

بررسی ارزش تشخیصی تغییرات زودهنگام β -HCG در پیش‌بینی شکست درمان با متوتروکسات تک‌دوز در حاملگی‌های خارج رحمی لوله‌ای

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۱ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۱۰/۰۱

افسانه امیرآبی*، سمیرا مشهدی
علیپوری، الفار خانچی

گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

زمینه و هدف: حاملگی خارج از رحم (EP) شایعترین علت مرگ‌ومیر مادران در سه ماهه اول بارداری می‌باشد. تشخیص و درمان زودرس EP با کاهش مرگ‌ومیر زنان همراه بوده است و درمان را به سمت روش‌های محافظه کارانه با حفظ لوله تغییر داده است. متوتروکسات پر مصرف‌ترین دارو جهت درمان طی EP می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارزش تشخیصی تغییرات زودهنگام β -HCG (روز ۴ نسبت به روز ۱) در پیش‌بینی پیامد درمان با متوتروکسات تک دوز، در حاملگی‌های خارج رحمی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی-تحلیلی، ۱۳۵ بیمار واجد شرایط با حاملگی خارج رحمی دریافت‌کننده تک‌دوز متوتروکسات بررسی شدند. متوتروکسات با دوز 50 mg/m^2 داخل عضلانی تجویز و مقادیر سرمی β -HCG در روزهای ۴، ۷ و ۱۰ تزریق اندازه‌گیری شد. درصد تغییرات β -HCG سرم نسبت به مقادیر اولیه محاسبه شد. شکست درمان به صورت نیاز به جراحی و یا تجویز دوز دوم متوتروکسات تعریف شد.

یافته‌ها: میزان درمان موفق ۶۷٪ و میزان شکست درمان ۳۳٪ بود. در بیماران با افزایش β -HCG روز چهار نسبت به روز یک میزان شکست درمان ۸۶٪ و در بیماران با کاهش β -HCG میزان شکست درمان ۱۹٪ بود. کاهش کمتر از ۲۰٪ سطح β -HCG روز چهار نسبت به روز یک با حساسیت ۷۲٪/۷۲٪ تا ۸۲٪/۸۲٪ ($CI=62/2$) و اختصاصیت ۸۰٪/۸۹٪ تا ۶۶٪/۶۶٪ ($CI=66/18$) و ارزش اخباری مثبت ۶۰٪ و ارزش اخباری منفی ۸۸٪ پیش‌بینی‌کننده شکست درمان بود. **نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج مطالعه ما به نظر می‌رسد میزان تغییرات سرمی β -HCG روزهای چهارم و هفتم می‌تواند در پیش‌بینی شکست درمان تزریق تک دوز متوتروکسات در EP مفید باشد.

کلمات کلیدی: گنادوتروپین انسانی، متوتروکسات، شکست درمان، حاملگی خارج رحمی لوله‌ای.

* نویسنده مسئول: ارومیه، خیابان حسنی، بیمارستان
جامع زنان کوثر.

تلفن: ۰۴۴-۳۳۴۶۵۰۷۹

E-mail: fsnhmr@gmail.com

مقدمه

با حاملگی و شایعترین علت مرگ مادران در سه ماهه اول بارداری است به طوری که عامل ۱۰٪ این موارد را شامل می‌شود.^۱ این اختلال می‌تواند با پیامدهایی مانند ناباروری و حاملگی‌های خارج رحمی مکرر همراه شود، به گونه‌ای که یک سوم از زنانی که یک حاملگی لوله‌ای با پارگی داشته‌اند می‌توانند در آینده فرزند سالم به دنیا بیاورند.^۲ حاملگی قبلی اکتوپیک، آسیب لوله، بیماری‌های التهابی لگن، اندومتریوز، جفت پرویای قبلی، ناهنجاری‌های مادرزادی

بلاستوسیتس به دنبال لقاح و عبور از لوله فالوپ در پوشش اندومتری حفره رحم لانه‌گزینی نموده و لانه‌گزینی در هر مکان دیگر نابجا (اکتوپیک) در نظر گرفته می‌شود و به طور متوسط ۱/۵-۰/۵ درصد از تمام حاملگی‌های سه ماهه اول را به خود اختصاص می‌دهد.^۲ بارداری خارج از رحم مسئول ۴٪-۳ تمام مرگ‌های مرتبط

تصمیم‌گیری در مورد نیاز به تزریق دوز اضافی و یا جراحی منظر باشند.^{۱۷}

اخیرا چندین مقاله در مورد روش‌های مختلف بررسی تغییرات سطح β -HCG برای پیش‌بینی موفقیت و یا شکست درمان با متوتروکسات در حاملگی اکتوییک ارائه شده‌اند که هنوز به یک نظر واحد نرسیده‌اند و نتایج مطالعات همخوانی ندارند.^{۱۹،۱۸،۱۷،۱۶،۱۵،۱۴،۱۳،۱۲،۱۱،۱۰،۹} این مطالعات جهت ارزیابی پاسخ به درمان در حاملگی‌های اکتوییک تغییرات β -HCG روز هفت را نسبت به روز چهار سنجیده‌اند. توانایی جهت تحلیل زودتر تغییرات سرمی β -HCG پزشک را قادر می‌سازد که کارایی درمان را زودتر بررسی کند و مداخلات ضروری را زودتر انجام دهد در نتیجه اضطراب بیمار و ریسک پارگی بارداری اکتوییک تا انتظار برای روز هفت کاهش می‌یابد.^{۲۰،۲۱}

