

## Comparison of Creatinine and AST Level Changes in Patients with Ectopic Pregnancy Which Receiving Double and Multiple Doses of Methotrexate

Mansour-Ghanaie M\*<sup>1</sup>, Kazemnejad E<sup>2</sup>, Asgari SA<sup>3</sup>, Azadian N<sup>1</sup>

1. Reproductive Health Research Center, Alzahra Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2. Departement of Biostatistics, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3. Department of Urology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +989113313240, Fax: +981333369224, E-mail: m\_m\_ghanaie@yahoo.com

Received: Apr 19, 2018 Accepted: Aug 21, 2018

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Evaluation of liver and renal function before and after administration of methotrexate (MTX) is recommended in the treatment of molar pregnancy, but the necessity of performing these tests during treatment of ectopic pregnancy (EP) is not clear. The aim of this study was to evaluate the changes of creatinine and AST levels before and after treatment with double (DD) and multiple (MD) doses of MTX in patients with Ep.

**Methods:** This retrospective cross-sectional study performed on 152 patients with an EP during 2007-2013 in Al-Zahra hospital (Rasht). Seventy six patients received DD and 76 cases were treated with MD of MTX. The success rate, side effects of MTX and changes in creatinine and AST levels were compared between the two groups.

**Results:** The mean changes in creatinine level was  $0.06 \pm 0.08$  and  $0.16 \pm 0.13$  in DD and MD groups, respectively and the difference between the two groups was statistically significant ( $p=0.002$ ). The mean changes in AST level was  $5.06 \pm 2.47$  and  $9.63 \pm 5.5$  in DD and MD groups, respectively which was statistically significant ( $p=0.002$ ). The success rates were 65.8% and 86.8% in DD and MD groups, respectively with statistically significant difference ( $p=0.002$ ). The side effects rates were 13.2% and 32.9% in DD and MD groups, respectively with statistically significant difference ( $p=0.004$ ).

**Conclusion:** It seems that administration of MD of MTX in EP patients leads to an increase in success rate of treatment but also it causes considerable increase in creatinine and AST levels.

**Keywords:** Ectopic Pregnancy; Creatinine; Methotrexate; Aspartate Aminotransferase

# مقایسه تغییرات سطوح کراتینی و AST در مبتلایان به حاملگی نابجای دریافت کننده دوزهای دوگانه و متعدد متوترکسات

مآندانا منصور قناعی<sup>۱\*</sup>، احسان کاظم نژاد لیلی<sup>۲</sup>، سید علاء الدین عسگری<sup>۳</sup>، ندا آزادیان<sup>۱</sup>

۱. مرکز تحقیقات بهداشت باروری، بیمارستان الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، ایران

۲. گروه آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، ایران

۳. گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۱۳۳۳۶۹۲۲۴، ۰۹۱۱۳۳۱۳۲۴۰، فاکس: ۰۱۳۳۳۶۹۲۲۴، پست الکترونیک: m\_m\_Ghanaie@yahoo.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** بررسی عملکرد کلیه و کبد قبل و بعد از درمان با متوترکسات در درمان حاملگی مولار توصیه شده است. اما لزوم این کار در بیماران تحت درمان حاملگی نابجا به اثبات نرسیده است. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات سطح کراتینی و AST در مبتلایان به حاملگی نابجای دریافت کننده دوز دوگانه (DD) و متعدد (MD) متوترکسات قبل و پس از درمان بود.

**روش کار:** این مطالعه گذشته نگر بصورت مقطعی بر روی ۱۵۲ نفر از مبتلایان به حاملگی نابجا طی سال‌های ۹۲-۱۳۸۶ در بیمارستان الزهرا (س) رشت انجام گرفت. ۷۶ نفر دوز دوگانه و ۷۶ نفر دوز متعدد متوترکسات را دریافت نمودند. میزان موفقیت در از بین رفتن حاملگی نابجا، عوارض متوترکسات و تغییرات سطح کراتینی و AST در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین تغییرات کراتینی در گروه DD  $0.06 \pm 0.08$  و در گروه MD  $0.16 \pm 0.13$  بود و اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0.002$ ). تغییرات AST در گروه DD  $5.06 \pm 2.47$  و در گروه MD  $9.63 \pm 5.5$  بوده است و افزایش AST در گروه MD نسبت به گروه DD از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p=0.002$ ). میزان موفقیت در گروه DD ۸۶/۸ درصد و در گروه MD ۸۶/۸ درصد بود که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ( $p=0.002$ ). میزان عوارض در گروه DD ۱۳/۲ درصد و در گروه MD ۳۲/۹ درصد بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0.004$ ).

