

## مقایسه میزان موفقیت درمان طبی حاملگی خارج رحمی با متوترکسات با دوز واحد و دوز متعدد

بیمارستان شریعتی، ۸۳-۱۳۸۲

دکتر اشرف آل یاسین (دانشیار)، دکتر بیتا یاده‌نوش (دستیار)، دکتر مرضیه آقاحسینی (دانشیار)، دکتر افسانه خادمی (استادیار)  
گروه زنان و زایمان، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

استفاده از سنجش کمی گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG) و سونوگرافی ترانس واژینال با قدرت تفکیک پذیری بالا (high resolution) باعث تشخیص زود هنگام حاملگی خارج رحمی (Ectopic Pregnancy : EP) و موارد بیشتری از درمان کنزرواتیو شده است. درمانهای دارویی غیر جراحی مانند تزریق موضعی یا سیستمیک متوترکسات (MTX)، آنتاگونیست اسیدفولیک، به عنوان یک روش درمان جایگزین برای زنان مبتلا به EP پذیرفته شده است. در این مطالعه ما به مقایسه پیامدهای درمان دارویی موارد EP پاره نشده با استفاده از تزریق دوز واحد و متعدد متوترکسات پرداخته ایم.

این بررسی یک کارآزمایی بالینی تصادفی است. تشخیص موارد EP با سطح سرمی  $\beta\text{hCG} \leq 1800 \text{ IU/L}$  و عدم رویت حاملگی داخل رحمی یا با سطح سرمی ثابت  $\beta\text{hCG}$  یا افزایش آن کمتر از ۵۰٪ طی ۴۸ ساعت داده می‌شد. دو روش برای تجویز MTX بکار گرفته شد و نتیجه اصلی، مقایسه میزان موفقیت بین دو پروتکل دوز واحد و متعدد بود. این آنالیز شامل ۱۰۸ خانم با تشخیص EP بود که بعد از درمان با MTX با روش دوز واحد یا متعدد پی گیری شدند.

از میان ۵۴ بیمار درمان شده با پروتکل دوز واحد ۴۸ بیمار با موفقیت درمان شدند (۸۸/۹٪) و از میان ۵۴ بیمار درمان شده با پروتکل دوز متعدد ۵۰ بیمار درمان موفق داشتند (۹۲/۶٪) که تفاوت میان میزان موفقیت در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود. (OR= 0.64 , P= 0.7 با CI= 0.17-2.4)

نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که درمان با دوز واحد MTX به اندازه دوز متعدد موفقیت‌آمیز است. اینکه کدام پروتکل به عنوان اولین قدم درمان موارد انتخاب شده EP بهترین درمان خواهد بود با کارآزمایی بالینی تصادفی و با در نظر گرفتن عوارض جانبی، هزینه درمان و سایر جنبه‌های درمان EP با MTX بطور واضح‌تری نشان داده خواهد شد.

کلمات کلیدی: حاملگی خارج رحمی، متوترکسات، دوز واحد، دوز متعدد، میزان موفقیت

است. (۱۳) لیکن مطالعه ای که مستقیماً این دو رژیم دارویی را مقایسه کند وجود ندارد (۱۱).

در این مطالعه، پیامد درمان دارویی EP های پاره نشده را با دوز منفرد و متعدد تزریق MTX مقایسه کرده ایم.

## مقدمه

بروز حاملگی خارج رحمی (EP) در ایالات متحده آمریکا از ۴/۵ مورد به ازای هر هزار حاملگی در سال ۱۹۷۰ به ۲۰ مورد در هر هزار حاملگی در سال ۱۹۹۲ افزایش یافته است. بر اساس اطلاعات بدست آمده از NHAMCS و NHDS تعداد کلی موارد EP در سال ۱۹۹۲، ۱۰۸۸۰۰ مورد (با CI = ۹۵٪ بین ۱۳۴۰۰۰ - ۸۳۶۰۰) و با میزان ۱۹/۷ به ازای هر هزار حاملگی گزارش شده بود (۱).

اگر چه بسیاری از گزارشات سایر کشورها از آن موقع به بعد کاهش موارد بروز EP را نشان می دهند (۲ و ۳)، علت اصلی مرگ در اوایل حاملگی است (۱).

