

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Anda Tomaš

**Mogućnosti i ograničenja uporabe ionizirajućih dijagnostičkih
metoda u trudnica**

Diplomski rad



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Jelene Popić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis i objašnjenje kratica

ACOG – Američko društvo opstetričara i ginekologa (eng. The American college of obstetricians and gynecologists)

ARS – akutni radijacijski sindrom

CT – kompjuterizirana tomografija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DVT – duboka venska tromboza

Gy – grey, mjerna jedinica za apsorpcijsku dozu

ICRP – Međunarodna komisija za zaštitu od zračenja (eng. International commission on radiological protection)

LNT – *linear no-threshold*

MR – magnetna rezonancija

NCRP - Nacionalno vijeće za zaštitu od zračenja i mjerenja (eng. National council on radiation protection and measurements)

RTG - rendgen

Sv – siver, mjerna jedinica za ekvivalentnu dozu

UZV – ultrazvuk

VPS – ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na reproduktivnu funkciju u razdoblju prije trudnoće	9
3. Izračun fetalne doze	10
4. Učinak ionizirajućeg zračenja na embrionalni razvoj (od oplodnje do kraja 8. tjedna trudnoće). 12	
4.1. Prva dva tjedna gestacije	12
4.2. Razdoblje organogeneze (3. – 8. tjedan trudnoće)	14
5. Učinak ionizirajućeg zračenja na fetalni razvoj (nakon 8. tjedna trudnoće)	16
6. Učinak ionizirajućeg zračenja <i>in utero</i> na razvoj malignih bolesti u djetinjstvu.....	17
7. ICRP smjernice za uporabu ionizirajućih dijagnostičkih radioloških metoda u trudnoći	19
8. Radiološki pristup čestim neopstetričkim komplikacijama u trudnoći	22
8.1. Akutni apendicitis u trudnoći	22
8.2. Plućna embolija u trudnoći.....	24
8.3. Fizička trauma u trudnoći	25
9. Savjetovanje trudnice u vezi ionizirajućih dijagnostičkih metoda	27
Zahvale	28
Literatura	29
Životopis	34

SAŽETAK

Mogućnosti i ograničenja uporabe ionizirajućih dijagnostičkih metoda u trudnica

Anda Tomaš

Moderna medicina danas je nezamisliva bez radioloških pretraga koje nam na brz i neinvazivan način pružaju pogled u unutrašnjost ljudskog tijela. No, već od samog početka razvoja radiologije počela se stvarati i svijest o negativnim učincima ionizirajućeg zračenja na žive organizme. Današnja medicina, upravo iz spomenutog razloga, puno pažnje pridaje racionalnoj uporabi ionizirajućih dijagnostičkih metoda, a poseban naglasak stavlja se na zaštitu trudnica, tj. ploda trudnoće. Embrio, a kasnije fetus, pokazuje veći stupanj radiosenzitivnosti u odnosu na odraslog čovjeka, prvenstveno zbog brze proliferacije stanica i visokog stupnja metaboličke aktivnosti. Faza organogeneze, između 3. i 8. tjedna gestacije, najosjetljivije je razdoblje na učinke ionizirajućeg zračenja. Ukoliko se plod u tom periodu izloži dozi zračenja većoj od 100 mGy, raste rizik za razvoj fetalnih anomalija. Također se smatra da tijekom cijele trudnoće postoji mogućnost za indukciju karcinogeneze u slučaju fetalne doze > 10 mGy, što se kasnije očituje povećanim rizikom za razvoj maligne bolesti u djetinjstvu, poglavito leukemije. Fetalna doza u gotovo svim ionizirajućim radiološkim pretragama ne prelazi 50 mGy, a u većini slučajeva je i daleko manja. Stav Američkog društva opstetričara i ginekologa glasi da fetalna doza manja od 50 mGy nije štetna za fetus te da jedna ionizirajuća radiološka pretraga u trudnoći ne predstavlja dodatan rizik za razvoj fetalnih anomalija. Iako su u trudnica metode izbora one radiološke pretrage koje ne koriste ionizirajuće zračenje (UZV, MR), ponekad su ionizirajuće metode nužne. U takvim situacijama rizik koji nosi bolest ili stanje majke daleko premašuje rizik same ionizirajuće pretrage. Izbjegavanje metoda koje koriste ionizirajuće zračenje iz straha da će naštetiti plodu najčešće je neutemeljeno i odgađa postavljanje ispravne dijagnoze te može naštetiti majci i plodu. Kada postoji mogućnost za to, valja smanjiti dozu zračenja kojoj izlažemo trudnicu te koristiti dostupne metode zaštite od ionizirajućeg zračenja. Savjetovanje trudnice od strane radiologa također je vrlo važno kako ne bi došlo do nepotrebnog prekida zdrave trudnoće.

Ključne riječi: ionizirajuće zračenje, trudnice, trudnoća, fetus, fetalna doza

SUMMARY

Possibilities and limitations of ionizing diagnostic methods in pregnant women

Anda Tomaš

Modern medicine is unimaginable without radiologic diagnostic methods, which offer us quick and noninvasive looks inside the human body. But, from the beginning of radiology development people started to comprehend the negative effects ionizing radiation has on living organisms. On that ground, nowadays we take a lot of care to use ionizing diagnostic methods rationally, especially concerning pregnant women. The embryo, and later fetus, is more radiosensitive than a grownup, due to the higher rate of cell proliferation and metabolic activity. Organogenesis, lasting from the 3rd to the 8th weeks of gestation, is a period of human development during which the embryo is the most susceptible to impacts of ionizing radiation. If the fetal dose of radiation during this time interval exceeds 100 mGy, there is an increased risk of fetal anomalies. It is also believed that there is a risk of carcinogenic effects throughout the whole pregnancy, associated with fetal doses above 10 mGy. These effects are later seen as an added risk of childhood leukemia. The fetal dose almost never exceeds 50 mGy in ionizing radiologic examinations, and is much lower in most of them. The American College of Obstetricians and Gynecologists claims that a fetal dose of <50 mGy is not harmful for the fetus and that a single ionizing examination during pregnancy does not pose any additional risk of fetal anomalies. Even though nonionizing diagnostic methods (ultrasound, MR) are methods of first choice in pregnant women, there are situations when the use of ionizing methods is necessary. In such cases, the risk associated with the illness or condition of the mother far outweighs the risk of ionizing radiation exposure of the fetus. Avoiding ionizing diagnostic methods out of fear that they will harm the fetus is usually unfounded and delay in diagnosis can harm both the mother and the fetus. Whenever there is a possibility, the dose of ionizing radiation exposure should be reduced and measures of protection should be taken. It is also very important to counsel every pregnant woman undergoing ionizing examination in order to prevent unnecessary termination of a healthy pregnancy.

Keywords: ionizing radiation, pregnant women, pregnancy, fetus, fetal dose

1. UVOD

Moderna medicina i skrb o pacijentima danas su nezamislivi bez radioloških dijagnostičkih metoda. Radiologija pruža liječnicima uvid u anatomiju i patologiju pacijenta na neinvazivan i bezbolan način, nezamjenjiv drugim danas dostupnim metodama. Već od samih početaka razvoja radiologije krajem devetnaestog stoljeća (otkriće X-zraka, Wilhelm Conrad Röntgen, 1895.), počela se stvarati svijest o mogućoj štetnosti ovog oblika elektromagnetskog zračenja. Dok su u prvim desetljećima radiologije najveću štetu doživljavali sami radiolozi, zbog neadekvatne zaštite i direktnog izlaganja ionizirajućem zračenju, danas su u primarnom fokusu pacijenti. Nasuprot tada evidentnim lokalnim učincima X-zraka, poglavito na koži, danas smo svjesni puno suptilnijih, okom nevidljivih promjena u ljudskom tijelu koje su inducirane ionizacijom. Ono što je skriveno i nepoznato često dovodi do straha, pa nerijetko dolazi do zaziranja od radioloških dijagnostičkih metoda, većinom u laika, ali zabrinjavajuće često i u zdravstvenih djelatnika.

Zračenje može biti ionizirajuće i neionizirajuće, što ovisi o njegovoj energiji. Ionizirajuće zračenje je ono zračenje koje ima dovoljno veliku energiju da ionizira tvar, tj. da izbacij elektrona iz ljuske atoma. Čovjek je tijekom svog života neprestano izložen ionizirajućem zračenju koje dolazi iz dva izvora. Okolišne izvore, od kojih je najznačajniji radioaktivni plin radon, prisutan u zemljinoj kori, nazivamo još i pozadinskim zračenjem. Na globalnoj razini prirodni izvori doprinose otprilike 80 % prosječnoj izloženosti čovjeka ionizirajućem zračenju, tj. 2,4 mSv godišnje dolazi iz prirodnih izvora.¹ Druga skupina izvora ionizirajućeg zračenja je proizvod ljudske djelatnosti, pri čemu je udjelom najznačajnija njegova medicinska primjena u radiologiji i nuklearnoj medicini. Osim prema izvorima, valja spomenuti i podjelu ionizirajućeg zračenja na elektromagnetsko (X-zrake, gama-zrake) te čestično zračenje (alfa, beta i neutronske zrake) (Hebrang, Klarić-Čustović, 2007.).

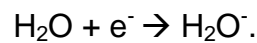
Učinak ionizirajućeg zračenja na biološka tkiva temelji se na već spomenutoj mogućnosti ionizacije tvari. Općenito govoreći, ionizacija atoma i molekula koji sudjeluju u metaboličkim procesima u ljudskom tijelu dovodi do promjene njihovih

¹ http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf, 19. ožujka 2018.

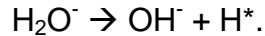
funkcija. U staničnom miljeu dolazi do metaboličkih oštećenja koja dalje, ukoliko ne dođe do njihova popravka, mogu uzrokovati teška oštećenja ili smrt stanice. Oštećenja mogu nastati direktnim djelovanjem ionizirajućeg zračenja na makromolekule (lipidi, proteini, ugljikohidrati i nukleinske kiseline) te posrednim djelovanjem slobodnih radikala nastalih procesom radiolize vode (Bushong, 1997.). Potonji proces, zbog velikog udjela vode u ljudskom organizmu koji iznosi u prosjeku oko 60 %, zaslužan je za najveći dio djelovanja ionizirajućeg zračenja *in vivo*. Ozračivanjem molekule vode dolazi do njene disocijacije na dva iona:



Nastali elektron dalje stupa u interakcije s okolnim molekulama:



Kation i anion koji su nastali u ovim reakcijama su vrlo nestabilne molekule koje ne mogu samostalno opstati, već trenutno disociraju kako slijedi:



H^* i OH^* su slobodni radikali, tj. molekule koje sadrže nesporen elektron u vanjskoj ljuski elektronskog omotača. Kao takve, te su molekule iznimno nestabilne i ulaze u interakcije s okolnim molekulama, predajući im nastali višak energije. U takvim interakcijama može doći do raskida veza i oštećenja makromolekula, što rezultira različitim poremećajima na razini metaboličkih funkcija, a na ovu vrstu indirektnog oštećenja najosjetljivija je molekula deoksiribonukleinske kiseline. Osjetljivost deoksiribonukleinske kiseline (DNA) proizlazi iz njene vitalne uloge u regulaciji staničnog metabolizma, a oštećenja nastala djelovanjem ionizirajućeg zračenja mogu rezultirati staničnom smrću, poremećajem proliferacije ili genskim promjenama (Bushong, 1997.).

