

عوامل پیش‌بینی کننده شکست درمان در رژیم تک دوز متوتروکسات در بیماران با حاملگی خارج رحمی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۲/۲۴ آنالیز: ۱۳۹۳/۰۳/۱۵

اعظم آذرگون^{۱*}
راهب قربانی^۲
سحر موسوی^۱

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، تعیین عوامل پیش‌بینی کننده شکست درمان با رژیم تک دوز متوتروکسات (MTX) بود.

روش بررسی: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی نیمه تجربی در ۷۰ بیمار تحت درمان با رژیم تک دوز MTX طی سال‌های ۸۹-۹۲ انجام شد. کاهش در هورمون گنادوتروپین کوریونی انسانی (βHCG) به ≤ 10 mIU/ml بعد از اولین دوز MTX موفقیت و نیاز به دوز دوم، سوم یا جراحی شکست درمان محسوب شد. این دو گروه از نظر تیترا βHCG روز اول و چهارم درمان و کاهش $\geq 15\%$ این هورمون بین روزهای یک و چهارم، سن، تعداد حاملگی‌ها، تعداد زایمان‌ها، سائز توده حاملگی و ضخامت آندومتر با همدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: میزان موفقیت درمان ۷۷/۱٪ بود. هیچ ارتباطی بین سن، تعداد حاملگی‌ها، تعداد زایمان‌ها، سائز توده حاملگی و ضخامت آندومتر بین دو گروه مشاهده نشد. ولی تیترا βHCG روز اول و چهارم به‌طور معناداری در افراد موفق کمتر از افراد با شکست درمان بود. همچنین در افراد موفق کاهش $\geq 15\%$ βHCG روز چهارم نسبت به روز اول در ۸۰/۹٪ و در گروه دوم در ۳۸/۵٪ مشاهده شد ($P=0/003$).

نتیجه‌گیری: در بیمارانی که با حاملگی خارج رحم کاندید درمان رژیم تک دوز MTX می‌شوند، تیترا بالای βHCG در روز اول و چهارم و همچنین کاهش کمتر از ۱۵٪ این هورمون بین روزهای یک و چهارم از فاکتورهای مهم شکست درمان بودند.

کلمات کلیدی: حاملگی خارج رحم، شکست درمان، گنادوتروپین کوریونی، متوتروکسات.

۱- مرکز تحقیقات خونریزی‌های غیرطبیعی رحم، گروه نازایی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۲- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت و گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

* نویسنده مسئول: سمنان، گروه نازایی، بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ایران.
تلفن: ۰۲۳-۳۳۴۶۰۰۷۷
E-mail: azarmona2003@yahoo.com

مقدمه

می‌باشد و با این اقدامات کاهش قابل توجهی در مرگ و میر آن ایجاد شده است.^{۱,۲} درمان‌های شناخته شده برای EP شامل جراحی، درمان دارویی با استفاده از متوتروکسات (MTX) یا درمان انتظاری می‌باشند.^۳

اولین بار در سال ۱۹۸۲، Tanaka، یک حاملگی اینترستیسیال را با MTX درمان کرد. MTX یک آنتاگونیست اسید فولینیک است که با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز مانع سنتز DNA، ترمیم و تقسیم سلولی می‌شود و بافت تروفوبلاست به آن بسیار حساس است.^۴ عوارض شایع متوترکسات شامل تهوع، اسهال، زخم‌های دهانی،

حاملگی خارج رحمی یا نابه‌جا (Ectopic Pregnancy (EP به لانه‌گزینی تخمک لقاح یافته در محلی به‌غیر از آندومتر رحم اطلاق می‌شود. شایع‌ترین محل آن، لوله فالوپ می‌باشد.^۱ دو درصد از همه حاملگی‌ها و شش درصد عامل مرگ مادری در تریمستر اول را تشکیل می‌دهد.^۲ به‌تازگی با استفاده از تاریخچه دقیق بیمار، اندازه‌گیری سریال هورمون گنادوتروپین کوریونی انسانی (βHCG) و سونوگرافی واژینال، تشخیص و درمان زودهنگام آن امکان‌پذیر

