



بررسی کارایی متوترکسات در بیماران با حاملگی خارج از رحم

فرحناز فرزانه: فلوشیپ نازایی، دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران (* نویسنده مسئول)

farahnaz1826@yahoo.com

مهسا محمدزاده: پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

طوبی بنده‌ئی: کارشناس پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، بیمارستان علی بن ابیطالب، زاهدان، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

حاملگی نابجا،
متوترکسات،
BHCG،
کارایی،
EP

زمینه و هدف: حاملگی نابجا (EP) شایع‌ترین علت مرگ و میر زنان باردار در سه ماهه اول بارداری و عامل ۱۰ درصد مرگ و میر مادران است و تنها یک سوم از زنانی که یک حاملگی خارج رحمی با پارگی لوله‌ای داشته‌اند، می‌توانند در آینده فرزندی سالم به دنیا آورند. درمان EP به وضعیت بالینی بیمار و تمایل به حفظ باروری در آینده بستگی دارد. تشخیص و درمان زودرس EP با کاهش میزان مرگ و میر زنان همراه بوده و درمان را به سمت روش‌های محافظه کارانه با حفظ لوله تغییر داده است. پرمصرف‌ترین دارو جهت درمان طبی EP، متوترکسات می‌باشد که به دلایل آسیب کمتر به لوله، هزینه کمتر، امید به افزایش بالقوه باروری بعدی، حذف عوارض جراحی و بی‌هوشی مورد توجه است. پژوهش حاضر به بررسی کارایی متوترکسات در بیماران حاملگی نابجا می‌پردازد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی-مقطعی پس از بررسی پرونده‌ها بر اساس فرم‌های اطلاعاتی از پیش طراحی شده و درج موارد ثبت شده بر اساس معیار ورود انتخاب، اطلاعات دسته بندی و جمع بندی گردید.

یافته‌ها: از تعداد کل پرونده‌های مورد بررسی، تعداد موارد پاسخ به درمان متوترکسات ۶۷/۵ درصد و تعداد موارد عدم پاسخ به درمان ۳۲/۵ درصد بود. با توجه به نتیجه آزمون بین این دو گروه اختلاف معنی داری ($p < 0.001$) وجود دارد.

نتیجه گیری: به طور کلی در مطالعه حاضر درمان با متوترکسات پاسخ قابل توجه و منطقی را نشان می‌دهد. همچنین فاکتورهای سن حاملگی در زمان تشخیص حاملگی نابجا، مقدار β HCG اولیه و نهایی و همچنین حجم توده مشاهده شده بر روی درمان مورد نظر در مطالعه تاثیر گذار بودند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

شیوه استناد به این مقاله:

Farzaneh F, Mohammadzadeh M, Bandehei T. Evaluation of Methotrexate efficacy in ectopic pregnancy. Razi J Med Sci. 2020;27(5):12-21.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

Evaluation of Methotrexate efficacy in ectopic pregnancy

- ① **Farahnaz Farzaneh**, Infertility Fellowship, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran (* Corresponding author) farahnaz1826@yahoo.com
- Mahsa Mohammadzadeh**, General Physician, School of Medicine, Zahedan University of Medical Science, Zahedan, Iran
- Tooba Bandehei**, Nursing Bachelor, School of Nursing and Midwifery, Zahedan University of Medical Science, Ali Ebn-e Abi taleb Hospital, Zahedan Iran

Abstract

Background: Ectopic pregnancy (EP) is the most common cause of death in pregnant women in the first trimester of pregnancy and causes 10% of maternal mortality. It is a common complication in the world and its prevalence varies in different countries. Only one-third of women, who have had an ectopic pregnancy with tubal rupture, can have live birth in the future. Ectopic pregnancy treatment depends on the patient's clinical condition and desire to maintain fertility in the future. Early diagnosis and treatment of Ectopic pregnancy has been associated with a reduction in female mortality and has shifted treatment to conservative methods. In vitro evaluation, low levels of BHCG are the cornerstone of the diagnosis of EP. Immunological examination of HCG with a sensitivity of 25 mIU/ml is an accurate test for ectopic pregnancy. The standard treatment for EP is laparoscopic surgery and in cases of hemodynamic instability or in cases where the laparoscopic method is difficult, laparotomy is performed. The most widely used drug for medical treatment is methotrexate, which is used in a single-dose or multi-dose method with specific criteria. For the first time, Tanka et al. Introduced EP treatment using methotrexate (a folic acid analog). Methotrexate is a folic acid analog that inhibits the function of dihydrofolate reductase and inhibits DNA production. Methotrexate actively affects growing cells such as trophoblastic tissue, malignant cells, bone marrow, intestinal mucosa, and respiratory epithelium. This drug is widely used in the treatment of trophoblastic diseases. Initially, methotrexate was applied topically to residual trophoblastic tissue following ectopic pregnancy. About 35% of patients with ectopic pregnancies are candidates for initial treatment with methotrexate. In cases of stable ectopic pregnancy after surgery, the use of this drug is also indicated. Medical treatment is considered due to less damage to the tube, lower cost, increasing in fertility, elimination of surgical complications and anesthesia. Medical treatment for ectopic pregnancy with methotrexate is both harmless and effective; But it cannot be used in all patients. According to the recommendations of the American School of Midwifery and Gynecology, methotrexate can be prescribed in patients with proven ectopic pregnancy or, most likely, in patients with stable hemodynamic conditions and in the absence of evidence of rupture. Patients who cannot complete the follow-up period after drug administration should not be a candidate for medical treatment. Due to the relatively high prevalence of ectopic pregnancy and its potential side effects, in this study we aimed to evaluate the efficacy of methotrexate in ectopic pregnancy patients.

