

عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی شکست پروتکل تک دوز متوتروکسات در درمان

حاملگی خارج رحمی¹

چکیده

هدف: این مطالعه بیمارانی که از اقدامات درمانی قبل از موعد و یا نظارت مداوم نفع برده بودند را شناسایی کرده است؛ حتی اگر پارامترهای معمول مورد استفاده نشان‌دهنده‌ی درمان پزشکی مناسب برای تعیین شاخص‌های شکست درمان باشند.

مواد و روش‌ها: یک بررسی گذشته‌نگر بر روی بیمارانی با حاملگی خارج رحمی که با پروتکل تک دوز متوتروکسات درمان شده بودند؛ انجام شد. گروه 1: بیماران تحت درمان با تک دوز متوتروکسات؛ گروه 2: بیمارانی که به بیش از یک دوز متوتروکسات یا جراحی بعد از مصرف اولین دوز نیاز دارند. اطلاعات جمعیت‌شناسی، بالینی و سونوگرافی، مدت زمان نظارت بر بیمار و سطوح بتا-گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) در میان دو گروه مقایسه شد. حد آستانه مشخص شد و تجزیه و تحلیل رگرسیون برای تعیین عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مستقل شکست درمان انجام شد.

نتایج: داده‌های حاصل از 120 بیمار تجزیه و تحلیل شدند: گروه 1 (n=92)؛ گروه 2 (n=28). سطوح β hCG در تمامی نقاط زمانی، تغییرات آن در طی روزهای 0-4 و 4-7 و وجود توده‌های ادنکسال ارزیابی شد و ناباروری در دو گروه به طور معناداری متفاوت بود. تنها تغییرات سطوح β hCG در روزهای 0-4 و 4-7، عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مستقل شکست درمان بودند.

¹ tubal ectopic pregnancy

نتیجه‌گیری: آستانه‌ی روزهای 0-4 یا آستانه‌های تازه تعریف‌شده‌ی روزهای 7-4 حساس‌تر از معیار روزهای 7-4 نبودند. در نیمی از بیمارانی که با وجود تحقق معیارهای روزهای 4-7، به دوزهای اضافی متوتروکسات یا جراحی نیاز داشتند، سطوح β hCG در روزهای 0-4 به بیش از 9.7٪ افزایش یافته بود. در مقابل، در صورتی که در روزهای 0-4 کاهش سطح β hCG بیشتر از 26.6٪ بود؛ در هیچ یک از بیماران شکست درمان مشاهده نشد.

کلمات کلیدی: حاملگی خارج رحمی، درمان با تک دوز متوتروکسات، متوتروکسات، بارداری اولیه، عوامل پیش‌بینی‌کننده

مقدمه

حاملگی خارج رحمی علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از بارداری در سه ماهه‌ی اول است. تشخیص زودهنگام به همراه گزینه‌های درمانی متعدد موجب کاهش این نوع مرگ‌ومیر شده است.

در چهار دهه‌ی گذشته به دلیل افزایش میزان عفونت‌های لگنی^۲، استعمال دخانیات، ناباروری و روش‌های آزمایشگاهی و تکنیک‌های تصویربرداری حساس‌تر که امکان تشخیص زودهنگام را فراهم می‌کنند؛ شیوع حاملگی خارج رحمی افزایش یافته است.

تعداد موارد نامعلوم با تشخیص قطعی دیرتر با استفاده از روش‌های تشخیصی حساس‌تر افزایش یافته است. ارزیابی کلاسیک موفقیت درمان که توسط Stovall و همکارانش تعیین شد و توسط Kirk و همکارانش مجدداً تایید شده است؛ حساسیت 88-93 درصدی دارد اما تعداد زیادی از بیماران به دلیل نتایج منفی کاذب از مطالعه حذف شدند؛ در غیر این صورت تعداد زیادی از افراد در یک جمعیت با نرخ بالای بارداری حضور داشتند.

هدف ما تجزیه و تحلیل نشانگرهای مستقل شکست درمان به منظور تشخیص بیمارانی بود که از اقدامات درمانی زودهنگام و یا نظارت مداوم سود می‌بردند؛ حتی اگر پارامترهای مرسوم نشان‌دهنده‌ی درمان پزشکی کافی باشند.

² pelvic infections

مواد و روش‌ها

این یک بررسی گذشته‌نگر بر روی بیمارانی بود که حاملگی خارج رحمی در آنها تشخیص داده شده بود و از سپتامبر 2012 تا مارس 2016 به متخصص زنان و زایمان بخش اورژانس یا کلینیک سرپائی³ بیمارستان تحقیقاتی و آموزشی Bagcilar مراجعه کرده و با پروتکل تک دوز متوتروکسات (Mtx) که توسط Stovall و همکارانش (4) تعریف شده بود؛ درمان شده بودند. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق پزشکی (شماره‌ی پروژه: 2015/406) تایید شد. اطلاعات بیماران از پایگاه داده‌ی بیماران (MEDIN 2.0.0) با استفاده از پرسش‌های زیر بدست آمد: "حاملگی خارج رحمی" در هنگام تشخیص. سوابق جراحی برای تشخیص "حاملگی خارج رحمی" مورد بررسی قرار گرفت.

