

## Transvaginal Ultrasound Compared with Serum $\beta$ -hCG Level for Diagnosis of Ectopic Pregnancy in Symptomatic Patients

Fatemeh Ghatreh Samani<sup>1</sup>, Ali Nourian<sup>2\*</sup>, Laya Farzadi<sup>3</sup>

1. Associate Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Assistant in Radiology, Department of Radiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 1 Sep 2017, Accepted: 13 Dec 2017

### Abstract

**Background:** Ultrasonography (US) is the most important imaging modality in detecting both intrauterine and ectopic pregnancies. This study aimed to compare serum  $\beta$ -hCG level with Transvaginal Ultrasound in symptomatic patients with ectopic pregnancy.

**Materials and Methods:** A total of 210 patients with definite diagnosis of ectopic pregnancy were enrolled prospectively. All patients underwent transvaginal US by an experienced radiologist who was blind to the final status of the patient. Serum levels of  $\beta$ -hCG and the time gap between US examination and last menstrual period (LMP) were compared between patients with positive and negative US findings.

**Results:** US were positive in 194 patients (92.4%) and negative in the remaining 16 patients (7.6%). The two groups were similar in terms of age (median, 31 years vs. 30.5 years, respectively;  $p=0.57$ ). Both the median time gap between US and LMP (median, 43 days vs. 34 days,  $p=0.03$ ) and serum level of  $\beta$ -hCG (median, 1027 mIU/ml vs. 172.5 mIU/ml,  $p<0.001$ ) were significantly higher in patients with positive US findings. Both differences were independent of each other in multivariate analysis. The best discriminative zone was set at a serum  $\beta$ -hCG level of 326 mIU/ml with a sensitivity and specificity of 86.6% and 87.5%, respectively.

**Conclusion:** According to our findings, both the median serum level of  $\beta$ -hCG and time gap between US and LMP in patients with missed diagnosis of ectopic pregnancy were significantly lower in comparison with correct diagnosis and proposed discriminative zone for serum level of  $\beta$ -hCG in our study is different from the previous studies though further studies are recommended especially in symptomatic patients with suspected ectopic pregnancy.

**Keywords:** Ectopic pregnancy, hCG discriminatory zone, Human chorionic gonadotropin, Transvaginal ultrasound

\*Corresponding Author:

Address: Department of Radiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Email: ali\_nourian2002@yahoo.com

## مقایسه نتایج سونوگرافی ترانس واژینال با سطح سرمی BHCG در تشخیص حاملگی نابجا در بیماران علامت دار

فاطمه قطره سامانی<sup>۱</sup>، علی نوریان<sup>۲\*</sup>، لیا فرزادی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. دستیار رادیولوژی، گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۱۰، تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۲۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** سونوگرافی مهم‌ترین روش تصویربرداری در تشخیص هر دو حاملگی داخل رحمی و اکتوپیک است. هدف از این مطالعه، مقایسه نتایج سونوگرافی ترانس واژینال با سطح سرمی BHCG در تشخیص حاملگی نابجا در بیماران علامت‌دار می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در مجموع، ۲۱۰ بیمار با تشخیص قطعی حاملگی اکتوپیک به طور آینده‌نگر وارد مطالعه شدند. تمامی بیماران توسط یک رادیولوژیست متبحر که از نتیجه نهایی بیمار بی‌خبر بود، به وسیله سونوگرافی ترانس واژینال بررسی شدند. سطوح سرمی  $\beta$ -hCG و فاصله زمانی بین سونوگرافی و آخرین قاعدگی بین بیماران با نتایج مثبت و منفی سونوگرافی مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** سونوگرافی در ۱۹۴ بیمار (۹۲/۴ درصد) نتیجه مثبت و در بقیه ۱۶ بیمار (۷/۶ درصد) نتیجه منفی به همراه داشت. دو گروه از نظر سن همسان بودند (میانگین: به ترتیب ۳۱ در برابر ۳۰/۵ سال؛  $p=۰/۵۷$ ). میانگین هر دو متغیر فاصله زمانی بین سونوگرافی و LMP (میانگین: ۴۳ در برابر ۳۴ روز،  $p=۰/۰۳$ ) و سطح سرمی  $\beta$ -hCG (میانگین: ۱۰۲۷ mIU/ml در برابر ۱۷۲/۵ mIU/ml،  $p<۰/۰۰۱$ ) به طور معنی‌داری در بیماران با نتایج مثبت سونوگرافی بیشتر بودند. هر دو متغیر سطح سرمی  $\beta$ -hCG و فاصله زمانی بین سونوگرافی و LMP در آنالیز چندمتغیری از یکدیگر مستقل بودند. بهترین ناحیه تمایزی سطح سرمی  $\beta$ -hCG با حساسیت ۸۶/۶ درصد و ویژگی ۸۷/۵ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های ما، میانگین سطح سرمی  $\beta$ -hCG و فاصله زمانی از LMP در بیمارانی که در آن‌ها سونوگرافی به اشتباه حاملگی اکتوپیک را تشخیص نداده بود، به طور معنی‌داری کمتر از مواردی بود که در آن‌ها تشخیص صحیح صورت گرفته بود و ناحیه تمایزی سطح سرمی  $\beta$ -hCG پیشنهادی در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات قبلی متفاوت بود؛ از این رو، مطالعات بیشتر در این زمینه به ویژه در بیماران علامت‌دار مشکوک به حاملگی خارج رحمی لازم به نظر می‌رسد.

