

# Doprinos primalje u liječenju vanmaterične trudnoće metotreksatom u KBC Split

---

**Mudnić-Pulje, Martina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:856905>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-19**

*Repository / Repozitorij:*



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVA

**Martina Mudnić Pulje**

**DOPRINOS PRIMALJE U LIJEČENJU VANMATERIČNE  
TRUDNOĆE METOTREKSATOM U KBC SPLIT**

**Završni rad**

Split, 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVA

**Martina Mudnić Pulje**

**DOPRINOS PRIMALJE U LIJEČENJU VANMATERIČNE  
TRUDNOĆE METOTREKSATOM U KBC SPLIT**

**CONTRIBUTIONS MIDWIVES IN TREATMENT OF  
ECTOPIC PREGNANCY WITH METOTREXATE IN KBC  
SPLIT**

**Završni rad / Bachelor's Thesis**

Mentor:

**Doc. dr. sc. Martina Šunj**

Split, 2018.

## **Zahvala**

Najljepše se zahvaljujem mentorici Doc. dr. sc. Martini Šunj na nesebičnoj pomoći i velikoj podršci tijekom svih faza izrade završnog rada. Zahvaljujem joj na brojnim korisnim savjetima, raspravama, idejama i stalnoj dostupnosti da odgovori na sva moja pitanja.

Iskreno zahvaljujem svim kolegama i suradnicima koji su mi na bilo koji način pomogli u izradi ovog rada.

I na kraju, zahvaljujem se svojoj obitelji, one su moja snaga i nadahnuće.

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1 Definicija izvanmaterične trudnoće.....	1
1.2 Klasifikacija ektopične trudnoće.....	2
1.3 Rizični čimbenici za nastanak ektopčne trudnoće.....	3
1.4. Klinički znaci izvanmaterične trudnoće.....	4
1.4.1 Akutni oblik.....	4
1.4.2 Subakutni oblik.....	5
1.4 Simptomi ektopične trudnoće.....	5
1.4.1 Bol.....	5
1.4.2 Vaginalno krvarenje.....	6
1.5 Dijagnoza ektopične trudnoće.....	6
1.5.1 Razina $\beta$ HCG-a u serumu.....	7
1.5.2 Razina estrogena i progesterona u serumu.....	7
1.5.3 Uzv.....	7
1.5.4. Kiretaža maternice.....	8
1.5.5. Punkcija douglasovog prostora.....	8
1.6 Liječenje ektopične trudnoće.....	9
1.6.1 Ekspektativno liječenje.....	9
1.6.2 Medikamentozno liječenje.....	9
1.6.2.1 Metotreksat.....	10
1.6.3 Kirurško liječenje ektopične trudnoće.....	16
2. Cilj.....	19
3. Izvori podataka i metode.....	20
4. Rezultati.....	21
5. Rasprava.....	25
6. Zaključak.....	27
7. Sažetak.....	28
8. Summary.....	29
9. Literatura.....	30
10. Životopis.....	31

## **1. UVOD**

Izvanmaternična trudnoća (graviditas extrauterina, ectopica) je trudnoća koja se implantira izvan šupljine maternice, najčešće u jajovodu. I danas je po život ugrožavajuće stanje, te treći uzrok smrtnosti majke povezane sa trudnoćom. Precizniji pojam od izvanmaternične trudnoće je ektopična trudnoća, koja se odnosi na svaku implantaciju zametka izvan šupljine maternice, a uključuje i cervikalnu i intersticijsku trudnoću. O učestalosti izvanmaternične trudnoće (ektopične trudnoće) govori podatak da od svih trudnoća na ektopične trudnoće otpada između 0,25-1,4%. Razlog zašto se zametak implantira u normalan jajovod je nepoznat. Raznoliki simptomi izvanmaternične trudnoće kojima oponaša razne abnormalnosti i poremećaje rane trudnoće ukazuju da je ginekološka bolest sa najviše dijagnostičkih pogrešaka. Najčešći simptomi izvanmaternične trudnoće su bol, amenorea i krvarenje (1). U dijagnozu ulaze biokemijski pokazatelji, te ultrazvučna dijagnostika, kiretaža, punkcija Douglasovog prostora. Od biokemijskih pokazatelja od značaja su razina  $\beta$ HCG-a u serumu, razina progesterona i estrogena u serumu kao i ostali parametri krvne slike. Liječiti izvanmaterničnu trudnoću možemo na više načina, ekspektativno, medikamentozno i kirurški. Postupak IVF (in vitro fertilizacija) i prijenos zametaka rizični su čimbenici za nastanak ektopične trudnoće.

### **1.1 DEFINICIJA IZVANMATERIČNE TRUDNOĆE**

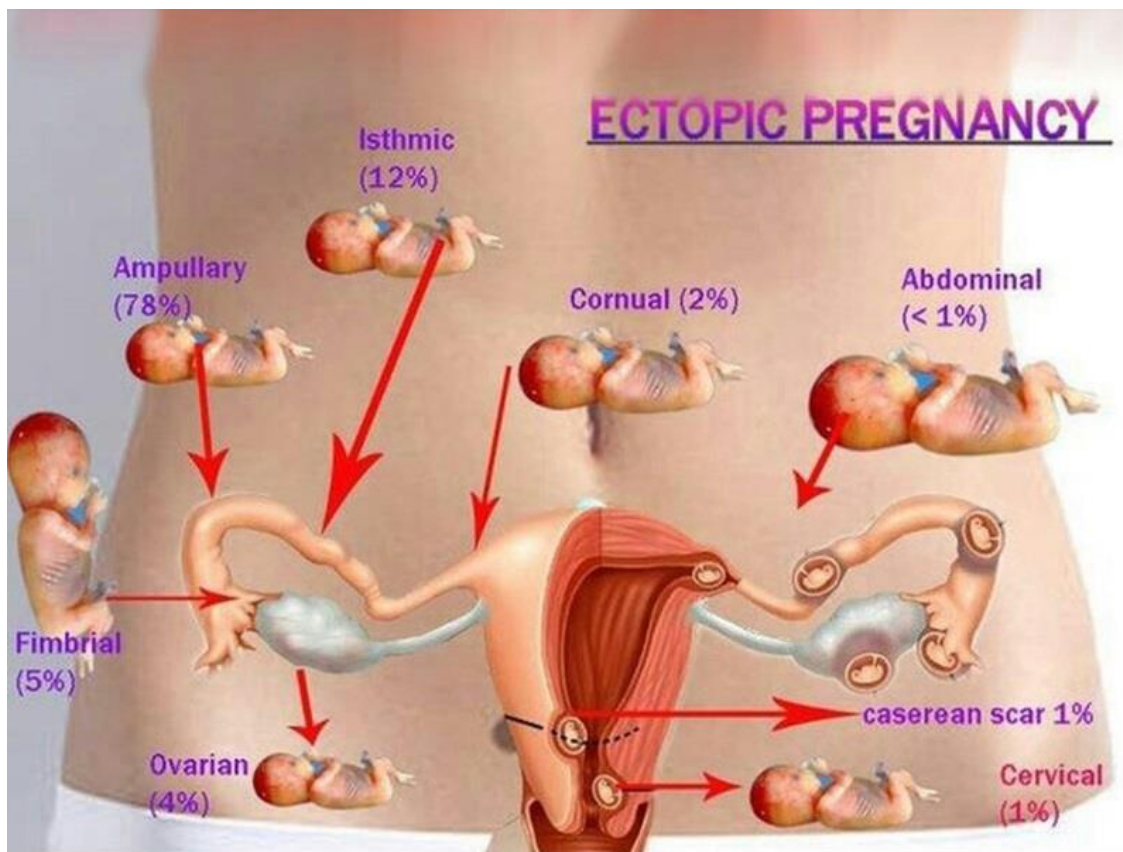
Trudnoću koja se implantira izvan maternične šupljine nazivamo izvanmaternična trudnoća (graviditas extrauterina, ectopica). Najčešće sijelo je jajovod. Zahtjeva rano dijagnosticiranje i zbrinjavanje jer je životno ugrožavajuće stanje, te treći uzrok smrtnosti majke povezane sa trudnoćom. Svaka implantacija zametka izvan šupljine maternice, uključujući cervikalnu i intersticijsku trudnoću nazva se ektopična trudnoća.