زمانی که سطوح بتا گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) بالاتر از 1500 میلی‌یونیت/ میلی‌لیتر بود و هیچ ساک حاملگی داخل رحمی شناسایی نشد (با سونوگرافی ترانس واژینال 5 تا 8 مگاهرتزی آزمایش شد) یا زمانی که سطح β -hCG کمتر از 1500 میلی‌یونیت/ میلی‌لیتر بود اما این سطح افزایش یافته بود و در 48 ساعت قبلی کمتر از 50 درصد بود و سطح β -hCG با وجود تخلیه‌ی رحم کاهش نیافته بود؛ حاملگی خارج‌رحمی تشخیص اولیه بود. بعد از تشخیص اولیه‌ی حاملگی خارج رحمی، یک دوره‌ی معاینه‌ی 1-8 روزه قبل از اولین دوز متوتروکسات انجام شد. در طی دوره‌ی درمان، هر روز با استفاده از اندازه‌گیری سطوح β -hCG خون، اختلالات موجود در همودینامیک بیمار بررسی شد. چنانچه سطح β -hCG خون به خودی خود کاهش نیافته بود (بیش از 15٪/ 24 ساعت کاهش در طول اندازه‌گیری متناوب β -hCG با یا بدون تخلیه‌ی رحم که با توجه به ضخامت بیش از 10 میلی‌متر اندومتر، مشاهده‌ی حاملگی داخل رحمی توسط سونوگرافی یا عبور بافت‌ها همراه با خونریزی رحم)؛ درمان پزشکی آغاز شد.

³ ambulatory clinic

از پروتکل تک دوز متوتروکسات برای بیمارانی با حاملگی خارج رحمی که سطح β -hCG در آنها کمتر از 10000 میلی یونیت/ میلی لیتر بود؛ بیمارانی با توده‌های آدنکسال غیرهمولوگ با اندازه‌ی کمتر از 5 سانتی‌متر؛ عدم فعالیت قلبی جنین، فقدان علائم همو پریتونئوم (وجود خون در حفره‌ی صفاقی) یا کاهش غیرطبیعی حجم خون⁴ و تعداد طبیعی سلول‌های خونی و عملکرد طبیعی کلیه/ کبد استفاده شد. در صورتی که منع مصرف دارو وجود نداشت؛ متوتروکسات در تک دوز داخل عضلانی (IM) 50 mg/m^2 در روز صفر تزریق شد. بیماران در بیمارستان بستری شدند و انتظار می‌رفت که بعد از تزریق دارو در حالی که علائم شکمی حاد بررسی می‌شد؛ خونریزی شدید داخل شکمی تا زمان عمل جراحی یا به مدت 7 روز دیده شود. آزمایش‌های خون (بیوشیمیایی، پارامترهای خون و β -hCG) در روز چهارم انجام شدند. چنانچه کاهش بیش از 15 درصد در سطح β -hCG خون از روز 4-7 مشاهده نشد و اگر اشباع یا افزایش سطح β -hCG در طول دوره‌ی پیگیری دیده شد؛ دوز ثانویه 50 mg/m^2 متوتروکسات به صورت داخل عضلانی تزریق شد و سپس همان چرخه‌ی پیگیری به صورت اولین دوز متوتروکسات دنبال شد. اگر کاهش بیش از 15 درصد مشاهده می‌شد؛ بیماران به صورت هفتگی معاینه می‌شدند.

در صورتی که دوزهای بالاتر متوتروکسات مورد نیاز بود یا اگر عمل جراحی بر اساس یک تصویر بالینی از پارگی لوله‌ی رحمی انجام شده بود؛ شکست در درمان توسط تک دوز متوتروکسات در نظر گرفته شد.

معیارهای خروج از آنالیز عبارتند از: کاهش خود به خودی سطح بتا گنادوتروپین جفتی انسان در طول معاینه بوسیله‌ی تخلیه‌ی رحم یا بدون تخلیه‌ی رحم؛ از دست رفتن اطلاعات بیماران در طول دوره‌ی پیگیری، حاملگی خارج رحمی غیرلوله‌ای و انجام عمل جراحی قبل از درمان پزشکی.

داده‌های استخراج‌شده از پایگاه داده‌ها عبارتند از: اطلاعات جمعیت‌شناسی و بالینی بیماران؛ یافته‌های سونوگرافی، طول دوره‌ی معاینه قبل از درمان و سطح بتا گنادوتروپین جفتی انسان که در روز 0، 4 و 7 روز بعد از تزریق متوتروکسات اندازه‌گیری شد. عمل‌های جراحی و نتایج بالینی در جدول 1 و شکل 1 خلاصه شده است. اطلاعات

⁴ hypovolemia

حاصل برای آنالیز، درصد تغییرات سطح بتا گنادوتروپین جفتی انسان در خون بود: به ترتیب (β -hCG) (روز 0- روز 4) و (β -hCG) (روز 4/ روز 0) و (β -hCG) (روز 7/ روز 4)؛ همچنین این تغییرات به ترتیب توسط (β -hCG) (روز 4/ روز 0) و (β -hCG) (روز 7/ روز 4) بیان شدند و تغییرات روزانه در طول دوره‌ی معاینه از طریق تبدیل لگاریتمی مشخص شد. در این مطالعه، ما به تغییرات میزان بتا گنادوتروپین جفتی انسان به عنوان مقادیر اندازه‌گیری شده در روزهای تفسیر نتایج اشاره می‌کنیم (به عنوان مثال، تغییر 15 درصدی در روز 4 تا 7 (سطح β -hCG در روز 7/ سطح β -hCG در روز 4) به صورت تغییر 0.85 روز 7/4 بیان می‌شود و غیره).

