Radiološki postupci u trudnica

Piralić, Alen

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:156051

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Alen Piralić

Radiološki postupci u trudnica

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc. dr. sc. Gordane Ivanac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK……

2. SUMMARY…….

3. UVOD…….……..……..… 1

4. IONIZIRAJUĆE ZRAČENJE…….……...…… 2

4.1. Osnovni pojmovi……..… 2

4.2. Biološki učinak ionizirajućeg zračenja…..……..…..……..…..…….. 4

4.3. Dijagnostičko zračenje……..…….....……. 7

4.4. Radioprotektivi……...……. 10

5. TRUDNOĆA…….……..…….…….. 12

6. TERATOLOGIJA I TERATOGENI UČINCI IONIZIRAJUĆEG ZRAČENJA…….……..……..…. 13

6.1. Teratologija……..……..……...…..……..…….. 12

6.2. Teratogeni učinci ionizirajućeg zračenja……..…..…….…. 14

6.3. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na stope spontanih pobačaja i mrtvorođenja..…..16

6.4. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na učestalost prirođenih malformacija……..… 18

6.5. Povezanost usporenog rasta ploda i male porođajne mase s ionizirajućim zračenjem…….....…….…….……..….. 19

6.6. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na duševni razvoj djece……...…. 20

6.7. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na stope oboljenja djece od zloćudnih bolesti….. 24

7. RADIOLOŠKE PRETRAGE U TRUDNICA…….…… 31

7.1. Pretrage glave i vrata…….…… 31

7.2. Pretrage prsnog koša…….……..……...……..……..……..… 33

7.3. Pretrage trbuha i zdjelice…….……..……... 35

8. SAVJETOVANJE TRUDNICA PO PITANJU ŠTETNOSTI IONIZIRAJUĆEG ZRAČENJA IZ MEDICINSKIH IZVORA…….. 38

9. ZAHVALE…….…….…….……..…… 40

10. POPIS LITERATURE…….…….……..…..……. 41

11. ŽIVOTOPIS…….…….……..…… 50

1. SAŽETAK

Naslov rada: Radiološki postupci u trudnica
Autor rada: Alen Piralić

Tekst sažetka:

Čovjek je svakodnevno izložen ionizirajućem zračenju. Dok je doza primljena zbog pozadinskog šuma uvjetovana geološkim obilježjima nekog područja, doza primljena iz medicinskih izvora ovisi o stručnosti i razboritosti liječnika. Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima koji su u reproduktivnoj dobi te trudnicama, budući da ionizirajuće zračenje može izazvati mutacije genoma spolnih stanica, zametka ili ploda, te imati brojne neželjene posljedice. Liječnici su i zakonski odgovorni za svako izlaganje bolesnika radiološkim pretragama koje koriste ionizirajuće zračenje, stoga trebaju dobro poznavati dijagnostičke uređaje i osobine svake pretrage. Određene bolesti i nesretni slučajevi u trudničkoj populaciji zahtijevaju podvrgavanje dijagnostičkim pretragama koje koriste ionizirajuće zračenje. U radu se razmatraju sigurnost, opravdanost izlaganja trudnica ionizirajućem zračenju u dijagnostičke svrhe te njegove nepovoljne posljedice za samu trudnoću. U tom pogledu se posebno razmatraju učestalost pobačaja, prirođenih malformacija, duševne zaostalosti, zastoja u rastu te zloćudnih bolesti kao neželjenih posljedica ionizirajućeg zračenja. Doze kojima se trudnice izlažu pri pojedinim pretragama uspoređuju se s graničnim dozama koje dokazano štetno djeluju na zdravlje i razvoj ploda. Pored razmatranja radiološke obrade trudnica konvencionalnim metodama, osvrnut ću se i na dijagnostičke metode dijaskopije i računalne tomografije. U radu ću se osvrnuti i na konkretne slučajeve kada je trudnice neizbježno podvrgnuti manje bezazlenim pretragama ili terapijskim postupcima.

Ključne riječi: ionizirajuće zračenje, trudnice, trudnoća, zdravlje ploda

2. SUMMARY

Title of the thesis: Radiological procedures in pregnant women

Author of the thesis: Alen Piralić

Text of the summary:

Not a day passes by without people being exposed to ionizing radiation. While the dose absorbed because of the background radiation is determined by geological characteristics of some area, the dose absorbed due to medical reasons is entirely determined by physician's competence and prudence. Patients of reproductive age and pregnant women require special attention when a radiological examination is considered, because ionizing radiation can cause mutations in the gametes or in embryo or fetus cells, and therefore have numerous negative effects. Physicians are also responsible for every exposure to ionizing radiation according to the law, so they should be very professional about indicating radiological examinations and therapeutic procedures. Certain illnesses and unfortunate events among pregnant women require prompt examination which uses ionizing radiation for its diagnostic purpose. This thesis deals with safety, justifiability and unwanted sequels of ionizing radiation exposure during pregnancy, with special emphasis on the occurrence of spontaneous abortions, birth defects, growth restriction, mental retardation and malignant diseases. Doses to which pregnant women are exposed during specific examinations are compared to threshold doses, which are proven to have a negative effect on a fetus health and development. Besides discussing conventional radiological examinations, special regard is given to barium x-ray procedure and computed tomography. The thesis discusses some specific cases when the use of less innocuous procedures was inevitable.

Key words: ionizing radiation, pregnant women, pregnancy, fetus health

3. UVOD

Laici zaziru od konvencionalnih radioloških pretraga i snimanja računalnom tomografijom, dok ultrazvučne preglede i snimanje magnetskom rezonancijom smatraju zabavnima, prestižnima, čak i svemogućima. To je, uzevši u obzir znanje kojim o pojedinoj dijagnostičkoj metodi vlada prosječan laik, sasvim razumljivo. Nažalost, i neki liječnici nerijetko neopravdano zaziru od konvencionalnih radioloških pretraga, a pogotovo zaziru od snimanja računalnom tomografijom.

Već sam se više puta, kao student, u bolničkim krugovima uvjerio kako su određene radiološke pretrage paradigma bauka u medicini. Jednom je, za vrijeme kliničkih vježbi u hitnoj kirurškoj ambulanti u KBC Zagreb, primljena mlada žena koja je ozlijedila stopalo. Dežurni liječnik htio je isključiti bilo kakav prijelom rendgenskom snimkom stopala. Dilema je nastupila kada je, odgovarajući na njegovo pitanje, žena rekla kako postoji vjerojatnost da je trudna. Naravno da je, ako mogućnost trudnoće nije isključena, potreban dodatan oprez, no ne samo pri odabiru dijagnostičke metode već i pri odabiru lijekova, i treba, kao i u svakom radiološkom pregledu, poštivati ALARA načela (Munro 2004). Taj događaj bio je presuđujući u oblikovanju dojma da liječnici koji nisu radiolozi zapravo nedovoljno znaju o sigurnosti te prednostima i nedostacima radioloških pretraga koje koriste ionizirajuće zračenje.

Mnoge pretrage izlažu bolesnike dozama koje su zanemarive u apsolutnom i, u odnosu prema ukupnoj godišnjoj dozi primljenoj iz prirodnih izvora, u relativnom smislu. Ipak, mnoge se pretrage nerijetko izvode nepotrebno ili neopravdano. Stoga sam se odlučio pozabaviti ovom temom na akademski način. Na temelju znanstvenih istraživanja pokušat ću odgovoriti na neka važna pitanja i na temelju smjernica koje su postavili znanstveni autoriteti na području radiologije, teratologije, ginekologije i pedijatrije riješiti dileme liječnika koji se u svom svakodnevnom radu suočavaju sa ženama u generativnoj dobi, a nerijetko i sa trudnicama.

4. IONIZIRAJUĆE ZRAČENJE

4.1. Osnovni pojmovi

Ionizirajuće zračenje je oblik energije, a uključuje masene čestice i elektromagnetske valove koji pri sudaru s atomima i molekulama tvari kroz koju prolaze izbacuju elektrone iz elektronskih omotača, ionizirajući tako atome i molekule.[1]

U ionizirajuće zračenje ubrajamo alfa čestice, odnosno jezgre helija, i beta čestice, odnosno pozitrone, koji nastaju raspadom radioaktivnih nuklida, te gama i rendgenske ili x zrake, pri čemu prve također nastaju raspadom radioaktivnih nuklida, a potonje najčešće nastaju umjetno, usporavanjem ubrzanih elektrona. Neki ionizacijom izbijeni elektroni mogu imati energiju dovoljnu za daljnju, sekundarnu ionizaciju. Te elektrone, razmjerno velikih energija, nazivamo delta zrakama. Interakcija fotona, odnosno gama ili rendgenskog zračenja, s tvari može imati 4 ishoda: elastični rasap, neelastični rasap, Comptonov rasap te fotoelektrični učinak. Neelastični rasap je najnepovoljniji ishod u radiobiologiji, budući da uvijek uzrokuje ionizaciju. Nepoželjni fotoelektrični učinak izbjegnut je zahvaljujući aluminijskoj prevlaci na otvoru cijevi, koja djeluje kao filter za fotone koji bi mogli izazvati fotoelektrični učinak u organizmu ispitanika (Guy & Ffytche 2005).

Primjer prijenosa energije ionizirajućim zračenjem je radioliza vode. Pri sudaru gama fotona i molekule vode dolazi do pucanja kovalentne veze između atoma kisika i jednog atoma vodika te nastaju slobodni radikali, molekularni fragmenti koji u elektronskim omotačima imaju nesparene elektrone.

Primjeri radiolize:

a) radioliza vode: H_2O + gama zračenje → H• + OH•
b) radioliza organske molekule: R:R' + gama zračenje → R• + R'•

Rendgensko zračenje, čiji je utjecaj na trudnoću tema ovog rada, je elektromagnetsko zračenje valnih duljina 10*-8m – 10*-11m, frekvencija 10*17 – 10*18 Hz, a energija 0.1 – 100 keV (Hebrang & Klarić-Čustović 2007). Ovisno o energiji rendgenskih zraka, dijelimo ih na tvrde zrake, velike prodornosti, i meke zrake, manje prodornosti.

[1] http://epa.gov/radiation/understand/index.html , 10. svibnja 2015.

Rendgensko zračenje, ovisno o svojoj prodornosti, koja je ograničena rasapom zraka i njihovom energijom, odnosno apsorpcijom u nekoj tvari, pri prolasku kroz tu tvar atomima i molekulama iste predaje određenu energiju. Energija predana nekom volumenu tvari, koji ima određenu masu, definira se kao apsorbirana doza, čija je SI jedinica Gray (1 Gy = 1 J/kg). Ipak, za izražavanje mjere štetnosti za izložene organizme koristimo ekvivalentnu dozu, u koju su uračunati čimbenik kvalitete ionizirajućeg zračenja, koji za rendgensko i gama zračenje iznosi 1, te trajanje izloženosti, udaljenost od izvora zračenja i stupanj zaštite ako ona postoji (Groen et al. 2012). U pravilu, možemo smatrati da je ekvivalentna doza za rendgensko i gama zračenje približno jednaka apsorbiranoj dozi. SI jedinica za ekvivalentnu dozu je Sievert (1 Sv = 1 J/kg). Do uvođenja SI jedinice, jedinica za apsorbiranu dozu bila je rad (100 mrad = 1 mGy), a za ekvivalentnu dozu rem (100 mrem = 1 mSv).

Tablica 4.1. Izvori ionizirajućeg zračenja i njihov pojedinačni udio u ukupnoj godišnjoj dozi[2]

Izvor ionizirajućeg zračenja	radon	Zemlja i građevine	svemirsko zračenje	hrana i voda	medicinsko zračenje	nuklearna industrija
Udio u ukupnoj godišnjoj dozi	42%	18%	14%	11%	14%	1%

Prosječna godišnja ekvivalentna doza pozadinskog šuma, dakle doza primljena zbog zračenja iz prirodnih izvora, u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi oko 3 mSv, u Australiji oko 1.5 mSv, a u Europi iznosi oko 3.9 Sv (od ~1.5 u UK do ~7.5 u Švedskoj).[3] Ako kao prosječnu ekvivalentnu godišnju dozu za Europu uzmemo 3.9 mSv, tada proizlazi da prosječan Europljanin godišnje, iz medicinskih izvora, primi ~0.55 mSv, dok iz prirodnih izvora primi ~3.32 mSv, dakle 6 puta veću dozu nego iz medicinskih izvora.

Prema United States Nuclear Regulatory Commission, prosječan stanovnik SAD-a godišnje primi ekvivalentnu dozu od 6.2 mSv, od čega polovicu iz prirodnih izvora, a polovicu zbog medicinskih postupaka.[4]

[2] http://www.world-nuclear.org/info/Safety-and-Security/Radiation-and-Health/Nuclear-Radiation-and-Health-Effects/ , 10. studenog 2014.
[3] http://www.world-nuclear.org/info/Safety-and-Security/Radiation-and-Health/Nuclear-Radiation-and-Health-Effects/ , 10. studenog 2014.
[4] http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/fact-sheets/bio-effects-radiation.html , 22. studenog 2014.

4.2. Biološki učinak ionizirajućeg zračenja

Konačni biološki učinak ionizirajućeg zračenja nesrazmjeran je s energijom koja je biološkom volumenu predana. Naime, doza od 10 Gy, koja će uništiti većinu stanica u jednom volumenu odgovara prijenosu energije od 0.01 J/g, što odgovara povećanju prosječne temperature za 2/1000 Celzijevih stupnjeva (Paić & Paić 1983).

Biološki učinak zračenja može biti posredovan izravno, oštećenjem biološki važnih organskih molekula, i neizravno, oštećenjem istih molekula slobodnim radikalima nastalim radiolizom vode. Nespareni elektroni čine slobodne radikale iznimno kemijski reaktivnima, zbog čega oni reagiraju s drugim radikalima ili, najčešće, biološki važnim organskim molekulama. U potonjem slučaju se mijenja kemijski sastav istih molekula, čime neke od njih postaju biološki štetne. Kada organska molekula postane slobodni radikal, tada njezina reakcija s kisikom pokreće lančane reakcije u kojima se kemijski promijeni niz organskih molekula, pri čemu svaka pojedina reakcija stvara novi slobodni radikal koji pokreće još jedan niz štetnih reakcija. Sve kemijske reakcije izazvane zračenjem završe za 1ms (Guy & Ffytche 2005).

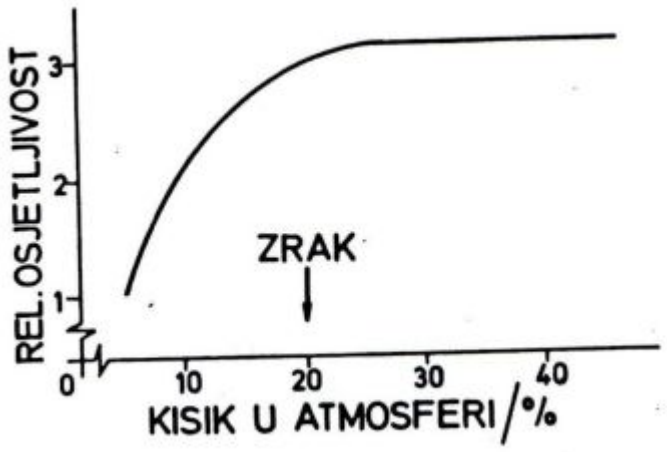
Primjeri reakcija:

a) $R{:}H + OH\bullet \rightarrow R\bullet + H_2O$
b) $R{:}H + H\bullet \rightarrow R\bullet + H_2$;
c) $R\bullet + OH\bullet \rightarrow R{:}OH$
č) $R\bullet + R'\bullet \rightarrow R{:}R'$

Na primjeru deoksiribonukleinskih kiselina, rendgensko zračenje uzrokuje pucanje fosfodiesterskih veza jednog ili oba lanca te oštećenja dušičnih baza i šećera, čime nastaju mutacije gena u živom organizmu (Loft & Poulsen 1996).

Rendgensko zračenje, ovisno o dozi i vremenskom intervalu u kojem je primijenjeno, kod stanice izaziva privremeni prekid staničnog dijeljenja ili smrt. Uočljive su i patološke promjene staničnih struktura. Stupanj izraženosti ovih učinaka ovisi i o vrsti stanice, odnosno njezinom stupnju diferencijacije, te o etapi staničnog ciklusa u kojem je stanica bila izložena zračenju (Hebrang & Klarić-Čustović 2007). Ovdje je važno spomenuti i ulogu kisika u ozračenim stanicama. Osjetljivost stanica na zračenje ovisi o parcijalnom tlaku prisutnog kisika, budući da su promjene izazvane rendgenskim i gama zrakama u prisustvu kisika opsežnije i izrazitije. Taj odnos nije linearan, već se s povećanjem parcijalnog tlaka prisutnog kisika, odnosno volumnog udjela kisika u prisutnom zraku, postiže određena granična vrijednost (slika 4.1.). To zasićenje nastupa kada volumni udio kisika u eksperimentalnoj atmosferi postane jednak onome u atmosferskome zraku. U većini slučajeva se osjetljivost na

rendgensko ili gama zračenje poveća 2 – 3 puta ako se prijeđe iz atmosfere bez kisika na atmosferski zrak (Paić & Paić 1983). Dokazano je da su oštećenja uzrokovana ozračivanjem stanica ljudskih zametaka rendgenskim zrakama bila manja u skupini stanica izloženih hipoksičnim uvjetima (2% kisika) nego u skupini stanica izloženih atmosferskom zraku (20% kisika) (Roy 2000). Dakle, zahvaljujući kisiku prisutnom u tkivima već i manja doza zračenja može biti biološki štetna i uzrokovati uočljive patološke promjene.