Prema odnosu doze i odgovora organizma, učinke zračenja na biološka tkiva možemo promatrati na dva načina: kao determinističke ili kao stohastičke učinke. Deterministički učinci slijede linearnu povezanost između doze i odgovora, a da bi odgovor uopće nastao doza zračenja mora biti iznad određenog praga koji je

svojstven biološkoj jedinki.² Linearan odnos doze i odgovora upućuje na to da povećanjem primijenjene doze zračenja dolazi do proporcionalno pojačanog odgovora tkiva, i obrnuto. Primjeri determinističkih učinaka su rani učinci ionizirajućeg zračenja na ljudski organizam. S druge strane, stohastički učinci mogu se pojaviti pri bilo kojoj dozi zračenja, tj. ne postoji prag doze ispod kojeg bismo mogli sa sigurnošću tvrditi da neće nastupiti određeni odgovor. Porastom doze raste rizik i učestalost odgovora, ali se ne mijenja intenzitet odgovora. Na primjeru karcinoma i genskih oštećenja (oboje stohastički učinci), odgovor se može javiti pri bilo kojoj dozi, pri čemu nema razlike u intenzitetu odgovora – pacijent može ili razviti karcinom/gensku promjenu ili ne.³

S obzirom na vrijeme proteklo od izlaganja ionizirajućem zračenju do manifestacije odgovora ljudskog organizma razlikujemo rane i kasne učinke ionizirajućeg zračenja. Koji od njih će nastati ovisi prvenstveno o dozi apsorbiranog zračenja koju izražavamo u mjernoj jedinici **rad** (*radiation absorbed dose*). U SI sustavu koristimo se mjernom jedinicom **gray, Gy** ($1 \text{ rad} = 1 \times 10^{-2} \text{ Gy}$).

Rane učinke ionizirajućeg zračenja ne susrećemo u dijagnostičkoj radiologiji jer su doze zračenja daleko ispod praga pri kojem se takvi učinci javljaju. Ozračivanje cijelog tijela visokim dozama ipak je zabilježeno više puta kroz povijest, a većinom se radilo o katastrofalnim nuklearnim incidentima (Černobil 1986., Fukushima 2011.). Rani učinci su deterministički, što znači da se javljaju tek iznad određene doze zračenja te da se javljaju određenim redoslijedom koji je također ovisan o dozi. Slijed odgovora organizma na visoke doze zračenja nazivamo **akutnim radijacijskim sindromom (ARS)** koji je dalje podijeljen na tri sindroma: hematopoetski, gastrointestinalni i cerebralni sindrom. Nakon izlaganja ionizirajućem zračenju javljaju se nespecifični prodromalni simptomi, nakon kojih slijedi latentna asimptomatska faza sindroma. Trajanje latentne faze obrnuto je proporcionalno količini apsorbiranog zračenja, a kod iznimno visokih doza nakon prodromalne faze trenutno slijedi manifestna faza. Obilježja manifestne faze ovise o dozi apsorbiranog zračenja, kako je navedeno u tablici 1.

² <https://radiopaedia.org/articles/deterministic-effects>, 19. ožujka 2018.

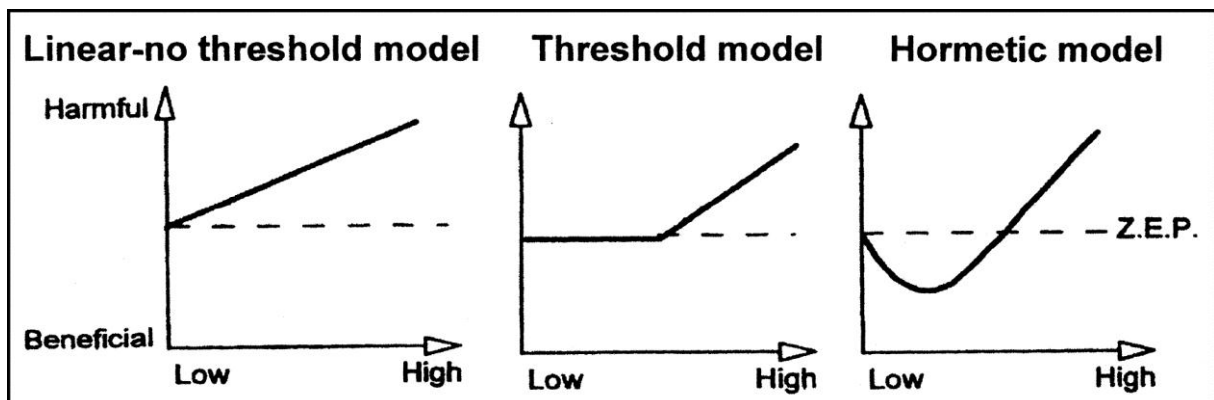
³ <https://radiopaedia.org/articles/stochastic-effects>, 19. ožujka 2018.

Tablica 1. Akutni radijacijski sindrom. Vremenski slijed događaja i težina simptoma ovisno o apsorbiranoj dozi zračenja. Prema: Macia i Garau, Calduch, Lopez (2011.), str. 3.

Apsorbirana doza (Gy)	Prodromalna faza	Latentna faza	Manifestna faza	Ishod
0,5 – 1,5	Bez simptoma ili mučnina i povraćanje (1 dan)	1 dan – nekoliko tjedana	Bez simptoma ili slabost, mučnina, povraćanje, privremeni gubitak kose	Oporavak
1,5 – 4	Mučnina, povraćanje, umor, slabost, proljev (1 – 2 dana)	1 – 3 tjedna	Hematopoetski sindrom (HS): leukopenija, trombocitopenija; gubitak kose	Oporavak uz suportivnu terapiju
4 – 6	Mučnina, povraćanje, umor, slabost, proljev (1 – 2 dana)	< 1 – 3 tjedna	Hematopoetski sindrom: krvarenje, imunosupresija, sepsa; trajan gubitak kose	Smrt bez suportivne terapije
6 – 15	Brz nastup teške mučnine, povraćanja i proljeva	Nekoliko dana	HS + gastrointestinalni sindrom: proljev, krvarenje, elektrolitni disbalans, dehidracija	Ishod neizvjestan uz suportivnu terapiju
>15	Trenutni nastup teške mučnine i povraćanja	Ne postoji	Cerebralni sindrom	Smrt unutar 48 sati od izlaganja

Kada govorimo o mogućim štetnim učincima dijagnostičke uporabe ionizirajućeg zračenja, predmet zanimanja su kasni učinci zračenja na ljudski organizam. Kasni učinci javljaju se nekoliko godina do nekoliko desetljeća nakon izlaganja ionizirajućem zračenju i najčešće ih je teško ili nemoguće direktno povezati s primarnim događajem. Problem se javlja i kod pokušaja naknadnog utvrđivanja apsorbirane doze zračenja. U takvoj situaciji, kada nemamo saznanja o primljenoj količini zračenja, kao ni o direktnoj uzročno-posljedičnoj povezanosti, govorimo o

relativnom riziku za razvoj kasnog učinka zračenja u ozračenom dijelu populacije u odnosu na neozračeni dio (Bushong, 1997.). Kasni učinci podrazumijevaju karcinogene, leukemogene, genske i teratogene učinke (Hebrang, Klarić-Čustović, 2007.), s time da je važno naglasiti da se krajnji učinak ne razlikuje od bolesti/genske promjene koja bi spontano nastala u dijelu populacije. Istraživanjem odnosa doze apsorbiranog zračenja i nastanka kasnih učinaka, unazad više od pola stoljeća, uspostavio se takozvani LNT model (*linear no-threshold*) kojim se implicira linearnost odnosa pri čemu ne postoji prag ispod kojeg nema rizika za nastanak kasnih učinaka.⁴ Uvođenjem LNT modela postrožila se zaštita od ionizirajućeg zračenja, ali se istovremeno razvio negativan stav po pitanju uporabe ionizirajućeg zračenja, čak i u opravdane medicinske svrhe. Tubiana et al. (2009.) navode razne publikacije koje prikazuju razmjere posljedica straha od niskih doza zračenja: samo nakon incidenta u Černobilu 1986. izvršeno je između 100 i 200 tisuća elektivnih prekida zdravih trudnoća izvan Sovjetskog saveza. Zadnjih godina razvija se oponentska struja koja LNT model smatra opsolentnim, zagovarajući činjenicu da na staničnoj razini postoje zaštitni mehanizmi (antioksidativne molekule, mehanizmi popravka DNA, eliminacija oštećenih stanica) koji efikasno djeluju pri malim dozama zračenja (Tubiana et al. 2009.). Model hormeze ističe i mogućnost pozitivnog učinka ionizirajućeg zračenja pri niskim dozama.



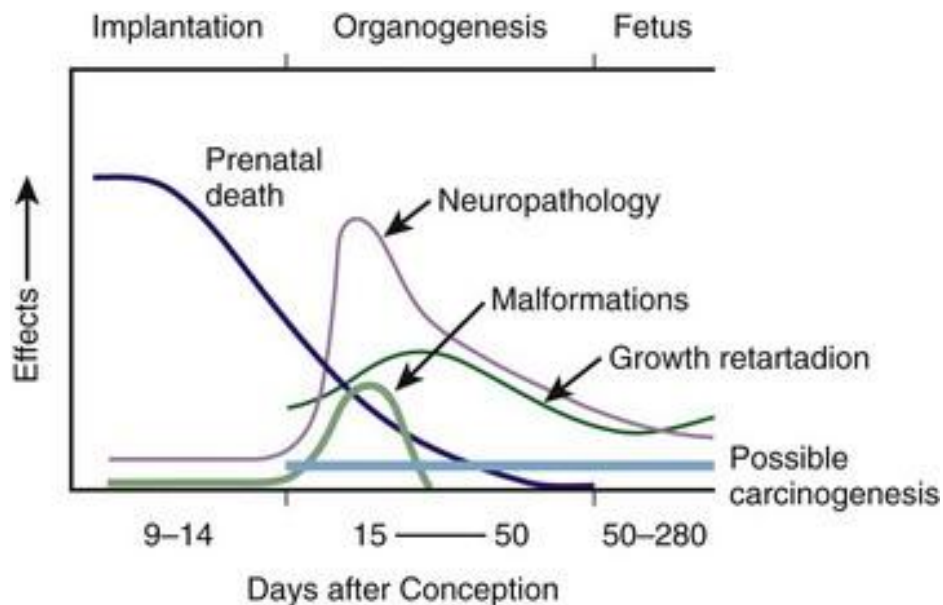
Slika 1. Grafovi prikazuju 3 različita teorijska pristupa ovisnosti učinka ionizirajućeg zračenja o apsorbiranoj dozi: LNT model, model praga i model hormeze. Linija ZEP (*zero-equivalent point*) predstavlja učestalost učinka u odsutnosti ionizirajućeg zračenja.