از آزمون‌های تک متغیره برای تعیین متغیرهای معنادار در میان گروه‌هایی که به طور موفق با تک دوز متوتروکسات (گروه 1) درمان شده بودند و بیمارانی که پروتکل تک دوز متوتروکسات در درمان آنها ناموفق بود (گروه 2) و به بیش از یک دوز از متوتروکسات یا جراحی بعد از دوز اولیه نیاز داشتند؛ استفاده شد. تجزیه و تحلیل منحنی مشخصه عملیاتی گیرنده (ROC) این متغیرها، مقادیر آستانه را که برای بدست آوردن متغیرهای جدید به منظور آنالیز رگرسیون لجستیک چند متغیره مورد استفاده قرار می‌گرفتند را تعیین کرد. مقادیر $p < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. برای آنالیز داده‌ها، از نرم‌افزار اکسل (شرکت مایکروسافت، شهر ردموند، واشینگتن، ایالات متحده آمریکا) و SPSS ورژن 20 (شرکت SPSS، شیکاگو، IL، ایالات متحده آمریکا) استفاده شد.

جدول 1

مشخصات بیمارانی که با موفقیت درمان شده بودند (گروه 1) و یا افرادی که درمان پزشکی در مورد آنها شکست خورده بود (گروه 2).

	گروه ۱ ^a (n = 92)	گروه ۲ ^b (n = 28)
سن	30.6 ± 0.6	30.3 ± 0.9
زن باردار	2.8 ± 0.2	3.3 ± 0.3
جنین مرده	1.9 ± 0.2	2.2 ± 0.6
جلوگیری از بارداری n (%)	14 (15.2)	5 (17.9)
زوج نابارور n (%) ^c	7 (7.6)	6 (21.4)
n (%) استعمال دخانیات	26 (28.3)	10 (35.7)
حاملگی خارج رحمی قبلی n (%)	4 (4.3)	2 (7.1)
جراحی‌های شکمی لگنی قبلی n (%)	38 (41.3)	10 (35.7)
سابقه‌ی عفونت لگنی n (%)	4 (4.3)	2 (7.1)
ضخامت اندومتر (mm)	8.6 ± 0.5	8.1 ± 0.8
تعداد چرخه‌های تک دوز متوتروکسات	1	1.6 ± 0.1
تک دوز متوتروکسات تزریق شده (میلی گرم)	80.7 ± 0.9	81.1 ± 1.7
دوره‌ی معاینه کامل (روزها)	2.3 ± 0.2	1.7 ± 0.1
b, c تغییرات بنا گنادوتروپین جفتی انسان (%) در طول معاینه	0.4 ± 0.1	6.9 ± 0.3
c روز ۰: میزان بنا گنادوتروپین جفتی انسان بعد از اولین تزریق متوتروکسات	1472 ± 167.8	2319.7 ± 375
c روز ۴: میزان بنا گنادوتروپین جفتی انسان بعد از اولین تزریق متوتروکسات	1418.1 ± 202	2942.2 ± 459.4
c روز ۷: میزان بنا گنادوتروپین جفتی انسان بعد از اولین تزریق متوتروکسات	814.6 ± 122	2686.3 ± 493
e, c روز ۰ (4/0)	0.79 ± 0.05	1.27 ± 0.05
e, c روز ۷ (7/4)	0.55 ± 0.06	0.86 ± 0.06
c مدت بستری شدن در بیمارستان	7.1 ± 0.3	16 ± 1.1
c, n (%) زمان از دست رفته/تست بارداری مثبت	32 (34.7)	11 (39.3)
n (%) درد/خونریزی	57 (61.9)	13 (46.4)
c, n (%) توده‌ی آدنکسال	29 (31.5)	21 (75)
n (%) مایع صفالی آزاد	32 (34.4)	9 (28.1)

a با تک دوز متوتروکسات درمان شده‌اند.

