Prikaz učestalosti liječenja izvanmaternične trudnoće u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju 2012.-2014.

Gamberažić, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:367975

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ines Gamberažić

PRIKAZ UČESTALOSTI I LIJEČENJA IZVANMATERNIČNE TRUDNOĆE U KLINICI ZA ŽENSKE BOLESTI I PORODE KBC SPLIT, U RAZDOBLJU 2012.-2014.

Diplomski rad

Akademska godina:
2014./2015.

Mentorica:
Doc.dr.sc. Jelena Marušić

Split, srpanj 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. DEFINICIJA IZVANMATERNIČNE TRUDNOĆE 2
1.2. KLASIFIKACIJA EKTOPIČNE TRUDNOĆE 3
1.3. EPIDEMIOLOŠKI PODACI 3
1.4. ETIOPATOGENEZA 4
1.4.1. Rizični čimbenici 4
1.4.1.1. Zdjelična upalna bolest (PID) 4
1.4.1.2. Makrokirurški zahvati 4
1.4.1.3. Mikrokirurški zahvati 5
1.4.1.4. Intrauterini uložak (IUD) 5
1.4.1.5. Progesteronska hormonska kontracepcija 5
1.4.1.6. Kontroverzni rizični čimbenici 5
1.5. KLINIČKA SLIKA 6
1.5.1. Akutni oblik tubarne trudnoće 6
1.5.2. Subakutni oblik tubarne trudnoće 7
1.5.3. Asimptomatski ili „tihi” oblik 7
1.5.4. Ovarijska trudnoća 7
1.5.5. Cervikalna trudnoća 7
1.5.6. Abdominalna trudnoća 8
1.6. SIMPTOMI I ZNAKOVI EKTOPIČNE TRUDNOĆE 8
1.6.1. Simptomi 8
1.6.1.1. Bol 8
1.6.1.2. Krvarenje iz maternice 8
1.6.2. Znakovi 9
1.7. DIJAGNOZA 9
1.7.1. Biokemijski pokazatelji 10
1.7.1.1. Razina β-hCG-a u serumu 10
1.7.1.2. Razina progesterona i estrogena u serumu 10
1.7.1.3. Ostali parametri krvne slike 11
1.7.2. Ultrazvučna dijagnostika 11
1.7.3. Kiretaža maternice (*curretage probatoria*) 12
1.7.4. Kuldocenteza – punkcija Douglasovog prostora 12
1.8. LIJEČENJE 13
1.7.1. Ekspektativni postupak (postupak pasivnog praćenja) 13

1.8.2. Medikamentno liječenje ... 13
1.8.2.1. Methotrexat (MTX) ... 14
1.8.3. Kirurško liječenje ... 15
1.8.3.1. Salpingektomija ... 15
1.8.3.2. Linearna salpingotomija ... 16
1.8.3.3. Laparoskopija ... 16
1.8.3.4. Laparotomija ... 16
1.8.4. Fimbrijalna evakuacija ... 17
1.9. IZVANTUBARNE EKTOPIČNE TRUDNOĆE ... 17
1.9.1. Ovarijska trudnoća ... 17
1.9.2. Abdominalna trudnoća ... 18
1.9.3. Intraligamentarna trudnoća ... 18
1.9.4. Intersticijska trudnoća ... 18
1.9.5. Cervikalna trudnoća ... 19
1.9.6. Kornualna trudnoća ... 19
1.9.7 Angularna trudnoća ... 19
1.9.8. Intramuralna trudnoća ... 20
1.10. EKTOPIČNA TRUDNOĆA NAKON LIJEČENJA METODMA POTPOMOGNUTE OPLODNJE ... 20
2. CILJ ... 21
3. ISPITANICI I METODE ... 23
4. REZULTATI ... 25
5. RASPRAVA ... 36
6.ZAKLJUČCI ... 40
7. LITERATURA ... 43
8.SAŽETAK ... 48
9. SUMMARY ... 51
10. ŽIVOTOPIS ... 54

Zahvalila bih svojoj mentorici doc.dr.sc. Jeleni Marušić na toplim savjetima, dobroj volji i aktivnoj pomoći pri izradi diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem i svojoj obitelji na vječnoj podršci kroz ovo akademsko putovanje.

Svoj rad posvećujem najdražoj sestri, Tei.

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA IZVANMATERNIČNE TRUDNOĆE

Izvanmaternična trudnoća (*graviditas extrauterina, ectopica*) se definira kao trudnoća izvan šupljine maternice, s najčešćim sijelom u jajovodu (1).
Životno je ugrožavajuće stanje te stoga zahtijeva rano dijagnosticiranje i adekvatno zbrinjavanje, kako bi se pravovremeno spriječile neželjene posljedice. Smatra se ozbiljnim kliničkim problemom koji može rezultirati maternalnim morbiditetom i mortalitetom (2).
Ektopična trudnoća je sveobuhvatniji i precizniji pojam od izvanmaternične trudnoće, a odnosi se na svaku nidaciju zametka izvan šupljine maternice, uključujući i cervikalnu te intersticijsku trudnoću (3).

1.2. KLASIFIKACIJA EKTOPIČNE TRUDNOĆE

95-97% ektopičnih trudnoća smješteno je u jajovodu. Najčešće sijelo ektopične trudnoće je u ampuli jajovoda (60-70%), a kao ostale lokacije navode se: istmus jajovoda (12-15%), intersticij (2-5%), fimbrije (10%), jajnik (1-2%), abdomen (1%) te vrat maternice (0,5%) (3). Rodnica, nabori širokog ligamenta maternice (plica lata uteri) i rudimentarni rog maternice rjeđe su lokacije. Ektopična trudnoća češća je s desne strane, a pretpostavlja se da je razlog tome blizina crvuljka (3).

Heterotopična trudnoća, kao zaseban pojam, podrazumijeva istovremeno postojanje intrauterine i ekstrauterine trudnoće. Pojavljuje se u 1 na 30 000 porođaja, a uvođenjem metoda IVF-a i višestrukog embrijskog transfera, učestalost heterotopične trudnoće se povećava do 1% (3,4).

Iznimno je važno imati na umu nastanak heterotopične trudnoće, razmatrajući diferencijalnu dijagnozu intrauterine trudnoće koja se prezentira akutnom boli u trbuhu i nakupljanjem krvi u peritonealnoj šupljini (5).

1.3. EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Učestalost ektopične trudnoće je između 1,5 i 2 % svih trudnoća. Mogućnost rane dijagnoze i liječenja ektopične trudnoće danas se smatraju jednim od većih dostignuća medicine i ginekologije. Od 1970. godine učestalost je porasla četiri do šest puta, a u navedenom razdoblju mortalitet je smanjen deset puta, zahvaljujući ranoj dijagnozi, dakle prije prsnuća jajovoda i razvoja teškog oblika kliničke slike (3).

U Republici Hrvatskoj učestalost ektopične trudnoće je 1,5 - 1,6 %. Komparacije radi, primjerice u SAD-u učestalost je rasla posljednjih nekoliko desetljeća, od 4,5 na 1000 trudnoća u 1970. godini do 19,7 na 1000 trudnoća u 1992. godini (3).

Ektopična trudnoća je glavni uzrok smrti majke u prvom tromjesečju trudnoće. Nalazi se na trećem mjestu smrtnosti majke, odnosno letaliteta povezanog s trudnoćom uopće (3,6).

1.4. ETIOPATOGENEZA

U 92% slučajeva ektopična trudnoća je anembrijska, dok u preostalih 8% prevlada sposobnost embrija za preživljavanjem izvan šupljine maternice, a u tom slučaju nazivamo je vijabilnom (3).
Zašto se zametak implantira baš u jajovod? Odgovori i utemeljeni razlozi još uvijek se istražuju, međutim smatra se da mogu biti uključeni svi čimbenici koji sudjeluju u mehanizmu prenošenja jajašca kroz jajovod. Transport kroz jajovod, baš kao i treperenje cilija tubarnog epitela pod regulacijom su hormona jajnika. Estrogeni povećavaju kontraktilnost mioepitela jajovoda i ubrzavaju pokretanje cilija, dok progesteron djeluje obrnuto, točnije smanjuje kontrakcije jajovoda te usporava treperenje cilija i transport jajašca (3).

1.4.1. Rizični čimbenici

U patogenezi ektopične trudnoće značajni su: snižena mioelektrična aktivnost jajovoda, salpingitis, progesteronske pilule, stimulacija ovulacije, prostaglandini, čimbenici rasta. Loša kvaliteta zametka, u smislu kromosomskih abnormalnosti i anembrijske trudnoće također pogoduje češćoj implantaciji u jajovod (7,8).

1.4.1.1. Zdjelična upalna bolest (PID)

U 8-10% žena koje su preboljele upalnu zdjeličnu bolest nastane tubarna trudnoća. Metodom salpingoskopije utvrđeno je da upala jajovoda ostavlja posljedice u vidu decilijacije i intraluiminalnih priraslica (3). Neplodne žene s oštećenim jajovodom i prethodnim ektopičnim trudnoćama u 30-40% slučajeva imaju pozitivnu kulturu ili serologiju na klamidiju. Upravo Chlamydia trahomatis uzrokuje supkliničke epizode salpingitisa i oštećuje endosalpinks (3,9,10). Uz klamidiju, važno je spomenuti i druge potencijalne uzročnike zdjelične upalne bolesti, poput N. gonorrhoeae, E.coli, Pseudomonasa te brojnih anaerobnih bakterija (3,10).

1.4.1.2. Makrokirurški zahvati

Nakon makrokirurškog zahvata u oko 30% žena ponovno se razvija tubarna trudnoća, a sljedećih 30% ostaje neplodno (3).

1.4.1.3. Mikrokirurški zahvati

Utvrđeno je da se mikrokirurgijom smanjuje učestalost ponovljene tubarne trudnoće na 12-20% (3). Žena izložena operaciji zbog dvije tubarne trudnoće ima 50% mogućnosti za intrauterinu trudnoću te 32% mogućnosti za ponovnu ektopičnu trudnoću. Kad se pak radi o mikrokirurškom rekonstruktivnom zahvatu, smatra se da je salpingoplastika važan rizični čimbenik za ektopičnu trudnoću. Ovisno o stupnju oštećenja jajovoda, učestalost kasnijih tubarnih trudnoća kreće se od 18-50% (10).

1.4.1.4. Intrauterini uložak (IUD)

Uterini uložak smanjuje rizik od intrauterine trudnoće za 99,5%, dok s druge strane povećava rizik od ektopične trudnoće (10,11,12). Utvrđeno je da nakon 3 godine IUD može uzrokovati decilijaciju epitela jajovoda, dovodeći tako do salpingitisa. Također se povezuje s promjenama lučenja prostaglandina te poremećajem u transportu oplođenog jajašca. Smatra se da prisutnost intrauterinog uloška može utjecati i na učestalost razvijanja ovarijske trudnoće (10).

1.4.1.5. Progesteronska hormonska kontracepcija

Hormonska kontracepcija isključivo progesteronom rizična je zbog utjecaja na disfunkciju tubarnog epitela. Stoga se preporučuje kombinirana hormonska kontracepcija, koja znatno umanjuje rizik od nastanka ektopične trudnoće (3).

1.4.1.6. Kontroverzni rizični čimbenici

Kontroverznim rizičnim čimbenicima za nastanak ektopične trudnoće smatraju se postupak umjetne oplodnje (IVF i embriotransfer), miomi, endometrioza, kongenitalne abnormalnosti, divertikuli tube, pušenje, supfertilno sjeme. (3,11)

Tablica 1. Rizični čimbenici za ektopičnu trudnoću (3)

VISOKI RIZIK	
Ranija salpingoplastika	20 – 30%
Ranija ektopična trudnoća	10 – 20%
Salpingotomija	15,5%
Oštećeni jajovodi	15%
Salpingektomija	10%
Upale u zdjelici	10%
Liječenje metotreksatom	8 – 10%
NISKI RIZIK	
Liječenje klomidom	6%
Neplodnost	5 – 8%
Promiskuitet	5 – 8%
Uterini uložak (IUD) ako nastupi trudnoća	5%
Pušenje duhana	3 - 4%
Liječenje IVF/ET	2 - 4%

1.5. KLINIČKA SLIKA

S obzirom na to da raznolikošću simptoma nalikuje brojnim abnormalnostima rane trudnoće, ektopična trudnoća smatra se ginekološkom bolešću s najviše dijagnostičkih pogrešaka. Oslanjajući se isključivo na kliničke značajke, ispravna dijagnoza postavlja se u samo polovici slučajeva (3,10).

1.5.1. Akutni oblik tubarne trudnoće

U ovom obliku događa se ruptura jajovoda i obilno krvarenje u trbušnu šupljinu, što izaziva iznenadnu bol te kardiovaskularni kolaps. Bol se, zbog nakupljanja krvi, pojavljuje i u

ramenima i ispod ošita. Trbušna stijenka je palpacijski tvrđa i osjetljivija, a pomicanje vrata maternice pri bimanualnom pregledu karakteristično je bolno („ekscitacija vrata maternice”). Intersticijska ektopična trudnoća visoko je rizična za rupturu maternice (3). Prema jednoj studiji, moguće je predvidjeti rupturu tube na temelju razine β-hCG-a po prijemu te intratubarne mase, točnije njezinih dimenzija izmjerenih ultrazvukom (13).

1.5.2. Subakutni oblik tubarne trudnoće

Subakutni oblik pojavljuje se u 70 – 80% slučajeva i najčešći je klinički oblik ektopične trudnoće (3,10). Pacijentice se javljaju sa simptomima amenoreje, unilateralne boli i oskudnog krvarenja na rodnicu. Katkada se javljaju i bolovi u ramenima. Pregledom se uočava osjetljivost vrata maternice, znakovi nadražaja peritoneuma te osjetljivost svoda rodnice (3).