**Slika 1.** Ektopična trudnoća

## 1.2 KLASIFIKACIJA EKTOPIČNE TRUDNOĆE

Od ukupnog broja 95-98% ektopičnih trudnoća smješteno je u jajovodu (tubi uterini). Najčešće sjelo je ampula jajodova (60-70%), istmus (12%), intersticij (13%), fimbrije (5-7%), jajnik (1-5%), abdomen (1,40%), vrat maternice (0.5%) (2). Rijetke su lokacije ektopične trudnoće rodnica, rudimentarni rog maternice, nabori širokog ligamenta maternice. Poseban pojam koji podrazumijeva istovremeno postojanje extrauterine i intrauterine trudnoće je heterotopična trudnoća, koja je rijetka i javlja je u 1 od 30 000 trudnoća. Porast heterotopične trudnoće uočavamo pojavom IVF-a i višestrukog embrijskog transfera. Češća pojavnost ektopične trudnoće je sa desne strane čemu prepisujemo blizinu crvuljka.



**Slika 2.** Zastupljenost ektopičnih trudnoća

### 1.3 RIZIČNI ČIMBENICI ZA NASTANAK EKTOPIČNE TRUDNOĆE

Još uvijek nemamo odgovor na pitanje zašto se zametak implantira u normalan jajovod. Pod regulacijom hormona jajnika estrogena i progesterona od kojih estrogen povećava kontraktilnost mioepitela i ubrzava pokretanje cilija, dok progesteron djeluje obrnuto odvija se transport jajašaca kroz jajovod. Ako je neki od ovih čimbenika iz nekog razloga narušen dolazi do ektopične trudnoće. Među predisponirajuće čimbenike ubrajamo i slabu funkciju žutog tijela, transperitonelnu migraciju jajne stanice te kasnu ovulaciju (3).

IVF, miomi, endometrioza, kongenitalne abnormalnosti, gestagenska kontracepcija, divertikuli jajovoda, subfertilno sjeme, ispiranje rodnice te pušenje spadaju u kontroverzne čimbenike za nastanak ektopične trudnoće.



Sterilizacijom jajovoda (posebno koagulacijom) povećava se za i do 30% rizik za tubarnu trudnoću.

PID (*engl. pelvic inflammatory disease*) zdjelična upalna bolest je uzrok da kod 8-10% žena nastane tubarna trudnoća. Nakon upale jajovoda dolazi do decilijacije intraluminalnih priraslica. U 30-40% slučajeva neplodne žene sa oštećenim jajovodima i prethodnim ektopičnim trudnoćama imaju pozitivnu kulturu na klamidiju (*Chlamydia trachomatis*) u vratu maternice. Od ostalih uzročnika česti su i *E. coli*, *Pseudomonas*, *N. gonorrhoeae*, te anaerobi.

Makrokirurški zahvati razlog su da se u 30% žena ponovo razvije tubarna trudnoća, dok mikrokirurški zahvati smanjuju učestalost na 12-20%.

Dokazano je da intrauterini uložak (IUD) povećava rizik za ovarijsku trudnoću, dok smanjuje rizik za unutar materničnu trudnoću za 99,5%.

Trajnom porastu tubarnih trudnoća prepisujemo i rani početak spolnog života, broj spolnih partnera, te hormonsku kontracepciju.

## **1.4. KLINIČKI ZNACI IZVANMATERIČNE TRUDNOĆE**

Raznolikošću simptoma izvanmaternična trudnoća je i danas ginekološka bolest sa najviše dijagnostičkih pogrešaka. Simptomatski razlikujemo akutni i subakutni oblik izvanmaternične trudnoće.

### **1.4.1 AKUTNI OBLIK**

U akutnom obliku bol se javlja u ramenima te ispod ošita zbog nakupljanja krvi, uzrokovanoj rupturom jajovoda uslijed čega dolazi do obilnog krvarenja u abdomen. Dolazi do kardiovaskularnog kolapsa. Kod palpacijsko pregleda trbušna stjenka je tvrda i osjetljiva. Pomicanje vrata maternice pri bimanualnom pregledu je bolno. To nazivamo eksitacija vrata maternice.

## **1.4.2 SUBAKUTNI OBLIK**

Simptomi ovakvog oblika izvanmaternične trudnoće su amenorea, oskudno krvarenje na rođnicu, te jednostrana bol, rijetko bol u ramenima. Pregledom uočavamo osjetljivost vrata maternice, nadraženosť peritoneuma i osjetljivost svoda maternice. Subakutni oblik je ujedno i najčešći oblik izvanmaternične trudnoće. On se pojavljuje u 70-80% slučajeva (4).

Izvanmaternična trudnoća ima i poseban oblik, a to je asimptomatski oblik ili tihi oblik. To je vrlo rani oblik tubarne trudnoće u kojem je plod još uvijek živ uslijed čega je produkcija hormona visoka i krvarenja nema. Do dijagnoze se dolazi ultrazvučnim pregledom, koristeći obojeni dopler. Višekratno se određuje i razina humanog korionskog gonadotropina HCG-a.

Uz ovarijsku trudnoću koja ima slične simptome kao i tubarna stoga je pristup kod dijagnoze sličan, cervikalnu koja ima simptome prijetjećeg abortusa (vrat maternice je proširen, djelomično otvoren, najčešće veći od maternice), abdominalna trudnoća ima nespecifične znakove. Kod abdominalne trudnoće oteklina se nalazi izvan maternice stoga je dislocira. Nailazimo i na osjetljivu trbušnu stjenku te intestinalne smetnje. Zbog ovakvih nespecifičnih znakova abdominalna trudnoća stvara velike poteškoće kod dijagnosticiranja.

## **1.4 SIMPTOMI EKTOPIČNE TRUDNOĆE**

Bol, amenorea i vaginalno krvarenje tri su karakteristična simptoma ektoپیčne trudnoće.

### **1.4.1. BOL**

Bol je najčešći simptom ektoپیčne trudnoće sa lokacijom u donjem dijelu abdomena. Može biti obostrana, difuzna, a najviše se javlja na strani ektoپیčne trudnoće

(75% slučajeva). Karakterizira se u smislu probadanja, a izrazita bol je često znak ruptуре jajovoda. Kod ruptуре jajovoda javlja se obilno krvarenje, uslijed čega brzo nastupa hemoragijski šok. Ako se radi o krvarenju u abdomen kod žena se javlja bol u ramenima i u području ošita zbog podražaj freničnog živca (5).

## **1.4.2 VAGINALNO KRVARENJE**

Osim tubarne trudnoće sa živim plodom, svaka ektopična trudnoća imati će kao simptom krvarenje iz maternice (80% slučajeva). Za ovakvo krvarenje je karakteristično da je tamnije i drugačije od menstruacijskog krvarenja, a najčešće je oskudno. Često žene ne vide razliku između krvarenja uzrokovanog ektopičnom trudnoćom i menstruacijskog krvarenja. Krvarenje kod ektopične trudnoće posljedica je djelomičnog odljuštenja endometrija koji je decidualno promijenjen. Ljuštenje endometrija nastaje uslijed relativnog manjka progesterona. Na manjak progesterona utječe niska razina HCG-a. Endometrij se može odljuštiti i u cijelosti, čemu prethodi jaka bol uzrokovana jakim kontrakcijama maternice (6). Ovakav odljušteni endometrij (decidual cast) izgleda poput odlijeva maternice.

Povezanošću ovih dvaju znakova može se odrediti o kakvoj se trudnoći radi. Naime, ako je krvarenje jače, a bol slabija radi se o unutarmaterničnoj trudnoći, dok je kod vanmaternične trudnoće krvarenje slabije, a bol jača.

Kao ostali znaci da se radi o vanmaterničnoj trudnoći javljaju se osjetljivost trbušne stjenke, nakupljanje krvi u Douglasovom prostoru, zadebljanje adneksa.

Važno je napomenuti da bimanualni pregled, ako se radi mora biti izrazito nježan jer se njime može potaknuti ruptura jajovoda.

## **1.5. DIJAGNOZA EKTOPIČNE TRUDNOĆE**

Ranom dijagnozom ektopične trudnoće znatno se utječe na reproduktivnu sposobnost žene i njeno opće zdravlje. Do dijagnoze dolazimo promatrajući biokemijske

pokazatelje: razine HCG-a, estrogena i progesterona u serumu, te ostalih parametara u krvnoj slici. Također se u dijagnostici koristi ultrazvučna metoda (UZV), kiretaža maternice te punkcija Douglasovog prostora.