Slika 4.1. Povezanost relativne osjetljivosti stanica na rendgensko ili gama zračenje u odnosu na udio kisika u atmosferi. Prema: Paić & Paić (1983), str. 291.

Učinak kisika prisutan je ne samo u ozračenim stanicama, već i u fiziološkim uvjetima. Naime, fibroblasti zametka miša ne stare pri izlaganju zraku s 3% kisika te su ukupna oštećenja DNK manja nego pri izlaganju zraku s 20% kisika (Parrinello et al. 2003). Također, telomere leukocita štakora izloženih 30 dana nadmorskoj visini od ~2260m su duže u odnosu na one štakora izloženih nadmorskoj visini od ~10m, što se dovodi u izravnu vezu s stupnjem oksidacijskog stresa, odnosno parcijalnim tlakom kisika kojemu su životinje bile izložene (Wang et al. 2014). U odnosu na zdrave ispitanike, u mokraći onkoloških bolesnika izmjerene su povećane koncentracije biljega oksidacijskog oštećenja DNK, 8-hidroksideoksigvanozina, ali je također uočen i porast njegove koncentracije u mokraći bolesnika nakon primjene radioterapije, čime se potvrđuje da je rendgensko zračenje jedan od glavnih čimbenika za porast koncentracija slobodnih kisikovih radikala u tkivima (Tagesson et al. 1995). Čini se da stupanj oštećenja mitohondrijske DNK ima vrlo važnu ulogu u preživljenju ozračenih stanica. Naime, oštećenjem gena za citokrom c oksidazu ili gena za manganovu superoksid dismutazu mitohondrij ulazi u začarni krug jer više od 5% kisika ulazi u reakcije u kojima nastaju

slobodni radikali te se povećava opseg oštećenja mtDNK, ali i jezgrine DNK (Kim et al. 2006). Drugim riječima, jedno jedino ozračenje može biti dovoljno da ozračene stanice postanu izvor suviška slobodnih radikala. Djelovanje na genom može se očitovati točkastim mutacijama gena, kromosomskim aberacijama i promjenom broja kromosoma (Paić & Paić 1983). Nepoželjne posljedice radiološke dijagnostike su karcinogena, leukemogena, genska i teratogena oštećenja. Karcinogeno djelovanje označuje mogućnost nastanka karcinoma različitih organa. Učestalost karcinoma linearno raste s ukupnim iznosom primljene doze, jednako kao što raste i učestalost leukemija, što je uočeno nakon eksplozija atomskih bombi u Hirošimi i Nagasakiju. Genska oštećenja nastaju zbog promjena na kromosomima spolnih stanica pa mogu opteretiti potomstvo. Najveći rizik za genska oštećenja nose pretrage pri kojima su gonade u primarnom rendgenskom snopu ili blizu njega, kao na primjer snimke slabinske kralježnice, kukova, urografija, dijaskopija želuca i crijeva, CT trbuha i zdjelice. Teratogeno oštećenje uzrokuje različite razvojne greške koje se ni po čemu ne razlikuju od onih uzrokovanih genskim mutacijama te fizikalnim ili kemijskim štetnim čimbenicima (Hebrang & Klarić-Čustović 2007). O nepoželjnim posljedicama radiološke dijagnostike za plod bit će više riječi u poglavlju o teratologiji i teratogenom učinku ionizirajućeg zračenja. Nekontrolirana izloženost ionizirajućem zračenju može izazvati somatske promjene, akutnu bolest zračenja, ali i smrt.

Tablica 4.2. Akutna radijacijska bolest: posljedice zbog ozračenja cijelog tijela[5]

apsorbirana doza (Gy)*	**udio izloženih sa znakovima bolesti**	**smrtnost uz liječenje**	**smrtnost bez liječenja**
1 - 2	5 - 50%	0 - 5%	0 - 5%
2 - 6	50 - 100%	5 - 50%	5 - 100%
6 - 8	75 - 100%	50 - 100%	95 - 100%
8 - 30	90 - 100%	100%	100%
>30	100%	100%	100%

*ozračenje cijelog tijela dozom od 1 Gy najvjerojatnije neće izazvati nikakve simptome niti znakove bolesti

[5] http://www.merckmanuals.com/professional/injuries_poisoning/radiation_exposure_and_contamination/radiation_exposure_and_contamination.html#v1113494 , 15. studenog 2014.

4.3. Dijagnostičko zračenje

Moderna radiologija uključuje klasične radiološke preglede zajedno sa dijaskopijom, kompjutoriziranu tomografiju, magnetsku rezonanciju i ultrazvuk. Navedene metode koriste se u dijagnostičkim, ali i terapijskim postupcima u medicini. Pretpostavlja se da se oko 40% dijagnostičkih radioloških metoda primjenjuje kada nisu nužne, odnosno kada ne pridonose donošenju daljnjih odluka koje se tiču bolesnika i njegova liječenja (Vrhovac et al. 2008).
Budući da se ovaj rad bavi utjecajem ionizirajućeg zračenja na trudnoću, kratko ću se osvrnuti na metode rendgenskog snimanja i kompjutorizirane tomografije.
Rendgenska snimka najstarija je radiološka metoda, a nastaje ozračivanjem interesne regije bolesnikova tijela rendgenskim zrakama nastalim u rendgenskoj cijevi. Jačina struje uvjetuje gustoću rendgenskih zraka, a napon njihovu energiju, odnosno prodornost. Rendgensko snimanje izlaže bolesnike vrlo malim ekvivalentnim dozama zračenja pa su, prema tome, i štetni učinci na zdravlje zanemarivi ili vrlo mali. Ovisno o gustoći tkiva kroz koje prolaze, na rendgenskom filmu možemo razlikovati četiri osnovne vrste sjena: zrak, mast, meka tkiva i vapna, idući od sjene najslabijeg prema sjeni najjačeg intenziteta. Najčešće se koristi za prikazivanje prsnih organa, trbušnih organa i kostura.
Dijaskopija, ili prosvjetljavanje, jest promatranje unutrašnjosti tijela na rendgenskom ekranu u realnom vremenu, što omogućuje promatranje dinamike organa i nadziranje intervencijskog postupka. Nedostaci dijaskopije su slabije prostorno razlučivanje detalja na ekranu te izloženost bolesnika i medicinskog osoblja većim dozama ionizirajućeg zračenja.
Kompjutorizirana tomografija je radiološka pretraga kojom prikazujemo poprečne presjeke tijela koristeći računalnu obradu podataka dobivenih ozračivanjem tijela iz rotirajuće rendgenske cijevi. Iako pretraga izlaže bolesnika većim dozama ionizirajućeg zračenja, od 2 do 20 mSv, i traje duže nego konvencionalno rendgensko snimanje, nezamjenjiva je u dijagnostici brojnih bolesti gotovo svih organskih sustava. Posebno je vrijedna pretraga u dijagnostici hitnih stanja te otkrivanju novotvorina i utvrđivanju proširenosti bolesti.
Standardne radiološke pretrage su raspona efektivnih doza 0.01 – 10 mSv, iako doze primljene za vrijeme intervencijskih postupaka mogu biti i višestruko veće, čak 5 – 70 mSv. Efektivna doza je ekvivalentna doza prilagođena prema dobi i spolu te osjetljivosti pojedinih organa, i ona je konačna mjera štetnosti određene radiološke pretrage. Prema tome, zbog različite osjetljivosti organa, od doze od 1 mGy tkivo gonada primit će efektivnu dozu od 0.2 mSv, a tkivo dojke primit će efektivnu dozu od 0.05 mSv (Guy & Ffytche, 2005).

Radi boljeg pregleda apsolutnih vrijednosti efektivnih doza ionizirajućeg zračenja određenih dijagnostičkih postupaka u radiologiji, uspoređivanja istih s godišnjom dozom pozadinskog šuma, ali i uspoređivanja doza pojedinih postupaka te procjene rizika za obolijevanje od zloćudnih bolesti nakon izlaganja određenoj dozi, prilažem sljedeće tablice.

Tablica 4.3. Procijenjene efektivne doze pojedinih radioloških pretraga. Prema[6]: Mettler et al. (2008), str. 256.

dijagnostički postupak	**procijenjena efektivna doza zračenja***	**odgovarajuće vrijeme izloženosti pozadinskom zračenju**	**dodatni rizik za pojavu zloćudne bolesti**
CT glave	2 mSv	8 mjeseci	vrlo mali
CT glave s kontrastom	4 mSv	16 mjeseci	mali
CT kralježnice	6 mSv	2 godine	mali
intraoralni RTG	0.005 mSv	1 dan	zanemariv
RTG grudnog koša	0.1 mSv	10 dana	minimalni
CT grudnog koša	7 mSv	2 godine	mali
niskodozni CT grudnog koša	1.5 mSv	6 mjeseci	vrlo mali
koronarna angiografija	15 mSv	5 godina	mali
mamografija	0.4 mSv	7 tjedana	vrlo mali
RTG trbuha	0.7 mSv	3 mjeseca	vrlo mali
CT trbuha i zdjelice	10 mSv	3 godine	mali
RTG gornjeg dijela probavne cijevi	6 mSv	2 godine	mali
RTG donjeg dijela probavne cijevi	8 mSv	3 godine	mali
intravenska urografija	3 mSv	1 godina	mali
RTG kralježnice	1.5 mSv	6 mjeseci	vrlo mali
RTG uda	0.001 mSv	3 sata	zanemariv
denzitometrija kosti	0.001 mSv	3 sata	zanemariv

[6] http://www.radiologyinfo.org/en/safety/index.cfm?pg=sfty_xray#part4 , 21. studenog 2014

*efektivne doze odnose se na prosječnu odraslu osobu, stvarna doza ovisi o masi ispitanika te tehnici izvođenja pretrage

Tablica 4.4 Tumačenje dodatog rizika za pojavu zloćudne bolesti[7]

red veličine dodatnog rizika	**prosječna učestalost pojave zloćudne bolesti zbog izvođenja pretrage**
zanemariv	<1/1 000 000
minimalni	1/1 000 000 – 1/100 000
vrlo mali	1/100 000 – 1/10 000
mali	1/10 000 – 1/1 000
umjereni	1/1 000 – 1/500

Važno je spomenuti da, bez obzira na red veličine dodatnog rizika kojem određena pretraga izlaže bolesnike, svi oni predstavljaju vrlo mali udio u 33%-oj šansi koju svaki čovjek ima za obolijevanje od zloćudne bolesti, prema UK National Radiological Protection Board.[8]

Ipak, uzevši sve u obzir, radiolozi i svi ostali liječnici dužni su dobro procijeniti kada je potrebno i korisno podvrgnuti bolesnika pretrazi ionizirajućim zračenjem te odabrati metodu koja je istovremeno diferencijalno-dijagnostički najbolja i radiobiološki najpoštednija za bolesnika.

[7] http://www.radiologyinfo.org/en/safety/index.cfm?pg=sfty_xray#part4 , 21. studenog 2014.
[8] http://www.breastscreen.health.wa.gov.au/Breast-screening/Radiation , 22. prosinca 2014.

4.4. Radioprotektivi

Radioprotektivi su tvari koje, prisutne u velikim dozama u organizmu neposredno prije ili za vrijeme njegova ozračivanja, umanjuju štetne učinke istog, dok se agensi uneseni u organizam nakon njegova ozračivanja nazivaju mitigatori, a oni imaju povoljan učinak na vidljivu tkivnu ozljedu. Literatura kao predstavnike obje skupine navodi cistein, cistamin, amifostin, cink aspartat, selen metionin, cimetidin, metilksantine, melatonin, vitamine A, C i E, polifenole, β karoten, glutation, kaptopril, enalapril, ramipril, simvastatin, lovastatin, acetilsalicilnu kiselinu, ibuprofen itd. Ipak, čini se da neki od njih, kao što su prirodni antioksidansi poput vitamina C i E, nisu jednako učinkoviti u sprečavanju oštećenja DNK kao amifostin ili tempol (Citrin et al. 2010). Istraživanja se uglavnom provode na miševima i štakorima, a jedini od gore navedenih radioprotektora koji se koristi u kliničkoj praksi, za zaštitu bolesnika koji se podvrgavaju terapijskom zračenju, jest amifostin (Citrin et al. 2010). Velike nade polažu se u razvijanje nitroksidnih radioprotektiva, kao što je tempol.

Prema istraživanju japanskih znanstvenika, intervencija vitaminom C, E ili beta-karotenom kod štakora koji su oralno unosili etinilestradiol značajno je smanjila pojavnost hepatocelularnog karcinoma u odnosu na kontrolnu skupinu, što je zanimljivo iz perspektive radiobiologije jer istraživači navode da je zloćudna promjena posljedica oksidacijskog stresa izazvanog estrogenima. Također je uočeno da je izlučivanje 8-hidroksideoksigvanozina, biljega oksidacijskog oštećenja DNK, smanjeno kod štakora koji su dobivali navedene vitamine u odnosu na štakore koji nisu (Ogawa et al. 1995). Vrijedno je spomenuti i jedno istraživanje provedeno na Rhesus majmunima. U istraživanju je ispitivan učinak β-aminoetilizotiuronij dibromida (AET) i L-cisteina te je zaključeno da intravenska primjena AET-cisteina 20 minuta prije ozračivanja dozom od 7 Sv značajno pridonosi preživljavanju majmuna (Melville et al. 1965). Prema istraživanju sa Sveučilišta u New Delhiju, akutna oralna primjena vitamina C i E u miševa ozračenih dozom od 1 Gy, 2 sata prije ili odmah nakon ozračivanja, značajno je smanjila ukupan broj strukturnih promjena kromosoma u stanicama koštane srži, u odnosu na kontrolnu skupinu miševa. Radioprotektivni učinak vitamina E bio je znatno veći nego vitamina C (Sarma & Kesavan 1993). Na temelju jednog istraživanja provedenog na štakorima, melatonin je imao vrlo dobar radioprotektivni učinak, što je obećavajuće iz perspektive radiologije i onkologije, a istovremeno je i predmet javnozdravstvenog interesa (Shirazi et al. 2011).

5. TRUDNOĆA

Trudnoća označava drugo stanje ženskog organizma, tijekom kojeg se njegova fiziologija prilagođava drugome organizmu unutar njezinog tijela, kako bi se postigli najpovoljniji uvjeti za njegov rast i razvoj do trenutka poroda. No, trudnoću nije lako ostvariti, a nerijetko vrlo lako dolazi i do gubitka trudnoće. Uz prethodno ispunjenje određenih preduvjeta, trudnoća je ishod uspješne oplodnje i sretnog spleta okolnosti. Nakon uspješne oplodnje, zigota se dijeli i oko petog dana nakon oplodnje razvija u blastocistu. Blastocistu čine dva sloja stanica, unutarnji embrioblast iz kojega će se razviti zametak, i vanjski trofoblast koji će činiti dio posteljice. Oko šestog dana nakon oplodnje blastocista se nalazi u maternici te zahvaljujući trofoblastu prianja uz stijenku maternice. Trofoblast počinje prodirati između stanica sluznice maternice kako bi, razgrađujući sluznicu, iskoristio hranjive tvari za prehranu zametka i uspostavio uteroplacentalni krvotok, u koji će izlučivati ljudski korionski gonadotropin. Ljudski korionski gonadotropin putem krvi dolazi do žutog tijela, koje će poticati na daljnje izlučivanje hormona koji podržavaju trudnoću, dok tu ulogu ne preuzme posteljica (Sadler 2006; Guyton & Hall 2006). U trećemu tjednu razvoja zametka počinje vrlo složen i značajan proces, gastrulacija. Gastrulacija, s kojom započinju složeni procesi premještanja i sazrijevanja embrionalnih stanica, je zapravo uvertira u razdoblje embriogeneze. Embriogeneza ili organogeneza razdoblje je između trećeg i osmog tjedna razvoja, tijekom kojeg se razvijaju glavni organski sustavi. Organogeneza je obilježena procesima kao što su neurulacija, vaskulogeneza i angiogeneza, oblikovanjem organa dišnog, probavnog i mokraćnog sustava te rastom udova. Upravo je u tom razdoblju ljudski plod najosjetljiviji na djelovanje štetnih čimbenika iz okoline, kao što su lijekovi, uzročnici zaraznih bolesti, ionizirajuće zračenje i drugi. Razdoblje od devetog tjedna razvoja ploda do rođenja je fetalno razdoblje, a obilježeno je brzim rastom ploda i sazrijevanjem postojećih tkiva i organa. Kosti počinju okoštavati, oči i uši zauzimaju svoje prirodne položaje na licu, nestaje fiziološka umbilikalna hernija, pojavljuje se kosa, a od posebne važnosti je rast potkožnog masnog tkiva. Iako je tijekom ovog razdoblja osjetljivost ploda na štetne učinke čimbenika iz okoliša manja nego za vrijeme organogeneze, organski sustavi još uvijek mogu biti ozbiljno oštećeni (Sadler 2006). Endokrinološki sustav trudnice, potaknut trudnoćom, postaje vrlo aktivan. Promjene u hormonskom statusu tako uzrokuju bujanje žljezdanog tkiva dojki, povećanje elastičnosti maternice i zdjeličnih sveza, povećanje ukupne količine tiroksina u krvi, povećanje bazalnog metabolizma trudnice i povećano zadržavanje vode u organizmu, što dovodi do povećanja srčanog minutnog volumena (Guyton & Hall 2006).

