

بررسی و مقایسه هورمون آنتی مولرین در بیماران مبتلا به حاملگی خارج رحمی لوله‌ای تحت درمان با متوترکسات و لاپاراسکوپی: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده

دکتر مرضیه آقاحسینی^۱، دکتر سمانه ابراهیمی نژاد^{۲*}، دکتر اشرف آل یاسین^۱، دکتر آتوسا اعتضادی^۳، دکتر سحر باقری^۲، دکتر مرضیه اسدپور^۲، دکتر آیدا نجفیان^۴

۱. استاد گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. رزیدنت گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات سلامت باروری، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۴. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۰۷

خلاصه

مقدمه: حاملگی خارج رحمی، یکی از علل مهم مرگ و میر و عوارض مادری در اوایل بارداری است و حدود ۱-۲٪ از کل بارداری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. درمان‌های رایج این بیماری شامل درمان دارویی با متوترکسات و درمان جراحی است. هورمون آنتی مولرین (AMH) به عنوان یکی از معتبرترین شاخص‌های ارزیابی ذخیره تخمدان شناخته می‌شود. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر سالپنژکتومی لاپاراسکوپیک و درمان با متوترکسات بر سطح هورمون آنتی مولرین در بیماران مبتلا به حاملگی خارج رحمی لوله‌ای انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده در سال ۱۴۰۳ بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به حاملگی خارج رحمی لوله‌ای که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، در بیمارستان شریعتی تهران انجام شد. بیماران به دو گروه ۲۵ نفره شامل گروه سالپنژکتومی لاپاراسکوپیک و گروه درمان با متوترکسات تک دوز (۱ میلی گرم بر کیلوگرم) تخصیص یافتند. سطح هورمون آنتی مولرین پیش از مداخله و ۳ تا ۶ ماه پس از درمان اندازه گیری شد و مقادیر اولیه، ثانویه و میزان تغییرات آن بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون تی مستقل انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p=0/94$)، اگرچه میزان کاهش آن در گروه متوترکسات اندکی بیشتر بود. همچنین، همبستگی معکوس و معنی داری بین سن و سطح اولیه و ثانویه هورمون آنتی مولرین در هر دو گروه مشاهده شد که این همبستگی در گروه متوترکسات قوی تر بود ($p=0/001$)؛ با این حال، بین سن و میزان تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین ارتباط معنی داری مشاهده نشد ($p \geq 0/05$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد درمان با متوترکسات تک دوز و سالپنژکتومی یک طرفه به روش لاپاراسکوپی، به عنوان دو روش درمانی رایج برای حاملگی خارج رحمی، از نظر تأثیر بر ذخیره تخمدان تفاوت معنی داری با یکدیگر ندارند.

کلمات کلیدی: حاملگی خارج رحمی، ذخیره تخمدان، سالپنژکتومی، متوترکسات

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سمانه ابراهیمی نژاد؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۷۳۶۶۲؛ پست الکترونیک: drsamanehbrahiminejad5712@gmail.com

مقدمه

حاملگی خارج رحمی، یکی از مهم‌ترین عوارض اوایل بارداری است که عمدتاً در سه‌ماهه نخست رخ می‌دهد و حدود ۱۰-۵٪ از مرگ‌ومیرهای مرتبط با بارداری را به خود اختصاص می‌دهد (۱). این عارضه به لانه‌گزینی ساک حاملگی در خارج از حفره رحم اطلاق می‌شود. تظاهرات بالینی حاملگی خارج رحمی اغلب غیراختصاصی بوده و ممکن است با سایر بیماری‌های زنان و زایمان اشتباه گرفته شود (۲). شایع‌ترین علائم این بیماران شامل درد شکم و خونریزی واژینال است. حاملگی خارج رحمی لوله‌ای، شایع‌ترین نوع این بیماری محسوب می‌شود و در صورت عدم تشخیص و درمان به‌موقع، می‌تواند منجر به پارگی لوله فالوپ، خونریزی شدید و در نهایت افزایش خطر مرگ‌ومیر مادر شود (۳، ۴).

روش‌های مختلفی برای تشخیص و پایش حاملگی خارج رحمی وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها شامل اندازه‌گیری سطح سرمی β -hCG و انجام سونوگرافی شکمی و واژینال است (۵). علاوه بر این، هورمون آنتی‌مولرین (AMH) به‌عنوان یکی از شاخص‌های ذخیره تخمدان، در برخی مطالعات به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه در ارزیابی بیماران مبتلا به حاملگی خارج رحمی مورد بررسی قرار گرفته است؛ هرچند نقش آن در تشخیص این بیماری هنوز به‌طور قطعی تأیید نشده است (۶، ۷).