**نتیجه گیری:** بنظر می‌رسد استفاده از دوزهای متعدد متوترکسات در مبتلایان به حاملگی نابجا از یک طرف سبب افزایش موفقیت و از طرف دیگر سبب افزایش قابل توجه در سطح کراتینی و AST می‌گردد.

**واژه‌های کلیدی:** آبستنی خارج رحمی، کراتینی، متوترکسات، اسپارات آمینوترانسفراز

دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۵/۳۰

## مقدمه

متوترکسات (MTX)<sup>۱</sup> سیستمیک از سال ۱۹۵۶ در درمان بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری [۱] و از سال ۱۹۸۲ در حاملگی‌های خارج رحم (EP)<sup>۲</sup>

مصرف می‌گردد. از آن موقع تاکنون مصرف گسترده MTX در درمان اولیه Ep مقبول می‌باشد [۲]. پروتکل‌های تجویز MTX بصورت‌های تک دوز، دوز دوگانه، مولتی دوز می‌باشند [۳]. MTX یک آنتاگونیست اسیدفولیک است که با اتصال به دی‌هیدرو تترافولات ردوکتاز از احیای

<sup>۱</sup> Methotrexate

<sup>۲</sup> Ectopic Pregnancy

دی‌هیدروفلوات به تتراهیدروفلوات (فرم فعال اسیدفولیک) جلوگیری می‌نماید و در نتیجه سبب مهار ساخت DNA و RNA و پروتئین می‌شود. بنابراین MTX روی سلول‌های با تکثیر سریعتر (مانند تروفوبلاست) مؤثرتر است و حاملگی‌های لوله ای در تقریباً ۹۰ درصد موارد به MTX جواب می‌دهند. عوارض جانبی MTX تجویز شده در Ep خفیف هستند (تهوع، استفراغ و التهاب فراگیر دهان). MTX مستقیماً هیپاتوتوکسیک است و در کبد به متابولیت غیرفعال خود که از کلیه ترشح می‌شود تبدیل می‌گردد [۲،۴].

بسیاری از موسسات معتبر تصمیم‌گیری در مورد بیماری‌های زنان مانند کالج آمریکایی زنان<sup>۱</sup> و زایمان و انجمن آمریکایی طب باروری<sup>۲</sup> توصیه نموده اند که در تمام زنان قبل از درمان با MTX و یک هفته پس از درمان عملکرد کلیه (کراتینین سرم) و کبد (ترانس آمینازهای سرم) اندازه‌گیری شوند [۲،۵]. این پروتکل استاندارد عمدتاً در ارتباط با درمان حاملگی‌های مولار ارائه شده است، در صورتی‌که لزوم آن در پروتکل درمانی Ep با دوز واحد اثبات نشده است و می‌تواند سبب تاخیر در درمان، زحمت بیمار و تحمل هزینهٔ اضافی بر سیستم درمانی گردد. حداقل ۳ مطالعه در مورد لزوم تکرار این تست‌ها قبل و پس از درمان با MTX تحقیق کرده‌اند [۶-۸]. دارب‌هامولا و همکاران نشان دادند که سمیت کبدی و کلیوی یک هفته پس از درمان با دوز واحد MTX محتمل نمی‌باشد (۶). کلارک و همکاران در مطالعه ۳۸۳ بیمار نشان دادند که اندازه‌گیری روتین سطوح AST و کراتینین سرم قبل از شروع درمان با دوز واحد MTX در درمان Ep ضرورتی ندارد [۷]. نیز در مطالعهٔ پیرا و همکاران نتیجه‌گیری شد که تکرار آزمایشات عملکردی کبدی و کلیه ۷ روز پس از درمان با دوز