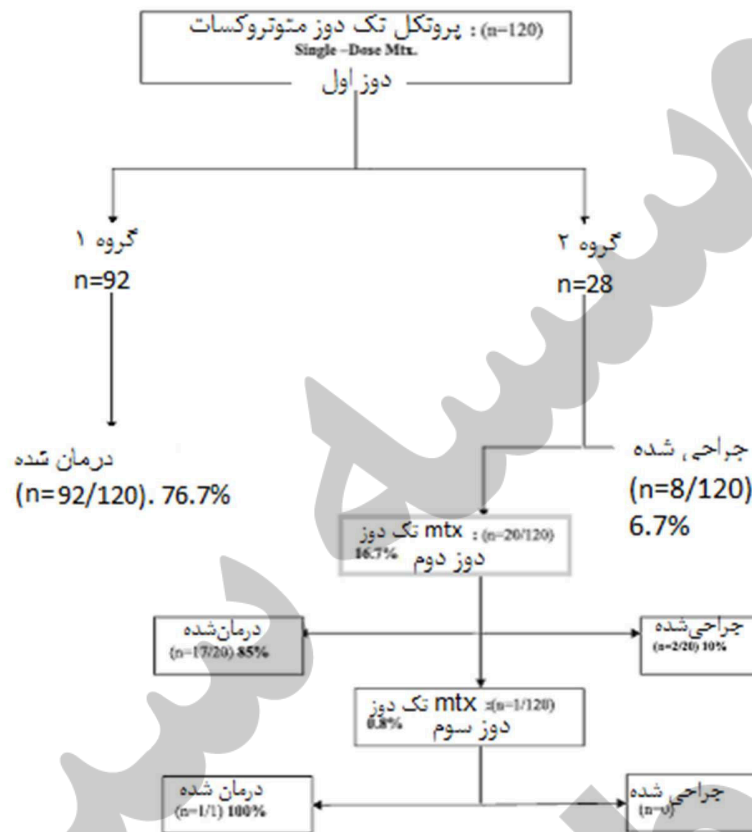
b دوزهای اضافی متوتروکسات موردنیاز/انجام جراحی برای پارگی لوله‌ی فالوپ

c P < 0.05

d تغییر روزانه در سطح β -hCG در طول دوره‌ی انتظار (درصد/روز)

e نسبت سطوح β -hCG در روز 4 به روز 0 بعد از تزریق اولین دوز متوتروکسات

f نسبت سطح β -hCG در روز 7 به روز 4 بعد از تزریق اولین دوز متوتروکسات



شکل 1. پیشرفت بالینی بیماران در گروه‌های 1 و 2

نتایج

در مجموعه اطلاعات 278 بیمار که حاملگی خارج رحمی در آنها تشخیص داده شده بود؛ از پایگاه داده بیمارستان گرفته شد. در بین این بیماران، 130 بیمار (46.8٪) واجد شرایط درمان با تک دوز متوتروکسات بودند و اطلاعات پیگیری کامل 120 بیمار بدست آمد؛ بقیه‌ی بیماران (10 بیمار) به دلیل از دست رفتن اطلاعات مربوط به درمان پزشکی حذف شدند. 120 بیماری که تک دوز متوتروکسات را دریافت کرده بودند؛ همانطور که قبلاً شرح داده شد در تجزیه و تحلیل نهایی مطالعه قرار گرفتند.

مراحل درمان پزشکی در شکل 1 خلاصه شده است.

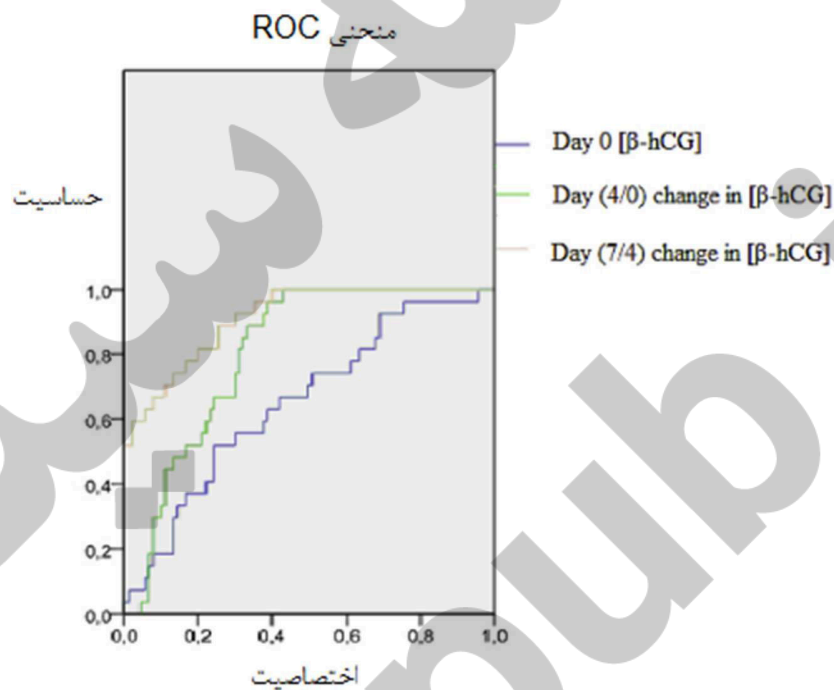
به طور کلی، 92 نفر از این 120 بیمار (76.7٪) به صورت موفقیت‌آمیز با پروتکل تک دوز متوتروکسات (گروه 1) تحت درمان قرار گرفتند و 28 نفر باقیمانده (23.4٪) که گروه 2 را تشکیل می‌دادند؛ به دوزهای اضافی متوتروکسات نیاز داشتند و یا تحت عمل جراحی قرار گرفتند.