استفاده از سنجش کمی گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG) و سونوگرافی ترانس واژینال با کیفیت بالا باعث تشخیص زود هنگام EP و موارد بیشتر درمان کنزرواتو شده است (۶-۴).

اگرچه لاپاروسکوپی جانشین لاپاراتومی شده است، درمانهای طبی غیر جراحی مانند تزریق موضعی یا سیستمیک متوترکسات (MTX)، یک آنتاگونیست اسیدفولیک، بعنوان یک درمان جایگزین پذیرفته شده است (۱۰-۷).

درمان طبی EP پاره نشده با MTX عضلانی رایج و مقرون به صرفه است (۱۱).

اولین مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی بین متوترکسات و سالپنگوستومی یا سالپتروکومی لاپاروسکوپی در سال ۱۹۹۷ منتشر شده است. این مطالعه که توسط Hajenius و همکارانش انجام شده از نظر موفقیت درمان اولیه، حفظ لوله رحمی، باز بودن لوله رحمی در هیستروسالپنگوگرافی بعدی و پیامد باروری در ۱۸ ماه بعد از تکمیل درمان، اختلافی را بین درمان با MTX و جراحی نشان نداد (۱۲).

MTX سیستمیک در رژیمهای درمانی با دوز منفرد یا متعدد بکار رفته است و درمان با دوز واحد بدلیل پذیرش بهتر بیمار و کاهش عوارض جانبی درمان مورد حمایت قرار گرفته

## مواد و روشها

مطالعه طی ۱۸ ماه از تیر ماه ۸۲ تا دی ماه ۸۳ در بیمارستان دانشگاهی شریعتی انجام شده است. این بیمارستان آموزشی و مرکز ارجاعی رده سوم است. مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی و آینده نگر است. هدف از این مطالعه ارزیابی میزان موفقیت درمان EP با MTX داخل عضلانی با دوز واحد یا متعدد بود.

قبل از شروع کارآزمایی تأییدیه گروه مامایی و زنان دانشگاه علوم پزشکی تهران گرفته شد. مطالعه از سوی کمیته اخلاقی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران هم مورد تأیید قرار گرفت. تمامی بیماران و همسران آنها رضایت کتبی خود را اعلام نمودند.

### انتخاب بیمار

در صورت سطح سرمی  $\beta\text{hCG} \leq 1800 \text{ IU/L}$  و عدم رؤیت حاملگی داخل رحمی تشخیص EP داده می شد. موارد مشکوک به EP که سطح سرمی  $\beta\text{hCG} > 1800 \text{ IU/L}$  داشتند بر اساس الگوریتم Ling و Stovall تحت نظر گرفته می شدند (۱۴):

۱. افزایش  $\leq 50\%$  در سطح سرمی  $\beta\text{hCG}$  طی ۴۸ ساعت به عنوان حاملگی نرمال داخل رحمی در نظر گرفته می شد.

۲. موارد کاهش سطح سرمی  $\beta\text{hCG}$  طی ۴۸ ساعت با آزمایش سریال  $\beta\text{hCG}$  و بر اساس وضعیت بیمار پیگیری می شدند و این افراد شرایط ورود به مطالعه را نداشتند.

۳. سطح سرمی ثابت  $\beta\text{hCG}$  و یا افزایش کمتر از ۵۰٪ آن طی ۴۸ ساعت نیز به عنوان EP در نظر گرفته می شد.

## پیامدها

هدف اصلی مقایسه میزان موفقیت بین دو پروتکل دوز واحد و متعدد بود و درصد بیمارانی که به درمان پاسخ مثبت داده بودند به کل بیماران به عنوان میزان موفقیت در نظر گرفته شد. در گروه بیماران درمان شده با دوز واحد، پاسخ بصورت کاهش ۱۵٪ سطح سرمی  $\beta$ hCG در روز ۷ نسبت به روز ۴ بعد از تزریق MTX تأیید می‌شد. (جدول ۱) و در گروه درمان شده با دوز متعدد، پاسخ بصورت  $\leq 15\%$  کاهش در سطح سرمی  $\beta$ hCG طی ۴۸ ساعت یا بعد از ۴ دوز MTX در نظر گرفته می‌شد (۲۰، ۲۱).