Methods: In this descriptive-analytical-cross-sectional study, all pregnant women with ectopic pregnancies admitted to the gynecology ward of Ali Ibn-e Abitaleb Hospital of Zahedan in 2017 according to IR.ZAUMS.REC.1397.2120 ethics code were examined. Inclusion criteria included, diagnosis of ectopic pregnancy based on transvaginal ultrasound and B HCG titration and treatment with methotrexate for ectopic pregnancy

Keywords

Ectopic Pregnancy,
Methotrexate,
BHCG,
Efficacy,
EP

Received: 31/05/2020

Published: 25/07/2020

and exclusion criteria included receiving surgical as the first step in treatment of ectopic pregnancy. 169 cases that were performed during a one-year period with easy and accessible sampling to review patients' medical records.

In this study, the aim of this study was to evaluate the efficacy of single-dose methotrexate in patients with ectopic pregnancies, response to treatment with methotrexate and the need for surgery. 169 patients who were initially treated with single-dose methotrexate ampoules at a dose of 50-100 mg based on the patient's weight with a diagnosis of ectopic pregnancy in the gynecology ward and were followed on days 4, 7, 11 of methotrexate injection by BHCG test (the decision for the next doses of methotrexate was made based on the test results) was extracted from the archive of Ali Ibn-e Abitaleb hospital and the necessary data were recorded in the information form. Finally, the obtained data were entered into SPSS software for statistical analysis. To describe the data, descriptive statistics including statistical tables and graphs, frequency in percentages and central index such as middle and view were used.

Results: The total number of reviewed cases was 169, of which 114 (67.5%) responded to methotrexate treatment and 55 (32.5%) did not respond to treatment. According to the test results, there is a significant difference between these two groups ($p < 0.001$).

The mean gestational age in patients who responded to methotrexate at the time of diagnosis of ectopic pregnancy was (5.91 ± 2.55 weeks) also the mean gestational age in patients who did not respond to treatment (8.89 ± 2.63 weeks). According to the test results, a significant difference ($p < 0.001$) was observed between the two groups, which indicates that the younger gestational age response to the treatment.

The mean mass volume in patients who responded to methotrexate treatment was (1.76 ± 0.60), also the mean mass volume in patients who did not respond to treatment (2.73 ± 1.12), there is a significant difference between the two groups $p < 0.001$. Also, according to the result of Spearman test ($R = -0.40$), this relationship is inversely and significantly with moderate correlation.

The initial BHCG value in the group that responded to treatment was 10341.49 ± 25848.08 while in the non-response group, was 19895.73 ± 40235.31 . The result of the statistical test did not show a significant difference.

In these two groups ($p = 0.11$).

The final BHCG in the responder group was equal to (850.68 ± 957), and in the non-responder group was equal (31959.12 ± 49380.37). The test results show a statistically significant difference ($p < 0.001$) between the two groups. Due to the higher BHCG in the non-responder group and the low BHCG in the treated group, the numbers will be predictable. This study also showed that there is a direct and potential relationship between the final BHCG value and the therapeutic response to methotrexate.

Conclusion: In general, in the present study, methotrexate therapy shows a significant and logical response. Also, the factors of gestational age at the time of diagnosis, the initial and final HCG β values, as well as the volume of the observed mass able to affect the treatment in the study.

Conflicts of interest: None

Funding: Zahedan University of Medical Sciences

Cite this article as:

Farzaneh F, Mohammadzadeh M, Bandehei T. Evaluation of Methotrexate efficacy in ectopic pregnancy. Razi J Med Sci. 2020;27(5):12-21.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