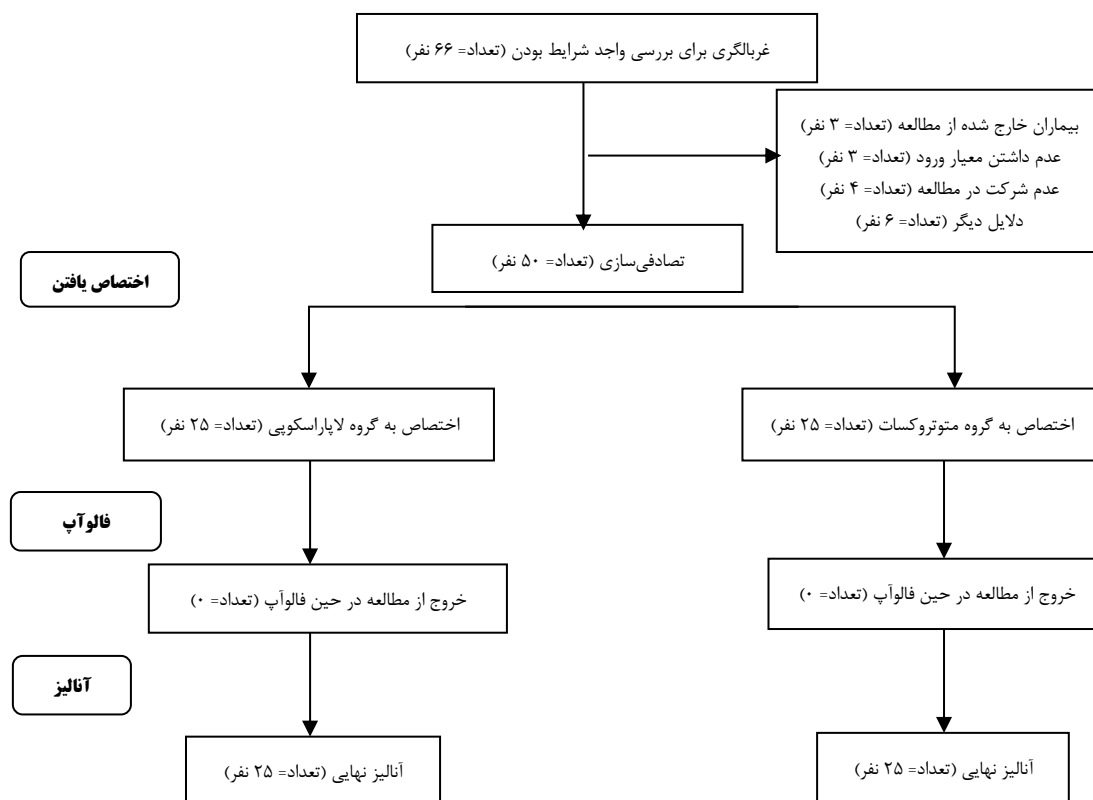
بر اساس شرایط بالینی و علائم بیماران، راهبردهای درمانی متفاوتی برای مدیریت حاملگی خارج رحمی اتخاذ می‌شود. به‌طور کلی، درمان این بیماران به دو روش دارویی و جراحی انجام می‌شود (۸، ۹). درمان دارویی عمدتاً بر پایه تجویز متوتروکسات است. متوتروکسات، یک آنتاگونیست اسید فولیک، معمولاً به‌صورت تک‌دوز برای درمان بیماران واجد شرایط مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰). با وجود اثربخشی مناسب،

مصرف این دارو ممکن است با عوارضی همراه باشد و در همه بیماران قابل استفاده نباشد. در مقابل، درمان جراحی یکی دیگر از گزینه‌های رایج در مدیریت حاملگی خارج رحمی است که بسته به شرایط بیمار، به روش لاپاراسکوپي یا لاپاراتومی انجام می‌شود (۱۱). تاکنون مطالعات بسیار کمی در ارتباط با تأثیر استفاده از متوتروکسات و لاپاراسکوپي بر روی سطح هورمون آنتی‌مولرین در بیماران حاملگی خارج رحمی انجام شده است، از این رو ما در این مطالعه به بررسی این موضوع پرداختیم.

با وجود کاربرد گسترده متوتروکسات و درمان جراحی در مدیریت حاملگی خارج رحمی، مطالعات محدودی به بررسی تأثیر این دو رویکرد درمانی بر ذخیره تخمدان، به‌ویژه بر سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH)، پرداخته‌اند. از این رو، مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر درمان با متوتروکسات و سالپنژکتومی لاپاراسکوپیک بر سطح هورمون آنتی‌مولرین در بیماران مبتلا به حاملگی خارج رحمی طراحی و اجرا شد.

روش کار

این مطالعه به‌صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام شد. جامعه پژوهش شامل بیمارانی بود که به‌دنبال بروز علائم و تشخیص حاملگی خارج رحمی به بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده و کاندید دریافت مداخلات درمانی بودند. واجدان شرایط پس از بررسی معیارهای ورود و خروج مطالعه و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، وارد پژوهش شدند. این مطالعه با کد اخلاق IR.TUMS.SHARIATI.REC.1401.013 و شماره ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20240514061800N4 انجام شد. فرآیند انتخاب و ورود بیماران به مطالعه در شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱- نمودار کانسورت برای انتخاب و فالوآپ بیماران

روش مطالعه

پس از انتخاب بیماران واجد شرایط، ۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند و پس از انجام ارزیابی‌های بالینی، آزمایشگاهی و بررسی‌های تخصصی، به دو گروه درمانی تقسیم شدند. هر گروه شامل ۲۵ بیمار بود. بیماران در گروه نخست، درمان با متوتروکسات تک‌دوز با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن را دریافت کردند. بیماران گروه دوم تحت سالپنژکتومی به روش لاپاراسکوپی قرار گرفتند.

پیامد اصلی این مطالعه، تغییرات سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) پس از مداخله درمانی بود. به همین منظور، سطح هورمون آنتی‌مولرین پیش از آغاز درمان و پس از مداخله در تمامی بیماران اندازه‌گیری شد. همچنین، پس از مداخله، سطح این هورمون به‌صورت ماهانه و تا ۶ ماه پیگیری و ارزیابی گردید.

