

## بررسی مقایسه‌ای درمان تک دوز و چند دوز متوتروکسات در تغییرات سطح BHCG در حاملگی خارج رحمی در زنان

دکتر طراوت فاخری<sup>۱</sup>، دکتر انیس‌الدوله نانکلی<sup>۲</sup>، دکتر هاله شهلازاده<sup>۳</sup>، دکتر مینا عطایی<sup>۴</sup>،

مینا نیاکان شهری<sup>۴</sup>

### مقاله کوتاه

#### چکیده

**مقدمه:** حاملگی خارج رحمی در حال حاضر شایع‌ترین علت مرگ ناشی از بارداری در سه ماهه‌ی اول حاملگی است. متوتروکسات در بیماری‌هایی که توده‌ی خارج از رحم کوچک‌تر از ۴ cm پاره نشده دارند، مؤثر و تأیید شده است. در این بررسی، دو روش درمانی تجویز تک دوز و چند دوز این دارو با هم مقایسه شدند.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی نیمه تجربی ۱۲۰ زن باردار واجد شرایط که توسط معاینه‌ی کلینیکی و آزمایش خون و سونوگرافی واژینال، دارای حاملگی خارج رحمی تشخیص داده شدند، در دو گروه درمانی تک دوز و چند دوز متوتروکسات قرار گرفتند. برای گروه با درمان تک دوز، متوتروکسات یک بار تجویز شد و سطح هورمون حاملگی در ابتدا و سپس در روزهای ۴ و ۷ اندازه‌گیری شد. در گروه دوم، درمان با متوتروکسات چند دوز شروع شد و این دارو در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ در ۴ دوز تجویز گردید. هر دو گروه بعد از یک هفته و یک ماه سطح تغییرات هورمون حاملگی بررسی شد. میزان کاهش سطح هورمون در دو گروه مقایسه و میزان شکست درمان در هر گروه بررسی گردید.

**یافته‌ها:** گروه تک دوز در ۷۶ درصد موفقیت درمانی داشتند. در صورتی که در گروه چند دوز، ۹۶/۷ درصد پاسخ درمانی مشاهده شد. پارگی لوله در گروه چند دوز (۳/۳ درصد) در مقایسه با گروه تک دوز (۱۰ درصد)، کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** روش درمانی تجویز چند دوز متوتروکسات در درمان حاملگی خارج رحمی بدون پارگی لوله مؤثرتر از روش تک دوز است. به علاوه، درمان دارویی تک دوز با پارگی لوله‌ی رحمی بیشتری همراه است.

**واژگان کلیدی:** حاملگی خارج رحم، متوتروکسات، درمان تک دوز، درمان چند دوز، Betta human chorionic gonadotropin

**ارجاع:** فاخری طراوت، نانکلی انیس‌الدوله، شهلازاده هاله، عطایی مینا، نیاکان شهری مینا. **بررسی مقایسه‌ای درمان تک دوز و چند دوز متوتروکسات در تغییرات سطح BHCG در حاملگی خارج رحمی در زنان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۹۲): ??

بروز حاملگی نابه‌جا ۲-۱/۵ درصد تمام حاملگی‌ها است، اما عوارض مربوط به آن منشأ ۱۰-۴ درصد تمام مرگ‌های مربوط به حاملگی و علت اصلی مرگ

#### مقدمه

حاملگی نابه‌جا یکی از علل مهم شیوع و بروز مرگ و میر مادری در سه ماهه‌ی اول بارداری است. میزان

- ۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- ۲- دانشیار، گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- ۳- دستیار، گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- ۴- پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

Email: h\_shahlaazadeh@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر هاله شهلازاده

حاملگی نابه‌جا افزایش خواهد یافت؛ به طوری که یک سوم تمام حاملگی‌های بعد شکست توبکتومی از نوع لوله‌ای است که این خطر در نوع انعقاد دو قطبی بیشترین خطر را دارد. اگر حاملگی در حضور IUD (Intrauterine device) رخ بدهد، احتمال نابه‌جا بودن زیاد خواهد بود. روش‌های کنتراسپتیو به خصوص روش پیشگیری اورژانس در صورت شکست از درصد بالای حاملگی نابه‌جا همراه خواهد بود (۵).