نیاز به لاپاراسکوپی با استفاده از تیتراژ β HCG (به روش Eliza)،
 علایم بیمار و سونوگرافی واژینال انجام شد.^۲

بیمارانی که با وضعیت پایدار همودینامیک، ساینز توده آدنکسال
 کوچکتر از ۴ cm و در صورت وجود ضربان قلب، سایر توده
 کوچکتر از ۳/۵ cm، بدون در نظر گرفتن تیتراژ β HCG اولیه وارد
 مطالعه شدند. بیمارانی که از ابتدا خواستار جراحی بودند، کاهش خود
 به خودی β HCG را داشتند و یا از نظر همودینامیک ناپایدار بودند از
 مطالعه حذف شدند. همچنین بیمارانی که در آزمایشات اولیه کامل
 خون، تست‌های کبدی و کلیوی، کاهش گلبول‌های سفید یا پلاکت و
 یا افزایش آنزیم‌های کبدی و کراتینین را داشتند از مطالعه خارج
 شدند.

بیماران بعد از انجام آزمایشات پیش‌تر ذکر شده و اندازه‌گیری
 سطح بدن (با استفاده از وزن و قد) تحت درمان با MTX (Ebetrex,
 EBWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG. ES., Austria) 50 mg/m^2 به
 عنوان روز یک محسوب شد. سپس روز چهار و هفت بار دیگر
 β HCG در همان مرکز اندازه‌گیری شد. در صورتی که میزان آن
 $\geq 15\%$ کاهش داشت به طور هفتگی تیتراژ آن اندازه‌گیری شده تا به
 کمتر از ۱۰ mIU/ml برسد. در صورتی که این کاهش بین روزهای
 چهار و هفت به کمتر از ۱۵٪ بود، دوز دوم MTX با همان دوز اولیه
 تزریق و بار دیگر رژیم درمانی با یک روز جدید آغاز شد. اگر در دو
 هفته پیگیری نیز میزان کاهش به کمتر از ۱۵٪ بود دوباره دوز دوم
 MTX تزریق شد. در صورت وجود ضربان قلب بعد از سه دوز
 تزریقی، ایجاد خونریزی داخل شکمی یا درد شدید به همراه وضعیت
 همودینامیک ناپایدار بیمار، جراحی لاپاراتومی انجام شد.

در این مطالعه درمان موفق به عنوان برگشت کامل سطح β HCG
 به کمتر از ۱۰ mIU/ml بعد از دوز اولیه MTX بدون هیچگونه
 تداخل داخلی یا جراحی دیگر تلقی شد. بیمارانی که احتیاج به بیشتر
 از یک دوز (دوز دوم و یا سوم) MTX پیدا کردند یا جراحی شدند به
 عنوان شکست درمان تعریف شدند. در آخر بیمارانی گروه موفق
 (گروه اول) با بیمارانی گروه شکست (گروه دوم) از نظر فاکتورهای
 پیش‌بینی کننده این میزان موفقیت با هم مقایسه شدند.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، بانک اطلاعاتی توسط نرم‌افزار
 SPSS ویراست ۱۶ تولید شد و نتایج توصیفی در جداول گردآوری

اختلالات کبدی و عوارض نادر آن نوتروپنی، تب، نومونیا و آلویسی
 می‌باشد. عوارض کبدی به‌طور معمول با دوزهای بالا دیده می‌شود و
 با این دوز مصرفی در حاملگی خارج رحم معمول نمی‌باشد.^۲
 روش‌های درمانی تک دوز (Single dose) و چند دوزی (Multiple
 dose) با MTX وجود دارند.^۶

از آنجایی که روش تک دوز با عوارض جانبی و هزینه کمتری
 همراه است بیشتر مورد قبول می‌باشد و کمابیش جایگزین درمان چند
 دوزی شده است.^۷ اما از معایب آن این است که درصدی از بیماران
 به دوز اولیه پاسخ کافی نمی‌دهند و نیاز به دوزهای بیشتری پیدا
 می‌کنند و یا ممکن است در حین درمان دچار درد شدید شکم و
 پارگی محل حاملگی شوند که منجر به جراحی و شکست درمان
 شود. برای جلوگیری از این موارد، شناخت عوامل پیش‌بینی کننده
 شکست درمان می‌تواند بسیار مهم باشد.

