

# Medikamentozni prekid trudnoće

---

Tatarević, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:518357>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Tina Tatarević

## **Medikamentozni prekid trudnoće**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom prof. dr. sc. Ratka Matijevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

## POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACOG - Američko društvo ginekologa

ATP - adenzin trifosfata

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

CRL - udaljenosti tjeme-trtica

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

EP - receptor prostaglandina

EVA - elekrična vakuum aspiracija

FDA - Američka organizacija za hranu i lijekove

FSH - folikulostimulirajućeg hormona

IU/L- internacionalana jedinica po litri

IUD- intrauterini uložak

MVA – manulana vakuum aspiracija

NSAID – Nesteroidni protuupalni lijekovi

PG - prostaglandin

RCOG – Kraljevski zbor opsteričara i ginekologa

SZO - Svijetska zdravstvena orrganizacija

$\beta$ hCG - beta ljudski korionski gonadotropin

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 2. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE ZA MEDIKAMENTOZNI PREKID TRUDNOĆE .....                        | 3  |
| 2.1. Mifepriston.....  | 3  |
| 2.2. Mizoprostol.....  | 4  |
| 2.3. Metotreksat .....   | 5  |
| 2.4. . Letrozol .....  | 6  |
| 3. PROVOĐENJE MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE U KLINIČKOJ PRAKSI .....                    | 7  |
| 3.1. Savjetovanje prije postupka .....   | 7  |
| 3.2. Određivanje gestacijske dobi .....  | 8  |
| 3.3. Izvođenje postupka medikamentoznog prekida trudnoće.....                              | 10 |
| 4. KONTRAINDIKACIJE MEDIKAMENTOZNOM PREKIDU TRUDNOĆE .....                                 | 12 |
| 5. MEDICINSKI PROTOKOLI PREKIDA TRUDNOĆE U PRVOM TRIMESTRU.....                            | 13 |
| 6. MEDICINSKI PROTOKOLI PREKIDA TRUDNOĆE U DRUGOM I TREĆEM TRIMESTRU .....                 | 15 |
| 7. NUSPOJAVE MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE .....  | 18 |
| 8. USPOREDBA KIRUŠKOG I MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE .....                             | 19 |
| 8.1. Posebne indikacije za medikamentozni prekid trudnoće .....                            | 20 |
| 8.2. Usporedba učinkovitosti medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće .....            | 20 |
| 8.3. Usporedba komplikacija i nuspojava medikamentoznih i kirurških prekida trudnoće ..... | 21 |
| 8.4. Usporedba cijene medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće .....                   | 22 |
| 8.5. Stavovi žena o izboru metode prekida trudnoće .....                                   | 23 |
| 9. ZAKLJUČAK .....   | 24 |
| ZAHVALE .....  | 25 |
| LITERATURA .....   | 26 |
| ŽIVOTOPIS .....  | 39 |

## SAŽETAK

### Medikamentozni prekid trudnoće

Tina Tatarević

Trudnoća se može prekinuti medikamentozno i kirurški. Medikamentozni prekid trudnoće je postupak u kojem se trudnoća voljno prekida uporabom jednog ili više lijekova. Najčešće se za prekid trudnoće upotrebljava antiprogesteron mifepriston i analog prostaglandina mizoprostol. Osim toga, tamo gdje je mifepriston skup ili nedostupan, za medikamentozni prekid trudnoće može se koristiti mizoprostol kao monoterapija, ili protokoli s antimetabolitom metotreksatom ili inhibitorom aromataze letrizolom. Najčešće nuspojave medikamentoznog prekida trudnoće su bol, grčevi i krvarenje te gastrointestinalni simptomi poput proljeva i povraćanja. Prednosti medikamentoznog prekida trudnoće su to što je jednostavniji i jeftiniji u odnosu na kirurški, izbjegava korištenje anestezije i nije invazivan. Zbog svega toga, medikamentozni prekid trudnoće smajuje prepreke sigurnom prekidu trudnoće i povećava njegovu dostupnost.

## SUMMARY

### Medical termination of pregnancy

Tina Tatarević

Pregnancy can be terminated medically and surgically. Medical termination of pregnancy is a procedure in which pregnancy is voluntarily terminated by the use of one or more drugs. Antiprogestosterone mifepristone and prostaglandin analogue misoprostol are two most often used drugs for termination of pregnancy. In addition, where mifepristone is too expensive or unavailable, misoprostol as monotherapy, or protocols with the antimetabolite methotrexate or the aromatase inhibitor letrozol, can be used for medical termination of pregnancy. The most common side effects of medical termination of pregnancy are pain, cramps and bleeding, as well as gastrointestinal symptoms such as diarrhoea and vomiting. The advantages of medical termination of pregnancy are in its simplicity and price, being non-invasive, simpler and cheaper compared to surgery, avoiding the use of anesthesia. Because of all this, medical termination of pregnancy reduces the obstacles to safe termination of pregnancy and increases its availability.

## 1. UVOD

Prekid trudnoće (-*lat. abruptio graviditatis*) je postupak odstranjenja embrija ili fetusa, plodovih ovoja i posteljice iz uterusa.

Prekid trudnoće prije 22. tjedna se naziva pobačajem (abortusom). Pobačaj može biti spontan i namjeran. Spontani pobačaj je neželjeni gubitak trudnoće prije 22. tjedna, odnosno trudnoće u kojoj je plod lakši od 500 grama. Do njega dolazi u približno 8-15% klinički prepoznatih trudnoća, ali i do 30% trudnoća općenito. (1,2) Ako su u svrhu prekida trudnoće (prije i nakon 22.tjedna) poduzeti određeni medicinski postupci, govorimo o namjernom (induciranom) prekidu trudnoće.

U Hrvatskoj je pravo na namjerni prekid trudnoće omogućeno zakonom iz 1978. U članku 15. navedenog zakona stoji: „Prekid trudnoće se može izvršiti do isteka deset tjedana od dana začeća”, što podrazumijeva 12 tjedana gestacije, odnosno 12 tjedana od prvog dana posljednje menstruacije. Mora se izvoditi sukladno članku 17. istoimenog zakona isključivo „u bolnicama koje imaju organiziranu jedinicu za ginekologiju i porodiljstvo” ili ustanovama „koje za to posebno ovlasti republički organ uprave nadležan za zdravstvo”. (3)

Neplanirane trudnoće veliki su globalni socioekonomski problem. Njihov broj se procjenjuje na 121 milijuna godišnje. Većina, i do 61% neplaniranih trudnoća, završi induciranim prekidom trudnoće. Broj induciranih prekida trudnoće procjenjuje se na 73 milijuna godišnje. (4)

Svaka trudnoća, ali i prekid trudnoće, ima svoje moguće komplikacije. One su rijetke, ali vrlo je važno imati ih na umu. Svaka žena koje se odlučuje na inducirani prekid trudnoće bi trebala biti upoznata s njegovim komplikacijama. Dosta rasprave izazvala je objava da je rizik od smrti žene tijekom prekida trudnoće obavljenog od strane za to školovanog zdravstvenog djelatnika uvelike manji od rizika da umre od iznošenja trudnoće do termina. (5) Ovaj podatak, iako iznenađujuć i često zlorabljen, mora se promatrati u kontekstu trajanja trudnoće. Mnoge od komplikacija vezanih uz trudnoću, poput hipertenzije i abnormalnosti placente, razvijaju se tek u kasnijim stadijima trudnoće. Trudnoće koje završavaju prekidom, kraćeg su trajanja pa protekne manje



vremena u kojem se mogu razviti razne komplikacije. Također, danas se više od trećine porođaja obavlja carskim rezom koji uz sebe veže određene komplikacije.(6)

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) namjerni prekid trudnoće se kategorizira kao siguran, manje siguran i najmanje siguran odnosno opasan (6)

Prekid trudnoće je definiran kao siguran ako je metoda indukcije preporučena od strane Svjetske zdravstvene organizacije primjerena trajanju trudnoće i učinjena od strane za to obrazovanog zdravstvenog djelatnika. Ovi kriteriji uvelike su različiti tijekom medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće, ali je važno da budu obavljeni prema svim pravilima struke. Manje siguran prekid trudnoće je onaj kada ili metoda ili zdravstveni pružatelj usluga, ne zadovoljavaju spomenute kriterije. Inducirani prekid trudnoće je definiran kao opasan kada ne zadovoljava ni kriterij obrazovanosti zdravstvenog djelatnika ni primjerenosti metode.(7,8)

Procjenjuje se da je u razdoblju od 2010. do 2014. godine 55% globalno izvršenih prekida trudnoće bilo klasificirano kao sigurno, 31% manje sigurno i 14% opasno. (6)

Napretkom moderne medicine žene danas imaju izbor prekinuti trudnoću medikamentozno ili kirurški. Prije otkrića mifepristona i mizoprostola kirurška je metoda predstavljala standard prekida trudnoća. Kirurške metode uključuju uterinu aspiraciju i postupak dilatacije i evakuacije. Prije 14. tjedna trudnoće SZO preporučuje uterinu aspiraciju zametka, a nakon 14. tjedna dilataciju i evakuaciju.(9) Dilatacija i kiretaža uklonjena je iz preporuka zbog mogućih komplikacija i boli. (9,10) Da bi se kirurški prekid trudnoće sigurno izveo, osim logističkih zahtjeva poput operacijske dvorane i instrumenata, potreban je i visoko obrazovani zdravstveni djelatnik te ishod zahvata ovisi o njegovom iskustvu. (11)

Medikamentozni prekid trudnoće predstavlja noviju, moderniju metodu prekida trudnoće koja se danas sve češće koristi. Uzimajući u obzir broj neželjenih trudnoća te problem nedostupnih ili opasnih prekida trudnoće, medikamentozni pristup zasigurno donosi mnogo prednosti, posebice mogućnost nabavke lijekova na daljinu te smanjenja troškova za žene i zdravstveni sustav.