آنالیز آماری و تعیین حجم نمونه

در بخش آمار توصیفی، متغیرهای کمی به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت

نحوه تصادفی‌سازی

در این کارآزمایی، به‌منظور تخصیص تصادفی شرکت‌کنندگان به دو گروه درمانی، از روش تصادفی‌سازی بلوکی^۱ استفاده شد. برای این منظور، بلوک‌هایی با اندازه ثابت و نسبت تخصیص برابر بین دو گروه طراحی شدند. گروه درمان با متوتروکسات با حرف A و گروه سالپنژکتومی لاپاراسکوپی با حرف B مشخص شد. سپس، تمامی توالی‌های ممکن در هر بلوک تولید و برای هر توالی یک کد عددی اختصاص داده شد. در نهایت، توالی تخصیص شرکت‌کنندگان بر اساس اعداد تصادفی تولیدشده تعیین گردید تا احتمال سوگیری در تخصیص به حداقل برسد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان ۱۸-۴۰ سال، نداشتن بیماری‌های زمینه‌ای، بیماران دارای توده رحمی با قطر کمتر از ۴ سانتی‌متر و سطح سرمی β -hCG بیش از ۵۰۰۰ واحد بود. معیار خروج از مطالعه، بروز عوارض ناشی از درمان با متوتروکسات بود.

¹ Block Randomization

تعداد و درصد گزارش شدند. در بخش آمار استنباطی، برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو یا آزمون دقیق فیشر، بر حسب شرایط استفاده شد. توزیع نرمال متغیرهای کمی با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف بررسی گردید و در صورت تأیید نرمال بودن توزیع داده‌ها، مقایسه بین دو گروه با استفاده از آزمون تی مستقل انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد و تمامی آزمون‌ها با فاصله اطمینان ۹۵٪ گزارش شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد.

با توجه به محدود بودن مطالعات پیشین و نبود برآورد قابل‌اعتماد از اندازه اثر برای مقایسه تغییرات سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) بین گروه‌های درمانی، این پژوهش به‌عنوان یک مطالعه پایلوت طراحی شد. بر اساس توصیه‌های روش‌شناختی برای مطالعات پایلوت، تعداد ۲۵ بیمار در هر گروه (در مجموع ۵۰ بیمار) برای ارزیابی امکان‌پذیری اجرای مطالعه، برآورد اولیه

واریانس متغیرها و فراهم کردن اطلاعات لازم به‌منظور محاسبه حجم نمونه در مطالعات قطعی آینده در نظر گرفته شد (۱۲).

یافته‌ها

بررسی خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران مورد بررسی

در جدول ۱، ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران ارائه شده است. این اطلاعات شامل سن، سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) قبل و پس از درمان، تعداد بارداری، تعداد فرزندان زنده و تعداد حاملگی‌های خارج‌رحمی است. محدوده سنی بیماران بین ۲۱-۴۰ سال بود. از مجموع بیماران، ۵ نفر (۱۰٪) سابقه ۲ بار حاملگی خارج‌رحمی داشتند. همچنین، ۲۴ نفر (۴۸٪) در زمان ورود به مطالعه هیچ فرزند زنده‌ای نداشتند.

جدول ۱- توزیع بیماران از نظر فاکتورهای دموگرافیک و بالینی

متغیرها	تعداد کل بیماران (۵۰ نفر)*
سن (سال)	$32/6 \pm 82/96$
هورمون آنتی‌مولرین	$2/1 \pm 13/35$
(نانوگرم/میلی‌لیتر)	$1 \pm 2/27$
تعداد بارداری	۱ ۲ ۳
	۲۵ (۵۰٪) ۲۰ (۴۰٪) ۵ (۱۰٪)
تعداد فرزندان زنده	۰ ۱ ۲
	۲۴ (۴۸٪) ۲۲ (۴۴٪) ۴ (۸٪)
تعداد حاملگی خارج از رحمی	۱ ۲
	۴۵ (۹۰٪) ۵ (۱۰٪)

* متغیرهای کمی به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت تعداد (درصد) ذکر شده‌اند.

مداخله این هورمون در بیماران تحت درمان با سالپنژکتومی لاپاراسکوپیک و متوتروکسات مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد که دو گروه از نظر میزان تغییرات سطح هورمون آنتی‌مولرین تفاوت آماری معناداری با یکدیگر نداشتند ($p=0/94$)، اگرچه میزان کاهش این هورمون در گروه دریافت‌کننده متوتروکسات اندکی بیشتر بود. همچنین، مقایسه سن بیماران بین

مقایسه تأثیر متوتروکسات و لاپاراسکوپي بر میزان تغییرات هورمون آنتی‌مولرین و هورمون آنتی‌مولرین اولیه و ثانویه در بیماران حاملگی خارج رحمی