واحد یا دوگانه MTX در بیمارانی که در روز اول تست‌های نرمال دارند ضروری نمی‌باشد [۸]. توصیه مبنی بر تکرار آزمایشات کبدی و کلیوی پس از تجویز MTX احتمالاً بر اساس قانون مصرف این دارو در بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری می‌باشد که البته در آن دوزهای بالاتر MTX استفاده می‌شود. با این وجود لزوم انجام این تست‌ها پس از درمان با MTX در زنان بدون سابقه بیماری‌های کبدی یا کلیوی هنوز نامشخص است و انجام این آزمایشات احتمال افزایش قیمت درمان با MTX را در بیماران بدون وجود مشکلات طبی مرتبط با کلیه و کبد بالا برده و گاه غیرضروری بنظر می‌رسد. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات در آزمایشات کلیوی و کبدی بین روزهای ۱ و ۷ پس از درمان با دوزهای دوگانه یا چندگانه MTX در بیماران Ep (اثبات شده با سونوگرافی) و لزوم تکرار این تست‌ها در روز هفتم پس از درمان در زنان بدون وجود سابقه بیماری‌های طبی مرتبط با کبد و کلیه می‌باشد.

### روش کار

این پژوهش مقطعی گذشته نگر روی پروندهٔ ۱۵۲ زن مبتلای به Ep بدون سابقه بیماری کلیوی یا کبدی در بیمارستان الزهرا طی سال‌های ۹۲-۱۳۸۶ انجام گرفت. پرونده کلیه بیماران مبتلا به Ep که تحت درمان با متوترکسات با دوزهای استاندارد دوگانه و متعدد قرار گرفتند و شمارش سلول‌های خونی، تست‌های کبدی و کلیوی قبل و پس از درمان طبی با MTX و سایر متغیرهای مطالعه در پرونده‌های آنان موجود بود وارد مطالعه شدند. محدودیت سنی در انتخاب نمونه‌ها وجود نداشت. حجم نمونه با اطمینان ۹۵ درصد و قدرت آزمون ۹۰ درصد بر اساس مطالعه نگل پیرا [۸] در هر گروه ۷۶ نفر برآورد شد. ۷۶ نفر دوز دوگانه (DD<sup>۳</sup>) و ۷۶ نفر دوز متعدد

<sup>۱</sup> ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)

<sup>۲</sup> ASRM (American Society for Reproductive Medicine)

<sup>۳</sup> Double Dose

<sup>۴</sup> Multiple Dose

محسوب می‌شد. تیتراژ HCG- و شمارش سلول‌های خونی و تست‌های عملکرد کبدی و کلیوی قبل و پس از درمان با MTX بررسی می‌شد. لکوپنی (سلول‌های سفیدخون کمتر از ۴۰۰ در هر سانتی متر معکب)، ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۲۰۰۰۰ در هر سانتی متر معکب) و سایر عوارض جانبی مرتبط با متوترکسات (درد اپی گاستر، گاستروانتریت، موکوزیت دهانی، ریزش مو، حساسیت به نور) بررسی شدند [۹]. ۱۲ پرونده بعنوان پرونده ناقص وارد مطالعه نشدند. داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS-21 تجزیه و تحلیل شدند.

جهت توصیف اطلاعات برای متغیرهای کمی میانگین، میانه، انحراف معیار و فاصله اعتماد ۹۵٪ و برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی ثبت شدند. جهت مقایسه میزان AST و کراتینین در دو گروه ابتدا از آزمون KS (کولموگراف- اسمیرنوف) جهت بررسی توزیع نرمالیت استفاده شد که با توجه به عدم نرمالیتی از آزمون‌های غیرپارامتریک، من- ویتنی، یو تست و ویلکاکسون استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها با  $p < 0.05$  و آزمون‌های دوطرفه مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته‌ها

نتایج سن بارداری، تعداد بارداری، تعداد زایمان و میزان کراتینین و AST اولیه از لحاظ آماری همسان بودند و اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