1.5.3. Asimptomatski ili „tihi” oblik

Karatkterizira se kao vrlo rani oblik tubarne trudnoće u kojoj je plod još živ te je produkcija hormona visoka i odgovara trajanju amenoreje. Stoga privremeno izostaju krvarenje i bolovi, a jedini znak može biti kratkotrajni izostanak menstruacije. Anembrijska tubarna trudnoća također može biti asimptomatska.
U oba slučaja za dijagnozu je potreban ultrazvučni pregled i obojeni dopler, uz višekratno određivanje humanog korionskog gonadotropina, hCG-a (10).

1.5.4. Ovarijska trudnoća

Ovaj oblik ektopične trudnoće ima, kao i onaj u rudimentarnom rogu maternice, slične simptome i znakove kao u tubarnoj trudnoći, što znači da im je i dijagnostički pristup isti (3,10). Naime, u literaturi je opisan i rijetki slučaj ovarijske trudnoće kod žena podvrgnutih in vitro fertilizaciji, nakon izvršene bilateralne salpingektomije (14).

1.5.5. Cervikalna trudnoća

U cervikalnom obliku ektopične trudnoće javljaju se simptomi prijetećeg ili nepotpunog pobačaja. Cerviks maternice djelomično je otvoren, proširen i često veći od uterusa (10).

1.5.6. Abdominalna trudnoća

Abdominalna ektopična trudnoća stvara velike dijagnostičke poteškoće. Javljaju se nespecifični znakovi kao osjetljiva oteklina koja se nalazi izvan maternice te je često dislocira, osjetljivost trbušne stijenke i intestinalne smetnje. Važno je istaknuti da polovina pacijentica nema rizične čimbenike baš kao ni istaknutije specifične simptome (10).
Kao isključivo rijetko stanje, abdominalna trudnoća često se, nakon rupture primarno tubarne trudnoće, sekundarno implantira u peritonealnu šupljinu. Opisano stanje povezuje se s masivnim krvarenjem u trbušnu šupljinu, kao životno ugrožavajućim stanjem (15).

1.6. SIMPTOMI I ZNAKOVI EKTOPIČNE TRUDNOĆE

1.6.1. Simptomi

Trijas simptoma karakterističan za ektopičnu trudnoću jest bol (95%), amenoreja (75%) te vaginalno krvarenje (60%) (3). Također se, kao simptomi ektopične trudnoće, javljaju omaglice, vrtoglavica, simptomi trudnoće i nagon na stolicu (10).

1.6.1.1. Bol

Bol, kao najčešći simptom, u 75% slučajeva je na strani ektopične trudnoće, a javlja se također i obostrano, difuzno. Izrazito jaka bolnost najčešće je znak rupture jajovoda, koja zbog obilnog krvarenja ubrzo prelazi u hemoragijski šok. Bol izaziva rastezanje jajovoda i peritoneuma te razdvajanje slojeva jajovoda hematomom. Javljanje boli u ramenima u području ošita posljedica je krvarenja u trbušnu šupljinu i podražaja freničkog živca (3,16).

1.6.1.2. Krvarenje iz maternice

Krvarenje se najčešće pojavljuje kao oskudno (*spotting*), tamnije i drukčije od uobičajene menstruacijske krvi. Nastaje zbog djelomičnog odljuštenja endometrija koji se

decidualizirao (3). Naime, endometrij se ljušti zbog relativnog manjka progesterona, što je uzrokovano niskom razinom humanog korionskog gonadotropina (β-hCG-a).
Rjeđe se može dogoditi da se krvarenjem odbacuje cijeli endometrij (*decidual cast)*, a izgleda kao odljev šupljine materišta. Jedino stanje u kojem se ne javlja vaginalno krvarenje jest tubarna trudnoća sa živim plodom i visokom razinom β-hCG-a (3,10).

1.6.2. Znakovi

Najčešći znakovi koji upućuju na postojanje ektopične trudnoće su osjetljivost adneksa i trbuha, a slijede ih oteklina adneksa, uvećanje maternice, ortostatske promjene, nakupljanje krvi u Douglasovom prostoru i periumbilikalna modrica (Cullen) (3).
Kliničkim pregledom žene nailazi se na osjetljivost trbušne stijenke te u 30 – 40% slučajeva, osjetljivost na strani tubarne trudnoće pri bimanualnom ginekološkom pregledu. Kao poseban znak izdvaja se ekscitacija cerviksa, točnije bolnost pri pomicanju vrata maternice (3,10).
Važno je naglasiti da su svi opisani znakovi izraženiji kod rupturirane tubarne trudnoće (3,4,5,10).

1.7. DIJAGNOZA

Danas se dijagnoza ektopične trudnoće postavlja 10 do 14 dana ranije nego što je to bilo prije 30 godina. Prosječno se radi o 8.tjednu trudnoće, a u 90% slučajeva prije nego nastupi ruptura tube sa simptomima iznenadne boli i hemodinamske nestabilnosti te krvarenje u trbušnu šupljinu (3).

1.7.1. Biokemijski pokazatelji

1.7.1.1. Razina β-hCG-a u serumu

U dijagnozi ektopične trudnoće iznimno nam je važno određivanje razine β-hCG-a. Naime, pri anembrijskoj ektopičnoj trudnoći razina β-hCG-a znatno je niža od one u normalnoj trudnoći. β-hCG u urednoj trudnoći udvostručuje se pravilno, svakih 48-72 sata, dok ne dosegne razinu 10 000-20 000 IU/mL (17).
Ipak, samo u tubarnoj trudnoći sa živim plodom (5-10% slučajeva), razina β-hCG-a može biti i uredna. Također, kod ektopične trudnoće vrijednosti β-hCG-a ne rastu pravilno, već se često javlja plato ili blagi pad razine navedenog hormona (3). Ukoliko je dvodnevni porast β-hCG-a manji od 50% ili postoji plato, možemo utvrditi da se ne radi o urednoj intrauterinoj trudnoći. Najpouzdanijim biokemijskim pokazateljem kako uredne maternične, tako i abnormalne ektopične trudnoće, smatra se serijsko određivanje β-hCG-a, točnije mjerenje razine istoga svaka dva dana. U skladu s tim, nagli ili trajni pad upućivao bi na rani spontani pobačaj (3,10).
Razina β-hCG-a koristi se i u ekspektativnom te medikamentnom obliku liječenja ektopične trudnoće. Postupak je takav da se β-hCG određuje svakih 3-5 dana do negativizacije nalaza, što može potrajati i 4-5 tjedana (3,10,16,17).

1.7.1.2. Razina progesterona i estrogena u serumu

Određivanje razine progesterona i estrogena u serumu također je pouzdan dijagnostički parametar, kako normalne tako i abnormalne trudnoće. Vrijednosti progesterona niže od 80 nmol/L ukazuju na veliku mogućnost ektopične trudnoće. Općenito gledajući, vrijednosti progesterona koje su niže od 50 nmol/L ukazuju na abnormalnu trudnoću, a kada se pak radi o razinama manjima od 20 nmol/L, to uvijek govori u prilog neživom plodu, bez obzira na lokaciju (3).

Što se estradiola tiče, razina niža od 500 pg/mL u 94% slučajeva povezuje se s abnormalnom trudnoćom. Upravo takve vrijednosti nalazimo i u ektopičnoj trudnoći.
Ipak, vrijednosti estrogena i progesterona u tubarnoj trunoći sa živim plodom bit će uredne (3).

Smatra se da je razina progesterona od važnosti u praćenju pacijentica nakon konzervativnog i medikamentnog liječenja te da je pri uspješnom liječenju čak i bolji pokazatelj od β-HCG-a, jer znatnije i brže pada na niske vrijednosti. (18,19)

Premda je određivanje progesterona u serumu znatno pouzdanije u dokazivanju ektopične trudnoće, dijelom zbog veće senzitivnosti (84 – 100% za P4, 25 – 42% za β-hCG), a dijelom zbog navedenog kraćeg vremena poluraspada, kod nas ipak nije zaživjelo u svakodnevnoj praksi (20,21).

1.7.1.3. Ostali parametri krvne slike

Uzimajući u obzir i ostale parametre krvne slike, uočava se da postoje razlike u žena s normalnom, materničnom, i onom ektopičnom trudnoćom. Provedena je studija na 157 trudnica, od čega je 78 žena hospitalizirano zbog ektopične trudnoće, dok su ostale vodile urednu trudnoću. Iz istraživanja proizlazi da je PDW (eng. *platelet distribution width*), raspodjela trombocita po volumenu, znatno snižen u izvanmaterničnoj u odnosu na urednu trudnoću, a razina leukocita, s naglaskom na monocite, je značajno viša kod žena s detektiranom ektopičnom trudnoćom. Iz dobivenih rezultata mogla bi se izvući pretpostavka da monociti imaju određenu ulogu u patofiziologiji ektopične trudnoće, točnije u motilitetu jajovoda te regulaciji mikrookoliša. S druge strane nije pronađena signifikantna razlika u vrijednostima samih trombocita, neutrofila i limfocita između dvije grupe (22).

1.7.2. Ultrazvučna dijagnostika

Transvaginalni pregled ultrazvukom i obojeni dopler su uz β-hCG najpouzdanije metode za dijagnozu ektopične trudnoće (3,16,23,24).
U dvije trećine tubarnih trudnoća razina β-hCG-a je iznad 2000 i.j./L, a tada bi znakovi trudnoće trebali biti vidljivi ultrazvukom. Sredinom 6.tjedna gestacije uz vrijednosti β-hCG-a od 2000 i.j./L i više, UZV-om se može detektirati gestacijska vrećica, ako postoji (3).
U normalnoj ranoj trudnoći ultrazvučni prikaz karakteriziran je znakom dvostrukog obruča, gdje unutarnji prsten odgovara korionu, a vanjski decidui (25). Međutim, kod razvoja ektopične trudnoće ne postoji dvostruki decidualni znak, već pseudogestacijska vrećica koju stvara krvarenje u materištu, okruženo samo jednim hiperehogenim obručem koji pripada decidui. Za razliku od gestacijske vrećice pri urednoj trudnoći, koja se smješta asimetrično unutar materišta, pseudogestacijska vrećica nalazi se centralno između dvaju listova endometrija (25).
U najranijoj trudnoći promjene endometrija morfološki se nastavljaju na kasnu sekrecijsku fazu ciklusa.

Tako se promjene žljezdanog epitela, infiltracija stanicama iz koštane srži i inhibicija sinteze prostaglandina, karakteristične za normalnu, intrauterinu trudnoću, ujedno pojavljuju i u ektopičnoj trudnoći, što govori u prilog tome da je decidualizacija primarno nadzirana hormonima žutog tijela. Iznimke pri ektopičnoj trudnoći čine slabija izraženost angiogeneze u decidui maternice, inače uobičajena na mjestu normalne implantacije te odsustvo velikih granuliranih limfocita, koji su u vrijeme očekivane implantacije kod intrauterine trudnoće najbrojniji (25).

Postoji i situacija kada prisutnost gestacijske vrećice u uterusu ne isključuje u potpunosti i istovremeno postojanje tubarne trudnoće, kao što se događa u slučaju heterotopične trudnoće (3,4,5).

Ultrazvučna pretraga od velike je važnosti u otkrivanju izljeva (slobodne tekućine, krvi) u Douglasovu prostoru (3,10,25).

Direktna dijagnoza trudnoće u jajovodu rjeđe se u ranoj fazi, točnije u 20-25% slučajeva, postavlja UZV-om. Tada važnu ulogu igra obojeni dopler, kojim se otkriva vaskularizacija. Ukoliko se radi o živom plodu u jajovodu, izravna je dijagnoza UZV-om lagana i pouzdana (3).

1.7.3. Kiretaža maternice (*curretage probatoria*)

Samo kada se radi o nejasnim slučajevima, neurednim trudnoćama s razinom β-hCG-a koja je ispod diskriminacijske zone za pouzdanu ultrazvučnu dijagnostiku, služimo se kiretažom kao invazivnom metodom. Nalaz korionskih resica znači potvrdu intrauterine trudnoće, a decidua i Arias-Stella reakcije endometrija sumnjive su na ektopičnu trudnoću (3).

1.7.4. Kuldocenteza – punkcija Douglasovog prostora

Posljednjih godina kuldocentezu, točnije uvođenje igle kroz stražnji forniks vagine, ulazak u Douglasov prostor te aspiraciju tekućine, je zamijenila laparoskopija.

Inače se dobivena zgrušana krv smatrala pozitivnim nalazom (85% pouzdanosti) (3).

1.8. LIJEČENJE

Liječenje ektopične trudnoće moguće je provesti ekspektativno (pasivno), medikamentno te kirurški (3,10,26,27). Odabir liječenja temelji se na vrijednostima β-hCG-a, ultrazvučnom nalazu, iskustvu liječnika, dobi pacijentice te također o reproduktivnoj anamnezi žene (3,10). Smatra se da su u hemodinamski stabilnih pacijentica, u kojih je β-hCG niži od 5 000 i.j./L, rezultati kirurškog i medikamentnog liječenja podjednaki (3)

.

1.7.1. Ekspektativni postupak (postupak pasivnog praćenja)

10-20% ektopičnih trudnoća razvija kroničan tijek te ne dolazi do prsnuća jajovoda (3). Kriteriji koji se uzimaju kao adekvatni za ekspektativni način liječenja su: sa sigurnošću utvrđena tubarna trudnoća, promjera manjeg od 3,5 cm, β-hCG niži od 2 000 i.j./L, serijski β-hCG pad ili plato, bez znakova krvarenja i rupture tube.