6. TERATOLOGIJA I TERATOGENI UČINAK IONIZIRAJUĆEG ZRAČENJA

6.1. Teratologija

Teratologija i dismorfologija su znanosti koje istražuju poremećaje razvoja i prirođene malformacije. Radi se o poremećajima građe i funkcije organizma te metabolizma koji nastaju za vrijeme organogeneze, najčešće između 5. i 10. tjedna trudnoće, a prema mehanizmu teratogeneze, postoje dvije velike skupine uzroka prirođenih malformacija, skupina genskih nepravilnosti i skupina okolišnih čimbenika.

Prosječna stopa prirođenih malformacija u zemljama EU iznosi ~20/1000 živorođene djece; u Hrvatskoj ~27/1000, u Austriji ~3/1000, u Italiji ~11/1000, u Danskoj ~84/1000, u Rumunjskoj ~13/1000, a u Izraelu ~16/1000.[9] Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se u svijetu 1 od 33 novorođenčeta rađa s bar jednom prirođenom malformacijom.[10] Naravno, postavlja se pitanje koliko izloženost različitim dozama zračenja iz prirodnih izvora utječe na raspodjelu učestalosti prirođenih anomalija u svijetu. Što se tiče smrtnosti uzrokovane prirođenim malformacijama, u 2013. godini u RH je prijavljeno 249 perinatalnih smrti, od kojih je 35 (14.1%) bilo posljedica prirođenih malformacija. Taj udio je niži u odnosu na 2012. g. (17.5%) i 2011. g. (18%), što pokazuje da se stopa smrtnosti od prirođenih malformacija u Hrvatskoj i dalje smanjuje. Prirođene malformacije su, prema zastupljenosti, treći uzrok fetalnih, ali i ranih neonatalnih smrti (Rodin et al. 2014). Uzroci prirođenih malformacija su u 80 – 90% slučajeva genske prirode, dok lijekovi, kemikalije, hipertermija i zračenje čine <1% uzroka (Brent & Beckman 1990). Prema načelima teratologije, osjetljivost na teratogene ovisi o genomu zametka i o genomu majke, budući da predodređuju značajke metabolizma lijekova i otpornost prema mikroorganizmima. Osjetljivost na teratogene ovisi i o razvojnoj etapi za vrijeme kojeg djeluju, trajanju djelovanja i dozi koja djeluje. Ishodi poremećenog razvoja, uzrokovanog teratogenom ili teratogenima, mogu biti funkcionalni poremećaji, zaostajanje u rastu, malformacije i smrt (Sadler 2006). Ionizirajuće zračenje uništava stanice koje se brzo dijele i može izazvati bilo koju vrstu prirođene malformacije, ovisno o dozi i stadiju razvoja zametka, odnosno ploda u vrijeme izlaganja zračenju. Tako je među trudnicama koje su preživjele eksplozije atomskih bombi u Hirošimi i Nagasakiju 28% njih pobacilo, 25% je rodilo djecu koja su umrla u prvoj godini života, a 25% je rodilo djecu s teškim anomalijama središnjeg živčanog sustava (Sadler 2006).

[9] http://data.euro.who.int/hfadb/ , 23. prosinca 2014.
[10] http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/ , 1. siječnja 2015.

Ionizirajuće zračenje može izazvati i mutacije genoma te tako izazvati kasnije poremećaje u razvoju ili bolesti, a može i zapečatiti sudbinu potomstva izazove li genske promjene u spolnim stanicama. Što se tiče vjerojatnosti oštećenja ploda dijagnostičkim dozama rendgenskih zraka, ona je malena. Dozvoljena ekvivalentna doza za trudnice jest 5 mSv tijekom cijele trudnoće, a doze između 10 i 100 mSv neznatno povećavaju rizik oboljenja ploda od zloćudnih bolesti (Mardešić et al. 2003).

Najviše je genskih uzročnika prirođenih malformacija, mnogo je kemijskih spojeva u okolišu čija je teratogenost još uvijek nepoznata, posebice onih korištenih u prehrani, učinci nekih okolišnih čimbenika, npr. elektromagnetskih valova još uvijek su nedovoljno istraženi, a postoje i poznati okolišni teratogeni na koje ne možemo utjecati, kao što su uzročnici nekih zaraznih bolesti. Međutim, dužnost liječnika je dobro poznavati značajke poznatih teratogena, kao što su neki lijekovi i ionizirajuće zračenje, te svesti opasnosti istih po ljudski plod, ali i samu trudnicu, na najmanju moguću razinu.

Tablica 6.1. Neki teratogeni lijekovi i njihovi učinci. Prema: Huić & Bilušić (2002), str. 89.

lijek	**tromjesečje trudnoće**	**učinak na plod i novorođenče**
ACE inhibitori	II. i III.	oštećenje bubrega, nedostatna osifikacija lubanje
amfetamini	I, II, III.	prirođene mane srca, slabije učenje
dietilstilbestrol	I, II, III.	vaginalna adenoza i adenokarcinom, genitourinarni defekti
NSAR	III.	konstrikcija ductusa Botalli, NEC
talidomid	I.	fokomelija, malformacije unutarnjih organa
tetraciklini	I, II, III.	diskoloracija i defekti zuba, poremećaji koštanog rasta
triciklički antidepresivi	III.	sindrom sustezanja novorođenčeta
valproat	I, II, III.	malformacije neuralne cijevi
varfarin	I, II, III.	hondrodisplazija, hipoplazija nosne pregrade, malformacije SŽS, rizik od krvarenja

6.2. Teratogeni učinci ionizirajućeg zračenja

Ionizirajuće zračenje pripada fizikalnim teratogenima. Biokemijske promjene koje ono izaziva tijekom biološkog razvoja čovjeka dovode do, za nj, štetnih posljedica, što je dokaz teratogenog djelovanja. Znanstvena istraživanja, od prve polovice 20. stoljeća do danas, nedvosmisleno potvrđuju da je ionizirajuće zračenje teratogeno, ne samo za ljude, već i za druge vrste. Ono što ostaje donekle dvosmisleno, su dozimetrijske granice štetnosti za pojedine organske sustave. Prema dosadašnjim istraživanjima, posljedice izlaganja trudnice ionizirajućem zračenju, a koje se tiču biološkog razvitka i zdravlja ploda, mogu biti: spontani pobačaj, prirođene malformacije, poremećaji funkcija središnjeg živčanog sustava, zastoj u rastu te rak (Brent 1980). Prag doze ionizirajućeg zračenja za prve četiri skupine neželjenih učinaka postoji pa će stope navedenih promjena u izloženih rasti tek kada doza prijeđe određeni prag. Dakle, postoji granica do koje se ne javljaju nikakve štetne posljedice, NOAEL (eng. No Adverse Effect Level). Prema tome, ti su učinci deterministički i predvidivi. S druge strane, prag doze koja izaziva rak ne postoji. Što se toga tiče, učinci ionizirajućeg zračenja su stohastički, nepredvidivi te se ne može odrediti najniži, odnosno najviši prag doze. Vrsta i opseg poremećaja izazvanog determinističkim učincima ionizirajućeg zračenja ovise o dozi i razvojnoj etapi, odnosno tromjesečju trudnoće (Groen et al. 2012). Isti autori navode da doza koju plod primi tijekom trudnoće zbog zračenja iz prirodnih izvora iznosi približno 1 mSv.

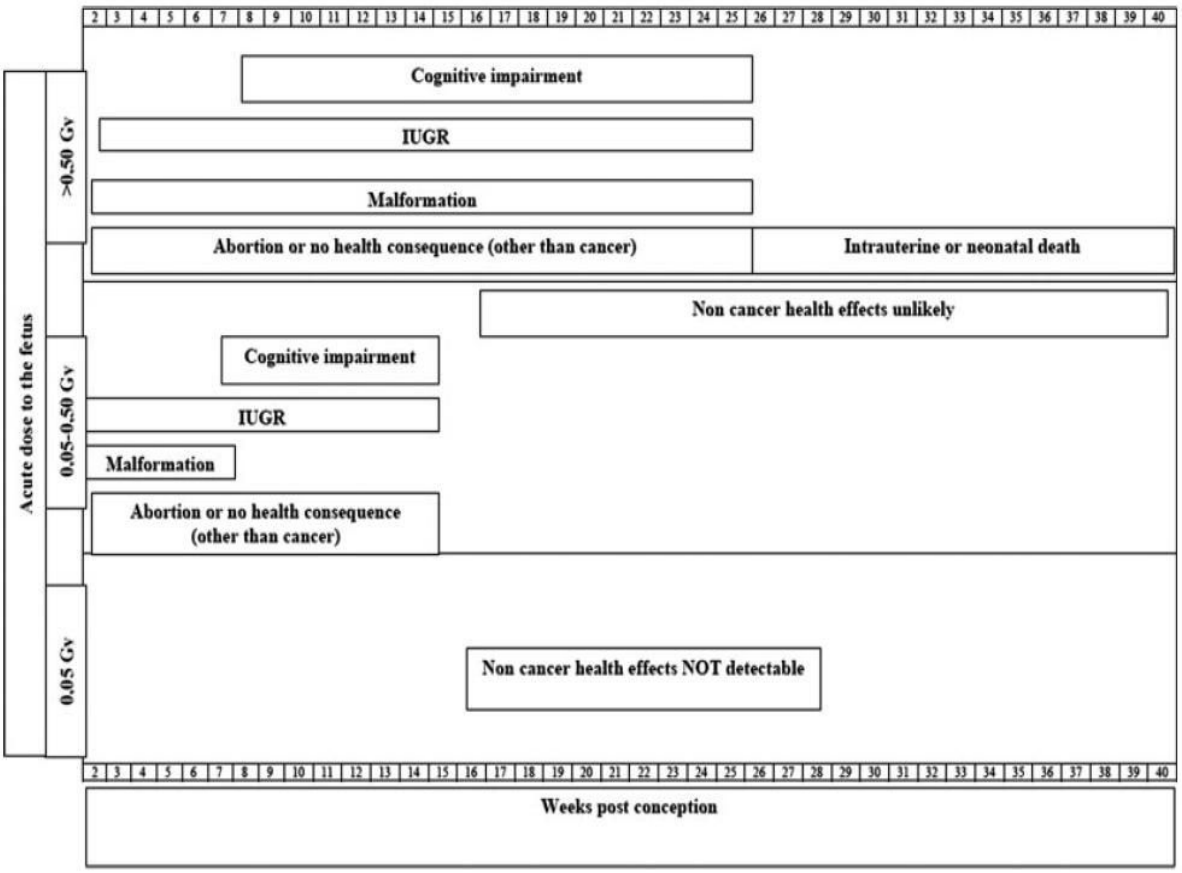
Tablica 6.2. Izloženost ploda zračenju prilikom određenih radioloških pretraga trudnica. Prema: Mardešić et al. (2003), str. 110; Groen et al. (2012), str. 458.

radiološka pretraga trudnice	**ekvivalenta doza koju primi plod**
RTG grudnog koša	0.01 mSv
CT pulmonalna angiografija	0.06 – 0.96 mSv
RTG slabinske kralježnice	6 mSv
RTG trbuha	1 – 4.2 mSv
CT zdjelice	20 – 79 mSv
RTG kukova	1.2 mSv
CT gornjeg dijela probavne cijevi	1.7 mSv
mamografija	0.07 – 0.2 mSv
kolangiografija	0.8 mSv
intravenska urografija	5.9 mSv

Prilažem tablicu ovisnosti učinaka zračenja o dozi prema podacima iz hrvatskog udžbenika pedijatrije te sliku 6.1. kao sažet prikaz mogućih učinaka ionizirajućeg zračenja u određenim etapama razvoja na ljudski zametak, odnosno plod. Za deterministične učinke ionizirajućeg zračenja dogovorena je granična doza za vrijeme cijele trudnoće od 50 mSv (Brent RL 1999; ACOG 2004).

Tablica 6.3. Učinci ionizirajućeg zračenja na ljudski plod, ovisno o rasponu doza. Prema: Mardešić et al. (2003), str. 110.

ekvivalentna doza zračenja	**učinak na ljudski plod**
3000 mSv	smrt ploda
1000 mSv	mikrocefalija, duševna zaostalost, mikroftalmija
>100 mSv	značajan rizik za malformacije; razmotriti prekid trudnoće
10 – 100 mSv	neznatno raste rizik oboljenja od zloćudne bolesti



Slika 6.1. Mogući štetni učinci na ljudski plod zbog ozračivanja trudnica ovisno o dozi ionizirajućeg zračenja i etapi razvoja. Prema: De Santis et al. (2007), str. 179, a prema podacima s http://www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp

6. 3. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na stope spontanih pobačaja i mrtvorođenja

Broj mrtvorođenja prati se unutar stope perinatalne smrtnosti, dok je stopu spontanih pobačaja vrlo teško statistički bilježiti, što zbog neprijavljivanja trudnoće uopće, što zbog toga što veliki broj trudnoća (43% prema: Sadler 2006) završi spontanim pobačajem unutar prva dva tjedna pa se ni ne prepoznaju budući da menstruacija očekivano nastupi. Granična doza (NOAEL) koja uzrokuje smrt zametaka štakora najniža je u preimplantacijskom razdoblju, od 0. do 8. dana nakon začeća, i iznosi 150 – 200 mGy. Za ljudske zametke, to bi razdoblje odgovaralo vremenu od 0. do 16. dana nakon začeća, a National Council for Radiation Protection, kao i American College of Obstetricians and Gynecologists odredilo je NOAEL dozu za ljudski zametak, odnosno plod od 50 mGy. Kako trudnoća napreduje, NOAEL raste te se rizik za pobačaj zbog ionizirajućeg zračenja smanjuje (Brent 2009). Prema načelu fenomena 'sve ili ništa', posljedica izlaganja trudnice embriotoksičnoj dozi ionizirajućeg zračenja, dakle onoj iznad NOAEL, za vrijeme preimplantacijskog razdoblja bit će smrt zametka. Zahvaljujući fenomenu 'sve ili ništa', čak i ako određena doza zračenja izazove smrt dijela stanica zametka, ostale će stanice zbog svoje omnipotentnosti u potpunosti nadomjestiti uništene stanice i zametak će nastaviti s razvojem kao da nije ni bio ozračen. Dakle, ako trudnica primi dozu do 50 mSv unutar prva dva tjedna trudnoće, šanse da će doći do bilo kojeg od neželjenih ishoda trudnoće, pa tako i spontanog pobačaja, zbog izloženosti ionizirajućem zračenju, su zapravo nikakve. Istraživanje austrijskih autora, provedeno nakon Černobilske nesreće, pratilo je ishode preko 66 000 trudnoća te nisu uočene statistički značajne razlike u stopama prirođenih anomalija i gubitaka trudnoće (Haeusler et al. 1992). Autori opsežnog istraživanja u Finskoj zaključili su kako, iako je stanovništvo bilo dugoročno izloženo vrlo malim dozama zračenja zbog Černobilske nesreće, nije došlo do povećanja stopa prirođenih anomalija niti perinatalne smrtnosti, niti je broj namjernih pobačaja porastao u odnosu na prijašnje godine (Harjulehto et al. 1989). Opsežno istraživanje nakon nesreće u Fukushimi pokazalo je da stope mrtvorođenja i prijevremenih poroda nisu značajno odstupale od prosjeka prijašnjih godina (Fujimori et al. 2014). Ipak, na širem području bjeloruskog grada Gomela, tek oko 120 km udaljenog od Černobila, nakon Černobilske nesreće zabilježen je porast stope mrtvorođenja za 6%. Grad Gomel i njegovo šire područje dio su Bjelorusije najteže pogođeni zračenjem (Petrova et al. 1997). Nažalost, rad ne spominje moguće ekvivalentne doze kojima je stanovništvo bilo izloženo. Teško je tumačiti sljedeće činjenice iz istog rada: na širem području bjeloruskog grada Vitebska, najmanje pogođenog zračenjem, uočen je porast stope rane novorođenačke smrtnosti u godinama nakon nesreće za 16%, dok

se ista smanjila na područjima puno teže pogođenima, onima gradova Gomela i Mogileva, za 4 odnosno 9%. Prilažem tablicu iz dotičnog rada. U zaključku autori učinku ionizirajućeg zračenja pripisuju veću stopu perinatalne smrtnosti u Gomelu, ali ne i one u Vitebsku i Mogilevu. Ističu kako je potreban oprez prilikom tumačenja rezultata, budući da nije istraživan utjecaj drugih okolišnih čimbenika, poput utjecaja pesticida, duhanskog dima, industrijskog zagađenja i ostalih. Prateći ishod trudnoća trudnica koje su preživjele eksplozije atomskih bombi nad Hiroshimom i Nagasakijem također je zabilježen značajni porast stope perinatalne smrtnosti (Yamazaki & Schull 1990). Čak je zabilježena veća stopa mrtvorođenih među trudnicama koje su bile na udaljenosti manjoj od 2 km od epicentra eksplozije u Nagasakiju (10.2%) u odnosu na trudnice koje su bile više udaljene (2.7%) od epicentra (Yamazaki et al. 1954). Ipak, ponovo se postavlja pitanje utjecaja distresa prouzrokovanog samim proživljavanjem katastrofe takvih razmjera na promjene u perinatalnom zdravlju.