⁴ https://en.wikipedia.org/wiki/Linear_no-threshold_model, 21. ožujka 2018.

Predmet užeg interesa ovog diplomskog rada su genski te posebice teratogeni učinci ionizirajućeg zračenja na ljudski organizam. Genska oštećenja podrazumijevaju promjene na kromosomima spolnih stanica te prijenos tako nastalih mutacija s roditelja na potomstvo, pri čemu je prijenos moguć s paternalne i maternalne strane. Teratogeni učinci su oni učinci koji nastaju zbog djelovanja ionizirajućeg zračenja *in utero*, a posljedice su vidljive u obliku kongenitalnih anomalija, intrauterinog zastoja u rastu, prenatalne/neonatalne smrti, mentalne retardacije, razvoja malignih bolesti u djetinjstvu itd. (Popić et al. 2016.). Uporaba ionizirajuće radiološke dijagnostike za vrijeme trudnoće posebno je osjetljivo pitanje zbog činjenice da je radiosenzitivnost ljudskog organizma najveća za vrijeme intrauterinog razvoja, što možemo objasniti Bergonie-Tribondeauovim zakonom. Prema osnovnim načelima ovog zakona, radiosenzitivnost stanica ovisi o njihovom metaboličkom statusu te je to veća što su stanice niže na ljestvici diferencijacije te što su im metabolička aktivnost i stopa proliferacije veće. Matične stanice su također visoko radiosenzitivne (Bushong, 1997.). Iz navedenog možemo zaključiti da je embrio, a kasnije fetus, zbog nezrelosti tkiva i brzog dijeljenja stanica uvelike osjetljiviji na štetne učinke ionizacije od odraslog organizma.

Intrauterini razvoj ploda možemo ugrubo podijeliti na tri razdoblja koja se međusobno razlikuju po radiosenzitivnosti te mogućim neželjenim posljedicama ionizirajućeg zračenja. Prva dva tjedna nakon oplodnje bilo koji teratogeni agens, pa tako i ionizirajuće zračenje, izaziva „sve ili ništa“ reakciju. Ukoliko je oštećenje manje, stanice će se u potpunosti oporaviti i neće zaostati nikakve posljedice na plodu. S druge strane, veće oštećenje u prva dva tjedna gestacije dovest će do spontanog abortusa. S početkom trećeg tjedna gestacije počinje i faza organogeneze koja traje sve do kraja osmog tjedna. Tijekom organogeneze dolazi do diferencijacije tri zametna listića (endodermna, mezoderma i ektoderma) u različita tkiva koja čine novonastale organske sustave (Sadler, 2008.). Zbog složenosti nabrojanih procesa i brze proliferacije stanica, ovo razdoblje je najosjetljivije na učinke ionizacije, a najvažnije posljedice koje se bilježe nakon izlaganja ionizirajućem zračenju su kongenitalne anomalije, prenatalna/neonatalna smrt i oštećenja središnjeg živčanog sustava. Nakon završetka osmog tjedna gestacije, plod prelazi iz embrionalne u fetalnu fazu. Fetus pokazuje veći stupanj radiorezistencije u odnosu na plod u

embrionalnoj fazi razvoja, no važno je napomenuti da se razvoj središnjeg živčanog sustava proteže kroz obje navedene faze te je moguće njegovo oštećenje ionizirajućim zračenjem sve do 15. tjedna trudnoće. Iako se drugi i treći trimestar trudnoće smatraju sigurnijima po pitanju štetnih ionizacijskih učinaka, valja imati na umu da su i tada mogući stohastički učinci zračenja na plod, a to su razvoj genskih mutacija i malignih bolesti kasnije u djetinjstvu.



Slika 2. Teratogeni učinci ionizirajućeg zračenja u različitim stadijima gestacije.⁵

Detaljniji prikaz teratogenih učinaka ionizirajućeg zračenja na plod kroz različite razvojne faze bit će predmet diskusije u narednim dijelovima ovog rada.

Imajući na umu sve do sada napisano, opravdan je povećan oprez pri uporabi ionizirajućih dijagnostičkih metoda u žena generativne dobi i trudnica. No, potrebno je pritom razlučiti kada se radi o oprezu, a kada o neutemeljenom strahu da će već i niske doze ionizirajućeg zračenja nepovratno naštetiti plodu. Unatoč postojanju smjernica koje definiraju sigurne doze ionizirajućeg zračenja u trudnoći, brojne studije pokazuju da liječnici precjenjuju rizik povezan s izlaganjem radijaciji. Jedna kanadska studija, provedena među 400 nasumično odabranih liječnika obiteljske medicine i ginekologa, ukazala je na nedovoljnu razinu znanja o rizicima rendgenskih i CT pretraga u trudnoći. Svi ispitanici su bili upoznati s rizikom za nastanak velikih kongenitalnih malformacija u općoj populaciji (1 – 3 %). Gotovo polovica liječnika

⁵ Preuzeto s: <https://clinicalgate.com/radiation-in-pregnancy-and-clinical-issues-of-radiocontrast-agents/>, 21. ožujka 2018.

obiteljske medicine smatrala je da je taj rizik veći od 5 % ako je trudnici učinjen RTG abdomena, a u slučaju CT-a broj liječnika koji su precijenili rizik bio je još i veći (61 %). Rezultati među ispitanim ginekolozima bili su nešto bolji: 11 % njih smatralo je da je rizik nakon RTG snimke abdomena veći od 5 %, a 36 % je precijenilo rizik povezan s CT snimkom. Čak 6 % liječnika obiteljske medicine i 5 % ginekologa preporučilo bi svojim pacijenticama prekid trudnoće nakon učinjene pretrage CT uređajem (Ratnapalan et al. 2004.).

S obzirom da je medicina znanost utemeljena na dokazima, u njoj ne bi smjelo biti mjesta za subjektivne stavove ili zablude koje su produkt nedovoljno dobre edukacije. Medicinski profesionalci trebali bi postupati u skladu sa smjernicama kad god je to moguće, a smjernice za medicinske indikacije pobačaja kod određenih doza zračenja postoje i donosi ih ICRP (International Commission on Radiological Protection) (Popić et al. 2016.). Smjernice će biti detaljno prikazane u nastavku rada, a naglasit će se i važnost preciznog određivanja apsorbirane doze zračenja kod pojedine pretrage te individualnog savjetovanja trudnice koja je bila izložena ionizirajućem zračenju za vrijeme trudnoće.

2. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na reproduktivnu funkciju u razdoblju prije trudnoće

Prije govora o djelovanju ionizirajućeg zračenja za vrijeme same trudnoće, potrebno je ukratko spomenuti i moguće učinke ionizacije na reproduktivni sustav žene izvan trudnoće. Zbog specifičnosti razvojnog puta spolnih stanica, gonade oba spola svrstavamo u skupinu organa koji pokazuju najveći stupanj radiosenzitivnosti u ljudskom tijelu. Tako visoka osjetljivost na zračenje proizlazi iz činjenice da većina spolnih stanica u gonadama nije dostigla punu zrelost i potpunu diferencijaciju, u skladu s već spomenutim Bergonie-Tribondeauovim zakonom. Ženske gonade, jajnici, reagiraju na ionizirajuće zračenje ovisno o apsorbiranoj dozi, stoga u ovom slučaju, kada postoji jasna povezanost između doze i učinka, govorimo o determinističkom djelovanju zračenja (Popić et al., 2016.). Već i niske doze od 10 rad (100 mGy) u žene koja je postigla spolnu zrelost mogu dovesti do odgode ili privremene supresije menstruacije, dok doze od 200 rad (2 Gy) i > 500 rad (5 Gy) dovode do privremene odnosno trajne neplodnosti (Buschong, 1997.). Ovako visoke doze ionizirajućeg zračenja rijetko kad susrećemo u dijagnostičkim radiološkim postupcima, no valja ih spomenuti u kontekstu radioterapije, posebice kada se jajnici nalaze u primarnom snopu ili u njenoj neposrednoj blizini. Proučavanjem animalnih modela mogu se vidjeti konkretne promjene koje nastaju na gonadama djelovanjem visokih doza ionizirajućeg zračenja. Skupina kineskih znanstvenika provela je zanimljivu studiju na ženkama miševa koje su ozračili jednom dozom X-zraka od 4 Gy. Studija se bavila istraživanjem N-acetilcisteina kao potencijalno radioprotektivne tvari, no ovdje ćemo spomenuti samo nalaze koji su proučavani u skupini miševa koji su bili ozračeni bez dodatne uporabe N-acetilcisteina. U usporedbi s kontrolnom skupinom koja nije bila ozračena, gonade ozračenih ženki bile su značajno manje mase (13 ± 8 mg u usporedbi s 23 ± 5 mg u neozračenih), histološki je bilo vidljivo 80 % manje primordijalnih folikula, veći broj atretičnih folikula te su izmjerene smanjene razine cirkulirajućih spolnih hormona (Gao et al., 2017.). Animalni modeli pomažu nam da steknemo dojam o tome što se odvija u ženskim gonadama koje su bile izložene zračenju, a te promjene svakako treba imati na umu u planiranju dijagnostičkih te naročito terapijskih radioloških postupaka kako bi se maksimalno zaštitila reproduktivna funkcija žena generativne dobi.

3. Izračun fetalne doze

Kako bismo mogli objektivno govoriti o fetalnom učinku ionizirajućeg zračenja primijenjenog u određenoj radiološkoj pretrazi, važno je znati da djelovanje iradijacije na plod ovisi o dvije stvari: razvojnom stadiju ploda i apsorbiranoj dozi zračenja. O različitim razvojnim stadijima bilo je već govora u uvodu ovog rada, a detaljnije će se prikazati i u kasnijim poglavljima. Što se tiče apsorbirane doze zračenja, nju u radiologiji izražavamo u mjernoj jedinici rad, odnosno grey (Gy). Valja razlučiti između apsorbirane doze zračenja u trudnice te **fetalne doze** – možemo reći da su navedene doze u odnosu 3:1, tj. da fetalna doza iznosi $\sim 1/3$ doze zračenja koju primi trudnica (Wieseler et al., 2010.). Ovo pravilo je primjenjivo u svrhu orijentacijskog određivanja fetalne doze kada se fetus nalazi unutar ili u blizini primarnog snopa zračenja, a kada je primarni snop udaljen (npr. snimke glave i ekstremiteta) fetalne doze su znatno manje. Prilikom radioloških dijagnostičkih pretraga glave i ekstremiteta plod je izložen raspršenom zračenju čija je razina u današnjim uređajima smanjena na minimum (Frković, Višković, 2011.), pa su stoga i fetalne doze vrlo niske, tj. ne prelaze 1 mGy, neovisno radi li se o standardnoj rendgenskoj ili CT snimci (Tablica 2).