U 75% ovako odabranih pacijentica možemo izbjeći operativni zahvat. Ipak, potrebna je i stalna dostupnost operacijske dvorane uz trajne kontrole razine β-hCG-a te UZV preglede. Pacijentice bi svakako trebale ostati u bolnici do značajnijeg i trajnog pada razine β-hCG-a (<15 i.j./L) i progesterona (<15 nmol/L).

Uspjeh ovog postupka u korelaciji je s nižom vrijednosti β-hCG-a, a isti prosječno traje 15 dana (3 – 66 dana) (3).

1.8.2. Medikamentno liječenje

U 25-50% dijagnosticiranih trudnoća može se postići izlječenje lijekovima. Ovaj način liječenja uvijek je prvi izbor kod cervikalne trudnoće, intersticijske trudnoće te tubarne trudnoće uz sindrom hiperstimulacije jajnika (3,28).

Kriteriji koji vrijede pri odabiru pacijentica za medikamentno liječenje su: zdrava, hemodinamski stabilna pacijentica s isključenom maternicnom trudnoćom, postojanje tubarne trudnoće u promjeru manjem od 4 cm, bez znakova rupture te s razinom β-hCG-a nižom od 5 000 i.j./L i razinom progesterona u serumu nižom od 40 nmol/L (3,27). U tom slučaju vjerojatnost izlječenja viša je od 90%, a kao glavne prednosti navode se minimalno oštećenje jajovoda uz veću vjerojatnost za kasniju urednu trudnoću te manji trošak (3).

Lijekovi koji se koriste u medikamentnom postupku liječenja ektopične trudnoće su: u prvom redu methotrexat 50mg/m² i.m. (1 mg/kg), zatim aktinomycin D, NaCl, hipertonična 50%-tna otopina glukoze, prostaglandini E2 i F2 alfa te mifepriston (29).
Bitno je istaknuti da je kod svakog primijenjenog medikamenta potrebno pripaziti na nuspojave.Tako pacijentice konstantno podvrgavamo kliničkim i laboratorijskim kontrolama.
5 - 6 % žena nakon medikamentnog načina liječenja u konačnici je potrebno podvrgnuti operaciji zbog prsnuća jajovoda. Inače, nakon lijekovima provedene terapije tubarnog graviditeta, jajovod ostaje prohodan u 79 – 82% pacijentica.
Vjerojatnost za normalnu intrauterinu trudnoću podjednaka je kao i nakon konzervativne kirurgije jajovoda, a iznosi 80 – 90%. Šansa pak za ponovnu tubarnu trudnoću jest 11%. Pri provođenju ove vrste liječenja potrebno je uvijek imati na umu da je rizik za rupturu tube 5%, s tim da rizik za rupturu postoji i kod vrijednosti β-hCG-a od 100 i.j./L ili manje kada se radi o tubarnoj trudnoći lociranoj u istmusu i intersticiju.

Ukoliko se radi o tubarnoj trudnoći u trajanju od 8 tjedana, neophodno je dati anti-D-serum kod Rh negativnih pacijentica. Također je obavezna kontrola KKS-a, trombocita te ureje i jetrenih enzima u praćenju stanja hospitalizirane pacijentice (3). Medikamentno liječenje idealan je oblik liječenja kod perzistirajućeg trofoblasta nakon već izvršenog operacijskog zahvata (27). Vrijednosti β-hCG-a normaliziraju se, odnosno padaju u potpunosti znatno prije nego nalaz UZV-a, stoga je bitno naglasiti da je UZV nalaz tubarne trudnoće prisutan i nekoliko mjeseci nakon negativizacije β-hCG-a (3,10).

1.8.2.1. Methotrexat (MTX)

Methotrexat je lijek koji se u ovom slučaju najviše upotrebljava. Ustvari se radi o antagonistu folne kiseline, koji djeluje vežući se za enzim dihidrofolat reduktazu, uključen u sintezu purina. Idealan je za upotrebu kada je potrebna blokada sinteze brzo rastućih stanica, kao što je trofoblast u kontekstu razvoja ektopične trudnoće (30). Primjenjuje se najčešće sistemski (intramuskularne i intravenozne injekcije), oralno (tablete) ili rijetko lokalno (injekcijom pod kontrolom ultrazvuka/laparoskopije) (27).
Dakle, daje se u jednokratnoj dozi, 1 mg/kg TT ili u ponavljajućoj (razdijeljenoj) dozi, kroz nekoliko dana. Moguće ga je upotrijebiti i 4 puta u periodu od tjedan dana, u kombinaciji s folnom kiselinom (0,1 mg/kg), što djeluje na smanjenje toksičnosti (3,27).

Uspješnost pri ovakvom postupku je 88 – 95% za anembrijske tubarne trudnoće te 70 – 80% za tubarne trudnoće s postojećim živim plodom. Kada se primjenjuje izravno u tubarnu trudnoću, prvo se laparoskopski ili uz pomoć transvaginalnog UZV-a punkcijom aspirira sadržaj te se naposlijetku instilira 12,5 – 15 mg MTX-a (3). Liječenje je uspješno izvedeno te se pacijentica otpušta iz bolnice kada je razina β-hCG-a u trajnom opadanju, a razina progesterona niža od 10 do 15 nmol/L (3).

Kod primjene MTX-a često se u prvom tjednu bilježi porast β-hCG-a, što je popraćeno početnim ultrazvučnim povećanjem nalaza u jajovodu, nakon čega za sedam dana započinje pad. Negativizacija β-HCG-a očekuje se za 25 – 35 dana. Nakon izlječenja preporučljiva je sigurna kontracepcija tijekom 3 – 6 mjeseci (3).

1.8.3. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje je najčešći način liječenja ektopiče trudnoće, a salpingektomija je najčešće birani radikalni kirurški zahvat. Kirurški zahvat može se izvesti laparotomijom ili laparoskopijom, a na izbor utječu čimbenici poput dobi žene i njezinog općeg stanja, opsega krvarenja, neplodnosti i reproduktivnih želja. Zatim je bitno radi li se o prvoj ili ponovljenoj tubarnoj trudnoći te se uzima u obzir lokacija i veličina same tubarne trudnoće uz stanje koje očekujemo u zdjelici. Operacija se može izvršiti kao radikalna ili konzervativna, a tehnike koje se upotrebljavaju su makro i mikrokirurške. (3)

1.8.3.1. Salpingektomija

Indikacije za radikalni kirurški zahvat, salpingektomiju, su završena reprodukcija, teže oštećen jajovod, recidiv ektopične trudnoće u istom jajovodu, nekontrolirana hemoragija te intersticijska trudnoća. Nakon mikrokirurške salpingektomije, mogućnost za ponovnu ektopičnu trudnoću je 10%, a za urednu, intrauterinu trudnoću 45% (3). U rjeđim situacijama, kada se uz izvanmaternično trudnoću na istoj strani pronađe i patološki izmijenjen jajnik, zahvat se može dovršiti adneksektomijom (25).

Dilemu između salpingotomije i salpingektomije, koja postoji pri odabiru vrste kirurškog liječenja pokušava razriješiti i randomizirana klinička studija, koja kao zaključak iznosi da u žena s ektopičnom trudnoćom u jajovodu te zdravim kontralateralnim jajovodom, salpingotomija ne povećava značajno fertilitet, u odnosu na salpingektomiju (31).

1.8.3.2. Linearna salpingotomija

Linearna salpingotomija je najčešći konzervativni kirurški zahvat koji se koristi u liječenju tubarne trudnoće. Sama kirurška tehnika izvodi se linearnom incizijom tube na antimezenteričnom rubu iznad sijela ektopične trudnoće, nakon čega slijede ekspresija i evakuacija trudnoće iz jajovoda te hemostaza. Po završetku se incizija zatvori pojedinačnim šavovima, a u nekim slučajevima se i ostavlja otvorena. Salpingotomija kao takva ostavlja veću količinu rezidualnog trofoblasta, što rezultira slabijom kasnijom plodnošću, međutim, uz dodatak metotreksata, rezultati liječenja ukupno su bolji (3).

1.8.3.3. Laparoskopija

Laparoskopski zahvat danas se smatra zlatnim standardom, kako za ranu dijagnostiku, tako i za liječenje izvanmaternične trudnoće. U više od 90% slučajeva odabir pada upravo na laparoskopiju kao adekvatan način liječenja ektopične trudnoće. (3) Razvojem tehnologije u endoskopskoj kirurgiji te usavršavanjem vještine endoskopskog šivanja, proširene su indikacije za liječenje ektopične trudnoće. Danas se endoskopski rješavaju i intersticijske trudnoće, koje su se prije zbrinjavale laparotomijski i nerijetko završavale abdominalnom histerektomijom. Prvu uspješnu laparoskopska operacija pacijentice s ektopičnom trudnoćom izvršili su Shapiro i Adler 1973.godine (25).
Apsolutne kontraindikacije za izvođenje laparoskopije kod tubarnog graviditeta su obilno krvarenje u trbušnu šupljinu i obilne priraslice u zdjelici, a relativne trudnoća veća od 6 cm, β-hCG veći od 10 000 i.j./L, adhezije, ruptura tube i krvarenje (3).

1.8.3.4. Laparotomija

Kada kliničku sliku determinira obilno krvarenje s već započetim hemoragijskim šokom, pribjegava se laparotomiji. Operacija ektopične trudnoće može u konačnici rezultirati i

histerektomijom, ukoliko se radi o starijoj pacijentici s popratnim nalazima, poput mioma ili teškom krvarenju pri kornualnoj trudnoći (25).
U Cochrane-ovom osvrtu na 35 randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa prikazana je prednost laparoskopske kirurgije nad laparotomijom. Tako je laparoskopija pogodnija i izvediva uz manji trošak, za razliku od kirurškog zbrinjavanja tubarnog graviditeta laparotomijom (32).

1.8.4. Fimbrijalna evakuacija

Fimbrijalna evakuacija postupak je istisnuća trudnoće iz infundibularnog, fimbrijalnog dijela jajovoda. Pokretima muzenja prstima se nježno istisne trudnoća, a sami zahvat najlakše se izvodi kada je tubarni abortus u tijeku. Ukoliko se trudnoća smjestila dublje, u ampuli, manipulacijom može doći do oštećenja jajovoda, krvarenja i adhezija.
Nakon opisanog zahvata, dvostruko češće su kasnije ponovne tubarne trudnoće. (3)

1.9. IZVANTUBARNE EKTOPIČNE TRUDNOĆE

Ovo je jedna rijetka i neobična skupina, koja čini 5% svih ektopičnih trudnoća, a čije su dijagnostika i liječenje stoga specifični (3).

1.9.1. Ovarijska trudnoća

Učestalost ovarijske trudnoće varira od 1 na 7 000 do 1 na 40 000 i time čini manje od 3% svih ektopičnih trudnoća (33). Može nastati primarno, na način da se oplođena jajna stanica izravno implantira u folikul, ili sekundarno, kada se rano pobačeni plod iz jajovoda naknadno implantira u jajnik. Ovaj oblik ektopične trudnoće nešto se češće javlja u žena s policističnim jajnicima, intrauterinim uloškom te u žena koje indukcijom ovulacije ili IVF postupkom liječe neplodnost (3). Dijagnoza se postavlja laparoskopski, a liječenje se provodi resekcijom jajnika, ovariektomijom ili metotreksatom (3,33).

1.9.2. Abdominalna trudnoća

Abdominalna trudnoća, s učestalošću od 1 na 15 – 20 000 trudnoća također se može razviti primarno ili sekundarno te je nerijetko udružena s abnormalnostima ploda. Najčešća mjesta implantacije, odnosno reimplantacije, su jetra, omentum, peritoneum zdjelice, slezena i crijeva (3). Klinički se odlikuje simptomima boli, mučnine, opće slabosti, dok je abdomen osjetljiv, položaj djeteta abnormalan, a cerviks dislociran. Do dijagnoze se dolazi uz pomoć palpacije ploda u abdomenu, UZV-a, MR-a ili RTG-a. Postavivši sumnju na postojanje abdominalne trudnoće, odmah se pristupa laparotomiji. U protivnom, mortalitet majke doseže i do 20%, zbog čega je iznimno važno na vrijeme prepoznati ovo stanje (34).
Dijete se porodi operacijom, pupkovina se veže odmah uz posteljicu, a sama posteljica se, zbog ektopičnog sijela na organe, često ostavlja neizljuštena. U tom slučaju pribjegava se dodatnom liječenju metotreksatom ili embolizacijom (3).

1.9.3. Intraligamentarna trudnoća

Ova vrsta ektopične trudnoće razvija se doslovno između dva lista širokog ligamenta maternice (plica lata uteri). Svaka je sekundarne naravi, a dijagnoza se postavlja gotovo uvijek za vrijeme operaciskog zahvata (3).

1.9.4. Intersticijska trudnoća

Intersticijska trudnoća, s učestalošću od 2 – 4%, razvija se u intramuralnom dijelu jajovoda. Potrebno je posumnjati na ovaj oblik ektopične trudnoće u slučajevima nakon prethodne ektopične trudnoće, što uključuje i ipsilateralnu salpingektomiju te nakon IVF postupka. Ultrazvučno se pokazuje trudnoća u lateralnom dijelu maternice, a gestacijsku vrećicu ne okružuje miometrij u cijelosti, uz asimetrično otečenu maternicu. Uslijedi li ruptura, ubrzo će, zbog obilnog krvarenja, nastati hemoragijski šok, a rizik od rupture je prosječno u 9.tjednu trudnoće 40 – 50%. Intersticijska trudnoća se inače teže i kasnije dijagnosticira, često između 10 i 12. tjedna, a nije rijetkost da se zamjeni s angularno smještenom intrauterinom trudnoćom. U slučaju kasnije intersticijske trudnoće preporuča se carski rez, a najčešće su salpingektomija i resekcija roga maternice neizbježni kirurški zahvati. Postoji i mogućnost primjene metotreksata (3).