## آنالیز آماری

نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و یا درصد ارائه شده‌اند. برای آنالیز آماری از تستهای دقیق Chi-Square, Fisher, Students t-test استفاده شده و نسبت‌ها با استفاده از Z-test با هم مقایسه شدند. فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت‌ها در نظر گرفته شده و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. داده‌ها با بسته نرم افزاری آماری (Spss 11; Spss, Chicago, IL) تجزیه و تحلیل شدند. حجم نمونه بر اساس بیشترین اختلاف میان میزان موفقیت برآورد شده از تزریق عضلانی دوز منفرد و متعدد MTX محاسبه شد و میزان موفقیت از مطالعاتی که حجم کلی نمونه بیش از ۳۰ نفر داشتند انتخاب شد (۲۲).

کمترین میزان موفقیت درمان با دوز واحد و بیشترین میزان موفقیت درمان با دوز متعدد بترتیب ۷۵٪ و ۹۶٪ بود. برای پیدا کردن اختلاف ۲۱٪ در میزان موفقیت درمان با دوز واحد و متعدد، حجم نمونه ۴۹ نفر در هر گروه کافی تشخیص داده شد. حجم نمونه با  $a < 0.05$  و  $\beta = 0.2$  محاسبه شد. برای مطالعه تعداد حجم نمونه ۵۴ نفر در هر گروه برای جلوگیری از خطا در اثر ریزش در نظر گرفته شد.

کرایتریا انتخاب بیماران برای درمان طبی شامل: وضعیت ثابت از نظر همودینامیک، قطر توده EP تخمین زده شده با سونوگرافی ترانس واژینال  $> 4\text{ cm}$ ، فقدان ضربان قلب جنین، سطح سرمی  $\beta$ hCG کمتر از ۱۰ هزار mIU/ml، تمایل به حفظ باروری در آینده، طبیعی بودن تستهای کبدی- کلیوی و شمارش سلولهای خونی قبل از شروع درمان بود (۱۵، ۱۶).

## انتخاب تصادفی

با استفاده از جدول استخراج شده از کامپیوتر روش تصادفی را بکار گرفتیم و از پاکتهای در بسته استفاده کردیم. بنابراین، بیماران برای درمان به روش دوز واحد یا متعدد MTX داخل عضلانی بر اساس جدول تصادفی کامپیوتری انتخاب می‌شدند. اعداد در پاکتهای در بسته نگهداری شده و تنها هنگامیکه تصمیم به درمان بیمار گرفته می‌شد، باز می‌شدند. پاکتها توسط یک فرد بیطرف و در محلی دور از مرکز درمانی نگهداری و باز می‌شدند.

## پروتکل درمان

دو روش بکار رفته برای درمان EP با MTX در جدول یک نشان داده شده است (۲۱، ۱۸).

جدول ۱- روشهای بکارگیری متوترکسات داخل عضلانی

روش	
دوز واحد	اندازه گیری $\beta$ hCG روز ۴ و ۷
متوترکسات $50\text{ mg/m}^2$ عضلانی	اگر اختلاف $< 15\%$ باشد چک هفتگی تا زمانیکه غیر قابل اندازه گیری شود و اگر اختلاف $> 15\%$ باشد تکرار دوز و شروع مجدد از روز ۱
دوز متعدد	تزریقهای یک روز در میان را تا زمانیکه متوترکسات $1\text{ mg/kg}$ سطح $\beta$ hCG $15\%$ طی ۴۸ ساعت عضلانی روزهای ۱، ۳، کاهش یابد یا ۴ دوز MTX تجویز شود
۷، ۵	ادامه دهید و سپس $\beta$ hCG را هفتگی تا
لکوروبین $0.1\text{mg/kg}$ عضلانی روزهای ۲، ۴، ۵، ۶	زمانیکه غیرقابل اندازه گیری شود چک کنید.