باتوجه به شیوع نسبتا بالای حاملگی نابجا و عوارض بالقوه آن هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات سرمی β -HCG روز چهار نسبت به روز یک در پیش‌بینی شکست درمان با تک‌دوز متوتروکسات در حاملگی‌های خارج رحمی لوله‌ای می‌باشد تا با یافتن ارتباط بین تغییرات β -HCG سرم و موفقیت یا شکست درمانی با متوتروکسات تک دوز بتوان سریعترین و مناسب‌ترین مداخله را در حاملگی‌های خارج رحمی انجام داده و از عوارض آن پیشگیری کرد.^{۲۲}

روش بررسی

مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر حاضر در بیمارستان کوثر ارومیه (مرکز سطح ۳) بعد از اخذ کد اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی (IR.UMSU.REC.1402.053) ارومیه از فروردین لغایت اسفند سال ۱۴۰۱ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: ۱- حاملگی اکتوییک لوله‌ای تشخیص داده شده براساس سونوگرافی ترانس‌واژینال و تیتراژ β -HCG، ۲- پایدار بودن وضعیت همودینامیک، ۳- نداشتن بیماری‌های کبدی، کلیوی و خونی. ۴- رضایت به دریافت متوتروکسات. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ۱- بارداری هتروتوییک، ۲- اکتوییک غیرلوله‌ای، ۳- شرایط همودینامیک غیرپایدار، ۴- عدم رضایت به تزریق متوتروکسات می‌باشند. در

رحمی، سیگار، سابقه سقط‌های خودبه‌خودی یا القایی در گذشته از عوامل مساعدکننده می‌باشند.^{۶-۴} سن بالای مادر و سابقه ناباروری با افزایش خطر حاملگی خارج از رحمی همراه بوده‌اند. بروز بارداری اکتوییک در تحریک تخمک‌گذاری افزایش ندارد، ولی در IVF و IUI نسبت به بارداری‌های معمولی افزایش نشان می‌دهد.^{۸،۷}

در ۹۵٪ موارد محل کاشت حاملگی اکتوییک در داخل لوله‌های فالوپ می‌باشد. آمپول (۷۰٪) شایعترین محل است و به دنبال آن ایسم (۱۲٪)، فیمبریه (۱۱٪) و ناحیه بینابینی (۲٪)، محل‌های شایع حاملگی لوله‌ای هستند. ۵٪ بقیه حاملگی‌های نابجا که از نوع غیرلوله‌ای هستند، در تخمدان، حفره صفاقی، سرویکس یا اسکار سزارین قبلی لانه‌گزینی می‌کنند.

درد شکم، آموره و خونریزی رحمی غیرطبیعی از شایعترین علائم حاملگی خارج رحمی و تشخیص آن براساس شرح حال، معاینه فیزیکی، تست‌های آزمایشگاهی، سونوگرافی و لاپاراسکوپ می‌باشد.^۹ سنجش میزان ادراری و سرمی زیر واحد بتای گنادوتروپین انسانی (β -HCG) و سونوگرافی ترانس‌واژینال، تشخیص سریعتر حاملگی اکتوییک را امکان‌پذیر ساخته‌اند. یکی از پیامدهای خطرناک حاملگی خارج رحمی، پارگی همراه با خونریزی داخلی است که منجر به شوک هیپوولمیک می‌شود و می‌تواند منجر به مرگ شود.^{۱۰}

تجویز متوتروکسات، جراحی باز، لاپاراسکوپ می‌باشد یا درمان انتظاری گزینه‌های درمانی موجود پس از تشخیص قطعی بوده و درمان با متوتروکسات یک روش موثر، ایمن و اقتصادی می‌باشد.^{۱۰-۱۱} سطوح اولیه بالای گنادوتروپین جفتی انسانی، (β -HCG ≥ 5000 IU/ML) وجود فعالیت قلبی جنین، سایز بارداری اکتوییک بیشتر از ۴ cm و شواهد اولتراسوند مینی بر وجود مایع آزاد صفاقی از پیش‌بینی‌کننده‌های شناخته شده شکست درمان با متوتروکسات می‌باشند.^{۱۱}

در سال ۱۹۹۱، Stovall برای اولین بار رژیم درمانی متوتروکسات تک دوز را برای موارد بارداری اکتوییک پاره نشده توصیف کرد و موفقیت درمان را به صورت ۱۵٪ کاهش در β -HCG روز هفت نسبت به روز چهار تعریف کرد. این تعریف همچنان استاندارد طلایی می‌باشد. یکی از جنبه‌های این پروتکل اضطراب ایجاد شده در اثر افزایش β -HCG در روز چهار درمان است که اغلب رخ می‌دهد. بیماران مضطرب باید تا روز هفت جهت ارزیابی تاثیر متوتروکسات و