1.9.5. Cervikalna trudnoća

Radi se o trudnoći implantiranoj u endocerviksu, čija je učestalost 0,5% svih ektopičnih trudnoća, a uspješnost zbrinjavanja 70 – 80%. Rizični čimbenici za nastanak cervikalne trudnoće su kirurške traume cerviksa ili uterusa, uključujući i prethodni carski rez, raniji namjerni pobačaj, postojanje mioma, primjena IVF te Ashermanov sindrom (3).
Cervikalne trudnoće koje uz cerviks uključuju i istmus, ili zajedno istmus i korpus češće su od onih koje zahvaćaju isključivo cerviks. Posebno su značajne jer odstranjivanje posteljice s navedenih dijelova maternice može uzrokovati eroziju uterinih arterija te masivno krvarenje. Ipak, većina ovih trudnoća ostaje neotkrivena u prvom trimestru (35). Kliničku sliku karakterizira bezbolno vaginalno krvarenje, a pregledom se nalazi povećan, distendiran, palpacijski osjetljiv i bolan vrat maternice sa zatvorenim unutarnjim ušćem, dok vanjsko ušće cerviksa zjapi te se unutar cervikalnog kanala mogu pronaći dijelovi ploda. Cervikalna trudnoća se nerijetko može zamijeniti s inkompletnim pobačajem, miomom te karcinomom cerviksa. Dijagnoza se postavlja kliničkim i UZV pregledom. Ukoliko ne dođe do pobačaja i spontane sanacije, što je najčešći slučaj, cervikalnu trudnoću je potrebno zbrinuti kirurški. Za uporna i obilna krvarenja moguće je upotrijebiti Foleyev kateter. Također se može pokušati primijeniti tamponada, podvezivanje krvnih žila ili embolizacija, a od kirurških metoda upotrebljavaju se evakuacija i kiretaža, konizacija cerviksa ili u krajnjem slučaju histerektomija. Primjena metotreksata, kako u kompletnom liječenju, tako i u preoperativnom tretmanu ektopične trudnoće, pokazala je odlične rezultate (3,10).

1.9.6. Kornualna trudnoća

Trudnoća nastala u rogu maternice u najvećem broju slučajeva smještena je u zakržljalom rogu malformirane, najčešće dvoroge maternice. Liječenje je uklanjanje roga (3).

1.9.7 Angularna trudnoća

Angularna trudnoća smještena je u kutu maternice koje zatvara lateralni kraj fundusa s ulaskom jajovoda u materište, dakle medijalno od ulaska jajovoda. Četvrtina ovakvih trudnoća napreduje do termina, zbog čega se svakako pri odabiru liječenja preporuča konzervativni pristup (3).

1.9.8. Intramuralna trudnoća

Radi se o vrlo rijetkom obliku ektopične trudnoće, koja je u potpunosti smještena u miometriju (3).

1.10. EKTOPIČNA TRUDNOĆA NAKON LIJEČENJA METODMA POTPOMOGNUTE OPLODNJE

Izvantjelesna oplodnja, odnosno postupak IVF (in vitro fertilizacija) predstavlja rizični čimbenik za nastanak ektopične i heterotopične trudnoće. Smatra se da je učestalost nastanka ektopične trudnoće nakon IVF-a 2 – 4 %, a heterotopične trudnoće 1% (3,36).

ZIFT (tubarni transfer zigote), veći volumen tekućine pri ET-u (embrio transferu), visoki ET, odmrznuti ET te visoka razina hormona u fazi žutog tijela rizični su čimbenici za koje je dokazana povezanost s češćim nastankom ektopične trudnoće (3).

2. CILJ

Cilj rada je pikazati učestalost, karakteristike i rizike za pojavnost ektopične trudnoće te način liječenja i dužinu boravka pacijentica s ektopičnom trudnoćom u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2014. godine.

3. ISPITANICI I METODE

Organizacija istraživanja: Retrospektivno epidemiološko istraživanje

Ispitanici: Sve žene koje su hospitalizirane zbog ektopične trudnoće, u trogodišnjem razdoblju, od siječnja 2012. do prosinca 2014.godine.

Mjesto studije: Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split (Klinika).

Metode prikupljanja podataka: Podaci su prikupljeni popisnom metodom iz povijesti bolesti arhiva Klinike.

Promatrani parametri:

- broj izvanmaterničnih trudnoća na ukupni broj poroda
- demografske i kliničke karakteristike pacijentica:
  - dob
  - graviditet (broj trudnoća)
  - paritet (broj porođaja)
  - anamneza (rizični čimbenici za izvanmaterničnu trudnoću)
  - simptomi
  - navršeni tjedan amenoreje po prijemu
  - vrijednost β-hCG-a po prijemu
  - vrijednost E (eritrocita), Hgb-a (hemoglobina) i Htc-a (hematokrita) po prijemu
  - UZV nalaz
- ostali promatrani parametri: - način liječenja
  - dužina boravka općenito
  - dužina boravka prema načinu liječenja
  - vrijednost β-hCG-a po otpustu
  - vrijednost E,Hgb-a i Htc-a po otpustu
- povezanosti: 1. dužina boravka i način liječenja
  2. β-hCG na prijemu i način liječenja
  3. dob ispitanica i način liječenja
  4. simptomi i dužina boravka
  5. β-hCG na prijemu i dužina boravka

Statistička analiza: Statistička obrada podataka rađena je pomoću računalnog programa SPSS. Za analizu je korištena deskriptivna statistika te testovi Kruskal Wallis i Pearson. Podaci su prikazani tablično i grafički, a za kriterij statističke značajnosti korištena je razina signifikantnosti $P<0,05$, odnosno $P<0,01$.

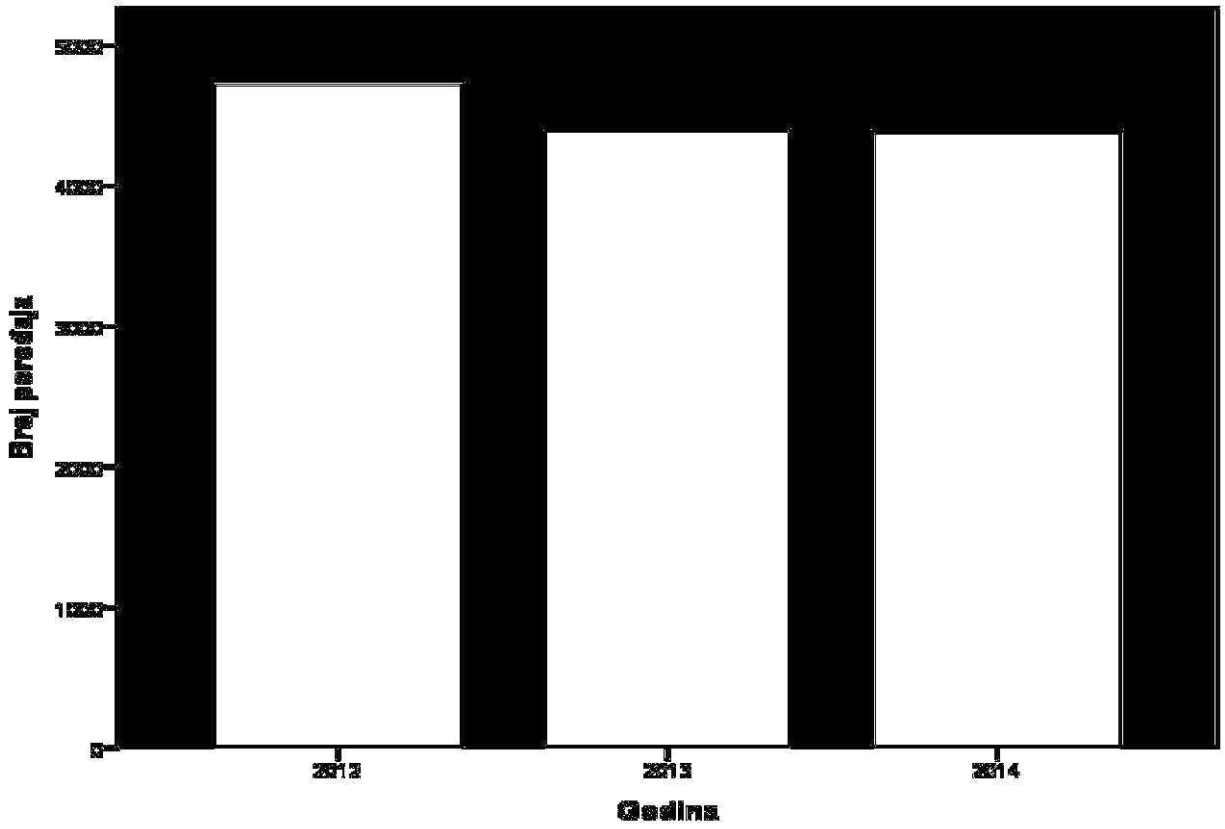
4. REZULTATI

1. DESKRIPTIVNA STATISTIKA

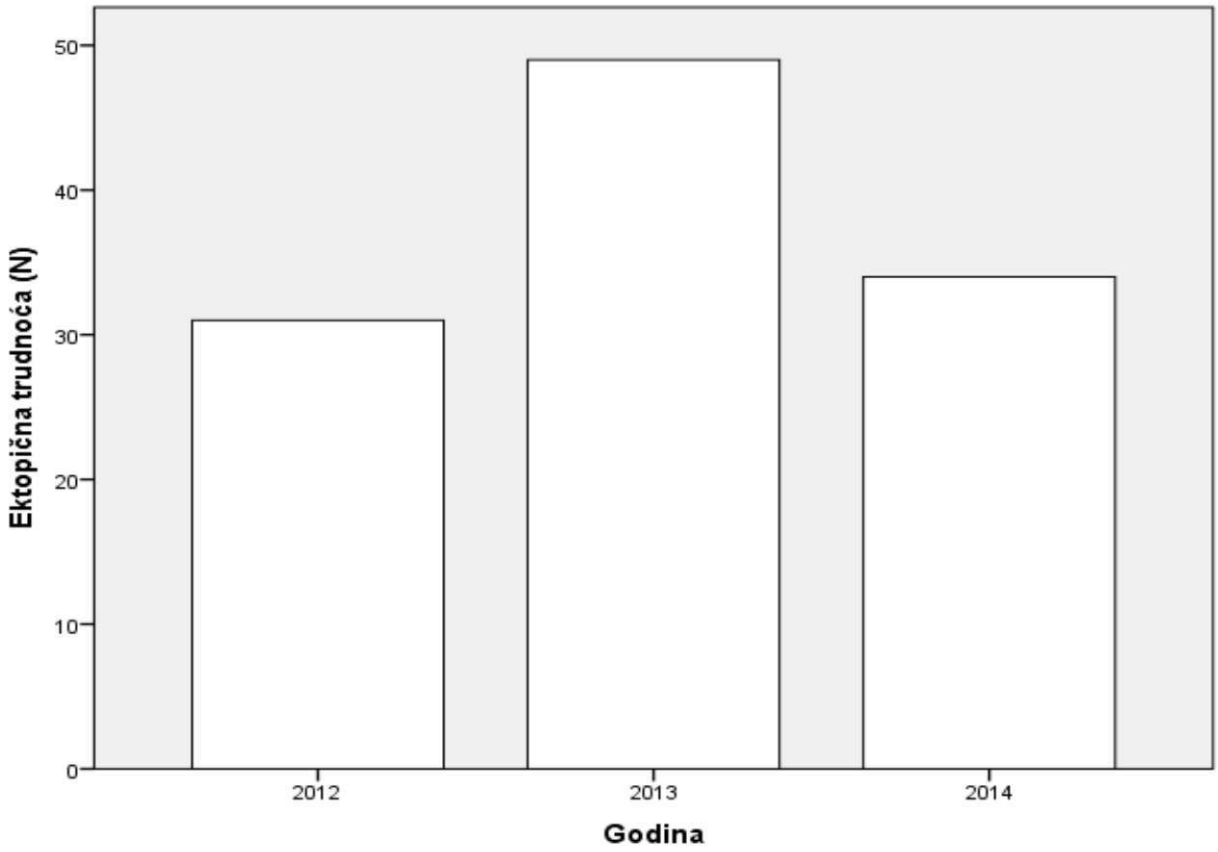
U promatranom vremenskom razdoblju, od siječnja 2012. do prosinca 2014. godine, u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split bilo je 13 504 porođaja. U navedenom razdoblju, hospitalizirano je 114 žena s ektopičnom trudnoćom (0,84%).

Gledajući zasebno svaku godinu, u 2012. godini bilo je 4 720 porođaja, od toga 31 hospitalizirana žena s ektopičnom trudnoćom (0,66%), u 2013. godini 4 396 porođaja, od čega 49 ektopičnih trudnoća (1,12%) te u 2014. godini 4 388 porođaja te 34 ektopične trudnoće (0,77%).

Broj porođaja po svakoj godini grafički je prikazan na Slici 1, a broj pacijentica hospitaliziranih zbog ektopične trudnoće na Slici 2.