سطح β -hCG پس از تزریق دوز اولیه‌ی متوتروکسات در 12 بیمار کاهش پیدا نکرد؛ بر اساس معیارهای استاندارد متعارف، حداقل در 15٪ از بیماران کاهشی دیده نشد و دوز ثانویه‌ی متوتروکسات را دریافت کردند. بعد از کاهش رضایت‌بخش سطح β -hCG در روزهای 4-7، 8 بیمار در روز 11.8 ± 2 ، بعد از ترشح هورمون به دلیل اشباع یا افزایش سطح β -hCG، دوز ثانویه‌ی متوتروکسات را دریافت کردند. 8 بیمار به دلیل پارگی لوله‌ی فالوپ بعد از تزریق اولین دوز متوتروکسات، تحت عمل جراحی قرار گرفتند.

از بین 20 بیماری که دوز ثانویه‌ی متوتروکسات را دریافت کرده بودند؛ در 17 نفر (85٪) میزان بروز حاملگی خارج رحمی کاهش پیدا کرد. علاوه بر این، 2 نفر از این 20 بیمار (10٪) بعد از دوز ثانویه‌ی متوتروکسات و تنها یک نفر در روز هفتم و بقیه سه روز بعد از پاسخ مطلوب به متوتروکسات، به علت پارگی لوله‌ی رحمی تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در نهایت، تنها یک بیمار به دوز سوم متوتروکسات نیاز داشت و این مشکل حل شد. به طور کلی، 110 مورد از 120 (91.7٪) (92 مورد بعد از تزریق دوز اول، 17 مورد بعد از دوز دوم و یک مورد بعد از تزریق دوز سوم متوتروکسات) حاملگی خارج رحمی بدون جراحی پارگی لوله‌ی رحمی از نظر بالینی مدیریت شدند.

مشخصات بیمار و متغیرهای معنادار در میان گروه 1 و 2 که در تجزیه و تحلیل یک متغیره تعریف شده‌اند؛ در جدول 1 خلاصه شده است. سطح β -hCG خون در روز 0، 4 و 7؛ تغییرات سطح β -hCG در روز 0/4 و 7/4، تغییرات روزانه این هورمون در طول دوره‌ی معاینه قبل از درمان پزشکی و میزان ناباروری و وجود توده‌ی ادنکسال بین گروه 1 و 2 به طور معناداری متفاوت بود. از بین این متغیرها، تغییرات سطح β -hCG در روز 0 (در هر دو گروه، سطح β -hCG 0، 4 و 7 روز بعد از درمان با متوتروکسات شدیداً وابسته بودند)، روز (4/0) و روز (7/4)

توسط مشخصه عملیاتی گیرنده و با توجه به نتایج درمان با تک دوز متوتروکسات (شکل 2 و جدول 2) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. مقادیر آستانه با حساسیت و اختصاصیت ایده‌آل برای تغییرات سطح β -hCG در روز 0، روز (4/0) و روز (7/4) که به ترتیب 1070، 1.097 و 0.76 mIU/ml بود؛ تعیین شد. با استفاده از معیارهای تازه تعریف‌شده‌ی روز (4/7) (1.097) علاوه بر معیارهای متداول روز (7/4) (0.85)، 56.3 درصد (29.5-74.8) از نتایج منفی کاذب از دست رفته تنها با استفاده از معیارهای متداول روز (7/4) تشخیص داده شدند.



شکل 2. آنالیز منحنی مشخصات عملکردی گیرنده (ROC) متغیرهای معنادار

جدول 2. آستانه‌های ایده‌آل برای متغیرهای معنادار

	AUC	آستانه‌ی ایده‌آل	حساسیت	اختصاصیت
beta hCG mIU/ml روز*	0,65	1070	62	64
روز (4/0)*	0,79	1,097	71	70
روز (7/4)*	0,91	0,76	81	79

aنسبت سطح بتا گنادوتروپین جفتی انسان در روز 4 / روز 0 بعد از تزریق اولین دوز متوتروکسات

bنسبت سطح بتا گنادوتروپین جفتی انسان در روز 7 نسبت به 4 روز بعد از تزریق اولین دوز متوتروکسات

متغیرهای دویخشی⁵ با توجه به مقادیر آستانه‌ی این سه متغیر عددی ایجاد شدند. سپس، تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک برای متغیرهایی که به طور معناداری در آنالیز تک متغیره متفاوت بودند؛ انجام شد. مدل رگرسیون لجستیک دو متغیره با مقدار Nagelkerke R square 0.5 و مقادیر پیش‌بینی شده 75.6 درصد برای مدل، معنادار بود ($P < 0.001$). نتایج این آنالیز در جدول 3 خلاصه شده است.

مقادیر پیش‌بینی‌کننده‌ی آستانه‌های تعریف‌شده برای روز (4/0) (1.097)، روز (7/4) (0.76) و آستانه‌ی معمول روز (7/4) (0.85) در جدول 4 خلاصه شده است.