**واژگان کلیدی:** حاملگی اکتوپیک، گنادوتروپین جفتی انسانی، سونوگرافی ترانس واژینال، ناحیه تمایز hCG

نویسنده مسئول: ایران، تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه رادیولوژی

Email: ali\_nourian2002@yahoo.com

## مقدمه

حاملگی نابجا یا خارج از رحمی ( Ectopic Pregnancy) به مواردی اطلاق می‌گردد که نطفه در محیطی غیر از داخل رحم جایگزین می‌شود (۱). علائم کلاسیک EP شامل درد شکم، آمنوره و خونریزی واژینال است (۲). این علائم در EP های پاره شده و پاره نشده دیده می‌شود. درد شکم به عنوان علامت EP در ۹۹ درصد، آمنوره در ۷۴ درصد و خونریزی واژینال در ۵۶ درصد موارد گزارش شده است (۳). عدم توانایی در تشخیص EP قبل از پاره شدن سبب محدودیت گزینه های درمانی و افزایش موربیدیتی و مورتالیتی مادر می‌شود (۴). EP یکی از علل مهم ایجاد عوارض و حتی مرگ و میر در مادران می‌باشد. بروز کلی حاملگی خارج رحمی از نیمه قرن ۲۰ افزایش یافته، به طوری که بر اساس آخرین گزارش مرکز کنترل بیماری ها در اوایل دهه، ۱۹۹۰ حدوداً ۲۰ در ۱۰۰۰ می‌باشد (۵). در آمریکا، بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۰۷، حدود ۸۷۶ مرگ به علت حاملگی خارج رحمی گزارش شده است. نسبت مورتالیتی مادران بر هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده از ۱/۱۵ در سال ۱۹۸۰ به ۰/۵ در سال ۲۰۰۷ کاهش یافته است. نسبت مورتالیتی در زنان سیاه پوست ۶/۸ برابر بیشتر از زنان سفید پوست و در زنان بالای ۳۵ سال، ۳/۵ برابر بیشتر است (۶). در ضمن سطح  $\beta$ -hCG در اکثر موارد EP و حاملگی‌های داخل رحمی ضعیف و غیر قابل زنده ماندن، با سرعت کمتری افزایش می‌یابد (۷). طبق مطالعات به عمل آمده، سونوگرافی لگن ابزاری مفید جهت بررسی حاملگی نابجاست، ولی وقتی سطح  $\beta$ -hCG سرم پایین است (زیر ۱۰۰۰ mIU/mL)، تشخیص سونوگرافیک حاملگی طبیعی داخل رحمی بسیار دشوار است. بسیاری از مراکز در این محدوده سونوگرافی انجام نمی‌دهند (۷). نتایج مطالعات مختلف در این زمینه متغیر بوده و چندان همراستا نمی‌باشند. سطح آستانه  $\beta$ -hCG سرمی مورد استفاده برای تشخیص حاملگی خارج رحمی در بسیاری از مراکز بالینی ۱۵۰۰ mIU/mL می‌باشد که