### **1.5.1 RAZINA $\beta$ HCG-a U SERUMU**

Serijsko određivanje razine humanog korionskog gonadotropina svaka dva dana najbolji je pokazatelj i uredne i ektopične trudnoće. U normalnoj trudnoći razina  $\beta$ HCG-a se udvostručuje pravilno svakih 48-72 sata, dok je u ektopičnoj trudnoći razina  $\beta$ HCG-a znatno niža. Karakterističan je i nepravilan rast, a često se javlja i blagi pad ili plato. U tubarnoj trudnoći sa živim plodom razina  $\beta$ HCG-a može biti i uredna (7). Nagli pad  $\beta$ HCG-a ukazivao bi na rani spontani pobačaj. Postupak određivanja razine  $\beta$ HCG-a može potrajati i do 5 tjedana, uz određivanje razine svakih 3 -5 dana.

### **1.5.2 RAZINA ESTROGENA I PROGESTERONA U SERUMU**

Estradiol u krvi sa razinom nižom od 500 pg/ml pokazatelj je da se radi o abnormalnoj trudnoći. Upravo takve biljege nalazimo i kod ektopične trudnoće.

Progesteron sa vrijednostima nižim od 50 nmol/l ukazuje također na abnormalnu trudnoću, a ako su razine niže od 20 nmol/l znak je da se radi o neživom plodu neovisno o lokaciji.

Razine estrogena i progesterona u serumu pouzdan su pokazatelj i normalne i abnormalne trudnoće, a razina progesterona je čak i bolji pokazatelj od HCG-a jer brže pada na niske vrijednosti.

### **1.5.3 UZV**

Uz  $\beta$ HCG transvaginalni ultrazvučni pregled i obojeni dopler su najpouzdanije metode za rano otkrivanje ektopične trudnoće.

Ako u maternici postoji gestacijska vreća isključujemo da se radi o vanmaterničnoj trudnoći. Transvaginalnim ultrazvučnim pregledom gestacijsku vreću možemo vidjeti 6-7 dana nakon izostanka menstruacije. Zametak bi se trebao vidjeti 2-3 dana kasnije ako se radi o normalnoj trudnoći. U takvom slučaju vrijednosti  $\beta$ HCG-a bi bile iznad 2000 i.j./L. Ponekada se u materinici može vidjeti i pseudogestacijska vreća koja vjerno oponaša gestacijsku vreću, a zapravo se radi o odvojenoj decidui u izvanmaterničnoj trudnoći.

Tubarnu trudnoću lakše uočavamo koristeći obojeni dopler koji nam daje uvid u vaskularizaciju. Ovdje se radi o izravnoj dijagnozi koja je lagana kada je riječ o živome plodu u jajovodu. Može se dogoditi da žuto tijelo, njegove ciste ili neke druge promjene mogu oponašati izvanmaterničnu trudnoću pa valja biti oprezan. Kod tubarnih trudnoća (njih dvije trećine) razina  $\beta$ HCG-a je viša od 2500i.j/L (8).

U slučaju heterotopične trudnoće uz tubarnu trudnoću imamo i gestacijsku vreću u maternici.

#### **1.5.4. KIRETAŽA MATERNICE**

Radi se o invazivnoj metodi koja se radi samo u nejasnim slučajevima, najčešće kod neurednih trudnoća sa niskim vrijednostima  $\beta$ HCG-a. Da se radi o unutarmaterničnoj trudnoći potvrditi će nam korioske resice, a nalaz koji ide u prilog izvanmaterničnoj trudnoći je nalaz decide i Arias-Stella reakcija endometrija.

#### **1.5.5. PUNKCIJA DOUGLASOVOG PROSTORA**

Punkcija Douglasovog prostora ili Kuldocenteza je uvođenje igle kroz stražnji vod vagine. U slučaju dobivene nezgrušane krvi test je pozitivan, a ako je uzorak serozna tekućina test je negativan na izvanmaterničnu trudnoću. Ta jednostavna metoda danas je većinom zamijenjena laparaskopijom.

## **1.6 LIJEČENJE EKTOPIČNE TRUDNOĆE**

Liječenje ektopične trudnoće, osim ako se radi o ponovljenoj ektopičnoj trudnoći, ovisi o dobi pacijentice, reprodukcijskoj anamnezi pacijentice, a moguće ga je provesti ekspektativno, medikamentozno i kirurški.

### **1.6.1 EKSPEKTATIVNO LIJEČENJE**

Ovdje se radi o postupku pasivnog praćenja, uključujući ultrazvučne preglede te kontrole vrijednosti  $\beta$ HCG-a. Ključno je imati pristanak pacijentice. Kao kriterije za ekspektativno liječenje uzimaju se razina  $\beta$ HCG-a niža od 2000 i.j./L, ultrazvukom vidljiva tubarna trudnoća manja od 3,5 cm, bez većeg krvarenja. Također je bitno utvrditi da nema znakova prsnuća jajovoda. Ovakvo liječenje u prosijeku traje 15 dana (3-66 dana), a 75% pacijentica koje se liječe ekspektativno izbjeći će operativni zahvat.

### **1.6.2 MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE**

Glavne prednosti medikamentoznog liječenja su mala oštećenja jajovoda, koja omogućuju veću vjerojatnost za kasnije urednu trudnoću, te manji trošak liječenja. Ovakvim načinom se lijekovima uništi trudnoća, koja će se kasnije spontano resorbirati. Kriterije koje pacijentica mora imati da bi se pristupilo ovakvom liječenju su: hemodinamski stabilna pacijentica, isključena unutar maternična trudnoća, ultrazvukom dokazana tubarna trudnoća promjerom manjim od 4cm, bez znakova rupture jajovoda, razinom  $\beta$ HCG-a manjom od 5000 i.j./L ili razinom progesterona nižom od 40 nmol/L.

Metotreksat je lijek koji se najviše primjenjuje u medikamentoznom liječenju, zatim aktinomycin D, NaCl, hipertonična otopina 50%-tne glukoze, prostaglandini E2 i F2 alfa i mifepriston. Kod primjene lijekova važno je pripaziti na nuspojave istog, te pacijentice pratiti kontinuirano i kontrolirati laboratorijske parametre (KKS, urea, jetreni enzimi), te vrijednosti  $\beta$ HCG-a.

### 1.6.2.1 METOTREKSAT

Metotreksat tablete sadržavaju djelatnu tvar metotreksat. Metotreksat je antimetabolit i imunosupresiv (lijek koji utječe na umnažanje tjelesnih stanica i smanjuje aktivnost imunološkog sustava).

Metotreksat se ne smije uzimati ako je pacijent alergičan na metotreksat ili neki drugi sastojak ovog lijeka, ne smije se uzimati ako postoji trudnoća ili ako pacijentica doji, ako pacijent ima ozbiljnu bolest jetre ili bubrega, ako ima ili je imao bolest koštane srži ili ozbiljne poremećaje krvi, ako ima teške akutne ili kronične infekcije ili pati od sindroma imunodeficijencije, te u slučaju alkoholizma.

Prije uzimanja lijeka metotreksat, potrebno je obavijestiti liječnika ako pacijent ima ili je imao neka od sljedećih stanja:

- ako je imao ili ima bolest jetre ili bubrega;
- ako uzima bilo koji drugi lijek ili vitaminski pripravak
- ako ima ulceracije na želucu ili crijevima (čir želuca ili ulcerozni kolitis)
- ako je lošeg općeg stanja
- ako je nedavno cijepljen ili bi se uskoro trebao cijepiti
- ako ima bilo koji simptom ili znak infekcije
- ako ima šećernu bolest koja se liječi inzulinom.

Pri primjeni metotrexata u bolesnika s podležećom reumatskom bolešću zabilježeno je akutno krvarenje iz pluća. Ako se desi pljuvanje ili iskašljavanje krvi, pacijent se odmah mora obratiti svom liječniku. Metotreksat privremeno utječe na stvaranje spermija i jajnih stanica. Zbog toga partneri moraju izbjegavati začecje ako trenutno pacijentica dobiva metotreksat i kroz najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja metotrexatom. Prije početka liječenja, liječnik može provesti pretrage krvi te također provjeriti stanje bubrega i jetre. Dodatne pretrage će možda biti potrebne tijekom i nakon liječenja.

Metotreksat ne preporučuje se u djece i adolescenata za liječenje reumatoidnog artritisa i psorijaze.

Obzirom da drugi istodobno primjenjivani lijekovi mogu utjecati na djelotvornost i sigurnost ovog lijeka potrebno je obavijestiti liječnika ukoliko se uzima bilo koji drugi lijek, uključujući i lijekove koji se nabavljaju bez recepta. Također, metotreksat tablete mogu utjecati na djelotvornost i sigurnost drugih lijekova.