جدول 3 آنالیز رگرسیون لجستیک برای تعیین عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مستقل شکست درمان توسط تک دوز متوتروکسات

	B	S.E.	Sig.	نسبت شانس	95% C.I. for	
					نسبت شانس	
					پایین‌تر	بالا‌تر
روز 0 $\beta\text{hCG} > 1070 \text{mIU/mL}$	NS	NS	NS	NS	—	—
روز (4/0) $[\beta\text{hCG}] < 1.097\%^a$	1.58	0.57	0.005	4.9	1.6	14.6
روز (7/4) $[\beta\text{hCG}] < 0.76\%^b$	2.3	0.86	<0.001	10	3.3	30.5
(+) توده‌ی آدنکسال	NS	NS	NS	NS	—	—
تغییر روزانه در طول معاینه (بر حسب درصد)	NS	NS	NS	NS	—	—
ناپاروری	NS	NS	NS	NS	—	—
ثابت	-1.373	0.52	0.008	—	—	—

اعداد ایتالیک: متغیرهایی که اثر قابل توجهی در مدل دارند را نشان می‌دهند.

aنسبت سطح بتا گنادوتروپین جفتی انسان در روز 4 به روز 0 بعد از تزریق اولین دوز متوتروکسات

bنسبت سطح بتا گنادوتروپین جفتی انسان در روز 7 به روز 4 بعد از تزریق اولین دوز متوتروکسات

⁵ Dichotomous variables

جدول 4. مقادیر پیش‌بینی‌کننده‌ی معیارهای تعیین‌کننده‌ی تغییر سطوح بتا گنادوتروپین جفتی انسان خون در روز (4-7) و روز (0-4) و معیارهای متداول روز (4-7) برای درمان (بیش از 15 درصد کاهش) خلاصه شده است.

	درمان شده یا تک دوز متوتروکسات		شکست درمان پروتکل تک دوز متوتروکسات		
	n	%	N	%	
[β -hCG] (Day 7/Day 4) ^a					
>0.76	13	14.1	18	64.3	PPV:58 [39.3-74.9]%
≤0.76	79	85.9	10	35.7	NPV:88.8 [79.8-94.1]%
Total	92		28		
	اختصاصیت: 85.9 [76.7-92]%		حساسیت: 64.3 [44.1-80.7]%		
[β -hCG] (Day 4/Day 0) ^b					
>1.097	27	28.6	20	71.4	PPV:42.6 [28.6-57.7]%
≤1.097	65	71.4	8	28.6	NPV:89 [79-94.8]%
Total	92		28		
	اختصاصیت: 70.6 [51.1-86]%		حساسیت: 71.4 [51.1-86]%		
[β -hCG] (Day 7/Day 4) ^c					
>0.85	0	-	12	42.9	-
≤0.85	92	-	16	57.1	NPV:85.2 [76.8-91]%
Total	92		28		
	اختصاصیت: -		حساسیت: 42.9 [25-62.6]%		

PPV: مقدار پیش‌بینی‌کننده‌ی مثبت

NPV: مقدار پیش‌بینی‌کننده‌ی منفی

aنسبت آستانه‌ی غلظت β -hCG خون در روز 7 در برابر روز 4؛ تغییر برابر با 24٪- بود.

bنسبت آستانه‌ی غلظت β -hCG خون در روز 4 در برابر روز 0؛ تغییر برابر با 9.7٪+ بود.

cنسبت متعارف غلظت β -hCG خون در روز 4 در برابر روز 7؛ تغییر برابر با 15٪- بود.

بحث

در این مطالعه، تنها عوامل تعیین‌کننده‌ی مستقل شکست درمان که به طور قابل توجهی بین گروه درمان موفقیت‌آمیز توسط پروتکل تک دوز متوتروکسات و گروه شکست درمان در بیمارانی با حاملگی خارج رحمی متفاوت بودند؛ آستانه‌ی تغییر روز 4/0 (1.097) و آستانه تغییر روز (7/4) (0.76) بود. حساسیت، اختصاصیت، مقادیر پیش‌بینی‌کننده‌ی مثبت و منفی (PPV-NPV) برای مقادیر آستانه‌ی روز (4/0) (به عنوان مثال: 1.097) و روز (7/4) مشابه بود. مقادیر پیش‌بینی‌کننده‌ی منفی و حساسیت این دو آستانه‌ی تعریف‌شده برای پیش‌بینی شکست درمان هر دو مشابه آستانه‌ی معمول مورد استفاده در روز (7/4) یعنی 0.85 بودند. از این رو، آستانه‌ی ایتیم روز (4/0) و روز (7/4)، شکست درمانی پروتکل تک دوز متوتروکسات را با همان دقت معیارهای متداول

اما در یک مرحله قبل تر، پیش بینی کرد. در این مطالعه، همچنین نشان داده شده است که تعداد مواردی که با استفاده از معیارهای متداول به اشتباه تصدیق شده که درمان کافی را دریافت می کنند؛ ممکن است با استفاده از معیارهای آستانه روز قبل (4/0) به نصف کاهش پیدا کند. این امر ممکن است فرصتی را برای تزریق یک دوز اضافی متوتروکسات در یک مرحله قبل تر فراهم کند که می تواند به طور بالقوه موفقیت در درمان پزشکی را بهبود ببخشد.