ماحصل مطالعه بانهارت و همکاران (۱۹۹۹) بر روی زنان باردار بدون علامت (بدون خونریزی واژینال-درد شکم) می‌باشد (۸-۱۶) که به نظر نمی‌رسد تعمیم نتایج آن مطالعه به زنان باردار علامت‌دار که به اورژانس بیمارستان جهت سونوگرافی مراجعه می‌کنند، مناسب باشد. در ضمن با توجه به پیشرفت دستگاه های سونوگرافی در این مدت و به چالش کشیده شدن سطح آستانه  $\beta$ -hCG در این مطالعه قصد داریم تا به مقایسه نتایج سونوگرافی ترانس واژینال با سطح سرمی BHCG در تشخیص حاملگی نابجا بپردازیم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی که طی مدت ۱۵ ماه در بیمارستان الزهرا تبریز انجام گرفت، زنان با شکایت اصلی درد قسمت تحتانی شکم و یا خونریزی واژینال با  $\beta$ -hCG مثبت سرم، طی ۲۴ ساعت تحت سونوگرافی واژینال با دستگاه سونوگرافی (Medison prestige v20) قرار گرفته و وجود یا عدم وجود حاملگی نابجا بر اساس معیارهای مورد قبول (۱۹-۱۳) گزارش گردید. در تمامی بیماران، سطح سرمی  $\beta$ -hCG با روش الایزا و با دستگاه Elisa reader model statfax 2100 در آزمایشگاه بیمارستان الزهرا اندازه گیری گردید. استاندارد تشخیصی قطعی در این زمینه نتیجه عمل جراحی و جواب پاتولوژی بود. در نهایت با در نظر گرفتن معیارهای خروج از مطالعه، ۲۱۰ بیمار با تشخیص قطعی حاملگی نابجا مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج سونوگرافی ترانس واژینال در تشخیص حاملگی خارج رحمی با سطح سرمی  $\beta$ -hCG در دو گروه با تشخیص صحیح و نادرست سونوگرافی ترانس واژینال مقایسه گردید. معیار های ورود به مطالعه شامل زنان باردار با شکایت درد قسمت تحتانی شکم و یا خونریزی واژینال بود. عدم تمایل بیمار به شرکت در مطالعه، عدم امکان انجام سونوگرافی واژینال در فاصله زمانی ۲۴ ساعته از پذیرش (اندازه گیری سطح سرمی  $\beta$ -hCG)، بیمارانی که اخیراً زایمان کرده یا کورتاژ شده بودند، عدم

امکان پیگیری و تایید یا رد قطعی حاملگی خارج رحمی، تشخیص حاملگی دوقلویی یا چندقلویی در طول مطالعه جزو معیارهای خروج از مطالعه قرار گرفت. نمونه گیری به صورت پیاپی و در مقطع زمانی مورد نظر صورت پذیرفت.

براساس نتایج مطالعه پیشین (۱۷)، درصد شیوع متوسط EP در بیماران علامت‌دار (P) حدود ۵۴ درصد در نظر گرفته شد. با در نظر گرفتن  $Z=1/96$  با استفاده از فرمول زیر حجم نمونه ۲۰۲ تعیین شد که در نهایت مطالعه بر روی ۲۱۰ بیمار به پایان رسید.

$$N = \frac{z^2 \times p \times (1-p)}{D^2}$$

با توجه به بی ضرر بودن اقدامات تشخیصی در زمان بارداری، مورد خاص اخلاقی وجود نداشت.

با این وجود از بیماران جهت شرکت در مطالعه رضایت نامه کتبی آگاهانه اخذ گردید و اطلاعات افراد شرکت کننده محرمانه باقی ماند. تحلیل آماری اطلاعات به دست آمده به صورت میانه همراه با IQR و فراوانی (درصد) بیان شده است.

برنامه آماری به کار رفته SPSS<sup>TM</sup> نسخه ۱۶ است. آزمون مان ویتنی یو جهت مقایسه متغیرهای کمی

استفاده شد. داده های کیفی بین دو گروه با استفاده از آزمون کای مربع یا دقیق فیشر مقایسه شدند. منحنی ROC جهت تعیین نقطه برش مناسب رسم شد. همبستگی بین متغیرها با محاسبه ضریب اسپیرمن (rho) بررسی گردید.

جهت مدل چندمتغیره از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده شد.  $p < 0/05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

در سونوگرافی ترانس واژینال به عمل آمده بر روی ۲۱۰ مورد زنان باردار با حاملگی نابجای تایید شده توسط جراحی و پاتولوژی، ۱۹۴ مورد (۹۲/۴ درصد) توسط سونوگرافی ترانس واژینال تشخیص داده شده و در ۱۶ مورد (۷/۶ درصد) تشخیص داده نشد. اطلاعات مربوط به سن، تعداد فرزندان، سابقه سقط قبلی، سابقه EP قبلی، روش های کمک بارداری، روش های پیشگیری از بارداری و سابقه جراحی قبلی به تفصیل در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی حاملگی خارج رحمی تشخیص داده شده و تشخیص داده نشده بر حسب متغیرهای مورد مطالعه

p	تشخیص داده نشده (درصد)	تشخیص داده شده (درصد)	
۰/۵۷	۰ (۰)	۷ مورد (۳/۵)	کمتر از ۲۰ سال
	۱۲ مورد (۷۵)	۱۴۸ مورد (۷۶/۳)	از ۲۱ تا ۳۵
	۴ مورد (۲۵)	۳۹ مورد (۲۰/۱)	بیشتر از ۳۵
۰/۷۱	۴ مورد (۲۵)	۶۰ مورد (۳۰/۹)	بدون فرزند
	۶ مورد (۳۷/۵)	۷۳ مورد (۳۷/۶)	یک فرزند
	۶ مورد (۳۷/۵)	۴۶ مورد (۲۳/۷)	دو فرزند
	۰ (۰)	۱۳ مورد (۶/۷)	سه فرزند
	۰ (۰)	۲ مورد (۱)	چهار فرزند
۰/۱۰	۱۴ مورد (۸۷/۵)	۱۳۳ مورد (۶۸/۶)	بدون سابقه سقط
	۲ مورد (۱۲/۵)	۴۵ مورد (۳۲/۲)	یک بار
	۰ (۰)	۱۱ مورد (۵/۷)	دو بار
	۰ (۰)	۴ مورد (۲/۱)	سه بار
	۰ (۰)	۱ مورد (۰/۵)	چهار بار