Posebno je važno reći liječniku ako pacijentica uzima:

- aspirin ili slične lijekove (poznate kao salicilati),
- određene antibiotike (kao što su kloramfenikol, penicilin, sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol i tetraciklini),
- diuretike, triamteren (tablete za mokrenje),
- fenitoin (lijek koji se često koristi u liječenju epilepsije),
- probenecid (lijek koji se koristi u liječenju gihta),
- folnu kiselinu (vitaminski pripravci),
- omeprazol ili pantoprazol (lijek koji smanjuje proizvodnju želučane kiseline),
- tvari koje mogu štetiti jetri i bubrezima [npr. sulfasalazin i leflunomid (lijekovi za liječenje reumatske bolesti), vitamin A i njegovi derivati, alkohol],
- antitumorske lijekove (npr. cisplatin, merkaptopurin), - nesteroidne protuupalne lijekove (lijekovi protiv bolova) npr. ibuprofen i pirazoli,
- lijekove koji se koriste u liječenju reumatizma npr. azatioprin,
- teofilin (lijek koji se koristi u liječenju bolesti dišnog sustava),
- ciklosporin (lijek koji može umanjiti ili spriječiti imunološki odgovor).

Potrebno je naglasiti liječniku uzimanje lijeka metotreksat tijekom sljedećih kontrolnih pregleda.

Tijekom liječenja metotretksatom treba izbjegavati konzumaciju alkohola.

Metotreksat se ne smije uzimati ako je pacijentica trudna ili ako želi zatrudnjeti. Metotreksat može izazvati urođene mane, naškoditi nerođenom djetetu ili izazvati pobačaj pa je stoga jako važno da ga ne uzimaju trudnice ili bolesnice koje planiraju trudnoću. Stoga je u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja potrebno isključiti mogućnost trudnoće pouzdanim metodama, npr. testovima za trudnoću. Ne smije se zatrudnjeti za vrijeme liječenja metotretksatom, niti najmanje 6 mjeseci nakon prestanka



njegove primjene. Stoga se tijekom cijelog tog perioda mora provoditi učinkovita kontracepcija. Ako pacijentica ipak zatrudni za vrijeme liječenja, potrebno je zatražiti savjet liječnika o riziku od štetnih učinaka po dijete tijekom liječenja. Ako želi zatrudnjeti, treba potražiti savjet u genetskom savjetovalištu prije planiranog početka liječenja, budući da metotreksat može biti genotoksičan, što znači da može izazvati mutacije gena.

Tijekom liječenja metotreksatom ne smije se dojiti jer se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko. Ako liječnik smatra da je liječenje metotreksatom apsolutno nužno tijekom perioda dojenja, pacijentica mora prestati dojiti.

Zbog svoje genotoksičnosti metotreksat utječe na plodnost muškaraca. To znači da ovaj lijek može uzrokovati mutacije gena. Metotreksat može utjecati na stvaranje spermija i jajnih stanica, što može uzrokovati urođene mane.

Tijekom liječenja lijekom metotreksat može se osjetiti umor i omaglica. Ako se primijete takvi simptomi, ne smije se upravljati vozilima niti raditi na strojevima. Metotreksat tablete sadrže laktozu te treba biti oprezan ukoliko pacijentica ne podnosi neke šećere, te se treba obratiti se liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Moguće nuspojave.

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Općenito, učestalost i težina nuspojava metotreksata obično ovise o dozi i učestalosti primjene lijeka. Većina nuspojava je reverzibilna ako se otkriju rano. Većina nuspojava navedenih u nastavku može se opaziti samo u bolesnika koji uzimaju velike doze metotreksata za liječenje raka. Te nuspojave nisu tako česte niti toliko teške pri primjeni doza koje se koriste u liječenju psorijaze ili reumatoidnog artritisa.

Ozbiljne nuspojave.

Potrebno je odmah se javiti liječniku ili na hitni prijem bolnice ako se uoče bilo koji od sljedećih simptoma:

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- Kašalj koji proizvodi gustu sluz (šlajm), otežano disanje, vrućicu ili nedostatak zraka. Možda je prisutan pneumonitis, plućna fibroza ili upala pluća.
- Stezanje u prsnom košu, otežano disanje, oticanje lica, grla ili ruku, osjećaj omaglice ili nesvjestica. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije.
- Teške kožne reakcije, uključujući ljuštenje kože ili stvaranje mjehurića na koži, ustima, očima i spolnim organima i brojne gnojne bubuljice, s vrućicom. Možda je prisutan Stevens-Johnsonovog sindrom ili toksična epidermalna nekroliza.
- Vrućica i pogoršanje općeg stanja, ili vrućica s lokalnim infekcijama poput onih u grlu ili ustima. Možda postoji smanjen broj bijelih krvnih stanica (moguće zbog depresije koštane srži) i time otpornost na infekcije može biti smanjena.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).

- Gubitak teka, mučnina, svrbež kože, žuta boja kože ili očiju, vrućica, otečen ili na dodir osjetljiv trbuh. Možda postoji upala ili oštećenje jetre.
- Povraćanje krvi, crna stolica nalik katranu i bol u želucu. Možda je prisutan čir ili krvarenje u želucu.
- Grčevita bol, teška bol ili oticanje nogu, crvenilo, nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili iznenadni kolaps. Možda je prisutan krvni ugrušak.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

- Krv u mokraći, više ili manje često mokrenje ili otežano mokrenje, svrbež, vrućica, osjetljivost trbuha na dodir ili bol u leđima ili bočno. Možda je prisutno oštećenje bubrega.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- Visoka temperatura, zimica i drhtanje, brzi otkucaji srca, ubrzano disanje, smetenost ili omaglica. Možda je prisutna sepsu kao rezultat infekcije.
- Pljuvanje ili iskašljavanje krvi.

Ostale nuspojave: Često (mogu se javiti u najviše 1 na 10 bolesnika).

- mučnina,
- povraćanje,
- proljev,
- umor,
- glavobolja,
- omaglica,
- gubitak apetita,
- osip ili velike crvene mrlje na koži,
- gubitak kose,
- upala ili ranice u ustima i na usnama,
- povećanje vrijednosti jetrenih enzima,
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala,

Manje često (mogu se javiti u najviše 1 na 100 bolesnika).

- smanjeno zgrušavanje krvi,
- promjena krvne slike, anemija,
- krvarenja iz nosa,
- svrbež,
- otkazivanje bubrega,
- oticanje limfnih čvorova,
- vaginalni vried (čir).

Rijetko (mogu se javiti u najviše 1 na 1000 bolesnika).

- depresija,
- smetenost,
- hemipareza (slabost jedne strane tijela),
- šećerna bolest,
- nizak krvni tlak,
- nedostatak zraka,
- upala desni,

- grlobolja,
- akne,
- bljedilo kože,
- uzdignuti osip praćen svrbežom,
- osjetljivost na svjetlost,
- žarenje u psorijatičnim kožnim lezijama
- čirevi na koži,
- pojava lokalnih kvržica tkiva,
- herpes zoster ili bolni kožni osip,
- smanjena gustoća kostiju (osteoporoza),
- povećanje reumatskih čvorića,
- bol u zglobovima i mišićima,
- menstrualni poremećaji,
- impotencija,
- smanjen seksualni nagon.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u najviše 1 na 10 000 bolesnika).

- imunodeficijencija (hipogamaglobulinemija),
- iritacija,
- poteškoće s govorom ili komunikacijom (dizartrijska),
- pospanost, umor (letargija),
- poremećaji vida,
- crvenilo i iritacija tanke sluznice koja prekriva oko (konjunktivitis),
- tekućina ili oticanje oko srca ili pluća,
- upala krvnih žila, često s kožnim osipom (vaskulitis),
- infekcija pluća,
- suhi kašalj,
- povraćanje krvi,
- čirevi,
- krvni podljevi ili male krvne žile na površini kože,
- bolno mokrenje,

- upala mjehura,
- problemi s plodnosti,
- smanjen broj spermija,
- neplodnost,
- vaginalno krvarenje,
- povećanje tkiva dojki u muškaraca.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- abnormalno nizak broj krvnih stanica,
- sepsa sa smrtnim ishodom,
- pobačaj,
- oštećenje fetusa,
- povišen rizik od toksičnih reakcija tijekom radioterapije (zračenja),
- povišen broj bijelih krvnih stanica i upala plućnog tkiva,
- ljuskasti, crveni dijelovi kože povezani s psorijazom mogu se pogoršati kada se izlože izvorima ultraljubičaste svjetlosti poput sunca, i istodobnom uzimanju Metotreksat Cipla tableta,
- krvarenje iz pluća.