## 2. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE ZA MEDIKAMENTOZNI PREKID TRUDNOĆE

Medikamentozni prekid trudnoće postupak je u kojemu se trudnoća voljno prekida uporabom jednog ili više lijekova. Predstavlja sigurnu i efektivnu alternativu kirurškom prekidu trudnoće. Birajući medikamentozni prekid trudnoće izbjegava se potreba za kirurškim zahvatom i anestezijom. Upravo zbog toga logistički je jednostavniji pa i jeftiniji za zdravstveni sustav. Povijesno gledano prije 70-ih godina 20. stoljeća kirurški prekid trudnoće bio je jedina sigurna metoda prekida trudnoće. Nakon otkrića prostaglandinskih analoga '70-ih godina te antiprogesteronskog lijeka mifepristona '80-ih; medikamentozni prekid trudnoće postaje dobra alternativa kirurškoj metodi. Danas se za medikamentozni prekid trudnoće najčešće i s velikim uspjehom, koristi mizoprostol, analog prostaglandina, u kombinaciji s mifepristonom.

Međutim, relativno visoka cijena mifepristona i stroge zakonske regulative dovele su do potrebe za razvojem alternativnih protokola medikamentoznog prekida trudnoće.(12) Oni uključuju: uporabu mizoprostola kao monoterapije, antimetabolita metotreksata s mizoprostolom te inhibitor aromataze letrizol u kombinaciji s mizoprostolom.

### 2.1. Mifepriston

Mifepriston je sintetiziran u 80-im godinama prošlog stoljeća u farmaceutskoj tvrtki Roussel-Uclaf (Francuska) pod nazivom RU-486 te je i danas poznat pod tim imenom. Derivat je noretindrona, koji se veže na progesteronske receptore s većim afinitetom od progesterona. Unatoč tome ukupno djelovanje mu je antiprogesteronsko jer ne aktivira spomenuti receptor. Na gravidnom uterusu ovaj antiprogesteronski učinak izaziva razgradnju materničnih kapilara u decidui. Uz to, dolazi do povećane sinteze endogenih prostaglandina u decidualnim žlijezdama te inhibicije prostaglandin dehidrogenaze što rezultira povećanom osjetljivošću maternice na egzogene prostaglandine. (12) Ovo je praćeno omekšavanjem cerviksa i povećanjem uterine kontraktibilnosti 24-36 sati nakon primjene mifepristona. (13) Kada se mifepriston upotrebljava kao monoterapija samo u 5-10% slučajeva dolazi

do potpunog prekida trudnoće i izbacivanja ploda. U 60-70% slučajeva, dolazi do nepotpunog prekida trudnoće te je potrebna daljnja intervencija. (14)

## 2.2. Mizoprostol

Mizoprostol je analog prostaglandina E1. Veže se na stanice uterusa, aktivirajući EP2, EP3 i EP4 receptore, ali ne EP1. Zbog toga se pretpostavlja da je sigurniji od ostalih analoga koji aktiviraju sva četiri receptora. (15) Vežanje mizoprostola za miometriju uzrokuje inhibiciju adenil ciklaze. Inhibicijom adenil ciklaze smanjuje se pretvaranje adenozin trifosfata (ATP) u ciklički adenozin monofosfat (cAMP) što pospješuje ulazak kalcija kroz kalcijske kanale te se shodno tome povećava uterina kontraktilnost. (16) To dovodi do kontrakcije uterusa i dilatacije cerviksa što facilitira evakuaciju uterusa.

Mizoprostol je odobren od strane FDA-a za prevenciju peptičkog ulkusa, a „*Off-label*” se koristi u opstetriciji i ginekologiji. (17) „*Off label*” označava primjenu lijekova u neodobrenim dozama, oblicima, skupinama pacijenata ili indikacijama. Uporaba „*Off label*” lijekova ima potencijalnu korist u liječenju skupina pacijenata rjeđe uključenih u klinička istraživanja –kao što su trudnice i djeca. Najčešće korišteni „*Off label*” lijekovi u porodništvu su iz skupine analgetika, preparata za liječenje anemije te antirefluksni lijekovi. (18) Mizoprostol se u opstetriciji koristi „*Off label*” za: sazrijevanje cerviksa i indukciju poroda, završavanje zadržanog spontanog pobačaja te za medikamentozni prekid trudnoće. (19)

Mizoprostol se može primjenjivati oralno, bukalno, vaginalno, sublingvalno ili rektalno. Potentnost djelovanja osim o načinu primjene, ovisit će o gestacijskoj dobi, odnosno trajanju trudnoće, dozi, frekvenciji davanja i ukupnoj dozi. Mizoprostol kao monoterapija, manje je učinkovit u odnosu na kombinaciju mifepristona i mizoprostola, ali se može koristiti kada mifepriston nije dostupan.

Kako je ranije spomenuto, mifepriston senzibilizira gravidni uterus na prostaglandine. Ovaj efekt dostiže vrhunac 36-48h nakon administracije mifepristona, kada je miometrija pet puta osjetljiviji na učinak egzogenih prostaglandina. Kao rezultat ovih

saznanja formulirani su protokoli za prekid trudnoće koji se sastoje od davanja mifepristona te uzimanja mizoprostola 24-48h kasnije. (13)

### 2.3. Metotreksat

Metotreksat je citotoksična supstanca koja se koristi u liječenju neoplazmi i autoimunih bolesti poput reumatoidnog artritisa te u ginekologiji. (20) Od ginekoloških stanja, lijek je izbora za prekid ektopične trudnoće i medikamentozni prekid trudnoće. (21) Metotreksat je inhibitor dihidrofolat reduktaze, čime onemogućuje produkciju folata potrebnog za sintezu DNA. Zbog toga se u stanicama koje se brzo dijele, poput stanica embrija, ne može odviti normalan proces mitoze. Prije veće dostupnosti mifepristona, 90-ih godina prošlog stoljeća, istraživano je korištenje metotreksata u kombinaciji s mizoprostolom kao metode medikamentoznog prekida trudnoće. Istraživanja pokazuju učinkovitost prekida trudnoće od skoro 97% kada je mizopristol administriran sedam dana nakon metotreksata. Do završetka trudnoće u više od četvrtine žena došlo je tek nakon četiri tjedna. (22) Upravo zbog tog sporog učinka, ali i zbog teratogenosti metotreksata, danas se za medikamentozni prekid trudnoće preferira kombinacija mizoprostola s mifepristonom. (23) SZO ne preporučuje metotreksat u svojim najnovijim smjernicama, ali se on i dalje koristi kao lijek za medikamentozni prekid trudnoće u državama gdje je mifepriston preskup ili jednostavno nedostupan.

Tablica 1 Usporedba učinkovitosti različitih režima metotreksata (preuzeto i modificirano s Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzsimmons B et al. Medical Abortion. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2016;38(4):366-389.)

| LIJEK   | GESTACIJSKA DOB | EFEKTIVNOST |
|---|-----------------|-------------|
| Metotreksat 50 mg peroralno/ mizoprostol 800 µg vaginalno                     | ≤ 56 dana       | 81.7%-98%   |
| Metotreksat 50 mg peroralno ili intramuskularno/ mizoprostol 800 mg vaginalno | ≤ 63 dana       | 89-96%      |
| Mizoprostol 800 µg sublingvalno svakih 3h                                     | ≤ 63 dana       | 84%         |
| Mizoprostol 800µg vaginalno svakih 3h   | ≤ 63 dana       | 85%         |
| Mizoprostol 800 µg sublingvalno svakih 12h                                    | ≤ 63 dana       | 78%         |
| Mizoprostol 800µg vaginalno svakih 12h  | ≤ 63 dana       | 83%         |

#### 2.4 . Letrozol

Letrozol je inhibitor aromataze treće generacije registriran za liječenje invazivnih tumora dojke ovisnih o estrogenu. (24) Kompetitivno i reverzibilno se veže za željezo u citokromu P450 i sprječava pretvorbu testosterona u estradiol i androstendiona u estron. Zbog antiestrogenskog učinka i posljedično povećane produkcije endogenog folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u „*Off label*” uporabi je i kao induktor ovulacije. (25) S obzirom na visoku cijenu mifepristona i njegovu nedostupnost u brojnim državama svijeta, letrozol se sve više istražuje kao alternativa za korištenje u kombinaciji s mizoprostolom. (26) Prema najnovijim smjernicama SZO-a, izdanim

2022. godine, savjetuje se uporaba letrozola unatoč limitiranim dokazima.(9) Rezultati istraživanja govore o uspješnom prekidu trudnoće kod korištenja letrozola u kombinaciji s mizoprostolom od oko 76.7%-86.9%. (26–28) Nažalost, još ne postoje istraživanja koje uspoređuju učinkovitost prekida trudnoće kod korištenja mifepristona i mizoprostola u odnosu na letrozol i mizoprostol.

### 3. PROVOĐENJE MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE U KLINIČKOJ PRAKSI

Medikamentozni prekid trudnoće, kao alternativa kirurškom, treba biti ponuđen na izbor svakoj ženi koja želi prekinuti trudnoću. On predstavlja jednako sigurnu i učinkovitu opciju uz minimalne komplikacije.

