

Klinika za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice »Mercur«; \* Ginekološka ordinacija »Fistonić« u Zagrebu

## LAPAROSKOPSKO LIJEČENJE EKTOPIČNE TRUDNOĆE LAPAROSCOPIC TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY

Tomislav Čanić, Ivan Fistonić\*

Pregled

*Ključne riječi:* laparoskopija, ektopična trudnoća

**SAŽETAK.** Premda u Hrvatskoj do danas nije zabilježena smrt zbog ektopične trudnoće (ET), to je i dalje hitno stanje opasno po život, zahtijeva hospitalizaciju i adekvatno liječenje. Učestalost ET iznosi oko 2%, s tendencijom rasta zadnjih 30 godina. Zahvaljujući ranoj dijagnozi (pomoću  $\beta$ -hCG-a i transvaginalnog ultrazvuka) moguće je rano i pravodobno laparoskopsko liječenje preko 90% ET u nerupturiranom stanju. Laparoskopski se može učiniti salpingektomiju, salpingotomiju, mužnju jajovoda i/ili instiliranje farmakološki aktivnih otopina. Prikazuju se načini izvođenja pojedinih metoda, prednosti, komplikacije i mane laparoskopskog liječenja ET. Trajanje zahvata, hospitalizacija i radna nesposobnost značajno su kraći nego u operiranih laparotomijom. Laparoskopija je danas u dijagnostici i liječenju ET zlatni i obvezujući standard, pouzdana je, jednostavna i brza, visoko je uspješna, poboljšava željeno naknadno intrauterino zanošenje, a hospitalizacija i bolovanje su kratkog trajanja.

Review

*Key words:* laparoscopy, ectopic pregnancy

**SUMMARY.** Despite the fact that no mortality due to ectopic pregnancy (EP) has been registered in Croatia, EP is still life-threatening state, demanding hospital bed rest, monitoring and appropriate treatment. EP incidence is around 2%, and is increasing in past 30 years. With early diagnosis (by means of  $\beta$ -hCG and transvaginal ultrasound), laparoscopic treatment is possible in early, unruptured state for majority of EP. Laparoscopic treatments are: salpingectomy, salpingotomy, milking and/or injection of pharmacological substances. Presented and discussed are methods, results and complications. Duration of procedure, hospital stay and working disability are significantly shorter than for laparotomy. Laparoscopy is golden and obligatory standard in diagnosis and treatment of EP as it achieves excellent results, is reliable, simple, fast and promotes intrauterine pregnancy.

### Uvod

Ektopična trudnoća je entitet nazočnosti, implantacije i razvitka gestacijskog tkiva izvan materijata. Pojavnost ektopičnog zanošenja (ET) bilježi globalni porast te iznosi približno 2% od broja poroda.<sup>1,2</sup> U Hrvatskoj je trend još uvijek uzlazan, dok je u skandinavskim zemljama od 2000. godine zamijećena niža pojavnost ET.<sup>2</sup> ET čini većinu hitnih ginekoloških stanja, direktno ugrožava život pacijentice i jedna je od najčešćih indikacija za hitni operacijski zahvat u ginekologiji. Najopasnija komplikacija – prsnuće jajovoda s jakim krvarenjem u trbušnu šupljinu – posljedica je neprimodne implantacije u jajovod i invazije trofoblasta u krvne žile mezosalpinksa. U Sjedinjenim Državama Amerike zabilježen je četverostruki porast broja operiranih ET između 1970. i 1987. godine.<sup>3</sup> Porast broja intervencija zbog ektopičnih trudnoća objašnjava se među ostalim (i) bržom i vjerodostojnijom dijagnostikom. Više od 97% ET su tubarne trudnoće. Od tubarnih pak, 82% su u ampularnom dijelu, 15% istmičnom i 3% u intersticijskom dijelu jajovoda.<sup>1</sup> Mali postotak ostalih, izvantubarnih ET, čini 1,4% abdominalnih, 0,5% uterinih ektopičnih trudnoća te 0,15% ovarijskih. Zbog vrlo niskog udjela ektopičnih trudnoća izvan jajovoda (manje od 3%), govoreći o ET zapravo se misli na tubarnu trudnoću, iako

treba imati na umu i nisku ali realnu mogućnost ostalih sijela ET, kao i na mogućnost kombinirane ili heterotopične (intrauterine i ET) trudnoće.<sup>2,4</sup>