(MD) MTX گرفتند. گروه DD (رژیم درمانی دوگانه)، MTX را به میزان ۵۰ میلی گرم بر مترمربع بصورت داخل عضلانی در روزهای ۱ و ۴ دریافت کرده بودند و گروه MD (رژیم دوز متعدد) MTX را به میزان یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روزهای ۱ و ۳ و ۵ و ۷ و نیز فولینیک ۱/۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روزهای ۲ و ۴ و ۶ و ۸ دریافت نمودند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات ابزار چک لیست از پرونده‌های ثبت شده بود. متغیرهای دموگرافیک (سن بیمار بر حسب سال، سن بارداری بر حسب هفته، تعداد بارداری و تعداد زایمان و نوع زایمان) و متغیرهای اصلی تحقیق (میزان کراتینین و AST قبل و پس از درمان) و سایر متغیرها که عبارت بودند از موفقیت درمان، عوارض جانبی، موقعیت جفت (جفت سنترال: وجود EP در نیمه پروگزیمال لوله، آدنکسال: وجود EP در بخش دیستال لوله) و اندازه EP کوچک (کمتر از ۲ سانت) متوسط (۲-۴ سانت) بزرگ (بزرگتر از ۴ سانت)، بر اساس جدول متغیرها از پرونده استخراج گردید. برای هر دو گروه موفقیت بصورت افت مساوی یا بیش از ۱۵ درصد سطح تیتراژ HCG- سرم بین روزهای ۱ و ۴ و ۷ و ادامه افت آن تا سطح کمتر از ۱۰ میلی یونیت بر میلی لیتر و بدون مداخله جراحی یا تکرار دوزاژ تعریف شد. در صورتی که تیتراژ HCG- در روز ۷ افزایش پیدا می‌کرد یا کمتر از ۱۵ درصد کاهش پیدا می‌کرد و یا بیمار تحت جراحی اورژانس یا الکتیو طی دوره درمان و پیگیری قرار می‌گرفت، شکست درمان

جدول ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای زمینه‌ای کمی در دو گروه

P	گروه		متغیر
	MD (n=۷۶) میانگین	DD (n=۷۶) میانگین	
۰/۷۲۷	۳۰/۱۸ ± ۵/۲۵	۳۰/۴۹ ± ۵/۴۰	سن بیمار
۰/۲۱۶	۸/۳۰ ± ۱/۸۲	۸/۷۰ ± ۲/۰۸	سن بارداری
۰/۰۹۲	۲/۰۴ ± ۰/۷۲	۱/۸۳ ± ۰/۸۰	تعداد بارداری
۰/۰۹۲	۱/۰۴ ± ۰/۷۲	۰/۸۳ ± ۰/۸۰	تعداد زایمان
۰/۶۴۰	۱/۶۰ ± ۰/۱۷	۱/۵۹ ± ۰/۱۶	کراتینین اولیه
۰/۹۶۸	۳۷/۳۷ ± ۱۱/۱۶	۳۷/۴۵ ± ۱۲/۶۹	AST اولیه

داشتند. نوع زایمان در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ( $p=0/194$ ) (جدول ۲). در رژیم MD افزایش ۰/۱۶ در کراتی‌نین و افزایش ۹/۶۳ در AST بر اساس آزمون ویلکاکسون از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p<0/0001$ ) (جدول ۳).

اندازه EP در ۷۴ مورد کوچک (۰/۴۸/۷)، ۵۴ مورد متوسط (۰/۳۵/۵) و ۲۴ مورد بزرگ (۰/۱۵/۸) بود. اندازه EP در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت ( $p=0/199$ ). در کل ۵۱ نفر (۰/۶۷/۱۰) از گروه DD و ۴۸ نفر (۰/۶۳/۱۵) از گروه MD سابقه زایمان

