه زرده در سونوگرافی ترانس واژینال انجام شده عواملی جهت افزایش احتمال شکست درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متotropicسات هستند.

واژه‌های کلیدی: حاملگی خارج رحمی، متotropicسات، درمان حاملگی خارج رحمی، عیار بتا-HCG سرمی، رژیم درمانی تک دوز متotropicسات، رژیم درمانی چند دوز متotropicسات

E-mail: reyhanepourjavad@gmail.com

مولف مسئول: ریحانه پورجواد- چنان: مرکز خدمات جامع سلامت شهری- روستایی طالقانی

۱. استادیار، گروه زنان زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. پژوهشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهره، شبک بهداشت و درمان شهرستان چهاران، ایران

۳. متخصص زنان زایمان، فلوشیپ لایپراسکوبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه پژوهشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۷/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۲/۱

الی اسفند ۱۳۹۹ در بیمارستان امام خمینی ساری بستری شده‌اند به روش سرشماری مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت (۶۲۳ بیمار). در مجموع ۱۶۰ بیمار معیارهای ورود به مطالعه را دارا بوده و تحت مطالعه قرار گرفتند. در چک لیست تهیه شده برای هر بیمار اطلاعات مورد نظر جداگانه ثبت شد. افراد به دو دسته موفقیت و شکست درمان تقسیم شدند. شکست درمان معادل نیاز به جراحی در صورت شک به پارگی یا عدم پاسخ به درمان متواتر و کسات (در رژیم single dose افت BHCG کمتر از ۱۵ درصد بین روزهای ۱۱ و ۱۴ و در رژیم multiple dose افت BHCG کمتر از ۱۵ درصد بعد از دریافت هر ۴ دوز، روند افزایشی سطح BHCG علی‌رغم درمان دارویی) است^(۷). متغیرهای ثبت شده در چک لیست در دو گروه فوق مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفته و اثر آن‌ها در نتیجه درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متواتر و کسات سنجیده شد. معیارهای ورود شامل، بیماران بالای ۱۸ سال، تشخیص قطعی حاملگی خارج رحمی پاره نشده که جهت درمان متواتر و کسات دریافت کرده‌اند و همودینامیک پایدار داشته‌اند و از لحاظ کلیوی-کبدی-ریوی-هماتولوژیک سالم بوده‌اند، و معیارهای خروج شامل، حاملگی‌های هتروتوپیک و پاسخ نامشخص به درمان دارویی، شیردهی و حساسیت به متواتر و کسات، بوده است. برای تجزیه و تحلیل آماری، داده‌های جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS وارد شد و تجزیه و تحلیل متغیرهای کیفی با آزمون کمی توسط آزمون Kolmogorov-Smirnov Chi-Square انجام شد. نرمال بودن توزیع متغیرهای One-Sample آزمون T مستقل و برای متغیرهای کمی با توزیع غیر نرمال از آزمون آزمون Mann-Whitney استفاده گردید.

یافته‌ها و بحث

مقایسه دو گروه با درمان موفقیت‌آمیز و شکست درمان در جدول شماره ۱، آورده شده است. همان‌طور

مقدمه

حاملگی خارج رحمی به معنای حاملگی خارج حفره رحمی است که به طور عمده در لوله‌های فالوب (۹۶ درصد) رخ می‌دهد^(۱). جهت درمان حاملگی خارج رحمی سه روش جراحی (سالپیترکتومی و سالپیترستومی)، درمان دارویی با متواتر و کسات و درمان انتظاری استفاده می‌شود. هر چند روش درمانی استاندارد جراحی محسوب می‌شود، ولی پیشرفت علم پزشکی و تشخیص زود هنگام حاملگی‌های خارج رحمی باعث افزایش انتخاب درمان دارویی مانند استفاده از متواتر و کسات شده است^(۲). در حال حاضر سه پروتکل درمان Multiple Dose/Single Dose/Two Dose برای درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متواتر و کسات وجود دارد.

وجود عوارض کمتر و عدم اثرگذاری در نتایج بارداری‌های آتی و میزان موفقیت درمان قابل ملاحظه از جمله علی است که باعث اهمیت مطالعه در زمینه‌ی درمان دارویی با متواتر و کسات در حاملگی خارج رحمی می‌شود و یافتن مناسب‌ترین بیماران برای درمان دارویی جهت پیشگیری از پارگی‌ها و عوارض ناشی از آن و همچنین پیشگیری از جراحی‌های غیر ضروری نیازمند مطالعات گستره در زمینه‌ی عوامل مؤثر بر موفقیت درمان با متواتر و کسات در حاملگی خارج رحمی است^(۳-۶). لذا با توجه به کمبود مطالعات انجام شده به ویژه در ایران و مازندران که اثر فاکتورهای متعدد را در نتیجه‌ی درمان دارویی به صورت هم زمان ذکر و مقایسه کرده باشند، این مطالعه با هدف بررسی عوامل مؤثر بر پاسخ درمان دارویی با متواتر و کسات در حاملگی خارج رحمی انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تحلیلی از نوع موردی-شاهدی، پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق و دریافت کد اخلاق IR.MAZUMS..REC.1400.11678 پزشکی مازندران، اطلاعات مربوط به تمامی بیمارانی که با تشخیص حاملگی خارج رحمی از فروردین ۱۳۹۵