Procjena fetalne doze neophodna je kako bismo mogli pristupiti savjetovanju trudnice. Ona se može vršiti na dva načina: prospektivno i retrospektivno. Ukoliko je radiolog upoznat sa stanjem pacijentice, postoji mogućnost postavljanja dozimetra na površinu tijela pacijentice prije samog snimanja. Nakon učinjene pretrage, odredi se fetalna doza koja iznosi $\sim 1/3$ ulazne doze izmjerene dozimetrom (Wiesler et al., 2010.). Češće se fetalna doza određuje retrospektivno, nakon učinjene pretrage, što zahtjeva konzultaciju medicinskog fizičara. Prilikom izračuna fetalne doze promatra se nekoliko parametara: tjelesna konstitucija (debljina potkožnog tkiva kroz koje moraju prodrijeti X-zrake), smjer projekcije (AP, PA ili LL), udaljenost ploda od površine kože i faktori vezani uz samu radiološku opremu i tehniku snimanja (McCollough et al., 2007.).

Tablica 2. Fetalne apsorbirane doze zračenja kod uobičajenih radioloških dijagnostičkih metoda.⁶

Dijagnostička metoda	Fetalna doza (mGy)
RTG cervikalne kralježnice	<0.001
CT glave ili vrata	0.001 – 0.01
RTG ekstremiteta	<0.001
Mamografija (dvije projekcije)	0.001 – 0.01
RTG pluća	0.0005 – 0.01
RTG abdomena	0.1 – 3
RTG lumbalne kralježnice	1 – 10
CT toraksa/CT pulmonalna angiografija	0.01 – 0.66
Fluoroskopija jednjaka s kontrastom	1 - 6
Pasaža crijeva	1 - 20
CT abdomena	1.3 – 35
CT zdjelice	10 - 50

Prema podacima navedenim u tablici 2, možemo vidjeti da fetus apsorbira vrlo niske doze zračenja prilikom standardnih rendgenskih pretraga, s iznimkama RTG snimki abdomena i lumbalne kralježnice, gdje je direktno izložen rendgenskom snopu. Važno je uočiti i da su doze kod CT snimki glave, vrata i toraksa vrlo niske, dok su iste značajno više kod kompjutorizirane tomografije abdomena i zdjelice. Također, fluoroskopske metode, pri kojima je trudnica vremenski kontinuirano izložena izvoru X-zraka, predstavljaju veći rizik za plod pošto su doze i po više stotina puta veće nego kod klasičnih RTG snimki (Hebrang, Klarić-Čustović, 2007.). Možemo zaključiti da je rizik od štetnih utjecaja ionizirajućeg zračenja na plod najveći kod korištenja dijaskopije i CT snimanja prilikom kojih je fetus u primarnom snopu X-zraka.

⁶ <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Guidelines-for-Diagnostic-Imaging-During-Pregnancy-and-Lactation>, 7. travnja 2018.

4. Učinak ionizirajućeg zračenja na embrionalni razvoj (od oplodnje do kraja 8. tjedna trudnoće)

4.1. Prva dva tjedna gestacije

Oplodnjom haploidnih spolnih stanica roditelja, jajašca i spermija, nastaje zigota – diploidna stanica koja obilježava početak trudnoće. U prva dva tjedna humane gestacije, procesom umnažanja stanica, ljudski zametak prolazi kroz razvojne stadije morule, blastociste i, konačno, gastrule. Za vrijeme stadija morule i blastociste stanice zametka su nediferencirane, a tek nastupom gastrulacije u trećem tjednu trudnoće dolazi do usmjerenja pluripotentnih stanica prema tri zametna listića, iz kojih će se procesom organogeneze razvijati organski sustavi ploda (Sadler, 2008.). Upravo ta tvrdnja, da su stanice zametka u prva dva tjedna razvoja nediferencirane, stoji u podlozi „sve ili ništa“ načela koje govori o osjetljivosti zametka na teratogena oštećenja u navedenom periodu. „Sve ili ništa“ načelo podrazumijeva da izloženost zametka teratogenom agensu u prva dva tjedna može rezultirati dvama ishodima. Ukoliko je nastalo oštećenje veliko, aktivirat će se apoptotički putovi i zametak će propasti. S druge strane, dođe li do oštećenja samo manjeg broja stanica, te će biti nadoknađene drugim, pluripotentnim stanicama, bez negativnih posljedica po razvoj ploda. Shodno tom načelu, generalni je stav da je letalan ishod zametka jedini mogući nepoželjni učinak ionizirajućeg zračenja za vrijeme prva dva tjedna gestacije⁷, a ekvivalentna doza zračenja koja se smatra pragom za nastanak letalnih oštećenja iznosi 50 mSv (Popić et al., 2016.). No, prema nekim istraživanjima objavljenim u izvješću Europske komisije iz 2002. godine (Streffer, Jacquet) moguća je indukcija malformacija ako se zametak izloži ionizirajućem zračenju u preimplantacijskom razdoblju. U navedenim istraživanjima ionizirajućem zračenju bile su izložene ženke miševa u ranim fazama gestacije. Među preživjelim zametcima pronađena je statistički značajno veća učestalost fetalnih anomalija u odnosu na kontrolnu skupinu, a kritičnom se pokazala faza zigote, dakle period prvih nekoliko sati nakon oplodnje. Zametak je u toj fazi bio najosjetljiviji na učinak ionizirajućeg zračenja, dok je u ostalim fazama pokazivao određenu osjetljivost, ali pri višim dozama zračenja. Ono što se može promatrati kao zanimljivost, ali i nedostatak ovih istraživanja je činjenica da su miševi bili predstavnici jednog soja (u Strefferovu

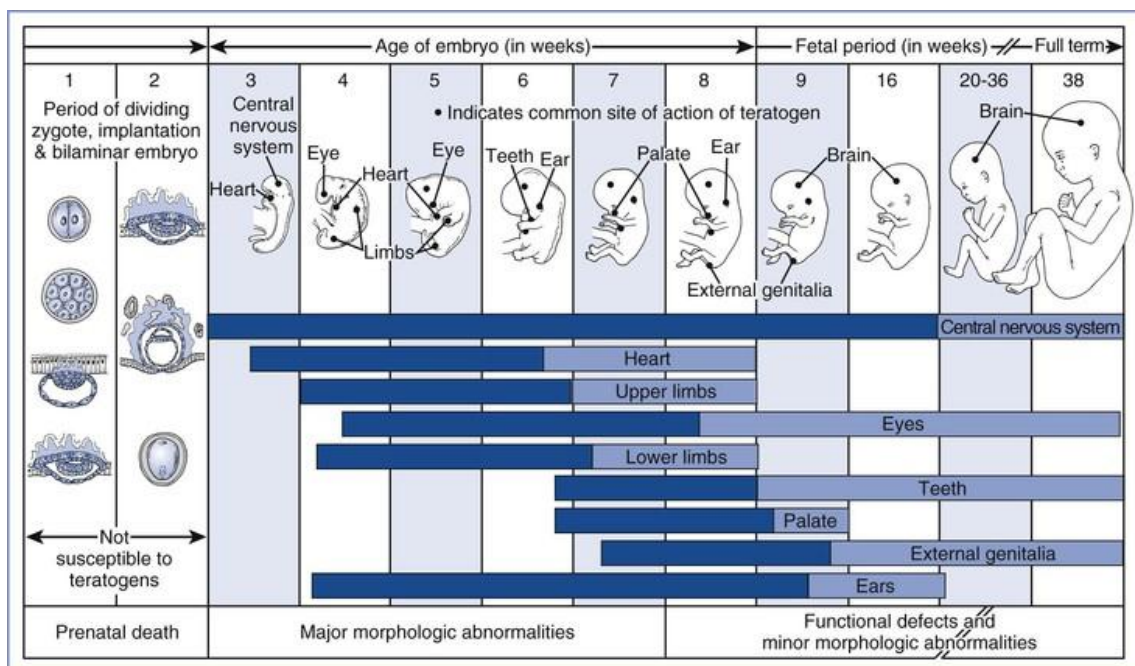
⁷ <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/131.pdf>, 8. travnja 2018.

istraživanju tzv. HLG soj, u Jacquetovu CF1), a nastanak kongenitalnih anomalija se u oba rada tumačio određenim genskim predispozicijama za nastanak istih. Zaključak u oba rada glasi da u jedinki koje imaju gensku predispoziciju za razvoj određene malformacije iradijacija tijekom preimplantacijskog perioda može povećati učestalost razvoja fetalnih anomalija.⁸ Za sada su ova saznanja ograničena na animalne studije, što iz etičnih razloga, a što iz činjenice da je humana trudnoća najčešće neprepoznata u tako ranoj fazi te ne znamo konkretan podatak o tome koliki broj trudnoća završi i prije same implantacije. Svejedno, navedeni rezultati potiču na razmišljanje te bi u budućnosti mogli biti relevantni i u pogledu ljudske trudnoće, posebice u onim slučajevima kada postoji genska opterećenost određenim mutacijama i kongenitalnim anomalijama.

⁸ Jacquet navodi nekoliko studija u kojima su ispitivane jedinke s mutacijama tumor-supresorskih gena te predlaže da bi upravo te mutacije mogle biti povezane s indukcijom malformacija u prva dva tjedna gestacije; naime, ako mutirana stanica ne prepozna oštećenje kao takvo i ne krene u programiranu staničnu smrt (poredovanu tumor-supresorskim genima), već nastavlja proliferirati, stvara se osnova za razvoj fetalnih anomalija

4.2. Razdoblje organogeneze (3. – 8. tjedan trudnoće)

Razvojni stadij embrija u periodu između 3. i 8. tjedna gestacije obilježen je stvaranjem primitivnih osnova za sve organske sustave nove jedinice. To razdoblje, nazvano fazom organogeneze, započinje gastrulacijom, tj. usmjeravanjem pluripotentnih stanica prema zametnim listićima, endodermu, mezodermu i ektodermu, koji su osnova za daljnji razvoj svih struktura i organa u tijelu (Sadler, 2008.). Zbog intenzivnog razvoja i dijeljenja stanica, organogeneza je razdoblje najveće osjetljivosti ploda na teratogene agense. Izloženost embrija ionizirajućem zračenju između 3. i 8. tjedna trudnoće može rezultirati povećanim rizikom za spontani pobačaj, razvoj kongenitalnih anomalija, mentalnu retardaciju, intrauterini zastoje u rastu, malignu bolest u djetinjstvu i genske mutacije (Buschong, 1997.). Većina ovih spoznaja proizašla je iz proučavanja animalnih modela (Burrow et al., 1964.). Osim što je sam period organogeneze kritično razdoblje za nastanak fetalnih anomalija, svaki organski sustav, ovisno o specifičnostima vlastitog razvoja, prolazi kroz zaseban period vršne osjetljivosti na teratogene učinke (Slika 3.).