در زنانی که از طریق ART (Antiretroviral therapy) حامله می‌شوند، خطر حاملگی نابه‌جا ۲ برابر افزایش می‌یابد. در زنان مصرف کننده سیگار، سن پایین اولین نزدیکی، تعدد شرکای جنسی در طول عمر و احتمال بالاتر تماس با عفونت‌های آمیزشی، سبب افزایش خفیف خطر حاملگی نابه‌جا می‌شوند. لوله‌ی فالوپ شایع‌ترین محل لانه‌گزینی نابه‌جا است و بیش از ۹۸ درصد تمام این حاملگی‌ها در این محل می‌باشد. به طور کلی ۱۲ درصد در ناحیه‌ی آمپول، ۱۲ درصد در ایسم، ۱۱ درصد در سیرنا و ۲ درصد در کورنه قرار دارند. حاملگی در تخم‌ان‌سرویکس و شکم نادر است. حاملگی نابه‌جا با تریاد کلاسیک از علائم (تأخیر قاعدگی، خونریزی واژینال و درد شکم) همراه است. شک بالینی بر اساس آگاهی از عوامل خطر و علائم زود هنگام، نکته‌ی اصلی در شناسایی زنانی است که نیاز مبرم به ارزیابی دقیق و فوری دارند (۶).

تشخیص پاراکلینیک بر اساس سنجش سطح گنادوتروپین کوریون انسان (BHCG) و (Beta human chorionic gonadotropin) و

مادر در سه ماهه‌ی اول بارداری است (۱).

میزان بروز حاملگی نابه‌جا در سال‌های ۹۲-۱۹۷۰ به صورت چشمگیری تا حدود ۶ برابر افزایش یافت. از سال ۱۹۸۸ کمتر از ۲ درصد حاملگی‌ها از نوع نابه‌جا و عوارض آن علت اصلی مرگ و میر مادران باردار در سه ماهه‌ی اول بارداری بود. در سال ۱۹۹۲، ۱۹/۷ مورد در هر ۱۰۰۰ حاملگی نابه‌جا گزارش شد. عوامل خطر متعددی شناسایی شدند، اما نیمی از تمام زنان مبتلا به حاملگی نابه‌جا هیچ یک از عوامل خطر را ندارند (۲).

خطر حاملگی نابه‌جا در زنان دارای سابقه‌ی قبلی حاملگی نابه‌جا، در مقایسه با جمعیت عمومی ۱۰ برابر بیشتر است. خطر بازگشت بیماری حدود ۱۵ درصد می‌باشد که بازتابی از آسیب لوله‌ای زمینه‌ساز است که منجر به اولین حاملگی نابه‌جا شده است و هم بر آسیب یا ترومای حاصل از درمان آن دلالت دارد. در زنان مبتلا به پاتولوژی لوله، خطر ۳ برابر افزایش می‌یابد. اکثر آسیب‌های لوله‌ای از عفونت‌های آمیزشی مانند سوزاک کلامیدیا ناشی می‌شود، سالپنژیت با آسیب مخاط اندوسالپنژ سبب چسبندگی چین‌های مخاطی و داخل مجرا می‌شود که ممکن است رویان در حال مهاجرت را به دام بیندازد و سبب لانه‌گزینی نابه‌جا شود (۳-۴).

از عوامل خطر دیگر می‌توان به تماس با دی‌اتیل استیل بسترول (DES یا Diethylstilbestrol) در دوران جنینی اشاره کرد. DES باعث اختلالات داخل لوله (کوتاه شدن چین خوردن و تنگی لوله) می‌شود. در موارد استفاده از تمام روش‌های جلوگیری از بارداری میزان بروز و خطر مطلق حاملگی نابه‌جا کاهش می‌یابد؛ اما در صورت شکست درمان، میزان

در رژیم درمانی دو دوز، متوتروکسات در روزهای ۱ و ۴ تجویز و میزان BHCG سرم روزهای ۷-۴ اندازه‌گیری می‌شود. اگر این میزان کمتر از ۱۵ درصد کاهش یافت، دوز ۳ تجویز و روز ۱۱ بررسی می‌شود. در صورت نیاز، می‌توان دوز ۴ را نیز تجویز کرد و در صورت عدم پاسخ، جراحی توصیه می‌شود.