۰/۳۴	۱۴ مورد (۸۷/۵)	۱۸۱ مورد (۹۳/۳)	بدون EP پیشین	Ep قبلی
	۲ مورد (۱۲/۵)	۱۲ مورد (۶/۲)	یک	
۰/۴۱	۰ (۰)	۱ مورد (۰/۵)	دو	روش کمک بارداری
	۲ مورد (۱)	۱۰ مورد (۵/۲)	IUI	
۰/۱۹	۰ (۰)	۲ مورد (۱۲/۵)	IVF	روش های پیشگیری از بارداری
	۱۰ مورد (۶۲/۵)	۲۵ مورد (۶۴/۴)	عدم وجود	
	۰ (۰)	۳۰ مورد (۱۵/۵)	IUD	
	۰ (۰)	۸ مورد (۴/۱)	OCP	
	۰ (۰)	۲۴ مورد (۱۲/۴)	کاندوم	
	۰ (۰)	۶ مورد (۳/۱)	TL	
۰/۸۳	۰ (۰)	۱ مورد (۰/۵)	واژکتومی	سابقه جراحی قبلی
	۸ مورد (۵۰)	۱۰۱ مورد (۵۲/۱)	عدم وجود	
	۲ مورد (۱۲/۵ درصد)	۹ مورد (۴/۶)	سالپنژکتومی	
	۶ مورد (۳۷/۵)	۷۱ مورد (۳۶/۶)	سزارین	
	۰ (۰)	۶ مورد (۳/۱)	کورتاژ	
	۰ (۰)	۴ مورد (۲/۱)	TL	
۰/۱۰	۰ (۰)	۲ مورد (۱)	آپاندکتومی	
	۰ (۰)	۱ مورد (۰/۵)	لاپاروسکوپی	
	۰ (۰)			

حداکثر ۵) بود و میانه تعداد سقط پیشین در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده نشده با سونوگرافی صفر مورد ( $IQR=0$ )، حداقل صفر، حداکثر ۱) بود.

بر اساس نتیجه آزمون مان ویتنی یو تفاوت آماری معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/10$ ). میانه تعداد حاملگی نابجای پیشین در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده شده با سونوگرافی صفر مورد ( $IQR=0$ )، حداقل صفر، حداکثر ۲) بود.

میانه تعداد حاملگی نابجای پیشین در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده نشده با سونوگرافی صفر مورد ( $IQR=0$ )، حداقل صفر، حداکثر ۱) بود.

بر اساس نتیجه آزمون مان ویتنی یو تفاوت آماری معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/34$ ). نتایج فاصله زمانی از LMP و سطح سرمی  $\beta$ -hCG در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است.

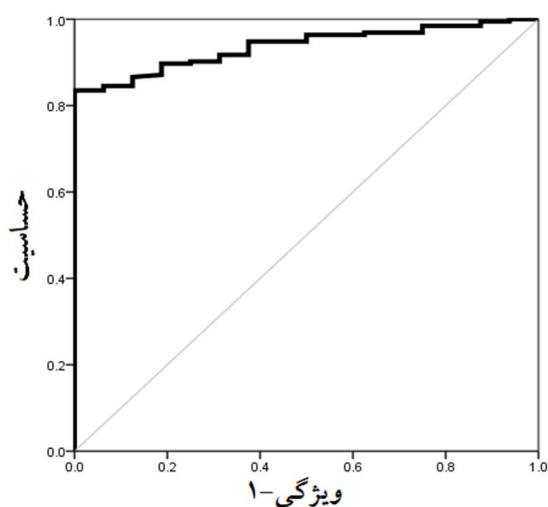
میانه سن در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده شده با سونوگرافی ۳۱ سال ( $IQR=7$ )، حداقل ۱۶، حداکثر ۴۴) و میانه سن در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده نشده با سونوگرافی ۳۰/۵ سال ( $IQR=12/75$ )، حداقل ۲۲، حداکثر ۳۹) بود.