Slika 3. Vršne osjetljivosti pojedinih organskih sustava na teratogene agense i razvoj velikih kongenitalnih anomalija.⁹

⁹ <https://clinicalgate.com/nonobstetric-surgery-during-pregnancy/>, 10. travnja 2018.

Kao što je vidljivo iz slike 3, središnji živčani sustav (SŽS) pokazuje najdulji period osjetljivosti na teratogene, što je povezano s njegovim dugim i složenim razvojem koji se nastavlja i postnatalno. Središnji živčani sustav je jedini organski sustav čija se radiosenzitivnost proteže značajno i u fetalno razdoblje, a izloženost visokim dozama ionizirajućeg zračenja može dovesti do mikrocefalije, smanjenog kvocijenta inteligencije (Buschong, 1997.) i poremećaja zatvaranja neuralne cijevi (Akar, 2015.). Osim u studijama provedenim na životinjama, ovakvi ishodi zabilježeni su i kod ljudi. Povećana incidencija mikrocefalije i mentalne retardacije zabilježena je nakon pada atomske bombe na Hiroshimu, poglavito u djece koja su bila izložena visokim dozama radijacije *in utero*. Iako nije bilo moguće retrogradno utvrditi fetalnu dozu kojoj su djeca bila izložena, znamo da se radilo o visokim dozama prema tome što su majke u trenutku pada atomske bombe bile blizu samog hipocentra ili su razvile akutni radijacijski sindrom (Burrow, 1964.). Burrow navodi i studiju Goldsteina i Murphyja koji su među 106 trudnica izloženih radioterapiji za vrijeme trudnoće zabilježili 16 slučajeva mikrocefalije (zabilježeni slučajevi mogli su se objasniti jedino iradijacijom za vrijeme razvoja ploda *in utero*). Današnja saznanja o radioterapiji tumora za vrijeme trudnoće govore u prilog provođenju liječenja u slučaju kada je tumor udaljen od fetusa (npr. karcinom dojke, supradijafragmalni Hodgkinov limfom, tumori glave i vrata i sl.). Zahvaljujući modernoj radiološkoj opremi i zaštitnim materijalima, u navedenim slučajevima fetalna doza najčešće ne predstavlja značajan rizik za plod (Kal, Struikmans, 2005.). Osim teratogenih učinaka na pojedine organske sustave, visoke doze zračenja *in utero* dovode i do generalnog zastoja u rastu ploda. Promatrajući djecu iz Hirošime, koja su bila izložena visokim dozama radijacije za vrijeme intrauterinog razvoja, utvrđeno je da su prosječno 2,25 cm niža, 3 kg lakša te da im je opseg glave 1,1 cm manji u usporedbi s djecom koja nisu bila ozračena tijekom trudnoće (Buschong, 1997.). Patofiziološki mehanizam kojim ionizirajuće zračenje dovodi do intrauterinog zastoja u rastu nije u cijelosti razjašnjen. Hipoteza o negativnom učinku X-zraka na posteljicu, preko koje plod dobiva tvari potrebne za rast i razvoj, nije se pokazala točnom (Kanter et al., 2014.), tako da ovo pitanje i dalje ostaje otvoreno.

5. Učinak ionizirajućeg zračenja na fetalni razvoj (nakon 8. tjedna trudnoće)

Razdoblje organogeneze završava krajem osmog tjedna trudnoće. To je ujedno i prekretnica u prenatalnom razvoju – prije osmog tjedna govorimo o embrionalnom, a nakon toga o fetalnom razvoju. Općenito govoreći, fetus od devetog tjedna trudnoće na dalje pokazuje veću rezistenciju (u odnosu na embrij) na štetne učinke ionizirajućeg zračenja, a doze koje dovode do negativnih učinaka usporedive su s istom povezanošću doze i učinka postnatalno. Osim radiosenzitivnosti središnjeg živčanog sustava, koja se proteže sve do 15. tjedna, ne očekuje se indukcija velikih kongenitalnih anomalija nakon završetka organogeneze (Brent, 2009.). Period između devetog i petnaestog tjedna trudnoće predstavlja razdoblje osjetljivosti ploda na zračenje u smislu intrauterinog zastoja u rastu, mikrocefalije i teške mentalne retardacije. Smatra se da mentalna retardacija nastaje zbog smanjenja broja neurona u moždanom korteksu – događaja koji je uzrokovan dozama ionizirajućeg zračenja $>0,3$ Gy (Verreet et al., 2016.) – kao i zbog poremećene migracije neurona, tj. nastanka heterotopija.¹⁰ Većina znanstvenika koja se bavi ovom temom slaže se da su promjene SŽS-a, uzrokovane ionizirajućim zračenjem, determinističke naravi (Brent, 2009.), što potvrđuju animalne (Saito et al., 2014.) i epidemiološke studije (Ikenoue et al. 1993.). Rezultati studija indiciraju da izloženost ionizirajućem zračenju >1 Gy tijekom najosjetljivijeg perioda razvoja ljudskog mozga dovodi do smanjenja kvocijenta inteligencije od približno 30 bodova/Gy (Brent, 2009.), a učestalost mentalne retardacije među pojedincima ozračenim *in utero* tako visokim dozama prelazi 45 % (Ikenoue et al., 1993.). Od šesnaestog tjedna do kraja trudnoće visoke doze ionizirajućeg zračenja mogu dovesti do zastoja u rastu i smanjenja kvocijenta inteligencije, no doze potrebne da bi nastali takvi učinci prelaze 1,5 Gy i vrlo se rijetko viđaju (Brent, 2009.). Na temelju iznesenih saznanja te podataka o fetalnim dozama kod dijagnostičkih ionizirajućih radioloških metoda, možemo zaključiti da je rizik za oštećenje SŽS-a fetusa tijekom navedenih radioloških pretraga iznimno nizak ili zanemariv.

¹⁰https://en.wikipedia.org/wiki/Gray_matter_heterotopia, 12. travnja 2018.

6. Učinak ionizirajućeg zračenja *in utero* na razvoj malignih bolesti u djetinjstvu

Maligne bolesti u djetinjstvu, iako rijetke, predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrti u dobi do 20 godina. Prema podacima na globalnoj razini, procjenjuje se da godišnje 175 000 djece oboli od maligne bolesti, a oko 96 000 njih i umire od posljedica bolesti.¹¹ Za razliku od poznatih rizičnih čimbenika za razvoj najčešćih malignih bolesti u odrasloj dobi, rizične čimbenike za malignitet u dječjoj dobi je teško definirati. Neki od proučavanih rizičnih čimbenika povezani su s poznatim genskim i epigenetičkim promjenama, strukturalnim kongenitalnim anomalijama, niskom porođajnom težinom, infekcijama, rasnom i etničkom pripadnošću itd. Od vanjskih rizičnih faktora ističu se visoke doze ionizirajućeg zračenja te primjena kemoterapije ranije u životu (Spector et al., 2015.). Izloženost visokim dozama ionizirajućeg zračenja u djetinjstvu i odrasloj dobi definitivno predstavlja rizik za razvoj maligne bolesti kasnije u životu, posebice leukemije. Veći rizik postoji i za nastanak solidnih tumora, ali taj rizik je manji u odnosu na rizik za razvoj leukemije. Također, porast incidencije leukemije bilježi se nakon kraćeg latentnog perioda u odnosu na porast incidencije solidnih tumora (Hsu et al., 2013.). No, kada je riječ o izloženosti ionizirajućem zračenju za vrijeme intrauterinog razvoja i mogućoj povećanoj osjetljivosti ploda na njegove leukemogene učinke, mišljenja su podijeljena. Neke animalne studije pokazale su da postoji rizik za nastanak maligne bolesti u potomaka ako su ženke bile izložene visokim dozama zračenja za vrijeme trudnoće. No, nedostatak animalnih studija u kojima bi se životinje za vrijeme trudnoće izlagalo niskim dozama zračenja, kakve susrećemo u dijagnostičkim radiološkim metodama, otežava donošenje zaključaka koje bi mogli primijeniti na trudnice (Brent, 2014.). Polovicom prošlog stoljeća Stewart objavljuje pionirsku studiju o utjecaju ionizirajuće radiološke dijagnostike na fetus. Rezultati ove studije, provedene na ženama koje su tijekom trudnoće bile izložene niskim dozama X-zraka u dijagnostičke svrhe (svega 10 – 20 mGy), pokazali su da već i pri tim dozama značajno raste rizik za razvoj leukemije u dječjoj dobi (RR = 1.5 – 2.0). Takvi rezultati govorili su u prilog hipotezi da je ljudski embrio bitno podložniji leukemogenom učinku X-zraka od djeteta nakon rođenja ili odraslog čovjeka (Brent, 2014.). Nekoliko kasnijih studija objavljeno je sa

¹¹<http://www.childhoodcancer2012.org.uk/childhoodcancer.asp>, 11. travnja 2018.

sličnim rezultatima (Schüz et al., 2017.; Petridou et al.1996.). Na primjer, grčka studija provedena 1986. i 1987., nakon nuklearne katastrofe u Černobilu¹², proučavala je ishode djece čije su majke bile izložene ionizirajućem zračenju za vrijeme trudnoće. Njihovi rezultati pokazali su omjer rizika (izložena/neizložena populacija) 2.6 za nastanak leukemije u dojenačkoj dobi. Nakon 1987., incidencija leukemije u dojenčadi se vratila na vrijednosti prije nuklearne katastrofe (Petridou et al., 1996.). Unatoč navedenim studijama koje pokazuju povezanost između zračenja za vrijeme intrauterinog života i kasnijeg razvoja leukemije u djetinjstvu, postavlja se pitanje statističke značajnosti nekih istraživanja. Brent smatra da fetus nije ništa osjetljiviji na leukemogene učinke zračenja od djeteta nakon rođenja, a kao primjere navodi ispitivanja na osobama koje su preživjele pad atomske bombe, kao i 17 kohortnih studija koje su uključivale potomke žena koje su za vrijeme trudnoće bile podvrgnute ionizirajućim radiološkim pretragama. Ni studije na osobama koje su bile izložene zračenju *in utero* nakon pada atomske bombe, niti spomenute kohortne studije nisu pokazale veću incidenciju razvoja leukemije u ispitanika u odnosu na neizloženu populaciju (Brent, 2014.). Iako diskusija o leukemogenim i karcinogenim učincima ionizirajućeg zračenja na fetus traje zadnjih 60-ak godina, a zasigurno će se nastaviti i u budućnosti, teško da ćemo ikada dobiti konkretan odgovor na pitanje koliki rizik za plod predstavljaju niske doze zračenja kakve se primjenjuju u dijagnostičke svrhe (Brent, 2014.). Karcinogeni učinci ionizirajućeg zračenja se smatraju stohastičkim, što znači da ne postoji dovoljno niska doza pri kojoj bismo bili sigurni da navedeni efekti neće nastati. Ipak, valja naglasiti da, čak ako i uzmemo u obzir tvrdnju da je relativni rizik za populaciju izloženu niskim dozama zračenja *in utero* veći u odnosu na neizloženu, apsolutni rizik je i dalje vrlo malen (tablica 3).

