

## کارآزمایی تصادفی متوترکسات تک دوز در برابر سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک در درمان حاملگی نابجای پاره نشده

دکتر زهرا رضایی<sup>۱</sup>، دکتر الهام صدیقی مقدم پور<sup>۲</sup>، دکتر فریبا یارندی<sup>۱</sup>

نویسنده‌ی مسئول: همدان - اسدآباد، بیمارستان امیرالمومنین [Zhrrezaee@yahoo.com](mailto:Zhrrezaee@yahoo.com)

دریافت ۸۳/۵/۱ پذیرش ۸۳/۷/۱۳

### خلاصه

**سابقه و هدف:** با توجه به میزان بروز حاملگی نا به جا و برخی عوارض ناشی از جراحی و وجود گزارشات متفاوت در خصوص اثر بخشی متوترکسات در درمان حاملگی نا به جا، این مطالعه به منظور مقایسه‌ی اثر متوترکسات تک دوز و سالپنگوستومی از طریق لاپاراسکوپیک در درمان حاملگی نابجای پاره‌نشده در سال ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ در تهران انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۴۰ خانم واجد شرایط با حاملگی نابجای پاره‌نشده‌ی کوچک (کمتر از ۳/۵ سانتی‌متر) پس از اخذ رضایت، به طور تصادفی در دو گروه تزریق عضلانی تک دوز متوترکسات (۵۰ میلی گرم بر متر مربع) و سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک تحت درمان قرار گرفتند. سطح سرمی HCG در همه‌ی خانم‌ها قبل از درمان و روزهای ۴، ۷ و سپس هر هفته پس از درمان تا رسیدن به سطح کمتر از ۱۰ واحد در لیتر اندازه‌گیری شد. در صورتی که سطح HCG روز هفتم نسبت به روز چهارم کمتر از ۱۵ درصد کاهش یافته بود، یک دوز متوترکسات (یا یک دوز اضافی) تزریق می‌شد. تحلیل HCG بدون نیاز به درمان جانشین به عنوان موفقیت در نظر گرفته شد. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری تی، دقیق فیشر و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج بررسی ۴۰ خانم دارای حاملگی نا به جا در دو گروه درمانی نشان داد که میزان موفقیت در هر دو گروه ۹۵ درصد بود. میانه‌ی زمان تحلیل HCG در گروه متوترکسات ۲۸ روز (دامنه: ۷ تا ۴۹) و در گروه سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک ۱۷/۵ روز (دامنه: ۷ تا ۳۵) بود. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. الگوی تحلیل HCG سرم در گروه متوترکسات نشان‌گر افزایش آن در روز چهارم نسبت به قبل از درمان در ۷۵ درصد موارد بود. در حالی که همه خانم‌ها در گروه سالپنگوستومی کاهش فوری HCG سرم را بعد از جراحی تجربه کردند. عارضه شدیدی در هیچ یک از گروه‌های درمانی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** میزان موفقیت درمانی با متوترکسات تک دوز به اندازه‌ی روش سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک در درمان حاملگی نا به جای پاره‌نشده، بالا می‌باشد. از این رو استفاده از متوترکسات در مواقعی که به لاپاراسکوپیک دسترسی وجود ندارد، پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** حاملگی نا به جای پاره‌نشده، متوترکسات، لاپاراسکوپیک، سالپنگوستومی

### مقدمه

میزان بروز و تظاهرات بالینی حاملگی نا به جا (EP)<sup>۱</sup> در دهه‌ی گذشته تغییر یافته است (۲، ۱). پیشرفت‌های تکنولوژی امکان تشخیص زودرس حاملگی نا به جا را فراهم ساخته است. علاوه بر این، تشخیص به موقع و زودرس این اختلال،