متاسفانه بهترین عوامل پیش‌بینی کننده شکست درمان تک دوز
 ناشناخته می‌باشند، اما در بعضی مطالعات به شایع‌ترین این عوامل
 یعنی تیتراژ β HCG و پروژسترون سرم، ساینز توده حاملگی خارج رحم
 و وجود ضربان قلب جنین اشاره شده است. به‌تازگی در چندین
 مطالعه جدا از هم، وجود کیسه زرده^۸ سابقه حاملگی خارج رحم^۹،
 کاهش β HCG بین روزهای یک و چهارم^{۱۰}، به‌عنوان عوامل
 تعیین‌کننده در شکست درمان مطرح شده است. هدف از این مطالعه،
 بررسی میزان پاسخ به رژیم تک دوز درمانی و تعیین عوامل پیش‌بینی
 کننده در شکست این درمان می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی نیمه تجربی (Quasi-
 experimental trial) می‌باشد که در آن ۷۰ بیمار با تشخیص حاملگی
 خارج رحمی از فروردین ۱۳۸۹ لغایت اسفند ۱۳۹۲ در بیمارستان
 امیرالمومنین سمنان پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه تحت درمان
 با رژیم تک دوز درمانی MTX قرار گرفتند. پس از توضیح کامل در
 مورد نحوه اجرای درمان، عوارض احتمالی دارو و شکست آن با
 بیماران، رضایت کتبی از آنان گرفته شد و در مورد محرمانه ماندن
 اطلاعات اطمینان به آنان داده شد.
 تشخیص حاملگی خارج رحم بر اساس الگوریتم تشخیص بدون

۳۲ بیمار (۵۹/۳٪) و گروه دوم در ۱۴ بیمار (۷۸/۵٪) توده آدنکسال مشاهده شد که تفاوت معنادار بود ($P=0/037$). ولی متوسط ساینز توده در گروه اول $22/7 \pm 6/5$ mm و در گروه دوم $23/4 \pm 11/3$ mm بود که اختلاف معنادار نبود ($P=0/814$). سابقه حاملگی خارج رحم در گروه اول وجود نداشت ولی در گروه دوم دو نفر (۱۲/۵٪) سابقه حاملگی خارج رحم را داشتند که هر دو منجر به جراحی شد که تفاوت معنادار نبود ($P=0/05$).

از نظر میانگین میزان β HCG روز اول و روز چهارم بین دو گروه اختلافها معنادار بود به طوری که در گروه اول این میزانها در روز اول و چهارم $1081/4 \pm 2022/3$ و $653/9 \pm 1392/6$ و در گروه دوم به ترتیب $3781/4 \pm 5447$ و $2626/2 \pm 3557/8$ ($P=0/001$) بود.

مقایسه دو گروه نشان داد اختلاف معنادار در میزان کاهش $\geq 15\%$ β HCG روز چهارم نسبت به روز اول در دو گروه وجود دارد. به طوری که در گروه اول این کاهش در $80/9\%$ و در گروه دوم $38/5\%$ ($P=0/003$) بود. فقط یک بیمار در توده مشاهده شده در سونوگرافی جنین و ضربان قلب داشت که به علت پایدار ماندن ضربان قلب بعد از دوز دوم MTX و سابقه دو بار حاملگی خارج رحم قبلی و عدم رضایت بیمار برای گرفتن دوز سوم MTX تحت عمل جراحی قرار گرفت. در هیچ یک از بیماران عارضه خاصی دیده نشد فقط یک بیمار پس از دوز دوم دچار تب بالا شد که پس از گذشت چند ساعت خودبه خود برطرف شد.