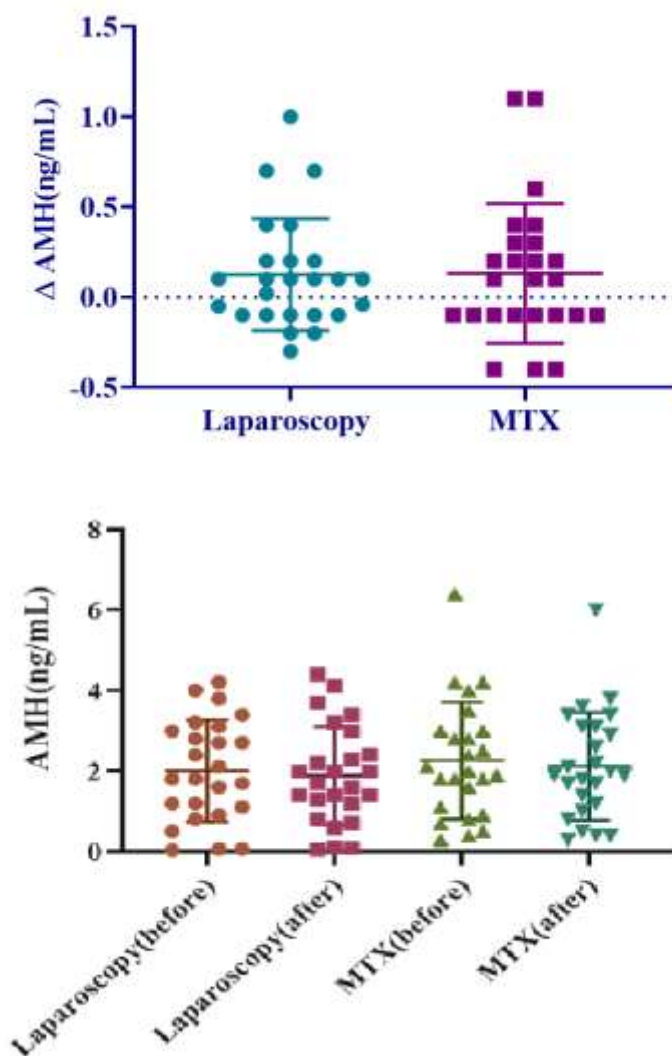
در این بخش از مطالعه، تغییرات سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) و همچنین مقادیر پایه و پس از

دو گروه نشان داد که میانگین سنی در گروه سالپنژکتومی لاپاراسکوپی $33/32 \pm 6/88$ سال و در گروه دریافت‌کننده متوتروکسات $32/32 \pm 7/15$ سال بود و این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/61$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه تأثیر متوتروکسات و لاپاراسکوپی بر روی میزان هورمون آنتی‌مولرین در بیماران مبتلا به حاملگی خارج

پارامتر بررسی شده	بیماران تحت لاپاراسکوپی (۲۵ نفر)	بیماران تحت تجویز متوتروکسات (۲۵ نفر)	سطح معنی‌داری*
تغییرات هورمون آنتی‌مولرین در بیماران	$12/31 \pm 0/0$	$14/13 \pm 0/0$	۰/۹۴
هورمون آنتی‌مولرین اولیه	$25/59 \pm 1/1$	$26/44 \pm 2/1$	۰/۵۱
هورمون آنتی‌مولرین ثانویه	$13/28 \pm 1/1$	$12/31 \pm 2/1$	۰/۴۹

*آزمون تی تست



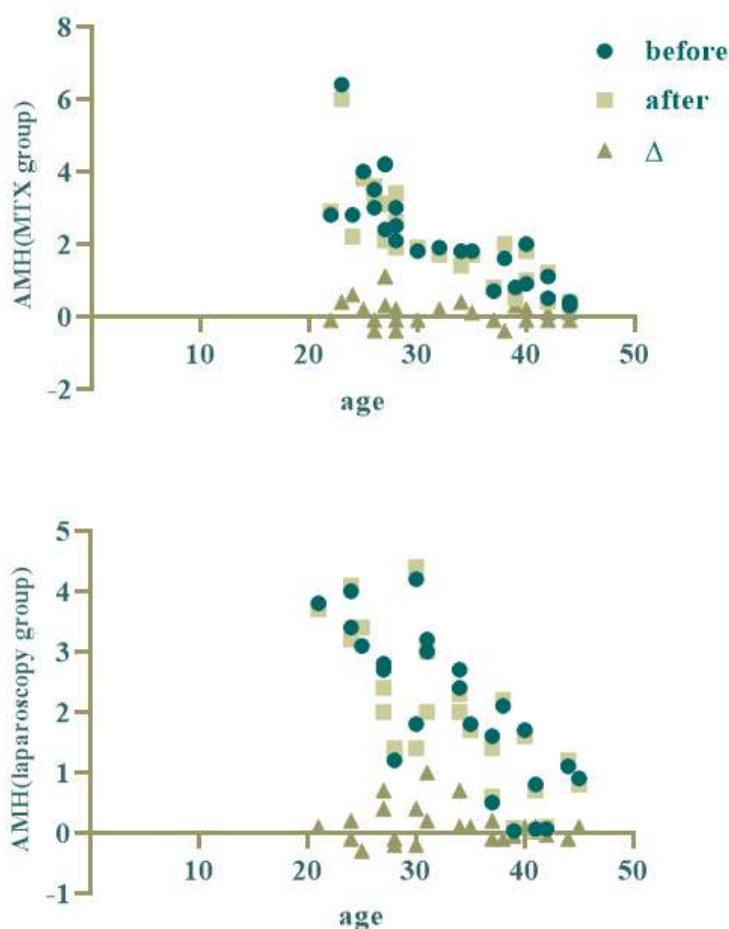
شکل ۱- مقایسه تغییرات سطح هورمون آنتی‌مولرین و سطوح هورمون آنتی‌مولرین اولیه و ثانویه بین بیماران لاپاراسکوپی و متوتروکسات

بررسی همبستگی متغیر سن با سطح هورمون آنتی مولرین اولیه، ثانویه و تغییرات آن در دو گروه تحت لاپاراسکوپی و متوتروکسات در این بخش از مطالعه، همبستگی معکوس و معناداری بین سن و سطح هورمون آنتی مولرین (AMH) در اندازه گیری های پایه و پس از مداخله در هر دو گروه

مشاهده شد؛ به طوری که شدت این همبستگی در گروه دریافت کننده متوتروکسات بیشتر بود. با این حال، میزان تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین با سن بیماران در هیچ یک از دو گروه همبستگی آماری معناداری نشان نداد (جدول ۳).