#### 3.1. Savjetovanje prije postupka

Istraživanja pokazuju da većina žena koja se odluči za prekid trudnoće svoju odluku neće požaliti niti promijeniti, no u nekim državama postoji period čekanja između zahtjeva za obavljanjem postupka i samog prekida trudnoće. (29,30) Savjetovanje prije prekida trudnoće zakonom je određeno kao obavezno u nekim zemljama, pogotovo u Americi. (31) Ovakav pristup umanjuje autonomnost žena, njihovo pravo na donošenje odluka te može stvoriti prepreku pristupu sigurnom prekidu trudnoće čime se neupitno ugrožava njihovo zdravlje. (32) Hrvatskim zakonom nije određena potreba za provođenjem savjetovanja, već ako su ispunjeni uvjeti za prekid trudnoće, žena se upućuje liječniku koji obavlja postupak. (3) Savjetovanje bi se trebalo odvijati bez osuđivanja i stigme s naglaskom na pružanje emocionalne podrške. Dobivanje informiranog pristanka je obavezno. Trudnice je potrebno upoznati s mogućnostima prekida trudnoće s obzirom na gestacijsku dob i prethodnu anamnezu, te s komplikacijama obaju vrsta postupaka. U komplikacije kirurškog prekida trudnoće ubrajamo infekcije, sepsu, krvarenje, ozljede organa, uključujući perforaciju i laceraciju uterusa, hematometru i anesteziološke komplikacije. Najčešće komplikacije medikamentoznog prekida trudnoće su bol, produljeno krvarenje i neuspjeli prekid

trudnoće. (33) Komplikacije medikamentoznog prekida trudnoće detaljnije su opisane u odgovarajućim poglavljima.

### 3.2. Određivanje gestacijske dobi

Zakašnjela menstruacija i pozitivan kućni test prvi su znakovi trudnoće s kojima se žene javljaju ginekologu. Trudnoću je prvo potrebno potvrditi i odrediti njeno trajanje, neovisno o namjeri da se iznese do termina. Relativno pouzdana metoda određivanja gestacijske dobi je anamnestičko određivanje broja proteklih dana (tjedana) od prvog dana posljednje menstruacije. Kombinacija anamnestičkog određivanja gestacijske dobi s kliničkim pregledom (bimanualnim pregledom) se pokazala još boljom metodom procijene trajanja trudnoće. Sam bimanualni pregled pokazao je lošiju točnost s pogreškom od +/- 2 tjedna kod 92% kod ginekologa. (34)

U istraživanju Brackena i sur. (35) ispitivana je pouzdanost određivanja gestacijske dobi prema prvom danu posljednje menstruacije prije medikamentoznog prekida trudnoće. Praćeno je 4484 žena koje su zatražile medikamentozni prekid trudnoće. Svakoj ženi je uzeta anamneza, uključujući podatak o prvom danu zadnje menstruacije, i učinjen bimanualni pregled. Zatim je za svaku ženu, ovisno o tako određenoj gestacijskoj dobi, evaluirana indikacija za medikamentozni prekid trudnoće. Nakon toga su gestacijska dob i indikacija provjerene ultrazvučnim pregledom. Samo 1.6% žena, kojima bi medikamentozni prekid trudnoće bio indiciran bimanualnim pregledom i anamnezom, bi bilo van indikacija prema ultrazvučnom pregledu. Kada je gledan samo anamnestički podatak o prvom danu posljednje menstruacije taj postotak bi bio 3.3% (35) S obzirom na činjenicu da je ultrazvučni pregled nedostupan u pojedinim dijelovima svijeta, ovakav pristup koristan je zbog proširenja dostupnosti sigurnog prekida trudnoće brojim ženama.

Ultrazvuk predstavlja zlatni standard potvrde i određivanja trajanja trudnoće. Transvaginalni ultrazvuk najbolji je način potvrđivanja intrauterine trudnoće i određivanja gestacijske dobi. (36) Najčešće korišteni modalitet je transvaginalni ultrazvuk. Transvaginalnim ultrazvukom, već 32 dana nakon posljednje menstruacije,

prikazuje se gestacijska vreća kao anehogena zona s hiperehogenim rubom. U pravilu se gestacijska vreća vidi na ultrazvuku kada su razine  $\beta$ HCG-a iznad 1000 IU/L. Žumanjčana vreća vizualizira se unutar gestacijske vreće između 35. i 42. dana od posljednje menstruacije. Vrijednost  $\beta$ HCG-a tada je obično viša od 5000 IU/L. (37)

Osnovna metoda ultrazvučne biometrije je mjerenje udaljenosti tjeme-trtica (eng. *crown-rump length* - CRL). CRL postaje relevantan kada se na ultrazvuku uočava embrionalni odjek. Nekoliko primjera CRL mjera i pripadajuće gestacijske dobi su prikazane u tablici 2. Ultrazvučnom biometrijom korigira se ili potvrđuje anamnestički i klinički određena gestacijska dob. Ukoliko je odstupanje veće od 7 dana, uzima se vrijednost dobivena ultrazvukom. Kada je transvaginalni ultrazvuk nedostupan, transabdominalnim ultrazvukom može se odrediti prisutnost ili odsutnost gestacijske vreće. (38) Preduvjet za kvalitetni prikaz uterusa ovom pretragom je pun mjehur trudnice. Niža cijena transabdominalnog ultrazvuka povećava dostupnost prekida trudnoće u siromašnijim uvjetima. (39)

Tablica 2, Udaljenost tjeme –trtica te pripadajuća gestacijska dob, sastavljeno prema podacima iz Bernardin J, Nb M, Fitzsimmons B, Bc V. Medical Abortion. J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366–89

| CRL     | Gestacijska dob |
|---------|-----------------|
| 3.4 mm  | 42 dana         |
| 8.5 mm  | 49 dana         |
| 15 mm   | 56dana          |
| 22.4 mm | 63 dana         |
| 30.1 mm | 70 dana         |

Jedna od kontraindikacija medikamentoznog prekida trudnoće je ektopična trudnoća, pa je njeno isključenje izrazito bitno. Prevalencija ektopične trudnoće u SAD-u iznosi 1-2% (40) Istraživanje Ulmanna i sur. (41) koje je uključivalo više od 16 tisuća pacijentica, pokazalo je manju incidenciju ektopičnih trudnoća (1.3 na 1000 trudnoća) među ženama koje su željele medikamentozno prekinuti trudnoću u prvom trimestru.



Rizični čimbenici za ektopičnu trudnoću uključuju prethodnu anamnezu ektopične trudnoće, prethodni intrauterini uložak (eng. *intrauterine device* - IUD). Pacijentice sa simptomima unilateralne boli i krvarenja, posebno uz prisutnost nekog od spomenutih rizičnih čimbenika trebale bi biti obrađene za ektopičnu trudnoću prije medikamentoznog prekida trudnoće.

Prema smjernicama *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG), kada se prekid trudnoće obavlja prije mogućnosti ultrazvučne evaluacije, žene je potrebno upozoriti na mogućnost ektopične trudnoće i informirati o simptomima koje mogu razviti. (42)

Ako je trudnoća nastala uz prisutnost IUD-a rizik ektopične trudnoće je visok i ona mora biti isključena ultrazvučnim pregledom. Kada se potvrdi trudnoća u uterusu, IUD treba biti uklonjen prije medikamentoznog prekida trudnoće.(43)

Laboratorijski testovi prije medikamentoznog prekida trudnoće nisu strogo definirani. Preporuka je da se odredi razina hemoglobina, krvna grupa i Rh faktor. Premda se još uvijek istražuje vjerojatnost Rh senzibilizacije u ranoj trudnoći prema *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) smjernicama sve Rh negativne pacijentice trebale bi dobiti profilaksu anti-D imunoglobulinom. (44,45) Uz spomenuto, obrada na spolno prenosive bolesti odvija se prema individualnoj procijeni rizika.

### 3.3. Izvođenje postupka medikamentoznog prekida trudnoće

Postupak medikamentoznog prekida trudnoće može se izvoditi u bolničkim uvjetima, ambulantno, a neke zemlje dopuštaju i mogućnost uzimanja lijekova kod kuće. U Hrvatskoj su za postupak primjene medikamentoznog prekida trudnoće ovlaštene samo bolnice.

Medikamentozni prekid trudnoće može se uspješno provesti i bez kontakta s pacijenticama uživo.

Jedan od načina da se smanji visoka incidencija opasnog prekida trudnoće u svijetu je telemedicina. Telemedicina uključuje pružanje medicinske skrbi na daljinu,

najčešće uz pomoć telefonskih ili video poziva. U kontekstu medikamentoznog prekida trudnoće telemedicina može biti korištena za savjetovanje, indiciranje i edukaciju o postupku.

Sistematske analize Endler i sur. te Kohn i sur. su pokazale komparabilne rezultate telemedicinski indiciranog medikamentoznog prekida trudnoće u odnosu na konvencionalni pristup. (46,47). Ovaj pristup zahtjeva detaljno savjetovanje i jasno definiranje mogućih komplikacija postupka, kako bi se osigurala sigurnost trudnice. Ovakav način pruža prednosti u situacijama niske dostupnosti sigurnog prekida trudnoće.

Prema najnovijim smjernicama SZO-a, osim liječnika specijalista i medicinske sestre/primalje, postupak medikamentoznog prekida trudnoće mogu provoditi liječnici primarne medicine, farmaceuti i dule. (9) Također, ovisno o protokolu ustanove, trudnice same mogu uzeti preparat.