(۲۵/۹٪) سابقه قبلی سقط داشتند که ۱۴ نفر آنها (۵۰٪) کورتاژ شده بودند و در ۳ نفر آنها سقط القایی انجام شده بود. سابقه نازایی در ۴۴ بیمار (۴۰/۷٪) مثبت بود. هیچکدام از بیماران از IUD به عنوان روش جلوگیری استفاده نمی کردند. متوسط سن حاملگی بیماران در زمان تشخیص  $45/7 \pm$  روز ۷/۱۵ (۶۷-۳۰ روز) بود. سطح سرمی  $\beta$ hCG در شروع درمان از  $185 \text{ mIU/mL}$  تا  $9900 \text{ mIU/mL}$  (متوسط  $\pm$  انحراف معیار  $2973/59 \text{ mIU/mL} \pm 2244/25$ ) متفاوت بود. درمان در ۹۸ بیمار از کل بیماران (۹۰/۷۴٪) موفق بود.

## یافته ها

این تجزیه و تحلیل شامل ۱۰۸ بیمار با تشخیص EP است که بعد از درمان با دوز واحد یا متعدد MTX پیگیری شدند. محدوده سنی زنان شرکت کننده در این مطالعه از ۱۹ تا ۴۲ سال است (میانگین  $\pm$  انحراف معیار  $30/85 \pm 5/35$  سال). در ۴۸ بیمار (۴۴/۴٪) این حاملگی، اولین حاملگی آنها بود. سابقه قبلی EP در ۴ بیمار (۴/۶٪) مثبت بود. ۲۸ بیمار

جدول ۲- مقایسه خصوصیات بیماران درمان شده با «دوز واحد» و «دوز متعدد» متوترکات

P Value <sup>a</sup>	درمان با دوز متعدد	درمان با دوز واحد	
			سن مادران (سال) ۱
۰/۶۶	$31/62 \pm 5/54$	$31/07 \pm 5/19$	میانگین $\pm$ انحراف معیار
	۱۹-۴۱	۲۱-۴۲	دامنه
			گراویدیته ۲
۰/۹۲	$1/8 \pm 1$	$1/9 \pm 1/1$	میانگین $\pm$ انحراف معیار
	۱-۵	۱-۴	دامنه
			پارته ۲
۰/۴۴	$0/55 \pm 0/77$	$0/67 \pm 0/9$	میانگین $\pm$ انحراف معیار
	۰-۳	۰-۲	دامنه
			سن حاملگی در زمان تشخیص (روز LMP) ۱
۰/۲	$44/77 \pm 6/6$	$46/6 \pm 7/4$	میانگین $\pm$ انحراف معیار
	۳۳-۵۶	۳۰-۷۷	دامنه
			سطح سرمی $\beta$ hCG قبل از شروع درمان ۲ (mIU/ml)
۰/۵۶	$2803/41 \pm 2100/56$	$3146/98 \pm 2289/36$	میانگین $\pm$ انحراف معیار
	۱۹۴-۸۸۷۰	۱۸۵-۹۹۰۰	دامنه
NS	۲ (۳/۷٪)	۳ (۵/۶٪)	سابقه قبلی مثبت EP (%) ۲
NS	۱۳ (۲۴/۱٪)	۱۵ (۲۷/۸٪)	سابقه قبلی مثبت سقط (%) ۳
NS	۱۵ (۲۳/۷٪)	۲۹ (۵۳/۷٪)	سابقه قبلی مثبت نازایی (%) ۳

توجه: NS = بدون اهمیت

۱. P value محاسبه شده با استفاده از Student's t-test برای مقایسه متغیرهای پارامتریک با توزیع نرمال

۲. P value محاسبه شده با استفاده از Fisher's test برای مقایسه نسبت ها

۳. P value محاسبه شده با استفاده از Chi-square

معنی دار نبود. ( $P = ۰/۸۷$ ) با  $OR = ۰/۶۴$  و با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۲/۴ - ۰/۱۷).