بلاستوسیست به طور طبیعی در پوشش آندومتر یال حفره رحم لانه گزینی می‌کند. لانه گزینی در هر جایی به جز این محل، حاملگی نابجا (EP) نامیده می‌شود (۱ و ۲). حاملگی خارج رحمی یک عارضه شایع در جهان است و میزان شیوع آن در کشورهای مختلف متفاوت است (۳)؛ به طوریکه شیوع آن در کشورهای در حال توسعه از یک در ۴۴ زایمان تا یک در ۲۱ زایمان متفاوت است (۴، ۵)، در حالی که در کشورهای پیشرفته غربی، شیوع آن بین ۱ در ۲۳۳ تا ۱ در ۲۸۰ زایمان متغیر است. در ایالات متحده از هر ۱۰۰ مورد حاملگی، بیش از یک مورد آن از نوع نابجا بوده و بیش از ۹۵ درصد حاملگی های نابجا، لوله رحم را درگیر می‌کند (۶). میزان ابتلا به حاملگی نابجا در آلمان از ۰/۵ در سال ۱۹۷۰ به ۲٪ تا سال ۲۰۱۳ افزایش یافته است (۷ و ۸). حاملگی نابجا شایع‌ترین علت مرگ و میر زنان باردار در سه ماهه اول بارداری و حدود ۱۰ برابر زایمان واژینال و ۵ برابر سقط بوده و همچنین عامل ۱۰ درصد مرگ و میر مادران است و تنها یک سوم از زنانی که یک حاملگی خارج رحمی با پارگی لوله‌ای داشته‌اند، می‌توانند در آینده فرزندی سالم به دنیا آورند (۹-۱۱). حاملگی نابجا مشکل عمده زنان در سنین باروری بوده و میزان آن از ۱/۲ تا ۱/۴ درصد کل بارداری‌ها را شامل می‌شود و معمولاً با علائم و نشانه‌های آمنوره، درد پایین شکم، خونریزی واژینال، توده در ضامم رحمی و در برخی موارد با پارگی لوله رحمی نمایان می‌شود (۱۲). بارداری خارج رحمی به علل مختلف ایجاد می‌شود که همگی مانع مهاجرت موفقیت آمیز تخمک بارور شده به آندومتر می‌گردد. مهم‌ترین عوامل خطر ساز بروز بارداری خارج رحمی عبارتند از: اعمال جراحی لوله ای حتی بستن لوله‌ها، سابقه بارداری خارج رحمی قبلی، تماس جنینی با دی اتیل استیل بسترول (DES) و سابقه بیماری التهابی لگن (PID). حضور وسایل داخل رحمی (IUD) و نازایی باعث افزایش شانس بروز بارداری خارج رحمی می‌گردد (۱۳-۱۵)، ولی این ارتباط پیچیده است. نیمی از خانم‌های با بارداری خارج رحمی هیچ فاکتور خطر ساز معینی ندارند (۱۶). عوامل خطر ساز دیگر مثل سیگار کشیدن و شریک جنسی متعدد به طور ضعیفی با

احتمال بروز بارداری خارج رحمی همراه هستند. فعالیت الکتریکی عضلانی عامل فعالیت ضربانی لوله‌های فالوپ می‌گردد. این حرکات ضربانی لوله، حرکت اسپرم و تخمک به طرف همدیگر را آسان تر کرده و سپس حرکت زیگوت به داخل حفره رحمی را تسهیل می‌سازد. استروژن باعث افزایش فعالیت عضلانی صاف شده و پروژسترون باعث کاهش آن می‌گردد. با افزایش سن این فعالیت الکتریکی عضلات لوله های فالوپ کم شده و لذا شانس بروز بارداری خارج رحمی در خانم های حول و حوش سنین یائسگی افزایش می‌یابد. با توجه به اثرات هورمون ها بر روی این حرکات می‌توان توجیه نمود که چرا بعد از شکست در استفاده از قرص‌های جلوگیری بعد از نزدیکی، مینی پیل، IUD های حاوی پروژسترون و تحریک تخمک گذاری، شانس بروز بارداری خارج رحمی افزایش می‌یابد (۱۷ و ۱۸). در بارداری های خارج رحمی افزایش شانس بروز اختلالات کروموزومال دیده نشده است (۱۹-۲۱). تشخیص بارداری خارج رحمی با توجه به وسعت تظاهرات بالینی از موارد بدون علامت تا درد حاد شکمی و شوک همودینامیکی، بسیار مشکل است. اگر بارداری خارج رحمی قبل از پاره شدن تشخیص داده شود، تحت نظر گرفتن بیماری بهترین عاقبت بارداری بعدی را به همراه خواهد داشت. بیمارانی که در مراحل زود هنگام مراجعه می‌کنند، تعدادی بدون علامت بوده و تعدادی با حداقل شکایت هستند که این دسته در حال افزایش‌اند. باید همیشه شک بالایی به حضور بارداری خارج رحمی وجود داشته باشد، به خصوص در مناطقی که شیوع آن بالاست. گرفتن شرح حال و معاینه فیزیکی بیماران در معرض خطر را معین نموده، باعث بهبود در تشخیص موارد بارداری خارج رحمی قبل از پارگی می‌شود (۲۲). درمان EP به وضعیت بالینی بیمار و تمایل به حفظ باروری در آینده بستگی دارد. تشخیص و درمان زودرس EP با کاهش میزان مرگ و میر زنان همراه بوده و درمان را به سمت روشهای محافظه کارانه با حفظ لوله تغییر داده است. در ارزیابی آزمایشگاهی سطح کمی گونادوتروپین کوربونیکی بتا سنگ پایه تشخیص بارداری خارج رحمی است. بررسی ایمونولوژیکی آنزیم HCG با حساسیت ۲۵ mIU/ml، تست دقیقی برای خارج رحمی بوده و در تمام

روش کار

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی-مقطعی کلیه زنان حامله با حاملگی اکتوپیک بستری شده در بخش زنان بیمارستان علی ابن ابیطالب زاهدان در سال ۱۳۹۶ طبق کد اخلاق IR.ZAUMS.REC.1397.2120 مورد بررسی قرار گرفتند که معیار ورود شامل ۱، تشخیص حاملگی اکتوپیک بر اساس سونوگرافی ترانس واژینال و تیتراژ HCG β و ۲ دریافت متوترکسات جهت درمان مدیکال حاملگی اکتوپیک بوده است و معیار خروج شامل دریافت درمان جراحی بعنوان اولین قدم درمانی حاملگی خارج از رحم است. حجم نمونه مورد مطالعه در این پژوهش ۱۶۹ مورد که طی سرشماری یک ساله و با نمونه گیری آسان و در دسترس بررسی پرونده پزشکی بیماران صورت پذیرفت.