جدول ۱: مشخصات بیماران با حاملگی خارج رحم تحت درمان با رژیم تک دوز MTX

متغیرها	مشخصات بیماران
سن	$29/9 \pm 4/2$
تعداد حاملگیها	$1/91 \pm 1/33$
تعداد زایمانها	$0/72 \pm 1/16$
در سونوگرافی وجود توده حاملگی	$(45/70) / 65/7$
واژینال ساینز توده حاملگی (mm)	$22/9 \pm 8/1$
ضخامت آندومتر (mm)	$10/6 \pm 4/8$
β HCG روز اول (mIU/ml)	1699 ± 3301
β HCG روز چهارم (mIU/ml)	$1264/4 \pm 2425$

* هورمون گنادوتروپین کوریونی انسانی (β HCG)

شد. جهت مقایسه تیتراژ β HCG، تعداد حاملگی و زایمان از تست آماری Mann-whitney، مقایسه سن و ضخامت آندومتر و ساینز توده از Student's t-test، میزان کاهش β HCG روز چهارم نسبت به روز اول از تست χ^2 و سابقه حاملگی خارج رحم از تست Fisher's exact test استفاده شد. برای تست نرمال بودن داده‌های کمی از آزمون Kolmogorov-smirnov استفاده شد. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۷۴ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. یک بیمار به دلیل کاهش خود به خودی β HCG تحت درمان انتظاری قرار گرفت و سه بیمار به علت استفاده از رژیم چند دوزی MTX از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۷۰ بیمار که تحت درمان با رژیم تک دوز MTX قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند.

از ۷۰ بیمار، ۵۴ مورد (۷۷/۱٪) به دوز اولیه پاسخ دادند، ۱۶ بیمار (۲۲/۹٪) به دوز اولیه پاسخ ندادند به این ترتیب که ۱۰ بیمار (۱۴/۳٪) نیاز به دوز دوم MTX، دو بیمار (۴/۳٪) نیاز به دوز سوم MTX پیدا کردند و شش بیمار (۸/۵۷٪) تحت جراحی لاپاراتومی قرار گرفتند.

دو بیمار پس از دوز دوم (یک نفر به علت خونریزی شکمی و یک بیمار با سابقه دو بار حاملگی خارج رحم به علت وجود ضربان قلب پایدار، علیرغم کاهش میزان β HCG) و چهار بیمار پس از دوز اول (سه بیمار به علت خونریزی شکمی و پارگی لوله و یک بیمار به علت خونریزی غیرطبیعی و درد لگنی و توده پایدار در آدنکس پس از گذشت سه ماه از تزریق MTX، علیرغم کاهش میزان β HCG) تحت جراحی سالپینژکتومی قرار گرفتند. میانگین \pm انحراف معیار سنی بیماران $29/9 \pm 4/2$ سال بود، مشخصات زمینه‌ای بیماران در جدول ۱ آمده است. میانگین \pm انحراف معیار سن گروه موفق درمان (گروه اول) $29/5 \pm 4/1$ و گروه شکست درمان (گروه دوم) $31 \pm 4/4$ سال بود که اختلاف معنادار نبود ($P=0/216$).

تعداد حاملگی ($P=0/162$)، تعداد زایمان ($P=0/532$) و ضخامت آندومتر در سونوگرافی واژینال ($P=0/312$) در دو گروه تفاوت معنادار نداشت (جدول ۲). در سونوگرافی واژینال در گروه اول در

جدول ۲: مقایسه افراد گروه موفق و شکست درمان از نظر فاکتورهای وابسته به شکست در درمان تک دوز MTX در بیماران با حاملگی خارج رحم