Slika 1. Prikaz broja porođaja, raspodjela po godinama



Slika 2. Brojčani prikaz ektopičnih trudnoća, raspodijeljeno po godinama

Prosječna dob pacijentica, graviditet (broj trudnoća) do trenutka hospitalizacije, paritet (broj porođaja) , navršeni tjedni amenoreje te β-hCG i krvni parametri (E, Hgb, Htc pri prijemu) prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Demografska obilježja i kliničke karakteristike ispitanih pacijentica

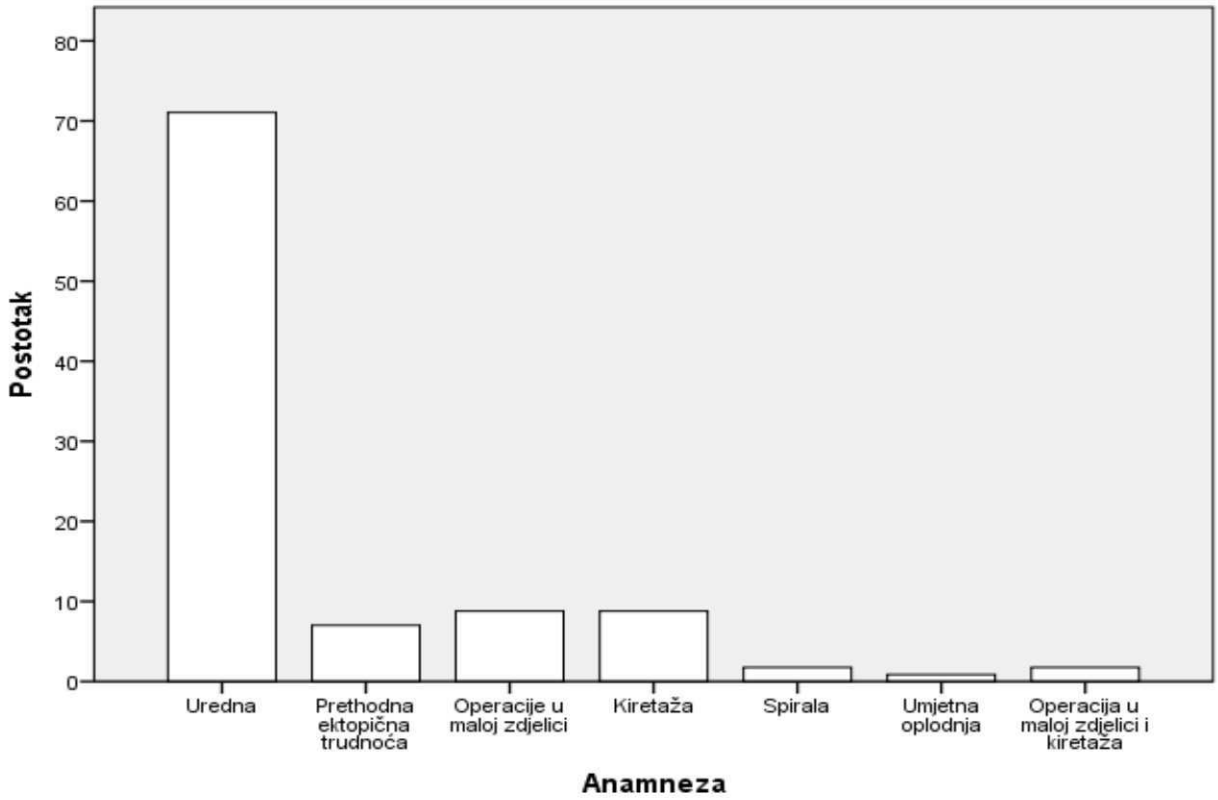
Parametri	**Mean**	**SD**
Dob (godine)	31, 40	5, 501
Graviditet	1, 17	1, 394
Paritet	0, 77	0, 931
Amenoreja (tjedni)	5, 67	1, 691
β-hCG* (IU/ml)	6917, 17	11779, 52
E** prijem (x 10^{12}/L)	4, 14	0, 448
Hgb*** prijem (g/L)	122, 9	12, 846
Htc**** prijem (L/L)	0, 366	0, 037

*Beta humani korionski godanodtropin, **Eritrociti, ***Hemoglobin,****Hematokrit

SD - standardna devijacija

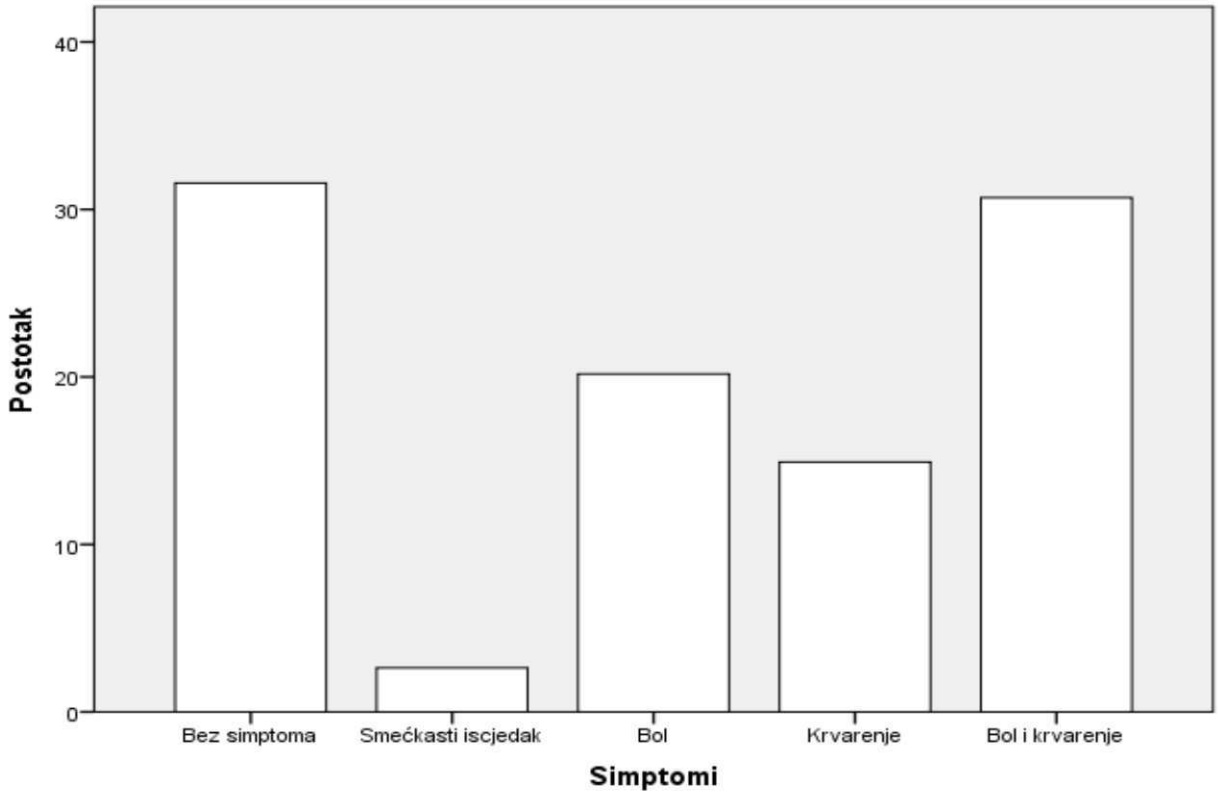
Grafički prikaz na Slici 3. prikazuje rizične čimbenike za ektopičnu trudnoću u postotcima. Očigledno je da prema podacima iz povijesti bolesti prevladavaju uredne anamneze, u čak 71,1%. Rizični čimbenici kiretaža i operacije u maloj zdjelici, zasebno gledajući pojavljuju se u 8,8% slučajeva, a u kombinaciji u 1,8% slučajeva.

Prethodna izvanmaternična trudnoća zabilježena je u 7% ispitanih pacijentica. Intrauterini uložak IUD *(eng. intrauterine device)*, rizični je čimbenik u 1,8% naših ispitanica. Umjetna oplodnja kao rizični čimbenik (IVF - in vitro fertilizacija, ET-embrio transfer) pronađena je samo u 1 pacijentice, izraženo postotkom – 0,9%.



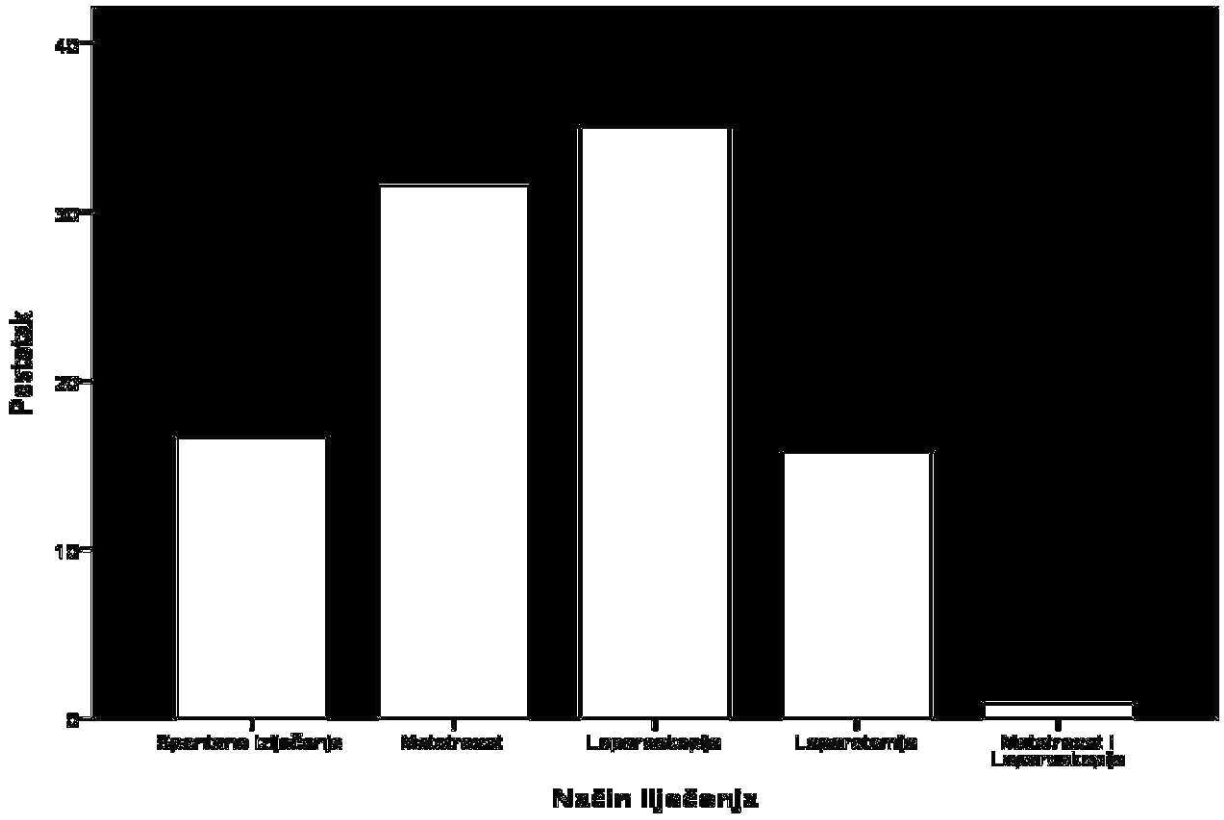
Slika 3. Grafički prikaz učestalosti rizičnih čimbenika za ektopičnu trudnoću

Učestalost simptoma ektopične trudnoće u trenutku prijema prikazana je grafički na Slici 4. U 31,6% slučajeva pacijentice su se prezentirale bez simptoma, dakle izostanak menstruacije je u tom slučaju bio odlučujući faktor da posumnjaju na trudnoću uopće. Bol i krvarenje, kao dio trijasa najčešćih simptoma (amenoreja, bol, krvarenje), najčešći su simptom u kombinaciji i pojavljuju se u 30,7% slučajeva. Sama bol javlja se u 20,2%, krvarenje u 14,9%, a smećkasti iscjedak u 2,6% slučajeva.



Slka 4. Prikaz učestalosti simptoma s kojima su se pacijentice javile na prijem Klinike

U statističkoj raščlambi i rezultatima poseban značaj pridaje se rezultatima liječenja. Na Slici 5. za početak je prikazana učestalost pojedinog načina liječenja ektopične trudnoće. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split ektopična se trudnoće najčešće zbrinjavala laparoskopski – 35,1% slučajeva. Zatim slijedi medikamentno liječenje (Methotrexat) u 31,6% te ekspektativni način liječenja (pasivno liječenje, odnosno *sanatio spontanea)* u 16,7% slučajeva. Samo jedna pacijentica u ispitivanom razdoblju podvrgnuta je kombinaciji liječenja - metotreksat i laparoskopija (0,9%).