Table 5. Mortality and morbidity rates per 1,000 live births in Belarus before and after the Chernobyl accident

	Fetal death rate			Percent low birth wieght		
	1982-1985	1987-1990	% change	1982-1985	1987-1990	% change
Gomel	6.7	7.1	+6%	3.9	4.0	+3%
Mogilev	7.0	6.2	-11%	3.6	4.2	+17%
Brest	8.1	7.0	-14%	4.0	3.9	-2%
Vitebsk	6.6	6.6	0%	4.0	4.2	+5%
	Neonatal death rate			**Post-neonatal death rate**		
	1982-1985	1987-1990	% change	1982-1985	1987-1990	% change
Gomel	7.5	7.2	-4%	10.1	5.7	-44%
Mogilev	6.7	6.1	-9%	8.2	5.2	-37%
Brest	7.2	6.5	-10%	8.0	5.5	-31%
Vitebsk	6.2	7.2	+16%	8.6	5.7	-34%

Slika 6.2. Prikaz podataka o pobolu i pomoru novorođenčadi rođene u Bjelorusiji unutar devetogodišnjeg razdoblja oko Černobilske nesreće. Prema: Petrova et al. (1997), str. 146.

I dok je rizik od gubitka trudnoće zbog medicinski indicirane radiološke obrade gotovo zanemariv, rizik za porast broja namjernih pobačaja uslijed nuklearne katastrofe, puno je veći. Zbog straha i neznanja trudnica i njihovih najbližih, potpirenih panikom koju stvaraju mediji te, u konačnici presudnog, neznanja i nerazboritosti liječnika, potpuno neopravdano raste broj trudnica koje se odlučuju za elektivni pobačaj. Takvu tragediju doživjela je Grčka nakon Černobilske nesreće, iako su doze dodatnog zračenja bile daleko ispod graničnih za izazivanje bilo kakvih neželjenih posljedica (Trichopoulos et al. 1987).

6. 4. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na učestalost prirođenih malformacija

Prirođene malformacije, iako su najčešće uvjetovane nepravilnostima jednog (15 – 20%) ili više gena (65%), mogu biti i posljedica determinističkih učinaka ionizirajućeg zračenja (Brent & Beckman 1990). American College of Obstetricians and Gynecologists donijelo je odluku da se, vezano za prirođene malformacije, prag dozvoljene doze spusti na 50 mSv (Donnelly et al. 2011; Brent RL 1999), iako je granična doza koja uzrokuje prirođene malformacije u kliničkoj praksi zapravo između 100 i 200 mSv (De Santis et al. 2007). Na temelju istraživanja na životinjama, ustanovljeno je kako je NOAEL za prirođene anomalije veća u kasnijim fazama trudnoće (Brent 1980). Velika učestalost prirođenih malformacija (34%), pogotovo mikrocefalija i smanjen opseg glave, zamijećena je u djece 74 majke koje su zbog raka maternice bile izložene radioterapiji tijekom trudnoće (Goldstein & Murphy 1929). Prirođene malformacije oka i strukturni poremećaji središnjeg živčanog sustava najčešće su prirođene malformacije uzrokovane ionizirajućim zračenjem (Dekaban 1968; Goldstein & Murphy 1929). Tako je u sjevernom dijelu pokrajine Rivne u Ukrajini, oko 250 km zapadno od Černobila, uočena značajno veća stopa malformacija neuralne cijevi te mikrocefalije i mikroftalmije u odnosu na južni dio iste pokrajine i u odnosu na stope u Europi za vrijeme razdoblja praćenja, što se smatra posljedicom nuklearne nesreće u Černobilu (Wertelecki 2010). Već spomenuto istraživanje bjeloruskih autorica utvrdilo je snažnu povezanost između zračenja uzrokovanog Černobilskom nesrećom i učestalosti prirođenih anomalija, s obzirom na to da se ona nakon nesreće gotovo udvostručila na zračenjem najteže pogođenom širem području grada Gomela (Petrova et al. 1997). Tri godine nakon nuklearne nesreće u Fukushimi iz 2011. g, velika skupina autora objavila je rezultate temeljitog istraživanja čiji je cilj bio utvrditi povezanost te nesreće s neželjenim ishodima trudnoća. Efektivne doze koje je primilo stanovništvo nakon godine dana procjenjuju se na 0.1 – 1, 1 – 10 i 10 – 20 mSv, ovisno o udaljenosti od nuklearne elektrane.[11] Prema rezultatima 8602 upitnika, nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prirođenih malformacija među pokrajinama (p = 0.275), kao što nije bilo ni značajnog odstupanja ukupne stope istih u pojedinim pokrajinama ili u Fukushima Prefekturi kao cjelini (2.72%) u odnosu na japanske prosjeke. Iako je stopa prirođenih malformacija u pokrajini Kennan bila statistički značajno veća od prosjeka, istraživači taj rezultat objašnjavaju manjim brojem novorođenčadi, koji je zapravo prividno povećao stopu prirođenih malformacija (Fujimori et al. 2014).

[11] http://www.nature.com/news/fukushima-s-doses-tallied-1.10686 , 2. siječnja 2015.

6.5. Povezanost usporenog rasta ploda i male porođajne mase s ionizirajućim zračenjem

Rast ploda je do 16. tjedna trudnoće uvjetovan staničnom hiperplazijom, od 16. do 32. tjedna hiperplazijom i hipertrofijom, a nakon 32. tjedna trudnoće hipertrofijom stanica. Rast ploda ovisi o prisutnosti dovoljnih količina hranjivih tvari u majčinom krvotoku, funkciji posteljice i o potencijalu za rast zapisanom u vlastitom genomu. Novorođenče sa zastojem u rastu je ono koje u odnosu na gestacijsku dob ima malu masu. Novorođenče je male porođajne mase ako je lakše od 2500 grama. Dijagnoza usporenog rasta ploda može se postaviti i za vrijeme trudnoće, na temelju ultrazvučnih nalaza. Neki od rizičnih čimbenika za zastoj u rastu su oskudna i loša prehrana trudnice, poremećaji hranjenja, socijalna deprivacija, preeklampsija, infekcije, uzimanje nekih lijekova i izloženost drugim teratogenima, kao što su kokain, alkohol i ionizirajuće zračenje (Cunningham et al. 2014; Brent 2009). Veliko istraživanje provedeno nakon nesreće u Fukushimi nije pokazalo značajne promjene u stopama mrtvorođenja, prijevremenih poroda i prirođenih anomalija u odnosu na prijašnje godine, štoviše, bile su očekivane. Ipak, istraživači su utvrdili statistički značajno povećanje stope rađanja djece male porođajne mase ($p < 0.01$) u pokrajini Iwaki Fukushima Prefekture. U istoj pokrajini je i prosječna porođajna masa također bila manja (Fujimori et al. 2014). Autori nisu bili skloni brzopleto proglasiti uočeno posljedicom izloženosti ionizirajućem zračenju zbog nesreće, već su naglasili potrebu za dodatnim istraživanjem mogućih uzroka. Naglasili su kako katastrofe, same po sebi, nerijetko loše utječu na perinatalno zdravlje. Podsjećaju kako je razoran potres u Sečuanu 2008. proglašen uzrokom mnogih nepovoljnih ishoda trudnoća, uključujući rađanja djece male porođajne mase i prijevremenih poroda (Tan et al. 2009), a onaj na Taiwanu 1999. uzrokom velike stope rađanja djece male porođajne mase i obolijevanja majki od psihijatrijskih bolesti (Chang et al. 2002). Na slici 6.2, koja prikazuje tablicu iz rada Petrova et al. 1997, vidi se da je udio novorođenčadi male porođajne mase u Mogilevu značajno porastao, za čak 17%. Nažalost, autori takav podatak nisu detaljnije komentirali, niti su ustanovili o kojem rasponu ekvivalentnih doza je stanovništvo bilo izloženo. Stoga takav podatak također treba tumačiti s oprezom, kao i one o promjenama stopa perinatalnih smrtnosti. Prospektivno istraživanje provedeno na djeci majki koje su tijekom trudnoće bile izložene zračenju uzrokovanom eksplozijom atomskih bombi nad Hiroshimom i Nagasakijem pokazalo je da su ona djeca, koja su bila izložena dozi većoj od 1 Sv, tijekom adolescencije konstantno imala 3 – 4% manju visinu od očekivane, čak i u dobi od 18 godina (Otake et al. 1993). Čini se da je granična doza koja uzrokuje usporeni rast ploda veća od one koja uzrokuje prirođene anomalije, a iznosi 250 – 400 mSv (Brent 2009).

6. 6. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na duševni razvoj djece

Mozak čovjeka je iznimno složen organ, s obzirom na njegov razvoj i ulogu u ljudskom organizmu. Tokom njegova razvoja izmjenjuju se mnogi složeni procesi, od umnažanja i putovanja stanica do njihova sazrijevanja, uspostavljanja međustaničnih veza i umiranja, a svi su vremenski i prostorno strogo povezani, odnosno uvjetovani. Bilo kakvo remećenje ovih procesa može uzrokovati strukturni ili funkcionalni poremećaj (Mettler et al. 1990). Istraživanja provedena na pojedincima koji su za vrijeme intrauterinog razvoja bili izloženi ionizirajućem zračenju u Hiroshimi i Nagasakiju pokazuju da ono vrlo nepovoljno utječe na razvoj ljudskog mozga, pogotovo u vrijeme kritično za razvoj neokorteksa. Prema istraživanjima, najkritičnije razdoblje tijekom razvoja mozga, razdoblje u kojem je ljudski mozak najosjetljiviji na štetne učinke zračenja, traje 8. – 25. tjedna po začeću, odnosno 10. – 27. gestacijskog tjedna. Kvantitativne ili kvalitativne promjene bjelančevine N-CAM, iznimno važne u složenom procesu premještanja živčanih stanica za vrijeme razvoja neokorteksa, koje uzrokuje ionizirajuće zračenje su, čini se, u pozadini patofiziologije oštećenja dijelova središnjeg živčanog sustava ionizirajućim zračenjem (Fushiki et al. 1993). Gestacijska dob najvažniji je čimbenik koji određuje kvalitativne i kvantitativne značajke oštećenja u ploda uzrokovanih ionizirajućim zračenjem (Otake et al. 1989; Ikenoue et al. 1993; Fattibene et al. 1999). U vremenu 8. – 15. tjedna nakon začeća dolazi do eksplozivne proliferacije neuroblasta i njihovog premještanja iz periventrikularnih zona prema kori mozga. Ovi procesi nastavljaju se i u razdoblju 16. – 25. tjedna nakon začeća u manjem opsegu, a prevladavaju procesi intenzivne sinaptogeneze (Schull 1997). Poznato je da velike doze, npr. doza od 1 Gy, za vrijeme rane organogeneze uzrokuje velike prirođene malformacije u ozračenih sisavaca. Tako 41% zametaka štakora razvije malformaciju mozga, a čak 90% malformaciju oka ako budu ozračeni 9. dana nakon oplodnje (Brent 1960). Čini se kako izlaganje ionizirajućem zračenju u razdoblju 8. – 15. tjedna nakon začeća uništava neuroblaste, koji se ne mogu nadomjestiti, i tako uzrokuje duševnu zaostalost (Brent 2009). Izlaganje bređih štakorica u vremenu 17. – 20. dana nakon oplodnje dozi ionizirajućeg zračenja od 1.5 Gy kod potomstva uzrokuje tešku hipoplaziju korteksa velikog mozga, čemu je pandan mikrocefalija kod čovjeka (Hicks & D'Amato 1966). Prema istome istraživanju, štakori koji su 9. dana intaruterinog razvoja bili izloženi dozama zračenja 0.1 – 0.6 Gy nisu pokazivali nikakve znakove zastoja u rastu ili neurobihevioralnih poremećaja u dobi spolne zrelosti. Pandan ovim rezultatima jesu rezultati dobiveni promatranjem i testiranjem male skupine pojedinaca koji su, u vrijeme eksplozija atomskih bombi nad Hiroshimom i

Nagasakijem, bili u ranoj etapi intrauterinog razvoja, kada su zameci relativno neosjetljivi na teratogene. Rezultati nisu pokazali povećanu stopu duševne zaostalosti niti mikrocefalije (Otake & Schull 1984). Rezultati istraživanja provedenog u Japanu, koje je uključivalo 929 djece rođene između 6. kolovoza 1945. i 31. svibnja 1946. od majki izloženih ionizirajućem zračenju uslijed eksplozije atomske bombe nad Hiroshimom govore u prilog postojanja vremenskog okvira najveće osjetljivosti neokorteksa ploda na ionizirajuće zračenje, koji traje 10. – 17. gestacijskog tjedna (Ikenoue et al. 1993). Ispitanici su bili podijeljeni u 4 skupine, ovisno o tome koliko je vremena prošlo od začeća u trenutku ozračenja majki; 0. – 7, 8. – 15, 16. – 25. i od 26. tjedna nakon začeća nadalje. U obzir su uzeti i rasponi doza, ovisno o udaljenosti od epicentra eksplozije. Od sveukupno 929 djece, 14 je postavljena dijagnoza duševne zaostalosti. Od njih 14, 9 (64%) je bilo izloženo ionizirajućem zračenju u razdoblju 8. – 15, a 4 (29%) u razdoblju 16. – 25. tjedna nakon začeća. Najveću stopu imaju pojedinci izloženi dozama od 1 Gy naviše. Prilažem tablicu iz dotičnog istraživanja, iz koje je jasno vidljivo kako stopa duševne zaostalosti raste proporcionalno s dozom izloženosti, ali i da je osjetljivost na zračenje manja tijekom 16. – 25. nego tijekom 8. – 15. tjedna nakon začeća.

Table 1. Children whose mothers were exposed during pregnancy to irradiation from the atomic bomb of Hiroshima and who have school records available.[a]

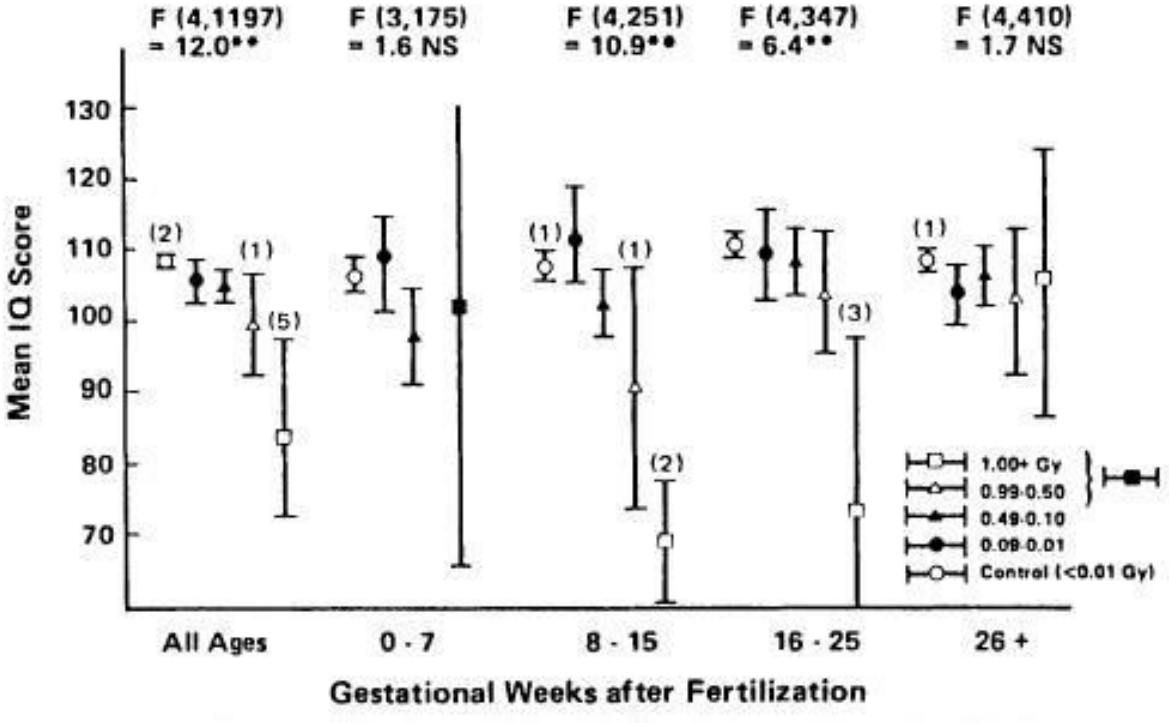
Dose category, Gy	Mean dose, Gy	Gestational age at exposure, weeks after fertilization				
		All	0–7	8–15	16–25	26+
Control	0	634 (2)	77	142	182(1)	233(1)
0.01–0.09	0.04	153 (1)	17	36	44(1)	56
0.10–0.49	0.22	101 (2)	12	33(2)	26	30
0.50–0.99	0.64	27 (3)	2	10(3)	12	3
1.00–1.99	1.16	13 (6)	0	5(4)	5(2)	3
2.00+	2.41	1	1	0	0	0
Total	–	929(14)	109	226(9)	269(4)	325(1)

[a]Doses are intrauterine doses absorbed according to DS86 dosimetry. Numbers of severely retarded cases are shown in parentheses.

Slika 6.3. Prikaz tablice s podacima o 929 djece koja su intrauterino bila izložena djelovanju ionizirajućeg zračenja uslijed eksplozije atomske bombe nad Hiroshimom, a čiji su školski zapisi bili dostupni istraživačima. Prema: Ikenoue et al. (1993), str. 54.