متغیرها	گروه موفق (۱)	گروه ناموفق (۲)	P*
سن	۲۹/۵±۴/۱	۳۱±۴/۴	۰/۲۱۶
تعداد حاملگی‌ها	۱/۸۷±۱/۴۴	۲/۰۶±۰/۹۳	۰/۱۶۲
تعداد زایمان‌ها	۰/۷۰±۱/۲۲	۰/۸۱±۰/۹۸	۰/۵۳۲
تیتراژ βHCG روز اول (mIU/ml)	۱۰۸۱/۴±۲۰۲۲/۳	۳۷۸۱/۴±۵۴۴۷	۰/۰۰۱
تیتراژ βHCG روز چهارم (mIU/ml)	۶۵۳/۹±۱۳۹۲/۶	۲۶۲۶/۲±۳۵۵۷/۸	۰/۰۰۱
کاهش βHCG ≥ ۱۵٪ روز چهارم به نسبت روز اول	۷/۸۰/۹	۳۸/۵	۰/۰۰۳
ضخامت آندومتر (mm)	۱۰/۲±۵	۱۱/۸±۳/۹	۰/۳۱۲
اندازه توده حاملگی (mm)	۲۲/۷±۶/۵	۲۳/۴±۱۱/۳	۰/۸۱۴
سابقه حاملگی خارج رحم (%)	۰	۱۲/۵	۰/۰۵۰

* جهت مقایسه تیتراژ βHCG، تعداد حاملگی و زایمان از تست Mann-Whitney، مقایسه سن و ضخامت آندومتر و سایز توده از Student's t-test، میزان کاهش βHCG روز چهارم نسبت به روز اول از تست χ^2 و سابقه حاملگی خارج رحم از Fshser's exact test استفاده شده است. $P < 0/05$ معنادار است. * هورمون گنادوتروپین کوریونی انسانی (βHCG)

بحث

ندید. ^{۱۲} در مطالعه Behnamfar نیز این ارتباط مشاهده نشد. ^{۱۷} در این مطالعه از نظر ضخامت آندومتر، اختلاف واضحی بین دو گروه وجود نداشت. در مطالعه‌ای که توسط Lim در ۱۵۷ بیمار انجام شد، مشاهده کرد وقتی حاملگی لوله‌ای در الگوی آندومتر هتروژینوس و یا سودوساک باشد شکست درمان نسبت به الگوی آندومتر هموجینوس و تری‌لامینار افزایش می‌یابد ولی اختلافی واضح در ضخامت آندومتر بین دو گروه مشاهده نکرد. ^۷

Hammoud بیان کرد که ضخامت آندومتر در بیماران EP نازک‌تر از حاملگی نرمال است ولی هیچ ضخامتی ارزش تشخیصی سودمندی برای EP ندارد. ^{۱۸} در مطالعه ما تفاوت واضحی بین میزان βHCG روز اول و روز چهارم در دو گروه وجود داشت به طوری که این میزان‌ها در گروه موفق درمان کمتر از گروه دوم بود. در اکثر مطالعات دیگر نیز سطح βHCG روز اول با موفقیت درمان ارتباط دارد. ^{۱۹-۲۳}

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. ^{۱۲} در مطالعه آنها در بیماران موفق درمان، متوسط βHCG، 4019 ± 6362 و در گروه ناموفق 16590 ± 13420 بود. Mol گزارش کرد اگر βHCG کمتر از IU/liter

در این پژوهش درصد موفقیت درمان حاملگی خارج رحم با رژیم تک دوز درمانی MTX، $77/1\%$ بود. در مطالعات دیگران این میزان بین ۹۱ تا 71% متغیر می‌باشد. ^{۸-۱۱، ۱۶} این میزان متغیر در موفقیت در مطالعات گوناگون به علت اختلاف در انتخاب بیماران، روش مطالعه و تعریف موفقیت و شکست درمان می‌باشد. بعضی مطالعات، شکست درمان را موارد جراحی می‌دانند. ^{۱۱-۱۴، ۱۹، ۲۰} ولی بعضی دیگر همانند مطالعه ما، شکست درمان را نیاز به دوز دوم، سوم یا جراحی می‌دانند. ^{۱۵، ۱۶}

