

Odjel za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica Nova Gradiška

## **IZVANMATERNIČNA TRUDNOĆA U ŽENE KORISNICE ORALNE HORMONSKE KONTRACENCIJE**

### **EXTRAUTERINE PREGNANCY IN A WOMAN USER OF ORAL CONTRACEPTIVE PILLS**

*Boris Lovrić, Željko Lasović, Zvonko Šoljić,  
Marijan Jukić, Romana Dmitrović*

*Prikaz bolesnice*

*Ključne riječi:* oralna hormonska kontracepcija, izvanmaternična trudnoća

**SAŽETAK.** Smatra se da oralna hormonska kontracepcija smanjuje rizik mnogih stanja u ginekologiji, na primjer zdjelične upalne bolesti, anemije i izvanmaternične trudnoće. U novije vrijeme nekoliko je autora preispitalo stav o manjem broju izvanmaterničnih trudnoća u korisnica oralne hormonske kontracepcije. Stav je moguće netočan te zato uz komentar prikazujemo slučaj izvanmaternične trudnoće koja je nastala uz redovitu uporabu oralnih kontracepcijskih tableta.

*Case report*

*Key words:* oral contraceptive pills, extrauterine pregnancy

**SUMMARY.** Oral contraceptive pills are thought to lower the risk of numerous conditions in gynecology, for instance pelvic inflammatory disease, anemia and extrauterine pregnancy. Some of these standings are challenged nowadays, and therefore with the comment we present a case of a patient who became pregnant with an extrauterine pregnancy while regularly taking oral contraceptive pills.

### **Uvod**

Primarni mehanizam rada oralnih hormonskih kontraceptiva (OHK) je inhibirati ovulaciju. Ukoliko taj mehanizam zakaže, ostali prekonceptijski mehanizmi su promjena cervikalne sluzi koja postane neprohodna za spermije i promjena motiliteta jajovoda (čime se sprječava napredovanje spermija do jajne stanice); postkonceptijski mehanizam je atrofija endometrija koji, ukoliko ipak dođe do ovulacije i oplodnje, postane neprijemčiv za zametak. Teorijska djelotvornost OHK je 0,5, odnosno svi gore navedeni mehanizmi zakažu u samo 0,5% slučajeva, kada dođe do trudnoće. Ukoliko tome pribrojimo i greške u primjeni od strane korisnice, dobijemo takozvanu uporabnu djelotvornost, koja je i dalje vrlo dobra i iznosi 2,0–3,0.<sup>1–3</sup>

OHK posjeduju i niz nekontracepcijskih dobrobiti. Smatra se da između ostalog štiti od zdjelične upalne bolesti, anemije i izvanmaternične trudnoće. Trudnoće koje nastanu uz upotrebu OHK, bilo greškom metode ili greškom u načinu primjene, trebale bi biti intrauterine trudnoće te u zanemarivom postotku slučajeva izvanmaternične.<sup>4</sup> U metaanalizi iz 1995. relativni rizik aktualnih korisnica OHK da zanesu izvanmaternično, kada ih se uspoređi sa ženama koje nisu trudne, bio je samo 0,19.<sup>5</sup> Točnost ovog podatka i ovaj stav je u nekim novijim literaturnim navodima preispitan te uz komentar prikazujemo slučaj izvanmaternične trudnoće koja je nastala uz redovitu uporabu oralnih kontracepcijskih tableta.

### **Prikaz bolesnice**

Pacijentica Ž. S., 27 godina, javlja se na Odjel zbog krvarenja, koje unatoč redovitoj uporabi oralnih kontracepcijskih tableta koje sadrže etinil estradiol i noretisteron (Trinovum, Janssen Cilag) ne prestaje od zadnjeg redovitog krvarenja koje je počelo prije 14 dana. Krvarenje je oskudno, a žali se i na bol s lijeve strane. Pacijentica je do sada rodila 3 puta, a imala je jedan namjerni pobačaj. U anamnezi navodi i apendektomiju. Kontracepcijske tablete koristila je u više navrata tijekom života, a sada ih koristi zadnjih 5 mjeseci; nije zaboravila ni preskočila ijednu tabletu.

Po prijemu učini se pregled pri kojem se nađe oskudno tamne krvi u rodnici. Palpatorno je uterus normalne veličine, nešto mekši, a lijevo uz uterus pipa se mekana tvorba veličine zelenog oraha, vrlo bolna. Ultrazvučnim pregledom nađe se sluznica maternice debljine 6 mm, nepravilno trolinijski zadebljana, žuto tijelo na lijevom jajniku, a ispod lijevog jajnika hipoehogeno područje veličine 3×2 cm s jasno vidljivim gestacijskim prstenom, izrazito dobro prokrvljeno. U Douglasu slobodna tekućina. Svi relevantni laboratorijski nalazi (KKS, koagulogram) su unutar granica normale.

Učini se beta HCG koji je 3690 mIU/mL te se postavi dijagnoza izvanmaternične trudnoće lijevo i isti dan pristupi laparotomiji. Prikaže se nešto krvi u abdomenu, a lijevi jajovod je u ampularnom dijelu proširen, veličine jajeta. Učini se salpingektomija lijevo i sterilizacija dru-

gog jajovoda. Zahvat i postoperativni tijek protekli su uredno.

Patohistološki nalaz bio je Graviditas tubaria: jajovod veličine 7×2 cm u čijem se lumenu nalazi zgrušana krv te gotovo u potpunosti nekrotično tkivo posteljice.