بیمارانی که شرایط مطالعه را داشتند متوتروکسات با دوز 50 mg/m^2 داخل عضلانی تزریق شد و روز تزریق متوتروکسات روز یک در نظر گرفته شد. ۳۳ اطلاعات دموگرافیک بیماران، ویژگی‌های بارداری اکتوپیک، سلبقه بارداری اکتوپیک و پیامد درمان با متوتروکسات ثبت گردید. مقادیر سطوح سرمی β -HCG در روزهای ۱، ۴ و ۷ ثبت گردید. تفاوت بین روزهای ۱، ۴، ۷ و ۱۰ درصد تغییرات مقادیر β -HCG نسبت به مقدار اولیه آن محاسبه شد. شکست درمان به صورت نیاز به جراحی و/یا تجویز دوز دوم متوتروکسات تعریف شد. در صورت بروز درد و تندرns شکمی، تغییر علائم حیاتی و شک به پارگی لوله، سونوگرافی واژینال توسط رادیولوژیست این مرکز انجام شد. در صورت وجود خونریزی داخل شکمی و تایید پارگی لوله، بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت. در بیماران با عدم کاهش ۱۵٪ سطح سرمی β -HCG روز هفت نسبت به روز چهار دوز دوم متوتروکسات تزریق شد.

سطح سرمی β -HCG در فواصل زمانی مورد بررسی با استفاده از سیستم وایداس با روش ELFA اندازه‌گیری شد. نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی مورد بررسی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی و مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از Student's t test و (در صورت نیاز از Mann-Whitney U test) انجام شد. مقایسه بین داده‌های کیفی توسط Chi-Square test (در صورت نیاز Fisher's exact test) انجام شد. نتایج به‌دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار و فراوانی (درصد) ارائه شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. برای تعیین حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی از تحلیل منحنی ROC استفاده شد. داده‌های به‌دست آمده با استفاده از SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) از تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

تعداد ۱۳۵ بیمار از بیماران مراجعه‌کننده با تشخیص بارداری اکتوپیک که شرایط مطالعه را داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه بیماران به دو گروه: ۱- بیماران که با دوز اول متوتروکسات درمان شدند (۹۰ بیمار) و ۲- بیمارانی که نیازمند تزریق

میزان درمان موفق ۶۷٪ (۹۰/۱۳۵) و میزان شکست درمان ۳۳٪ (۴۵/۱۳۵) بود. در ۱۱ نفر دوز دوم متوتروکسات تجویز شد (۸٪) و ۳۷ نفر (۲۷٪) از بیماران تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در هیچ‌یک از بیماران دوز سوم و بیشتر متوتروکسات استفاده نشده بود. از ۱۱ مورد تجویز دوز دوم متوتروکسات، هشت نفر بهبود یافتند و سه نفر جراحی شدند. در بیماران دریافت‌کننده یک دوز متوتروکسات عمل جراحی در روزهای ۱-۳۰ (در شش نفر قبل از روز چهار، در ۹ نفر ما بین روزهای ۴-۷ و در ۱۴ نفر پس از روز هفت) پس از تزریق متوتروکسات انجام شده بود. سه نفر سالپنگوستومی و ۳۱ مورد سالپنکتومی شدند. در بیماران دریافت‌کننده دوز دوم، عمل جراحی سالپنکتومی در روزهای ۳۰-۵ (یک نفر در روز پنج، یک نفر در روز ۱۰ و یک نفر در روز ۳۰) بعد تزریق انجام گرفته بود که شامل یک مورد بیمار باجنین زنده بود. علت جراحی در بیماران شک به پارگی لوله و/یا عدم کاهش β -HCG به میزان ۱۵٪ بود. تعداد ۱۷ نفر (۱۳/۶٪) از بیماران سابقه EP داشتند که ۹ نفر در گروه درمان موفق و هشت نفر در گروه شکست درمان بودند. میان سابقه EP و شکست یا موفقیت درمان ارتباط معنادار نبود. یک مورد در گروه شکست درمان سابقه دو بار EP داشت.

میانگین سطوح سرمی β -HCG روزهای ۱، ۴ و ۷ در افراد گروه شکست درمان تک‌دوز متوتروکسات به‌طور معناداری از افراد گروه درمان موفق بیشتر بود (۳۵۲۵ در مقایسه با ۱۲۰۱، ۳۷۶۳ در مقایسه با ۷۹۰ و ۳۴۰۳ در مقایسه با ۵۶۷)، در تمامی موارد $P \leq 0/001$ (جدول ۱).