جدول ۳- ضریب همبستگی بین سن و سطوح هورمون آنتی مولرین

گروه مورد بررسی	همبستگی	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
بیماران تحت تجویز متوتروکسات	سن/هورمون آنتی مولرین اولیه	-۰/۸۲	۰/۰۰۰۱
	سن/هورمون آنتی مولرین ثانویه	-۰/۸۲	۰/۰۰۰۱
	سن/تغییرات هورمون آنتی مولرین	-۰/۲۵	۰/۲۲
بیماران تحت لاپاراسکوپی	سن/هورمون آنتی مولرین اولیه	-۰/۷۶	۰/۰۰۰۱
	سن/هورمون آنتی مولرین ثانویه	-۰/۷۴	۰/۰۰۰۱
	سن/تغییرات هورمون آنتی مولرین	-۰/۱۳	۰/۵۲



شکل ۲- بررسی همبستگی بین سن و سطوح هورمون آنتی مولرین

بحث

در این مطالعه، تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین (AMH) و همچنین مقادیر پایه و ثانویه این هورمون در بیماران تحت درمان با سالپنژکتومی لاپاراسکوپیک و متوتروکسات مورد مقایسه قرار گرفت. بر اساس یافته‌های اصلی مطالعه، دو گروه از نظر میزان تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین تفاوت آماری معناداری با یکدیگر نداشتند، اگرچه میزان کاهش این هورمون در گروه دریافت کننده متوتروکسات اندکی بیشتر بود. همچنین، مقادیر پایه و ثانویه هورمون آنتی مولرین نیز بین دو گروه تفاوت آماری معناداری نشان نداد. از یافته‌های جانبی این مطالعه، وجود همبستگی معکوس و معنادار بین سن و سطح هورمون آنتی مولرین، هم در اندازه گیری پایه و هم در اندازه گیری ثانویه، در هر دو گروه بود؛ به طوری که شدت این همبستگی در گروه دریافت کننده متوتروکسات بیشتر بود. با این حال، میزان تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین در هیچ یک از دو گروه همبستگی معناداری با سن بیماران نداشت. با وجود افزایش بروز حاملگی خارج رحمی از اواسط قرن بیستم، که به عوامل متعددی نسبت داده شده است، پیشرفت در تشخیص زودهنگام و روش‌های درمانی موجب کاهش چشم گیر عوارض و مرگ و میر مادران شده است (۱۳). با این حال، از آنجا که رویکردهای درمانی کنونی عمدتاً بر کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از حاملگی خارج رحمی متمرکز هستند و حفظ باروری یکی از مهم ترین دغدغه‌های زنان در سنین باروری محسوب می شود، انتخاب روش درمانی مناسب همچنان یک چالش بالینی به شمار می رود. از این رو، تصمیم گیری درباره مدیریت درمان این بیماران با در نظر گرفتن خطر احتمالی کاهش ذخیره تخمدان اهمیت ویژه ای دارد. با این وجود، مطالعات انجام شده در این زمینه نتایج یکسانی ارائه نکرده اند و شواهد موجود همچنان متناقض است.

از سوی دیگر، ارزیابی ذخیره تخمدان، یکی از ارکان اصلی در بررسی و درمان ناباروری محسوب می شود. ذخیره تخمدان به طور طبیعی با افزایش سن کاهش می یابد. اگرچه اندازه گیری سطح هورمون محرک

فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینه کننده (LH) از روش های متداول ارزیابی عملکرد تخمدان است، امروزه هورمون آنتی مولرین (AMH) و شمارش فولیکول های آنترال (AFC)^۱ به عنوان معتبرترین نشانگرهای زیستی ذخیره تخمدان شناخته می شوند؛ زیرا ارزیابی دقیق تر و مستقیم تری از ظرفیت عملکردی تخمدان ارائه می دهند (۱۴).

امروزه، هورمون آنتی مولرین (AMH) به طور گسترده، به ویژه در ارزیابی ناباروری، اندازه گیری می شود. به دلیل استقلال نسبی سطح این هورمون از چرخه قاعدگی و همچنین تکرارپذیری بالای آن درون چرخه و بین چرخه های قاعدگی، اندازه گیری AMH به عنوان یکی از معتبرترین روش های ارزیابی ذخیره تخمدان شناخته می شود (۱۵، ۱۶). اگرچه شواهد حاصل از مطالعات انسانی در این زمینه محدود است، نتایج مطالعاتی که اثر متوتروکسات را بر سطح هورمون آنتی مولرین به عنوان شاخص ذخیره تخمدان بررسی کرده اند، یکسان نبوده و گاه متناقض گزارش شده اند. این ناهمگونی در نتایج احتمالاً ناشی از تفاوت در دوز متوتروکسات، حجم نمونه، مدت پیگیری و سایر تفاوت های روش شناختی میان مطالعات است.