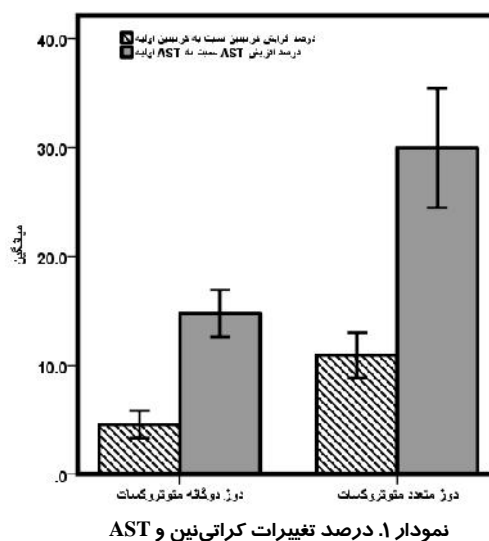
جدول ۲. مقایسه توزیع و فراوانی موقعیت EP و سایز EP و نوع زایمان در دو گروه

P	MD (n=76)		DD (n=76)		گروه	متغیر
	تعداد (%)		تعداد (%)			
0/009	سانترال آدنکسال ۵۰ (۰/۶۵/۸) ۲۶ (۰/۳۴/۲)		سانترال آدنکسال ۴۲ (۰/۵۵/۳) ۳۴ (۰/۴۴/۷)		گروه	موقعیت EP
0/0199	کوچک ۱۶ (۰/۲۱/۰)	متوسط ۲۶ (۰/۳۴/۲)	کوچک ۳۴ (۰/۴۴/۸)	متوسط ۲۸ (۰/۳۶/۸)	گروه	اندازه EP
0/194	واژینال ۲۱ (۰/۴۳/۸)	سزارین ۲۷ (۰/۵۶/۲)	واژینال ۲۷ (۰/۵۳/۰)	سزارین ۲۴ (۰/۴۷/۰)	گروه	نوع زایمان

جدول ۳. مقایسه مقادیر AST و کراتی‌نین در دو گروه

آزمون	MD (n=76)		DD (n=76)		گروه	متغیر
	میانگین		میانگین			
ویلکاکسون	۱/۶۰±۰/۱۷		۱/۵۹±۰/۱۶		گروه	کراتی‌نین اولیه
	۱/۷۷±۰/۱۵		۱/۶۶±۰/۱۴		گروه	کراتی‌نین نهایی
ویلکاکسون	۳۷/۳۷±۱۱/۱۶		۳۷/۴۵±۱۲/۶۹		گروه	AST اولیه
	۴۷±۱۰/۷۸		۴۲/۵۱±۱۳/۴۶		گروه	AST نهایی
من-ویتنی یو	۰/۱۶±۰/۱۳		۰/۰۶±۰/۰۸۰		گروه	تغییرات کراتی‌نین
من-ویتنی یو	۹/۶۳±۵/۵۰		۵/۰۶±۲/۴۷		گروه	تغییرات AST

تغییرات کراتی‌نین و AST در دو گروه بر اساس آزمون من-ویتنی یو معنی‌دار بود، بطوری‌که در گروه MD تغییرات کراتی‌نین تقریباً ۳ برابر و تغییرات AST تقریباً ۲ برابر گروه DD و از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p<0/0001$ ) (نمودار ۱). میزان موفقیت در گروه MD نسبت به گروه DD ۲۱ درصد بیشتر بوده و این اختلاف بر اساس آزمون مجذور کای معنی‌دار بود ( $\chi^2=9/3, df=1, p=0/002$ ). عوارض در گروه MD ۲۰ درصد نسبت به گروه DD بیشتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $\chi^2=8/35, df=01, p=0/004$ ) (جدول ۴).



جدول ۴. مقایسه میزان موفقیت و میزان عوارض در دو گروه

P	گروه			متغیر
	کل تعداد (%)	MD (N=76) تعداد (%)	DD (N=76) تعداد (%)	
.0002	۱۱۶(۷۶/۳)	۶۶(۸۶/۸)	۵۰(۶۵/۸)	مثبت
	۳۶(۲۳/۷)	۱۰(۱۳/۲)	۲۶(۳۴/۲)	منفی
.0004	۳۵(۲۳/۰)	۲۵(۳۲/۹)	۱۰(۱۳/۲)	مثبت
	۱۱۷(۷۷/۰)	۵۱(۶۷/۱)	۶۶(۸۶/۸)	منفی

کراتینین با سن حاملگی ارتباط مثبت معنی‌دار داشت ( $p < .0001$  و  $r = .059$ )، اما تغییرات AST در این گروه معنی‌دار نبود.