### **1.6.3. KIRURŠKO LIJEČENJE EKTOPIČNE TRUDNOĆE**

Kirurška metoda je najčešća metoda liječenja ektopične trudnoće. Ovisno o dobi, općem stanju pacijentice, o kakvoj se tubarnoj trudnoći radi (veličina i lokacija), da li je prva ili ponovljena, reprodukcijским čimbenicima operativni zahvat može biti radikaln ili konzervativan.

#### **1.6.3.1 RADIKALNI ZAHVATI**

U radikalne kirurške zahvate ubrajamo: salpingenektomiju, adnektomiju i histerektomiju.

Najčešći radikalni zahvat je salpingenektomija. Ona se izvodi ako se radi o ponovljenoj tubarnoj trudnoći uz obilno krvarenje. Ako je jajovod oštećen ili je trudnoća istmična, a reprodukcija pacijentice je završena. Naiđe li se kod zahvata na istoj strani i patološki promijenjen jajnik zahvat se dovršava adneksektomijom. Kod starijih pacijentica kada je u pitanju intersticijska trudnoća, sa obilnim krvarenjem uz dodatne indikacije kao miomi može se napraviti histerektomija.

### **1.6.3.2 KONZERVATIVNI ZAHVATI**

Konzervativnim zahvatima se odstranjuje nerupturirana i rupturirana tubarna trudnoća. Kao najveća prednost ovih zahvata navodi se održavanje reprodukcije. U konzervativne zahvate spadaju: linearna salpingotomija, fimbrijalna evakuacija, resekcija dijela jajovoda, kirurška ekscizija intersticijskog dijela jajovoda i laparoskopija.

Linearna salpingotomija je mikrokirurška metoda operativnog zahvata, a radi se o linearnoj inciziji jajovoda iznad vanmaternične trudnoće na antimezeteričnom rubu. Nakon incizije napravi se ekspresija i evakuacija trudnoće i hemostaza, zatvori šavovima (pojedinačnim), dok ga neki operateri ostavljaju otvorenim.

Fimbrijalna evakuacija je zahvat koji se radi kada je tubarni pobačaj u tijeku. To je istisnuće trudnoće iz infudibularnog, fimbrijalnog dijela jajovoda pokretima sličnim mužnji (*engl. milking*). Nakon ovog zahvata postotak ponavljanja tubarne trudnoće je udvostručen, a samim operativnim zahvatom može doći do oštećenja jajovoda.

Nakon salpingotomije i fimbrijalne evakuacije postoji mogućnost nastavljenе ektopične trudnoće u obliku perzistentnog trofoblasta, što se liječi metotreksatom, jednokratno 1mg/kg intramuskularno (i.m).

Resekcija dijela jajovoda se radi obično kada je reprodukcija završena, a resekira se periferni dio jajovoda, dok kirurška ekscizija intersticijskog dijela jajovoda se radi kod sijela trudnoće u intramuralnom dijelu .

U ranom dijagnosticanju i liječenju ektopične trudnoće laparoskopija se danas smatra zlatnim standardom. Svi konzervativni i radikalni operacijski zahvati mogu se izvesti

laparoskopski. Brojne su prednosti laparoskopskih zahvata: unutarmaternična trudnoća u 60-70% slučajeva, prohodnost jajovoda u 85% (9). Laparotomiji se pribjegava kada postoje kontraindikacije za laparoskopiju kao što su: obilno krvarenje u trbušnu šupljinu sa hemoragijskim šokom i veliki broj priraslica u zdjelici.

## **2. CILJ**

Cilj ovog rada je prikazati doprinos primalje kod pacijentica s ektopičnom trudnoćom liječenih s metotreksatom u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Split.



### **3. IZVORI PODATAKA I METODE**

Organizacija istraživanja: Retrospektivno istraživanje

Ispitanici: Žene hospitalizirane zbog ektopične trudnoće u periodu od 2013.-2017. god.

Mjesto istraživanja: Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split

Metode prikupljanja podataka: Iz povijesti bolesti; arhiva Klinike za ženske bolesti i porode

Promatrani parametri: Broj ektopičnih trudnoća

Demografske karakteristike: Dob

Kliničke karakteristike: Vrijednost  $\beta$ HCG-a po prijemu i, vrijednost  $\beta$ HCG-a pri otpustu iz bolnice.

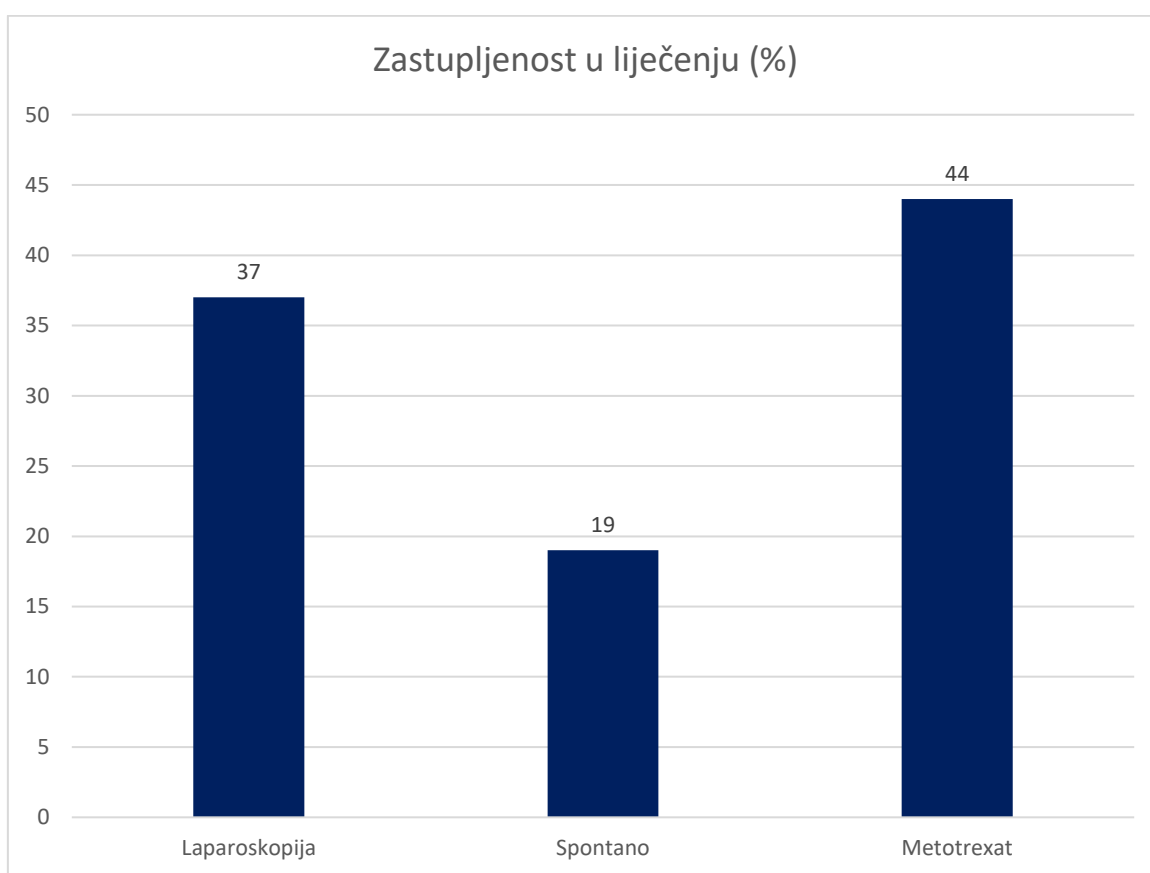
Ostali promatrani parametri: Način liječenja

Statistička analiza: Metoda uzorka, deskriptivna statistika, grafički prikaz

Rad je odobren od Etičkog povjerenstva KBC Split; Klasa: 500-03/18-01/12; Ur. broj 2181-147-01/06 M.S.; Split, 14.03.2018. god.