مطالعات انجام شده بر روی زنان در سنین باروری که تحت شیمی درمانی یا پرتو درمانی برای بدخیمی های مختلف قرار گرفته اند، نشان داده است که کاهش ذخیره تخمدان می تواند به صورت وابسته به دوز متوتروکسات رخ دهد (۱۷). متوتروکسات، به عنوان یک آنتاگونیست اسید فولیک، با مهار سنتز اسیدهای نوکلئیک و تقسیم سلولی عمل می کند و یکی از داروهای رایج شیمی درمانی است که با بروز نارسایی زودرس تخمدان در بازماندگان سرطان دوران کودکی ارتباط دارد (۱۸).

یار و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که درمان با متوتروکسات تک دوز تأثیر معناداری بر ذخیره تخمدان ندارد (۱۹). همچنین، بوست و همکاران (۲۰۱۳) اثر تجویز متوتروکسات تک دوز برای درمان حاملگی خارج رحمی پس از لقاح آزمایشگاهی (IVF) را بر

¹ Antral Follicle Count

ذخیره تخمدان بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که این درمان، ذخیره تخمدان، پاسخ تخمدان به تحریک و موفقیت چرخه‌های بعدی لقاح آزمایشگاهی را به خطر نمی‌اندازد (۲۰). نتایج مشابهی در یک مطالعه کوهورت بزرگ توسط هیل و همکاران (۲۰۱۴) گزارش شد (۲۱). آنان نشان دادند که تعداد دوزهای تجویز شده متوتروکسات با تغییر در سطح هورمون محرک فولیکول (FSH)، تعداد فولیکول‌های آنترال (AFC) و تعداد اووسیت‌های بازایی شده ارتباط معناداری ندارد.

از سوی دیگر، ویترو و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که درمان با متوتروکسات در بیماران تحت درمان ناباروری به روش لقاح آزمایشگاهی (IVF)، هیچ تأثیر معناداری بر سطح هورمون محرک فولیکول (FSH)، ویژگی‌های تحریک تخمدان یا تعداد اووسیت‌های بازایی شده، پیش و پس از درمان حاملگی خارج رحمی، نداشت (۲۲). همچنین، در مطالعه‌ای دیگر بر روی زنانی که تحت لقاح آزمایشگاهی همراه با تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی (ICSI) قرار گرفته بودند، هیچ تفاوت معناداری در سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH)، پارامترهای تحریک تخمدان، تعداد اووسیت‌های بازایی شده یا تعداد جنین‌های حاصل، قبل و بعد از تجویز متوتروکسات مشاهده نشد (۲۳).

در مطالعه‌ای بر روی زنان تحت درمان با لقاح آزمایشگاهی نیز میزان بارداری پس از تجویز متوتروکسات ۳۶/۴٪ گزارش شد که با میزان مورد انتظار در این بیماران قابل مقایسه بود. علاوه بر این، هیچ تغییری در ویژگی‌های آندومتر یا فولیکول‌ها در چرخه‌های لقاح آزمایشگاهی پس از درمان با متوتروکسات برای حاملگی خارج رحمی مشاهده نشد (۲۴). همچنین، در مطالعه دیگری که بر روی بیمارانی انجام شد که در پی یک چرخه لقاح آزمایشگاهی دچار حاملگی خارج رحمی شده و با متوتروکسات درمان شده بودند، هیچ اثر نامطلوبی بر ذخیره تخمدان یا پاسخ تخمدان به تحریک مشاهده نشد (۲۰).

با این حال، لاگ و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه خود نتایج متفاوتی گزارش کردند. آنان بیان کردند که

درمان با متوتروکسات، به صورت تک‌دوز یا چنددوز، در صورت همراهی با سالپنژکتومی، موجب کاهش شاخص‌های ذخیره تخمدان، از جمله سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) و تعداد فولیکول‌ها می‌شود (۲۵).

همچنین، یی و همکاران (۲۰۱۵) در یک مطالعه گذشته‌نگر، اثر سالپنژکتومی بر ذخیره تخمدان را در ۱۹۸ بیمار که پیش از درمان ناباروری به روش لقاح آزمایشگاهی (IVF) تحت سالپنژکتومی یک‌طرفه یا دوطرفه قرار گرفته بودند، بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که سالپنژکتومی می‌تواند اثر منفی بر ذخیره تخمدان داشته باشد (۲۶). بنابراین، به نظر می‌رسد هم‌زمانی دو مداخله درمانی، یعنی درمان با متوتروکسات و سالپنژکتومی، ممکن است تأثیر بیشتری بر کاهش ذخیره تخمدان نسبت به هر یک از این مداخلات به تنهایی داشته باشد.

اگرچه در مطالعه‌ای دیگر، در دوره اولیه پس از درمان، کاهش معنادار سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) تنها در بیماران تحت سالپنژکتومی و سالپنژکتومی پس از درمان با متوتروکسات تک‌دوز مشاهده شد، این کاهش در ارزیابی ۳ ماه پس از درمان دیگر وجود نداشت. این یافته می‌تواند بیانگر آن باشد که تغییرات جریان خون تخمدان، در پی سالپنژکتومی، اثری موقتی و برگشت‌پذیر بر عملکرد سلول‌های زایا دارد (۲۷).

سالپنژکتومی به عنوان یکی از عوامل بالقوه مؤثر بر کاهش ذخیره تخمدان مطرح شده است که احتمالاً ناشی از کاهش خون‌رسانی تخمدان از طریق شاخه صعودی شریان رحمی در مزوسالپنکس است (۲۸). با این حال، در مطالعه حاضر نشان داده شد که درمان با متوتروکسات تک‌دوز و سالپنژکتومی، بر اساس سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) به عنوان یکی از معتبرترین شاخص‌های ارزیابی ذخیره تخمدان، تفاوت معناداری از نظر تأثیر بر ذخیره تخمدان ندارند.