در رژیم چند دوزی، متوتروکسات (۱ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عضلانی) یک روز در میان تا ۴ دوز تزریق می‌شود تا غلظت BHCG ۱۵ درصد و بیشتر افت کند و سطح هورمون روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ چک می‌شود. در صورت عدم افت مناسب، جراحی توصیه می‌شود. درمان جراحی در صورت وجود ناپایداری همودینامیک، پارگی توده، وجود همزمان حاملگی داخل رحمی، شکست درمان طبی، تمایل به میمی اندیکاسیون پیدا می‌کند. تکنیک‌های جراحی شامل سالپنگوستومی، اکسیژون سگمنتال و آناستوموز می‌باشد. سالپنژواو فرکتومی، سالپنژکتومی و سالپنژکتومی می‌باشد (۸).

### بحث

این مطالعه به صورت نیمه تجربی در بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه به مدت یک سال (۹۲-۱۳۹۱) انجام گرفت. در این مطالعه، زنانی که با تشخیص حاملگی نابه‌جا، بستری و کاندید دریافت متوتروکسات شده بودند، انتخاب گردیدند. برای یک گروه متوتروکسات تک دوز و برای گروه دیگر، چند دوز تجویز شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول‌های آماری محاسبه گردید و ۱۲۰ نفر (۶۰ نفر برای هر گروه) انتخاب شدند. گروه بیماران کاندید جراحی و

سونوگرافی ترانس واژینال است. سنجش پروژسترون سرم و کورتاژ رحم نیز ممکن است سودمند باشد. BHCG سرم توسط سلول‌های سنسیتو ترفو بلاست ترشح می‌شود و ۸-۱۰ روز بعد از تخمک‌گذاری در سیکل‌های طبیعی در سرم مادر قابل شناسایی است. سونوگرافی ترانس واژینال به طور تقریبی با صحت ۱۰۰ درصد در حاملگی‌های ۵/۵ هفته، حاملگی داخل رحمی را شناسایی می‌کند. درمان حاملگی نابه‌جا بر اساس درمان طبی و جراحی می‌باشد (۵).

درمان طبی رایج متوتروکسات می‌باشد؛ متوتروکسات آنتاگونیست اسید فولیک با گیر فعال کردن آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز، سبب خلیه‌ی ذخایر در دسترس ترا هیدروفولات می‌شود و بافت‌هایی که به سرعت تکثیر می‌یابند مانند تروفوبلاست‌ها، آسیب پذیری خاصی در برابر این دارو دارند. درمان با متوتروکسات از سرعت افزایش میزان BHCG می‌کاهد (۲).

رژیم‌های درمانی تک دوز، دو دوز و چند دوز متوتروکسات توصیه شده است. در رژیم تک دوز، ۵۰ mg متوتروکسات به ازای هر متر مربع بدن تجویز و میزان BHCG در روزهای ۴ و ۷ اندازه‌گیری می‌شود و باید ۱۵ درصد یا بیشتر کاهش یابد؛ این پایش به طور هفتگی انجام می‌گردد. در اکثر زنان، غلظت BHCG بین روزهای ۱ و ۴ افزایش می‌یابد که طبیعی است؛ اما بعد از آن، سطح هورمون کاهش می‌یابد. به غیر از آن هر افزایش بعدی بین روزهای ۴ و ۷، اندیکاسیون تجویز دوز دوم (روز ۷) و قضاوت پاسخ کاهش سطح هورمون در روز ۱۱ می‌باشد. در صورت شکست درمان طبی، جراحی توصیه می‌شود (۷).

یک هفته و یک ماه بعد از ترخیص، بیماران پیگیری شدند و بار دیگر، سطح BHCG اندازه‌گیری شد و در هر دو گروه مقایسه گردید. بعد از اندازه‌گیری سطح هورمونی، تغییرات مشاهده شده ثبت و با هم مقایسه شد تا تأثیر هر دو نوع روش درمانی در کاهش سطح هورمونی تعیین گردد.

### یافته‌ها

میزان موفقیت در طی درمان با افت قابل ملاحظه‌ای در سطح BHCG پیگیری شد. گروه تک دوز ۷۶ درصد موفقیت درمان و ۲۳ درصد شکست درمان داشت. در صورتی که در گروه چند دوز، ۹۶/۷ درصد پاسخ درمانی بر اساس افت BHCG مشاهده شد. میزان شکست درمان متوتروکسات چند