Tablica 3. Rizik za razvoj leukemije. Prema: Brent, 2014.

Grupa	Rizik
Hirošima, preživjeli <1000 m od hipocentra	1:60
Brat ili sestra oboljelog od leukemije	1:720
Izloženost ionizirajućem zračenju <i>in utero</i> (Stewart et al.)	1:2000
Bijelci <15 god.	1:3000

¹²Grčka je bila među nekoliko država izvan Sovjetskog Saveza koje su nakon černobilske katastrofe bilježile najviše razine kontaminacije; visoke razine ionizirajućeg zračenja trajale su godinu dana nakon samog događaja, a za to razdoblje procijenjena je prosječna izloženost u populaciji od 2 mSv

7. ICRP smjernice za uporabu ionizirajućih dijagnostičkih radioloških metoda u trudnoći

Počevši od univerzalnog načela medicine koje vrijedi za sve pacijente, a to je da bi svi postupci koje provodimo u svrhu dijagnostike i liječenja bolesti trebali biti medicinski opravdani, Međunarodna komisija za radiološku zaštitu (ICRP) je 2000. godine objavila dokument koji se bavi problemima vezanim uz korištenje ionizirajućeg zračenja tijekom trudnoće. 2013. godine je objavljen dokument Nacionalnog vijeća za zaštitu od zračenja i mjerenja (NCRP) koji također daje smjernice za savjetovanje trudnih pacijentica. S obzirom da u Hrvatskoj ne postoje zasebne smjernice za uporabu radioloških dijagnostičkih metoda u trudnoći, preporuka je slijediti smjernice iz navedenih dokumenata (Popić et al., 2016.). Posebnu pozornost potrebno je pridati svim ženama generativne dobi kako bismo na vrijeme ustanovili postojanje trudnoće, a svako kašnjenje očekivane menstruacije trebalo bi se smatrati trudnoćom, dok ne dokažemo suprotno. U čekaonicama su obavezni jasni natpisi koji upozoravaju žene da informiraju liječnike radiologe i radiološke tehničare ukoliko postoji mogućnost da su trudne (Popić et al., 2016.). Iako se već na početku ovog poglavlja istaknula premisa da bi svi medicinski postupci trebali biti opravdani te da bi njihova korist trebala biti veća od mogućeg rizika koji nose, dodatan naglasak stavlja se na njenu važnost kada su u pitanju trudnoće. Kada se liječnik bavi određenim stanjem trudnoće, mora biti svjestan da pred sobom ima dva pacijenta – majku i plod. Zbog promijenjenog fiziološkog stanja žene tijekom trudnoće, kao i povećane osjetljivosti ploda na vanjske nokse, potrebno je pažljivo odvagati korist i nužnost određene radiološke pretrage te moguće rizike iste. Načelno, ionizirajuće radiološke pretrage izvode se u trudnoći samo onda kada je to zaista nužno te kada drugim, neionizirajućim metodama nismo uspjeli postaviti dijagnozu. Jednom kada se radiolog odluči za izvođenje pretrage koja koristi ionizirajuće zračenje, mora poduzeti svaki napor da se fetalna doza smanji na najmanju moguću mjeru, sukladno ALARA načelu¹³ (Shaw et al., 2011.).

¹³ ALARA (as low as reasonably achievable) – načelo koje podrazumijeva da doze zračenja trebaju biti na najnižoj razini koju je moguće postići, a da se ne umanju potrebna kvaliteta informacije dobivene pretragom

Prije govora o dozama ionizirajućeg zračenja koje predstavljaju rizik za plod, valja naglasiti uobičajene (spontane) rizike koji su prisutni u trudnoći, a iznose 3 % za nastanak kongenitalnih anomalija, 15 % za spontani pobačaj, 4 % za prematuritet i intrauterini zastoj u rastu te 1 % za mentalnu retardaciju (Patel et al., 2007.). Ako uzmemo u obzir da je fetus tijekom cijele trudnoće izložen pozadinskom zračenju u ukupnoj dozi od ~1 mGy (Patel et al., 2007.), kod niskodoznih postupaka, pri kojima su fetalne doze zračenja manje od 1 mGy, dodatan rizik za bilo kakvo oštećenje ploda praktički ne postoji. Prilikom izvođenja takvih pretraga dovoljno je trudnici objasniti da se plod ne izlaže dodatnom riziku (ICRP, 2000.). Ukoliko je tijekom dijagnostičke radiološke metode plod izložen dozi zračenja većoj od 1 mGy, potrebno je proširiti savjetovanje trudnice i jasno iznijeti sve poznate činjenice. Iako prema ICRP smjernicama fetalne doze ispod 100 mGy ne predstavljaju rizik za oštećenje ploda, neke studije navode veći relativni rizik za razvoj maligne bolesti u djetinjstvu u one djece koja su bila izložena zračenju *in utero* u dozi iznad 10 mGy (RR = 1,4). Trudnici, budućoj majki, poželjnije je naglasiti vjerojatnost da dijete neće oboljeti od maligne bolesti (>99 %), u suprotnosti s isticanjem rizika koji je, gledano u apsolutnim vrijednostima, vrlo nizak. Raspon fetalnih doza od 10 do 50 mGy još uvijek se smatra sigurnim, no preporuča se korištenje metoda za rano otkrivanje fetalnih anomalija (UZV, laboratorijske i citološke pretrage). U slučaju fetalne doze veće od 50, a manje od 100 mGy, prekid trudnoće može biti indiciran u iznimnim situacijama kada postoje dodatni rizični faktori povezani s većim rizikom za razvoj kongenitalnih anomalija (pušenje, konzumacija alkohola, zlouporaba droga, genska opterećenost). U odsutnosti nabrojanih rizičnih čimbenika preporuča se pomno praćenje trudnoće (NCRP, 2013.). Fetalna doza od 100 mGy označava prag iznad kojeg raste dodatni rizik za razvoj fetalnih anomalija (tablica 4), no on je i dalje nizak te, zajedno s rizikom za razvoj maligne bolesti u djetinjstvu, iznosi otprilike 1 % (McCullough et al., 2007.). Unatoč niskom riziku, izloženost ploda ionizirajućem zračenju u dozi većoj od 100 mGy smatra se medicinskom indikacijom za prekid trudnoće, no odluka o tome se, nakon savjetovanja, prepušta roditeljima. Fetalna doza >250 mGy predstavlja bezuvjetnu indikaciju za prekid trudnoće zbog značajnog rizika za nastanak kongenitalnih anomalija i maligne bolesti (Popić et al., 2016.). Navedeni odnosi fetalnih doza i rizika za razvoj fetalnih anomalija odnose se prvenstveno na izloženost ionizirajućem zračenju tijekom faze organogeneze (3. – 8. tjedan trudnoće). Nakon tog razdoblja fetus je zaštićen od razvoja anomalija, no i dalje

postoji mogućnost karcinogenih učinaka zračenja (ICRP, 2000.). McCollough i suradnici u svom radu iz 2007. godine navode službeni stav Američkog društva opstetričara i ginekologa (ACOG) koji glasi da izloženost zračenju u dozi nižoj od 50 mGy nije povezana s većim rizikom za nastanak kongenitalnih anomalija ili spontani pobačaj te da bi trudnice trebale biti savjetovane o tome da samo jedna ionizirajuća metoda pretrage ne predstavlja opasnost za plod (McCollough et al., 2007.). Štoviše, da bi se prešao prag od 100 mGy potrebno je napraviti više od 20 klasičnih rendgena ili 3 CT snimke tijekom trudnoće (Popić et al., 2016.).

Tablica 4. Vjerojatnost rađanja zdravog djeteta u ovisnosti o fetalnoj apsorbiranoj dozi. Prema ICRP smjernicama (ICRP, 2000.).

Fetalna doza (mGy)	Bez fetalnih malformacija (%)	Bez maligne bolesti u dječjoj dobi (0 – 19 g.) (%)
0	97	99.7
1	97	99.7
5	97	99.7
10	97	99.6
50	97	99.4
100	97	99.1
>100	manje vjerojatno	manje vjerojatno

8. Radiološki pristup čestim neopstetričkim komplikacijama u trudnoći

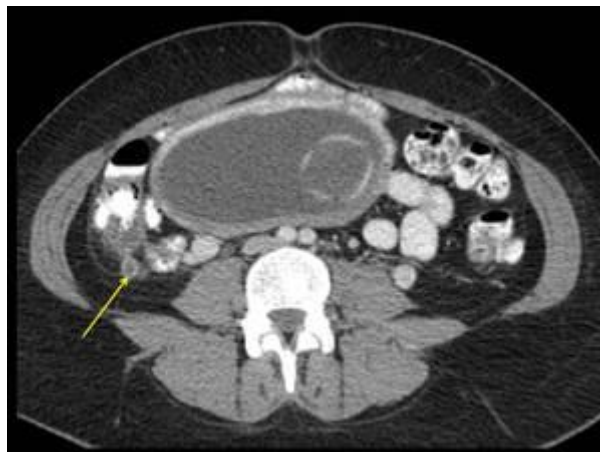
Točna i pravovremena dijagnoza bolesti i stanja koja se javljaju u trudnoći može biti od vitalne važnosti, kako po majku, tako i po dijete koje nosi. Neke bolesti, poput plućne embolije, češće su u trudnoći zbog promijenjene fiziologije (Patel et al., 2007.), dok su druge, poput akutnog apendicitisa, sklonije razvoju teških komplikacija zbog odgođenog otkrivanja (Walker et al., 2014.). Generalne preporuke Američkog društva opstetričara i ginekologa (ACOG) potiču uporabu neionizirajućih dijagnostičkih postupaka kad god je to moguće. Ultrazvuk i magnetna rezonancija stoga su metode izbora u trudnoći, no u slučaju da one nisu dovoljno osjetljive, specifične ili dostupne, nema opravdanog razloga za odgađanje ionizirajućih dijagnostičkih metoda, imajući na umu da njihova korist višestruko premašuje moguće rizike (ACOG, 2017.).