Najčešći etiološki čimbenik ET je zdjelična upalna bolest (*pelvic inflammatory disease – PID*) s posljedičnim oštećenjima jajovoda, čija je učestalost u korelaciji s okluzijom jajovoda: jednom preboljeli PID uzrokuje okluziju u 12% pacijentica, dvaput preboljen u 30%, a treći PID incident dovodi do okluzija čak u 75% pacijentica.<sup>1</sup> Sljedeći etiološki čimbenik su ranije učinjene abdominalne operacije (npr. apendektomija) i/ili ginekološke operacije/zahvati (korekcije na adneksima, ranije ET). U novije vrijeme kao čimbenik nastanka ET navodi se pušenje duhanskih proizvoda.<sup>2</sup> Udvostručenje pojavnosti ET registrirano je nakon postupaka/metoda asistiranog reprodukcije (MAR).<sup>3,5</sup> Ostali važni čimbenici rizika su ranije liječeni sterilitet, intrauterini uložak, stanje nakon sterilizacije, promiskuitetno ponašanje.<sup>2</sup>

Često u ET posumnjamo samo opažanjem klasičnog kliničkog trijasa simptoma: amenoreje, boli i vaginalnog krvarenja. Međutim, tek uz pomoć serijskog određivanja beta lanca humanog korionskog gonadotropina ( $\beta$ -hCG) u kombinaciji s transvaginalnom ultrasonografijom povisuje se na iznad 95% pozitivna prediktivna vrijednost dijagnostike.<sup>6</sup> Vrijednosti  $\beta$ -hCG-a iznad 1.000

IJ/L smatramo u skladu s preporukama, »diskriminacijskom zonom« za postavljanje sigurne dijagnoze ET.<sup>7</sup> Naime, iznad te vrijednosti  $\beta$ -hCG-a treba biti vaginalnim ultrazvučnim pregledom vidljiva intrauterina, normalna trudnoća. Dakle, ako su vrijednosti  $\beta$ -hCG-a iznad 1.000 IJ/L, a vaginalni ultrazvučni pregled ne pokazuje intrauterinu trudnoću, vrlo vjerojatno se radi o ET. Premda je određivanje progesterona (P4) u serumu dokazano pouzdanija metoda detekcije ET, dijelom i zbog znatno kraćeg poluvremena raspada od  $\beta$ -hCG-a, kao i zbog veće senzitivnosti (84–100% za P4, odnosno 25–42% za  $\beta$ -hCG), u Hrvatskoj nije zaživjelo u svakodnevnoj kliničkoj praksi.<sup>8,9</sup>

## Metode liječenja

Laparoskopija je »zlatni standard« u dijagnostici i liječenju ET zbog značajnih prednosti pred laparotomijom. To su: bolja vizualizacija zdjelčnih organa koja omogućuje sigurnu i brzu dijagnozu, značajno kraće trajanje zahvata od laparotomijskog, brz, potpun i lagan postoperacijski oporavak, mali su ožiljci, kraće je bolovanje kao i trajanje hospitalizacije.<sup>10</sup> Ovi su momenti dodatno značajni u slučaju nepotvrđenog nalaza ET. Postotak komplikacija laparoskopije i trajnog oštećenja tkiva (invaliditeta) je značajno niži (1 do 3,9 na 1000 zahvata).<sup>11,12</sup> Stoga se danas može ET laparoskopskim pristupom dijagnosticirati i operirati u više od 95% slučajeva.