در مطالعه ما از نظر سن، تعداد حاملگی و زایمان، اختلافی بین دو گروه مشاهده نشد، در چندین مطالعه دیگر نیز بین سن، تعداد حاملگی و زایمان و پیامد درمان ارتباطی دیده نشد. ^{۱۷، ۲۰} از نظر یافته‌های سونوگرافیک، در مطالعه ما در $65/7\%$ از بیماران توده آدنکسال مشاهده شد ولی از نظر سایز توده اختلافی بین دو گروه وجود نداشت. Gamzu در ۵۶ بیمار نشان دادند توده آدنکسال در 80% بیماران با سایز متوسط $4 \pm 0/5$ cm² دیده می‌شود اما سایز اولیه توده به موفقیت درمان و یا سطح βHCG ارتباط ندارد. ^۴ Lipscomb نیز ارتباطی بین سایز یا حجم توده و موفقیت درمان

مطالعه جدا از وجود کیسه زرده به عنوان عامل تعیین کننده در شکست درمان اشاره کرده‌اند.^{۱۴} در مطالعه ما اختلاف معناداری در میزان کاهش مساوی یا بیشتر از ۱۵٪ در سطح β HCG روز چهارم نسبت به روز اول بین دو گروه وجود داشت. در مطالعه Nguyen، β HCG بین روزهای صفر و چهارم، ۴۰٪ کاهش داشت و ۱۰۰٪ درمان موفق داشتند و در ۶۰٪ افزایش داشت که در این افراد ۶۱/۸٪ درمان موفق داشتند و بیان کردند تغییرات β HCG بین روزهای صفر و چهارم اهمیت کلینیکی در موفقیت درمان دارد.^{۱۶}

در مطالعه Skubisz نیز کاهش در سطح β HCG بین روزهای صفر و چهارم بعد از درمان با MTX در افرادی که β HCG اولیه کمتر از ۳۰۰۰ دارند نشان دهنده احتمال موفقیت است.^{۱۷} ولی در مطالعه Gabbur فقط β HCG روز هفتم پیش‌بینی کننده درمان موفق بود و روز چهارم تعیین کننده نیاز به دوزهای بیشتر و یا جراحی نبود.^{۱۹}

در صورتی که این تغییر به‌عنوان عامل تعیین کننده نیاز به دوز بیشتر و یا جراحی در نظر گرفته شود می‌تواند طول درمان را کوتاه‌تر و از عوارض احتمالی جراحی و منتظر ماندن تا روز هفتم جلوگیری کند و از نگرانی جراح و بیمار بکاهد. با توجه به اینکه از محدودیت این مطالعه، ورود بیماران با هر سطحی از تیتراژ β HCG و حتی وجود ضربان قلب بود توصیه می‌شود رژیم تک دوز متوتروکسات ترجیحاً در بیماران با سطح بالای β HCG و رویت ضربان قلب، استفاده نشده و یا با احتیاط مصرف شود.

در بین خانم‌هایی که با حاملگی خارج رحم کاندید درمان طبی می‌شوند، تیتراژ بالای β HCG در روز اول و چهارم و همچنین کاهش کمتر از ۱۵٪ این هورمون بین روزهای یک و چهارم از فاکتورهای مهم همراه شکست درمان هستند و بهتر است از این فاکتورها در تصمیم‌گیری شروع درمان و یا ادامه درمان استفاده شود. برای دست یافتن به نتایج بهتر و قطعی‌تر می‌توان پیشنهاد کرد این مطالعه در نمونه وسیع‌تری انجام گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی عوامل مرتبط با عدم پاسخ به درمان با تک دوز متوتروکسات در حاملگی خارج رحم" در مقطع پزشکی عمومی در سال ۱۹۹۲ با کد ۵۲۶ پ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سمنان اجرا شده است.