در این مطالعه با هدف بررسی کارایی متوترکسات تک دوز در بیماران حاملگی نابجا، پس از تصویب طرح در پژوهش دانشکده پزشکی، پژوهشگر با فرم اطلاعاتی از پیش طراحی شده شامل سن مادر، سن حاملگی، مقدار HCG β اولیه، ساینز توده، پاسخ یا عدم پاسخ به درمان با متوترکسات و نیاز به انجام جراحی، پرونده ۱۶۹ بیماری که در سال ۱۳۹۶ با تشخیص حاملگی اکتوپیک در بخش زنان بطور اولیه تحت درمان با امپول متوترکسات تک دوز با دوز ۵۰-۱۰۰ میلی گرم براساس وزن بیمار قرار گرفته و در روزهای ۴-۷-۱۱ با آزمایش BHCG پیگیری شدند (تصمیم گیری برای دوزهای بعدی متوترکسات براساس نتیجه آزمایش صورت گرفته بود) و این بیمارستان بستری شده باشند را از بایگانی استخراج نموده و داده‌های لازم را در فرم اطلاعاتی ثبت نمود. در نهایت داده‌های بدست آمده جهت تجزیه و تحلیل آماری وارد نرم افزار SPSS گردید. برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی شامل جداول و نمودارهای آماری، فراوانی در درصدها و شاخص مرکزی مانند میانگین و نما استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد کل پرونده‌های مورد بررسی ۱۶۹ مورد بود که تعداد موارد پاسخ به درمان متوترکسات ۱۱۴ مورد (۶۷/۵ درصد) و تعداد موارد عدم پاسخ به درمان ۵۵ مورد (۳۲/۵ درصد) ثبت شد. باتوجه به نتیجه آزمون

بارداری‌های خارج رحمی تشخیص داده شده ثبت می‌گردد (۲۳-۲۵). درمان استاندارد EP، جراحی لاپاروسکوپیک است و در شرایط عدم ثبات همودینامیک و یا در شرایطی که روش لاپاروسکوپیک مشکل باشد، لاپاروتومی صورت می‌گیرد (۲۵). پرمصرف‌ترین دارو جهت درمان طبی EP متوترکسات می‌باشد که با روش تک دوز و یا چند دوز همراه با معیارهای خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای اولین بار تانکا و همکاران، درمان EP با استفاده از متوترکسات (آنالوگ فولیک اسید) را معرفی کردند (۲۶ و ۲۷). متوترکسات آنالوگ فولیک اسید بوده که مانع عملکرد دی هیدروفولات ردوکتاز شده و جلوی ساخت DNA را می‌گیرد. متوترکسات به صورت فعال بر روی سلول‌های در حال رشد مثل بافت تروفوبلاستیک، سلول‌های بدخیم، مغز استخوان، مخاط روده و اپی تلیوم تنفسی اثر دارد. این دارو به صورت وسیعی در درمان بیماری‌های تروفوبلاستیک کاربرد دارد. ابتدا، متوترکسات به صورت موضعی بر روی بافت تروفوبلاستیک باقی مانده به دنبال بارداری خارج رحمی درون شکم استفاده شد. حدود ۳۵ درصد بیماران با بارداری خارج رحمی کاندید درمان اولیه با متوترکسات هستند (۲۸). در موارد بارداری خارج رحمی پایدار به دنبال عمل جراحی نیز کاربرد این دارو اندیکاسیون دارد (۲۹ و ۳۰). درمان طبی به دلایل آسیب کمتر به لوله، هزینه کمتر، امید به افزایش بالقوه باروری بعدی، حذف عوارض جراحی و بیهوشی مورد توجه است. درمان طبی برای بارداری خارج رحمی با متوترکسات، هم بی‌ضرر و هم مؤثر است؛ ولی در همه بیماران نمی‌توان از آن استفاده نمود. طبق توصیه‌های دانشکده مامایی و زنان آمریکا، متوترکسات در بیماران با بارداری خارج رحمی ثابت شده و یا با احتمال بالا، در بیمار با شرایط همودینامیکی پایدار و در نبود شواهد پارگی قابل تجویز است. بیماری که نمی‌تواند دوره پیگیری بعد از تجویز دارو را کامل نکند نباید کاندید درمان طبی بشود (۳۱ و ۳۳). با توجه به شیوع نسبتاً بالای حاملگی نابجا و عوارض بالقوه آن، در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی کارایی متوترکسات در بیماران حاملگی نابجا بپردازیم.