تغییرات سطوح سرمی β -HCG روز ۴ به ۱: در بیماران با افزایش β -HCG روز چهار نسبت به روز ۱ (۲۹ نفر، ۲۱/۵٪) میزان شکست درمان ۸۶٪ و در بیماران با کاهش β -HCG (۱۰۶ نفر، ۷۸/۵٪) میزان شکست درمان ۱۹٪ بود. تغییرات β -HCG روز یک و چهار نشان داد

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران دو گروه

متغیر	درمان با دوز اول متوتروکسات (۹۰ نفر)	شکست درمان با دوز اول متوتروکسات (۴۵ نفر)	P
سن (سال)	۳۲/۷۶±۶/۱۶	۳۳/۰۲±۵/۴	*۰/۸۰۵
سن بارداری براساس LMP (هفته)	۶/۳۸±۰/۹۹	۵/۸۵±۰/۹۹	*۰/۱۳۲
گراویدیتی	۲/۴۲±۱/۴۵	۳/۳۸±۱/۵۷	*۰/۰۷
پاریتی	۰/۹۲±۰/۹۵	۱/۰۹±۰/۷	*۰/۲۵۲
ابعاد توده اکتویپیک (محدوده ابعاد) به میلی‌متر	۲۱/۵۲×۱۹/۶۱ (۳۳×۳۰)	۲۵/۵×۲۱/۰۴ (۲۷×۲۶)	*<۰/۰۰۱
سابقه قبلی EP	۸(٪۵/۹۳)	۹(٪۶/۶۷)	&۰/۰۶۷
جنین زنده	۰	۱	
میانگین β -HCG روز یک (محدوده)	۱۲۰۱(۱۱۰-۹۵۶)	۳۵۲۵(۲۲۶-۱۴۷۲۹)	**<۰/۰۰۱
میانگین β -HCG روز چهار (محدوده)	۷۹۰(۸۳۹۷-۹۴)	۳۷۶۳(۴۲۴-۱۲۶۱۱)	**<۰/۰۰۱
میانگین β -HCG روز هفت (محدوده)	۵۶۷(۷۱۷۱-۳۱)	۳۴۰۳(۳۱۷-۱۳۱۳۷)	**<۰/۰۰۱

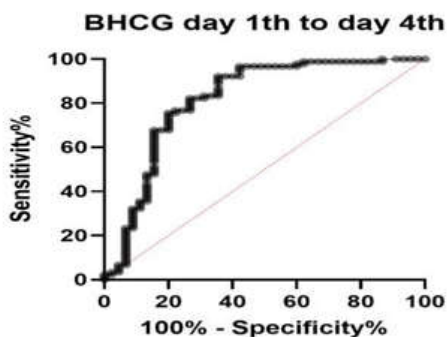
آزمون آماری: * Independent sample t-test & Fisher exact test **, Mann Whitney test ، P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: شاخص‌های ارزش تشخیصی تغییرات β -HCG در پیش‌بینی شکست درمان متوتروکسات تک‌دوز در حاملگی‌های خارج رحمی لوله‌ای

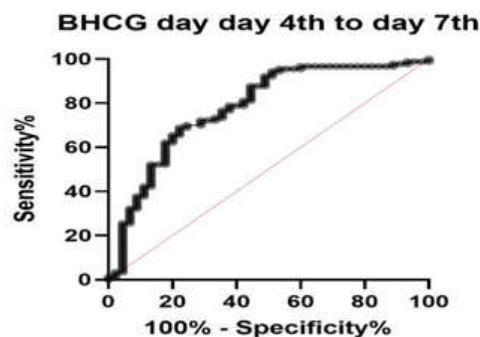
β -HCG	درصد تغییر	حساسیت	اختصاصیت	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	P*
روز ۴ به ۱	-٪۲۰	٪۷۲/۲	٪۸۰	٪۶۰	٪۸۸	<۰/۰۰۱
روز ۷ به ۴	-٪۲۵	٪۶۲/۲۲	٪۸۰	٪۵۱/۴	٪۸۹/۵	<۰/۰۰۱

* آزمون آماری: Chi-square test، P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

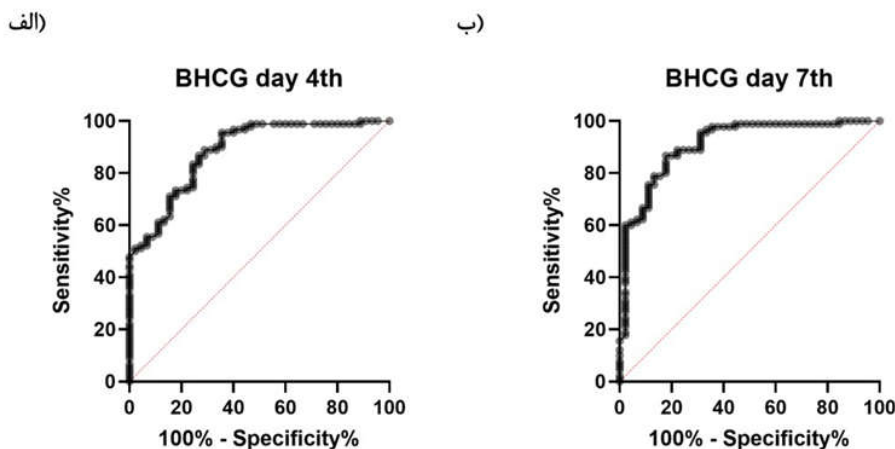
الف)