۱۵۰۰ باشد بهتر است رژیم تک دوز استفاده شود ولی در β HCG کمتر از ۳۰۰۰ IU/liter رژیم چند دوزی بهتر است.^۵

در دو مطالعه جدا که توسط Erdem و Gabbur در بیماران تحت درمان با رژیم تک دوز MTX انجام گرفت میزان β HCG روز اول در گروه موفق کمتر از گروهی بود که احتیاج به دوز دوم و یا بیشتر داشتند.^{۲۰، ۱۹} اگرچه واضح است که با افزایش β HCG درمان موفق کاهش می‌یابد ولی هنوز یک سطح مشخص ثابتی وجود ندارد که پایین‌تر از آن، درمان بیشتر با موفقیت همراه باشد و بالاتر از آن ممنوعیت نسبی برای درمان باشد.^{۲۱}

در مطالعه Erdem در سه بیمار از ۳۴ بیماری که شکست درمان داشتند β HCG بالاتر از ۴۰۰۰ mIU/ml و دو مورد از آنها فعالیت قلب داشتند.^{۲۰} Menon در ۵۰۳ بیمار نشان داد وقتی β HCG بالای ۵۰۰۰ باشد با افزایش شکست درمان روبه‌رو خواهیم شد و بنابراین بهتر است در این افراد MTX با احتیاط مصرف شود.^{۲۱} Markwitz در ۶۸ بیمار نشان داد وقتی β HCG ۱۷۹۰ mIU/ml است درمان در خطر شکست است.^{۲۲} و در مطالعه Gamzu، ۹۷٪ موفقیت درمان در β HCG کمتر از ۲۰۰۰ نسبت به ۷۴٪ موفقیت در β HCG بالاتر از ۲۰۰۰ داشتند.^{۲۳}

Dilbaz بیان کرد وجود همتوم سابکورینیک، جنین و سطح β HCG روز اول از عوامل مهم پیش‌بینی کننده شکست درمان هستند و سطح β HCG بالاتر و مساوی ۳۵۰۰ mIU/ml در روز سوم نیز پیش‌بینی کننده شکست درمان می‌باشد و می‌تواند در تصمیم‌گیری جهت ادامه درمان یا جراحی مهم باشد.^{۲۴} در مطالعه ما اختلاف آشکاری بین دو گروه از نظر سابقه حاملگی خارج رحم وجود نداشت، اگرچه میزان نزدیک به معنادار شدن بود. شاید به دلیل حجم کم نمونه بود که این میزان معنادار نشد. چندین مطالعه نشان دادند سابقه EP قبلی به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده در شکست درمان می‌باشد. در مطالعه ما نیز هر دو مورد با سابقه حاملگی خارج رحم دچار شکست درمان شدند.^{۲۵، ۲۶}

یک بیمار در مطالعه ما همانند مطالعه Bixby ضربان قلب به همراه جنین در توده آدنکسال داشت که منجر به شکست درمان شد.^{۲۴} در چندین مطالعه وجود ضربان قلب به‌عنوان شکست درمان^{۲۷، ۲۸، ۲۹} و حتی ممنوعیت نسبی جهت درمان و حذف این بیماران از مطالعه شده است.^{۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳} Bixby و Lipscomb در دو