منجر به استفاده از درمان طبی با میزان موفقیت مشابه با درمان جراحی شده است (۳). در سال‌های اخیر، متوترکسات داخل عضلانی به علت روش تجویز آسان، ماهیت تهاجمی کمتر، عوارض کم و قیمت ارزان توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۳، ۴، ۵). به هر حال در متون عقاید متفاوتی درباره‌ی

<sup>۱</sup> Ectopic Pregnancy

<sup>۱</sup> متخصص زنان و زایمان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> متخصص زنان و زایمان

سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک و ۲۰ خانم در گروه درمان با متوترکسات قرار گرفتند. برای همه‌ی خانم‌ها سطح سرمی HCG قبل از درمان و روزهای ۴،۷ و سپس هر هفته پس از درمان تا رسیدن سطح HCG به کمتر از ۱۰ واحد در لیتر اندازه‌گیری شد.

به گروه متوکسات در هنگام تشخیص یک دوز متوترکسات (۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع) به صورت عضلانی تزریق شد و نمونه‌ها به اجتناب از نزدیکی، مصرف بروفن و ویتامین‌های شامل اسیدفولیک توصیه شدند. در صورتی که سطح HCG روز هفتم نسبت به روز چهارم کمتر از ۱۵ درصد کاهش می‌یافت، یا سطح آن افزایش یافته یا ثابت می‌ماند (شکست درمان)، یک دوز دیگر متوترکسات تزریق می‌شد.

در گروه سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک نیز در موارد شکست درمان یک دوز متوترکسات عضلانی تزریق می‌شد. رسیدن به سطح سرمی کمتر از ۱۰ واحد در لیتر بدون نیاز به استفاده از درمان بعدی به عنوان موفقیت درمانی تعریف شد. سطح HCG سرم با کیت رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. سونوگرافی‌های واژینال توسط متخصصین رادیولوژیست بیمارستان میرزا کوچک خان انجام می‌شد. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات آزمون‌های آماری تی، من ویتنی، دقیق فیشر و کای دو استفاده و نرمال بودن توزیع‌ها در موارد لزوم بررسی شد. مقدار P کمتر از ۵ درصد به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

۴۰ خانم در دو گروه متوترکسات (n=۲۰) و سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک (n=۲۰) مورد بررسی قرار گرفتند. خصوصیات دموگرافیک و سابقه‌ی بیماران به تفکیک گروه‌های مورد بررسی در جدول (۱) ارائه شده و نشان می‌دهد که بین دو گروه از نظر سن، تعداد زایمان، سن حاملگی در هنگام تشخیص، سابقه‌ی حاملگی نابه‌جا، سالپتیزیت و یا نازایی تفاوت معنی‌دار آماری وجود ندارد.

اثربخشی متوترکسات مشاهده می‌شود و استفاده از آن را تا حدودی مورد تناقض قرار می‌دهند (۹-۶). از این رو مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی اثر متوترکسات تک‌دوز عضلانی و سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک بر روی مراجعین بیمارستان میرزا کوچک خان تهران در سال ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ انجام گرفت.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بر روی ۴۰ خانم دارای حاملگی نابه‌جای پاره‌نشده‌ی کوچک، که از نظر همودینامیکی پایدار بودند انجام شد. تشخیص EP بر اساس تاریخچه، معاینه‌ی فیزیکی، سونوگرافی واژینال و اندازه‌گیری سطوح HCG<sup>۲</sup> سرم انجام شد. در صورتی که سطح HCG افراد مساوی یا بالاتر از ۵۰ واحد در لیتر بود، اندازه‌گیری ۴۸ ساعت بعد تکرار می‌شد. اگر افزایش غیر نرمال (کمتر از ۶۶ درصد) (۱۰) و یا کاهش مشاهده می‌شد و در سونوگرافی واژینال توده‌ی آدنکس کوچکتر از ۳/۵ سانتی‌متری مشاهده می‌شد، افراد وارد مطالعه می‌شدند.