از سوی دیگر، لین و همکاران (۲۰۱۳) نیز گزارش کردند که سالپنژکتومی تأثیر معناداری بر ذخیره تخمدان ندارد (۲۹). همچنین، آلموگ و همکاران (۲۰۱۱) بیان کردند که سالپنژکتومی بر پاسخ تخمدان

حاملگی خارج رحمی، از نظر تأثیر بر ذخیره تخمدان تفاوت معناداری با یکدیگر ندارند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پرسنل بیمارستان شریعتی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق IR.TUMS.SHARIATI.REC.1401.013 و شماره ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20240514061800N4 انجام شد.

حمایت مالی

هیچ گونه حمایت مالی از این مطالعه نشده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در تأیید، گردآوری داده‌ها و نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند.

به تحریک کنترل شده تخمدان در چرخه‌های درمان ناباروری به روش لقاح آزمایشگاهی (IVF) تأثیری ندارد (۳۰).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که درمان حاملگی خارج رحمی با متوتروکسات تک‌دوز، در بیمارانی که به دقت انتخاب شده‌اند، روشی ایمن و مؤثر است و می‌تواند برای بیمارانی که تمایلی به انجام جراحی ندارند، گزینه درمانی مناسبی باشد. همچنین، از نظر حفظ ذخیره تخمدان و پیامدهای باروری آینده، این روش تفاوت معناداری با سالپینژکتومی ندارد.

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر آن بود که امکان بررسی تأثیر رژیم‌های چنددوزی متوتروکسات بر ذخیره تخمدان و پیامدهای باروری، در مقایسه با سالپینژکتومی، وجود نداشت؛ زیرا به منظور افزایش همگنی نمونه‌ها و کاهش عوامل مداخله‌گر، بیمارانی که با رژیم چنددوزی متوتروکسات درمان شده بودند، از مطالعه خارج شدند.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، درمان سیستمیک با متوتروکسات تک‌دوز و سالپینژکتومی یک‌طرفه به روش لاپاراسکوپی، به عنوان دو روش رایج و ایمن برای درمان

منابع

- Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management. American family physician 2020; 101(10):599-606.
- Obeagu EI, Faduma MH, Uzoma G. Ectopic Pregnancy: A Review. Int J Curr Res Chem Pharm Sci 2023; 10(4):40-4.
- Al Naimi A, Moore P, Brüggmann D, Krysa L, Louwen F, Bahlmann F. Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. Reproductive biology and endocrinology 2021; 19(1):79.
- Miraj S, Forood AM, Azimi S, Panahinia P, Ebadi E, Moradpanah S, et al. The cardiovascular burden of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) therapy: mechanisms, risks, and interventions. Cardiovascular Toxicology 2025; 25(9):1411-28.
- Di Gennaro D, Damiani GR, Muzzupapa G, Stomati M, Cicinelli R, Gaetani M, et al. Ectopic pregnancy: an overview. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology 2022; 49(12).
- Rajaei E, Shahbazian N, Rezaeeyan H, Mohammadi AK, Hesam S, Zayeri ZD. The effect of lupus disease on the pregnant women and embryos: a retrospective study from 2010 to 2014. Clinical rheumatology 2019; 38(11):3211-5.
- Hafizi L, Parsai N, Abolhasani Y, Zeinadini S, Shahryarpanah Z, Sameipour F, et al. Laparoscopic management of endometriosis; new techniques and clinical outcomes. Immunopathologia Persa 2026; 12(2):e44037-.
- Boza B, Akşar M, Tolunay HE, Api M. The effect of administration of methotrexate for ectopic pregnancy on ovarian reserve. Eastern Journal of Medicine 2023; 28(2):296-300.
- Salem Ahim S, Kazemi M, Boroomand-Saboore M, Zamanpour Z, Rahbarinezhad H, Mahmoodvand T, et al. Role of uterine artery Doppler sonography in prediction and management of preeclampsia: a systematic review analysis of the recent 10-year evidence. J Prev Epidemiol 2026; 11(2):e39328.