References

1. Berek JS, editor. Berek and Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Co.; 2010.
3. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2008;90:S206-12.
4. 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.
5. 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):309-19.
6. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Haider Z, Van Huffel S, Timmerman D, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22(3):858-63.
7. 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 Med Biol* 2007;33(5):714-9.
8. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004;81(5):1221-4.
9. 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.e1-4.
10. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Horne AW, Tong S. Using a decline in serum hCG between days 0-4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:30.
11. Aybatlı A, Kaplan PB, Alicik M, Sayin NC, Yuce MA. Single dose methotrexate in treatment of ectopic pregnancy: Review of 32 cases. *Balkan Med J* 2011;28:10-3.
12. 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):1974-8.
13. Butts SF, Gibson E, Sammel MD, Shaunik A, Rudick B, Barnhart K. Race, socioeconomic status, and response to methotrexate treatment of ectopic pregnancy in an urban population. *Fertil Steril* 2010;94(7):2789-92.
14. 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):591-8.
15. Safdarian L, Aghahosseini M, Alleyassin A, Kohbodi M. Evaluation of plasma creatine phosphokinase (CPK) level following a single injection of methotrexate as a predictor of treatment success in ectopic pregnancy. *J Family and Reprod Health* 2013;7(4):151-5.
16. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):630.e1-5.
17. Behnamfar F, Yazdani SH, Sakhaee M. Efficacy of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy: a clinical trial. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2007;65(8):35-9.
18. Hammoud AO, Hammoud I, Bujold E, Gonik B, Diamond MP, Johnson SC. The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1370-5.
19. Gabbur N, Sherer DM, Hellmann M, Abdelmalek E, Phillip P, Abulafia O. Do serum beta-human chorionic gonadotropin levels on day 4 following methotrexate treatment of patients with ectopic pregnancy predict successful single-dose therapy? *Am J Perinatol* 2006;23(3):193-6.
20. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oç A, Biberoglu K, Gursoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270(4):201-4.
21. Menon S, Collins 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

Predictors of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy

Azam Azargoon M.D.^{1*}
Raheb Ghorbani Ph.D.²
Sahar Mosavi M.D.¹

1- Research Center of Abnormal Uterine Bleeding and Department of Infertility, Amir-AL-Momenin Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
2- Research Center for Social Determinants of Health, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

* Corresponding author: Department of Infertility, Amir-AL-Momenin Hospital, Madar Square, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
Tel: +98- 23- 33460077
E-mail: azarmona2003@yahoo.com

Abstract

Received: 12 Mar. 2013 Accepted: 14 May. 2014 Available online: 05 Jun. 2014

Background: The use of Methotrexate (MTX) is a good and common practice for the treatment of women who were diagnosed early with ectopic pregnancy (EP). The aim of this study is to determine the predictors of treatment failure with a single dose of MTX injection.

Methods: In this quasi-experimental research, we studied 70 women with ectopic pregnancies who were treated with MTX, according to a single dose protocol from 2010 to 2013. EP was diagnosed whenever an intrauterine gestational sac was not identified by transvaginal ultrasonography (TVUS), accompanied by an abnormal rise or plateau in human chorionic gonadotropin (β HCG) concentration. Briefly, women with ectopic pregnancies were considered candidates for MTX treatment if they were hemodynamically stable; did not desire surgical therapy, agreed to weekly follow-up; and did not have hepatic, hematologic, or renal disease. A Patient was considered a treatment success (group 1) if her β HCG levels decreased ≤ 10 m IU/ml after the first dose of MTX. Treatment failure (group 2) was defined as the need for a second or a third dose of MTX or surgery. The following risk factors were compared between the two groups: serum β HCG on the days 1 and 4, a $\geq 15\%$ decrease in serum β HCG between the days 1-4 of the treatment, age, parity, gravidity, the size of the ectopic mass and the endometrial thickness.

Results: The success rate of MTX treatment was 77.1%. There were no significant differences between the two groups in regard to the age, parity, gravidity, the size of ectopic mass and the endometrial thickness in vaginal sonography, but the mean serum β HCG concentration on days 1 and 4 was lower in the success group than the failure group. We also observed a $\geq 15\%$ decrease in serum β HCG in 80.9% of the women from the success group and in 38.5% of the cases whose treatment had failed. The presence of fetal heart activity was seen in only one patient and this patient's treatment failed. Two patients had previous history of ectopic pregnancy and the treatment of both ended in failure.

Conclusion: Among women with ectopic pregnancies who were candidates for MTX treatment, a high serum β HCG concentration on the days 1-4 and also a $\leq 15\%$ fall in serum β HCG between the days 1-4 treatment, are the most important factors associated with the failure of the treatment with a single dose MTX protocol. It is better to use these factors for making decisions about the initiation of the treatment or the continuation of it.

Keywords: chorionic gonadotropin, ectopic pregnancy, methotrexate, treatment failure.