سایر شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از: سلامت خوب مادر، وزن کمتر از ۹۰ کیلوگرم، اندازه‌ی EP کمتر از ۳/۵ سانتی‌متر بر اساس سونوگرافی ترانس واژینال، سطح  $\beta$ HCG کمتر از ۱۰۰۰۰۰ واحد در لیتر و ثابت بودن هماتوکریت در طول ۶ ساعت. شرایط خروج از مطالعه شامل وجود ضربان قلب در سونوگرافی واژینال، هماتوکریت کمتر از ۳۰ درصد، گلبول‌های سفید کمتر از ۲۰۰۰ در میلی‌متر مربع، شمارش پلاکتی کمتر از ۱۰۰۰۰۰ عدد در میلی‌متر مربع، آنزیم‌های کبدی افزایش یافته، بیماری‌های داخلی مانند: بیماری قلبی، کلیوی، کبدی، بیماری ریوی فعال، شیردهی، دیسکرازی خون، زخم معده و نقص ایمنی بودند. پس از آن که رضایت همه‌ی نمونه‌های پژوهش جهت شرکت در مطالعه جلب گردید با استفاده از جدول اعداد تصادفی، ۲۰ خانم در گروه

<sup>2</sup> Human Chorionic Gonadotropin

میان‌های اندازه‌ی EP و سطح HCG قبل از درمان بین دو گروه

جدول ۱ - مشخصات فردی و سوابق بیماری افراد مورد بررسی بر حسب گروه‌های درمانی، تهران ۱۳۸۱-۸۳

گروه	متوترکسات (n= ۲۰)	لاپاراسکوپی (n= ۲۰)
مشخصات فردی	(انحراف معیار ± میانگین)	(انحراف معیار ± میانگین)
سن به سال	۲۷/۵ ± ۳/۵	۲۷ ± ۴/۹
تعداد حاملگی	۲ ± ۰/۹	۲/۱ ± ۱/۱
سن حاملگی	۴۵/۱ ± ۳/۶	۴۳/۵ ± ۳/۹
سابقه‌ی حاملگی نا به جا	۳ ± ۱۰	۲ ± ۱۰
سابقه‌ی سالپنژیت	۲ ± ۱۰	۱ ± ۵
سابقه‌ی نازایی	۵ ± ۲۵	۴ ± ۲۰

گروه مشابه بود (۹۵ درصد). تنها یک بیمار در هر گروه به درمان بعدی نیاز پیدا کرد، که شامل یک دوز اضافی متوترکسات در گروه متوترکسات و تزریق یک دوز متوترکسات در گروه سالپنگوستومی بود. سطح HCG سرمی قبل از درمان دو مورد مذکور در گروه متوترکسات ۶۱۰۰ و در گروه سالپنگوستومی ۵۵۰۰ واحد در لیتر بود. میان‌های مدت بستری در بیمارستان در گروه متوترکسات (۳/۵ روز) به طور معنی‌دار بالاتر از گروه سالپنگوستومی (۲ روز) بود که از نظر آماری اختلافی معنی‌دار بود ( $P=۰/۰۰۰۱$ ) بین سطح سرمی قبل از درمان HCG و مدت زمان لازم جهت تحلیل HCG همبستگی مثبت مشاهده شد ( $r=۰/۸, P=۰/۰۰۱$ ) (جدول ۲).

فاقد تفاوت معنی‌دار بود. نتیجه‌ی درمان بیماران بر حسب گروه‌های مداخله در جدول (۲) ارزیابی گردیده و نشان می‌دهد که میان‌های زمان لازم برای تحلیل EP (کاهش سطح سرمی HCG به کمتر از ۱۰ واحد در لیتر) در گروه متوترکسات ۲۸ روز (با میانگین ۲۵/۲ روز) و در گروه سالپنگوستومی ۱۷/۵ روز (با میانگین ۱۹/۳ روز) بود این اختلاف از نظر آماری معنی‌داری نبود ( $P=۰/۰۸$ ). ۷۵ درصد افراد (۱۵ نفر) در گروه متوترکسات دچار یک افزایش اولیه در سطح HCG سرم در روز چهارم نسبت به سطح قبل از درمان شدند. در حالی که همه‌ی موارد گروه سالپنگوستومی در روز چهارم دارای سطح HCG کاهش یافته نسبت به قبل از درمان بودند. میزان موفقیت درمانی در دو