در ۲ مورد (حدود ۳/۳ درصد) بود. در گروه تک دوز، ۱۳ درصد افراد به علت عدم افت سطح هورمون BHCG کاندید یک دوز اضافی متوتروکسات بودند؛ یعنی حدود ۸ نفر این افراد ۲ دوز متوتروکسات ضمن درمان دریافت نمودند. در گروه درمانی چند دوز نیز، ۱۳ نفر بعد از دریافت دوز دوم دارو به علت تشدید درد شکم، افت هموگلوبین و افزایش سطح BHCG و نیز تشخیص EP راپچر (Ruptured ectopic pregnancy) تحت لاپاراتومی قرار گرفتند و ۲ نفر از دریافت کنندگان دارو بعد از اتمام دوره‌ی درمان و عدم کاهش سطح BHCG و افزایش اندازه‌ی توده، تحت لاپاراتومی قرار گرفتند. پارگی لوله در گروه چند دوز (۳/۳ درصد) در مقایسه با گروه تک دوز (۱۰ درصد)، کمتر بود؛ همچنین طی بررسی در هر

لاپاراتومی، از مطالعه کنار گذاشته شدند و گروه دیگر، کاندید درمان دارویی گردیدند که در دو زیر گروه مساوی تقسیم و کاندید دریافت تک دوز و چند دوز متوتروکسات گردیدند.

برای زنان با حاملگی خارج رحمی که کاندید درمان متوتروکسات شده بودند، چک لیست تهیه شد. در این چک لیست، وضعیت دموگرافیک زنان مراجعه کننده، اندازه‌ی توده‌ی حاملگی خارج رحم، سطح آزمایش هورمونی BHCG و سونوگرافی ترانس واژینال ثبت گردید. سعی شد زنان گروه مورد مطالعه، از نظر اندازه‌ی توده‌ی حاملگی خارج رحمی در هر دو گروه تا حد بالایی مشابه باشند.

به یک گروه درمان دارویی متوتروکسات تک دوز و به گروه دیگر متوتروکسات چند دوز تجویز شد (هر دو روش درمانی مورد تأیید بوده است). سطح BHCG ابتدا در هر گروه اندازه‌گیری شد. در ابتدای بستری شدن بیماران و قبل از شروع درمان، برخی آزمایش‌های بیوشیمی - خونی انجام شد. سطح آنزیم‌های کبدی، آزمایش‌های کلیوی و آزمایش‌های خونی برای هر دو گروه انجام گرفت؛ چرا که متوتروکسات داروی توکسیک است و لازم است بیمار از نظر کبدی و کلیوی مشکلی نداشته و مبتلا به بیماری‌های خونی نباشد.

بعد از شروع درمان، سطح هورمون در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ بعد از تزریق متوتروکسات برای بیماران تحت درمان چند دوز انجام گرفت و برای بیمارانی که درمان تک دوز دریافت نمودند، در روزهای ۴-۷ سطح هورمون BHCG سنجیده شد. هر نوع افزایش بعدی و یا کاهش کمتر از ۱۵ درصد BHCG، اندیکاسیون برای تجویز دوز دوم دارو بود.

در مقایسه‌ی اثر درمانی تجویز متوتروکسات تک دوز با دو دوز در درمان حاملگی خارج رحمی یک مطالعه تجربی نشان داده شد که در گروه تک دوز در ۸۸ درصد (۴۴ نفر) و در گروه دو دوز در ۹۲ درصد (۴۶ نفر) پاسخ درمانی مشاهده شد (۴).

در بررسی متآنالیز بر روی ۲۶ مطالعه‌ی غیر تصادفی شامل ۱۳۲۴ حاملگی نابه‌جای درمان شده با متوتروکسات در آمریکا، میزان شکست در تک دوز به طور قابل توجهی بالاتر از چند دوز بود (۹).

هر دو روش درمانی کارآیی لازم در کاهش اندازه‌ی توده‌ی حاملگی خارج رحمی و کاهش میزان سطح BHCG را داشتند؛ اما در این مطالعه که در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه انجام شد، تأثیر متوتروکسات چند دوز بیشتر از تک دوز بود و درصد شکست کمتری داشت، اما با توجه به اختلاف کم نتیجه‌ی درمان در هر دو گروه، می‌توان هر دو نوع روش درمانی را استفاده نمود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از مسؤولین محترم دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به ویژه کارکنان، رئیس و مدیریت بیمارستان امام رضا (ع) اعلام می‌دارند. این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی تخصصی زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

دو گروه، سطح BHCG بعد از یک هفته افت قابل قبولی داشت.

### بحث

مطالعات متعددی در مورد تأثیر درمانی متوتروکسات بر حاملگی خارج رحمی انجام گرفته است که تأثیر مثبت درمانی متوتروکسات بر توده‌ی EP (Ectopic pregnancy) را ثابت کرده است.