Ne preporuča se rutinsko davanje antibiotske profilakse prije medikamentoznog prekida trudnoće. (9) U sistematskoj analizi Winikoff i sur. (48) pronađeno je svega 0.9% infekcija nakon medikamentoznog prekida trudnoće u više od 45 tisuća trudnica. Jedan od proučavanih uzroka teških infekcija nakon medikamentoznog prekida trudnoće je *Clostridium sordelii*. Zabrinutost se pojavila zbog više opisanih primjera klostridijske sepse nakon primjene mifepristona i mizoprostola. Većina autora danas smatra kako je ova komplikacija izrazito rijetka. Winikoff (49) je analizirala incidenciju klostridijske sepse na uzorku od 600 000 medikamentoznih prekida trudnoće u SAD-u. Pretpostavlja udio kolonizacije 0.1-0.5% tj. 600 do 3000 žena iz spomenutog uzorka. Dobivena incidencija klostridijske sepse poslije medikamentoznog prekida trudnoće je oko 0.7 na 100 000 žena. Ovaj rezultat ne opravdava profilaktičku primjenu antibiotika za *Clostridium sordelii*. Unatoč rijetkosti ove komplikacije, treba ju imati na umu pri indiciranju i provedbi medikamentoznog prekida trudnoće. (49)

Za kupiranje bolova nastalih tijekom medikamentoznog prekida trudnoće preporučuju za nesteroidni antireumatici (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID). (9)

#### 4. KONTRAINDIKACIJE MEDIKAMENTOZNOM PREKIDU TRUDNOĆE

Apsolutne kontraindikacije medikamentoznog prekida trudnoće su rijetke. One uključuju alergijsku reakciju lijekove koji se koriste u postupku, znanu ili suspektnu ektopičnu trudnoću, IUD, nasljednu porfiriju, kroničnu adrenalnu insuficijenciju. (50)

Kod pacijentica s nasljednom porfirijom korištenje mifepristona može izazvati porfirijsku oluju koja se očituje jakim bolovima u abdomenu i prsima, povraćanjem i konfuzijom.(51)

Poseban oprez bi se trebao pridavati pacijenticama na dugogodišnjoj kortikosteroidnoj terapiji ili na terapiji lijekovima koji induciraju jetrene enzime (npr. antiepileptici, antituberkulotici) zatim onima s poremećajima zgrušavanja krvi i pacijenticama s kroničnim srčanim bolestima.

Većina istraživanja nije uključivala žene s vrijednosti hemoglobina ispod 10 g/dL. Zbog toga je stoga sigurnost medikamentoznog prekida trudnoće u žena s izraženom anemijom nepoznata, pa se preporučuje oprez. (50)

Dob, umjerena anemija, pušački status i prethodni carski rez se ne smatraju kontraindikacijama. Mizoprostol je blagi bronhodilatator pa ni astma nije kontraindikacija. (52) Višeploidne trudnoće tretiraju se jednako kao i trudnoća s jednim plodom (53)

## 5. MEDICINSKI PROTOKOLI PREKIDA TRUDNOĆE U PRVOM TRIMESTRU

Prvi trimestar obuhvaća razdoblje od posljednjeg dana zadnje menstruacije do kraja 12. tjedna.

Svjetska zdravstvena organizacija do 12. tjedna preporučuje protokol od 200mg mifepristona per os te 24-48h kasnije primjenu 800 µg mizoprostola vaginalno, sublingvalno ili bukalno. U jednakoj dozi se mizoprostol može koristiti kao monoterapija, uz ponavljanje doze po potrebi. (9)

Provedena su mnogobrojna istraživanja koja uspoređuju različite protokole primjene mifepristona i mizoprostola, posebice učinkovitost između različitih doza, načina primjena lijekova te intervala između doza.

Više istraživanja (54–56) uspoređivalo je učinkovitosti kombiniranog protokola (mifepriston i mizoprostol) i prekida trudnoće samo mizoprostolom. Istraživanje je pokazalo veću stopu uspješnog prekida trudnoće kod kombiniranog protokola u odnosu na monoterapiju mizoprostolom (RR 1.23 CI 95% 1.16–1.30). (57)

Proučavana je učinkovitost različitih vremenskih intervala između primjene mifepristona i mizoprostola - primjena lijekova u isto vrijeme te intervali od 24h ili 48h. (58–61) Spomenuta pojedinačna istraživanja pokazala su veću učinkovitost 24h intervala u odnosu na istovremenu primjenu mifepristona i mizoprostola. Unatoč tome sistematska analiza Abubekera i sur.(57), bazirana na ovim istraživanjima, pokazala je vrlo malu razliku u učinkovitosti između primjene mifepristona i mizoprostola istovremeno u odnosu na primjenu u intervalu od 24h (RR 1.01 CI 95% 0.84–1.21). Nikakva statistička razlika nije pronađena između intervala od 24 i 48h. (57) Ovo upućuje da je potrebno dodatno istražiti učinkovitost intervala primjene kombiniranih protokola medikamentoznog prekida trudnoće.

Mizoprostol se može primjenjivati peroralno, bukalno, sublingvalno i vaginalno. Peroralni način se pokazao najlošijim zbog većeg rizika od nastavka trudnoće u

usporedbi s vaginalnim (RR 6.70 CI 95% 1.88–23.86) i bukalnim uzimanjem (RR 3.61 CI 95% 1.20–10.80). (57,62,63)

Bukalni, vaginalni i sublingvalni način primjene imaju sličnu uspješnost. (64,65) Nisu pronađene značajne razlike u nuspojavama između vaginalnog i bukalnog načina primjene mizoprostola dok oralni i sublingvalni pokazuju nešto veću incidenciju mučnine, proljeva i drugih gastrointestinalnih tegoba. (66)

Komplikacije medikamentoznog prekida trudnoće u prvom trimestru su rijetke. Istraživanje Clelanda i sur. (67) uključivalo je preko 200 000 trudnica. Do značajnih komplikacija došlo je u 0.16 % slučajeva. Komplikacije prekida trudnoće u prvom trimestru uključuju obilnije krvarenje, nedovršeni prekid trudnoće i infekciju. Krvarenje tijekom medikamentoznog prekida trudnoće je obilnije od menstrualnog krvarenja, ali rijetko zahtjeva nadoknadu krvi. U istraživanju Thonneau i sur. (68) izmjerena je srednja vrijednost pada hemoglobina nakon medikamentoznog prekida trudnoće od 0.7g/dl. Manje od 8 posto žena u ovom istraživanju je imalo gubitak hemoglobina veći od 2g/L. (68) Prosječno trajanje krvarenja u pacijentica je 8 do 17 dana. (69) U istraživanju Spitzza i sur. (70) 9% pacijentica prijavilo je blago krvarenje 30 dana nakon prekida trudnoće, a 1% i 60 dana nakon. Kod obilnijeg krvarenja nakon 2 tjedna ili krvarenja koje se povećava intenzitetom, potrebno je isključiti neuspješni prekid trudnoće i druge moguće uzroke poput infekcije i atonije uterusa.

Produljeno krvarenje s grčevima u zdjelici ili ostatnim simptomima trudnoće (poput mučnine) treba biti evaluirano radi utvrđivanja uspješnosti provedenog medikamentoznog prekida trudnoće. Nepotpuni prekid trudnoće potvrđuje se transvaginalnim ultrazvukom. Ultrazvučno vidljivi ostatni produkti začeca i znakovi perzistirajuće trudnoće praćeni povišenjem  $\beta$ HCG-a upućuju na nepotpuni prekid trudnoće. U slučaju nepotpunog prekida trudnoće primjenjuje se dodatna doza mizoprostola ili kirurška evakuacija. Kirurška evakuacija aspiracijom se preferira kod prisutnih znakova infekcije ili ako trudnoća nastavlja progredirati. U ostalim slučajevima daje se 800 mg mizoprostola vaginalno ili bukalno. Kod većine trudnica nakon dodatne doze mizoprostola dolazi do prekida trudnoće. (71)

Kako medikamentozni prekid trudnoće ne uključuje uvođenje instrumenata u uterus, stopa infekcija je vrlo mala. Istraživanje Winikoff i sur. (48) opisuje 0.9% infekcija na uzorku od 46 tisuća medikamentoznih prekida trudnoće. Rijetko su zabilježeni slučajevi fetalne sepse. (72)

## 6. MEDICINSKI PROTOKOLI PREKIDA TRUDNOĆE U DRUGOM I TREĆEM TRIMESTRU

Indikacije zbog kojih je dozvoljen prekid trudnoće se mijenjaju nakon 12. tjedna od prvog dana posljednje menstruacije, odnosno 10. tj od začeća.

U Hrvatskoj, u članka 22. Zakona o zdravstvenim mjerama za ostvarivanje prava na slobodno odlučivanje o rađanju djece stoji „Nakon isteka deset tjedana od dana začeća komisija prvog stupnja može odobriti prekid trudnoće, uz pristanak odnosno na zahtjev trudne žene, u slučajevima:

- kad se na temelju medicinskih indikacija utvrdi da drugi način ne može spasiti život ili otkloniti narušenje zdravlja žene za vrijeme trudnoće, porođaja ili poslije porođaja;
- kad se na temelju medicinskih indikacija i saznanja medicinske znanosti može očekivati da će se dijete roditi s teškim prirođenim tjelesnim ili duševnim manama;
- kad je do začeća došlo u vezi s izvršenjem krivičnog djela silovanja, obljube nad nemoćnom osobom, obljube zloupotrebom položaja, obljube s djetetom ili rodoskvrnuća. “ (3)

Razvitkom dijagnostike fetalnih anomalija proširuju se indikacije za prekidanje trudnoće u drugom i trećem trimestru. Samo 9% prekida trudnoće odvija se nakon 13. tjedna a samo 1.5% nakon 20. tjedna. (73) Metoda izbora za prekid trudnoće nakon prvog trimestra može biti kirurška tj. dilatacija i evakuacija te medikamentozna. Kod kirurške metode, zbog prirode postupka, ne postoji mogućnost rađanja živog ploda. Medikamentozni prekid trudnoće predstavlja manje traumatsku i neinvazivnu alternativu kirurškom prekidu trudnoće. (74) Također, medikamentoznim prekidom trudnoće, moguće je poroditi netaknuti fetus i dobiti više detalja o prirodi patologije fetusa.