8.1. Akutni apendicitis u trudnoći

Među svim neopstetričkim uzrocima akutne boli u trbuhu koja zahtjeva kirurško zbrinjavanje, akutni apendicitis je najčešći, s učestalošću između 1/500 do 1/2000 trudnoća (Walker et al., 2014.). Zbog nespecifične kliničke slike, kao i često kasno postavljene dijagnoze, u trudnica se bilježi veća učestalost perforacije u odnosu na opću populaciju (Patel et al., 2007.). U žena s perforacijom crvuljka veća je učestalost pobačaja (3 – 15 %), prijevremenog poroda (15 – 45 %) te perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (Wilasrusmee et al., 2012.). U trudnica se do nedavno, zbog straha od nastanka komplikacija, tolerirala veća stopa negativnih apendektomija¹⁴ u odnosu na žene koje nisu trudne (23 – 37 % u odnosu na 14 – 18 %), no uvidjelo se da je takva praksa neprihvatljiva zbog visokog rizika za prijevremeni porod (10 – 26 %) i gubitak trudnoće (3 – 7,3 %). Tako velika stopa negativnih apendektomija posljedica je neadekvatne slikovne dijagnostike te postavljanja indikacije za kirurški zahvat samo na temelju kliničke slike (Aggenbach et al., 2015.). U današnje vrijeme preporuča se iscrpiti sve mogućnosti slikovne dijagnostike prije odlaska u operacijsku

¹⁴ kirurška resekcija crvuljka bez histoloških znakova upale (Aggenbach et al., 2015.)

salu jer su neželjene posljedice za fetus daleko manje nego kod moguće nepotrebnog kirurškog zahvata, čak i kada se koristi ionizirajuće zračenje (npr. 1/500 mogućnost za razvoj maligniteta u dječjoj dobi nakon *in utero* ekspozicije dozi zračenja od 30 mGy u odnosu na 3 – 7,3 % pobačaja u ranoj trudnoći nakon negativne apendektomije) (Patel et al., 2007.; Aggenbach et al., 2015.). Metoda izbora u evaluaciji akutne boli u trbuhu u trudnoći je ultrazvuk zbog njegove široke dostupnosti te neinvazivne, brze i sigurne primjene (neionizirajuća metoda) (ACOG, 2017.). Nedostaci ultrazvučne dijagnostike apendicitisa ipak postoje, a proizlaze iz činjenice da je crvuljak tijekom trudnoće teško vizualizirati zbog pomaka njegove anatomske lokalizacije, uvećanog gravidnog uterusa itd. Nemogućnost vizualizacije crvuljka bilježi se u čak 88 – 97 % slučajeva, a osjetljivost same pretrage je prilično niska, 20 – 46,1 % (Aggenbach et al., 2015.). U slučaju da se crvuljak ne može prikazati ultrazvukom, preporuča se magnetna rezonancija (Abadi, Javitt, 2016.), no ukoliko MR nije dostupna, što je najčešći slučaj u praksi, CT abdomena i zdjelice koristi se kao druga linija u dijagnostici. Studije ističu nekoliko prednosti CT snimanja u odnosu na UZV: veću osjetljivost (92 %) i specifičnost (99 %) CT snimki te manju učestalost negativnih apendektomija (8 %) (Patel et al., 2007.; Aggenbach et al., 2015.).



Slika 4. Strelica prikazuje upaljeni crvuljak. Centralno se vidi intrauterina trudnoća.

8.2. Plućna embolija u trudnoći

Trudnoća je, kao hiperkoagulabilno stanje, povezana s peterostrukim porastom rizika za nastanak plućne embolije u odnosu na period kada žena nije trudna. Do toga dovodi splet različitih čimbenika: produžena venska staza zbog kompresije uterusa na zdjelične vene, hormonski uvjetovana hiperkoagulabilnost, smanjen učinak fibrinolize te gensko naslijeđe (Pahade et al., 2009.). Plućna embolija je danas, u razvijenim državama svijeta, jedan od vodećih uzroka maternalne smrtnosti (Devis, Knuttinen, 2017.), s mortalitetom u rasponu od 15 – 30 % (Pahade et al., 2009.). Prepoznavanje plućne embolije u trudnoći poseban je izazov zbog nespecifične kliničke slike (Pahade et al., 2009.), nemogućnosti interpretacije nalaza povišenih D-dimera (Hedengran et al., 2016.) i podijeljenih mišljenja po pitanju odabira najbolje slikovne dijagnostičke metode (Shahir et al., 2010.). U trudnica suspektnih na emboliju plućne arterije metoda prvog izbora u dijagnostici je ultrazvuk proksimalnih vena nogu, pošto je duboka venska tromboza (DVT) najčešće mjesto embolije tromba prema plućnoj cirkulaciji. Pozitivan nalaz ultrazvuka (nekompresibilna trombozirana vena te izostanak protoka prikazan obojenim doplerom) potvrda je dijagnoze, a daljnje pretrage nisu potrebne. Tijekom inicijalne obrade također se preporuča napraviti RTG srca i pluća kako bi se isključile neke druge bolesti, a korist ove pretrage leži i u daljnjem odabiru dijagnostičkih metoda ukoliko je UZV negativan (Pahade et al., 2009.). Daljnja obrada je nužna u slučaju negativnog UZV nalaza zbog većeg rizika za razvoj tromboze ilijačnih vena u trudnoći, koje su teže dostupne ultrazvučnom pregledu (Devis, Knuttinen, 2017.). Na ovoj razini javlja se dvojba oko izbora najbolje metode dijagnostike – CT plućne angiografije ili ventilacijsko-perfuzijske scintigrafije (VPS). Zagovornici uporabe CT plućne angiografije ističu njenu veću osjetljivost i specifičnost u odnosu na VPS, mogućnost otkrivanja druge patologije te nižu razinu zračenja koje apsorbira fetus (Patel et al., 2007.; Wiener-Muram et al., 2002.). S druge strane, glavni nedostatak CT plućne angiografije je visoka doza zračenja kojoj su izložene dojke trudnice, čak 10 – 70 mGy, što može povećati rizik za razvoj karcinoma dojke za 1,5 %. Prilikom izvođenja VPS-a doza za dojke je puno niža, 0,11 – 0,31 mGy (Shahir et al., 2010.). Možemo reći da je CT

angiografija pluća sigurnija za fetus, dok je ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija sigurnija za zdravlje majke. Treba reći i da je VPS korisna jedino u slučaju urednog nalaza rendgena, kada ne očekujemo drugu patologiju, no valja imati na umu da je osjetljivost ove metode u najboljem slučaju 41 % (Winer-Muram et al., 2002.). CT plućna angiografija je, dakle, dijagnostički vrednija metoda, a ukoliko se radiolog odluči na nju, valja provesti sve mjere kako bi se smanjila ukupna doza zračenja i doza zračenja kojoj su izložene dojke pacijentice (Shahir et al., 2010.).

8.3. Fizička trauma u trudnoći

Trauma u trudnoći je vodeći neopstetrički uzrok maternalnog mortaliteta, pogađajući do 7 % trudnica, te je značajan uzrok smrti fetusa. Iako se najčešće radi o manjim traumama, kod kojih je rizik od smrti fetusa daleko niži u odnosu na velike traume, upravo zbog njihove učestalosti većina trudnoća gubi se upravo nakon manjih trauma (Sadro et al., 2012.; Murphy, Quinlan, 2014.). S obzirom na izloženost fetusa primarnom snopu zračenja, s radiološke strane predmet najvećeg interesa i dvojbe oko izbora dijagnostičke metode je trauma abdomena i zdjelice. Slikovne ionizirajuće metode kod sumnje na ozljedu glave ili ekstremiteta mogu se rabiti bez zabrinutosti da bi mogle naštetiti fetusu i kao takve se ne bi smjele odgađati (Patel et al., 2007.). Ako je trudnica doživjela veliku traumu (najčešći uzrok su prometne nesreće), slikovne metode koje koriste ionizirajuće zračenje su nužne i neizbježne. Inicijalno se preporuča napraviti RTG snimku toraksa te, po potrebi, zdjelice, a od velike koristi u brzom procjeni je i FAST ultrazvuk.¹⁵ Nakon inicijalne obrade preporuča se korištenje CT uređaja u daljnjoj dijagnostici jer rizik koji nosi neprepoznata ili kasno prepoznata ozljeda majke daleko premašuje rizik izlaganja fetusa ionizirajućem zračenju (Sadro et al., 2012.). Iako ACOG i NCRP smjernice kažu da fetalna doze niža od 50 mGy nije povezana s većim rizikom za nastanak fetalnih anomalija, valja imati na umu da jedan CT abdomena i zdjelice izlaže fetus prosječnoj dozi zračenja od 25 mGy te da u traumi postoji velika vjerojatnost ponavljanja pretrage. Stoga je od velike važnosti smanjiti dozu zračenja prilagodbom CT uređaja i izbjegavati višefazne protokole

¹⁵ FAST (focused abdominal sonography for trauma) – ciljani ultrazvučni pregled abdomena i osrčja u traumatiziranih pacijenata za otkrivanje slobodne tekućine (krvi) u peritonealnom i perikardijalnom prostoru

(Raptis et al., 2014.). Ukoliko postoji potreba za primjenom intravenskog jednog kontrasta, dozvoljena je njegova uporaba u trudnoći. Jodni kontrast prelazi placentalnu barijeru, no animalne studije nisu pokazale teratogene ili mutagene učinke na plod (ACOG, 2017.). Što se tiče manjih trauma, kod kojih zdravlje majke nije ugroženo, CT snimanje najčešće nije indicirano, ali se preporuča napraviti ultrazvuk za provjeru stanja fetusa (Sadro et al., 2012.). Najčešći uzrok smrti fetusa je abrupcija placente, koja se događa u 1 – 5 % malih te 20 – 50 % velikih trauma, te je potrebno što prije utvrditi je li do nje došlo. Ultrazvuk ima nisku osjetljivost u detekciji ovog hitnog opstetričkog stanja, stoga je važno u dijagnostički postupak uključiti i vanjski nadzor fetusa (kardiotokografija) (Patel et al., 2007.). Abrupciju placente također je moguće prepoznati i na CT snimkama (ukoliko su one indicirane zbog nekog drugog stanja majke) kao veliko ograničeno hipodenzno područje retroplacentalno ili u punoj debljini postavljeno pod kutom u odnosu na miometriju (Wei et al., 2009.).