ب)



نمودار ۱: ارزش تشخیصی تغییرات سطح سرمی β -HCG روز اول، چهارم و هفتم در شکست درمان بیماران (الف: ارزش تشخیصی تغییرات سطح سرمی β -HCG روز اول و چهارم در شکست درمان، ب: ارزش تشخیصی تغییرات سطح سرمی β -HCG روزهای چهارم و هفتم در شکست درمان)



نمودار ۲: ارزش تشخیصی سطح سرمی β -HCG روز چهارم و هفتم در موفقیت درمان بیماران (الف: ارزش تشخیصی سطح سرمی β -HCG روز چهارم در موفقیت درمان، ب: ارزش تشخیصی سطح سرمی β -HCG روز هفتم در موفقیت درمان)

نقطه برش سطح β -HCG روز هفتم > 1391 با حساسیت $88/89\%$ تا $80/74\%$ و اختصاصیت $71/11\%$ تا $82/27\%$ و ارزش اخباری مثبت 86% و ارزش اخباری منفی $56/63\%$ (CI= $56/63$)، می‌تواند موفقیت درمان را پیش‌بینی کند (نمودار ۱ و ۲).

تغییرات سطوح سرمی β -HCG روز هفت به روز یک: در بیماران با افزایش β -HCG روز ۷ نسبت به روز ۱ (۲۲ نفر، 16%) میزان شکست درمان 95% و در بیماران با کاهش β -HCG (۱۱۳ نفر، 21%) میزان شکست درمان $4/5\%$ بود.

در بررسی عوارض متوتروکسات، حالت تهوع و استفراغ در چهار نفر (دو مورد در هر دو گروه)، ریزش مو در ۱۴ نفر (۹ مورد در گروه شکست درمان و پنج مورد در گروه درمان موفق) مشاهده شد. همچنین یک نفر در گروه شکست درمان دچار پانسیتوپنی شد که پس از درمان در سرویس بیماری‌های طب داخلی بهبودی یافت.

بحث

Stovall و همکاران اولین بار در سال ۱۹۸۹ استفاده از متوتروکسات را در درمان حاملگی خارج از رحم معرفی کرد و سپس

که کاهش کمتر از 20% سطح β -HCG روز چهار نسبت به روز یک می‌تواند با حساسیت $72/2\%$ تا $82/42\%$ (CI= $62/2$) و اختصاصیت $80/80\%$ تا $89/1\%$ (CI= $66/18$) و ارزش اخباری مثبت 60% و ارزش اخباری منفی 88% پیش‌بینی کننده شکست درمان باشد (نمودار ۱ و جدول ۲).

تغییرات سطوح سرمی β -HCG روز هفت به چهار: در بیماران با افزایش β -HCG روز هفت نسبت به روز چهار (۱۷ نفر، $12/5\%$) میزان شکست درمان 94% و در بیماران با کاهش β -HCG (۱۱۸ نفر، $87/5\%$) میزان شکست درمان $24/5\%$ بود. در بررسی مقادیر β -HCG روز چهار و هفت، نقطه برش (CUT OFF) سطح β -HCG روز چهار > 1617 با حساسیت $88/89\%$ تا 95% (CI= $80/70$) و اختصاصیت 71% تا $82/27\%$ (CI= $56/63$) و ارزش اخباری مثبت 86% و ارزش اخباری منفی $76/16\%$ ، می‌تواند موفقیت درمان را پیش‌بینی کند. همچنین تغییرات β -HCG روز چهار و هفت نشان داد که کاهش کمتر از 25% سطح β -HCG روز هفت نسبت به روز چهار با حساسیت $62/22\%$ تا $71/54\%$ (CI= $51/9$) و اختصاصیت $80/80\%$ تا $89/1\%$ (CI= $66/18$) و ارزش اخباری مثبت $51/4\%$ و ارزش اخباری منفی $89/5\%$ پیش‌بینی‌کننده شکست درمان باشد. همچنین

نیازمند جراحی، از ابتدا وارد مطالعه نشده باشند بوده باشد. اگر در این مطالعه افراد بهبود یافته با دوز دوم متوتروکسات را جزء گروه درمان موفق در نظر بگیریم میزان موفقیت درمان با متوتروکسات به $98/135$ ٪ افزایش می‌یابد.