Kod medikamentoznog prekida trudnoće, dodatni koraci moraju biti poduzeti da se osigura smrt fetusa prije postupka ako je gestacijska dob veća od 22.tjedna. Inducirana fetalna smrt, odnosno fetocid, najčešće se odnosi na injekciju farmakoloških tvari u fetus ili amnionsku tekućinu s ciljem izazivanja fetalne asistolije. Osim kod induciranih prekida trudnoće ovaj postupak se ponekad koristi nakon umjetne oplodnje koja je rezultirala multiplim gestacijama. (75)

RCOG preporuča fetocid za sve medikamentozne prekide trudnoće nakon 21. tjedna i 6 dana gestacije, osim u slučaju dokazanih letalnih fetalnih abnormalnosti. (76) Za fetocid se najčešće koriste otopine kalijev klorida (KCl), digoksin i lidokain. Intrakardijalna injekcija 2-3ml 15% otopine KCl izaziva asistoliju nakon 30-60 sekundi. Intra ili ekstraamnionska injekcija do 1mg digoksina izaziva smrt fetusa u 87% slučajeva. (77) Smrt fetusa može se izazvati injekcijom 1% lidokina u umbilikalnu venu ili intrakardijalno. (78) Najbolji rezultati su s injekcijama KCl. (79) Smrt fetusa treba biti potvrđena ultrazvučnim pregledom.

Fetocid umanjuje patnju majke i kliničara oslobađajući ih od teških medicinskih, etičkih i ekonomskih odluka o terapiji teško bolesne novorođenčadi. (80) Većina žena se izjasnila da bi preferirale fetocid i prije kirurškog prekida trudnoće. (76)

Svjetska zdravstvena organizacija u smjernicama iz 2022. godine za medikamentozni prekid trudnoće nakon 12. tjedna preporuča korištenje 200mg mifepristona peroralno te nakon 24-48h 400µg mizoprostola bukalno, sublingvalno ili vaginalno. Primjena mizoprostola se ponavlja svaka 3h do uspješno započetog prekida trudnoće. Kada se mizoprostol koristi sam doza i načini primjene su jednaki. (9)

Metaanaliza Whitehouse i sur. (81) je dokazala veću učinkovitost prekida trudnoće nakon 12.tjedna kombiniranim protokolom (mifepriston i mizoprostol) od monoterapije mizoprostolom. (81) Kad je uspoređivani s monoterapijom mizoprostolom, interval primjene kombiniranog protokola od 24h se pokazao blago djelotvornijim (RR 0.12, 95% CI 0.04–0.35) u odnosu na interval davanja od 48h (RR 0.22, 95% CI 0.08–0.60). (81)

Najdulje trajanje prekida trudnoće kod žena u drugom trimestru zabilježeno je kod oralnog načina primjene mizoprostola od 9.5h (95% CI 8.5–11.4). Kod vaginalne

primjene trajanje prekida trudnoće bio je 7.4h (95% CI 6.5–8.2), a nakon sublingvalne primjene 7.8h (95% CI 7.0–9.2). (82)

Oralni način primjene mizoprostola imao je veći rizik od nastavljene trudnoće, odnosno neuspješnog prekida trudnoće (RR 1.64, 95% CI 1.04–2.59) te veći rizik od proljeva (RR 1.51, 95% CI 1.07–2.13) u usporedbi s vaginalnom administracijom.

Oralni način primjene se pokazao lošijim u odnosu na sublingvalni, s dužim trajanjem prekida trudnoće (1.9 h duže, CI 1.72–2.08). Uspoređujući vaginalni, sublingvalni i bukalni način primjene nije pronađena razlika u ishodu (81)

Osim mifepristona i mizoprostola, za medikamentozni prekid trudnoće u drugom i trećem trimestru može se koristiti i oksitocin. Oksitocin se učestalo koristi za indukciju poroda. Znatno manje je učinkovit prije 20. tjedna gestacije zbog manjka specifičnih receptora na gravidnom uterusu. (83) U istraživanju Elami-Suzin i sur. (84) je uspoređivana učinkovitost kombinacije mifepristona i mizoprostola te kombinacije mifepristona i oksitocina. Prikazana je slična učinkovitost završetka prekida trudnoće s ove dva protokola. Kod korištenja kombinacije mifepristona i oksitocina primijećeno je manje nuspojava ali je prekid trudnoće trajao duže. (84)

Medikamentozni prekid trudnoće u drugom i trećem trimestru je siguran i efektivan. U 5-8% slučajeva je potrebno kirurški završiti prekid trudnoće zbog retiniranih (ostatnih) dijelova placente. (85,86) Protokoli koji uključuju mifepriston i mizoprostol imaju manji rizik od retencije placente u usporedbi s drugim protokolima, ali veći od kirurških prekida trudnoće. (85) Ostale komplikacije uključuju rupturu uterusa, cervikalne laceracije, krvarenje i infekcije. Ruptura uterusa je rijetka i ozbiljna komplikacija. Po sistematskoj analiza Goyala i sur. (87) rizik od rupture maternice u žena s prethodnim carskim rezom je bio 0.28% a kod žena bez prethodnog carskog reza 0.04%. Unatoč tome, carski rez ne predstavlja kontraindikaciju za medikamentozni prekid trudnoće u drugom trimestru. (88)



## 7. NUSPOJAVE MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE

Medikamentozni prekid trudnoće veže se uz određene nuspojave. Pravilnim informiranjem pacijentica o mogućim nuspojavama može se smanjiti strah i poboljšati uspješnost postupka. Najčešće nuspojave medikamentoznog prekida trudnoće su bol, grčevi i krvarenje. (71)

Bol i grčevi su česte nuspojave kod svih protokola medikamentoznog prekida trudnoće. Intenzivniji su tijekom kasnijih tjedana gestacije i viših doza lijekova. (89) Starije žene i multipare prijavljuju niže razine boli. Preporuka je bol kupirati nesteroidnim antireumaticima poput ibuprofena od 400mg. Ibuprofen se pokazao puno uspješniji u usporedbi s acetaminofenom. (90) Savjetuje se primjena po potrebi. (91) Važno je naglasiti da NSAID-i ne interagiraju s mifepristonom i mizoprostolom.

Krvarenje je očekivano tijekom medikamentoznog prekida trudnoće. Potrebe za transfuzijom krvi nakon provođenja postupka zabilježene su u oko 0.1% slučajeva. (43) Alarmantni simptomi krvarenja, uz kliničku sliku, uključuju malaksalost, gubitak svijesti i ubrzan puls.

U nuspojave specifične uzimanju analoga prostaglandina (mizoprostola) spadaju mučnina (prijavljena u oko 30% slučajeva), povraćanje (21%), proljev (58%), glavobolja, (13%) zimica i povišene temperature. (43) Gastrointestinalni simptomi slabije su izraženi kod vaginalne primjene. (92) Većina ovih simptoma je samoograničavajuće prirode.

## 8. USPOREDBA KIRUŠKOG I MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE

Prije otkrića mifepristona i mizoprostola kirurška je metoda predstavljala jedini način prekida trudnoće. Danas korištene kirurške metode uključuju uterinu aspiraciju i postupak dilatacije i evakuacije. Do 14. tjedna trudnoće SZO preporučuje uterinu aspiraciju, a nakon 14. tjedna dilataciju i evakuaciju. (9)

Uterinom aspiracijom se evakuira sadržaj uterusa umetanjem rigidne ili savitljive kanule kroz cerviks, spojene na izvor vakuuma. Postoje dvije tehnike aspiracije, manualna vakuum aspiracija (MVA) i električna vakuum aspiracija (EVA). MVA proizvodi manje buke pa je opisano da je zbog toga dio žena preferira, no gotovo da se ista ne koristi. (11) MVA je jeftinija i time prihvatljivija u uvjetima nedovoljnih resursa. (10) EVA je korisnija kod veće gestacijske dobi jer je električni izvor vakuuma jači i brži od manualno stvorenog. Sistematska analiza Whena i sur. (93) nije pronašla razlike u sigurnosti i učinkovitost između EVA-e i MVA-e niti u zadovoljstvu žena zahvatom. Oba postupka u prosjeku su trajala između 5 i 6 min. U manje od 0.1% aspiracija uterusa zabilježene su komplikacije koje zahtijevaju medicinsku intervenciju, poput transfuzije zbog krvarenja ili šivanja ozljede uterusa ili cerviksa. (94)

Kako gestacijska dob napreduje, plod raste pa je potreban opsežniji kirurški zahvat da se u potpunosti uklonio. Zbog toga, SZO nakon 12. tjedna preporuča primjenu dilatacije i evakuacije. Prije zahvata, cerviks se dilatira kemijski, najčešće mizoprostolom ili osmotskim dilatatorima. Time se smanjuje mogućnost traume cerviksa ili uterusa i olakšava evakuacija uterusa. Potreba za dilatacijom veća je kod uznapredovalih trudnoća, nulipara i mlađe životne dobi.(79) Kada je cerviks adekvatno dilatiran primjenjuje se sedacija i anestezija. Zatim se aspirira amnionska tekućina što potiče uterus na kontrakciju. Forcepsom se uklanjaju fetus i placenta. Na kraju se finalnom aspiracijom provjerava kompletna evakuacija uterusa. Dilatacija i evakuacija je efektivna je metoda praćena minimalnim komplikacijama. Raspon komplikacija kreće se od

0.05%-4%. (10) Najčešća komplikacija je krvarenje koje zahtjeva transfuziju u otprilike 1% slučajeva. (95)

Uz primjenu antibiotske profilakse, infekcije se pojavljuju rijetko, u do 2% zahvata. (42) Perforacija uterusa kao komplikacija dilatacije i aspiracije se pojavljuje češće nego kod uterine aspiracije. Do nje dolazi u 0.2-0.8% zahvata. (96)