Laparoskopski je moguće operirati rupturiranu i nerupturiranu ET. Indikacija za laparoskopiju postavlja se temeljem usporedbe i kombinacije opetovanih opažanja: kliničke slike,  $\beta$ -hCG-a i ultrazvučnih nalaza. Kontraindikacije za laparoskopiju su ekstremi tjelesne mase i akutni hemodinamski šok. Preduvjeti za laparoskopiju su znanje, iskustvo, vještina i oprema.<sup>13</sup>

Moderne laparoskopske metode uključuju kirurški i/ili farmakološki pristup. Kombiniranom laparoskopsko-farmakološkom metodom instiliraju se u zahvaćeni jajovod različite hipertonične otopine (glukoza 50%, NaCl 10%) ili farmakološki aktivne tvari s djelovanjem na trofoblastno tkivo (prostaglandini, aktinomycin, metotreksat, mifepriston, danazol, trikosantin).<sup>6,10,14,15</sup> Instilacija aktivne otopine radi se pod kontrolom laparospopa, tehnikom dva uboda. Trenutačno se u najvećem broju centara koristi metotreksat (MTX), u manjem broju hipertonična glukoza, u još manjem prostaglandini. Ostale spomenute tvari koriste se rijetko. Izbor metode ovisi o kombinaciji raznih čimbenika: dobi trudnice, paritetu, stanju ostalih reproduktivnih organa, anamnezi, odnosu prema koncepciji, lokalnom nalazu na jajovodu, iskustvu i vještini operatera.

MTX je citostatik, antagonist folne kiseline koji inhibira sintezu DNK u stanicama u diobi. Rabi se u dozi od 1 mg na 1 kg tjelesne težine. MTX se može aplicirati lokalno pod laparoskopskom ili ultrazvučnom kontrolom ili sistemski (intramuskularno) u jednoj ili više doza.<sup>6</sup> Ako se primijeni sistemski, tada je moguće liječenje bez laparo-

skopije, premda ostaje pitanje sigurnosti postavljene dijagnoze i sijela implantacije. Prednost lokalne instilacije je izbjegavanje sistemskih nuspojava. Ne preporuča se trudnoća nakon MTX terapije minimalno 3 mjeseca zbog citotoksičnosti i potencijalne teratogenosti.

*Hipertonična glukoza* uzrokuje nekrozu stanica trofoblasta i odumiranje ET. Prednost hipertonične glukoze je u netoksičnosti za okolna tkiva i organizam u cijelosti. Hipertonična glukoza može se koristiti (i) kod kombinirane intra- i ektrauterine trudnoće tako da se instilira u gestacijski mjehur u jajovodu, a intrauterina trudnoća ostaje intaktna.

Kriteriji za farmakološko liječenje su: nerupturirana ET, koncentracija  $\beta$ -hCG-a do 3.000 IJ/L, zadovoljavajuće opće stanje (hemodinamski stabilna pacijentica), želja za daljnjom reprodukcijom, veličina ET do 4 cm u promjeru, pismeni pristanak pacijentice za postupak i za naknadne kontrole. Kontraindikacije za laparoskopsko-farmakološki pristup su ultrazvučno dokazana srčana akcija embrija, rupturiran jajovod, veličina ET preko 4 cm u promjeru, nazočnost bolova i stanje šoka. Nedostatak farmakološke metode je statistički značajno dulje vrijeme negativizacije  $\beta$ -hCG-a. Opažena je i povećana mogućnost rupture jajovoda nakon terapije, nespecifični bolovi u trbuhu (čak do 2/3 pacijentica).<sup>2</sup> Prohodnost tako liječenih jajovoda dokazana je histerosalpingografijom u više od 90% pacijentica. Stope uspjeha su vrlo različite – od 50 do 99%, a ovisi o veličini promjene na jajovodu, vrijednosti  $\beta$ -hCG-a i (ne)nazočnosti embriionalnog tkiva u gestacijskom mjehuru. Recidiv ET nastupa u približno 15% slučajeva. Kasnije intrauterino zanosu 70 do 98% pacijentica.<sup>2,6,9,13</sup>

Radikalne kirurške metode su salpingektomija i parcijalna salpingektomija, a konzervativne linearna salpingotomija i istiskivanje (mužnja) gestacijskog mjehura.