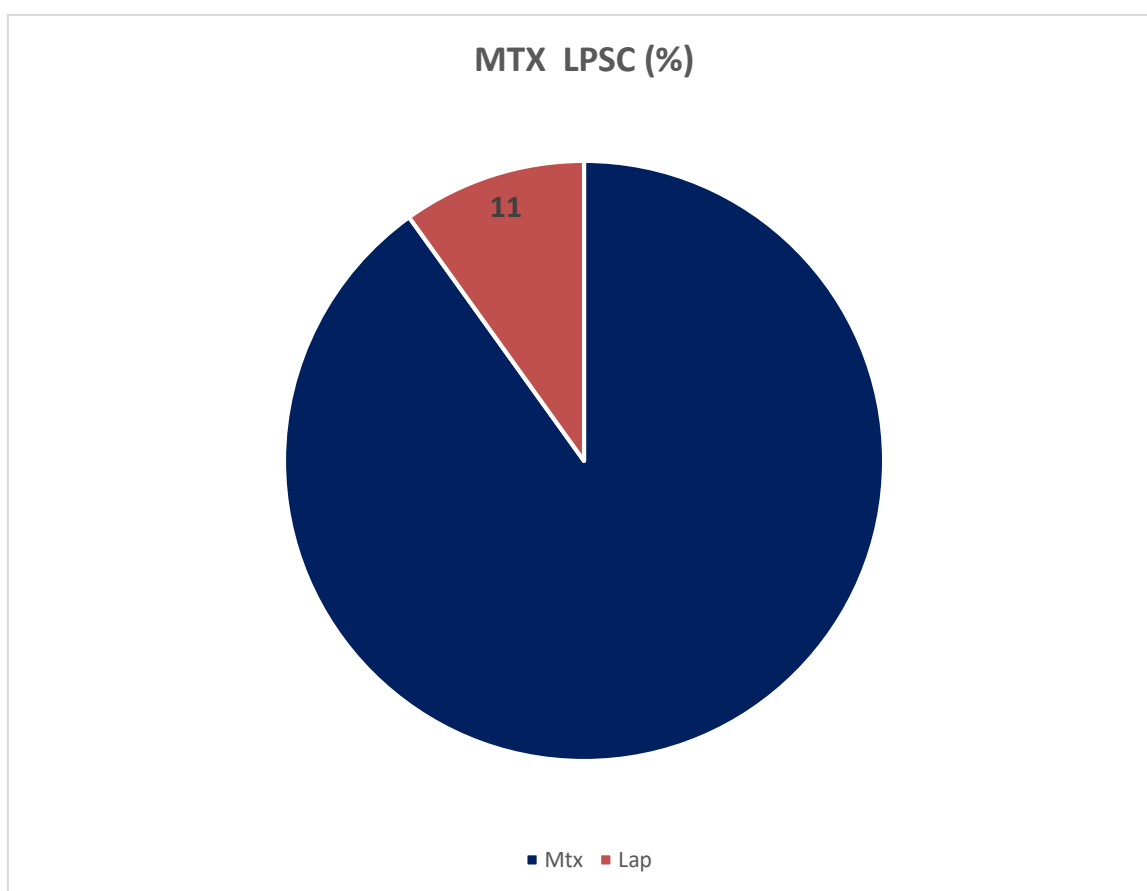
## 4. REZULTATI

Najveći broj pacijentica u ovom istraživanju liječen je medikamentozno metotreksatom, na koje otpada 44% ukupnih ispitanika, odnosno 54 pacijentice koje su izliječene. Nakon medikamentoznog slijedi laparoskopski način kojim je zbrinuto 45 žena (37%). Spontano ili pasivno liječenje zabilježeno je u 19% slučajeva odnosno 23 žene (Slika 3).



**Slika 3.** Zastupljenost pojedinih metoda u liječenju ektopičnih trudnoća

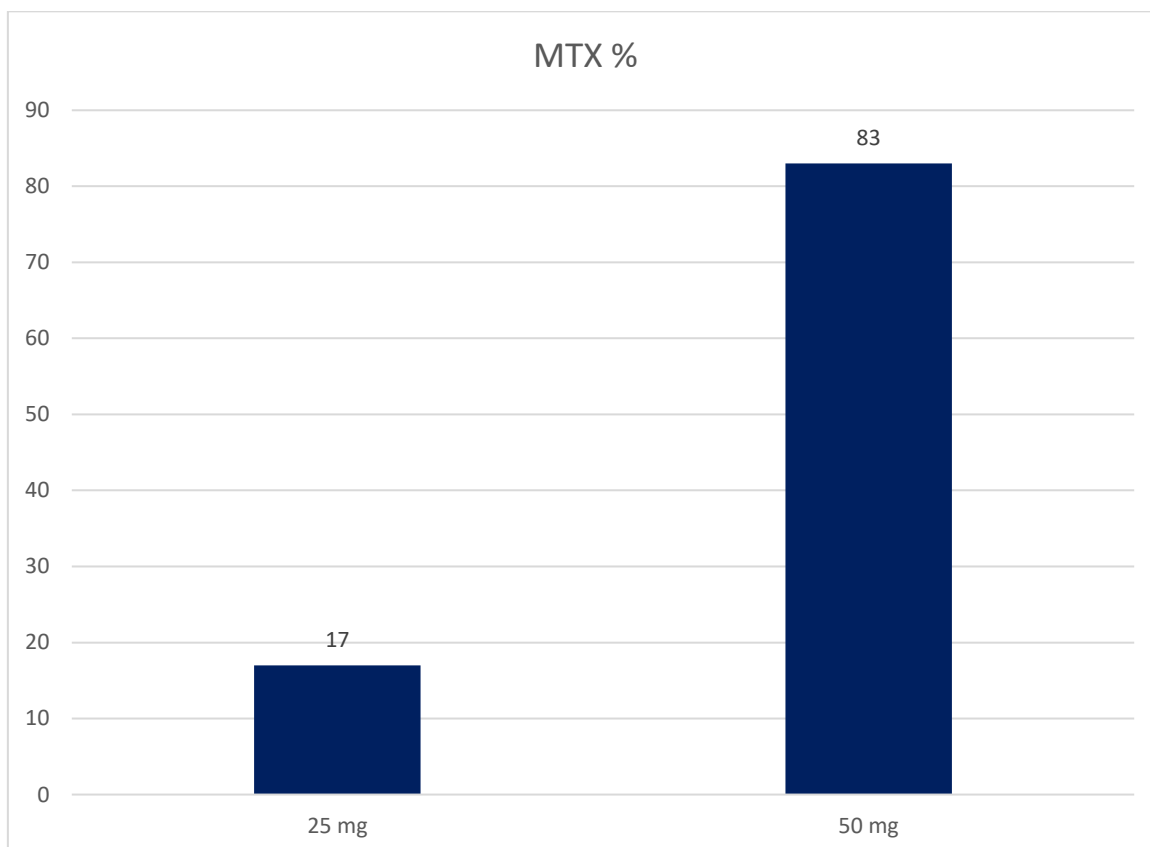
Od ukupnog broja pacijentica koje su započele liječenje metotreksatom 6 pacijentica je liječenje završilo laparoskopski. Dakle od 54 žene liječene medikamentozno njih 6 (11%) dovršeno je laparskopskopijom (Slika 4).



**Slika 4.** Pacijentice kojima je liječenje započeto metotreksatom, a završilo laparoskopski

Liječenje metotreksatom provodilo se na dva načina: jednokratno 1 mg/kg tjelesne težine (TT) ili u razdijeljenoj dozi od 25 mg/dnevno ukupno 5 dana. U Klinici za ženske bolesti