بر اساس نتیجه آزمون مان ویتنی یو تفاوت آماری معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/57$ ). میانه تعداد فرزند در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده شده با سونوگرافی ۱ ( $IQR=2$ )، حداقل صفر، حداکثر ۴) بود و میانه تعداد فرزند در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده نشده با سونوگرافی ۱ ( $IQR=1/75$ )، حداقل صفر، حداکثر ۲) بود.

بر اساس نتیجه آزمون مان ویتنی یو تفاوت آماری معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/71$ ). میانه تعداد سقط پیشین در گروه با حاملگی نابجای تشخیص داده شده با سونوگرافی صفر مورد ( $IQR=1$ )، حداقل صفر،

جدول ۲. مقایسه فاصله زمانی از LMP و سطح سرمی  $\beta$ -HCG در EP تشخیص داده شده و داده نشده

p	تشخیص داده نشده	تشخیص داده شده	
۰/۰۳	روز ۳۴	روز ۴۳	میان
	روز ۲۲	روز ۵	حداقل
	روز ۵۰	روز ۹۰	حداکثر
	۲۰/۵	۲۰/۵	IQR
۰/۰۰۱	۱۷۲/۵	۱۰۲۷	میان
	۶۱	۶۳	حداقل
	۳۶۷	۹۶۴۵	حداکثر
	۱۶۳/۲۵	۱۷۵۰	IQR



منحنی ROC سطح سرمی  $\beta$ -hCG در تمایز دو گروه با نتیجه مثبت و منفی سونوگرافی ترانس واژینال از نظر وجود حاملگی نابجا در نمودار ۱ نشان داده شده است. براین اساس، سطح زیر منحنی  $0/94 (0/97-0/90)$  با  $95\%CI$   $p < 0/001$  محاسبه شد. بهترین نقطه برش در این زمینه  $326$  میلی واحد در میلی لیتر با حساسیت  $86/6$  درصد و ویژگی  $87/5$  درصد تعیین گردید.

نمودار ۱. منحنی ROC سطح سرمی  $\beta$ -HCG در تمایز دو گروه با نتیجه مثبت و منفی سونوگرافی ترانس واژینال از نظر وجود حاملگی نابجا

یافته های سونوگرافی در جدول ۳ بیان شده است.

جدول ۳. یافته های سونوگرافیک در EP های تشخیص داده شده

یافته های سونوگرافیک		
۱۰ میلی متر	میان	ضخامت اندومتر
۵ میلی متر	حداقل	
۲۳ میلی متر	حداکثر	
۵	IQR	
۳۹ میلی متر	میان	قطر حاصل بارداری
۱۱ میلی متر	حداقل	
۷۸ میلی متر	حداکثر	
۱۹	IQR	
۱۲ سی سی	میان	حجم حاصل بارداری
۰/۵ سی سی	حداقل	
۲۴۴ سی سی	حداکثر	

۳۱	IQR	
۱۷۴ مورد (۸۹/۷ درصد)	توده آدنکسال	نمای سونوگرافیک EP
۲۰ مورد (۱۰/۳۰ درصد)	جنین باضربان قلب	
۱۱۴ مورد (۵۸/۸ درصد)	آدنکس راست	سمت EP
۸۰ مورد (۴۱/۲ درصد)	آدنکس چپ	
۲۵ مورد (۱۲/۹ درصد)	عدم وجود	مایع آزاد
۸۶ مورد (۴۴/۳ درصد)	جزیی	
۲۶ مورد (۱۳/۴ درصد)	متوسط	
۵۷ مورد (۲۹/۴ درصد)	فراوان	

سونوگرافی احتمالاً مهم‌ترین ابزار تصویربرداری در تشخیص حاملگی اکتوپیک است. مشاهده یک ساک داخل رحمی با یا بدون فعالیت قلبی جنین جهت رد حاملگی اکتوپیک کفایت می‌کند. با استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال می‌توان حاملگی داخل رحمی را از روز ۲۴ پس از لقاح یا ۳۸ روز پس از LMP مشاهده نمود (۲۰).

در حاملگی طبیعی سطح  $\beta$ -hCG هر ۴۸ تا ۷۲ ساعت تا زمان رسیدن به ۱۰ تا ۲۰ هزار میلی واحد در میلی لیتر دو برابر می‌شود (۲۱). در حاملگی اکتوپیک این افزایش معمولاً کمتر است. به عبارت دیگر متوسط سطح سرمی  $\beta$ -hCG در حاملگی‌های طبیعی بیشتر از حاملگی اکتوپیک می‌باشد.

در یکی از اولین مطالعات صورت گرفته در این زمینه، نایرگ و همکاران در بررسی ۸۴ زن با مشکلات اوایل حاملگی با کمک سونوگرافی ترانس واژینال ۳ مورد از ۹ مورد حاملگی نابجا با سطح سرمی  $\beta$ -hCG کمتر از ۱۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر را گزارش نمودند (۱۰).