جدول ۲ - نتیجه‌ی درمان حاملگی نا به جا بر حسب گروه‌های درمانی، تهران ۸۳ - ۱۳۸۱

گروه	متوترکسات (n= ۲۰)	لاپاراسکوپی (n= ۲۰)
نتیجه‌ی درمان		
اندازه‌ی حاملگی نه به جا (سانتی‌متر)	۲۵/۵	۲۵
HCG قبل از درمان (واحد در لیتر)	۱۰۱۰	۱۰۵۵
میان‌های زمان تحلیل HCG (روز)	۲۸*	۱۷/۵
میان‌های زمان بستری (روز)	۳/۵**	۲
تعداد موفقیت درمان	۱۹	۱۹

\*  $P=۰/۰۴$ , \*\* $P=۰/۰۰۱$

شدیم که این یافته نیز در تحقیقات دیگران مشاهده می‌شود (۱۲،۴).

میان‌ه‌ی زمان تحلیل HCG در گروه متوترکسات نسبت به گروه سالپنگوستومی در مطالعه‌ی ما بالاتر بود، هر چند که به دلیل حجم پایین نمونه و در نتیجه قدرت ضعیف، قادر به نشان دادن معنی‌دار بودن این اختلاف نبودیم. به هر حال ارقام به دست آمده به نتایج سایر مطالعات بسیار نزدیک می‌باشد (۱۱،۴). در مطالعه‌ی حاضر همبستگی مثبتی بین سطح HCG قبل از درمان و زمان تحلیل HCG مشاهده شد. مشابه این همبستگی توسط سایر محققان (۱۱) نیز گزارش شده است. در این مطالعه در درمان به وسیله‌ی متوترکسات یا جراحی لاپاراسکوپیک عوارض شدیدی مشاهده نشد. مورلاک و همکاران (۵) میزان عوارض شدید را در درمان با متوترکسات به طور متوسط ۷ درصد (طیف: ۵ تا ۱۱ درصد) و میزان عوارض بعد از لاپاراسکوپیک را به طور متوسط ۹ درصد (طیف: ۵ تا ۱۵ درصد) گزارش کردند. بر خلاف مطالعه‌ی قبلی (۱۱)، بیماران ما در گروه متوترکسات مدت طولانی‌تری در بیمارستان بستری بودند. باید اذعان نماییم که درمان حاملگی خارج رحمی با متوترکسات اولین تجربه‌ی ما بود. از این رو بسیار محتاطانه عمل می‌کردیم و جهت مشاهده‌ی دقیق و مراقبت بیمار، وی را در بیمارستان بستری کرده و تحت نظر می‌گرفتیم. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان موفقیت درمان با متوترکسات تک‌دوز به اندازه‌ی روش سالپنگوستومی لاپاراسکوپیک در درمان حاملگی نا به جای پاره نشده، بالا و بدون عوارض شدید می‌باشد. از این رو با توجه به میزان موفقیت مشابه در هر دو گروه، درمان حاملگی خارج رحم پاره نشده‌ی کوچک با استفاده از متوترکسات به دلیل در دسترس بودن، تجویز آسان و حذف عوارض بی‌هوشی و جراحی پیشنهاد می‌شود.

کرامپ شکمی در ۱۴ مورد از افراد گروه متوترکسات مشاهده شد که در یک مورد همراه با گاستروانتریت بود. ۱۰ خانم در گروه سالپنگوستومی از درد سینه و شانه شکایت داشتند. همه‌ی این عوارض خفیف و گذرا بودند.