تمام ۶ بیماری که درمان با دوز واحد MTX در آنها با شکست همراه بود به دوز دوم دارو پاسخ درمانی مناسب دادند و از ۴ بیماری که دچار شکست درمان با دوز متعدد MTX شده بودند، ۲ بیمار بدلیل پارگی EP نیاز به جراحی پیدا کردند و ۲ بیمار دیگر که سطح سرمی  $\beta hCG$  آنها کمتر از ۱۵٪ افت کرده بود، به تزریق مجدد دوز واحد MTX پاسخ دادند.

در جدول ۲ خصوصیات دموگرافیک بیماران در دو گروه درمان شده با دوز واحد و متعدد مقایسه شده اند. فاکتورهای پیشگویی کننده پیامد درمان در زمان تشخیص EP در این دو گروه، در جدول ۳ مقایسه شده اند.

از ۵۴ بیمار درمان شده با پروتکل دوز واحد، در ۴۸ بیمار (۸۸/۹٪) درمان با موفقیت همراه بود و از ۵۴ بیمار درمان شده با پروتکل دوز متعدد، ۵۰ نفر (۹۲/۶٪) پاسخ مثبت دادند که تفاوت بین میزان موفقیت در این دو گروه از نظر آماری

جدول ۳- مقایسه فاکتورهای پروگنوستیک بین گروه‌های درمان شده با «دوز واحد» و «دوز متعدد» با متوترکسات

P value <sup>a</sup>	درمان با دوز متعدد	درمان با دوز واحد	
NS	۹ (۱۷/۴٪)	۴ (۷/۴٪)	درد لگنی
NS	۱۱ (۲۰/۴٪)	۱۰ (۱۸/۵٪)	خونریزی واژینال
NS	۱۳ (۲۴/۱٪)	۱۹ (۳۵/۸٪)	سطح سرمی $\beta hCG < ۴۰۰۰$ mlU/mL

توجه: NS = بدون اهمیت

P value محاسبه شده با Chi-square

شده است. در نتیجه درمان EP با روش مدیکال درمان عملی محسوب می‌شود (۱۱).

هدف از این مطالعه برآورد اثربخشی دو روش درمان با MTX در درمان بالینی است.

Barnhart و همکاران وی میزان موفقیت کلی درمان را با دوز واحد MTX ۸۸/۱٪ (۹۴۰ بیمار از ۱۰۶۷ بیمار) با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۸۶ تا ۹۰٪ و میزان موفقیت کلی درمان در زنان تحت درمان با دوز متعدد MTX ۹۲/۷٪ (۲۴ بیمار از ۲۶۰ نفر) فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۸۹٪ و ۹۶٪ بدست

## بحث

این مطالعه پیامدهای درمان با MTX را در یک نمونه متوالی از بیماران با تشخیص حاملگی خارج رحمی مورد ارزیابی قرار می‌دهد. میزان موفقیت کلی درمان ۹۰/۷٪ است. در متآنالیز منتشر شده در سال ۲۰۰۳ میزان موفقیت کلی در ۱۳۲۷ بیمار ۸۸/۸٪ (۱۱۸۱ بیمار از ۱۳۲۷ نفر) تخمین زده

معنی‌دار نبود.  $P = ۰/۷$  با  $OR = ۰/۶۴$  و با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۲/۴ - ۰/۱۷.

تمام ۶ بیماری که درمان با دوز واحد MTX در آنها با شکست همراه بود به دوز دوم دارو پاسخ درمانی مناسب دادند و از ۴ بیماری که دچار شکست درمان با دوز متعدد MTX شده بودند، ۲ بیمار بدلیل پارگی EP نیاز به جراحی پیدا کردند و ۲ بیمار دیگر که سطح سرمی  $\beta hCG$  آنها کمتر از ۱۵٪ افت کرده بود، به تزریق مجدد دوز واحد MTX پاسخ دادند.

در جدول ۲ خصوصیات دموگرافیک بیماران در دو گروه درمان شده با دوز واحد و متعدد مقایسه شده اند. فاکتورهای پیشگویی کننده پیامد درمان در زمان تشخیص EP در این دو گروه، در جدول ۳ مقایسه شده‌اند.