اقدس عبادی جامخانه و همکاران

جدول شماره ۱: توصیف دو گروه از نظر مشخصات جمعیت شناختی و طبی

سطح بتا تیتراث سرمی بعد از درمان، بتا تیتراث سرمی ثبت شده از ۲۴ ساعت تا ۴ روز بعد از آخرین دوز متوتروکسات و حداکثر تا ۷ روز بعد از اتمام درمان در هر دو رژیم محسوب شده است که غالباً در رژیم Multiple Dose روز بعد از آخرین دوز متوتروکسات و در رژیم Single Dose در روز ۱۱ و ۷ درمان اندازه گیری شده است. سطح بتا تیتراث سرمی قبل و بعد شروع درمان، با احتمال شکست درمان دارویی متوتروکسات

که این جدول نشان می‌دهد نوع رژیم درمانی، عیار HCG- بتا- سرمی قبل و بعد درمان، وجود ضربان قلب جنین و وجود کیسه زردہ با نتیجه درمان ارتباط دارند.

۱۰۸ بیمار از ۱۶۰ بیمار مطالعه شده (۶۷/۵ درصد) درمان موفقیت آمیز داشته و ۵۲ بیمار با ۳۲/۵ (درصد) درمان مواجه شدند. در مطالعه‌ی Barnhart و Shkst درمان نرسخ کلی موفقیت درمان ۸۹ درصد گزارش شده است.^(۶)

در این مطالعه مانند مطالعه Kim و همکاران در سال ۲۰۱۷، نوع رژیم درمانی استفاده شده عاملی تأثیرگذار در نتیجه درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متotropicas است^(۷). وجود هماتوسالپنکس در نتیجه درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متotropicas در سال ۲۰۱۷ اثری ندارد. در مطالعه Bonin و همکاران در سال ۲۰۱۷ وجود هماتوسالپنکس در سونوگرافی قبل درمان عاملی برای شکست درمان گزارش شده است^(۸). تفاوت مشهود بین نتایج مطالعه‌ی حاضر و این مطالعه را می‌توان به علت محدود بودن تعداد بیماران دارای هماتوسالپنکس دانست.

نتایج این مطالعه نشان داد که وجود ضربان قلب جنین و کیسه زردۀ عاملی پیش‌بینی کننده برای شکست درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متotropicas است که همسو با نتایج حاصل از مطالعات Bixby و Lipscomb و همکاران در سال ۲۰۰۵ Potter و همکاران در سال ۲۰۰۹ Tas و همکاران در سال ۱۹۹۹ Lipscomb و همکاران در سال ۲۰۱۷ است^(۹-۱۳). در مطالعه انجام شده وجود سابقه نازایی، استفاده از روش‌های کمک باروری اخیر وجود/عدم وجود روش پیشگیری از بارداری و نوع آن، وجود علائم بالینی تأثیری در نتیجه درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متotropicas نداشته است. در مطالعات پیشین نیز غالباً نقش این عوامل به عنوان ریسک فاکتور در وقوع حاملگی‌های خارج رحمی بررسی شده و نتیجه‌های مبنی بر مؤثر بودن این عوامل در نتیجه درمان گذاش نشده است.

درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متوتروکسات نداشته‌اند و این نتایج با نتیجه حاصل از مطالعه‌ی Lipscomb و همکاران در سال ۱۹۹۹ و Tas و همکاران در سال ۲۰۱۵ و میربلوک و همکاران در سال ۲۰۱۷ تطابق دارد (۱۶، ۱۳، ۱۲).

انتخاب روش درمانی مناسب برای بیماران با تشخیص حاملگی خارج رحمی، وابسته به شناخت عوامل مؤثر بر موقیت/شکست درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متوتروکسات است. انجام مطالعه‌ای آینده‌نگر با تعداد نمونه بیشتر و استفاده از پرونده‌های الکترونیکی با قابلیت بررسی همزمان اطلاعات ثبت شده در ویزیت‌های سرپایی، می‌تواند اطلاعات دقیق‌تر و قابل اعتمادتری را ارائه دهد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی به صورت اختصاصی به بررسی تأثیر عواملی چون، وجود علائم بالینی، روش پیشگیری از بارداری، وجود سابقه‌ی نازایی، وجود سابقه‌ی اقدامات کمک باروری، تعداد گراویته، تعداد پاریته، تعداد سقط در نتیجه درمان دارویی حاملگی خارج رحمی با متوتروکسات، پرداخته شود. زیرا مطالعات بسیار محدودی در زمینه‌ی تأثیر این عوامل در نتیجه‌ی درمان منتشر شده است.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه پژوهشکی خانم ریحانه پورجواد از دانشکده پژوهشکی دانشگاه علوم پژوهشکی مازندران، با کد اخلاق REC.1400.11678 IR.MAZUMS.. از حمایت مالی و معنوی دانشگاه علوم پژوهشکی مازندران و تمامی پژوهشکان و پرسنل بیمارستان امام خمینی ساری، تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

- Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17(12): 3224-3230.
- Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic

در حاملگی خارج رحمی ارتباط مستقیم دارد که این نتیجه با نتایج حاصل از مطالعه‌های Da Costa Soares و همکاران در سال ۲۰۰۸، میربلوک و همکاران در سال ۲۰۱۴ و Wu و همکاران در سال ۲۰۱۵ Dilbaz و همکاران در سال ۲۰۰۶ Dudley و همکاران در سال ۲۰۰۴ Beguin و همکاران در سال ۲۰۱۹ همخوانی دارد (۱۴-۱۹).

ساizer توده اکتوپیک تأثیری در نتیجه‌ی درمان دارویی با متوتروکسات در حاملگی خارج رحمی ندارد که با نتایج مطالعات Pulatoglu و همکاران در سال ۲۰۱۸، میربلوک و همکاران در سال ۲۰۱۵ و Bixby و Lipscomb و همکاران در سال ۲۰۰۵ و همکاران در سال ۱۹۹۹ Vaswani مطابقت دارد (۲۰، ۱۶، ۱۳، ۱۱). در مطالعه‌ی Vaswani و همکاران در سال ۲۰۱۴، سایز توده اکتوپیک کوچک‌تر مساوی ۳ سانتی‌متر، عاملی برای موقیت درمان محسوب شده است (۲۱). نتایج حاصل از این مطالعه با اکثربت مطالعات پیشین همخوانی دارد. ضخامت آندومتر عاملی مؤثر بر نتیجه درمان دارویی با متوتروکسات در حاملگی‌های خارج رحمی محسوب نمی‌شود. در مطالعه دار Casta Sores و همکاران در سال ۲۰۰۴ آندومتر عاملی مؤثر در شکست درمان بوده است (۲۲).

در مطالعه Tas و همکاران در سال ۲۰۱۷، ارتباطی میان ضخامت آندومتر و نتیجه‌ی درمان وجود نداشته است که نتایج این مطالعه با مطالعه‌ی انجام شده مطابقت دارد (۱۲). علت تفاوت در نتایج برخی مطالعات با مطالعه‌ی انجام شده می‌تواند به علت تعداد محدودتر نمونه‌های مورد مطالعه در مطالعات پیشین نسبت به مطالعه‌ی حاضر باشد. سن بیمار، سن بارداری، تعداد حاملگی خارج رحمی، تعداد گراویته و پاریته و سقط تأثیری بر نتیجه

pregnancy. Semin Reprod Med 2007; 25(2): 93-98.

- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database

- Syst Rev 2007(1): CD000324.
4. 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(4): 309-319.
 5. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95(3): 407-412.
 6. 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(4): 778-784.
 7. Kim J, Jung YM, Lee DY, Jee BC. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60(1): 79-86.
 8. Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 208: 23-30.
 9. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5): 1192-1194.
 10. Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 338. e1-e4.
 11. 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(5): 591-598.
 12. Tas EE, Akcay GFY, Avsar AF. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015. *Pak J Med Sci* 2017; 33(1): 13-17.
 13. 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(26): 1974-1978.
 14. da Costa Soares R, Junior JE, Camano L. Increment in β-hCG in the 48-h period prior to treatment: A new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(4): 319-324.
 15. Beguin C, Brichant G, De Landsheere L, Tebache L, Karampelas S, et al. Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: a retrospective single center study. *Facts Views Vis ObGyn* 2019; 11(4): 329-335.
 16. Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a retrospective study. *Iran J Reprod Med* 2015; 13(6): 351-354.
 17. Wu J, Ludlow JP, De Vries B, Black K, Beale P. Single- dose methotrexate treatment for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location and progesterone as a predictor of success. *Aust N Zealand J Obstet Gynaecol* 2014; 54(5): 469-474.

18. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 2006; 51(2): 87-93.
19. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril* 2004; 82(5): 1374-1378.
20. Pulatoğlu Ç, Doğan O, Başbuğ A, Ellibeş Kaya A, Yıldız A, et al. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: a single tertiary center study. *North Clin Istanb* 2018; 5(3): 227-231.
21. Vaswani PR. Predictors of success of medical management of ectopic pregnancy in a tertiary care hospital in United Arab Emirates. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(8): OC04-8.
22. Da Costa Soares R, Elito J Jr, Han KK, Camano L. Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(3): 289-292.