در گروه MD سن حاملگی هم با تغییرات کراتینین ( $p = .008$  و  $r = .0304$ ) و هم با تغییرات AST ( $p = .003$  و  $r = .0341$ ) از لحاظ آماری همبستگی مثبت معنی‌دار داشته است.

همبستگی تعداد بارداری و تعداد زایمان با تغییرات کراتینین و AST در گروه DD از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند اما در گروه MD با تغییرات کراتینین معنی‌دار بود ( $p < .0001$  و  $r = .0431$ )، ولی با تغییرات AST معنی‌دار نبود (جدول ۵).

جهت بررسی همبستگی تغییرات کراتینین و AST با متغیرهای کمی مطالعه از ضریب همبستگی اسپیرمن به تفکیک دو گروه استفاده شد. بر اساس جدول ۵ در هر دو گروه تغییرات کراتینین و AST در ارتباط با سن از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (در گروه DD،  $p = .008$  و  $r = .0247$  برای کراتینین و  $p = .031$  و  $r = .0304$  برای تغییرات AST و در گروه MD،  $p = .0001$  و  $r = -.0623$  برای کراتینین و  $p = .0001$  و  $r = -.0516$  برای تغییرات AST) بطوری‌که با افزایش سن، در گروه DD هر دو متغیر افزایش می‌یابند (نسبت مستقیم) و در گروه MD هر دو متغیر کاهش می‌یابند (نسبت معکوس). در گروه DD تغییرات

جدول ۵. ارتباط بین متغیرهای کمی و تغییرات کراتینین و AST

متغیر	MD (n=76)				DD (n=76)				گروه
	تغییرات کراتینین		تغییرات Ast		تغییرات کراتینین		تغییرات Ast		
	R	P	r	P	r	P	r	P	
تغییرات کراتینین	.0581	.000	۱/۰۰۰	.	-.0225	.051	۱/۰۰۰	.	تغییرات کراتینین
تغییرات AST	۱/۰۰۰	.	.0581	.000	۱/۰۰۰	.	-.0225	.051	تغییرات AST
سن مادر (سال)	-.0519	.0001	-.0623	.0001	.0304	.008	.0247	.031	سن مادر (سال)
سن بارداری (هفته)	.0341	.003	.0304	.008	.0598	-.061	.0590	.000	سن بارداری (هفته)
تعداد بارداری	-.082	.0483	.0431	.0001	-.0187	.106	.063	.0588	تعداد بارداری
تعداد زایمان	-.082	.0483	.0431	.0001	-.0187	.106	.063	.0588	تعداد زایمان

معنی‌دار است ( $p = .001$ ) ولی در سائز بزرگ EP معنی‌دار نیست. افزایش کراتینین در گروه MD هم در زایمان سزارین ( $p = .08$ ) و هم در زایمان طبیعی ( $p < .0001$ ) از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است. (جدول ۶).

جدول ۶ به مقایسه تغییرات کراتینین و AST بر حسب متغیرهای کیفی می‌پردازد. تغییرات کراتینین در دو گروه در موقعیت مرکزی EP معنی‌دار نیست اما در موقعیت آدنکسال میزان افزایش کراتینین در گروه MD تقریباً ۳ برابر گروه DD است و نیز تغییرات کراتینین با سائز کوچک و متوسط EP

جدول ۶. ارتباط متغیرهای کیفی با تغییرات کراتینین

P	MD (n=۷۶)		DD (n=۷۶)		تغییرات کراتینین
	میانگین	تعداد	میانگین	تعداد	
۰/۱۳۰	۰/۱۲±۰/۱۳	۲۶	۰/۰۶±۰/۱۰	۴۲	موقعیت EP سانترال
۰/۰۰۰۱	۰/۱۹±۰/۱۴	۵۰	۰/۰۷±۰/۰۴	۳۴	آدنکسال
۰/۰۰۰۱	۰/۲۲±۰/۱۴	۳۴	۰/۰۴±۰/۰۸	۴۰	اندازه EP کوچک
۰/۰۰۱	۰/۲۰±۰/۰۸	۲۶	۰/۱۳±۰/۰۵	۲۸	متوسط
۰/۹۹۹	۰/۰±۰/۰	۱۶	۰/۰±۰/۰	۸	بزرگ
۰/۰۱۸	۰/۱۳±۰/۱۳	۴۳	۰/۰۵±۰/۰۵	۳۵	نوع زایمان قبلی سزارین
۰/۰۰۰۱	۰/۲۲±۰/۱۳	۳۳	۰/۰۸±۰/۱۰	۴۱	واژینال