*Salpingektomija* može biti totalna ili parcijalna. Radi se s tri uboda podvezivanjem, bipolarnom koagulacijom ili kopčama, na rupturiranom kao i na očuvanom jajovodu. Najčešće se koristi metoda bipolarne koagulacije uz presijecanje čitavog ili samo zahvaćenog dijela jajovoda škarićama i ispiranje trbušne šupljine. Uspješnost salpingektomije iznosi gotovo 100%. Nakon laparoskopske salpingektomije intrauterino zanosu oko 60% pacijentica, a stopa recidiva ET iznosi približno 10%. Buduće zanošenje ne ovisi o karakteristikama ektopične trudnoće već o preoperacijskom stanju oba jajovoda.<sup>2,3,13,16,17,18</sup>

*Linearna laparoskopska salpingotomija* je obavezna metoda na obavezno nerupturiranom jajovodu čiji promjer može biti do 4 cm, najprikladnije u ampularnom dijelu jajovoda ili u istmičnom, no u samo najranijem stadiju kada je manje vjerojatna invazija trofoblasta u mišićni dio jajovoda. Elektroiglicom, endoškaricama ili laserom proreže se stijenku jajovoda na suprotnom polu od pripoja mezosalpinksu na duljini od 1,5 do 2,5 cm. Kroz nastali otvor evakuiraju se produkti začeca i minimalno se vrlo tankom bipolarnim elektrodom koagulira-

ju mjesta eventualnog krvarenja zbog opasnosti jatrogenog oštećenja jajovoda i posljedične neprohodnosti. Jajovod se ne šiva, već se ostavlja da sekundarno zaraste. Prohodnost tako zbrinutih jajovoda dokazana je histerosalpingografijom u više od 90% ispitanica. Salpingotomija je neznatno manje uspješna od salpingektomije (oko 95%), ali su visoke stope kasnijeg zanošenja (do 80%), dok je recidiva oko 15–20%.<sup>2,3,12,13,16,19</sup>

*Mužnja ili istiskivanje* se izvodi tako da se produkti začeca iz nerupturiranog jajovoda istiskuju pomoću atraumatskih hvataljki premještanjem prema abdominalnom ušću jajovoda. Uspjeh metode, recidivi i naknadne intrauterine trudnoće slični su prethodno opisanim konzervativnim metodama.<sup>10,13,14</sup>

*Abdominalne i ovarijske ET* također se primarno zbrinjavaju laparoskopski, uz nužan oprez pri prepariranju.<sup>20</sup> Naime, okolne su strukture često čvrsto prirasle jer se u njih ET agresivno ukopava sa stvaranjem obilne vaskularizacije. Nakon ekscizije zahvaćenog dijela, jajnik se šiva endošavima.

*Uterine ektopične trudnoće* (intersticijska, intramuralna, unutar ožiljka od prethodne operacije) vrlo su rijetke. Opasne su zbog otežanog dijagnosticiranja i implantacije unutar maternice ali izvan kavuma, zbog rizika jakog krvarenja i brzog gubitka krvi, kao i zbog ireverzibilnih oštećenja koja ostavljaju na maternici. Pristup je primarno laparoskopski.<sup>21,22</sup> U cilju postizanja krvne staze i olakšanog operiranja rabi se lokalno vazokonstringens, otopina POR 8. Alternativa opisanom kirurškom postupku je lokalno ili sistemski primijenjen MTX.

## Rasprava

Rana dijagnoza ključna je i nužna za angažirani pristup liječenju ektopične trudnoće, kao i za sprječavanje posljedica ET na fertilitet.