9. Savjetovanje trudnice u vezi ionizirajućih dijagnostičkih metoda

Kao pacijentica, ali i buduća majka, svaka trudnica ima pravo biti informirana o pretragama i postupcima koji se provode sa svrhom postavljanja određene dijagnoze. Kada je riječ o radiološkim dijagnostičkim metodama, preferira se da savjetovanje trudnice provede liječnik radiolog koji je upoznat s njezinim stanjem te dozom zračenja kojoj će biti ili je bila izložena. Razumljiva je zabrinutost koju trudnica, kao medicinski laik, osjeća te je stoga važno pružiti psihološku podršku i na razumljiv način objasniti zašto se pojedina pretraga izvodi te koji su njeni potencijalni rizici za plod (Patel et al., 2007.). Pri dozama nižim od 1 mGy potrebno je reći trudnici da se fetus ne izlaže nikakvom dodatnom riziku, no ukoliko doza zračenja prelazi 1 mGy, potrebno je proširiti savjetovanje i detaljno objasniti moguće rizike (Popić et al., 2016.). Važno je objasniti trudnici da doze zračenja prilikom radiološke dijagnostike iznimno rijetko prelaze 50 mGy te da kao takve nisu povezane s dodatnim rizikom za razvoj fetalnih anomalija, intrauterini zastoje u rastu i pobačaj. U rijetkim slučajevima u kojima je trudnica izložena većoj dozi zračenja, treba objasniti moguće rizike, naglasiti da su oni i dalje mali, ali i ponuditi opciju prenatalne dijagnostike kako bi se na vrijeme otkrile moguće fetalne anomalije (ACOG, 2017.). Iz psiholoških razloga bolje je iznijeti podatke koji govore o velikoj vjerojatnosti rođenja zdravog djeteta nego isticati mali rizik za loš ishod, primjerice razvoj leukemije u dječjoj dobi. Dakako, najvažnija stvar po pitanju uporabe ionizirajućih dijagnostičkih metoda u trudnica je njihova pravilna indikacija. Ukoliko je takva pretraga indicirana, nužno je objasniti trudnici da su rizici koje nosi izlaganje ionizirajućem zračenju puno manji od rizika koje nosi sama bolest ili stanje ukoliko se na vrijeme ne dijagnosticira. Naglasila bih još i da je, osim pravilnog savjetovanja trudnica, potrebno dodatno educirati liječnike drugih specijalnosti, posebice liječnike obiteljske medicine i ginekologe, kako bi svaka trudnica imala pristup provjerenim informacijama i kako ne bi dolazilo do nepotrebnih prekida zdravih trudnoća. Zaključno bih još jednom ponovila stav Američkog društva opstetričara i ginekologa (ACOG) koji kaže da izloženost zračenju u dozi nižoj od 50 mGy ne predstavlja dodatni rizik za fetus te da jedna ionizirajuća pretraga u trudnoći nije indikacija za njen prekid.

Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Jeleni Popić, na svim savjetima i velikoj potpori u pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, majci, ocu i dvjema starijim sestrama, na neizmjerne potpori, ljubavi i uvijek vrijednim savjetima, kako u studiju tako i izvan njega, te posebno baki koja je s radošću pratila moj napredak u obrazovanju.

Hvala Krešimiru koji mi je bio podrška tijekom cijelog studija i koji me uvijek potiče da dam svoj maksimum, kako na fakultetu tako i u sportu.

Hvala kolegama i dobrim prijateljima medicinarima koji su učinili da ovih šest godina prođe u dobrom raspoloženju i međusobnoj potpori.

Literatura

1. Abadi S, Javitt M. Feasibility of emergency MRI for suspected appendicitis in pregnant women. *Isr Med Assoc J.* 2016;18:625-626.
2. Aggenbach L, Zeeman GG, Cantineau AEP, Gordijn SJ, Hofker HS. Impact of appendicitis during pregnancy: no delay in accurate diagnosis and treatment. *Int J Surg.* 2015;15:84-89.
3. Akar N. Radioactive fallout and neural tube defects. *Egypt J Med Hum Genet.* 2015;16:299-300.
4. Brent RL. Carcinogenic risks of prenatal ionizing radiation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19:203-213.
5. Brent RL. Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):4–24.
6. Burrow GN, Hamilton HB, Hrubec Z, Anamoto K, Matsunaga F, Bertrand Brill A. Study of adolescents exposed in utero to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. *Yale J Biol Med.* 1964;36:430-444.
7. Bushong SC. Radiologic science for technologists: physics, biology, and protection. 6. izd. St. Louis: Mosby, Inc.; 1997.
8. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S309-319.
9. European Commission. Effects of in utero exposure to ionizing radiation during the early phases of pregnancy. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2002 [pristupljeno 08.04.2018.]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/131.pdf>
10. Frković M, Višković K. Radiološka oprema. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2013.
11. Gao W, Liang JX, Ma C, Dong J, Yan Q. The Protective Effect of N-Acetylcysteine on Ionizing Radiation Induced Ovarian Failure and Loss of Ovarian Reserve in Female Mouse. *Biomed Res Int.* 2017;Article ID 4176170, 11 pages, 2017. doi:10.1155/2017/4176170

12. Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
13. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 Danish women. *Obstet Gynecol Int.* 2016;2016:3561675.
14. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K i sur. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950 – 2001. *Radiat Res.* 2013;179(3):361-382.
15. Ikenoue T, Ikeda T, Ibara S, Otake M, Schull WJ. Effects of environmental factors on perinatal outcome: neurological development in cases of intrauterine growth retardation and school performance of children perinatally exposed to ionizing radiation. *Environ Health Perspect.* 1993;101(2):53-57.
16. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6:328-33.
17. Kanter DJ, O'Brien MB, Shi XH, Chu T, Mishima T, Beriwal S i sur. The impact of ionizing radiation on placental trophoblasts. *Placenta.* 2014;35(2):85-91.
18. Macia i Garau M, Lucas Calduch A, Casanovas Lopez E. Radiobiology of the acute radiation syndrome. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011;16:123-130.
19. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, Braun NN, Ragner DM, Brown DL, i sur. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *RadioGraphics.* 2007;27:909-918.
20. Murphy NJ, Quinlan JD. Trauma in pregnancy: assessment, management, and prevention. *Am Fam Physician.* 2014;90(10):717-724.
21. Pahade JK, Litmanovich D, Pedrosa I, Romero J, Bankier AA, Boiselle PM. Imaging pregnant patient with suspected pulmonary embolism: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics.* 2009;29:639-654.
22. Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *RadioGraphics.* 2007;27:1705-1722.
23. Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, Flytzani V, Haidas S, Kalmanti M i sur. Infant leukemia after *in utero* exposure to radiation from Chernobyl. *Nature.* 1996;382:352-353.

24. Popić Ramač J, Garaj Vrhovac V, Vidjak V, Brnić Z, Radošević Babić B. Safety of radiographic imaging in pregnancy. *Acta Clin Croat.* 2016;55(2):247-253.
25. Raptis CA, Mellnick VM, Raptis DA, Kitchin D, Fowler KJ, Lubner M i sur. Imaging of trauma in the pregnant patient. *RadioGraphics.* 2014;34:748-763.
26. Ratnapalan S, Bona N, Chandra K, Koren G. Physicians' perceptions of teratogenic risk associated with radiography and CT during early pregnancy. *Am J Roentgenol.* 2004;182:1107-1109.
27. Report No. 174. Preconception and prenatal radiation exposure: health effects and protective guidance. National Council on Radiation Protection and Measurements [Internet]. 2013. [pristupljeno 26. travnja 2018.]; dostupno na: http://jdc.jefferson.edu/robert_brent/39/
28. Sadler TW. Langmanova medicinska embriologija. 11. izd. Zagreb: Školska knjiga. 2008.
29. Sadro C, Bernstein MP, Kanal KM. Imaging of trauma: part 2, abdominal trauma and pregnancy – a radiologist's guide to doing what is best for the mother and the baby. *Am J Roentgenol.* 2012;199:1207-1219.
30. Saito S, Sawada K, Hirose M, Mori Y, Yoshioka Y, Murase K. Diffusion tensor imaging of brain abnormalities induced by prenatal exposure to radiation in rodents. *PLoS One.* 2014;9:1-8.
31. Schüz J, Deltour I, Krestinina LY, Tsareva YV, Tolstykh EI, Sokolnikov ME i sur. *In utero* exposure to radiation and haematological malignancies: pooled analysis of Southern Urals cohorts. *Br J Cancer.* 2017;116:126-133.
32. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *Am J Roentgenol.* 2010;195:204-220.
33. Shaw P, Duncan A, Vouyouka A, Ozsvath K. Radiation exposure and pregnancy. *J Vasc Surg.* 2011;53(Suppl 15):S28-34.
34. Spector LG, Pankratz N, Marcotee EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:11-25.
35. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2017 Oct;130(4):210-216.

36. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology*. 2009;251:13-22.
37. Verreert T, Verslegers M, Quintens R, Baatout S, Benotmane MA. Current evidence for developmental, structural, and functional brain defects following prenatal radiation exposure. *Neural Plast*. 2016;2016:1243527.
38. Walker HGM, Samaraee AA, Mills SJ, Kalbassi MR. Laparoscopic appendectomy in pregnancy: a systematic review of the published evidence. *Int J Surg*. 2014;12:1235-1241.
39. Wei SH, Helmy M, Cohen AJ. CT evaluation of placental abruption in pregnant trauma patients. *Emerg Radiol*. 2009;16(5):365-373.
40. Wiesler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: examination appropriateness. *RadioGraphics*. 2010;30:1215-1233.
41. Wilasrusmee C, Sukrat B, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic *versus* open appendectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *Br J Surg*. 2012;99:1470-1479.
42. Winer-Muram HT, Boone JN, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology*. 2002;224:487-492.
43. http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf, pristupljeno 19. ožujka 2018.
44. <https://radiopaedia.org/articles/deterministic-effects>, pristupljeno 19. ožujka 2018.
45. <https://radiopaedia.org/articles/stochastic-effects>, pristupljeno 19. ožujka 2018.
46. https://en.wikipedia.org/wiki/Linear_no-threshold_model, pristupljeno 21. ožujka 2018.
47. <https://clinicalgate.com/radiation-in-pregnancy-and-clinical-issues-of-radiocontrast-agents/>, pristupljeno 21. ožujka 2018.
48. <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Guidelines-for-Diagnostic-Imaging-During-Pregnancy-and-Lactation>, pristupljeno 7. travnja 2018.

49. <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/131.pdf>, pristupljeno 8. travnja 2018.
50. <https://clinicalgate.com/nonobstetric-surgery-during-pregnancy/>, pristupljeno 10. travnja 2018.
51. <http://www.childhoodcancer2012.org.uk/childhoodcancer.asp>, pristupljeno 11. travnja 2018.
52. https://en.wikipedia.org/wiki/Gray_matter_heterotopia, pristupljeno 12. travnja 2018.
53. https://www.icrp.org/docs/icrp_84-pregnancy_s.pps, preuzeto 26. travnja 2018.

Životopis

Rođena sam 11. srpnja 1993. u Splitu. Pohađala sam 2. osnovnu školu u Vrbovcu i XVI. gimnaziju u Zagrebu. Krajem srednje škole javio se interes za medicinom te sam 2012. godine položila prijemni ispit i upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam demonstrator na Zavodu za histologiju i embriologiju te Zavodu za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju. Kao članica studentske udruge CROMSIC u srpnju 2016. bila sam na studentskoj praksi u Istanbulu. Dobitnica sam dekanove nagrade za uspjeh na petoj godini studija.

Svoje slobodno vrijeme najradije posvećujem sportu, prirodi i knjigama. Aktivno se bavim trčanjem na duge pruge te redovito nastupam na brojnim utrkama. Članica sam hrvatske reprezentacije u planinskom trčanju s kojom sam nastupala na nekoliko međunarodnih natjecanja.