بین این دو گروه اختلاف معنی داری ($p < 0.001$) وجود دارد. پس در این مطالعه درمان با متوترکسات پاسخ قابل توجه و منطقی را نشان می‌دهد (جدول ۱). میانگین سن حاملگی در بیمارانی که به درمان متوترکسات پاسخ داده بودند در زمان تشخیص حاملگی نابجا ($5/91 \pm 2/55$ هفته)، همچنین میانگین سن حاملگی در بیمارانی که پاسخ به درمان ندادند ($8/89 \pm 2/63$ هفته) بود. با توجه به نتیجه آزمون اختلاف معنی داری ($p < 0.001$) بین دو گروه مشاهده گردید که نشانگر این است که هر چه سن حاملگی کمتر باشد پاسخ درمان بیشتری را شاهد هستیم (جدول ۲).

مقدار بتا اولیه در گروهی که پاسخ به درمان داده بودند برابر $10341/49 \pm 25848/08$ بود در حالی که در گروه عدم پاسخ به درمان مقدار بتا برابر $40235/31 \pm 19895/73$ نتیجه آزمون آماری ($p = 0/11$) اختلاف معنی داری را در این دو گروه نشان نداد (جدول ۴).

مقدار بتا نهایی در گروه پاسخی که به درمان برابر ($850/68 \pm 957/00$) بود، همچنین مقدار بتا نهایی در گروه عدم پاسخ به درمان برابر ($49380/37$) بود. نتایج آزمون نشانگر اختلاف آماری معنی داری ($p < 0.001$) بین دو گروه می‌باشد. که با

میانگین حجم توده (بر حسب سانتی متر مربع) در بیمارانی که به درمان متوترکسات پاسخ دادند ($1/76 \pm 0/60$) بود، همچنین میانگین حجم توده در بیمارانی که پاسخ به درمان نشان ندادند

جدول ۱- میزان پاسخ به درمان در بیماران درمان شده با متوترکسات

مقدار P (Binomial)	درصد	تعداد	پاسخ به درمان
< 0.001	۶۷/۵	۱۱۴	پاسخ داده
	۳۲/۵	۵۵	پاسخ نداده

جدول ۲- ارتباط بین پاسخ به درمان با متوترکسات با سن حاملگی

مقدار P (Samples Test Independent)	انحراف معیار	میانگین سن حاملگی (هفته)	تعداد	پاسخ به درمان
< 0.001	۲/۵۵	۵/۹۱	۱۱۴	پاسخ داده
	۲/۶۳	۸/۸۹	۵۵	پاسخ نداده

جدول ۳- ارتباط بین پاسخ به درمان با متوترکسات با حجم توده

مقدار P (Independent Samples Test)	انحراف معیار	میانگین حجم (بر حسب سانتی متر مربع)	تعداد	پاسخ به درمان
$p < 0.001$	۰/۶۰	۱/۷۶	۱۱۴	پاسخ داده
	۱/۱۲	۲/۷۳	۵۵	پاسخ نداده

جدول ۴- مقدار بتا HCG اولیه در گروه‌های مورد بررسی به درمان

مقدار P (Independent Samples Test)	انحراف معیار	مقدار بتا HCG اولیه	پاسخ به درمان
$P = 0/11$	$25848/08$	$10341/49$	پاسخ داده
	$40235/31$	$19895/73$	پاسخ نداده

جدول ۵- تعیین ارتباط بین پاسخ به درمان با متوترکسات با مقدار بتا HCG

مقدار p (Independent Samples Test)	انحراف معیار	مقدار بتا HCG نهایی	پاسخ به درمان
< 0.001	$957/00$	$850/68$	پاسخ داده
	$49380/37$	$31959/12$	پاسخ نداده

تحت نظر سونوگرافی دریافت کردند. میزان موفقیت در کل ۷۹/۶ درصد بود و استفاده موضعی از متوترکسات شانس موفقیت را به طور قابل توجهی بالا برد (۲۷). درصد موفقیت درمان طبی با متوترکسات در دو مطالعه همانند تحقیق حاضر بوده است. در مطالعه افلاطونیان بر روی تاثیر متوترکسات در درمان حاملگی خارج رحمی پاره نشده نتیجه بدین قرار است که: در پایان درمان ۱۵ بیمار (۷۵٪) با موفقیت درمان شدند (۲۸) که نتایج این مطالعه با مطالعه ما همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر میانگین سن حاملگی در بیمارانی که به درمان متوترکسات پاسخ داده بودند در زمان تشخیص حاملگی نابجا ($5/91 \pm 2/55$ هفته) بود، همچنین میانگین سن حاملگی در بیمارانی که پاسخ به درمان ندادند ($8/89 \pm 2/63$ هفته) بود. با توجه به نتیجه آزمون اختلاف معنی داری ($p < 0/001$) بین دو گروه مشاهده گردید که نشانگر این است که هر چه سن حاملگی کمتر باشد پاسخ درمان بیشتری را شاهد هستیم. در مطالعه افلاطونیان بر روی تاثیر متوترکسات در درمان حاملگی خارج رحمی پاره نشده میانگین سن حاملگی در هنگام تشخیص برابر ۶/۲ هفتهگی بود (۲۸). در مطالعه بهنام فر و همکاران بر روی متوترکسات تک دوز در درمان حاملگی خارج رحمی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شبیه‌خوانی کاشان ۸۴-۱۳۸۲ متوسط سن حاملگی در گروه موفقیت درمان برابر $6/6 \pm 2/3$ بود (۲۹) که در این مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. که نتایج زمان تشخیص در مطالعات بالا و مطالعه ما تا حدودی مشابه می باشد اما مطالعه ما نشان داد هرچقدر تشخیص زودتر صورت بگیرد پاسخ درمانی بیشتری را شاهد هستیم که این تفاوت ناشی از جامعه مورد مطالعه و نوع تشخیص می تواند نشأت بگیرد. همچنین در مطالعات مطالعه ای که توسط Lipscomb در ۳۵۰ بیمار انجام شده و نیز در مطالعه ای که توسط Barnhart در ۱۳۲۷ بیمار انجام شد. سن، تعداد حاملگی و تعداد زایمان، اثری در پیامد درمان نداشتند (۲۶ و ۳۰).