در مطالعه کاکسیاتور و همکاران، ۲۰۰ بیمار با سطح  $\beta$ -hCG سرم کمتر از ۱۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر را تحت سونوگرافی ترانس واژینال قرار دادند. بر اساس نتایج این مطالعه ۲۱ مورد از ۲۳ مورد حاملگی نابجا با این روش تشخیص داده شدند (۱۱).

در مطالعه فلیشر و همکاران ۵۰ بیمار با تشخیص قطعی حاملگی نابجا تحت سونوگرافی واژینال قرار گرفتند. در

بر اساس نتیجه آزمون اسپیرمن همبستگی معنی دار آماری بین دو متغیر سطح سرمی  $\beta$ -HCG و فاصله زمانی از LMP وجود نداشت ( $p=0/93$ ,  $\rho=0/01$ ).

بر اساس نتایج مدل رگرسیون لجستکی هر دو متغیر سرمی  $\beta$ -HCG ( $OR=0/01$ ,  $p<0/001$ ) و فاصله زمانی از LMP ( $OR=1/06$ ,  $p=0/02$ ) به طور مستقل و معنی دار با تشخیص نادرست توسط سونوگرافی ترانس واژینال مرتبط بودند.

## بحث

در مطالعه فعلی، دقت سونوگرافی در تشخیص EP مورد بررسی قرار گرفت که نسبت به گذشته افزایش یافته است و نقطه برش مناسب سطح سرمی  $\beta$ -hCG در تشخیص احتمالی حاملگی اکتوپیک توسط سونوگرافی ترانس واژینال در این مطالعه پیشنهاد گردید.

میان سطح سرمی  $\beta$ -hCG و فاصله زمانی از LMP در بیمارانی که در آن‌ها سونوگرافی به اشتباه حاملگی اکتوپیک را تشخیص نداده بود، به طور معنی داری کمتر از مواردی بود که در آن‌ها تشخیص صحیح صورت گرفته بود. از سوی دیگر این دو متغیر ارتباط معنی داری با یکدیگر نداشته و هر یک به طور مستقل در این زمینه نقش داشتند. در بررسی بهترین نقطه برش سطح سرمی  $\beta$ -hCG میزان ۳۲۶ میلی واحد در میلی لیتر با حساسیت ۸۶/۶ درصد و ویژگی ۸۷/۵ درصد محاسبه شد.

اندازه گیری  $\beta$ -hCG سرم در ۱۱ مورد، در ۶ مورد سطح آن کمتر از ۱۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر بود (۱۲).

با این وجود، کادار و همکاران همراستا با یافته های مطالعه ما نشان دادند که مشاهده ساک حاملگی در سونوگرافی با افزایش سن بارداری و نیز سطح سرمی  $\beta$ -hCG افزایش می یابد.

بر اساس نتایج این مطالعه، در صورت استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال در سطوح  $\beta$ -hCG بالاتر از ۱۵۰۰ تا ۱۸۰۰ میلی واحد در میلی لیتر در حاملگی تک قلو و بالاتر از ۲۳۰۰ میلی واحد در میلی لیتر بایستی ساک حاملگی داخل رحم مشاهده شود. در غیراین صورت حاملگی اکتوییک یا سقط اخیر مطرح می گردد (۱۹)

در یک مطالعه دیگر توسط دارت و همکاران نشان داده شد که سونوگرافی ترانس واژینال در این موارد با سطح  $\beta$ -hCG سرم کمتر از ۱۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر می تواند در تشخیص حاملگی اکتوییک کمک کننده باشد.

در این مطالعه، گذشته نگر ۱۱۱ بیمار با شکایت اصلی درد قسمت تحتانی شکم یا خونریزی و  $\beta$ -hCG سرم مثبت ولی با سطح کمتر از ۱۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر تحت سونوگرافی ترانس واژینال طی ۲۴ ساعت از اندازه گیری  $\beta$ -hCG سرم قرار گرفته بودند. در نهایت نشان داده شد که حدود یک سوم بیماران دارای حاملگی نابجا به وسیله سونوگرافی ترانس واژینال تشخیص داده شدند. ۵ بیمار دچار حاملگی نابجا که با این روش تشخیص داده شدند دارای سطح  $\beta$ -hCG سرم کمتر از ۵۰۰ میلی واحد در میلی لیتر بودند (۹).

همان گونه که ملاحظه می گردد یافته های مطالعات مذکور از نظر سطح مقطع مناسب  $\beta$ -hCG سرم جهت کارایی سونوگرافی ترانس واژینال در تشخیص حاملگی اکتوییک با نتیجه حاصل از مطالعه ما در تناقض است.