### 8.1. Posebne indikacije za medikamentozni prekid trudnoće

Korištenjem medikamentoznog prekida trudnoće izbjegava se upotreba anestezije i kirurškog zahvata. To je korisno kod žena koje boluju od komorbiditeta zbog kojih su određeni anestetici kontraindicirani ili rizični. Medikamentozni prekid trudnoće također se preferira kod kongenitalnih uterinih anomalija, mioma uterusa koji mijenjaju arhitekturu cervikalnog kanala i značajnih ožiljkastih promjena uterusa. (97,98)

### 8.2. Usporedba učinkovitosti medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće

Učinkovitost je mjera koja predstavlja udio uspješno izvršenih prekida trudnoće. Uspješnim prekidom trudnoće se smatra izostanak gestacijske vreće na kontrolnom ultrazvučnom pregledu. (99)

U istraživanju Irlanda i sur.(100) bilo je uključeno 30146 žena koje su zatražile prekid trudnoće. Od 13221 žena koje su se odlučile za medikamentozni prekid trudnoće bilo je 52 slučaja neuspješno prekinute trudnoće, tj. 0.4%. S druge strane, od 16925 žena koje su zatražile kirurški prekid trudnoće zabilježeno je 27 neuspješnih zahvata tj. 0.2%. Ovi rezultati upućuju na izrazito visoku učinkovitost medikamentoznog (99.6%) i kirurškog prekida trudnoće (99.8%) Učinkovitost medikamentoznog prekida trudnoće smanjuje se s gestacijskom dobi, dok učinkovitost kirurškog raste. (100)

Tablica 3 Ovisnost učinkovitosti medikamentoznog prekida trudnoće (mifepristonom i mizoprostolom) o gestacijskoj dobi, preuzeto iz Gatter M, Cleland K, Nucatola D. Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal mizoprostol through 63 days. Contraception. 2015;91(4):269-273.

| Gestacijska dob (dani) | učinkovitost prekida trudnoće (%) |
|------------------------|-----------------------------------|
| 22-28                  | 97.3                              |
| 29-35                  | 98.8                              |
| 36-42                  | 98.8                              |
| 43-49                  | 98.1                              |
| 50-56                  | 96.9                              |
| 57-63                  | 95.5                              |

### 8.3. Usporedba komplikacija i nuspojava medikamentoznih i kirurških prekida trudnoće

Osim uspješnosti, kod usporedbe kirurškog i medikamentoznog prekida trudnoće važno je sagledati i moguće komplikacije, nuspojave i neželjene događaje. Istraživanje Clelanda i sur., (67) koje je uključivalo rezultate više od 233 tisuće medikamentoznih prekida trudnoće, promatralo je šest skupina neželjenih događaja: potreba za bolničkim liječenjem, transfuzije krvi, potreba za hitnim prijemom, upotreba intravenskih antibiotika, infekcije i smrt. Incidencija promatranih ozbiljnih neželjenih događaja bila je 0.65%. (67)

Komplikacije medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće različite su etiologije, ali sličnog profila. Krvarenje nakon medikamentoznog prekida trudnoće je obilnije od krvarenja poslije kirurškog zahvata. Zbog toga dio žena smatra postupak

medikamentoznog prekida trudnoće prirodnijim tj. više nalik spontanom pobačaju. (101)

Obilno krvarenje nakon medikamentoznog prekida trudnoće tipično je uzrokovano atonijom uterusa ili zadržavanjem fetalnih produkata, dok je kod kirurškog posljedica cervikalne laceracije ili ozljede uterusa instrumentima. (71)

Achilles i sur. (102) u istraživanju opisuju izrazito nizak rizik za infekciju nakon medikamentoznog prekida trudnoće od 0.32% (95% CI 0.23%-0.38%). S druge strane, prema istraživanju Niinimäki i sur. (103) stopa incidencije infekcija nakon medikamentoznog prekida trudnoće je bila 1.7% i nije se razlikovala od stope infekcija nakon kirurškog prekida trudnoće (1.7%). Iako bi očekivali veću stopu infekcija zbog invazivnosti kirurškog zahvata, redovita uporaba profilaktičkih antibiotika prije kirurških prekida trudnoće zasigurno smanjuje incidenciju infekcija. (42)

#### 8.4. Usporedba cijene medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće

Cijene medikamentoznog prekida trudnoće značajno variraju među državama. Jedan od važnih uzroka tome su različite legalne prepreke kojima određene države reguliraju dostupnosti prekida trudnoće. Kod sagledavanja cijene medikamentoznog prekida trudnoće može se uspoređivati cijena samih lijekova te cijena postupka za zdravstveni sustav. U istraživanju Nava i sur. (104) uspoređena je cijena medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće u Španjolskoj. Cijena medikamentoznog prekida trudnoće po pacijentu izračunata je na oko €190 a cijena kirurškog na oko €2019. Kada gledamo izoliranu cijenu po pacijentu medikamentozni prekid trudnoće je mnogostruko jeftiniji. Važno je naglasiti da niža učinkovitost i komplikacije medikamentoznog pristupa mogu značajno povisiti cijenu. Niska učinkovitost znači veći udio neuspješnih medikamentoznih prekida trudnoće, koji se zatim trebaju dovršiti kirurškim postupkom - što znatno podiže ukupni trošak. Ove pretpostavke su potvrđene u nekoliko istraživanja. U istraživanju Xia i sur. (105) uspoređivao se trošak medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće. Zaključili su da je unatoč nižoj cijeni medikamentoznog prekida trudnoće ukupni trošak obje metode otprilike jednak. Razlog tomu je relativno niska učinkovitost

medikamentoznog prekida trudnoće u ovoj studiji ( 90%) u odnosu na kirurški (100%). Dodatni trošak stvara zbrinjavanje obilnog krvarenja koje je češće kod medikamentoznog prekida trudnoće. Cijena je na nekim mjestima namjerno visoka kako bi se otežala dostupnost prekida trudnoće ženama slabijeg imovinskog statusa. (106)

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ograničava najvišu dozvoljenu cijenu lijekova. U Hrvatskoj je dostupan jedan preparat mifepristona (Mifegyne, 3 tablete po 200mg) po cijeni od 447,68kn. Postoje dva preparata mizoprostola Angusta (8 tableta po 25 µg), po cijeni od 696,32kn i Mispregnol (16 tableta po 400 µg), po cijeni od 967,52kn. (107)

Računajući cijenu pojedinačne tablete, kombinacija mifepristona i mizoprostola, u preporučenoj dozi SZO-a za medikamentozni prekid trudnoće u prvom trimestru, bila bi 270.17 kn.

#### 8.5. Stavovi žena o izboru metode prekida trudnoće

Kod usporedbe medikamentoznog i kirurškog prekida trudnoće u obzir bi trebalo, osim učinkovitosti, uzeti i mišljenje te zadovoljstvo žena koje žele prekinuti trudnoću. Sama mogućnost izbora metode prekida trudnoće ženama veoma bitna. (101,108) Kada je omogućen slobodan izbor metode prekida trudnoće, 72% žena bi prije odabralo medikamentozni. (65)

Neki od razloga koje žene navode kao prednost medikamentoznog prekida trudnoće su: dojam da je pristup prirodniji i jednostavniji, strah od kirurških i anestezioloških komplikacija i kreće vrijeme čekanja do prekida trudnoće. S druge strane, kao prednosti kirurškog prekida trudnoće navode: manji broj posjeta bolnici, strah od nuspojava lijekova, strah od neuspjelog prekida trudnoće i strah od obilnog krvarenja. Sedacija za vrijeme postupka za neke žene predstavlja prednost a za neke manu. (109)

Zadovoljstvo s medikamentoznim prekidom trudnoće negativno je koreliralo s trajanjem gestacije i intenzitetom boli. (110) Istraživanje (109) pokazuje korelaciju između dobi, stupnja obrazovanja i izbora metode - mlađe i manje obrazovane žene su više birale kirurški, a starije i obrazovanije više medikamentozni prekid trudnoće.

Kao najveći nedostatak medikamentoznog prekida trudnoće, žene navode potrebu za ponovnim dolaskom („*follow-up*“) kako bi se utvrdila uspješnost prekida trudnoće. (109) Nove smjernice SZO-a govore kako „*follow-up*“ nije potreban nakon kirurškog ni nakon medikamentoznog prekida trudnoće. Žene je potrebno dobro informirati o simptomima neuspjelog prekida trudnoće i kada bi se trebale javiti u bolnicu.(9) Bez obzira na odabranu metodu prekida trudnoće, slobodan izbor i dostupnost sigurnog prekida trudnoće ključni su dijelovi zdravstvene zaštite, osiguranja reproduktivnog zdravlja te pravo svake žene.

## 9. ZAKLJUČAK

Medikamentozni prekid trudnoće predstavlja alternativu kirurškom. Najučinkovitija metoda je kombinacija mifepristona i mizoprostola, ali postoje i alternative koje uključuju uporabu metotreksata, letrozola i mizoprostola kao monoterapije. Svjetska zdravstvena organizacija izdala je smjernice za siguran prekid trudnoće te definirala doze i protokole davanja lijekova. Najveće prednosti medikamentoznog prekida trudnoće su izbjegavanje komplikacija kirurškog zahvata i anestezije. Obzirom na jednostavnost postupka, medikamentozni prekid trudnoće potencijalno je jeftinija metoda od kirurške. Cijena, dostupnost i mogućnost telemedicinske primjene predstavljaju veliku prednost medikamentoznog pristupa prekidu trudnoće u siromašnijim krajevima.

Dostupnost sigurnog prekida trudnoće i dalje je globalni problem, no šira implementacija medikamentoznog prekida trudnoće predstavlja dio rješenja.

## ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji na beskrajnoj podršci tijekom studija.

Svojim prijateljima s fakulteta koji su učinili studentske dane ljepšima i postali prijatelji za život.

Voni, Ivoru i Niki na svemu što smo prošli zajedno.

Mojim curama, Ivi, Tei i Moniki na svim učenjima i ne učenjima.