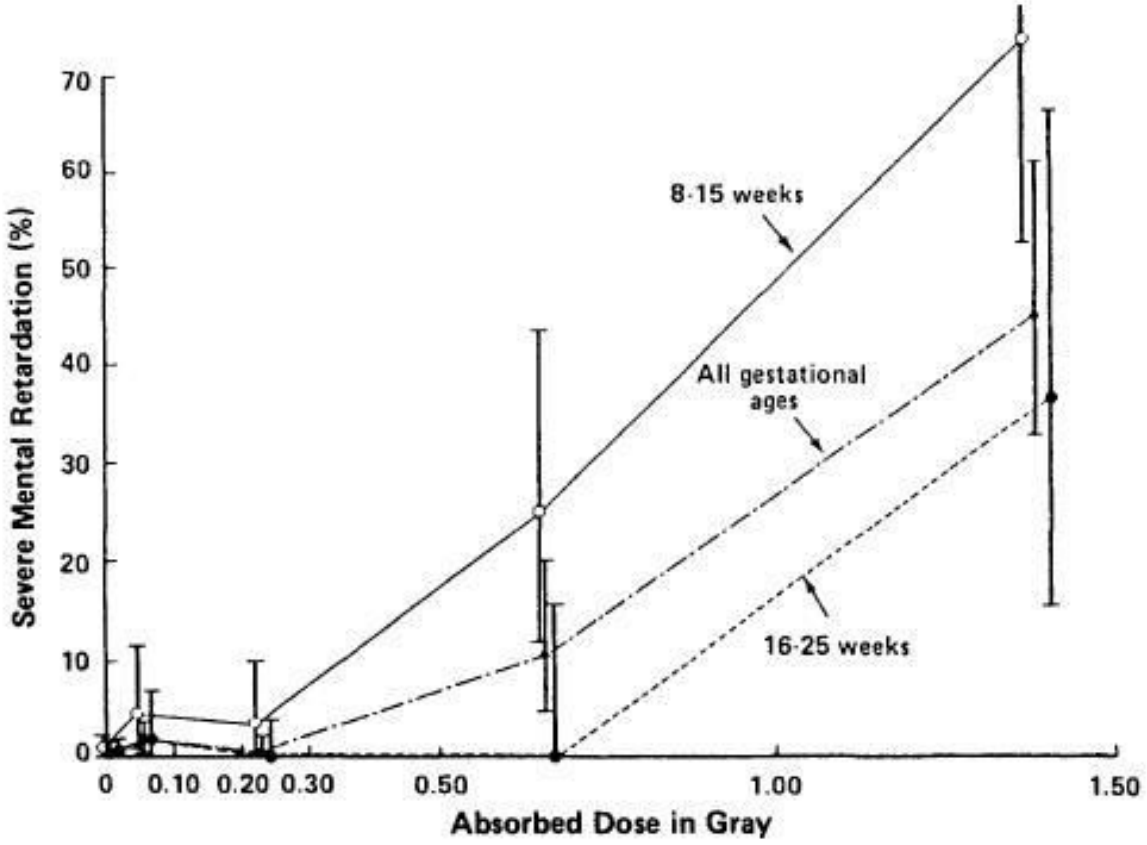
Isprva se, prema rezultatima istraživanja iz 80-ih godina i ranije, činilo kako ne postoji granična doza za izazivanje duševne zaostalosti u ploda, već se duševna zaostalost javlja kao stohastički fenomen i može se pojaviti kasnije u djetinjstvu kao posljedica ozračivanja majke bilo kojom dozom ionizirajućeg zračenja za vrijeme trudnoće. Ipak, pred kraj 20. stoljeća, na temelju ponovnih analiza podataka iz prijašnjih istraživanja i tumačenja dobivenih rezultata te na temelju mnogih istraživanja provedenih na životinjama, hipoteza o duševnoj zaostalosti kao stohastičkom fenomenu ionizirajućeg zračenja odbačena je jer su vodeći autoriteti

zaključili kako granična doza ipak postoji i da je reda veličine 200 mGy (Schull & Otake 1999; Brent 2009). Zabrinjava činjenica da je prosječna vrijednost IQ-a značajno manja u djece koja su unutar razdoblja najveće osjetljivosti neokorteksa, dakle 8. – 25. tjedna nakon začeća, bili izloženi dozama od 100 mGy i više, u odnosu na djecu koja su istom rasponu doza bila izložena izvan razdoblja najveće osjetljivosti, ili su unutar tog razdoblja bila izložena dozama manjim od 100 mGy. Posljedice toga očitovale su se u ponašanju i školskim rezultatima dotične djece. Rizik za oboljenje od teške duševne zaostalosti najveći je za djecu koja su navedenim dozama bila izložena 8. – 15. tjedna nakon začeća, a procjenjuje se da IQ linearno pada za 25 – 30 bodova za svaki apsorbirani Gray (Otake et al. 1989). U dotičnom radu autori navode i da je stopa konvulzija značajno veća u pojedinaca izloženih dozama zračenja od 100 mGy i više u razdoblju najveće osjetljivosti na ionizirajuće zračenje. U jednom istraživanju se čak pokazalo da duševno zaostala djeca, intrauterino izložena ionizirajućem zračenju zbog eksplozija atomskih bombi u Japanu, imaju značajno slabiji stisak i značajno sporije ponavljaju određene pokrete (Yoshimaru et al. 1995).



Slika 6.4. Prikaz srednjih vrijednosti IQ-a i njihovih raspona u četiri skupine djece, ovisno o razdoblju tijekom kojeg je došlo do izlaganja ionizirajućem zračenju i ovisno o apsorbiranim dozama. Prema: Otake et al. (1989), str. 314.

Konačno, na temelju iznesenih podataka zaključujem kako duševna zaostalost pripada skupini deterministčkih fenomena koji nastaju kao posljedica izlaganja nerođene djece ionizirajućem zračenju, a najozbiljnija je i najčešća tijekom izlaganja u razdoblju od 8. do 25. tjedna nakon začeća. Dogovorom je utvrđen prag doze od 100 mGy 8. – 15. tjedna, a od 500 mGy 16. – 25. tjedna poslije začeća (Groen et al. 2012).



Slika 6.5. Prikaz linearne povezanosti udjela duševno zaostale djece, koja su bila izložena ionizirajućem zračenju u razdoblju 8. – 25. tjedna nakon začeća, i veličine apsorbirane doze. Prema: Otake et al. (1989), str. 313.

6. 7. Utjecaj ionizirajućeg zračenja na stope oboljenja djece od zloćudnih bolesti

Na ovu temu provedeno je mnogo znanstvenih istraživanja, koja se razlikuju po metodologiji, rezultatima i zaključcima. Autoriteti čiji je predmet interesa kancerogeni učinak ionizirajućeg zračenja na zametak ili plod čovjeka još uvijek nisu ponudili konačan odgovor na ključno pitanje: s obzirom na činjenicu da se novotvorine javljaju nakon dugog latentnog razdoblja, jesu li genske promjene uzrokovane akutnim izlaganjem zračenju bitne i prema tome ključne za nastanak zloćudne bolesti, ili su one zapravo diskretne, ali dovoljno značajne za povećanje sklonosti daljnjim promjenama i za povećanje osjetljivosti na kancerogene čimbenike, s kojima se čovjek susreće u svom životu (Streffer et al. 2003).

Godine 1958. objavljeno je veliko retrospektivno epidemiološko istraživanje, koje je, do danas, prema Elsevierovoj bazi podataka Scopus (www.scopus.com), citirano više od 220 puta, a obuhvatilo je preko 1200 djece oboljele od zloćudnih bolesti, starosti do 10 godina, i isto toliko kontrolnih ispitanika. Ispitanici za kontrolnu skupinu vrlo su pažljivo birani; prema sličnosti u dobi, spolu i mjestu prebivališta. Na temelju sjećanja majki djece iz obje skupine prikupljeni su podaci, a možemo ih podijeliti na one koji se tiču djece i one koji se tiču majki. Podaci govore o bolestima djece i broju radioloških pretraga, lijekovima koje su uzimali, prehrani, majčinim bolestima i broju radioloških pretraga te o slučajevima oboljenja od raka u obitelji. Istraživanje je polučilo mnogo rezultata, ali ih je zbog određenih metodoloških mana i samim autorima bilo teško tumačiti. Izdvojit ću nekoliko rezultata i primjedaba. Nakon obrade podataka, brojke su pokazale da su majke djece umrle zbog raka gotovo dva puta više (1.91) tijekom trudnoće bile podvrgnute rendgenskom slikanju trbuha nego majke djece iz kontrolne skupine te ih je sveukupno 48% više bilo podvrgnuto nekoj konvencionalnoj radiološkoj pretrazi (Stewart et al. 1958). Ipak, čak ni ovako značajni rezultati nisu se mogli isključivo jednoznačno tumačiti, a u ovom velikom istraživanju bilo je puno dvojbenih rezultata. Autori su na kraju zaključili kako povećanu stopu oboljenja djece od zloćudnih bolesti ne mogu pripisati intrauterinom djelovanju ionizirajućeg zračenja i da, upravo zbog povećanja te stope, treba koristiti najniže doze pri dijagnostičkim pretragama i u liječenju. Zanimljivo je da su autori u zaključku potvrdili uzročno-posljedičnu povezanost veće životne dobi majke s većim rizikom djeteta za oboljenje od leukemije (Stewart et al. 1958). Nedugo nakon ovoga, u znanstvenom časopisu British Medical Journal objavljen je još jedan znanstveni rad na temu povezanosti dijagnostičke radiološke obrade trudnica i oboljenja njihove djece od zloćudnih bolesti. Autori ovog rada koristili su drugačiju metodologiju nego Stewart i suradnici; umjesto upitnicima, za prikupljanje epidemioloških podataka koristili su

službenu bolničku dokumentaciju i tako obuhvatili sve žene koje su, za vrijeme trudnoće, od 1945. do 1956. bile izložene rendgenskom snimanju zdjelice ili trbuha. Istraživači su u istraživanju pratili djecu dobi do 14 godina, a od gotovo 40 000 djece, tek 9 ih je umrlo zbog leukemije, dok su istraživači, prema izračunu, očekivali broj od 10.5. U zaključku autori navode kako, na temelju njihovih rezultata, ne postoji dokaz prema kojem ionizirajuće zračenje uzrokuje rak u djece izložene in utero, ili da je, u slučaju da griješe, pripisivi rizik za oboljenje od zloćudne bolesti manji od polovice općenitog, nepromjenjivog rizika kojem je izloženo svako dijete mlađe od 15 godina (Court Brown et al. 1960). Iznenađujuće, tijekom pedesetih i šezdesetih godina prošlog stoljeća ova je tema bila puno zanimljivija i istraživanija nego danas. Prilažem prikaz tablice u kojoj su sažeti rezultati nekih od tih istraživanja.

TABLE 6. RELATIVE LEUKEMIA RISK IN RETROSPECTIVE STUDIES OF CHILDREN DYING OF LEUKEMIA AFTER DIAGNOSTIC IRRADIATION IN UTERO

Reference	*Age (years) of leukemics at death*	*Years of death for leukemics*	*Percentage of mothers receiving abdominal irradiation during pregnancy*		*Relative risk, 95% limits in brackets*
			Leukemics	*Controls*	
Stewart[6]	<10	1953-55	96/780 (12.3%)	117/1,638 (7.1%)	1.8 (2.4-1.4)
Ford, *et al.*[7]	<10	1951-55	20/70 (28.6%)	48/247 (19.4%)	1.7 (2.9-0.8)
Kaplan[8]	?	1955-56	37/150 (24.7%)	24/150 (16.0%)	1.7 (3.7-1.0)
Kaplan[8]	?	1955-56	34/125 (27.2%)	27/125 (21.6%)	1.4 (2.5-0.7)
Polhemus and Koch[9]	?	1950-57	72/251 (28.7%)	58/251 (23.1%)	1.3 (2.0-0.9)
Kjeldsberg[10]	?	1946-56	5/55 (9.1%)	8/55 (14.5%)	0.6 (2.0-0.2)
Murray, *et al.*[11]	<20	1940-57	3/65 (4.6%)	3/65 (4.6%)	1.0 (12.0-0.6)
Murray, *et al.*[11]	<20	1940-57	3/65 (4.6%)	7/93 (7.5%)	0.6 (2.4-0.1)
Murray, *et al.*[11]	<20	1940-57	3/65 (4.6%)	2/82 (2.4%)	1.9 (40.0-1.1)

Source: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.[3]

Slika 6.6. Prikaz sažetog tabličnog prikaza izračunatih relativnih rizika iz nekih retrospektivnih istraživanja čiji je cilj bio utvrditi povezanost između izloženosti ionizirajućem zračenju in utero i stope oboljenja izložene djece od leukemije. Prema: Lilienfeld (1966), str. 151.

Epidemiološka istraživanja, provedena kasnije tijekom 20. stoljeća, potvrđuju sumnju prema kojoj izloženost ionizirajućem zračenju za vrijeme intrauterinog razvoja povećava rizik oboljenja od leukemije i novotvorina čvrstih tkiva (Knox et al. 1987; Stewart & Kneale 1970). Citirat ću Lilienfelda: "S obzirom na različitost između kontrolnih skupina u pojedinim istraživanjima i različitost u uzorkovanju, rezultati izvanredno dosljedno ukazuju na višak slučajeva leukemije u djece čije su majke za vrijeme trudnoće bile izložene ionizirajućem zračenju" (Lilienfeld 1966). Ipak, u djece crne rase to nije slučaj (Diamond et al. 1973). Čini se kako znanstvenici zapravo ne sumnjaju u povezanost ionizirajućeg zračenja s većim rizikom oboljenja od zloćudnih bolesti, već sumnjaju u značajnost tog čimbenika u etiologiji zloćudnih bolesti. Možda vodeću ulogu u etiologiji zloćudnih bolesti ima gensko nasljeđe ili neki drugi okolišni čimbenik, poput nekih virusa, dok ionizirajuće zračenje ima sporednu ulogu (Brent 2009). Naime, majke uključene u veliko OSCC istraživanje imale su veću stopu gubitaka trudnoće prije provođenja pelvimetrije, i njihova su djece imala veće stope oboljenja od zaraznih bolesti gornjeg dišnog sustava prije nego što su oboljela od leukemije (Stewart & Kneale 1970). Autori jednog novijeg istraživanja, analizirajući stope oboljenja Japanaca koji su intrauterino ili u djetinjstvu bili izloženi djelovanju ionizirajućeg zračenja uslijed eksplozija bombi nad Hiroshimom i Nagasakijem od zloćudnih bolesti čvrstih tkiva, zaključili su da je, unatoč povećanom riziku među odraslima, rizik za one izložene in utero značajno manji nego što su dosadašnja istraživanja pokazala, odnosno značajno manji od pretpostavljenih 6% po Sievertu do dobi od 15 godina, i da je vjerojatno manji od rizika kojeg imaju oni koji su ionizirajućem zračenju bili izloženi u ranom djetinjstvu (Preston et al. 2008). Autori su oprezni pri tumačenju rezultata, budući da su svjesni malog broja ispitanika koji su intrauterino bili izloženi dozama većim od 100 mSv i da je najstariji ispitanik iz in utero skupine imao tek 55 godina. Ipak, ne skrivaju činjenicu da rezultati upućuju na graničnu dozu od 200 mSv, iznad koje značajno raste rizik za oboljenje od zloćudne bolesti čvrstog tkiva, odnosno značajno raste broj slučajeva raka (Preston et al. 2008). Tablica 6.4. pokazuje brojčane podatke iz dotičnog istraživanja. Ispitanici su bili podijeljeni u skupine prema dozi kojoj su bili izloženi, a uzorci su, osim u zadnje dvije skupine (0.5 – 1 Sv i >1 Sv), za ovakvu vrstu istraživanja, prilično zadovoljavajuće i statistički nezanemarive veličine. Ono što je statistički najzanimljivije u toj tablici jest udio oboljelih od raka čvrstog tkiva u svakoj pojedinoj skupini. U prve tri skupine, koje su imale i najveće uzorke (1547, 435 i 158 ispitanika), dakle skupine izloženih dozama <5 mSv, 5 – 100 mSv i 100 – 200 mSv, udio oboljelih prilično je ustaljen i kreće se od 3.49% do 3.79%. Već u sljedećoj skupini ispitanika, onoj čija je doza izloženosti bila 200 – 500 mSv, a i u onima sljedećima, udio oboljelih

prilično odskače i redom iznosi 4.65%, 7.61% i 6.25%. Udio oboljelih iz posljednjih dviju skupina kontroverzan je zbog malog uzorka, ali sumnjam da, da su uzorci veći, ne bi pratio ovaj porast koji započinje već u skupini ispitanika izloženih ekvivalentnoj dozi 200 – 500 mSv (Preston et al. 2008). Ove brojke zapravo savršeno opravdavaju tezu autora prema kojoj postoji granična doza od 200 mSv iznad koje tek značajno raste rizik oboljenja od raka za one izložene zračenju za vrijeme intrauterinog razvoja.