Slika 5. Učestalost pojedine vrste liječenja u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

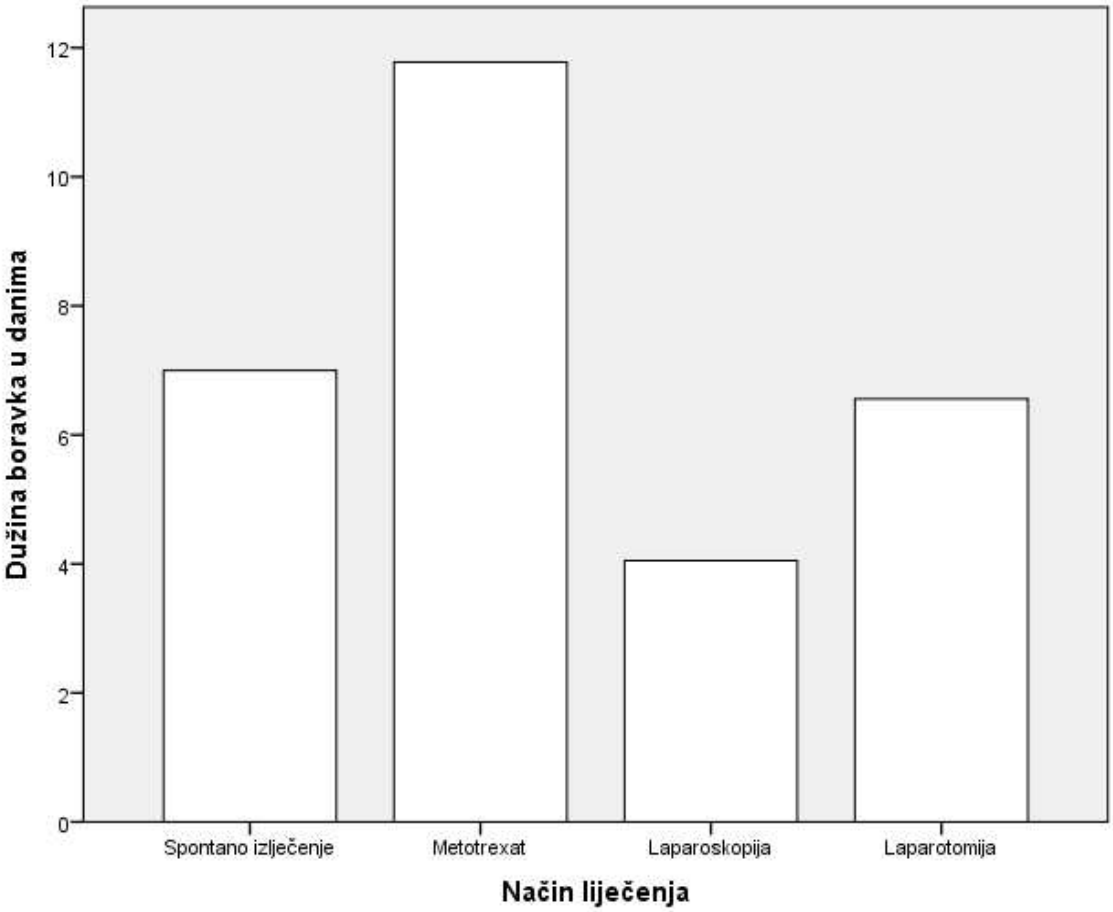
Važno je spomenuti i ultrazvučni prikaz ektopične trudnoće. Naime, u Klinici za ženske bolesti i porode uredan nalaz, odnosno vidljiv izljev opisan je u 31,6% slučajeva, dok je sami supstrat vidljiv u čak 68,4% slučajeva. Rezultate ultrazvučnog nalaza nismo koristili u statističkoj analizi jer su opisivani na različite načine („..tubarno vidljiva tvorba..", „..vidljiva gestacijska vrećica..", „..uz uterus tvorba..", itd.) i bez izražavanja vidljivog ultrazvučnog nalaza u centimetrima te ih stoga nismo mogli primjereno kategorizirati i statistički obraditi.

2. POVEZANOSTI

Prosječna dužina boravka pacijentica s ektopičnom trudnoćom na odjelu Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split bila je 7,45 dana.

Promatrajući dužinu boravka pacijentica u ovisnosti o načinu odabranog liječenja, utvrđeno je da su u bolnici prosječno najduže boravile pacijentice liječene metotreksatom (11,78 dana), nešto kraće žene liječene ekspektativno (7 dana) te laparotomijom (6,56 dana), a najkraće one podvrgnute laparoskopiji (4,05 dana).

Neparametrijskim Kruskal-Wallisovim testom, utvrđeno je da da postoji statistički značajna razlika u dužini boravka s obzirom na način kojim su ispitanice liječene ($p<0,01$). Kao iznimka se navode laparotomija i ekspektativni način (spontano liječenje), koji se statistički značajno ne razlikuju ($p>0,05$).



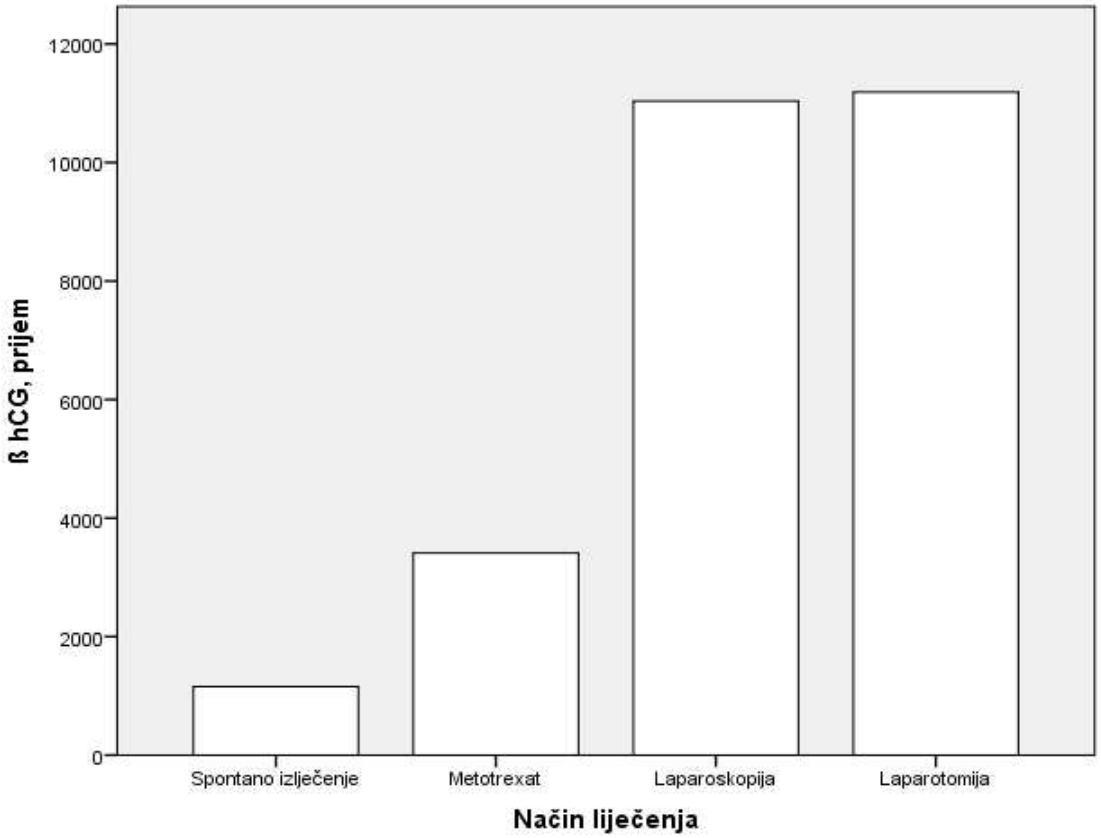
Slika 6. Prikaz povezanosti dužine boravka u bolnici i načina liječenja

Razina β-hCG-a je uz ultrazvučnu dijagnostiku odlučujući kriterij pri odabiru liječenja ektopične trudnoće. Prosječna razina β-hCG-a kod naših ispitanica bila je 6 917, 17 IU/L.

Pacijentice s najvišim prosječnim vrijednostima β-hCG-a (11 189, 50 IU/L) podvrgavale su se operativnom zahvatu laparotomije, a laparoskopskoj operaciji s prosječnim β-hCG-om od 11 035, 39 IU/L na prijemu. Kod liječenja metotreksatom prijemni β-hCG bio je 3 410,11 IU/L. Pacijentice s najnižim prosječnim vrijednostima β-hCG-a na prijemu (1157, 33 IU/L) liječene su ekspektativnim postupkom (spontano) - Slika 7.

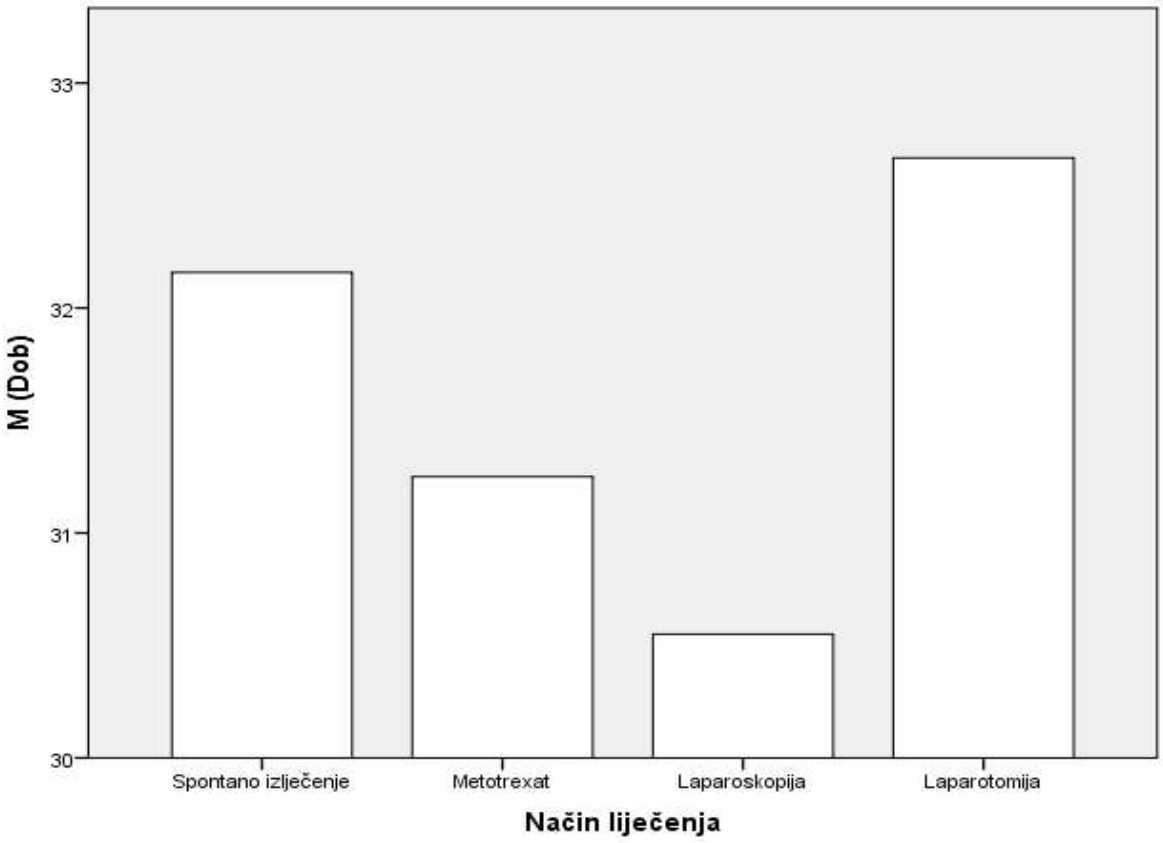
Pri statističkoj obradi podataka jednostrana varijanca analize u ovoj korelaciji je značajna ($p<0,01$), a Scheffeovim post hoc testom utvrdili smo da postoje statistički značajne razlike između skupine liječene laparoskopijom i metotreksatom ($p<0,05$) te između skupine liječene laparoskopijom i ekspektativnim postupkom ($p<0,05$). Između preostalih grupa ne postoji statistički značajna razlika.

Za pretpostaviti je da bi postojala statistički značajna razlika i između laparoskopije i laparotomije, međutim statistiku u tom slučaju usmjerava pacijentica, izuzetak, koja je s razinom β-hCG-a od 60 307, liječena laparoskopski.



Slika 7. Povezanost razine β-hCG-a (IU/ml) na prijemu s odabirom načina liječenja

Slika 8. prikazuje prosječnu dob pacijentica a u odnosu na odabrani postupak liječenja. Naime, prosječna dob naših pacijentica bila je 31,40 godina. Gledajući zasebno po načinu liječenja: laparotomija – 32,67, ekspektativni postupak – 32,16, metotreksat – 31,25 te laparoskopija – 30,55 godina.



Slika 8. Odnos dobi pacijentice i odabira načina liječenja

Poznat nam je podatak da je dob pacijentice rizični čimbenik za nastanak ektopične trudnoće te da se, između ostalog, prema dobi i reproduktivnoj anamnezi pacijentice oblikuje stav pri odabiru načina liječenja. Ipak, ANOVA testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi pacijentica koje su hospitalizirane na Klinici i načina liječenja ($p>0,05$, $F=0,755$)

Statistički smo pokušali povezati i simptome, koje su pacijentice imale na prijemu u Kliniku, s dužinom boravka, međutim, Kruskal-Wallisovim testom pokazalo se da ne postoji statistički značajna razlika ($p>0,05$).

Vrijednosti β-hCG-a na prijemu ne mogu se dovesti u korelaciju. Pearsonovim testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između navedenih parametara ($p>0,05$).

5. RASPRAVA

Ektopična trudnoća je javnozdravstveni problem od iznimne važnosti (2,3). Najčešći je uzrok smrti majke u prvom tromjesečju trudnoće te zauzima treće mjesto letaliteta povezanog s trudnoćom uopće (3,6,36). U Ujedinjenom Kraljevstvu postoji i udruga *The Ectopic Pregnancy Trust,* koja djeluje s ciljem podizanja svijesti o ektopičnoj trudnoći, kao i pružanja emocionalne podrške ženama s istim problemom.