Dragom Vjeki na ljubavi, a i lekturi ovog rada.

I na kraju mom mentoru, profesoru Ratku Matijeviću na strpljenju, trudu i vremenu uloženom u ovaj rad.



## LITERATURA

1. Linnakaari R, Helle N, Mentula M, Bloigu A, Gissler M, Heikinheimo O et al. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage—nationwide register-study in Finland, 1998–2016. *Human Reproduction*. 2019;34(11):2120-2128.
2. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death : based on the recommendations of the ninth revision conference, 1975, and adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly [Internet]. [citirano 24. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40492>
3. Rješenje Ustavnog suda Republike Hrvatske broj U-I-60/1991 i dr. od 21. veljače 2017. i Izdvojeno mišljenje [Internet]. [citirano 24. svibanj 2022.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2017\\_03\\_25\\_564.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2017_03_25_564.html)
4. Unintended Pregnancy and Abortion Worldwide | Guttmacher Institute [Internet]. [citirano 24. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/induced-abortion-worldwide>
5. Raymond E, Grimes D. The Comparative Safety of Legal Induced Abortion and Childbirth in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(2, Part 1):215-219.
6. Fathalla M. Safe abortion: The public health rationale. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;63:2-12.
7. Ganatra B, Gerds C, Rossier C, Johnson B, Tunçalp Ö, Assifi A et al. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. *The Lancet*. 2017;390(10110):2372-2381.
8. Abortion [Internet]. 2021 [citirano 24. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/abortion>

9. World Health Organization. Abortion care guideline [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citirano 25. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349316>
10. Kapp N, Lohr P. Modern methods to induce abortion: Safety, efficacy and choice. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;63:37-44.
11. Edelman A, Nichols M, Jensen J. Comparison of pain and time of procedures with two first-trimester abortion techniques performed by residents and faculty. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;184(7):1564-1567.
12. 8. Bartz D, Golberg A. Medication Abortion. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2009;52(2):140-150.
13. Bygdeman M, Swahn M. Progesterone receptor blockage. *Contraception*. 1985;32(1):45–51.
14. Marions L. Mifepristone dose in the regimen with misoprostol for medical abortion. *Contraception*. 2006;74(1):21–5.
15. Moreno JJ. Eicosanoid receptors: Targets for the treatment of disrupted intestinal epithelial homeostasis. *European Journal of Pharmacology*. 2017;796:7–19.
16. Allen R, O'Brien BM. Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):159–68.
17. Misoprostol (marketed as Cytotec) Information | FDA [Internet]. [citirano 24. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/misoprostol-marketed-cytotec-information>
18. Laroche ML, Blin A, Coubret A, Grau M, Roux B, Aubard Y. Off-label prescribing during pregnancy in France: the NéHaVi cohort. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(04):198–208.

19. Krugh M, Maani CV. Misoprostol [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citirano 05. srpanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539873/>
20. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338–2348.
21. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599–606.
22. Moreno-Ruiz NL, Borgatta L, Yanow S, Kapp N, Wiebe ER, Winikoff B. Alternatives to mifepristone for early medical abortion. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;96(3):212–8.
23. Wheeler M, O’Meara P, Stanford M. Fetal methotrexate and misoprostol exposure: The past revisited. *Teratology*. 2002;66(2):73–76.
24. Cohen MH, Johnson JR, Li N, Chen G, Pazdur R. Approval Summary: Letrozole in the Treatment of Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(3):665–669.
25. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;152(3):345–350.
26. Farhat F, Naghshineh E, Allame Z. The effectiveness of using misoprostol with and without letrozole for successful medical abortion: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2015;20(6):585.
27. Behroozi-Lak T, Derakhshan-Aydenloo S, Broomand F. Evaluation of effect of letrozole prior to misoprostol in comparison with misoprostol alone in success rate of induced abortion. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(3):113–7.

28. Lee VCY, Gao J, Lee KF, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. The effect of letrozole with misoprostol for medical termination of pregnancy on the expression of steroid receptors in the placenta. *Hum Reprod.*2013;28(11):2912–2919.
29. Goenee MS, Donker GA, Picavet C, Wijzen C. Decision-making concerning unwanted pregnancy in general practice. *Fam Pract.*2014;31(5):564–70.
30. Upadhyay UD, Kimport K, Belusa EKO, Johns NE, Laube DW, Roberts SCM. Evaluating the impact of a mandatory pre-abortion ultrasound viewing law: A mixed methods study. *PLoS One.*2017;12(7):e0178871.
31. Counseling and Waiting Periods for Abortion [Internet]. Guttmacher Institute. 2016 [citirano 27. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.guttmacher.org/state-policy/explore/counseling-and-waiting-periods-abortion>
32. 10. Bain L. Mandatory pre-abortion counseling is a barrier to accessing safe abortion services. *Pan African Medical Journal.* 2020;35.
33. Overview of pregnancy termination - UpToDate [Internet]. [citirano 22. lipanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pregnancy-termination?search=termination%20of%20pregnancy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pregnancy-termination?search=termination%20of%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
34. Nichols M, Morgan E, Jensen JT. Comparing bimanual pelvic examination to ultrasound measurement for assessment of gestational age in the first trimester of pregnancy. *J Reprod Med.* 2002;47(10):825–828.
35. Bracken H, Clark W, Lichtenberg E, Schweikert S, Tanenhaus J, Barajas A et al. Alternatives to routine ultrasound for eligibility assessment prior to early termination of pregnancy with mifepristone–misoprostol. *BJOG.* 2011;118(1):17–23.
36. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2):S34–43.

37. Bree R, Edwards M, Bohm-Velez M, Beyler S, Roberts J, Mendelson E. Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy: correlation with HCG level. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(1):75–79.
38. Lohr PA, Reeves MF, Creinin MD. A comparison of transabdominal and transvaginal ultrasonography for determination of gestational age and clinical outcomes in women undergoing early medical abortion. *Contraception.* 2010;81(3):240–244.
39. Fu A, Weber CE, Gilmore E, Davis AR, Hirsch G, Westhoff CL. A noninferiority randomized controlled trial to compare transabdominal and transvaginal sonography for eligibility assessment prior to medical abortion. *Contraception.* 2018;98(3):199–204.
40. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):599–606.
41. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguiillaume CJ et al. Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue: Study in 16, 369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71(4):278–283.
42. 15. Overview | Abortion care | Guidance | NICE [Internet]. *Nice.org.uk.* 2022 [cited 8 July 2022]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140>
43. Bernardin J, Nb M, Fitzsimmons B, Bc V. Medical Abortion. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(4):366–389.
44. Horvath S, Tsao P, Huang ZY, Zhao L, Du Y, Sammel MD et al. The concentration of fetal red blood cells in first-trimester pregnant women undergoing uterine aspiration is below the calculated threshold for Rh sensitization. *Contraception.* 2020;102(1):1–6.

45. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 45, August 2003: (Replaces Committee Opinion Number 152, March 1995). *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):417–427.
46. Endler M, Lavelanet A, Cleeve A, Ganatra B, Gomperts R, Gemzell-Danielsson K. Telemedicine for medical abortion: a systematic review. *BJOG.* 2019;126(9):1094–102.
47. Kohn JE, Snow JL, Simons HR, Seymour JW, Thompson TA, Grossman D. Medication Abortion Provided Through Telemedicine in Four U.S. States. *Obstet Gynecol.* 2019;134(2):343–50.
48. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: A review of the literature. *Contraception.* 2004;70(3):183–190.
49. Winikoff B. Clostridium sordellii Infection in Medical Abortion. *Clin Inf Dis.* 2006;43(11):1447–1448.
50. Committee on Practice Bulletins. Medication Abortion Up to 70 Days of Gestation. *Contraception.* 2020;102(4):225–236.
51. Bancsi A, Grindrod K. Update on medical abortion. *Can Fam Physician.* 2020;66(1):42–44.
52. Rooney Thompson M, Towers CV, Howard BC, Hennessy MD, Wolfe L, Heitzman C. The use of prostaglandin E1 in peripartum patients with asthma. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):392.e1-392.e3.
53. Hayes JL, Achilles SL, Creinin MD, Reeves MF. Outcomes of medical abortion through 63 days in women with twin gestations. *Contraception.* 2011;84(5):505–557.

54. 12. Blum J, Raghavan S, Dabash R, Ngoc N, Chelli H, Hajri S et al. Comparison of misoprostol-only and combined mifepristone-misoprostol regimens for home-based early medical abortion in Tunisia and Vietnam. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;118(2):166-171.
55. Ngoc NTN, Blum J, Raghavan S, Nga NTB, Dabash R, Diop A et al. Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone+misoprostol vs. misoprostol alone. *Contraception*. 2011;83(5):410–417.
56. Dahiya K, Ahuja K, Dhingra A, Duhan N, Nanda S. Efficacy and safety of mifepristone and buccal misoprostol versus buccal misoprostol alone for medical abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(4):1055–1058.
57. Abubeker FA, Lavelanet A, Rodriguez MI, Kim C. Medical termination for pregnancy in early first trimester ( $\leq 63$  days) using combination of mifepristone and misoprostol or misoprostol alone: a systematic review. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):142.
58. Verma ML, Singh U, Singh N, Sankhwar PL, Qureshi S. Efficacy of concurrent administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *Hum Fertil*. 2017;20(1):43–47.
59. Goel A, Mittal S, Taneja BK, Singal N, Attri S. Simultaneous administration of mifepristone and misoprostol for early termination of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1409–1413.
60. Verma M, Singh N, Srivastava D, Shankhwar P, Singh U. Efficacy of misoprostol administration 24 hours after mifepristone for termination of early pregnancy. *Indian J Med Sci*. 2011;65(12):511.
61. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadalius LS et al. Vaginal Misoprostol Administered 1, 2, or 3 Days After Mifepristone for Early Medical Abortion: A Randomized Trial. *JAMA*. 2000;284(15):1948.

62. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. *Contraception*. 2002;66(4):247–450.
63. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception*. 2001;64(2):81–85.
64. von Hertzen H, Huong N, Piaggio G, Bayalag M, Cabezas E, Fang A et al. Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomised controlled noninferiority trial: Misoprostol dose and route for early abortion. *BJOG*. 2010;117(10):1186–1196.
65. Ashok PW, Hamoda H, Flett GMM, Kidd A, Fitzmaurice A, Templeton A. Patient preference in a randomized study comparing medical and surgical abortion at 10–13 weeks gestation. *Contraception*. 2005;71(2):143–148.
66. Bracken H, urednik. Route of misoprostol administration: Examining efficacy, sideeffects and acceptability. *Gynuity Health Projects; Population Council*. 2003;1–16.
67. Cleland K, Creinin MD, Nucatola D, Nshom M, Trussell J. Significant Adverse Events and Outcomes After Medical Abortion. *Obstet Gynecol*. 2013.;121(1):166–171.
68. Thonneau P, Poirel H, Fougeyrollas B, Maria B, Meyer L, Goepf A et al. A comparative analysis of fall in haemoglobin following abortions conducted by mifepristone (600 mg) and vacuum aspiration. *Hum Reprod*.1995;10(6):1512–1515.
69. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical Termination of Pregnancy. *Wood AJJ, urednik. N Engl J Med*. 2000;342(13):946–956.
70. Spitz IM. Early Pregnancy Termination with Mifepristone and Misoprostol in the United States. *N Engl J Med*. 1998;338(18):7.



71. First-trimester pregnancy termination: Medication abortion - Uptodate [Internet]. [citirano 22. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/first-trimester-pregnancy-termination-medication-abortion>
72. Meites E, Zane S, Gould C. Fatal *Clostridium sordellii* Infections after Medical Abortions. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1382–1383.
73. Abortion statistics, England and Wales: 2010 [Internet]. London: Department of Health and Social Care; 2011. Dostupno na: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/215584/dh\\_127202.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215584/dh_127202.pdf)
74. Lin C ju, Chien S chin, Chen C ping. The use of misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(3):275–82.
75. Li N, Sun J, Wang J, Jian W, Lu J, Miao Y et al. Selective termination of the fetus in multiple pregnancies using ultrasound-guided radiofrequency ablation. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2021;21(1):821.
76. 15. [Internet]. 2022 [cited 8 July 2022]. Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/other-guidelines-and-reports/the-care-of-women-requesting-induced-abortion-evidence-based-clinical-guideline-no-7/>
77. Nucatola D, Roth N, Gatter M. A randomized pilot study on the effectiveness and side-effect profiles of two doses of digoxin as fetocide when administered intraamniotically or intrafetally prior to second-trimester surgical abortion. *Contraception.* 2010;81(1):67–74.
78. Tolu LB, Tufa TH, Abas F, Kahn C, MacAfee L, Prager S et al. Intra-cardiac lidocaine administration to induce fetal demise before late second-trimester abortion: Retrospective review. *Int J Gynecol Obstet.* travanj 2021;153(1):125–129.

79. Tufa TH, Prager S, Lavelanet AF, Kim C. Drugs used to induce fetal demise prior to abortion: a systematic review. *Contraception: X*. 2020;2:100046.
80. Induction of fetal demise before abortion - Clinical Guidelines. *Contraception*. lipanj 2010;81(6):462–473.
81. Whitehouse K, Brant A, Fonhus MS, Lavelanet A, Ganatra B. Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: a systematic review and meta-analysis. *Contraception: X*. 2020;2:100037.
82. Dickinson JE, Jennings BG, Doherty DA. Mifepristone and Oral, Vaginal, or Sublingual Misoprostol for Second-Trimester Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1162–1168.
83. Second-trimester pregnancy termination: Induction (medication) termination - UpToDate [Internet]. [citirano 09. lipanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/second-trimester-pregnancy-termination-induction-medication-termination?search=second%20trimester%20induced%20abortion&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/second-trimester-pregnancy-termination-induction-medication-termination?search=second%20trimester%20induced%20abortion&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
84. Elami-Suzin M, Freeman MD, Porat N, Rojansky N, Laufer N, Ben-Meir A. Mifepristone Followed by Misoprostol or Oxytocin for Second-Trimester Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122(4):815–820.
85. Bryant A. Second-Trimester Abortion for Fetal Anomalies or Fetal Death: Labor Induction Compared With Dilation and Evacuation. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Part 1):363.
86. ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1394–1406.
87. Goyal V. Uterine Rupture in Second-Trimester Misoprostol-Induced Abortion After Cesarean Delivery: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2009.;113(5):1117–1123.

88. Borgatta L, Kapp N. Labor induction abortion in the second trimester. *Contraception*. 2011;84(1):4–18.
89. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. Analgesia requirements and predictors of analgesia use for women undergoing medical abortion up to 22 weeks of gestation. *BJOG*. 2004;111(9):996–1000.
90. Livshits A, Machtinger R, David LB, Spira M, Moshe-Zahav A, Seidman DS. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1877–1880.
91. Raymond EG, Weaver MA, Louie KS, Dean G, Porsch L, Lichtenberg ES et al. Prophylactic Compared With Therapeutic Ibuprofen Analgesia in First-Trimester Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):558–564.
92. Herten H, Honkanen H, Piaggio G, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. *BJOG*. 2003;110(9):808–818.
93. Wen J, Cai Q, Deng F, Li Y. Manual versus electric vacuum aspiration for first-trimester abortion: a systematic review. *BJOG*. 2007;115(1):5–13.
94. White K, Carroll E, Grossman D. Complications from first-trimester aspiration abortion: a systematic review of the literature. *Contraception*. 2015;92(5):422–438.
95. Frick AC, Drey EA, Diedrich JT, Steinauer JE. Effect of Prior Cesarean Delivery on Risk of Second-Trimester Surgical Abortion Complications. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):5.
96. Upadhyay UD, Desai S, Zlidar V, Weitz TA, Grossman D, Anderson P et al. Incidence of Emergency Department Visits and Complications After Abortion. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):175–183.

97. Goldthwaite LM, Teal SB. Controversies in family planning: pregnancy termination in women with uterine anatomic abnormalities. *Contraception*. 2014;90(4):460–463.
98. Mark K, Bragg B, Chawla K, Hladky K. Medical abortion in women with large uterine fibroids: a case series. *Contraception*. 2016;94(5):572–574.
99. Reynolds A, Ayres-de-Campos D, Costa MA, Montenegro N. How should success be defined when attempting medical resolution of first-trimester missed abortion? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;118(1):71–76.
100. Ireland LD, Gatter M, Chen AY. Medical Compared With Surgical Abortion for Effective Pregnancy Termination in the First Trimester: *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):22–28.
101. Slade P, Heke S, Fletcher J, Stewart P. A comparison of medical and surgical termination of pregnancy: choice, emotional impact and satisfaction with care. *BJOG*. 1998;105(12):1288–1295.
102. Achilles SL, Reeves MF. Prevention of infection after induced abortion. *Contraception*. 2011;83(4):295–309.
103. Niinimäki M, Pouta A, Bloigu A, Gissler M, Hemminki E, Suhonen S et al. Immediate Complications After Medical Compared With Surgical Termination of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):10.
104. Nava AC, Pino ZMS, Pérez AMH, Hernández MEH, Sánchez MJD, Manzano JMS. Medical versus surgical treatment of first trimester spontaneous abortion: A cost-minimization analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210449.
105. Xia W, She S, Lam TH. Medical versus surgical abortion methods for pregnancy in China: A cost-minimization analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(4):257–263.

106. Durocher J, Kilfedder C, Frye LJ, Winikoff B, Srinivasan K. A descriptive analysis of medical abortion commodity availability and pricing at retail outlets in 44 countries across four regions globally. *Sex Reprod Health Matters*. siječanj 2021;29(1):196–213.
107. Zbirni popis objavljenih cijena lijekova za 2022. godinu [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED); 2022. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Zbirni-popis-objavljenih-cijena-lijekova\\_2022.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Zbirni-popis-objavljenih-cijena-lijekova_2022.pdf)
108. Howie FL, Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Medical abortion or vacuum aspiration? Two year follow up of a patient preference trial. *BJOG*. 1997;104(7):829–833.
109. Kanstrup C, Mäkelä M, Hauskov Graungaard A. Women's reasons for choosing abortion method: A systematic literature review. *Scand J Public Health*. 2018;46(8):835–845.
110. Rørbye C, Nørgaard M, Nilas L. Medical versus surgical abortion: comparing satisfaction and potential confounders in a partly randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20(3):834–838.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Koprivnici 28.08.1997. Završila sam opću Gimnaziju „Fran Galović“ u Koprivnici. 2016. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od tada aktivno sudjelujem u brojnim aktivnosti na fakultetu te pohađam radionice i edukacije. U akademskoj godini 2020./2021. postajem dio vodstva Sekcije iz infektologije. U sklopu projekta „Volontiraj na zaraznoj“ za vrijeme pandemije COVID-19 volontiram na trijaži zarazne bolnice Fran Mihaljević za što sam s kolegama nagrađena Rektorovom nagradom. Aktivni sam član sekcije iz radiologije te sam pohađala radionice FAST ultrazvuka organizirane za studente medicine. Od 2021. članica sam vodstva Sekcije iz ginekologije i porodništva u sklopu koje sudjelujem u organizaciji predavanja i radionica za studente. Od 2022. sudjelujem u projektu Zdravog sveučilišta i udruge HUHIV o spolnom zdravlju mladih.

Završila sam Ljetnu školu kliničke prehrane i dijetalne terapije.

Tečno govorim engleski dok se njemačkim služim na osnovnoj razini.