Nakon primjene konzervativne metode obavezno je praćenje  $\beta$ -hCG-a sve do negativizacije zbog mogućeg neuspjeha metode (sve konzervativne metode imaju nižu stopu uspjeha, a postižu ukupno maksimalno 95% uspjeha), zbog mogućeg prelaska u kroničnu ET (po različitim autorima od 1 do 8%)<sup>9</sup> i zbog opasnosti neželjene rezidue korijalnog tkiva u abdomenu.<sup>2</sup> Savjetujemo učiniti histerosalpingografiju 3 do 6 mjeseci nakon zahvata, bilo radiološku kontrastnim sredstvom ili ultrazvučnu, kako bi se provjerila prohodnost jajovoda.<sup>12</sup>

Unatrag dvadesetak godina raste broj liječenih ET ekspanzivnom metodom (*»do-nothing«*). Mukoza jajovoda je neprirodno i hemodinamski nepogodno mjesto za implantaciju. Stoga u visokom postotku (50–70%) dolazi do samopropadanja i resorpcije ET. Prati se klinička slika, krvna slika (broj eritrocita i koncentracija hemoglobina), pacijentica mora mirovati (hospitalizacija) i prati se dinamika  $\beta$ -hCG-a (do maksimalno 1.000 IJ/L  $\beta$ -hCG-a) uz uzastopne ultrazvučne preglede.<sup>23</sup>

Nažalost, još uvijek je nemoguće znanstveno dokazati i definirati koji je pristup *»bolji«*, farmakološki ili kirurški.

Oba imaju respektabilne prednosti, ali i moguće komplikacije i nedostatke. Farmakološki postupak je znatno jeftiniji (cijena ampule MTX iznosi 25 Kn), jednostavniji je, ali slabije uspješnosti i dugotrajan je. Negativizacija  $\beta$ -hCG-a može potrajati i do više tjedana. Teško je izvediv kod rupturirane ET i kod ET s vrijednostima  $\beta$ -hCG-a višim od 5.000 IJ/L. Srećom samo 20% ET postižu vrijednosti  $\beta$ -hCG-a iznad 2.000 IJ/L. Kirurški je pristup zahtjevniji i skuplji (vrijednost operacijske laparoskopije je više od 4.000 Kn), ali je izlječenje brže.

Glede naknadne prohodnosti jajovoda (> 90%), kasnijih trudnoća (70–90%), kao i komplikacija (<1%), konzervativan kirurški i/ili farmakološki pristup su podjednako uspješni.

## Preporuke

- Kod vrijednosti  $\beta$ -hCG-a do 1.000 IJ/L, perzistirajućih ili padajućih vrijednosti  $\beta$ -hCG-a, kod klinički stabilnih, kod pacijentica koje su rodile i koje u potpunosti surađuju, svakako vrijedi pokušati s ekspektativnim postupkom. Slaba točka metode je dugo vrijeme negativizacije  $\beta$ -hCG-a (do 6 tjedana) ali i mogućnost rupture jajovoda, pa čak i uz negativne vrijednosti.<sup>2,9,23</sup>
- Kod vrijednosti  $\beta$ -hCG-a između 1.000 i 3.000 IJ/L, primijenjuje se jedna od konzervativnih metoda (farmakoloških ili kirurških) ako je pacijentica zainteresirana za daljnju reprodukciju. Izbor metode ovisi o visini  $\beta$ -hCG-a i lokalnom nalazu. Kod nezainteresiranih za reprodukciju izbor je laparoskopiska salpingektomija.
- Kod vrijednosti  $\beta$ -hCG-a iznad 3.000 IJ/L, uz pozitivnu srčanu akciju embrija, obavezna je laparoskopiska operacija. Ako se ultrazvučnim pregledom dokaže akcija fetalnog srca ili je pacijentica ranije operirana zbog ET ili ako je ET u jedinom jajovodu, obavezna je laparoskopiska salpingektomija.