به عبارت دیگر، دقت تشخیصی سونوگرافی ترانس واژینال در مطالعه ما در مقادیر بسیار پایین تر  $\beta$ -hCG سرم،

بالاتر از گزارشات فوق بوده است. در توجیه این تناقض فاحش بایستی به مهم ترین تفاوت بین مطالعه فعلی و بررسی های اشاره شده تاکید نمود و آن زمان انجام مطالعات است.

در مطالعه کریک و همکاران نشان داده شد که در بیماران مراجعه کننده به اورژانس تنها با یک بار سونوگرافی ترانس واژینال تا ۹۰ درصد از حاملگی های داخل رحمی و تا ۷۵ درصد از حاملگی های اکتوییک قابل تشخیص هستند (۱۳).

سورامپودی کی و همکاران در مطالعه ای گذشته نگر، بر روی ۳۳۷ مورد EP در هندوستان به این نتیجه رسید که تعیین یک عدد مطلق از سطح  $\beta$ -hCG جهت تشخیص EP مقدور نیست و یافته های سونوگرافیک و بالینی در کنار ارزیابی سریال سطح  $\beta$ -hCG موثرتر است (۲۰).

در مطالعه ای آینده نگر سیمسک و ای و همکاران در کشور ترکیه بر روی ۳۵ زن با حاملگی نابجا مراجعه کننده به اورژانس علاوه بر شاخص های دموگرافیک، سطح  $\beta$ -hCG، یافته های پاتولوژی، سونوگرافی ترانس واژینال و پروتکل درمان مورد مطالعه قرار گرفت نتایج حاصله دلالت بر این داشت که سطح  $\beta$ -hCG به تنهایی در تشخیص EP پاره شده ارزشی ندارد و هم چنان تشخیص نهایی با جراحی و سونوگرافی ترانس واژینال می باشد (۲۱).

در مطالعه هیتز مورای و همکاران پیشرفت در تکنولوژی دستگاه های سونوگرافی و روش های اندازه گیری سطح  $\beta$ -hCG سبب پیچیده تر شدن پروسه workup تشخیصی در بیماران مشکوک به EP شده است چرا که گزینه های درمانی کمتر تهاجمی در حال پیشرفت است (۱۴).

در مطالعه کونولی و همکاران با بررسی زنان حامله سه ماه اول علامت دار (درد شکم و خونریزی واژینال) توسط سونوگرافی ترانس واژینال و اندازه گیری  $\beta$ -hCG به این نتیجه رسیدند که با بهبود تکنولوژی سونوگرافی، تشخیص حاملگی نرمال داخل رحمی با  $\beta$ -hCG پایین تری مقدور



بوده است و نتایج ما تاییدکننده وجود تفاوت ها در این زمینه می باشد.

در انتها بایستی متذکر شد که حجم نمونه اندک در گروه دارای نتایج سونوگرافی غیرتشخیصی محدودیتی عمده در مطالعه فعلی بوده است که می تواند علی رغم دست یافتن به حساسیت و ویژگی قابل قبول، قدرت مطالعه کنونی را در زمینه تعیین نقطه برش مناسب  $\beta$ -hCG به طور نامطلوب تحت تاثیر قرار دهد.

بنابراین، جهت رسیدن به نتایج قطعی در این زمینه انجام مطالعات بعدی با حجم نمونه بالاتر توصیه می گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از کلیه پرسنل در بخش مرکز آموزشی-درمانی الزهرا تبریز تقدیر و تشکر به عمل می آورند. هم چنین، مطالعه مذکور با کد ۹۳/۳-۶/۷ به تایید کمیته اخلاق رسیده است.

### منابع

1. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* (London, England). 2005;366(9485):583-91.
2. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(1):50-4.
3. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 1996;65(6):1093-9.
4. Alsuleiman S, Grimes E. Ectopic pregnancy: a review of 147 cases. *The Journal of reproductive medicine*. 1982; 27(2):101-6.
5. Micks T, Sue K. The occasional ectopic pregnancy. *Canadian journal of rural medicine : the official journal of the Society of Rural Physicians of Canada = Journal canadien de la medecine rurale : le journal officiel de la Societe de medecine rurale du Canada*. 2015;20(4):139-44.

است، با این وجود ناحیه تمایز بالاتر از حدی است که در رهنمودهای فعلی به کار می رود (۱۵).

در مطالعه ادهیکاری و همکاران کارایی سونوگرافی ترانس واژینال در تشخیص حاملگی اکتوپیک در ۷۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه نتیجه گیری شد که با توجه به دامنه بسیار وسیع  $\beta$ -hCG در انواع حاملگی های اکتوپیک با و بدون جنین زنده، در صورت علامت دار بودن بیمار و وجود سطوح  $\beta$ -hCG سرمی کمتر از میزان توصیه شده توسط مطالعات پیشین نبایستی سونوگرافی را منتفی دانست (۲۲).