### بحث

متوترکسات شایعترین دارو در درمان طبی EP می‌باشد [۱۰، ۱۱]. در کتب مرجع در مورد دوز موثر دارو اتفاق نظر وجود ندارد، ولی امروزه سعی در تجویز دوزهای کم با اثربخشی خوب و حداقل عوارض می‌باشد [۱۲].

در مطالعه دارب‌هامولا و همکاران در بیمارستان آموزشی و بخش اورژانس یک بیمارستان اختلاف معنی‌داری در نتایج تست‌های کبدی و کلیوی و CBC قبل و پس از درمان با رژیم تک دوز MTX مشاهده نشد [۶]. مطالعه کلارک و همکاران اختلافی در متوسط میزان AST دو روز قبل و ۳۰ روز پس از درمان با رژیم تک دوز MTX نشان نداد (۷).

در مطالعه پیرا و همکاران نیز اختلافی در آزمایشات LFTs و RFTs و CBC قبل و ۷ روز پس از تجویز رژیم دو گانه و تک دوز MTX پس از IVF مشاهده نشد [۸]. در مطالعه استووال و همکاران تنها ۳ نفر از ۱۰۰ بیمار درمان شده با پروتکل MD افزایش AST داشتند [۱۱].

در مطالعه حاضر میانگین تغییرات کراتینین در گروه DD از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری با گروه MD داشت و نیز افزایش AST در گروه MD از لحاظ آماری نسبت به گروه DD معنی‌دار بوده است. اختلاف میزان موفقیت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود. در مطالعه حاضر رژیم DD تغییرات

بسیار کمتری در AST و کراتینین بیماران ایجاد نمود که با مطالعات ذکر شده همسو بود.

طبق مطالعه مروری برن‌هارت و همکاران هرچند میزان موفقیت روش MD بیش از سایر روش‌ها است اما میزان عوارض در روش SD (دوز منفرد) بطور معنی‌دار و تا ۴۴ درصد کمتر می‌باشد [۱۰]. در مطالعه حاضر اثربخشی روش MD بطور معنی‌داری بالاتر از روش DD، اما عوارض جانبی نیز بسیار بالاتر بود.

در مطالعه گاونداگ و همکاران نتایج موفقیت‌آمیز در دو روش SD و MD اختلاف معناداری نداشتند، اما میزان عوارض در رژیم MD به طور معناداری کمتر از رژیم SD بود [۱۳].

اختلاف در میزان موفقیت در دو مطالعه می‌تواند به حجم نمونه (۱۲۰ نفر در مقابل ۱۵۲ نفر) یا شاید انتخاب بیماران مرتبط باشد. در مطالعه حاضر عوارض مرتبط با MTX اکثراً گوارشی و پوستی گذرا و خفیف بودند.

ACOG و asrm راهنماهای رایج منتشر شده توصیه می‌کنند که عملکرد کبدی و کلیوی قبل از درمان با MTX ارزیابی شود [۱۵، ۱۴].

بر اساس این مطالعه بنظر می‌رسد که مهمترین اقدام در اینکه بیماری می‌تواند SD MTX را بطور سالم دریافت کند، بدست آوردن کامل سابقه مشخص بیماری کبدی- کلیوی است که سپس با ارزیابی‌های خونی مناسب در صورت اندیکاسیون دنبال شود.