میانگین حجم توده (بر حسب سانتی متر مربع) در بیمارانی که به درمان متوترکسات پاسخ دادند ($1/76 \pm 0/60$) بود، همچنین میانگین حجم توده در بیمارانی که پاسخ به درمان نشان نداده بودند

توجه با بالاتر بودن مقدار بتا در گروه عدم پاسخ به درمان و پایین بودن این شاخص در گروه درمان شده اعداد قابل پیش بینی خواهند بود. همچنین این مطالعه نشان داد که بین مقدار بتا نهایی و پاسخ درمانی به داروی متوترکسات ارتباط مستقیم و بالقوه ای وجود دارد (جدول ۵).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه توصیفی تحلیلی مقطعی حال حاضر که در سال ۱۳۹۶ در بیماران با حاملگی اکتوپیک بر روی درمان متوترکسات صورت پذیرفت نتایج آماری نمایانگر این بود که از ۱۶۹ بیمار مورد بررسی، تعداد موارد پاسخ به درمان متوترکسات ۱۱۴ مورد (۶۷/۵ درصد) بود و تعداد موارد عدم پاسخ به درمان ۵۵ مورد (۳۲/۵ درصد) بود. نتیجه آزمون اختلاف معنا داری را بین دو گروه نشان می دهد. میزان موفقیت درمان طبی حاملگی نابجا در مطالعات مختلف به وسیله متوترکسات، متفاوت و در حدود ۷۱-۱۰۰ درصد ذکر شده است. (۲۳) در یک تحقیق انجام شده در شهر یزد در سال ۱۳۷۸، از میان ۷۲ بیمار مبتلا به حاملگی نابجا، ۴ مورد (۵/۶ درصد) درمان طبی شدند که تنها یک مورد با موفقیت همراه بود و سه بیمار دیگر نیاز به جراحی پیدا کردند (۲۴) که این با نتایج مطالعه حاضر 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 ۶۷۳ زن که تشخیص حاملگی خارج رحمی برای آنها مطرح شده بود، در ۷۶ بیمار درمان طبی با متوترکسات انجام شد که ۱۴ بیمار (۱۸/۹ درصد) با شکست مواجه شدند و از ۵۷۳ بیمار که از ابتدا جراحی شدند، ۳۰ بیمار (۵/۶ درصد) نیاز به جراحی مجدد پیدا کردند (۲۵). میزان شکست درمان طبی در مقایسه با جراحی در این مطالعه بالاتر بوده است. از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۱ میلادی در آمریکا، از میان ۱۳۲۷ بیمار که با متوترکسات درمان شده، ۱۱۸۱ بیمار (۸۹ درصد) با موفقیت درمان شدند. (۲۶) در یک بررسی در دانشگاه پاریس که در فوریه ۲۰۰۳ میلادی روی ۱۳۷ زن با EP پاره نشده انجام شد ۷۰ بیمار متوترکسات را به روش عضلانی و ۶۷ بیمار با تزریق به داخل هماتوسالپنکس

($p < 0/01$) بود که با توجه به آزمون ($2/73 \pm 1/12$) اختلاف معنی داری بین دو گروه قابل مشاهده می‌باشد. همچنین با توجه به نتیجه آزمون Spearman که مقدار ($R = -0/40$) می‌باشد این ارتباط به صورت معکوس و معنا دار با همبستگی متوسط می‌باشد. در مطالعه بهنام فر و همکاران بر روی متوترکسات تک دوز در درمان حاملگی خارج رحمی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شبیه‌خوانی کاشان ۸۴-۱۳۸۲ متوسط سائز توده در گروه موفقیت درمان برابر $2/3$ سانتیمتر و در گروه شکست برابر $2/5$ سانتیمتر بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0/07$) (۲۹) که سائز توده در این دو مطالعه مشابه بوده ولی علت تفاوت معنی دار را می‌توان در گروه های مورد بررسی و روش های تشخیصی و ابزار آلات تشخیصی جستجو نمود. همچنین در مطالعه آذرگون و همکاران بر روی عوامل پیش بینی کننده شکست درمان در رژیم تک دوز متوترکسات در بیماران با حاملگی خارج رحمی از نظر سائز توده اختلافی بین دو گروه وجود نداشت (۳۱). در مطالعه گامزو و همکاران بر روی ۵۶ بیمار نشان دادند توده آدنکسال در 80% بیماران با سائز متوسط $4/5 \text{ cm}^2 \pm$ دیده می‌شود اما سائز اولیه توده به موفقیت درمان و یا سطح βHCG ارتباط ندارد. در مطالعه لپس کامب نیز ارتباطی بین سائز با حجم توده و موفقیت درمان ندید که این مطالعات با مطالعه ما همسو نبود.