S obzirom na to da trudnice, majke i djeca zaslužuju posebnu usredotočenost, razumijevanje i brigu od strane društva, neophodno je s ovog gledišta skrenuti pozornost na temu ektopične trudnoće.

U radu je prikazana učestalost ektopične trudnoće u odnosu na broj porođaja, bazirano na podacima koji su nam bili dostupni iz medicinske dokumentacije. Podaci su prikupljeni iz arhiva za povijesti bolesti Klinike za ženske bolesti i porode, KBC Split za trogodišnje razdoblje (2012.-2014.). Uključene su sve pacijentice hospitalizirane zbog ektopične trudnoće u promatranom razdoblju. Potrebno je naglasiti da su iz našeg promatranja isključene žene s ektopičnom trudnoćom koje nisu liječene u bolnici nego su spontano izliječene pod nadzorom izabranog ginekologa primarne zdravstvene zaštite. Nadalje, u literaturi se navodi učestalost ektopične trudnoće na ukupan broj trudnoća ili na ukupan broj poroda, kao što smo mi prikazali u svojim rezultatima.

Primjerice, u studiji Coste i suradnika, učestalost ektopične trudnoće u Francuskoj je 1,6% (37).

Irvine i Setchell u svojoj studiji su prikazali učestalost trenda opadanja učestalosti ektopične trudnoće u Ujedinjenom Kraljevstvu, kroz 9 godina – s 2,4% na 1,6% (38).

Prospektivna studija Shaikha i suradnika prikazuje ektopičnu trudnoću u indijskom gradu Hyderabad, kroz četverogodišnje razdoblje. Na 9 600 porođaja utvrđeno je 60 slučajeva ektopične trudnoće. To bi značilo učestalost ektopične trudnoće od 0,6% , što se u konačnici poklapa s našim rezultatom od 0,84%, gledajući na broj porođaja (39).

Najnovija prospektivna indijska studija Lakshimi i suradnika prikazuje učestalost ektopične trudnoće od 0,7% (40).

Prema studiji Stulberga i suradnika (41), u državama US-a učestalost ektopične trudnoće je 1,42% svih trudnoća.

Možemo zaključiti da učestalost ektopične trudnoće na različitim dijelovima svijeta ne varira uvelike. Naši rezultati također ne odstupaju mnogo od ostalih studija.

Uz učestalost ektopične trudnoće u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, promatrane su i demografske i kliničke karakteristike pacijentica. Prosječna dob pacijentica u našoj studiji bila je 31,4 godine (19 – 43 godine). U studiji Shaikha i sur. 72% žena bilo je u razdoblju između 20 – 30 godina (39).
Bouyer J i suradnici u svojoj su studiji opisali značajnu povezanost između ektopične trudnoće i dobi žene. Najveći broj njihovih ispitanica bio je u dobnim skupinama 25 - 29 godina (40,9%) i 30 - 34 godine (29%) (42). U studiji Sivalingam i suradnika također je utvrđeno da rizik nastanka ektopične trudnoće raste s dobi žene, a iznad 35. godine se značajno povećava (43).

Anamnestički smo utvrdili da su najčešći rizični čimbenici kod naših pacijentica bili operacije u maloj zdjelici (8,8%) i kiretaža (8,8%). U čak 71,1% žena anamneza je bila uredna. U studiji Shaikha i sur. prethodnu operaciju u anamnezi je imalo 20% žena, a urednu anamnezu njih 35% (39).
8% naših ispitanica koristilo je intrauterini uložak, odnosno spiralu. Wang i Fei su u svojoj studiji prikazali da kod žena koje su koristile spiralu postoji veći rizik za nastanak ektopične trudnoće (4,84%), za razliku od žena koje ne koriste nikakvu kontracepciju (0,20%) (44).

U našoj Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split žene su najčešće liječene operativno (50,9%) i to 35,1% laparoskopski, a 15,8% laparotomijom. Za usporedbu na razini Republike Hrvatske, prema podacima iz 2008. godine, u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Rebro - Petrovoj bolnici, kirurški je ukupno zbrinuto čak 89,5% ektopičnih trudnoća, metotreksatom je liječeno 10,0% (u nas 31,6%), a ekspektativnim načinom 0,5% žena (u nas 16,7%) (3).
Promatrajući rezultate izvan Republike Hrvatske, prema Olofssonu u Švedskoj je 2001. godine 52% ispitanica liječeno kirurški, 29% meotreksatom, a 19% ekspektativno (45).
U Monteralu je 2007. godine, prema studiji Al-Sunaidi i Tulandija 43% ektopičnih trudnoća liječeno kirurški, 50% metotreksatom, a 7% ekspektativno (46).

Pri odabiru načina liječenja odlučujući kriteriji su razina β-hCG-a na prijemu te ultrazvučni nalaz. Budući da se nalazi ultrazvuka još moraju uskladiti i svom opisu bez iznimke dodati detaljan opis vidljive tvorbe u centimetrima, u ovom istraživanju pokazali smo da je u našoj Klinici vrijednost β-hCG ključni parametar za odabir načina liječenja.
Naravno da je pristup individualan te se pacijentice sagledavaju u cijelosti. Važan je dogovor s pacijenticom, dob i kliničko stanje u kojem je primljena u bolnicu, reproduktivna anamneza i želje za budućnost. Nažalost, ponekad odluku u konačnici definira i ekipiranost i opremljenost tima liječnika.

Laparoskopija je danas u svijetu zlatni standard za liječenje ektopične trudnoće (3, 41,47). Prema studiji Lesavrea i suradnika, laparoskopska salpingotomija uspješniji je način liječenja nego liječenje metotreksatom. Ipak, liječenje metotreksatom je jeftinije, a utjecaj na kasniju plodnost podjednak (48). Također, metotreksat je citostatik pa se nakon liječenja preporuča korištenje kontracepcije u trajanju od 6 mjeseci (3).
Cochraneova metaanaliza 65 istraživanja rezultata liječenja ektopične trudnoće prikazuje sljedeće: najveća uspješnost liječenja ektopične trudnoće ostvarena je salpingektomijom (99%), kasnija prohodnost jajovoda najveća je kod pasivnog postupka (90%), najviše ostvarenih normalnih, intrauterinih trudnoća, imale su žene nakon salpingotomije (80%), a najveći broj ponovljenih ektopičnih trudnoća (13%) također je bio nakon salpingotomije (3).
Zaključno, ponovljena ektopična trudnoća nešto je češća nakon laparoskopije (12%) nego nakon liječenja metotreksatom (11%), a uzrok tome su priraslice koje zaostaju nakon operativnog zahvata te smanjuju prohodnost jajovoda. Prednost metotreksata ja u tome što uništava stanice trofoblasta (pa i perzistentni trofoblast koji u 15% slučajeva zaostaje nakon laparoskopske kirurgije).

Mol i suradnici (31) uspoređuju operativne zahvate međusobno. Zaključak studije je da salpingotomija ne poboljšava značajno postoperativnu plodnost u odnosu na žene podvrgnute salpingektomiji. Sam laparoskopski zahvat u odnosu na laparotomij pogodniji je za pacijentice i izvediv uz manji trošak ukoliko ne postoje kontraindikacije za laparoskopski pristup (32). U najnovijoj studiji van Mello i sur. prikazali su da, prateći kvalitetu života u sferi zdravlja, nema razlike između liječenja metotreksatom i ekspektativnog (pasivnog) liječenja (49).

Rana dijagnoza ektopične trudnoće jedan je od većih izazova za ginekologe. Izuzetna važnost rane dijagnoze leži u činjenici da pacijenticama može biti ponuđen konzervativni način liječenja, koji može poboljšati njihovu reproduktivnu budućnost. Prvenstveno je potrebno utjecati na rizične čimbenike u smislu adekvatnog dijagnosticiranja i liječenja ginekoloških upala te u smislu poštednijih ginekoloških operacija kako bi se umanjila kasnija pojavnost ektopične trudnoće. S tim u vezi važna je edukacija seksualno aktivnih mladih ljudi o spolno prenosivim bolestima i njihovim rizicima. Važno je naglašavati i dječjim, abdominalnim i ginekološkim kirurzima o „poštednijim" operacijama kod žena i djevojaka koje nisu rađale.

Ujedno je važno upoznati žene s ranim simptomima ektopične trudnoće, kako bi u što ranijoj fazi trudnoće zatražile medicinsku pomoć.

6.ZAKLJUČCI

Analizom 114 ektopičnih trudnoća, na temelju podataka prikupljenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od 1.siječnja 2012. do 31.prosinca 2014. godine, mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Učestalost ektopične trudnoće u Klinici je 0,84% (na broj porođaja), što je u skladu s učestalosti ektopične trudnoće i u Republici Hrvatskoj i u svijetu.
2. Prosječna životna dob ispitanica od 31,4 godine opravdava činjenicu da se rizik za izvanmaterničnu trudnoću povećava s dobi pacijentice.
3. Iz rezultata je razvidno da se pacijentice danas javljaju ranije, već s prosječno navršenih 5, 67 tjedana amenoreje i to bez simprtoma akutnog abdomena, kao što je bilo ranje. Stoga je pacijentice moguće liječiti poštednijim metodama: metotreksatom i laparoskopski. Analizirane pacijentice uglavnom nisu rađale ili imaju jedno dijete (graviditet 1,17, paritet 0,77), što treba imati na umu pri odabiru metode.
4. Ultrazvučni nalaz s vidiljivim supstratom opisan je u čak 68,4% slučajeva. Radi se o velikom postotku pozitivnih UZV nalaza u odnosu na podatke iz relevante literature (oko 25% potvrđenih ektopičnih trudnoća). Ujedno, nalaze UZV-a bi trebalo sistematizirati i ujednačiti, točnije vidljivu ektopičnu trudnoću izraziti kvantitativno (u centimetrima) kako bi imali još jedan parametar pri odabiru načina liječenja.
5. Bol i krvarenje (30,7%) su najčešći simptomi s kojima su se naše ispitanice javile na prijem Klinike, što uvijek diferencijalno-dijagnostički treba imati na umu pri obradi žena reproduktivne dobi, a koje se s navedenim simptomima javljaju na ginekološki pregled.
6. Zanimljivo je da je anamneza prema rizičnim čimbenicima u 71,1% ispitanica uredna. Kao najčešći rizični čimbenici u pacijentica ističu se operacija u maloj zdjelici (8,8%) i kiretaža (8,8%), što je upozorenje na poštednije operativne zahvate žena u reproduktivnoj dobi.
7. Odabir načina liječenja ovisi o vrijednostima β-hCG-a na prijemu. Ispitanice s najvišom prosječnom vrijednosti β-hCG-a liječene su laparotomijom, a s najnižom spontano.
8. U našoj Klinicije najveći broj žena liječen operativno – 50,9% (laparoskopija 35,1% + laparotomija 15,8%), 31,6% metotreksatom, što je manji postotak kirurški liječenih žena u odnosu na KBC Zagreb, gdje se pacijentice najčešće liječe operativno (~90%).
9. U bolnici su najduže boravile žene liječene metotreksatom (11,78 dana), a najkraće liječene laparoskopski (4,05 dana).

Iako se liječenje metotreksatom smatra jeftinijim s obzirom na cijenu lijeka, u odnosu na cijenu laparoskopskog zahvata, svakako bi u konačnu cijenu postupka trebalo uračunati i činjenicu da pacijentice liječene metotreksatom znatno duže borave u bolnici.

7. LITERATURA

1. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. Obstet Gynecol. 2004;103:1218-23.
2. Cornelius AC, Onyegbule A, Onyema, Uchenna ET, Duke OA. A five year review of ectopic pregnancy at Federal Medical Centre, Owerri, South East, Nigeria. Niger J Med. 2014 Jul-Sep;23(3):207-12.
3. Šimunić V. Izvanmaternična trudnoća. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 657-70.
4. Govindarajan MJ, Rajan R. Heterotopic pregnancy in natural conception. J Hum Reprod Sci. 2008 Jan-Jun;1(1):37-38.
5. Jan F, Naikoo JM, Rather MH, Sheikh TA, Rather YH. Ruptured ectopic pregnancy: a rare cause for hematoperitoneum; report of three cases from Kashmir, India. Indian J Surg. 2010;72(5):404-6.
6. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066–74.
7. Walker JJ. Ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007;50:89-99.
8. Condous G. Ectopic pregnancy-risk factors and diagnosis. Aus Fan Physician. 2006; 35:854-57.
9. Rekart ML, Gilbert M, Meza R, Kim PH, Chang M, Money DM, Brunham RC. Chlamydia public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. J Infect Dis. 2013;207(1):30-8.
10. Šimunić V. Izvanmaternična trudnoća. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 183-94.
11. Fernandes AM, Moretti TB, Olivotti BR. Epidemiological and clinical aspects of ectopic pregnancies at a university service between 2000. and 2004. Rev Assoc Med Bras. 2007 May-Jun;53(3):213-6.
12. Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy. A meta-analysis of case control studies. Contraception. 1995;52(1):23-24.
13. Karadeniz RS, Tasci Y, Attay M, Akkus M, Akkurt O, Gelisen O. Tubal rupture in ectopic pregnancy: is it predictable? Minerva GInecol. 2015;67(1):13-9.
14. Feit H, Leibovitz Z, Kerner R, Keidar R, Saqiv R. Ovarian pregnancy following in vitro fertilization in a woman after bilateral salpingectomy: a case report and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(4):675-7.
15. Kunwar S, Khan T, Srivastava K. Abdominal pregnancy: Methods of hemorrhage control. Intractable Rare Dis Res. 2015;4(2):105-7.