از ۵۴ بیمار درمان شده با پروتکل دوز واحد، در ۴۸ بیمار (۸۸/۹٪) درمان با موفقیت همراه بود و از ۵۴ بیمار درمان شده با پروتکل دوز متعدد، ۵۰ نفر (۹۲/۶٪) پاسخ مثبت دادند که تفاوت بین میزان موفقیت در این دو گروه از نظر آماری

جدول ۳- مقایسه فاکتورهای پروگنوستیک بین گروه‌های درمان شده با «دوز واحد» و «دوز متعدد» با متوترکات

P value*	درمان با دوز متعدد	درمان با دوز واحد	
NS	۹ (۱۶/۴٪)	۴ (۷/۴٪)	درد لگنی
NS	۱۱ (۲۰/۴٪)	۱۰ (۱۸/۵٪)	خونریزی واژینال
NS	۱۳ (۲۴/۱٪)	۱۹ (۳۵/۸٪)	سطح سرمی $\beta hCG < ۴۰۰۰$ mIU/mL

نوجه: NS = بدون اهمیت

P value محاسبه شده با Chi-square

شده است. در نتیجه درمان EP با روش مدیکال درمان عملی محسوب می‌شود (۱۱).

هدف از این مطالعه برآورد اثربخشی دو روش درمان با MTX در درمان بالینی است.

Barnhart و همکاران وی میزان موفقیت کلی درمان را با دوز واحد MTX ۸۸/۱٪ (۹۴۰ بیمار از ۱۰۶۷ بیمار) با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۸۶ تا ۹۰٪ و میزان موفقیت کلی درمان در زنان تحت درمان با دوز متعدد MTX ۹۲/۷٪ (۲۴ بیمار از ۲۶۰ نفر) فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۸۹٪ و ۹۶٪ بدست

## بحث

این مطالعه پیامدهای درمان با MTX را در یک نمونه متوالی از بیماران با تشخیص حاملگی خارج رحمی مورد ارزیابی قرار می‌دهد. میزان موفقیت کلی درمان ۹۰/۷٪ است. در متآنالیز منتشر شده در سال ۲۰۰۳ میزان موفقیت کلی در ۱۳۲۷ بیمار ۸۸/۸٪ (۱۱۸۱ بیمار از ۱۳۲۷ نفر) تخمین زده

نظر نمی‌رسد که نقش آن در عدم تجانس دو گروه مهم باشد زیرا اختلاف آماری در میانگین سن حاملگی و سطح سرمی hCG در زمان تشخیص در دو گروه وجود نداشت.

دو گروه را در رابطه با عواملی که بر نتیجه درمان مؤثر بنظر می‌رسد بررسی کردیم (۲۵). اختلاف آماری معنی‌داری بین رژیم‌های درمانی دوز واحد و دوز متعدد در رابطه با عواملی مانند درد، خونریزی واژینال و سطح سرمی  $\beta$ hCG بیش از ۴۰۰۰ mIU/mL وجود نداشت.

میزان موفقیت در دو گروه دوز واحد و متعدد بترتیب ۸۸/۹٪ و ۹۲/۶٪ بود و بین دو گروه که از نظر خصوصیات دموگرافیک و پیشگویی کننده همسان شده بودند، اختلاف آماری معنی‌داری بدست نیامد (جدول ۲). اگر چه مطالعه برای نشان دادن اختلاف ۲۱٪ طراحی شده بود به نظر می‌رسد که اختلاف ۲/۷٪ در میزان موفقیت کمتر از آن است که از نظر آماری معنی‌دار باشد.

با وجود مفید بودن انجام یک مطالعه با حجم نمونه بیشتر نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که درمان با دوز واحد MTX می‌تواند مانند دوز متعدد آن موفق باشد. کارآزمایی بالینی تصادفی با در نظر گرفتن عوارض جانبی، هزینه درمان و سایر جنبه‌های درمانی EP با MTX می‌تواند بطور آشکارتری نشان دهد که کدام پروتکل در عمل به عنوان اولین اقدام درمانی برای موارد انتخاب شده EP بهترین خواهد بود.