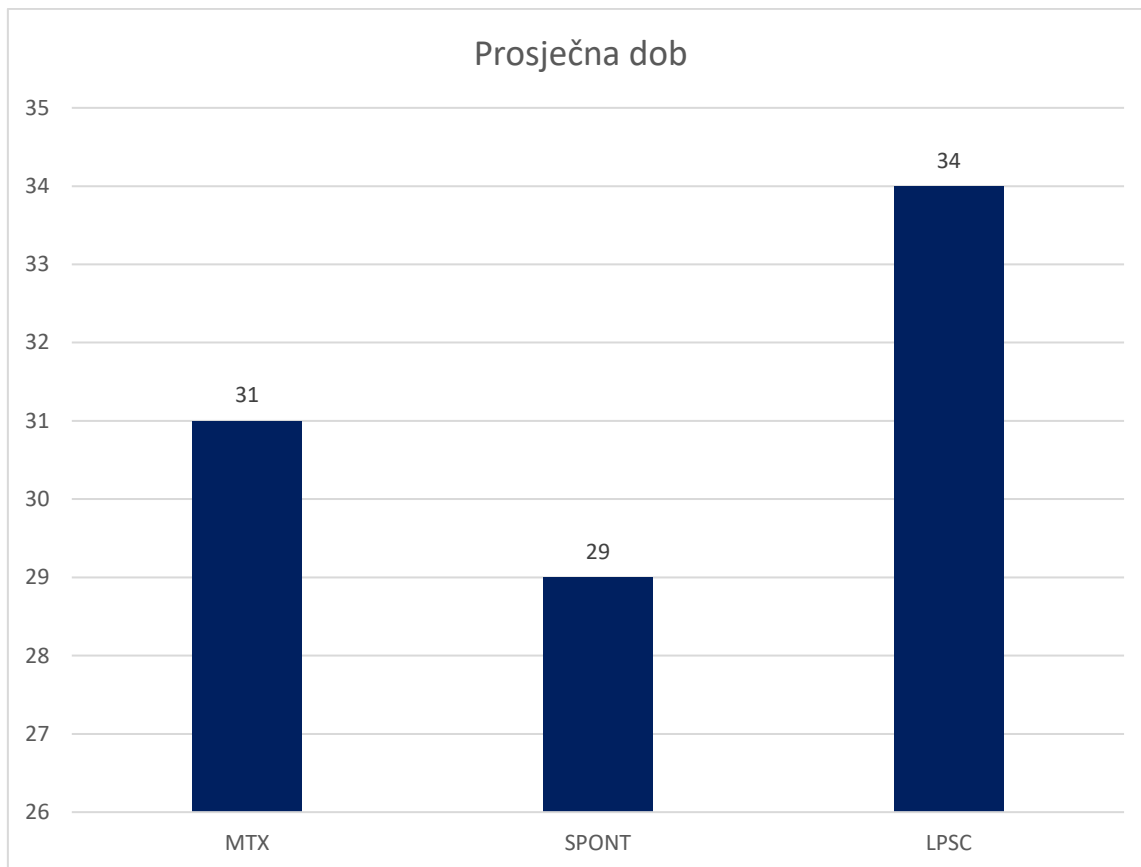
i porode Split 40 (83%) žena liječeno je metotreksatom 1mg/kg jednokratno, dok je njih 15 (17%) liječeno s 25 mg/5 dana (Slika 5). Od ukupnog broja pacijentica liječenih metotreksatom s 1mg/kg jednokratno njih 12% završilo je na laparoskopiji, a od ukupnog broja onih liječenih s 25 mg/dana njih 6% završilo je na laparoskopiji.



**Slika 5.** Liječenje dovršeno laparoskopski kod pacijentica liječenih metotreksatom s 25mg/5 dana i pacijentice liječenih s 1mg/kg jednokratno

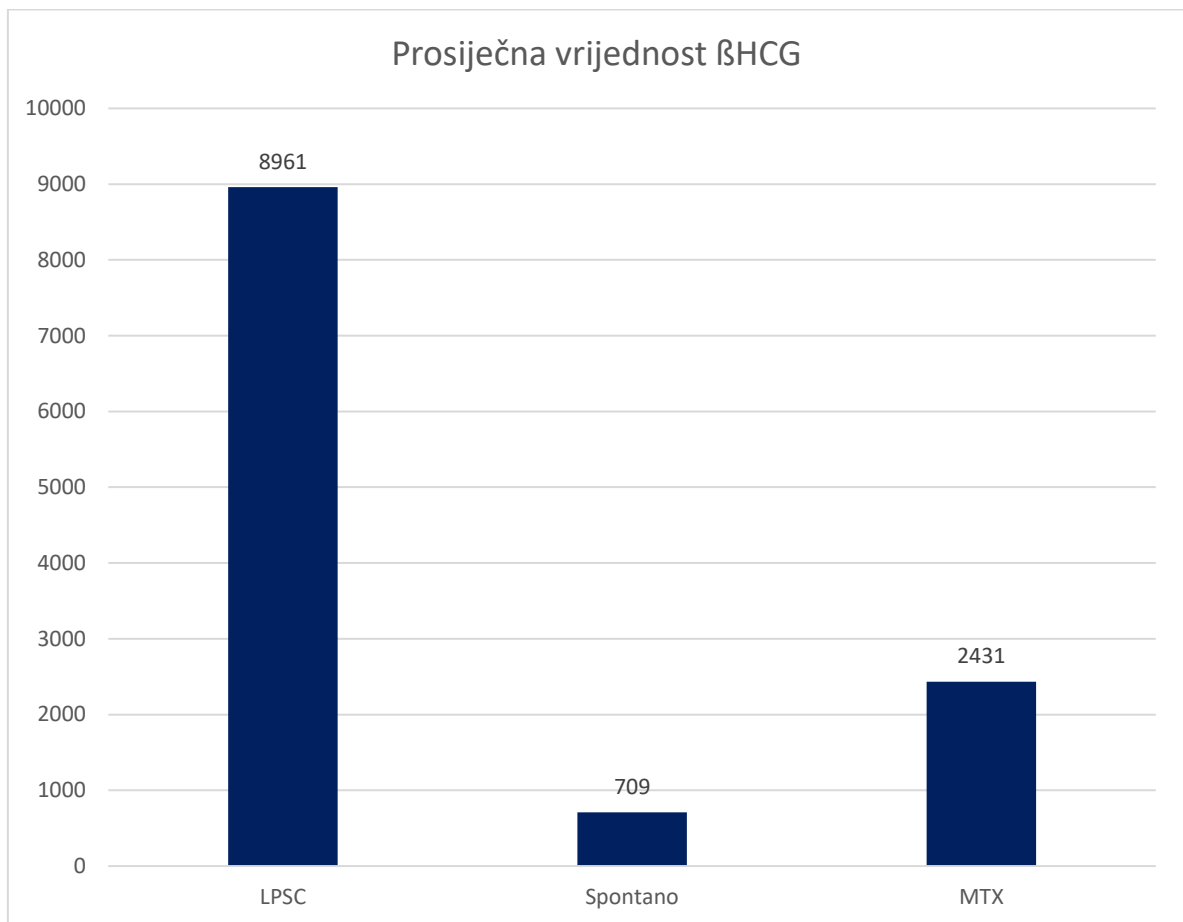
Prosječna dob žena liječenih medikamentozno je 31 godina. Pacijentice liječene operativno (LPSC) imale su prosječnu dob od 34 godine, dok su pacijentice sa spontanijem izlječenjem imale u prosjeku 29 godina (Slika 6).

Ovaj nam je podatak bitan jer je poznato da je dob žene jedan od rizičnih faktora kod nastanka vanmaternične trudnoće, te je bitan i kod odabira načina sanacije ektopične trudnoće.



**Slika 6.** Prosječna dob žena liječenih zbog ektopične trudnoće

Pacijentice koje su imale najveće prosječne vrijednosti  $\beta$ HCG-a (8961 IU/L) pri prijemu u bolnicu bile su operativno zbrinute (LPSC). Pacijentice s prijemnim vrijednostima  $\beta$ HCG-a od 2431 IU/L u prosijeku liječene su medikamentozno metorexatom, dok su pacijentice sa najnižim prosječnim vrijednostima od 709 IU/L izliječene spontanim putem (Slika 7). Prijemna razina  $\beta$ HCG-a nam je vrlo bitan podatak jer se uz ultrazvučnu dijagnostiku uzima kao faktor kod odabira načina liječenja ektopičnih trudnoća.



**Slika 7.** Vrijednosti  $\beta$ HCG-a i način liječenja

## 5. RASPRAVA

U radu sam prikazala načine liječenja žena koje su u periodu od 2013.-2017. hospitalizirane u KBC Split na Klinici za ženske bolesti i porode. U navedenom periodu sa problemom ektopične trudnoće hospitalizirane su 122 žene. Rad se temelji na podacima koji su bili dostupni pri analizi medicinske dokumentacije koja se nalazi u arhivi Klinike za ženske bolesti i porode, KBC Split.

Pri izradi ovog rada analizirala sam podatke o zastupljenosti ektopičnih trudnoća te zaključila da naši podatci ne odstupaju značajno od rezultata koji su prezentirani u drugim radovima (2,5).

Od 122 pacijentice koje su bile hospitalizirane u promatranom razdoblju njih 43 (35%) bilo je u dobi od 20-29 godina, 73 (61%) bilo je u dobi od 30-39 godina, te 6 pacijentica ili 5% u dobi od 40-49 godina. Nijedna pacijentica nije bila mlađa od 20 godina niti starija od 49 godina. U analiziranim radovima navedeno je da rizik za nastanak ektopične trudnoće raste sa dobi. Značajno povećanje uočeno je iznad 35 godine. Od 122 pacijentice u samo 2 pacijentice nisu utvrđeni točni tjedni trudnoće. Njih 66 (55%) bilo je trudno do 6 tjedana, 51 (43%) 6-8 tjedana, te u njih 3 (2%) trudnoća je bila 8-12 tjedana.