مقدار بتا اولیه در گروهی که پاسخ به درمان داده بود برابر $10341/49 \pm 25848/08$ بود در حالی که در گروه عدم پاسخ به درمان مقدار بتا برابر $19895/73 \pm 40235/31$ می‌باشد نتیجه آزمون آماری ($p = 0/11$) اختلاف معنی داری را در این دو گروه نشان نداد. مقدار بتا نهایی در گروه پاسخ به درمان برابر ($850/68 \pm 957$) بود، همچنین مقدار بتا نهایی در گروه عدم پاسخ به درمان برابر ($31959/12 \pm 49380/37$) بود. نتایج آزمون نشانگر اختلاف آماری معنی داری ($p < 0/01$) بین دو گروه می‌باشد. که با توجه با بالاتر بودن مقدار بتا در گروه عدم پاسخ به درمان و پایین بودن این شاخص در گروه درمان شده اعداد قابل پیش بینی خواهند بود. همچنین این مطالعه نشان داد که بین مقدار بتا نهایی و پاسخ درمانی به داروی متوترکسات

ارتباط مستقیم و بالقوه ای وجود دارد.

Lipscomb در ۳۵۰ بیمار که تحت درمان رژیم تک دوز MTX قرار گرفتند به سطح اولیه بالای βHCG به عنوان مهمترین فاکتور تعیین کننده شکست درمان اشاره کرد (۳۰). در مطالعه آنها در بیماران با درمان موفق، متوسط βHCG ، 6362 ± 4019 و در گروه ناموفق 1659 ± 13420 بود، Mol گزارش کرد اگر βHCG کمتر از 1500 IU/liter باشد بهتر است رژیم تک دوز استفاده شود ولی در βHCG کمتر از 3000 IU/liter رژیم چند دوزی بهتر است (۳۲). در دو مطالعه جدا که توسط Gabbur و Erdem در بیماران تحت درمان با رژیم تک دوز MTX انجام گرفت میزان βHCG روز اول در گروه موفق کمتر از گروهی بود که احتیاج به دوز دوم و یا بیشتر داشتند. اگرچه واضح است که با افزایش βHCG درمان موفق کاهش می‌یابد ولی هنوز یک سطح مشخص ثابتی وجود ندارد که پایین تر از آن، درمان بیشتر با موفقیت همراه باشد و بالاتر از آن ممنوعیت نسبی برای درمان باشد (۳۳).

در مطالعه Erdem در سه بیمار از ۳۴ بیماری که شکست درمان داشتند βHCG بالاتر از 4000 mIU/ml و دو مورد از آنها فعالیت قلب داشتند (۳۴). Menon در ۵۰۳ بیمار نشان داد وقتی βHCG بالای ۵۰۰۰ باشد با افزایش شکست درمان روبه رو خواهیم شد و بنابراین بهتر است در این افراد MTX با احتیاط مصرف شود (۳۳). مارک ویتز در ۶۸ بیمار نشان داد وقتی 1790 mIU/ml βHCG است درمان در خطر شکست است (۳۵) و در مطالعه Gamzu، 97% موفقیت درمان در βHCG کمتر از ۲۰۰۰ نسبت به 74% موفقیت در βHCG بالاتر از ۲۰۰۰ داشتند (۳۶-۳۹). در بین خانم‌هایی که با حاملگی خارج رحم کاندید درمان طبی می‌شوند، تیتز بالای βHCG در روز اول و چهارم و همچنین کاهش کمتر از 15% این هورمون بین روزهای یک و چهارم از فاکتورهای مهم همراه شکست درمان هستند و بهتر است از این فاکتورها در تصمیم گیری شروع درمان و یا ادامه درمان استفاده شود. به اینکه مطالعه مقطعی بوده و تعداد کمی از افراد آن هم در محدوده زمانی خاصی وارد مطالعه شده و همچنین با توجه به اینکه فاکتورهایی مانند تعداد روزهای مصرف متوترکسات، دوزهای مصرف متوترکسات، سابقه حاملگی قبلی و