سابقه تجویز آن در بیماری تروفوبلاستیک بارداری است که در آن مقادیر بالاتری از MTX مصرف می‌شود [۹]. عوارض جانبی مرتبط با MTX عموماً پس از دریافت دوزهای بیشتر و با تجویز طولانی‌تر ایجاد می‌شود [۸،۹]. مواجهه با اختلال عملکرد کبدی یا کلیوی یا هماتولوژیک پس از تجویز متوترکسات SD یا DD نادر است، اگرچه نوتروپنی تهدیدکننده حیات در یک بیمار و مرگ در بیمار وابسته به دیالیز مشاهده شد (۱۶). بنابراین آزمایشات اضافی غیرضروری است و احتمالاً هزینه درمان را در بیماران سالم افزایش می‌دهد اما انجام CBC, RFTs, LFTs یک هفته پس از تجویز MTX در بیماران با وضعیت‌های طبی موجود یا نامشخص ضروری می‌باشد.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجویی خانم ندا آزادیان از دانشگاه علوم پزشکی گیلان می‌باشد. از کلیه کسانی که در انجام این مطالعه همکاری داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

اگرچه در مطالعه حاضر میزان افزایش کراتینین و AST بر اساس آزمون‌های آماری معنی‌دار بوده است، اما این اختلاف از نظر بالینی از ارزش بالایی برخوردار نیست. بنابراین با توجه به محدودیت مطالعه از نظر گذشته نگربودن و حجم نمونه پایین پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده‌نگر و با حجم نمونه بالاتر صورت گیرد. بخاطر محدودیت گذشته‌نگربودن مطالعه حاضر امکان تطابق عوارض جانبی با میزان تست‌های آزمایشگاهی و انجام تغییرات درمانی وجود نداشت. ارتباط تغییرات کراتینین و AST با متغیرهای کیفی مطالعه در هیچ مطالعه دیگری بررسی نشده بود.

#### نتیجه گیری

بر اساس اطلاعات حاصل از این مطالعه بنظر می‌رسد که تکرار CBC, RFTs, LFTs هفت روز پس از درمان SD یا DD با MTX برای EP‌های ثابت شده با سونوگرافی در بیماران کسه در روز اول تست‌های نرمال داشتند لازم نیست. احتمالاً توصیه مبنی بر تکرار CBC, RFTs, LFTs پس از تجویز MTX بر اساس

#### References

- 1-American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 94: medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008 Jun;111(6):1479-85.
- 2-Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):638-44.
- 3-Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med.* 2009 Jul;361(4):379-87.
- 4-Barnhart K, coutifaris c, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother.* 2001 Mar;2(3):409-17.
- 5-Bachman EA, Barnhart k. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun; 55(2): 440-447.
- 6- Darbhamulla A, Bhal K, Lal s. Is routine monitoring of hepatic and renal function beneficial following single – dose methotrexate treatment for ectopic pregnancy? A 4-year review of experience from a teaching hospital. *J Obstet Gynaecol.* 2008 Jan;28(4):434-5.
- 7- Clark LE, Bhagavath B, Wheeler CA, Frishman GN, Carson SA. Role of routine monitoring of liver and renal function during treatment of ectopic pregnancies with single-dose methotrexate protocol. *Fertil Steril.* 2012 Jul ;98(1):84-8.
- 8- Pereira N, Bender JL, Hancock K, Lekovich JP, Elias RT, Kligman I, et al. Routine monitoring of liver, renal, and hematologic tests after single-or double-dose methotrexate treatment for ectopic pregnancies after in vitro fertilization. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Nov;22(7):1266-70.
- 9-Khan ZA, Tripathi R, Mishra B. Methotrexate: a detailed review on drug, delivery and clinical aspects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012 Feb ;9(2):151-69.



- 10- Lipscomb GH, Meyer NL, Flynn DE, Peterson M, Ling FW. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *AM J Obstet Gynecol*. 2002 Jun ;186(6):1192-5.
- 11- Straka M, Zeringue E, Goldman M. A rare drug reaction to methotrexate after treatment for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 May ;103(5):1047-8.
- 12- Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of 2 dose regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2007 Feb ;87(2):250-6.
- 13- Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta obstet Gynecol scand*. 2010 Jul ;89(7):889-95.
- 14- American college of obstetricians and gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008 Jun;111(6):1479-85.
- 15- The practice committee of the American Society of Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):638-44.
- 16- Kelly H, Harvey D, Moll s. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 2):439-41.