Tablica 6.4. Broj in utero izloženih ispitanika oboljelih od raka čvrstog tkiva. Prema: Preston et al. (2008), str. 432.

doza (Sv)	**broj ispitanika**	**osobe-godine**	**broj oboljelih**	**udio oboljelih**
<0.005	1547	49326	54	3.49%
0.005 – 0.1	435	14005	16	3.68%
0.1 – 0.2	158	5041	6	3.79%
0.2 – 0.5	172	5496	8	4.65%
0.5 - 1	92	2771	7	7.61%
>1	48	1404	3	6.25%
ukupno	2452	78043	94	3.83%

Spomenut ću i istraživanje koje su proveli znanstveni autoriteti ove sfere biomedicine, Yasuhiko Yoshimoto i William J. Schull. Obrađujući podatke prikupljane 45-godišnjim pedantnim vođenjem statistike o onima koji su preživjeli eksplozije atomskih bombi nad Hiroshimom i Nagasakijem, zaključili su da rizik od oboljenja od zloćudne bolesti značajno raste s porastom ekvivalentne doze, za djecu i one izložene in utero. Obrađujući podatke onih koji su doživjeli listopad 1950. godine, uočili su da je u skupini koja nije bila izložena ionizirajućem zračenju, dakle 0 Gy, bilo 5 osoba oboljelih od raka, a da je u skupini izloženoj 10 mGy i više bilo 13 osoba oboljelih od raka. Zanimljivo je da su, unatoč dozi >300 mGy, samo dvije osobe oboljele od raka do dobi od 14 godina, a svi ostali su oboljeli kao odrasli (Yoshimoto et al. 1991). Autori odrješito zaključuju kako su, u skupini pojedinaca izloženih dozama >300 mGy, ispitanici od raka obolijevali ranije nego oni iz kontrolne skupine (0 Gy) i kako je gruba kumulativna stopa oboljenja od raka, 40 godina nakon eksplozija atomskih bombi, 3.9 puta veća u skupini izloženih dozama >300 mGy (Yoshimoto et al. 1988). Prilažem tablicu 6.5. iz koje se može iščitati cijela statistika nedavnog istraživanja Zavoda za epidemiologiju iz Hiroshime. Autori su u tekstu također istaknuli kako je za vremensko

razdoblje 1950. – 1984. izračunat relativni rizik za oboljenje od raka od 3.77 za svaki Gray apsorbirane doze u maternici, a za sve one izložene dozi od 10 mGy ili većoj izračunati prosječni pripisivi rizik je 6.57 na 10 000 osoba-godina (Yoshimoto et al. 1991). Vrlo je zanimljivo da autori istraživanja u zaključku napominju kako je, unatoč očekivanome, rizik in utero izloženih pojedinaca za oboljenje od leukemije manji od rizika pojedinaca izloženih ionizirajućem zračenju nakon rođenja. Naime, u skupini visokog rizika (>300 mGy) nije bilo ni jednog slučaja leukemije (Yoshimoto et al. 1991).

Tablica 6.5. Stopa zloćudnih bolesti (listopad 1950. – prosinac 1984.) među onima koji su in utero bili izloženi ionizirajućem zračenju prouzročenom eksplozijama atomskih bombi u Japanu. Prema: Yoshimoto et al. (1991), str. 235.

DS86 doza apsorbirana u maternici (Gy)	**0**	**0.01 – 0.29**	**0.3 – 0.59**	**>0.59**
prosječna doza (Gy)	0.000	0.087	0.416	1.372
broj izloženih osoba	710	682	129	109
osobe-godine	21770	21659	4095	3287
broj oboljelih od raka	5	7	3	3
prilagođena stopa na 100 000	22.4	32.5	77.8	97.0
procijenjeni relativni rizik	1.00	1.24	2.18	4.78

Na slici 6.7. prikazana je tablica u kojoj se uspoređuju rezultati pojedinih istraživanja na blizancima s rezultatima iz OSCC. Iako je napomenuto kako dotični rezultati nisu prilagođeni prema porođajnoj masi, postavlja se pitanje bi li to utjecalo na donju granicu intervala pouzdanosti (CI), koja je u prva dva, odnosno prva tri istraživanja manja od 1.

Table 8.1. Studies of the relative risk (RR) of childhood cancers among twins, with an estimate of risk among singletons in the Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC) data for comparison[a]

Study and group	Total cancer: RR (95%CI)	Leukaemia: RR (95%CI)	Solid cancers: RR (95%CI)
Connecticut twins (Harvey et al., 1985)	1.8 (0.8–4.2)	1.8 (0.6–5.7)	1.8 (0.7–5.1)
Swedish twins (Rodvall et al., 1990)	1.4 (0.8–2.5)	1.7 (0.7–4.1)	1.2 (0.6–2.4)
OSCC twins (Mole, 1974)	1.8 (1.2–2.8)	2.2 (1.2–3.9)	1.6 (0.9–2.6)
OSCC singletons (Mole, 1974)	1.5 (1.4–1.7)	1.6 (1.4–1.8)	1.5 (1.3–1.7)

[a] Unadjusted results. The results were somewhat different when they adjusted for birth weight.

Slika 6.7. Tablični prikaz rezultata triju istraživanja. Prema: Streffer et al. (2003), str. 157.

Nakon osvrta na neke od najznačajnijih istraživanja provedenih na temu utjecaja ionizirajućeg zračenja na stope oboljenja djece izložene in utero od zloćudnih bolesti, i prikaza nekih od njihovih rezultata, spomenut ću još nekoliko zanimljivosti.

Druga, manje poznata, velika istraživanja leukemije i čimbenika rizika za njezin nastanak nisu utvrdila povezanost s ionizirajućim zračenjem (Hopton et al. 1985). Iznenađujuće, rizik oboljenja od leukemije djece izložene ionizirajućem zračenju u ranom djetinjstvu značajno je ovisio o dozi, a smanjivao se s dobi, dok rizik djece izložene in utero nije ovisio o dozi, niti se smanjivao s vremenom. Onih izloženih in utero, a oboljelih od leukemije bilo je značajno manje ($p < 0.005$) nego onih izloženih u dobi 0 – 5 godina (Delongchamp et al. 1997). Ponovnom analizom velikog MacMahonovog istraživanja nije utvrđeno da izloženost ionizirajućem zračenju tijekom intrauterinog razvoja povećava stopu obolijevanja djece od zloćudnih bolesti čvrstih tkiva (Monson & MacMahon 1984).

Jedno je američko istraživanje na temelju podataka iz 12 registara o raku pokazalo da je u dojenčadi koja su rođena između 1986. i 1987. godine udio oboljelih od leukemije 30% veći u odnosu na djecu rođenu 1980. – 1985. i 1988. – 1990 (Mangano 1997). Ipak, s obzirom na $p < 0.09$, nameće se pitanje jesu li dotični rezultati i metodologija uopće značajni u ovom smislu. Također, stupanj zračenja u SAD-u nakon Černobilske nesreće iznosio je tek 1% onog u Grčkoj (Streffer et al. 2003). U Škotskoj je 1987. godine među dojenčadi zabilježeno 6 slučajeva leukemije, dok je očekivani broj iznosio 1.4, a stopa leukemije u Škotskoj i Walesu pokazuje povećani rizik za dojenčad (RR = 3.9, $p < 0.0001$) u razdoblju od siječnja 1987. do lipnja 1988. (Gibson et al. 1988; Busby & Cato 2000).

Nerođena djeca roditelja čije su obitelji opterećene bolestima preosjetljivosti imaju veći rizik za oboljenje od leukemije ako njihove majke tijekom trudnoće budu izložene radiološkoj dijagnostici koja koristi ionizirajuće zračenje (U.S.NRC 1972).

Odrasli s Downovim sindromom imaju manju stopu oboljenja od zloćudnih bolesti u usporedbi s zdravim odraslima, a djeca s Downovim sindromom imaju značajno veći rizik za oboljenje od leukemije od zdrave djece (Khan et al. 2011).

Djeca podvrgnuta radioterapiji u svrhu liječenja primarnog raka imaju značajno više stope obolijevanja od novih, sekundarnih zloćudnih novotvorina u ozračenom području (Neglia et al. 1991). Veći rizik nosile su veća doza zračenja i manja dob djeteta, pogotovo za rak središnjeg živčanog sustava i štitnjače (Streffer et al. 2003).

Na kraju želim podsjetiti da učinci ionizirajućeg zračenja, a prema tome i njegove posljedice, pripadaju stohastičkom fenomenu. Oni su slučajni i nepredvidivi, sukladno teoriji vjerojatnosti. Neki genetičari i epidemiolozi smatraju da rak u djece najčešće nastaje zbog spontanih mutacija gena, i da, u većini slučajeva, nije povezan s izloženošću okolišnim čimbenicima rizika, izuzevši Epstain-Barrov virus i virus humane imunodeficijencije (Streffer et al. 2003).

Ipak, razmatrajući biološke učinke ionizirajućeg zračenja, u teoriji je dovoljna i promjena samo jednog protoonkogena ili tumor-supresorskog gena u samo jednoj stanici da ona postane zloćudna. Ona sama možda neće biti dovoljna da dovede do razvijene zloćudne bolesti, ali s povećanjem broja stanica izloženih ionizirajućem zračenju, s povećanjem doze zračenja i u uvjetima kisikom bogatog, a antioksidansima siromašnog okoliša, oslabljene mogućnosti ispravljanja grešaka genoma enzimima, raste vjerojatnost za nastanak zloćudne bolesti. Neovisno o ionizirajućem zračenju, genomski profil pojedinca može ga činiti sklonijim oboljenjima od zloćudnih bolesti, a i neki epigenski događaji i oštećenja također, te se zahvaljujući tom sinergizmu, u slučaju izloženosti ionizirajućem zračenju znatno povećava vjerojatnost oboljenja od raka.

Prema nekim podacima, 7 od 10 000 djece koja in utero nisu bila izložena ionizirajućem zračenju oboljet će od zloćudne bolesti u djetinjstvu, dok će od 10 000 djece in utero izložene dozi od 50 mGy čak njih 49 oboljeti od zloćudne bolesti u djetinjstvu. Ipak, vjerojatnost da neće doći do pojave raka u prvom slučaju iznosi 99.93%, a u drugom 99.51% (McCollough et al. 2007). Nadalje, ako od 10 000 žena koje obave mamografski pregled, jedna oboli od raka upravo zbog učinka ionizirajućeg zračenja koje koristi pretraga,[12] zaključujem da bi, prema teoriji vjerojatnosti, i nerazborito izlaganje dovoljno velikog broja trudnica pretragama koje koriste ionizirajuće zračenje vjerojatno, bez obzira na prag doze od 200 mSv, imala za posljedicu oboljenje nezanemarivog broja djece od zloćudnih bolesti, upravo zbog ozračivanja za vrijeme intrauterinog razvoja. Ne dovodeći u pitanje graničnu dozu od 200 mSv, iznad koje značajno raste broj djece oboljele od zloćudnih bolesti, a koja su ozračena prije rođenja, podsjećam na standardnu primjedbu različitih skupina autora: budući da zaključak na temelju dosadašnjih istraživanja nije jednostavno donijeti, svi predlažu provođenje novih istraživanja na većem uzorku u svrhu donošenja konačnog odgovora na pitanje kako ionizirajuće zračenje utječe na pojavnost raka u in utero izloženih pojedinaca.

[12] http://www.breastscreen.health.wa.gov.au/Breast-screening/Radiation , 22. prosinca 2014.

7. RADIOLOŠKE PRETRAGE U TRUDNICA

7.1. Pretrage glave i vrata

Prema kliničkim smjernicama American College of Radiology i Society for Pediatric Radiology, zbog zanemarivo male doze ionizirajućeg zračenja kojoj je izložen plod trudnice tijekom bilo koje dijagnostičke pretrage glave i vrata, bespredmetno je propitivati odluku o provedbi pretrage, odnosno odgađati je i dovoditi uopće u pitanje održavanje trudnoće nakon provedbe takve pretrage. Naime, procijenjena apsorbirana doza za plod prilikom rendgenskog snimanja vratne kralježnice ili lubanje trudnice iznosi <0.01 mGy (Groen et al. 2012).

Tablica 7.1. Usporedba pojedinih apsorbiranih doza koju primi plod

doza primljena uslijed pretrage	**dozvoljena doza po mjesecu trudnoće**	**prosječna doza primljena iz prirodnih izvora tijekom trudnoće**	**NOAEL doza**
0.01 mGy	0.5 mGy	1 mGy	50 mGy

Iz tablice 7.1. vidljivo je kako je apsorbirana doza, primljena tijekom snimanja glave ili vrata rendgenskim uređajem, čak pet tisuća puta manja od granične, NOAEL doze, koja određuje najmanju dozu koja dovodi do pojave štetnih, determinističkih učinaka.

Zbog posebnosti problema, osvrnut ću se kratko i na pitanje zdravlja zubi trudnica. Naime, prema anketi provedenoj u SAD-u, čak 50% žena koje su tijekom trudnoće imale zdravstvenih problema u usnoj šupljini nisu tražile zdravstvenu pomoć jer su mislile da je to normalno u trudnoći ili da bi medicinska intervencija mogla ugroziti trudnoću (Ressler-Maerlender et al. 2005). Čak 50% žena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće pati od gingivitisa, koji može prijeći u periodontitis (Wrzosek & Einarson 2009). Prospektivno istraživanje koje je uključivalo 7375 trudnica nije utvrdilo povezanost između ortopana i male porođajne mase ili prijevremenog rođenja (Daniels et al. 2007). Dodam li kako se apsorbirana doza za plod uslijed snimanja jednog ortopana procjenjuje na ~0.0001 mGy, a uslijed snimanja ortopantomograma na <0.001 mGy, postaje jasno kako nema govora o mogućem štetnom učinku na zdravlje i razvoj ploda (Wrzosek & Einarson 2009; Roth 2006). Za nerođenu djecu daleko veću opasnost predstavljaju infekcije u usnoj šupljini trudnice (Pertl et al. 2000). Neovisno o dobi i spolu, prilikom rendgenskog snimanja zuba potrebno je, u svrhu smanjenja učinka ionizirajućeg zračenja na štitnjaču, vrat zaštititi štitnikom.

Prilikom CT snimanja glave trudnice, neovisno o tromjesečju trudnoće, plod nije izravno izložen snopu ionizirajućeg zračenja, već neizravno, raspršenom zračenju, te je u konačnici izložen beznačajnoj dozi, koja je grubo procijenjena na 0 mGy (McCollough et al. 2007). Stoga, pri sumnji na moždani udar u trudnice, ne treba dvojiti, odgađati pretragu niti strahovati od ikakvih neželjenih posljedica po plod. Primjera radi, u Kanadi i u SAD-u je moždani udar krajem prošloga stoljeća bio drugi uzrok smrtnosti, a žene u tim zemljama u dobi od 15 do 35 godina u većoj su stopi pogađane moždanim udarom nego muškarci (Barnett 1990; Kneppner & Giuliani 1995; Bogousslavsky & Pierre 1992). Francuski su istraživači, također krajem prošlog stoljeća, utvrdili stopu od 4.3 ishemijska i 4.6 hemoragijska moždana udara na 100 000 poroda, a eklampsija je bila uzrok 47% ishemijskih i 44% hemoragijskih moždanih udara (Sharshar et al. 1995). Iako rijetko, moždani udar može biti i posljedica diseminirane intravaskularne koagulopatije, stanja koje najčešće uzrokuju prerano odljuštenje posteljice, embolija amnijskom tekućinom, sepsa i zadržani spontani pobačaj, najčešće kada tijekom blizanačke trudnoće jedan blizanac umre (Sharshar et al. 1995; Cunningham et al. 2014). Iz navedenih razloga, u trudnice sa kliničkom slikom moždanog udara nužno je, osim snimanja glave CT-om, učiniti pregled transvaginalnim ultrazvukom i laboratorijsku obradu krvi.

7.2. Pretrage prsnog koša

Zbog različitih bolesti i njihovih komplikacija, te komplikacija same trudnoće, trudnice je, radi zaštite njihova zdravlja i zdravlja njihove nerođene djece, nerijetko nužno podvrgnuti dijagnostičkim pretragama koje koriste ionizirajuće zračenje.

U svrhu postavljanja dijagnoze upale pluća, tuberkuloze, pneumotoraksa i nekih bolesti sredoprsja, neophodno je snimiti prsni koš konvencionalnim rendgenom. Naime, prema rezultatima istraživanja provedenih u Izraelu i Ujedinjenom Kraljevstvu, stopa upale pluća u trudnica je 88/100 000, odnosno stopa tuberkuloze je 62/100 000, od čega je 58.4% bila primarna tuberkuloza (Romanyuk et al. 2011; Asuquo et al. 2012). Prilikom potvrđivanja dijagnoza upale pluća i tuberkuloze, u pravilu se učine pregledna i profilna rendgenska snimka prsnog koša. Prosječna ekvivalentna doza koju primi trudnica prilikom pregledne snimke prsnog koša iznosi 0.02 mSv, a ako se učine pregledna i profilna snimka, tada ona iznosi 0.1 mSv (Mettler et al. 2008). Pritom plod primi prosječnu apsorbiranu dozu od 0.002 mGy (McCollough et al. 2007). Prilikom snimanja prsne kralježnice trudnica primi prosječnu ekvivalentnu dozu od 1 mSv, a plod primi prosječnu apsorbiranu dozu od 0.003 mGy (Mettler et al. 2008; McCollough et al. 2007). Tijekom mamografije žene prime prosječnu ekvivalentnu dozu od 0.4 mSv, a tijekom pregleda trudnice, plod primi apsorbiranu dozu ~0.01 mGy (Mettler et al. 2008; Tremblay et al. 2012). Prvi korak u postavljanju dijagnoze disekcije aorte također je klasično snimanje prsnog koša rendgenom (Vrhovac et al. 2008). Prema rezultatima osmogodišnjeg istraživanja provedenog u Sveučilišnoj bolnici Karolinska u Stockholmu, stopa disekcije aorte u trudnica u Švedskoj iznosi 14.5/1 000 000, a smrtnost iznosi visokih 30% (Nasiell et al. 2009).
Iako je u svakom od navedenih slučajeva plod izložen dozama koje neće utjecati na njegovo zdravlje i razvoj, i koje ne povećavaju rizik da u dječjoj dobi oboli od zloćudne bolesti, radi smirenja majki i postizanja pozitivnog psihološkog učinka preporučljivo je zdjelicu, odnosno trbuh trudnice zaštititi zaštitnom pregačom (ICRP 1982).