در مورد نقش تغییر سطح β -HCG روز چهارم در پیش‌بینی موفقیت و یا شکست درمان اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعه ما با افزایش سطح β -HCG روز ۴ که پیش‌بینی‌کننده شکست درمان است با سایر مطالعات همخوانی دارد.^{۲۸-۲۵} در هر حال علیرغم افت β -HCG در روز چهارم، ممکن است درمان موفق نباشد. در اکثر مطالعات افت کمتر از 20% -۶ در سطوح سرمی β -HCG می‌تواند پیش‌بینی‌کننده شکست درمان متوتروکسات تک‌دوز باشد.^{۳۱-۲۹}

بر عکس Gabbur اعتقاد دارد که سطوح β -HCG روز چهارم در پیش‌بینی موفقیت و یا شکست درمان مفید نیست.^{۳۲} نتایج متناقض و متفاوت می‌تواند به علت تفاوت در معیارهای ورود و خروج، تعریف روز تجویز متوتروکسات (روز صفر و یا یک) و همچنین تعریف متفاوت از شکست درمان (نیاز به دوز دوم متوتروکسات و یا جراحی) باشد. محدودیت دیگر برای تعریف شکست درمان این است که عمل جراحی به دلایل مختلف مثل افت ناکافی سطح β -HCG روز هفت به روز چهارم، شک به پارگی توده اکتوپیک، تمایل بیمار، اضطراب پزشک معالج انجام شود.

عوارض دوز اضافی متوتروکسات باید در نظر گرفته شود. در مطالعه حاضر ریزش مو در ۱۴ مورد ($10/3\%$)، تهوع، استفراغ در چهار مورد (3%) و پانسیتوپنی در یک مورد ($0/75\%$) مشاهده شد. یک مطالعه متآنالیز اخیراً نشان داد که تجویز دو دوز متوتروکسات (50 mg/m^2) بدون توجه به سطح β -HCG روز چهارم، موفقیت بیشتری نسبت به متوتروکسات تک‌دوز به‌ویژه در بیمارانی با سطح بالای β -HCG و یا توده بزرگ آدنکس داشت. اگرچه در برخی مطالعات عوارض بیشتری با تجویز دو دوز متوتروکسات گزارش شده است ولی در این مطالعه اختلاف معنادار نبود.^{۳۳} در مرکز ما از پروتکل ACOG استفاده می‌شود که موفقیت بالا با عوارض کم دارد.^{۳۳}

برخی بیماران ممکن است به جای دوز دوم متوتروکسات تقاضای جراحی بکنند و یا علیرغم نیاز به جراحی درخواست درمان طبی با متوتروکسات داشته باشند. عوارض و هزینه جراحی در این

پروتکل تک‌دوز آن در سال ۱۹۹۱ توسعه یافت.^{۱۷} در حال حاضر تجویز متوتروکسات تک‌دوز به‌عنوان یک روش موثر و ایمن در درمان بارداری اکتوپیک پذیرفته شده است. با این حال تزریق متوتروکسات می‌تواند سبب بروز عوارضی از جمله تهوع، استفراغ، ریزش مو و پانسیتوپنی گردد.^{۲۰}

برای ارزیابی موفقیت درمان، کاهش ۱۵ درصدی در سطوح سرمی β -HCG مابین روزهای چهارم و هفتم به‌عنوان استاندارد طلایی در نظر گرفته شده است. با این حال بهینه‌ترین روش برای تعیین موفقیت تک‌دوز متوتروکسات هنوز نامشخص است. در دوره قبل از درمان، ساینز توده اکتوپیک، سطوح سرمی β -HCG و سابقه بارداری اکتوپیک عوامل اصلی برای پیش‌بینی موفقیت درمان هستند در حالی که تغییر در سطوح β -HCG یک شاخص در طول فرایند درمان می‌باشد.^{۲۴} پیش‌بینی زودتر موفقیت درمان برای تعیین نیاز به دوز دوم متوتروکسات و/یا جراحی فوری بسیار مهم است. تشخیص زودتر موفقیت و/یا شکست درمان مزیت پیگیری مکرر کمتر را دارد و به ارائه اطلاعات دقیق‌تر در مورد گزینه‌های درمانی و پیش‌آگهی کمک می‌کند.

امروزه تمایل زیادی برای پیدا کردن روش‌های ارزیابی موفقیت و یا شکست درمان تک‌دوز در بارداری اکتوپیک لوله‌ای وجود دارد.^{۲۵} در مطالعه مقطعی-تحلیلی حاضر که در سال ۱۴۰۱ در ۱۳۵ بیمار با حاملگی اکتوپیک لوله‌ای انجام گرفت، میزان درمان موفق با متوتروکسات تک‌دوز 67% (۹۰ نفر) بود. در این مطالعه کاهش کمتر از 20% سطح β -HCG روز چهارم به روز یک بهتر شکست درمان را پیش‌بینی می‌کند (جدول ۲) که با کاهش 15% استاندارد طلایی تفاوت اندکی دارد. همچنین کاهش کمتر از 25% در سطوح سرمی β -HCG روز هفت نسبت به روز چهارم بهتر شکست درمان را پیش‌بینی می‌کند. نتایج آماری نمایانگر این بود که می‌توان از تغییرات β -HCG روز چهارم به روز یک در مشاوره با بیماران جهت تجویز متوتروکسات در روز چهارم به جای روز هفت استفاده کرد.