16. Alkatout I, Honemeyer U, Stauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, Mettler L, Schollmeyer T. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2013 Aug;68(8):571-81.
17. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human corionic gonadotropin cutoff to guide a methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systemic review. Fertil Steril. 2007;87:481-4.
18. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin North America. 2004; 31:779-94.
19. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Garcia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 2006;107:605.–10.
20. Grizelj V, Šimunić V, Suchanek E. Humani beta korionski gonadotropin, u ranoj dijagnozi izvanmaternične trudnoće. Jugoslav Ginekol Opstet. 1981;21:17-21.
21. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. Can Med Ass J. 2005;173(8):905-12.
22. Eskicioğlu F, Özdemir AT, Turan GA, Gür EB, Kasap E, Genç M. The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. Ginekol Pol. 2014;85(11):823-7.
23. Condous G. Ectopic pregnancy: challenging accepted management strategies. Aust N Z Obstet Gynecol. 2009;49:346-51.
24. Schofer JM, Lee J. Images in emergency medicine. Ectopic pregnancy. Ann Emerg Med. 2005;45:676-81.
25. Barišić D, Ćorić M. Ektopična trudnoća. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur: Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 266-72.
26. Luciano DE, Jain A, Roy G, Solima E, Luciano AA. Ectopic pregnancy-from surgical emergency to medical management. J Am Assoc Gynecol Laparoscop. 2004;11:107-21.
27. Kasum M, Orešković S, Šimunić V, Ježek D, Tomić V, Tomić J, Gall V, Mihaljević S. Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Acta Clin Croat. 2012;51:543-8.
28. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichimoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. Fertil Steril. 1982;37:851-2.
29. Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev. 2000;2:CD000324.
30. Furst DE, Ulrich WR, Altamirano CV. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Katzung

GB i sur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 631-2.

31. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, Barnhart KT, Yalcinkaya TM, Verhoeve HR, Graziosi GC, Koks CA, Klinte I, Hogström L, Janssen IC, Kragt H, Hoek A, Trimbos-Kemper TC, Broekmans FJ, Willemsen WN, Ankum WM, Mol BW, van Wely M, van der Veen F, Hajenius PJ. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy. Lancet. 2014;Apr 26(9927):1483-9.
32. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007;1:CD000324.
33. Begum J, Pallavee P, Samai S. Diagnostic dilemma in ovarian pregnancy: a case series. J Clin Diagn Res. 2015 Apr; 9(4):QR01-QR03.
34. Bohlitea R, Radoi V, Tufan C, Horhoianu IA, Bohlitea C. Abdominal pregnancy-case presentation. J Med Life. 2015 Jan-Mar;8(1):49-50.
35. Avery DM, Wells HM, Harper DM. Cervico-isthmic corporeal pregnancy with delivery at term: a review of the literature with a case report. Obstet Gynecol Surv. 2009;64(5):335-44.
36. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilization-embrio transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. Reprod Biol Endocrinol. 2015 Apr 12;13(1):30.
37. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczower E, Fernandez H, Pouly JL. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population - based register in France. Hum Reprod. 1994;9(4):742-5.
38. Irvine LM, Setchell ME. Declining incidence of ectopic pregnancy in a UK health district between 1990 and 1999. Hum Reprod. 2010;16(10):2230-4.
39. Shaikh NB, Shaikh S, Shaikh F. A clinical study of ectopic pregnancy. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014 Apr-Jun;26(2):178-81.
40. Lakshimi N, Nirmala P, Adlin R. A retospective analysis of ectopic pregnancy in a tertiary care centre in South Kerala. IJBR. 2015;6(05):331-3.
41. Stulberg DB, Cain LR, Dahiquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial dispartities in the Medicaid population, 2004-2008. Fertil Steril. 2014 Dec;102(6):1671-6.
42. Bouyer J, Coste J, Taraneh S, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy:a comprehensive analysis based on a large case-control, population-study in France. Am J Epidemiol. 2003;157:185-94.

43. Sivalingam VN, Duncan WC; Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. J Fam PlanN Reprod Health Care. 2011;37(4):231-40.
44. Wang P, Fei MD. Relation between the incidence of ectopic pregnancy and the use of intrauterine devices. Zhonghua Fu Chang Ke Za Zhi. 1993 Feb;28(2):94-6.
45. Olofsson JI, Poromaa IS, Ottander U, Kjellberg L, Damber MG. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001 Aug;80(8):744-9.
46. Al-Sunaidi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. Semin Reprod Med. 2007 Mar;25(2):117-22.
47. Sunita S, Shweta G, Akshaya M. Laparoscopic management of primary ovarian pregnancy. J Gynecol Surg. 2015 Feb;31(1):43-45.
48. Lesavre M, Curinier S, Capmas P, Rabischong B, Fernandez H. Treatment of tubal ectopic pregnancy by methotrexate. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2015 Mar;44(3):212.-9.
49. Van Mello NM, Mol F, Hajenius PJ, Ankum WM, Mol BW, van der Veen, van Wely M. Randomized comparison of health-related quality of life in women with ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location treated with systemic methotrexate or expectant management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Jun 17;192:1-5.

8.SAŽETAK

Cilj: Prikazati učestalost, karakteristike i rizike za pojavnost ektopične trudnoće te način liječenja i dužinu boravka pacijentica s ektopičnom trudnoćom u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2014. godine.

Pacijenti i metode: U studiju su uključene sve žene hospitalizirane zbog ektopične trudnoće tijekom 2012.-2014. godine. Na temelju podataka dobivenih iz povijesti bolesti Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split, analiziran je ukupan broj ektopičnih trudnoća na broj porođaja, promatrane su demografske i kliničke karakteristike ispitanica (dob, graviditet, paritet, anamneza s rizičnim čimbenicima, simptomi, navršeni tjedan amenoreje) te vrijednosti β-hCG-a, eritrocita, hemoglobina i hematokrita na prijemu. Također, promatrali smo ultrazvučni nalaz, način liječenja i dužinu boravka u bolnici. Urađene su i korelacije: dužina hospitalizacije i način liječenja, β-hCG-a na prijemu i način liječenja, dob žene i način liječenja, simptomi i dužina boravka u bolnici, vrijednost β-hCG-a na prijemu i dužina boravka u bolnici.

Rezultati: U 2012. godini je bilo 4720 poroda, od čega 31 ektopična trudnoća (0,66%), u 2013. 4396 poroda i 49 ektopičnih trudnoća (1,12%) te u 2014. 4388 poroda i 34 ektopične trudnoće (0,77%). U promatranom trogodišnjem periodu ukupno je bilo 13 504 poroda i 114 žena hospitalizirana zbog ektopične ektopične trudnoće (0,84%). Prosječna dob žena bila je 31,4 godine, prosječni graviditet 1,17 a paritet 0,77. 5,67 je bio prosječni broj tjedana amenoreje u trenutku hospitalizacije. 30,7% naših pacijentica javilo se s boli i krvarenjem, kao najčešćim simptomima. U 71,1% ispitanica anamneza je bila uredna, bez rizičnih čimbenika za ektopičnu trudnoću. Najčešći rizični čimbenici bili su operacija u maloj zdjelici (8,8%) te kiretaža (8,8%). Krvni parametri na prijemu: prosječna vrijednost β-hCG-a bila je 6917,17 IU/ml, eritrocita 4,14 $x10^{12}$/L, hemoglobina 122,9 g/L, hematokrita 0,366 L/L.
Pacijentice su najčešće liječene laparoskopski (35,1%). 16,7% žena liječeno je metotreksatom, 15,8% laparotomijom te 16,7% ekspektativnim postupkom (spontano). Samo u 1 slučaju (0,9%) provedeno je kombinirano liječenje: primarno liječenje metotreksatom nije bilo uspješno pa te se moralo primijeniti kirurško liječenje (laparoskopska operacija). Istražene su također i povezanosti između određenih parametara. Pronađena je statistički značajna razlika između načina liječenja i dužine boravka u bolnici ($p<0,01$). Žene su prosječno provele 7,45 dana u bolnici. Najduže su boravile pacijentice liječene metotreksatom (11,78 dana). Utvrđena je i statistički značajna razlika između prosječne vrijednosti β-hCG-a na prijemu i načina liječenja ($p<0,05$). Pacijentice s najvišom razinom β-hCG-a (11 189,5) tretirane su laparotomijom, a s najnižom (1 157,33) ekspektativnim postupkom. Nije utvrđena statistički značajna razlika

između dobi pacijentica i načina liječenja ($p<0,05$), simptoma i dužine boravka, kao ni između razine β-hCG-a na prijemu i dužine boravka u bolnici.

Zaključci: Učestalost ektopične trudnoće u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split je 0,84%, gledano na broj poroda. Pacijentice se primaju u bolnicu s prosječno 5,67 navršenih tjedana amenoreje, što je prednost u odnosu na prije jer je moguće izbjeći radikalne operacije, a pruža nam mogućnost konzervativnog načina liječenja: metotreksatom i laparoskopijom. Najčešći simptomi s kojima se pacijentice javljaju su bol i krvarenje (30,7%). Mogućnost postojanja ektopične trudnoće uvijek bi trebalo diferencijalno dijagnostički uzeti u razmatranje kod pacijentica s navedenim simptomima. Budući da su operacija u maloj zdjelici (8,8%) i kiretaža (8,8%) najčešći rizični čimbenici u naših pacijentica, naglasak za budućnost je na poštednijim operativnim zahvatima žena reproduktivne dobi. Iako načešći (50,9%), u našoj je Klinici operativni način zbrinjavanja ektopične trudnoće (35,1% laparoskopijom i 15,8% laparotomijom) puno manje zastupljen nego u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Rebro, gdje se operira i 89,5% ektopičnih trudnoća. UZV nalaz je parametar na kojem trebalo poraditi; ujednačiti ga te vidljivu tvorbu izraziti kvantitativno (u centimetrima), kako bi poboljšali ranu dijagnostiku ektopične trudnoće i imali još jedan kriterij pri odabiru načina liječenja.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The review of frequency and treatment of ectopic pregnancy in Clinical Hospital Centre Split during the period 2012.-2014.

Objective: In this research we analyzed frequency, characteristics**,** risk factors and treatment of ectopic pregnancy in our Clinic, during the period of 3 years (from January 2012 to December 2014).

Design: Retrospective study.

Patients and metods: All women with diagnosed ectopic pregnancy, hospitalized in our Clinic during 2012, 2013 and 2014, were included in this study. We analyzed the number of ectopic pregnancies according to number of deliveries, then demographic and clinical parameters: age, parity, pregnancy, anamnesis (risk factors), simptoms, amenorrhea (the absence of menstruation in weeks), and β-hCG, erythrocytes, hemoglobin and hematocrite level at the moment of hospitalisation. Likewise, we analyzed the ultrasonography, treatment methods and days of hospitalisation. Some correlations were also observed: duration of the hospitalisation and treatment method, β-hCG level at the moment of hospitalisation and treatment method, age and treatment method, symptoms and duration of hospitalisation, β-hCG level and duration of hospitalisation.

Results: : There were 4 720 deliveries and 31 women with ectopic pregnancy (0,66%) during 2012, 4 396 deliveries and 49 ectopic pregnancies (1,12%) during 2013, 4 388 deliveries and 34 ectopic pregnancies (0,77%) during 2014. In a three year period this means overall 13 504 deliveries and 114 women hospitalized with ectopic pregnancy. Frequency of ectopic pregnancy in our study was 0,84%. Average women's age was 31,4 years, mean of gravidy 1,17 and mean of parity 0,77. 5,67 weeks is mean of amenorrhea, at the moment women was hospitalised. 30,7% of our patients presented with pain and bleeding as the most common ectopic pregnancy symptoms. 71,1% women did not have any of the risk factors in anamnesis. Surgery in the pelvis (8,8%) and curettage (8,8%) were more the most frequent risk factors. Blood parameters (at hospital admission): mean beta chorionic gonadotropine level was 6 917,17 IU/ml, erythrocytes 4,14 x10^{12}/L, hemoglobin 12,29 gm/dL, hematocrit 36,6%. Laparoscopic operation was performed in 35,1% of women and it is the most common ectopic pregnancy treatment in our Clinic. 16,7% was treated by methotrexate, 15,8% by laparotomy and 16,7% by expectant management. Just one woman (0,9%) was treated with the combination of methotrexate and laparoscopic surgery. Some correlations were also done. We found statistically

significant difference between treatment and days of hospitalisation ($p<0,01$). Women spent 7,45 days on average in hospital. Women treated by methotrexate spent the longest period in hospital (11,78 days). We also found statistically significant difference between beta chorionic gonadotropine rate and treatment ($p<0,05$). Laparotomy was done in cases of the highest beta chorionic gonadotropine rate (11 189,5) and expectant management when it was the lowermost (1 157,33). There was no statistically significant difference between women's age and treatment ($p>0,05$), simptoms and days in hospital, beta chorionic gonadotropine rate and days in hospital.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Ines Gamberažić
DATUM I MJESTO ROĐENJA: 9. listopada 1989. godine, Knin, Republika Hrvatska
DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko
ADRESA: Velebitska 7, 21 000 Split
BROJ TELEFONA: +385 98 9388883
E-ADRESA: ines.gamberazic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1996. – 2004. godine pohađala Osnovnu školu „Skalice" u Splitu.
2004. – 2008. godine pohađala V. gimnaziju „Vladimir Nazor" u Splitu
2009. godine upisala Medicinski fakultet u Splitu, smjer doktor medicine
2015. godine izradila diplomski rad na temu „Prikaz učestalosti i liječenja izvanmaternične trudnoće u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju 2012. – 2014. godine", pod mentorstvom doc.dr.sc. Jelene Marušić.

Vještine: aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.