10. Zargar M, ShahAli S, Moramezi F, Shahbazian N. Effect of Single and Multiple Methotrexate Doses Treatment on Ovarian Reserve in Ectopic Pregnancy Women: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2025; 75(1):22-7.
11. Sakcak B, Tekyol KK, Adıgüzel C, Yücel O. Evaluation of Ovarian Reserves of Patients who Have Received Methotrexate Treatment Due to Ectopic Pregnancy. *Haydarpaşa Numune Medical Journal* 2023; 63(2):198.
12. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Statistical methods in medical research* 2016; 25(3):1057-73.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 1995; 44(3):46-8.
14. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomarker insights* 2008; 3:BMI-S537.
15. Svirsky R, Rozovsky U, Vaknin Z, Pansky M, Schneider D, Halperin R. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2009; 27(1):85-7.
16. Azimi SA, Siyasari A, Nasrabad SA, Saboori A, Biglarifar R, Shamsghahfarokhi S, et al. Socioeconomic disparities in uterine cervical cancer burden; an ecological assessment of global incidence and mortality patterns by human development index in 2022. *Immunopathologia Persa* 2025; 12(1):e43960-.
17. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertility and sterility* 2012; 97(1):134-40.
18. Lantinga GM, Simons AH, Kamps WA, Postma A. Imminent ovarian failure in childhood cancer survivors. *European Journal of Cancer* 2006; 42(10):1415-20.
19. Uyar I, Yucel OU, Gezer C, Gulhan I, Karis B, Hanhan HM, et al. Effect of single-dose methotrexate on ovarian reserve in women with ectopic pregnancy. *Fertility and sterility* 2013; 100(5):1310-3.
20. Boots CE, Gustofson RL, Feinberg EC. Does methotrexate administration for ectopic pregnancy after in vitro fertilization impact ovarian reserve or ovarian responsiveness?. *Fertility and sterility* 2013; 100(6):1590-3.
21. Hill MJ, Cooper JC, Levy G, Alford C, Richter KS, DeCherney AH, et al. Ovarian reserve and subsequent assisted reproduction outcomes after methotrexate therapy for ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location. *Fertility and sterility* 2014; 101(2):413-9.
22. Orvieto R, Kruchkovich J, Zohav E, Rabinson J, Anteby EY, Meltzer S. Does methotrexate treatment for ectopic pregnancy influence the patient's performance during a subsequent in vitro fertilization/embryo transfer cycle?. *Fertility and sterility* 2007; 88(6):1685-6.
23. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertility and sterility* 2008; 90(5):1579-82.
24. Provansal M, Agostini A, Lacroix O, Gerbeau S, Grillo JM, Gamberre M. Ultrasound monitoring in patients undergoing in-vitro fertilization after methotrexate treatment for ectopic pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 34(6):715-9.
25. Ulug P, Oner G. Evaluation of the effects of single or multiple dose methotrexate administration, salpingectomy on ovarian reserve of rat with the measurement of anti-Müllerian hormone (AMH) levels and histological analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 181:205-9.
26. Ye XP, Yang YZ, Sun XX. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *American journal of obstetrics and gynecology* 2015; 212(1):53-e1.
27. Sahin C, Taylan E, Akdemir A, Ozgurel B, Taskiran D, Ergenoglu AM. The impact of salpingectomy and single-dose systemic methotrexate treatments on ovarian reserve in ectopic pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016; 205:150-2.
28. Sezik M, Ozkaya O, Demir F, Sezik HT, Kaya H. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2007; 33(6):863-9.
29. Lin YJ, Ou YC, Huang FJ, Lin PY, Kung FT, Lan KC. Ovarian response to gonadotropins in patients with tubal factor infertility: salpingectomy versus nonsalpingectomy. *Journal of minimally invasive gynecology* 2013; 20(5):637-41.
30. Almog B, Wagman I, Bibi G, Raz Y, Azem F, Groutz A, et al. Effects of salpingectomy on ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a reappraisal. *Fertility and sterility* 2011; 95(8):2474-6.

Investigation and Comparison of Anti-Mullerian Hormone in Patients with Tubular Ectopic Pregnancy Treated with Methotrexate and Laparoscopy: A Randomized Clinical Trials Study

Marzieh Aghahosseini¹, Samaneh Ebrahiminezhad^{2*}, Ashraf Aleyassin¹, Atoosa Etezadi³, Sahar Bagheri², Marziyeh Asadpour², Ayda Najafian⁴

1. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Resident, Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Health Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
4. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: Jan 24, 2025 Accepted: Apr 27, 2026

Introduction: Ectopic pregnancy (EP) is one of the main causes of maternal mortality and morbidity in early pregnancy and affects 1-2% of all pregnant women. Common treatments include pharmacological treatment with methotrexate and surgery. Anti-Mullerian Hormone (AMH) is considered as one of the reliable predictor of ovarian reserve. The present study was conducted with aim to compare the effects of laparoscopic salpingectomy and methotrexate treatment on AMH levels in patients with tubular ectopic pregnancy.

Methods: This randomized clinical trial study was conducted in 2024 on 50 patients with tubular ectopic pregnancy who met the inclusion criteria at Shariati Hospital, Tehran. Patients were assigned to two groups of 25, including the laparoscopic salpingectomy group and the single-dose methotrexate treatment group (1 mg/kg). AMH levels were measured before the intervention and 3 to 6 months after the treatment, and the initial and secondary values and the rate of its changes between the two groups were compared. Data analysis was performed using SPSS statistical software (version 22) and independent t-test. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The two groups did not differ significantly in terms of changes in AMH levels ($p = 0.94$), although the decrease was slightly greater in the methotrexate group. Also, there was a significant inverse correlation between age and primary and secondary AMH levels in the two groups, and this correlation was stronger in the methotrexate group ($p = 0.0001$). However, no significant relationship was found between age and changes in AMH levels ($p \geq 0.05$).

Conclusion: As the result of the present study showed, treatment with single-dose methotrexate and laparoscopic unilateral salpingectomy as two common and safe treatment options for EP have no significant difference in terms of effect on ovarian reserve.

Keywords: Ectopic Pregnancy, Methotrexate, Ovarian Reserve, Salpingectomy

Please cite this article as:

Aghahosseini M, Ebrahiminezhad S, Aleyassin A, Etezadi A, Bagheri S, Asadpour M, et al. Investigation and Comparison of Anti-Mullerian Hormone in Patients with Tubular Ectopic Pregnancy Treated with Methotrexate and Laparoscopy: A Randomized Clinical Trials Study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(2):1-11. DOI: 10.22038/ijogi.2026.83733.6248