میزان درمان موفق متوتروکسات تک‌دوز در مطالعات مختلف $62/7-78/88\%$ گزارش شده است.^{۲۶-۲۸} در مطالعه حاضر این میزان 67% بود در مطالعه Stovall موفقیت درمان $96/7\%$ گزارش شد.^{۱۷} تفاوت در میزان موفقیت درمان می‌تواند به دلیل تفاوت در انتخاب بیماران و معیارهای متفاوت ورود و یا خروج و اینکه بیماران با احتمال بیشتر

تفاوت قابل توجهی در سطح سرمی آن رخ می‌دهد و دقت آن کاهش می‌یابد.^{۳۵} از دیگر نقاط قوت مطالعه حاضر اندازه‌گیری β -HCG در آزمایشگاه واحد و با روش یکسان بود. محدودیت‌های این مطالعه، تک مرکزی بودن، تعداد کم بیماران و بررسی نکردن تمامی فاکتورها جهت شکست درمان با تک‌دوز متوتروکسات می‌باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی تغییرات سرمی β -HCG روز یک و روز چهار در پیش‌بینی شکست درمان با متوتروکسات تک‌دوز در حاملگی‌های خارج رحمی لوله‌ای" در مقطع دکترای تخصصی دز سال ۱۴۰۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ارومیه انجام شده است.

موارد باید مدنظر باشد. از نکات قوت مطالعه ما عملی بودن آن در تجربه بالینی است. معیارهای ورود به مطالعه محدود به سطح β -HCG روز یک و یا یافته‌های سونوگرافی نبوده و دلیل آن مبتنی بر شواهد یافت شده در این مرکز بوده است، زیرا همه بیمارانی که در آنها ابتدا توصیه به جراحی می‌شود علیرغم داشتن اندیکاسیون تمایل به جراحی ندارند. دیگر جنبه مثبت این مطالعه تعریف روز تزریق متوتروکسات به‌عنوان روز یک می‌باشد که با مطالعه استووال مطابقت دارد.^{۳۴،۳۷} در بسیاری از مقالات چاپ شده سیر β -HCG بدون تمایز بین روزهای یک و صفر آنالیز شده است. این تفاوت اهمیت دارد زیرا که با توجه به نیمه عمر ۳۶-۲۴ ساعته β -HCG

References

- Creanga A A, Berg C J, Syverson C, Seed K, Bruce F C, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(1): p. 5-12
- Creanga AA, Shapiro-Mendoza C K, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol*, 2011. 117(4): p.843-837.
- Lin E P, Bhatt S, Dogra V S. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. *RadiographicS* 2008. 28(6): p. 1661-71.
- Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(3): p. 185-94.
- Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *J Res Med Sci*, 2014. 19(9): p. 844-9.
- Moore C, Todd WM, O'Brien E, Lin H. Free fluid in Morison's pouch on bedside ultrasound predicts need for operative intervention in suspected ectopic pregnancy. *Acad Emerg Med*, 2007. 14(8): p. 755-8.
- 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): p. 595-604.
- MALEKI F. Ectopic pregnancy: a five-year study in Shahid Akbar Abadi maternity hospital (1993-1998). 2001 .
- Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Journal of family planning and reproductive health care*, 2011. 37 : (4) p. 231-240.
- Levine, D., Ectopic pregnancy. *Radiology*, 2007. 245(2): p. 385-97.
- Ory, S J, New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Jama*, 1992. 267(4): p. 534-537.
- Lipscomb, G.H., T.G. Stovall, Ling, F.W. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(18): p. 1325-1329.
- Daniilidis A, Pantelis A, Makris V, Balaouras D, Vrachnis N. A unique case of ruptured ectopic pregnancy in a patient with negative pregnancy test-a case report and brief review of the literature. *Hippokratia*, 2014. 18(3): p. 282.
- Seeber, B.E. Barnhart K.T, Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(2 Pt 1): p. 399-413.
- Farzaneh, F., Mohammadzadeh, M. T. Bandehei, T. Evaluation of Methotrexate efficacy in ectopic pregnancy. 2020.
- Goh A, Karine P, Kirby A, Williams C, Kapurubandara S., Day 1 to day 4 serum hCG change in predicting singledose methotrexate treatment failure for tubal ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2020. 255: p. 105-110.
- Stovall, T.G. Ling . F.W. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1993. 168(6): p. 1759-1765.
- Ekmez, F, Ekmez, M. Decrease of serum hCG on day 4 of single-dose methotrexate regimen is valuable to predict treatment failure in patients with intact tubal ectopic pregnancy. *Northwestern Medical Journal*, 2021. 1(2): p. 53-62.
- Tasgoz FN, Temur M, Dundar B, Kartal E, Ustunyurt E. The role of day 0 and day 4 β -human chorionic gonadotropin values and initial ultrasound findings in predicting the success of methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Ginekologia Polska*, 2020. 91(7): p. 389-393.
- Lin Q, Lin N, Wang G, Zheng X, Hua R. A novel predict factor that increases the success rate of methotrexate treatment in fallopian tube pregnancy. *Ann Transl Med*. 2021. 9(2):146.
- Aydın G, Özgen G. Human chorionic gonadotropin levels 0/1-4 days after methotrexate administration for predicting ectopic pregnancy treatment success. *Eastern Journal of Medicine*, 2020. 25(2): p. 278-284.
- Yıldız, A, Bilge O. The importance of β -HCG values in prediction of the effectiveness of single dose methotrexate therapy in tubal ectopic pregnancy. *Ginekologia Polska*, 2023. 94(4): p. 303-308.
- American college of Obstetrics & Gynecologists. Tubal ectopic pregnancy Practice Bulletin No. 175. December 2016.Reaffirmed 2020
- Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertility and sterility*, 2004. 81(5): p. 1221-1224.
- Bottin P, Gnisci A, Crochet P, Butzbach P, Cravello L, Gamberre M, Agostini A. Prognostic value of early hCG changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 2013. 42 (1) p. 3-7.
- Levin G, Dior U, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Rottenstreich A. Early prediction of the success of methotrexate treatment success by 24-hour pretreatment increment in HCG and day 1-4 change in HCG. *Reproductive BioMedicine Online*, 2019. 39(1): p. 149-154 .

27. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Home 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 and childbirth*, 2013. 13: p. 1-5.
28. Wong L, Fung LWY, Cheung C-W, Lao TT. Trends in serum human chorionic gonadotropin levels 0-4 days after methotrexate administration for predicting tubal ectopic pregnancy treatment success. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 141: 245-249
29. Levin G, Dior U, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Rottenstreich A. Early prediction of the success of methotrexate treatment success by 24-hour pretreatment increment in HCG and day 1-4 change in HCG. *Reprod Biomed Online* 2019; 39: 149-154.
30. Kanmaz AGK, Hamdi İnan A, Beyan E, Budak A. Various BhCG monitoring protocols for predicting the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2019. 39(6): p. 811-815.
31. Mashiach R, Kislev I, Gilboa D, Mazaki-Tovi S, Seidman DS, Goldenberg M, Bouaziz J. Significant increase in serum hCG levels following methotrexate therapy is associated with lower treatment success rates in ectopic pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:188-191.
32. 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.
33. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 95-108. .34.
34. Aiob A, Shqara RA, Mikhail SM, Sharon A, Odeh M, Lowenstein L Alternative beta-hCG follow-up protocols after singledose methotrexate therapy for ectopic pregnancy: A retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2023. 284: p. 120-124.
35. Mayo Clinic Laboratories. Beta-Human Chorionic Gonadotropin, Quantitative, Serum. Mayo Clinic Laboratories Neurology Testing Catalog. [Cited 2020 Jun . Available from: <https://neurology.testcatalog.org/show/BHCG>

Predictive value of early changes in serum β -HCG levels for treatment failure with single-dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy

Afsaneh Amirabi M.D.*
Samira Mashhadi Alipouri
M.D.
Elghar Khanchi M.D.

Department of Gynecology and
Obstetrics, Urmia University of
Medical Sciences, Urmia, Iran.

* Corresponding author: Department of
Gynecology and Obstetrics, Kowsar
Hospital, Hassani Ave., Urmia, Iran.
Tel: +98-44-33465079
E-mail: fsnhmr@gmail.com

Abstract

Received: 24 Sep. 2024 Revised: 02 Oct. 2024 Accepted: 13 Dec. 2024 Available online: 21 Dec. 2024

Background: Ectopic pregnancy (EP) is a leading cause of maternal mortality globally. Early diagnosis and treatment has been associated with reduction in maternal mortality and has shifted treatment to conservative methods. The most widely used drug for Medical treatment is methotrexate (MTX). This study aimed to investigate the predictive value of early changes (day 1/4) in serum β -HCG levels in managing tubal pregnancy with single-dose MTX.

Methods: In this cross-sectional analytical study, 135 eligible women with tubal pregnancy who received a single dose of methotrexate, were included. Methotrexate was administered intramuscularly (50 mg/m²), and serum β -HCG levels were measured on days 1, 4, and 7 following the injection. The percentage change in serum β -HCG levels compared to the initial values was calculated. Treatment failure was defined as the need for surgery and/or additional dose of methotrexate.

Results: The treatment success rate was 67% while the treatment failure rate was 33%. Among patients whose β -HCG levels increased on day 4 compared to day 1, the treatment failure rate was 86%. In contrast, for patients with decreased β -HCG levels, the failure rate was only 19%. The changes in β -HCG levels from day 1 to day 4 indicated that a decrease of less than 20% in β -h-CG levels on day 4 compared to day 1 was associated with a sensitivity of 72.2% (CI95%: 62.2% to 82.4%) and a specificity of 80% (CI95%: 66.18% to 89.1%). This change in β -HCG levels also exhibited a positive predictive value of 60% and a negative predictive value of 88% for predicting treatment failure.

Conclusion: Based on the findings of this study, changes in β -HCG levels on days four and seven may serve as predictive factors for the failure of single-dose methotrexate treatment in patients with tubal pregnancy.

Keywords: β -HCG, methotrexate, predictive value, tubal pregnancy.