در مطالعه‌ی متآنالیز که بر روی ۱۰۱۰ نفر از زنان مراجعه کننده به بیمارستان اوهایو در مدت ۲ سال انجام گرفت، محققان دریافتند که هر دو نوع روش درمانی موفق بوده است؛ اما میزان موفقیت در رژیم چند دوز متوتروکسات (۹۳ درصد) در مقایسه با رژیم دو دوز (۸۸ درصد) با موفقیت بیشتری همراه بود (۹).

در بررسی مقایسه‌ای با سونوگرافی ترانس واژینال در مورد تغییر اندازه‌ی توده‌ی EP در دو گروه تحت درمان متوتروکسات تک دوز و چند دوز در حاملگی خارج رحمی در هند مشاهده شد که بعد از اتمام دوره‌ی درمان با استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال، اندازه‌ی توده EP در هر دو گروه، کوچک‌تر و در حال جذب بوده است و هیچ گونه اثری از کیسه‌ی زرده و یا FHR (Fetal heart rate) جنین مشاهده نشده بود. همچنین از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تحت درمان مشاهده نشده بود (۱۰).

### References

1. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams obstetrics. 23<sup>rd</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2008.
2. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and

- Wilkins; 2010.
3. Berek JS. Novak's gynecology. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
  4. Gervaise A, Capella-Allouc S, Audibert F, Rongieres-Bertrand C, Vincent Y, Fernandez H. Methotrexate for the treatment of unruptured tubal pregnancy: a prospective nonrandomized study. *JSLs* 2003; 7(3): 233-8.
  5. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6): 1844-7.
  6. Dokic MD, Perisic DV. Conservative treatment of ectopic pregnancies: comparison of velocity of decrease of beta-HCG between spontaneous and methotrexate induced resorptions. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(5-6): 163-6. [In Serbian].
  7. 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.
  8. 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.
  9. Soliman KB, Saleh NM, Omran AA. Safety and efficacy of systemic methotrexate in the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Saudi Med J* 2006; 27(7): 1005-10.
  10. 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.

Proof Version

## Comparison of Single-Dose and Multiple-Dose Systemic Methotrexate Regimen for Ectopic Pregnancy

Taravat Fakheri MD<sup>1</sup>, Anisodowleh Nankali MD<sup>2</sup>, Hale Shahlazadeh MD<sup>3</sup>,  
Mina Ataee MD<sup>4</sup>, Mina Neyakan Shahri MSc<sup>5</sup>

### Short Communication

#### Abstract

**Background:** Ectopic pregnancy is a common serious problem with high morbidity percentage and possibility of maternal mortality. We can diagnose ectopic pregnancy earlier than the clinic will be present and this will give us the possibility to apply the best treatment with fewer complications. Quantity  $\beta$ -hCG measure, ultrasound examination inform us for the diagnose of ectopic pregnancy and surgical treatment can be avoided. The treatment will be determined by combination of clinical symptoms, ultrasound examination and  $\beta$ -hCG levels.

**Methods:** we were treated (Semi-empirical) with systemic methotrexate therapy at the Department of Obstetrics and Gynecology, EMAM REZH Hospital in kermanshah. The patients were treated with either of the two regimens: a) Single dose regimen: 50 mg/m<sup>2</sup> of intramuscular MTX (60cases) b) Multiple dose regimen: 4 doses of 1 mg/kg of IM MTX (60 cases). Serum beta-hCG value at initiation of treatment.

**Findings:** The overall success rate of MTX management for an ectopic pregnancy was 76% for single and multiple dose regimen was 96.7%. THE rupture of EP mass was 3.3% in multiple dose and 10% in single dose during of treatment.

**Conclusion:** multiple dose of methotrexate therapy is an effective than single dose safe treatment.

**Keywords:** Ectopic pregnancy, Metotroxin, BHCG

**Citation:** Fakheri T, Nankali A, Shahlazadeh H, Ataee M, Neyakan Shahri M. **Comparison of Single-Dose and Multiple Dose Systemic Methotrexate Regimen for Ectopic Pregnancy.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(292): 1-4.

1- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Emam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Emam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3- Resident Department of Obstetrics and Gynecology, Emam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

4- Researcher, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

**Corresponding Author:** Hale Shahlazadeh MD, Email: h\_shahlazadeh@yahoo.com