## بحث

میزان موفقیت در مطالعه‌ی حاضر برای هر یک از گروه‌های درمانی متوترکسات و سالپنگوستومی ۹۵ درصد بود. این یافته با گزارش‌های چاپ شده‌ی قبلی هم‌خوانی کامل دارد. تحقیقی میزان موفقیت درمان را در گروه متوترکسات ۹۴/۷ درصد و در گروه سالپنگوستومی ۹۱/۴ درصد گزارش کرده است (۴). تحقیق دیگری نیز میزان موفقیت را در دو گروه قابل مقایسه بیان کرد. هر چند که این میزان پایین‌تر بود (۸۳/۷ درصد برای متوترکسات و ۸۱/۶ درصد برای سالپنگوستومی) (۱۱). مورلاک و همکاران میزان تحلیل HCG را به طور متوسط ۸۷ درصد (طیف ۷۵ تا ۹۰) در متوترکسات و ۹۱ درصد (طیف ۷۲ تا ۱۰۰ درصد) در روش سالپنگوستومی اعلام کردند (۵). در مطالعه‌ی ما میزان نیاز به دوز اضافی متوترکسات در محدوده‌ی درصدهای گزارش شده در مطالعات قبلی یعنی ۳/۳ تا ۲۲ درصد بود (۱۳،۱۴).

در بیماران ما الگوی تحلیل HCG بیان‌گر افزایش اولیه در روز چهارم نسبت به قبل از درمان در ۷۵ درصد موارد در گروه متوترکسات بود که سپس به تدریج کاهش می‌یافت. مشابه این الگو توسط برخی محققین گزارش شده است (۴). ممکن است پاسخ اولیه‌ی تروفوبلاست به اثر سیتوتوکسیک متوترکسات، آزاد نمودن HCG اضافی به داخل جریان خون باشد (۴). ما در این تحقیق با کاهش سطح HCG بعد از جراحی در گروه سالپنگوستومی همه‌ی موارد روبرو

## منابع

- 1- Lecuru F, Carson SA, Buster J. Current concepts in ectopic pregnancy. *NEJM* 1993; 329: 77.
- 2- Center for Disease Control and Prevention . Ectopic pregnancy –United states, 1990 –1992. *MMWR* 1995; 44:46-8.
- 3- Buster JE, Pisarska MD. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42 (1): 23-30.
- 4- Saray AJ, Wilcox JG, Najmabadis, Stein SM, Johnson MB, paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single – dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 989-94.
- 5- Morlock RJ, lafta JE, Eisenstein D. Cost – effectiveness of single –dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95(3): 407-12.
- 6- Chapron C, Querleu D, Crepin G. Laparoscopic treatment of ectopic pregnancy a one hundred cases study. *Eur J Obstet Gynecol* 1991; 41: 187-90.
- 7- Tulandit Y, Falcon T. Treatment of ectopic pregnancy by sytemic methotrexate , transvaginal methotrexate and operative laparoscopy. *Int J Fertil* 1996; 41: 470-5.
- 8- Parker J, Bisits A, Proietto AM. A systematic review of single dose intramuscular methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1998; 38: 145-50.
- 9- Clasen K, Camus M, Tournaye H, Devroey P. Ectopic pregnancy: let’s cut strict laparoscopic approach to 194 consective cases and review of literature on alter natives. *Hum Reprod* 1997; 12: 596-601.
- 10- Kadar N, caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 162-6.
- 11- Lecuru F, Robin F, Bernard JP, et al. Single – dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61: 253-9.
- 12- Vermesh M, Silva PD, Saver MV, Vargyas JM, Lobo RA. Persistent tubal ectopicgestation: patterns of circulating B- human chorlonic gonadotropin and progesterone, and management options. *Fertil Steril* 1998; 50: 584-8.
- 13- Stouall TG, Ling FW. Single dose methotrexate : an expanded clinical trial. *AM J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1759 - 65.
- 14- Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single – dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memoral Hospital three – year experience. *AM J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1840 – 8.