در مطالعه وانگ و همکاران نیز نتیجه گیری شد که در نظر گرفتن نقطه برش ۳۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر به خوبی نمی تواند در زمینه تشخیص حاملگی اکتوپیک با استفاده از سونوگرافی کمک کننده باشد (۲۳).

در یک مطالعه توسط کوروار و همکاران نیز نتیجه گیری شد که بر خلاف سابق، امروزه اعتقاد بر این است که ارتباط دادن سونوگرافی با سطح سرمی  $\beta$ -hCG در تشخیص حاملگی نرمال و اکتوپیک نتایج مطلوبی به همراه نخواهد داشت (۲۴).

بری جی و همکاران با مطالعه بر روی ۲۱۵ مورد EP به این نتیجه رسیدند که بهبود روش های سونوگرافیک در تشخیص EP سبب کاهش ۶ تا ۱۳ درصد موارد منفی کاذب در لاپاراسکوپی شده است (۲۵).

بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که با پیشرفت های شگرف هم در زمینه تعیین سطح  $\beta$ -hCG سرم و هم در زمینه دقت تشخیصی دستگاه های سونوگرافی طی سالیان اخیر صورت گرفته است (۲۶، ۲۷).

یافته های مطالعات جدید با مطالعات قدیمی تر، نظیر آنچه پیش تر مورد بحث قرار گرفتند، متفاوت بوده و در حقیقت، دلیل اصلی طراحی و انجام مطالعه فعلی نیز بررسی این تفاوت ها با توجه به نبود مطالعه نوین کافی در این زمینه

6. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(4):837-43.
7. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(3):605-10.
8. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound quarterly*. 2004;20(3):105-17.
9. Dart RG, Kaplan B, Cox C. Transvaginal ultrasound in patients with low  $\beta$ -human chorionic gonadotropin values: How often is the study diagnostic? *Annals of emergency medicine*. 1997;30(2):135-40.
10. Nyberg DA, Mack LA, Laing F, Jeffrey RB. Early pregnancy complications: endovaginal sonographic findings correlated with human chorionic gonadotropin levels. *Radiology*. 1988;167(3):619-22.
11. CACCIATORE B, STENMAN UH, YLÖSTALO P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(10):904-8.
12. Fleischer A, Pennell R, McKee M, Worrell J, Keefe B, Herbert C, et al. Ectopic pregnancy: features at transvaginal sonography. *Radiology*. 1990;174(2):375-8.
13. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Human reproduction*. 2007;22(11):2824-8.
14. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(8):905-12.
15. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(1):65-70.
16. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;94(4):583-7.
17. Gary CF. *Obstetrics*. 24th ed: New York : McGraw-Hill Education/Medical; 2014. 334-9 p.
18. Polat I, Ekiz A, Acar DK, Kaya B, Ozkose B, Ozdemir C, et al. Suction curettage as first line treatment in cases with cesarean scar pregnancy: feasibility and effectiveness in early pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(7):1066-71.
19. Kadar N, Bohrer M, Kemmann E, Sheldon R. The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertility and sterility*. 1994;61(6):1016-20.
20. Surampudi K, Gundabattula SR. The Role of Serum Beta hCG in Early Diagnosis and Management Strategy of Ectopic Pregnancy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(7):QC08.
21. Simsek Y, Ay MO. Analysis of ectopic pregnancies admitted to emergency department. *Turkish journal of emergency medicine*. 2015;15(4):151-4.
22. Adhikari S, Blaivas M, Lyon M. Diagnosis and management of ectopic pregnancy using bedside transvaginal ultrasonography in the ED: a 2-year experience. *The American journal of emergency medicine*. 2007;25(6):591-6.
23. Wang R, Reynolds TA, West HH, Ravikumar D, Martinez C, McAlpine I, et al. Use of a  $\beta$ -hCG discriminatory zone with bedside pelvic ultrasonography. *Annals of emergency medicine*. 2011;58(1):12-20.
24. Korevaar TI, Steegers EA, de Rijke YB, Schalekamp-Timmermans S, Visser WE, Hofman A, et al. Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *European journal of epidemiology*. 2015;30(9):1057-66.
25. Berry J, Davey M, Hon MS, Behrens R. Optimising the diagnosis of ectopic pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology : the*

journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2016;36(4):437-9.

26. Greene DN, Grenache DG. Pathology Consultation on Human Chorionic Gonadotropin Testing for Pregnancy Assessment. American journal of clinical pathology. 2015;144(6):830-6.

27. Desai D, Lu J, Wyness SP, Greene DN, Olson KN, Wiley CL, et al. Human chorionic gonadotropin discriminatory zone in ectopic pregnancy: does assay harmonization matter? Fertility and sterility. 2014;101(6):1671-4.