حاملگی خارج رحمی 1-2 درصد از تمام بارداری ها را شامل می شود و علت 4.9 درصد از مرگومیرهای ناشی از بارداری است. حاملگی خارج رحمی همچنین مهم ترین دلیل مرگومیر در سه ماهه اول بارداری و علت ناباروری و عوارض جدی است؛ از این رو، به تشخیص سریع و دقیق نیاز دارد.

ناباروری، عدم پیشگیری از بارداری، بزرگ بودن توده ای آدنکسال و آسیب قبلی لوله ای فالوپ (جراحی، عفونت) با پارگی لوله ای رحمی ناشی از حاملگی خارج رحمی مرتبط است. حاملگی های خارج رحمی موجب بروز 32 درصد پارگی می شوند و نیاز به عمل جراحی دارند. بیشترین خطر پارگی (5-7٪) در 48 ساعت اول بعد از تشخیص اولیه است و 2-3٪ خطر برای 48 ساعت بعدی است.

در زنان نابارور، حاملگی های خارج رحمی در مراحل اولیه تشخیص داده می شوند و به علت نظارت دقیق تر، در دوران بارداری اولیه شیوع نسبتا بالایی دارند. علاوه بر این، نظارت دقیق تر و زود هنگام سطوح β -hCG خون سبب کاهش مرگومیر و عوارض در این زیرگروه می شود.

معیارهای مدیریت در طول معاینه ای اولیه قبل از تصمیم گیری برای درمان (به عنوان مثال، تخلیه ای رحم تمام بیمارانی که سطح β -hCG خون در آنها روندی غیرطبیعی دارد یا استفاده ای انتخابی از روش تخلیه ای رحم) به خوبی تعریف نشده است. تخلیه ای رحم برای 25 بیمار با نشانه های سقط جنین، عبور بافت ها از واژن به همراه خون و خونریزی بیش از حد، در مراحل اولیه ای مدیریت بالینی انجام شد. در 16 درصد از بیماران (4/25)، سطح

هورمون بعد از تخلیه‌ی رحم کاهش پیدا نکرد و این افراد به عنوان موارد احتمالی حاملگی‌های خارج رحمی تحت مدیریت بالینی قرار گرفتند.

نظارت بر سطح هورمون بتا گنادوتروپین جفتی انسان در مقایسه با سایر نشانه‌های خطر، روش موثرتری برای پیش‌بینی شکست درمان است. در مطالعه‌ی ما، میزان تغییرات روزانه‌ی سطح β -hCG در طول مرحله‌ی قبل از درمان در میان گروه‌های با درمان موفق (گروه 1) و گروه‌هایی با درمان ناموفق (گروه 2) متفاوت بود (± 0.4 / روز در برابر 0.3 ± 6.9 / روز). با این حال، این متغیر هنوز هم عامل مستقلى برای پیش‌بینی نتیجه‌ی درمان نیست. در مقابل، Soares و همکارانش گزارش کردند که در موارد شکست درمانی در گروه حاملگی‌های خارج رحمی که 48 ساعت قبل از درمان پزشکی معاینه شده بودند؛ کاهش سطح β -hCG کم‌تر بود.

اقدامات درمانی برای پیشگیری از حاملگی خارج رحمی ضروری است؛ مگر اینکه سطح β -hCG کمتر از 1000 mlu/ml باشد که خود به خود کاهش پیدا می‌کند و هیچ نشانه‌ای از پارگی لوله‌ی فالوپ توسط لقاح در لوله‌های رحمی وجود ندارد. در غیر این صورت، مدیریت دوران بارداری، نتیجه‌ای مشابه با درمان توسط متوتروکسات دارد. تک دوز متوتروکسات رایج‌ترین پروتکل مورد استفاده برای درمان حاملگی‌های خارج رحمی در 66-94 درصد از بیماران است.

تعریف انجمن پزشکی آمریکایی از شکست درمان پزشکی، وجود درد شکمی شدید یا ناپایداری همودینامیک است که با وجود دو تک دوز متوتروکسات، به عمل جراحی و افزایش مداوم (بیش‌تر از 53 درصد در طی 48 ساعت) سطح β -hCG نیاز دارد. تعریف ما از شکست درمان شامل نیاز به بیش از یک دوز متوتروکسات یا نیاز به انجام عمل جراحی است.

میزان موفقیت که در مطالعات قبلی با تک دوز متوتروکسات گزارش شد؛ 67-94٪ با حدود 15٪ نیاز به بیش از یک دوز متوتروکسات است. دوزهای چندگانه متوتروکسات موجب بهبود موفقیت درمان می‌شوند (نسبت شانس =

4.75) می‌شود؛ اما میزان عوارض جانبی را افزایش می‌دهند. از دوزهای چندگانه اغلب برای درمان حاملگی‌های خارج رحمی غیرمعمول و بیماران با خطر بالاتر، استفاده می‌شود.