9. Novak E, Berek & Novak's gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
10. Eniola OW, Adetola AA, Abayomi BT. A review of Female Infertility; important etiological factors and management. *J Microbiol Biotechnol Res*. 2017;2(3):379-85.
11. Rombauts L, McMaster R, Motteram C, Fernando S. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2846-52.
12. Chemerinski A, Lubin D, Holder S, Shah D. Appendiceal Endometriosis and Ectopic Pregnancy Occurring Simultaneously. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):572-4.
13. Madoue GB, Lhagadang F, Daniel D, Abdelsalam S. Diagnose and management of ectopic complete molar pregnancy. *J Med Sci*. 2018;38(2):85.
14. Geffen EM, Slywotzky C, Bennett G. Pitfalls and tips in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Abdomin Radiol*. 2017;42(5):1524-42.
15. López CL, Lopes VGS, Resende FR, Steim JL, Padrón L, Sun SY, et al. Gestational Trophoblastic neoplasia after ectopic molar pregnancy: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Rev Brasil Ginecol Obstet*. 2018;40(5):294-9.
16. Grossinsky C, Hage M, Tyrey L, Christakos A, Hughes C. hCG, progesterone, alpha-fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1993;81(5 (Pt 1)):705-9.
17. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5):1052-7.
18. Bringley J, Denefrio C, Rijhsinghani A. Twin cesarean scar ectopic pregnancy treated with systemic and local methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):77. e1-. e2.
19. Svirsky R, Ben-Ami I, Berkovitch M, Halperin R, Rozovski U. Outcomes of conception subsequent to methotrexate treatment for an unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;139(2):170-3.
20. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams gynecology*: McGraw Hill Professional; 2016.
21. Park EH, Mohammadi-Zaniani G, Pronin S, Elderfield CH, Duncan WC. Subsequent pregnancy outcome of tubal ectopic pregnancies treated by methotrexate and salpingectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;212:192-3.
22. Sholapurkar SL. Methotrexate for ectopic pregnancy: success rates and avoidance of embryopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):121-2.
23. Luciano AA, Roy G, Solima E. Ectopic pregnancy: from surgical emergency to medical management. *Anne N Y Acad Sci*. 2001;943(1):235-54.

سابقه حاملگی نابجای قبلی در این مطالعه لحاظ نشده است پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی بصورت وسیع در مقطع زمانی طولانی با ابزار مناسب و استاندارد شده بین المللی (همانند کیت آزمایشگاهی و ابزارهای تصویر برداری) صورت پذیرد.

به طور کلی در مطالعه حاضر اغلب افراد وارد شده به مطالعه به درمان متوترکسات پاسخ داده بودند. همچنین فاکتورهای سن حاملگی در زمان شناخت حاملگی نابجا، مقدار β HCG اولیه و نهایی (به خصوص اختلاف این دو) و همچنین حجم توده مشاهده شده در ابتدای امر بر روی درمان مورد نظر در مطالعه تاثیر گذار بودند.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با کد اخلاق IR.ZAUMS.REC.1397.2120 می باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که حمایت مالی این طرح را بر عهده داشتند تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Aflatoonian A. Drug-therapy of unruptured ectopic pregnancy with Methotrexate. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2003;3(2):13-9.
2. Sakhavar N, Mirteymouri M. A case report: intestinal obstruction in laparotomy with diagnosis of ectopic pregnancy. *Zahedan J Res Med Sci (Tabib-E-Shargh)*. 2006;8(1):75-79.
3. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(8):765-70.
4. Jones HW, Rock JA. *Te Linde's operative gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
5. Alkatout I. Surgical treatment of fibroids. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2014;3(3):207-15.
6. Obed S. Diagnosis of unruptured ectopic pregnancy is still uncommon in Ghana. *Ghana Med J*. 2006;40(1):3.
7. Abel GG. *The Abel and Harlow child molestation prevention study*. Philadelphia, Xlibris. 2001.
8. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):595-604.

24. Pietrzak Z. Ectopic pregnancy. III. Estimation of efficacy of conservative treatment methods. *Ginekol Polska*. 2001;72(1):12-6.
25. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Pauzner D, Lessing JB, Jaffa A, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2585-7.
26. 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):778-84.
27. 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;21(2):181-5.
28. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The efficacy of multiple-dose methotrexate treatment for unruptured tubal ectopic pregnancy and conversion rate to surgery: a study on 294 cases. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2415-7.
29. Gayer G. Abdominal ectopic pregnancy. *N Eng J Med*. 2012;367(24):2334-.
30. 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 Eng J Med*. 1999;341(26):1974-8.
31. Verma U, Goharkhay N. Conservative management of cervical ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2009;91(3):671-4.
32. Mol F, Mol B, Ankum W, Van der Veen F, Hajenius P. 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):309-19.
33. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril*. 2007;87(3):481-4.
34. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Öç A, Biberoglu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270(4):201-4.
35. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1203-7.
36. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril*. 2002;77(4):761-5.
37. Farzaneh F, Afshar F. Comparison of ovulation induction with letrozole plus dexamethasone and letrozole alone in infertile women with polycystic ovarian disease: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(4):307-310
38. Farzaneh F, Khalili M. Prevalence of celiac in infertile women due to unexplained infertility. *Prems Med Argentina*. 2019; 105(2),1000350
39. Nezamdoust S, Farzaneh F. Comparison of the effect of trigger of ovulation with HCG and HCG plus oxytocin on the biochemical pregnancy. *Iranan J Obstet Gynecol Infertil*. 2020;22(12):19-23.