آوردند که اختلاف بین موفقیت در مان در این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/035$ ) و نویسندگان تأکید داشتند که هیچکدام از کارآزمایی‌های بازنگری شده توسط آنان کنترل شده و blind نبوده‌اند. به عقیده آنها یک کارآزمایی بالینی تصادفی و blind برای کاهش سوگیری‌ها و عوامل مغشوش کننده کارآمدترین شیوه در مقایسه میزان موفقیت این دو روش خواهد بود (۱۱).

به این ترتیب ما تصمیم به انجام چنین مطالعه‌ای گرفتیم و سعی کردیم گروهی از بیمارانی را که از نظر فاکتورهای مؤثر بر نتیجه درمان همسان بودند، مورد بررسی قرار دهیم. دو گروه بیماران از نظر خصوصیات مانند سن، گراویدیتی، پاریته، سن حاملگی در زمان تشخیص و سطح سرمی قبل از درمان  $\beta$ hCG و سابقه قبلی EP یا سقط مشابه بودند.

Roussos و همکاران وی تعداد حاملگی‌های قبلی طبیعی و عدم سابقه EP را به عنوان فاکتورهای مساعدکننده پارگی EP در نظر گرفته بودند (۲۴). در سال ۱۹۹۹، Lipnew سطح سرمی ابتدایی hCG را به عنوان بهترین نشانه پیش‌آگهی موفقیت درمان در بیماران مبتلا به EP درمان شده به روش دوز واحد MTX معرفی کرد (۱۵).

اطلاعات درباره سابقه فامیلی PID در آن مطالعه بدلیل سوگیری یادآوری (recall bias) در نظر گرفته نشد. اگرچه شیوع نازایی در گروه درمان شده با دوز واحد بالاتر بود، به

## منابع

- Centers for Disease Control and Prevention. Current Trends Ectopic pregnancy-- United States, 1990-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:46-8.
- Coste J, Bouyer J, Germain E, Ughetto S, Pouly JL, Job S. Recent declining trend in ectopic pregnancy in France: evidence of two clinicoepidemiologic entities. Fertil Steril 2000; 74:881-6.
- Irvine LM, Setchell ME. Declining incidence of ectopic pregnancy in a UK city health district between 1990 and 1999. Hum Reprod 2001;16:2230-4.

4. Lehner R, Kucera E, Jirecek S, Egarter C, Husslein P. Ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2000;263:87-92.
5. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Van der Veen F, Hemrika DJ, Bossuyt PM. Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginal sonography is inconclusive. Fertil Steril 1998; 70:972-81.
6. Shalev E, Yarom I, Bustan M, Weiner E, Ben-Shlomo I. Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. Fertil Steril 1998; 69: 62-5.
7. Fernandez H, Benifla JL, Leladier C, Baton C, Frydman R. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy: 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. Fertil Steril 1993;59:773-7.
8. Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1994;62:716-21.
9. Sadan O, Ginath S, Debby A, Rothmensch S, Golan A, Zakut H, Glezerman M. Methotrexate versus hyperosmolar glucose in the treatment of extrauterine pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2001;265:82-4.
10. Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. Obstet Gynecol 1989;73:400-4.
11. 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.
12. 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.
13. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Lancet 1997;350:774-9.
14. Stovall TG, Ling FW. Ectopic pregnancy. Diagnostic and therapeutic algorithms minimizing surgical intervention. J Reprod Med 1993;38:807-12.
15. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med 1999;341:1974-8.
16. Stovall TG. Medical management should be routinely used as primary therapy for ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1995;38:346-52.
17. Randomization.com  
[http://www.randomization.com/].
18. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93:590-3.
19. Pisarka M. Ectopic pregnancy. Lancet 1998;351:1115-20.
20. Buster JE, Pisarka MD. Medical management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1999 42;23-30.
21. Pisarska MD, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1999;42:2-8.
22. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. N Engl J Med 2000;343:1325-9.
23. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. Controlled Clin Trials 1981;2:93-113.
24. Roussos D, Panidis D, Matalliotakis I, Mavromatidis G, Neonaki M, Mamopoulos A, Koumantakis E. Factors that may predispose to rupture of tubal ectopic pregnancies. Europ J Obstet Gynecol Rep Bio 2000;89:15-7.
25. Tawfiq A, Agameya A, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. Fertil Steril 2000;74:877-80.