Snimanje akta gutanja, u svrhu procjene motiliteta jednjaka ili njegove morfologije, ispitanika izlaže prosječnoj ekvivalentnoj dozi od 1.5 mSv (Wall & Hart 1997). Iako u dostupnoj literaturi nema podataka o dozi kojoj je plod izložen tijekom izvođenja dotične pretrage, s obzirom na to da prosječna ekvivalentna doza tijekom izvođenja CT plućne angiografije iznosi 15 mSv, doza koju će primiti plod tijekom rendgenskog snimanja akta gutanja neće

izlaziti iz okvira doza koje može primiti uslijed snimanja plućne angiografije računalnom tomografijom, a vjerojatno će biti i znatno niža (Mettler et al. 2008).

Pri postavljanju konačne dijagnoze disekcije aorte nerijetko je nužno učiniti pretragu računalnom tomografijom, a neophodno ju je učiniti prilikom postavljanja dijagnoze plućne tromboembolije. U Europi se stopa plućne tromboembolije procjenjuje na 0.5 – 1/1000 poroda, peterostruko je veća u trudnica i, očekivano, veća je u vrijeme babinja nego prije poroda, dok je stopa u SAD-u malo veća i kreće se 0.6 – 1.8/1000 poroda. Plućna tromboembolija u Europi je vodeći uzrok pobola i smrtnosti majki, a u SAD-u je uzrok 10.2% smrti u trudnoći (Conti et al. 2014; Donnelly & D'Alton 2013). Prema podacima iz literature, raspon doza koje plod primi uslijed izvođenja plućne angiografije računalnom tomografijom dosta je širok, i obuhvaća apsorbirane doze 0.01 – 0.96 mGy (Groen et al. 2012; Tremblay et al. 2012; McCollough et al. 2007). Za razliku od plućne tromboembolije, stopa srčanog udara u trudnoći puno je manja. U Ujedinjenom Kraljevstvu iznosi oko 0.7/100 000, a u SAD-u je nešto viša i iznosi oko 4.5/100 000 trudnoća, a smrtnost iznosi oko 5.1% (Bush et al. 2013; James et al. 2006). Rizični čimbenici povezani sa srčanim udarom su visoki krvni tlak, šećerna bolesti i ovisnost o nikotinu te veća životna dob, budući da je stopa srčanog udara bila najveća za trudnice u dobi od 40 godina i starije, čak 30/100 000 (James et al. 2006). Udio bolesnica koje su bile podvrgnute kateterizaciji srca i nekoj od koronarnih intervencija u oba navedena istraživanja prelazi 60%, što je razlog zbog kojeg je srčani udar u trudnica važan iz perspektive njihove nerođene djece. Nažalost, dostupna literatura oskudijeva podacima o dozi kojoj je izložen plod prilikom koronarne angiografije, pa ne mogu ponuditi raspon doza, već samo citirati prosječnu apsorbiranu dozu za plod od 0.1 mGy prilikom standardnog postupka (McCollough et al. 2007). Ipak, s obzirom na činjenicu da je raspon ekvivalentnih doza kojima je izložen bolesnik prilikom koronarne angiografije 5 – 32 mSv, s time da prosječna ekvivalentna doza iznosi oko 16 mSv, za pretpostaviti je da doza kojoj je plod izložen može biti i veća od 0.1 mGy (Mettler et al. 2008).

Izlaganje trudnice bilo kojoj od gore navedenih pretraga ne izlaže plod dozi većoj od 1 mGy, a najčešće je izložen dozama manjim od 0.5 mGy, koliko je dopušteno po mjesecu trudnoće. Uvjetno rečeno, najveći rizik za plod nosi izvođenje CT plućne angiografije, budući da doza za plod može iznositi do 1 mGy. Ipak, sve su te doze manje od preporučene ukupne doze od 5 mGy za vrijeme trajanja trudnoće i značajno su manje od granične doze od 50 mGy iznad koje značajno raste rizik od štetnih posljedica po zdravlje ploda.

7.3. Pretrage trbuha i zdjelice

Budući da su prilikom rendgenskog pregleda zdjelice maternica i plod trudnice uvijek izravno izloženi ionizirajućem zračenju, a vrlo često i pri rendgenskom pregledu trbuha, kao mjere svođenja tog stupnja na najmanji nužni pri kojemu nalaz pretrage još uvijek ne gubi na vrijednosti i vjerodostojnosti, American College of Radiology i Society for Pediatric Radiology predlažu prilagođavanje doze zračenja, ograničavanje veličine polja izloženosti i prilagođavanje broja presjeka i faza snimanja kada se koristi računalna tomografija. Iako maternica primi određenu dozu zbog unutrašnjeg rasapa ionizirajućeg zračenja, uputno je, radi smanjenja stupnja anksioznosti majke, zdjelicu prekriti zaštitnom pregačom (ICRP 1982).
U tablici 7.2. su prikazane učestalosti nekih stanja koja, bilo da zaista uzrokuju ili samo oponašaju sindrom akutnog abdomena, zahtijevaju žurnu i preciznu dijagnostičku obradu.

Tablica 7.2. Učestalost nekih stanja koja izazivaju kliničku sliku akutnog abdomena

bolest	**učestalost među trudnicama**	**izvor**
ozljede	50/1000	Goldman & Wagner (1999)
urolitijaza	2/3000	Romero Nava et al. (2004)
akutni apendicitis	2/3000	Sharp (2002)
opstrukcija crijeva	1/3000	Sharp (2002)
akutni pankreatitis	3/10 000	Ramin et al. (1995)

Iako je postavljanje dijagnoze ultrazvukom veći izazov u trudnoći, ultrazvuk ostaje dijagnostička metoda prvog izbora za sve trudnice koje dolaze liječniku s kliničkom slikom akutnog abdomena jer, kao i pretraga magnetskom rezonancom, ne koristi ionizirajuće zračenje i stoga ne izlaže trudnicu i plod dodatnom zdravstvenom riziku (Glanc & Maxwell 2010; Wieseler et al. 2010).

Pneumoperitoneum i opstrukcija crijeva jednostavno se dokazuje rendgenskom snimkom trbuha. Odabirom ove pretrage pri sumnji na perforaciju vrijeda ili divertikula, ili na opstrukciju crijeva u trudnice, procjenjuje se da plod može biti izložen apsorbiranoj dozi od 1 do 4.2 mGy (Groen et al. 2012). Drugi izvor pak navodi kako najveća ekvivalentna doza za bolesnika iznosi 1.1 mSv (Mettler et al. 2008). Prema tome, postoji potreba da nova istraživanja na ovo pitanje ponude konačan odgovor. Klasično rendgensko snimanje slabinske kralježnice trudnice iz dva smjera izlaže plod dozi od oko 1 mGy (McCollough et al. 2007).

Pregled debelog crijeva trudnice irigografijom, u trajanju od 4 minute, tijekom kojih se učini 12 snimaka, izlaže plod apsorbiranoj dozi od oko 7 mGy (McCollough et al. 2007; Groen et al. 2012). U slučaju kada nalaz ultrazvuka ne nudi konačan odgovor, a pretraga magnetnom rezonancom nije dostupna, u svrhu postavljanja dijagnoze akutnog apendicitisa, torzije adneksa, akutnog kolecistitisa, akutnog divertikulitisa, rupture aneurizme, tromboze ili ishemije mezenterijalnih krvnih žila trudnicu izlažemo pretrazi računalnom tomografijom. Doza koju pritom primi plod ovisi o predmetu interesa pretrage, što je prikazano u slici 7.1.

Table 2
Estimated Average Fetal Radiation Doses from a Single Acquisition with a 64-Row Multidetector Volume CT Scanner

		CT Protocol		Imaging Parameters	
Type of CT Examination	Dose (mGy)	Section Thickness (mm)	Noise Index	Tube Current–Time Product (mAs)	Pitch
CT of the chest	0.02	2.5	30	80	1.375
CT pulmonary angiography	0.02	1.25	30	88	0.984
CT of the abdomen	1.3	2.5	36	110	1.375
CT of the kidney, ureter, and bladder	11	2.5	36	110	1.375
CT of the pelvis	13	2.5	36	130	1.375
CT of the abdomen and pelvis	13	2.5	36	130	1.375
CT angiography	13	2.5	30	130	1.375

Note.—Average fetal dose was estimated by using the ImpactScan CT patient dosimetry calculator, version 1.0 (*http://www.impactscan.org*).

Slika 7.1. Prikaz tablice s podacima o prosječnim apsorbiranim dozama koje primi plod uslijed pregleda trudnice računalnom tomografijom. Prema: Wieseler et al. (2010), str. 1217.

Ipak, u literaturi ima dosta različitih podataka o prosječnim dozama kojima je plod izložen prilikom izvođenja pretrage računalnom tomografijom. Snimanje trbuha trudnice CT-om plod može izložiti nekoj od doza iz raspona 8 – 49 mGy, odnosno prosječnoj dozi od 25 mGy (Groen et al. 2012; McCollough et al. 2007). Ako crvuljak zbog akutne upale perforira, u 37% slučajeva plod umire, a odgađanje kirurškog zahvata dulje od 24 sata povećava rizik od perforacije za 66% (Long et al. 2011; Tamir et al. 1990). Prilikom snimanja zdjelice CT-om zbog sumnje na prijelom, ozljedu unutrašnjih organa ili unutrašnje krvarenje, plod može biti izložen i dozi >70 mGy, budući da je raspon doza pri dotičnoj pretrazi 20 – 79 mGy (Groen et al. 2012). Iako u ovim slučajevima doza prelazi dogovorenu graničnu dozu za determinističke učinke od 50 mGy, rizik ostaje vrlo mali, pogotovo ako ga se usporedi s osnovnim, nezavisnim rizicima koji prijete novorođenčadi određene populacije.

Bez obzira na dozu od 50 mGy, koju je kao graničnu odredilo ACOG, sukladno rezultatima istraživanja iznesenim u prethodnom poglavlju, plod je, sve do apsorbirane doze od 100 mGy, izložen zanemarivo malom riziku od pobačaja, prirođenih malformacija, zastoja u rastu i duševne zaostalosti. Ti su rizici gotovo jednaki onima djece koja in utero nisu bila izložena ionizirajućem zračenju. No, sličan odgovor teško je ponuditi na pitanje o veličini rizika za oboljenje od zloćudne bolesti u dječjoj dobi. Ova nedoumica pronalazi svoje uporište u brojčanim podacima koji su prikazani na slici 7.2.

Table 2
Probability of Birth with No Malformation and No Childhood Cancer

Dose to Conceptus (mGy)	No Malformation (%)	No Childhood Cancer (%)	No Malformation and No Childhood Cancer (%)
0	96.00	99.93	95.93
0.5	95.999	99.926	95.928
1.0	95.998	99.921	95.922
2.5	95.995	99.908	95.91
5.0	95.99	99.89	95.88
10.0	95.98	99.84	95.83
50.0	95.90	99.51	95.43
100.0	95.80	99.07	94.91

Note.—Adapted, with permission, from reference 10.

Slika 7.2. Tablica prikazuje izračunate vjerojatnosti za pojavu određenih štetnih posljedica za zdravlje ploda ovisno o apsorbiranoj dozi ionizirajućeg zračenja. Prema: McCollough et al. (2007), str. 911; Wagner & Hayman (1982)

8. SAVJETOVANJE TRUDNICA PO PITANJU ŠTETNOSTI IONIZIRAJUĆEG ZRAČENJA IZ MEDICINSKIH IZVORA

Zbog unapređenja obrazovanja stanovništva i sve većeg stupnja opće prosvjećenosti, korisnici zdravstvenih usluga svakodnevno su 'medicinski pismeniji' i sve više i više sudjeluju u donošenju odluka po pitanju vlastitog zdravlja. Trudnice nisu iznimka, naprotiv, one su posebno osjetljiva i društvu vrijedna skupina. Nerijetko su suzdržane, ako ne i nesklone, po pitanju pristanka na neku radiološku pretragu, zbog zabrinutosti za sigurnost, odnosno zdravlje svog nerođenog djeteta. Iz tih razloga, suvremeni liječnik treba biti spreman ponuditi odgovore na najčešća pitanja koja trudnice na ovu temu postavljaju. Osim toga, iznimno je važno da liječnik svojim ponašanjem ostvari psihološki povoljan učinak na trudnicu, budući da se trudnice, u neznanju i iz straha mogu odlučiti i za prekid trudnoće. Trudnicama uvijek treba reći je li plod uopće izložen zračenju za vrijeme određenog radiološkog postupka, te, ako je, kolikom zdravstvenom riziku ga izlaže doza kojoj je izložen. Tijekom dijagnostičkih postupaka, dakle pretraga koja koriste ionizirajuće zračenje, takav je rizik vrlo nizak.[13] Radi ulijevanja dodatne sigurnosti, trudnicama se mogu pokazati i službene tablice rizika za plod. Što se tiče bojazni od zloćudne bolesti, trudnicu treba utješiti znanošću potvrđenom činjenicom da još nijedno dijete, koje je in utero bilo izloženo ionizirajućem zračenju zbog bombardiranja Hiroshime i Nagasakija, nije oboljelo od leukemije (Yoshimoto et al. 1991; Brent 2009). Pored toga, uputno je napomenuti i kako su vjerojatnosti da dijete, ozračeno in utero, ne oboli od zloćudne bolesti u djetinjstvu veće od 99%, čak i kada apsorbirana doza za plod iznosi 100 mGy (McCollough et al. 2007). Što se tiče determinističkih štetnih učinaka, trudnice treba podsjetiti da su osnovni rizici, oni nezavisni i nepromjenjivi prilično veliki; u Republici Hrvatskoj je 2012. godine 4.9% rođene djece imalo porođajnu masu manju od 2500 grama, a 2.66% djece rođeno je s barem jednom prirođenom greškom.[14] Utješna je činjenica, koju uvijek treba reći trudnicama, da se deterministički učinci ne javljaju kao posljedica ozračivanja ispod doze od 50 mGy, koju dijagnostičke radiološke pretrage gotovo nikad ne prelaze i da je do 100 mGy udio zahvaćene djece još uvijek manji od 5%, što je usporedivo s nepromjenjivim rizicima (McCollough et al. 2007). Smatra se da podatak o ozračivanju ploda dozom manjom od 100 mGy nije opravdan razlog za prekid trudnoće (ICRP 2000). American College of Radiology preporuča da se uvijek, kada je to moguće, snima anatomska regija od interesa, prilagodi doza, razborito odredi broj snimaka i koristi zaštitna pregača.

[13] http://hps.org/physicians/radiology_pregnant_patient_qa.html#Q10 , 27. ožujka 2015.
[14] http://data.euro.who.int/hfadb/ , 27. ožujka 2015.

Također predlažu da se umjesto malih vjerojatnosti za oboljenje uvijek ističu velike vjerojatnosti (99%) da se dijete rodi zdravo. Što se tiče rizika za bolest zbog izlaganja roditelja, odnosno njihovih spolnih stanica zračenju prije začeća, u literaturi nisu zabilježeni podaci o nasljeđivanju tako nastalih genskih mutacija i posljedičnog oboljenja djece tih roditelja u ljudi. Tijekom savjetovanja trudnice, bitno je uzeti u obzir i ostale čimbenike koji su poznati iz anamneze, one medicinske ali i psihosocijalne (ACR–SPR 2014).

Smatram da je u svrhu zaštite zdravlja trudnice i njezina čeda najvažnije izbjegavati nepotrebno izlaganje trudnica pretragama koje koriste ionizirajuće zračenje, a onda kada je to nužno iz medicinskih razloga, izabrati dijagnostički najvredniju, ali istovremeno i najpoštedniju pretragu, te u dogovoru s radiologom prilagoditi dozu.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Gordani Ivanac, što je svojim savjetima i susretljivošću pomogla pisanje ovog rada.

Zahvaljujem i doc. dr. sc. Vinku Vidjaku, koji mi je prvi ponudio svoje usluge u pisanju diplomskog rada, a koje odbio iz praktičnih razloga. Zahvaljujem i prof. dr. sc. Borisu Brkljačiću koji me uputio doc. dr. sc. Ivanac.

Posebno hvala dugujem doc. dr. sc. Nikoli Bulju koji je s posebnim oduševljenjem podržao moju ideju za temu diplomskog rada onda kada sam se najviše premišljao.

Zahvaljujem i svim djelatnicima KB Dubrava koji su me ljubazno uputili prema sobi i radnom mjestu doc. dr. sc. Ivanac, svom bratu Matiji koji me neumorno poticao da se maksimalno posvetim svom diplomskom radu te prijatelju Tomislavu Šegini na praktičnim savjetima.