معیار متداول نظارت بر بیمار روز (7/4) (≤ 0.85) برای تصمیم‌گیری در مورد تزریق یک دوز دیگر متوتروکسات، معیابی دارد: این معیار دارای نرخ قابل توجه نتایج منفی کاذب برای پیش‌بینی درمان است؛ به 7 روز زمان برای رسیدن به نتیجه‌ای که در آن خطر پارگی لوله‌ی فالوپ بالاتر است؛ نیاز دارد و ممکن است رضایت بیمار پایین باشد. مطالعات مختلف (Lipscomb et al.; Nguyen et al.; Scubicz et al.; Agostini et al) تجزیه‌وتحلیل کرده‌اند که اگر نشانگرهای قلبی بتوانند برای پیش‌بینی نتایج درمان مورد استفاده قرار گیرند و بیشتر بر ایجاد مقادیر پیش‌بینی‌کننده‌ی مثبت برای موفقیت درمان تمرکز کنند، مقادیر آستانه از 20٪ تا 0٪ است.

در این مطالعه، ما شکست درمان توسط تک دوز متوتروکسات را به عنوان متغیر نتیجه تعریف کردیم و حساسیت 71.4 (51-86) درصد را برای آستانه روز (4/0) (1.097) محاسبه نمودیم. ما همچنین مشاهده کردیم که در صورتی که تغییر سطح β -hCG در روز چهارم نسبت به روز صفر کمتر از 0.74 باشد؛ بیماران درمان شده‌اند. Nowak-Markwitz و همکارانش نشان دادند که سطح اولیه‌ی هورمون β -hCG به طور خاص با نیاز به دوزهای اضافی متوتروکسات مرتبط است؛ در حالی که تغییرات اولیه‌ی سطح β -hCG به خطر پارگی لوله‌ی فالوپ مربوط می‌شود. عواملی مانند فعالیت قلبی جنین وابسته به قابلیت بقای رویان و پیشرفت حاملگی خارج رحمی به احتمال زیاد با شکست درمان مرتبط هستند.

با وجود گزارش‌های قلبی در مورد سطح اولیه‌ی β -hCG که یک عامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مهم برای موفقیت درمان با سطوح آستانه‌ی 1000-5000 mIU/mL است؛ اما در مطالعه‌ی ما، به دلیل کاهش سطح β -hCG در بیماران، حذف بیمارانی که قبل از تزریق اولین دوز متوتروکسات تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند و تفاوت در تعاریف موجود برای موفقیت درمان، آن یک عامل پیش‌بینی‌کننده مستقل نبود.

این مطالعه ضعف‌هایی دارد که باید مورد توجه قرار گیرند. ماهیت گذشته‌نگر این تحلیل ممکن است علت تعصب در انتخاب بیماران باشد. اطلاعات بیماران از پرونده‌های پزشکی بخش زنان و زایمان بیمارستان بدست آمده بود. ما از داده‌های تبدیل لگاریتمی برای محاسبه‌ی تغییرات سطح β -hCG در طول دوره معاینه استفاده کردیم.

ما نتیجه گرفتیم که آستانه‌های تعریف‌شده‌ی روز (4/0) و (7/4) عوامل پیش‌بینی کننده‌ی مستقل شکست درمان با تک دوز متوتروکسات هستند. آستانه‌ی روز (4/0) یعنی (1.097) یا آستانه‌ی تازه تعریف‌شده روزهای (7/4) یعنی 0.76 به طور معناداری، عملکرد پیش‌بینی‌کننده‌ی آستانه متداول روز (7/4) (0.85) را افزایش نداد. آستانه‌ی روز (4/0) را می‌توان با خیال راحت به عنوان نشانگر اولیه‌ی شکست در درمان در نظر گرفت. استفاده از این آستانه ممکن است نسبت موارد منفی کاذب مشاهده شده در آستانه متداول روز (7/4) (0.85) را تا 56.3 (29.5-74.8) درصد کاهش دهد؛ از این رو می‌توان از آن به عنوان یک معیار تکمیلی و همچنین یک پیش فرض استفاده کرد. ما پیگیری دقیق‌تر را برای مواردی با کاهش زیر بهینه روز (4/0) توصیه می‌کنیم؛ حتی اگر این افراد به تغییر کمتر از 0.85 روز (7/4) پاسخ مثبت داده باشند. بر عکس، اگر تغییر روز (4/0) کمتر از 0.74 باشد؛ شرایط را می‌توان به عنوان "احتمالاً درمان شده" در نظر گرفت زیرا ما هیچ گونه شکست درمانی را زیر این سطح مشاهده نکردیم.

در مطالعات آینده‌نگر تصادفی باید بررسی شود که آیا پاسخ به پروتکل تک دوز متوتروکسات در درمان حاملگی خارج رحمی (استفاده از یک دوز اضافی متوتروکسات یا پیگیری طولانی‌مدت) موفقیت درمان را بهبود می‌بخشد و یا استاندارد بهتری را برای ایمنی بیمار فراهم می‌کند یا خیر.