## Literatura

1. Westroem L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:880–5.
2. Farquar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583–91.
3. Michalas S, Minaretzis D, Tsionou C, Maos G, Kioses E, Aravantinos D. Pelvic surgery, reproductive factors and risk of ectopic pregnancy: a case controlled study. *Int J Gynecol Obstet* 1992;38:101–5.
4. Čanić T, Ciglar S, Kašnar V. Combined intrauterine and tubal ectopic pregnancy. *Ginecologia Clinica e Oncologica* 1997;18,1–2:92–3.
5. Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategies. *Hum Reprod Update* 2004;10(6):503–13.

6. Dietl J. Zur medikamentösen Therapie der EUG. Geburtsh Frauenheilk 1992;52:133–8.
7. Peisner DB, Timor-Tritsch IE. The discriminatory zone of βhCG; hCG for vaginal probes. J Clin Ultrasound 2005; 18(4):280–5.
8. Grizelj V, Šimunić V, Suchanek E. Humani beta korionski gonadotropin u ranoj dijagnozi izvanmaternične trudnoće. Jugoslav Ginekološki Opstet 1981;21:17–21.
9. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. Can Med Ass J 2005;173(8): 905–12.
10. Bruhat MA, Manhes H, Mage G, Pouly JL. Treatment of ectopic pregnancy by means of laparoscopy. Fertil Steril 1980;33:411–20.
11. Sowter MC, Frappell J. The role of laparoscopy in the management of ectopic pregnancy. Rev Gynaecol Practice 2002; 28:73–82.
12. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Early diagnosis and management of ectopic pregnancy. Fertil Steril 2004; Suppl 1 8:146–8.
13. Kopjar M i sur. Ginekološka endoskopija. Zagreb 1999.
14. Winston RML, Margara RA. Conservative surgical management of ectopic pregnancy. J Obstet Gynecol 1985; Suppl 5: 51–60.
15. Lang PF, Tamussino K, Hoenigl W, Ralph G. Treatment of unruptured tubal pregnancy by laparoscopic instillation of hyperosmolar glucose solution. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1378–81.
16. Carp HJA, Oelsner G, Serr DM, Mashiach S. Fertility after nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. J Reprod Med 1986;31:119–23.
17. Dubuisson JB, Morice P, Chapron C, De Gayffier A, Mouelhi T. Salpingectomy – the laparoscopic surgical choice for ectopic pregnancy. Hum Reprod 1996; 11:1199–1203.
18. Ghezzi F, Cromi A, Fasola M, Bolis P. One-trocar salpingectomy for the treatment of tubal pregnancy: a »marionette-like« technique. Br J Obstet Gynaecol 2005;10:1417–9.
19. Mohamed H, Maiti S, Phillips G. Laparoscopic management of ectopic pregnancy: a 5-year experience. J Obstet Gynaecol 2002;22,4:411–4.
20. Cheung VY, Rosenthal DM. Abdominal pregnancy. J Minim Invasive Gynecol 2005;12(1):9.
21. Thakur Y, Coker A, Morris J, Oliver R. Laparoscopic and ultrasound-guided transcervical evacuation of cornual ectopic pregnancy: an alternative approach. J Obstet Gynecol 2004; 24(7): 809–10.
22. Huang MC, Su TH, Lee MY. Laparoscopic management of interstitial pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2005;88 (1):51–2.
23. Fernandez H, Rainhorn JD, Papiernik E, Bellet D, Frydman R. Spontaneous resolution of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1988;71:171–4.

Članak primljen: 4. 02. 2008.; prihvaćen: 28. 03. 2008.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Tomislav Čanić, dr. med., Ginekologija 2 Kliničke bolnice »Merkur«, Zajčeva 19, 10 000 Zagreb

\* \* \*

**VIJESTI  
NEWS**

**XXI EUROPEAN CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE  
Istanbul, Turkey, September 10–13, 2008**

*In cooperation with Turkish Perinatology Society.*

**Congress president:** Prof. Cihat Sen, Istanbul

**Predviđeno** 66 tema i preko 100 pozvanih predavača.

**Informacije:** [www.kenes.com/ecpm](http://www.kenes.com/ecpm); e-mail: [ecpm@kenes.com](mailto:ecpm@kenes.com)