## Rasprava

Premda je u korisnica OHK inhibicija ovulacije glavni mehanizam sprječavanja neželjene trudnoće, ovulacija se ipak dešava u rasponu od 1,7% do 28,6% po ciklusu.<sup>6,7</sup> Češća je kod nižih doza estrogena i zaboravljanja tableta.<sup>1,6</sup> Kako je naša pacijentica koristila OHK s 35 mcg estradiola i nije zaboravila uzeti nijednu tabletu, vjerojatno je riječ o relativno rijetkom slučaju zakazivanja glavnog mehanizma rada OHK, inhibicije ovulacije.

Uobičajena doktrina kaže da je trudnoća u slučaju redovite upotrebe OHK u pravilu unutarmaternična, odnosno smatra se da OHK smanjuje rizik izvanmaternične trudnoće. Ovo je potvrdila i metaanaliza Mola i sur.<sup>5</sup> U toj je studiji izračunato da je relativni rizik aktualnih korisnica OHK da zanesu izvanmaternično, kada ih se uspoređi sa ženama koje ne koriste OHK i nisu trudne, samo 0,19. Naravno, kako OHK iznimno snižava mogućnost bilo kakve trudnoće, bolja kontrolna skupina su trudnice, a u tom slučaju je relativni rizik 1,8, što još uvijek nije pokazalo statističku značajnost, te je konačni zaključak da aktualna upotreba OHK smanjuje rizik izvanmaternične trudnoće.

Danas međutim postoje i drugačija stajališta. Novije spoznaje govore da i jajovod ima svoj implantacijski prozor, koji se otvara djelovanjem integrina, koji su uterine molekule zamišljene kao markeri uterine receptivnosti za implantaciju. Ekspresija ovih molekula u jajovodu se dešava samo 5–7 dan po koncepciji; ukoliko se konceptus u to vrijeme nađe u jajovodu nastaje izvanmaternična trudnoća.<sup>8</sup> Larimore i Sanford<sup>9,10</sup> su postavili pitanje o ispravnosti metodologije gore spomenute metaanalize; ponovnom analizom, upotrebljavajući kao kontrolnu skupinu trudnice, došli su do zaključka da je broj izvanmaterničnih trudnoća u korisnica OHK ipak povećan, odnosno da se u žena korisnica OHK mijenja uobičajeni odnos broja izvanmaterničnih prema unutarmaterničnim trudnoćama.

Zato smatramo da u naše pacijentice nije došlo do zakazivanja svih mehanizama koji kod uporabe OHK sprječavaju neželjenu trudnoću. Kako su promjena motiliteta jajovoda i atrofija endometrija važni mehanizmi funkcioniranja OHK, vjerujemo da su u slučaju naše pacijentice ovi mehanizmi djelovali i doveli do sporog prolaska oplodene jajne stanice kroz jajovod te do izvanmaternične trudnoće. Pacijentica u anamnezi ima apendektomiju koja je rizični faktor za stvaranje priraslica i neprohodnost jajovoda, ali je ova trudnoća lijevo,

a kod operacije je abdominalna šupljina bez priraslica i makroskopskih promjena, tako da smatramo da to nije pridonijelo nastanku izvanmaternične trudnoće. Također vjerujemo da je mehanizam nastanka trudnoće u pacijentica koje zaborave uzeti tabletu drugačiji, jer zbog prestanka stalnog dotoka egzogenih hormona vjerojatniji je i oporavak endometrija i jajovoda i samim tim i unutarmaternična trudnoća.

Bez obzira na vrlo mali broj trudnoća koje ćemo vidjeti uz redovitu uporabu OHK i na nemogućnost provođenja bilo kakve kontrolirane studije s tako malim brojem pacijentica, smatramo da su Larimore i Sanford iznijeli vrlo logičnu tezu te da je potrebno obratiti pažnju i dokumentirati odnos unutarmaterničnih i izvanmaterničnih trudnoća u žena koje OHK uzimaju redovito. Larimore i Sanford<sup>5,9</sup> svoju su analizu proveli da bi utvrdili vjerojatnost postkonceptijskog povećanog gubitka trudnoća u korisnica OHK, te da bi raspravili potrebu za potpisivanjem informiranog pristanka za korisnice OHK. Uistinu, promjenom ove doktrine u ginekologiji promijenio bi se i način na koji savjetujemo žene te bi moguće ovaj način sprječavanja neželjene trudnoće za neke žene postao neprihvatljiv.

## Literatura

1. Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. *N Engl J Med* 1993;328(21):1543–9.
2. Trussell J, Hatcher RA, Cates W Jr, Stewart FH, Kost K. Contraceptive failure in the United States: an update. *Stud Fam Plan* 1990;21(1):51–4.
3. Trussell J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Stud Fam Plan* 1987;18(5):237–83.
4. Peterson HB, Lee NC. The health effects of oral contraceptives: misperceptions, controversies, and continuing good news. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32(2):339–55.
5. Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995;52(6):337–41.
6. Chowdhury V, Joshi UM, Gopalkrishna K et al. Escape ovulation in women due to the missing of low dose combination oral contraceptive pills. *Contraception* 1980;22(3):241–7.
7. Grimes DA. The safety of oral contraceptives: epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1950–4.
8. Koong MK, Jun JH, Song SJ et al. A second look at the embryotoxicity of hydrosalpingeal fluid: an in-vitro assessment in a murine model. *Hum Reprod* 1998;13:2852–6.
9. Larimore WL, Stanford JB. Ectopic pregnancy with oral contraceptive use has been overlooked. *Br Med J* 2000;321(7258):450.
10. Larimore WL, Stanford JB. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Arch Fam Med* 2000;9(2):126–33.