Iskustvo prethodne ektopične trudnoće imalo je 22 pacijentica ili 18% dok je kod 99 pacijentica ili 82% ovo bila prva ektopična trudnoća. Za jednu pacijenticu nisam imala taj podatak.

Od 122 pacijentice njih 77 (63%) nije liječeno laparoskopijom, dok je 45 pacijentica ili 37% liječena upravo tom metodom koja se smatra zlatnim standardom za liječenje ektopične trudnoće. 54 pacijentice (44%) liječeno je metotreksatom.

Liječenje je dovršeno laparoskopski kod pacijentica liječenih metotreksatom s 25 mg/5 dana u 17% slučajeva, dok je u 83% slučajeva laparoskopija bila metoda izbora kod pacijentica liječenih s 1mg/kg jednokratno

Kao što je prikazano u rezultatima na Klinici za ženske bolesti i porode najčešće liječenje pacijentica sa ektopičnom trudnoćom je primjenom lijeka metotreksata. Metotreksat je lijek koji može imati brojne komplikacije, ali i kontraindikacije.

Primjena lijeka na ispravan način uz dosljednu provedbu pravila 5P (pravi lijek, pravi bolesnik, prava doza, pravo vrijeme, pravi način) je ključna odgovornost u radu primalje.

Nakon adekvatne primjene lijeka važno je uočiti moguće nuspojave istog i na njih primjereno reagirati. Važno je naglasiti da je većina nuspojava reverzibilna ako se uoči u ranoj fazi. Pacijentici moramo objasniti način primjene i naglasiti važnost obavještanja ako uoči bilo kakvu promjenu svog stanja koja može biti posljedica djelovanja lijeka odnosno njegovih nuspojava.

Obzirom na kompleksnost nuspojava lijeka promjene su moguće na više organskih sustava. U probavnom sustavu promjene su moguće u ustima (stomatitis), ždrijelu (faringitis), crijevima (enteritis, ulceracije, krvarenje). U urogenitalnom sustavu može doći do vaginitisa, vaginalnih ulceracija, cistitisa, hematurije i nefropatije. Može se pojaviti i glavobolja, pospanost i zamućenje vida. Ponekad se pri manjim dozama metotreksata javljaju prolazna diskretna kognitivna disfunkcija, promjena raspoloženja ili neobični kranijalni osjeti.

Obzirom da neke nuspojave mogu biti ozbiljne potrebno je kontinuirano nadzirati pacijenticu i reagirati promptno. Dio nuspojava iziskuje određenu prilagodbu životnog stila pacijentice, naročito promjene koje mogu dovesti do kognitivne disfunkcije.

Kvalitetna edukacija pacijentice je ključna prilikom primjene ovog lijeka, a po potrebi i nadzor pacijentice.

## **6. ZAKLJUČAK**

Medikamentoznim pristupom metotreksatom u KBC Split liječi se oko 44% pacijentica. Doprinos primalje u liječenju vanmaternične trudnoće metotreksatom važan



je i za sigurnost pacijentice i za konačni uspjeh ovakvog pristupa. Kontinuiran nadzor pacijentice, uočavanje nuspojava lijeka kao i pravilna primjena lijeka uvažavajući važnost poštivanja pravila 5P je od izuzetne važnosti za konačni uspjeh liječenja.

Ovim diplomskim radom željela sam naglasiti važnost timskog pristupa pacijenticama sa problemom ektopične trudnoće, te važnost pravilne primjene lijeka, njega i nadzor takvih pacijentica. Primalja je dio multidisciplinarnog tima i kao takva važan čimbenik konačnog uspjeha. Ovo pred nas stavlja zadatak postizanja visoke profesionalnosti koju možemo doseći samo kontinuiranom edukacijom koja počinje u okviru obrazovnih institucija i nastavlja se kroz edukaciju uz rad. Naravno, postizanje visoke razine vještina je uz edukaciju od presudnog značaja, a ostvaruje se u radnom procesu.

Dobra organizacija rada koja osigurava sigurnost pacijentica te primjenu standardnih operativnih postupaka u okviru definiranih protokola rada je ključan čimbenik postizanja planiranih ciljeva koji osiguravaju dobrobit za pacijentice.

## **7. SAŽETAK**

Cilj ovog rada je prikazati doprinos primalje obzirom na vrstu liječenja pacijentica s ektopičnom trudnoćom, s posebnim osvrtom na liječenje metotreksatom u Klinici za

ženske bolesti i porode KBC Split. Istraživanje je retrospektivno u kojem sam analizirala pacijentice koje su hospitalizirane zbog ektopične trudnoće na Klinici za ženske bolesti i porode, Kbc Split u periodu 2013.-2017. god. Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti; arhiva Klinike za ženske bolesti i porode. Promatrani čimbenici su broj ektopičnih trudnoća, dob, vrijednost  $\beta$ HCG kod prijema te pri otpustu i način liječenja. Podatci su obrađeni deskriptivnom statistikom, grafičkim prikazom. U radu su obrađene 122 pacijentice koje su u navedenom periodu hospitalizirane na Klinici za ženske bolesti i porode u Kbc Split. Najveća zastupljenost u liječenju ektopičnih trudnoća je medikamentozno liječenje metotreksatom na koji otpada 44% ukupnih ispitanika. Od 54 žene liječene medikamentozno njih 6 (11%) završilo je liječenje laparskopski i to većinom pacijentice liječene 1 mg/kg jednokratno.

Primalja je u kontaktu sa pacijenticama u kontinuitetu od prijema pacijentice koji započinje na hitnom ginekološkom prijemu do otpusta pacijentice. Važnost profesionalnog pristupa baziran na empatičnosti i etičnost je presudan uz jasan protokol rada i primjenu standardnih operativnih postupaka i procedura.

## **8. SUMMARY**

The aim of this thesis work is to show the contribution of the midwife given the type of treatment of a patient with ectopic pregnancy, with special attention to treatment with

methotrexate in the Clinical Center for Female Diseases and the Birth of KBC Split. Research is retrospective in which I have analyzed patients who were hospitalized for ectopic pregnancy at the Clinical Center for Female Diseases and Births, KBC Split in the period 2013 - 2017. The data are collected from the history of the disease; Archive of Women's Diseases and Diseases Clinics. The observed factors are the number of ectopic pregnancies, age, the value of  $\beta$ HCG upon admission and release and treatment. The data were processed by descriptive statistics, graphing. This thesis work deals with 122 patients who have been hospitalized at the Clinic for Female Diseases and Breeds in KBC Split. The highest prevalence in the treatment of ectopic pregnancies is a methotrexate treatment that accounts for 44% of total respondents, or 54 patients who have been cured. Out of 54 women treated with medication, 6-11% of them had completed laparoscopic treatment.

The midwives is in contact with the patient in continuity from the reception of the patient who begins on an emergency gynecologist's reception until the patient is released. The importance of a professional approach based on empathy and ethics is crucial with a clear workaround and the application of standard operational procedures.

## **9. LITERATURA**

1. Barišić D, Ćorić M. Ektopična trudnoća. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur: Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 266-72.

2. 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.
3. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet Gynecol.* 2004;103:1218-23.
4. Šimunić V. Izvanmaternična trudnoća. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 657-70
5. Šimunić V. Izvanmaternična trudnoća. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 183-94.
6. 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.
7. Govindarajan MJ, Rajan R. Heterotopic pregnancy in natural conception. *J Hum Reprod Sci.* 2008 Jan-Jun;1(1):37-38.
8. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North America.* 2004; 31:779-94.
9. 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.
10. [https://www.google.hr/search?q=ECTOPIC+PREGNANCY&rlz=1C1GCEA\\_enHR761HR761&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi42d74zpvAhUoQpoKHYS5DCoQ\\_AUICigB&biw=1920&bih=947#imgre=6s4SHaItQzwYwM:](https://www.google.hr/search?q=ECTOPIC+PREGNANCY&rlz=1C1GCEA_enHR761HR761&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi42d74zpvAhUoQpoKHYS5DCoQ_AUICigB&biw=1920&bih=947#imgre=6s4SHaItQzwYwM:)

## 10. ŽIVOTOPIS

IME I PREZIME: Martina Mudnić-Pulje

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 13. veljače, 1976. godine u Splitu

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA: Don Petra Cara 70, Podstrana

e-adresa: martinamudnicpulje7@gmail.com

Srednju medicinsku školu završila sam u Splitu 1994. godine .

Preddiplomski studij primaljstva upisujem 2014. godine na Sveučilištu u Splitu.

Nakon završenog pripravničkog staža počinjem raditi na Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu, na odjelu Neonatologije.