10. POPIS LITERATURE

1. ACOG Committee on Obstetric Practice (2004) ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Obstet Gynecol. 104(3):647-51.
2. ACR–SPR (2014) Practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant patient adolescents and women with ionizing radiation Amended 2014 (Resolution 39)
3. Asuquo B, Vellore AD, Walters G, Manney S, Mignini L, Kunst H (2012) A case-control study of the risk of adverse perinatal outcomes due to tuberculosis during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 32(7):635-8.
4. Barnett HJM (1990) Stroke in women. Can J Cardiol. 6 Suppl B:11B–17B.
5. Bogousslavsky J, Pierre P (1992) Ischemic stroke in patients under age 45. Neurol Clin. 10:113–124.
6. Brent RL (1960) The effect of irradiation on the mammalian fetus. Clin Obstet Gynecol 3:928-50.
7. Brent RL (1980) Radiation teratogenesis. Teratology 21:281-98.
8. Brent RL (1999) Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. Teratology 59(4):182-204.
9. Brent RL (2009) 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. 200(1):4-24.
10. Brent RL & Beckman DA (1990) Environmental teratogens. Bull N Y Acad Med 66(2): 123–163.
11. Busby C, Cato MS (2000) Increases in leukaemia in infants in Wales and Scotland following Chernobyl: evidence for errors in statutory risk estimates. Energy Environ. 11:127–139.
12. Bush N, Nelson-Piercy C, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M; UKOSS (2013) Myocardial infarction in pregnancy and postpartum in the UK. Eur J Prev Cardiol. 20(1):12-20.

13. Chang HL, Chang TC, Lin TY, Kuo SS (2002) Psychiatric morbidity and pregnancy outcome in a disaster area of Taiwan 921 earthquake. Psychiatry Clin Neurosci. 56(2):139-44.
14. Citrin D, Cotrim AP, Hyodo F, Baum BJ, Krishna MC, Mitchell JB (2010) Radioprotectors and Mitigators of Radiation-Induced Normal Tissue Injury. The Oncologist 15:360–371.
15. Conti E, Zezza L, Ralli E, Comito C, Sada L, Passerini J, Caserta D, Rubattu S, Autore C, Moscarini M, Volpe M (2014) Pulmonary embolism in pregnancy. J Thromb Thrombolysis. 37(3):251-70.
16. Court Brown WM, Doll R, Hill RB (1960) Incidence of leukaemia after exposure to diagnostic radiation in utero. Br Med J. 2(5212):1539-45.
17. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS (2014) Williams Obstetrics. 24. izd. McGraw-Hill Education
18. Daniels JL, Rowland AS, Longnecker MP, Crawford P, Golding J; ALSPAC Study Team (2007) Maternal dental history, child's birth outcome and early cognitive development. Paediatr Perinat Epidemiol 21(5):448-57.
19. De Santis M, Cesari E, Nobili E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A (2007) Radiation Effects on Development. Birth Defects Research (Part C) 81:177–182.
20. Dekaban AS (1968) Abnormalities in childrenexposed to x-radiation during variousstages of gestation. Tentativetimetable of radiation injury to the humanfetus. J Nucl Med 9:471-77.
21. Delongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Preston DL (1997) Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950-May 1992. Radiat Res. 147(3):385-95.
22. Diamond EL, Schmerler H, Lilienfeld AM (1973) The relationship of intra-uterine radiation to subsequent mortality and development of leukemia in children. A prospective study. Am J Epidemiol. 97(5):283-313.
23. Donnelly EH, Smith JM, Farfan EB, Ozcan I (2011) Prenatal radiation exposure: background materialfor counseling pregnant patients following exposure to radiation. Disaster Med Public Health Prep 5:62-8.
24. Donnelly JC, D'Alton ME (2013) Pulmonary embolus in pregnancy. Semin Perinatol. 37(4):225-33.
25. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S (1999) Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory aspects. Acta Paediatr. 88(7):693-702.

26. Fujimori K, Kyozuka H, Yasuda S, Goto A, Yasumura S, Ota M, Ohtsuru A, Nomura Y, Hata K, Suzuki K, Nakai A, Sato M, Matsui S, Nakano K, Abe M, Pregnancy and Birth Survey Group of the Fukushima Health Management Survey (2014) Pregnancy and birth survey after the Great East Japan Earthquake and Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident in Fukushima prefecture. Fukushima J Med Sci 60(1):75-81.
27. Fushiki S, Matsushita K, Schull WJ (1993) Decelerated migration of neocortical neurones in explant culture after exposure to radiation. Neuroreport. 5(3):353-6.
28. Gibson BE, Eden OB, Barrett A, Stiller CA, Draper GJ (1988) Leukaemia in young children in Scotland. Lancet. 2(8611):630.
29. Glanc P, Maxwell C (2010) Acute abdomen in pregnancy: role of sonography. J Ultrasound Med. 29(10):1457-68.
30. Goldman SM, Wagner LK (1999) Radiologic ABCs of maternal and fetal survival after trauma: when minutes may count. Radiographics. 19(5):1349-57.
31. Goldstein L, Murphy DP (1929) Microcephalicidiocy following radiumtherapy for uterine cancer during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 18:189-95, 281-83.
32. Groen RS, Bae JY, Lim KJ (2012) Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 206(6):456-62.
33. Guy C & Ffytche D (2005) An Introduction to The Principles of Medical Imaging. London: Imperial College Press
34. Guyton AC & Hall JE (2006) Medicinska fiziologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada
35. Haeusler MC, Berghold A, Schoell W, Hofer P, Schaffer M (1992) The influence of the post-Chernobyl fallout on birth defects and abortion rates in Austria. Am J Obstet Gynecol. 167(4 Pt 1):1025-31.
36. Harjulehto T, Aro T, Rita H, Rytömaa T, Saxén L (1989) The accident at Chernobyl and outcome of pregnancy in Finland. BMJ 298(6679):995-7.
37. Hebrang A & Klarić-Čustović R (2007) Radiologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada
38. Hicks SP, D'Amato CJ (1966) Effects of ionizing radiation on mammalian development. In: Wollam DHM, ed. Advances in teratology. London, UK: Logos Press:196-243.

39. Hopton PA, McKinney PA, Cartwright RA, Mann JR, Birch JM, Hartley AL, Waterhouse JA, Johnston HE, Draper GJ, Stiller CA (1985) X-rays in pregnancy and the risk of childhood cancer. Lancet. 2(8458):773.
40. Huić M, Bilušić M (2002) Lijekovi u trudnoći. Medicus Vol.11(1):87-91.
41. Ikenoue T, Ikeda T, Ibara S, Otake M, Schull WJ (1993) 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. 101(2):53-7.
42. International Commission on Radiological Protection (1982) Protection of the patient in diagnostic radiology. A report of Committee 3 of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP. 9(2-3):1-82.
43. International Commission on Radiological Protection (2000) Pregnancy and medical radiation. Ann ICRP 30:1–43.
44. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER (2006) Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. Circulation. 113(12):1564-71.
45. Khan I, Malinge S, Crispino J (2011) Myeloid leukemia in Down syndrome. Crit Rev Oncog. 16(1-2):25-36.
46. Kim GJ, Chandrasekaran K, Morgan WF (2006) Mitochondrial dysfunction, persistently elevated levels of reactive oxygen species and radiation-induced genomic instability: a review. Mutagenesis 21(6):361-7.
47. Kneppner LE, Giuliani MJ (1995) Cerebrovascular disease in women. Cardiology. 86:339 –348.
48. Knox EG, Stewart AM, Kneale GW, Gilman EA (1987) Prenatal irradiation and childhood cancer. J. Soc. Radiol. Prot. 7:177–189.
49. Lilienfeld AM (1966) Epidemiological studies of the leukemogenic effects of radiation. Yale J Biol Med. 39(3):143-64.
50. Loft S, Poulsen HE (1996) Cancer risk and oxidative DNA damage in man. J Mol Med (Berl). 74(6): 297-312.
51. Long SS, Long C, Lai H, Macura KJ (2011) Imaging strategies for right lower quadrant pain in pregnancy. AJR Am J Roentgenol. 196(1):4-12.
52. Mangano JJ (1997) Childhood leukaemia in US may have risen due to fallout from Chernobyl. BMJ. 314(7088):1200.
53. Mardešić D (2003) Pedijatrija. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga

54. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, Braun NN, Regner DM, Brown DL, LeRoy AJ (2007) Radiation Exposure and Pregnancy: When Should We Be Concerned? RadioGraphics 27:909–918
55. Melville GS Jr, Harrison GW Jr. and Leffingwell TP (1965) Radioprotection with AET-Cysteine in the Rhesus Monkey. Radiation Research Vol. 26, Number 2:211-220.
56. Mettler FA, Sinclair WK, Anspaugh L, Edington C, Harley JH, Ricks RC, Selby PB, Webster EW, Wyckoff HO (1990) The 1986 and 1988 UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) reports: findings and implications. Health Phys. 58(3):241-50.
57. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M (2008) Effective Doses in Radiology and Diagnostic Nuclear Medicine: A Catalog. Radiology Vol. 248: Number 1:254-263.
58. Miller RW (1999) Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. Teratology 59:234–5.
59. Monson RR, MacMahon B (1984) Prenatal X-ray exposure and cancer in children. Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance. New York: Raven Press. 97–105.
60. Munro L (2004) Basics of Radiation Protection for Everyday Use: How to achieve ALARA: Working Tips and Guidelines. Geneva: World Health Organization
61. Nasiell J, Norman M, Lindqvist PG, Malmstedt J, Bottinga R, Blennow M (2009) Aortic dissection in pregnancy: a life-threatening disease and a diagnosis of worth considering. Acta Obstet Gynecol Scand. 88(10):1167-70.
62. National Academy of Sciences–National Research Council (NAS/NRC) (1972) The effects of populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Washington, DC: National Academy Press
63. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, Sather HN, Hammond GD (1991) Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med. 325(19):1330-6.
64. Ogawa T, Higashi S, Kawarada Y, Mizumoto R (1995) Role of reactive oxygen in synthetic estrogen induction of hepatocellular carcinomas in rats and preventive effect of vitamins. Carcinogenesis 16(4):831-6.
65. Otake M, Fujikoshi Y, Schull WJ, Izumi S (1993) A longitudinal study of growth and development of stature among prenatally exposed atomic bomb survivors. Radiat Res. 134(1):94-101.

66. Otake M, Schull WJ (1984) In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. Br J Radiol 57:409-14.
67. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ (1989) Prenatal Exposure to Atomic Radiation and Brain Damage. Cong Anom. 29:309-320.
68. Paić V & Paić G (1983) Osnove radijacione dozimetrije i zaštite od zračenja. Zagreb: Sveučilišna naklada Libar
69. Parrinello S, Samper E, Krtolica A, Goldstein J, Melov S, Campisi J (2003) Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts. Nat Cell Biol 5(8):741-747.
70. Pertl C, Heinemann A, Pertl B, Lorenzoni M, Pieber D, Eskici A et al. (2000) Die schwangere Patientin in zahnärztlicher Behandlung. Umfrageergebnisse und therapeutische Richtlinien. Schweiz Monatsschr Zahnmed 110(1): 37–46
71. Petrova A, Gnedko T, Maistrova I, Zafranskaya M, Dainiak N (1997) Morbidity in a large cohort study of children born to mothers exposed to radiation from Chernobyl. Stem Cells 15(2):141-50.
72. Porteous DD (1962) Leukaemia in the AKR mouse after x-irradiation in utero. Int J Radiat Biol. 4:601-8.
73. Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K, Kasagi F, Shore RE (2008) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. J Natl Cancer Inst. 100(6):428-36.
74. Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, Cunningham FG (1995) Acute pancreatitis in pregnancy.Am J Obstet Gynecol. 173(1):187-91.
75. Ressler-Maerlender J, Krishna R, Robison V (2005) Oral health during pregnancy: current research. J Womens Health (Larchmt) 14(10):880-2.
76. Rodin U, Filipović-Grčić B, Ćorić T, Juras J (2014) Uzroci perinatalnih smrti u Hrvatskoj u 2013. godini. Gynaecol Perinatol 23(1):19-24.
77. Romanyuk V, Raichel L, Sergienko R, Sheiner E (2011) Pneumonia during pregnancy: radiological characteristics, predisposing factors and pregnancy outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 24(1):113-7.
78. Romero Nava LE, Velázquez Sánchez Mdel P, Kunhardt Rasch JR (2004) Urolithiasis and pregnancy. Presentation of results and management norm at the National Institute of Perinatology. Ginecol Obstet Mex. 72:515-24.

79. Roth J (2006) Abschirmungen bei zahnärztlichen Röntgenaufnahmen. Zur Wirksamkeit von Strahlenschutzmitteln bei Röntgenaufnahmen am Patienten. Schweiz Monatsschr Zahnmed 116(11): 1151–1157
80. Roy K, Kodama S, Suzuki K, Fukase K, Watanabe M (2000) Hypoxia relieves X-ray-induced delayed effects in normal human embryo cells. Radiat Res 154(6):659-66.
81. Sadler TW (2006) Langmanova medicinska embriologija. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga
82. Sarma L, Kesavan PC (1993) Protective effects of vitamins C and E against gamma-ray-induced chromosomal damage in mouse. Int J Radiat Biol. 63(6):759-64.
83. Schull WJ (1997) Brain damage among individuals exposed prenatally to ionizing radiation: a 1993 review. Stem Cells. 15(2):129-33.
84. Schull WJ, Otake M (1999) Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. Teratology 59:222-6.
85. Sharp HT (2002) The acute abdomen during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 45(2):405–413.
86. Sharshar T, Lamy C, Mas JL (1995) Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium: a study in public hospitals of Ile de France. Stroke. 26:930 – 936.
87. Shirazi A, Mihandoost E, Mohseni M, Ghazi-Khansari M, Rabie Mahdavi S (2011) Radio-protective effects of melatonin against irradiation-induced oxidative damage in rat peripheral blood. Phys Med. 29(1):65-74.
88. Stewart A, Kneale GW (1970) Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. Lancet 1:1185-8.
89. Stewart A, Webb J, Hewitt D (1958) A survey of childhood malignancies. Br Med J. 1(5086):1495-508.
90. Streffer C, Shore R, Konermann G, Meadows A, Uma Devi P, Preston Withers J, Holm LE, Stather J, Mabuchi K, HR Withers (2003) Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP. 33(1-2):5-206.
91. Tagesson C, Källberg M, Klintenberg C, Starkhammar H (1995) Determination of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine by automated coupled-column high performance liquid chromatography: a powerful technique for assaying in vivo oxidative DNA damage in cancer patients. Eur J Cancer 31A(6):934-40.

92. Tamir IL, Bongard FS, Klein SR (1990) Acute appendicitis in the pregnant patient. American journal of surgery. 160(6):571–575.
93. Tan CE, Li HJ, Zhang XG, Zhang H, Han PY, An Q, Ding WJ, Wang MQ (2009) The impact of the Wenchuan earthquake on birth outcomes. PLoS One 4(12):e8200
94. Tremblay E, Thérasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I (2012) Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. Radiographics. 32(3):897-911.
95. Trichopoulos D, Zavitsanos X, Koutis C, Drogari P, Proukakis C, Petridou E (1987) The victims of chernobyl in Greece: induced abortions after the accident. Br Med J. 295(6606):1100.
96. Uma Devi P. Hossain M (2000c) Induction of chromosomal instabilityin mouse hemopoietic cells by fetal irradiation. Mutat. Res. 456,33–37.
97. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak
98. Wagner LK, Hayman LA (1982) Pregnancy and women radiologists. Radiology 145(2):559–562.
99. Wall BF, Hart D (1997) Revised radiation doses for typical X-ray examinations. Report on a recent review of doses to patients from medical X-ray examinations in the UK by NRPB. National Radiological Protection Board. Br J Radiol. 70(833):437-9.
100. Wang Y, Zhou W, Yang Y, Ma L, Zhao Y, Bai Z and Ge RL (2014) Telomeres are elongated in rats exposed to moderate altitude. J Physiol Anthropol 33(1): 19.
101. Wertelecki W (2010) Malformations in a chornobyl-impacted region. Pediatrics 125(4):836-43.
102. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK (2010) Imaging in pregnant patients: examination appropriateness. Radiographics. 30(5):1215-29.
103. Wrzosek T, Einarson A (2009) Dental care during pregnancy. Can Fam Physician. 55(6):598-9.
104. Yamazaki JN, Schull WJ (1990) Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb. Nagasaki and Hiroshima revisited, 1949 to 1989. JAMA 264(5):605-9.
105. Yamazaki JN, Wright SW, Wright PM (1954) Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. Amer. J. Dis. Child. 87:448-463.

106. Yoshimaru H, Otake M, Schull WJ, Funamoto S (1995) Further observations on abnormal brain development caused by prenatal A-bomb exposure to ionizing radiation. Int J Radiat Biol. 67(3):359-71.
107. Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ (1988) Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950-84. Lancet 2(8612):665-9.
108. Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ (1991) A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Cancer risk among in utero-exposed survivors. J Radiat Res. 32 Suppl:231-8.
109. Yuskiv N, Andelin CO, Polishuk S, et al. (2004) Highrates of neural tube defects in Ukraine. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 70(6):400–402.

110. http://www.world-nuclear.org/info/Safety-and-Security/Radiation-and-Health/Nuclear-Radiation-and-Health-Effects/ , pristupljeno 10. studenog 2014.
111. http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/fact-sheets/bio-effects-radiation.html , pristupljeno 22. studenog 2014.
112. http://www.merckmanuals.com/professional/injuries_poisoning/radiation_exposure_and_contamination/radiation_exposure_and_contamination.html#v1113494 , pristupljeno 15. studenog 2014.
113. http://www.radiologyinfo.org/en/safety/index.cfm?pg=sfty_xray#part4 , pristupljeno 21. studenog 2014.
114. http://www.breastscreen.health.wa.gov.au/Breast-screening/Radiation , pristupljeno 22. prosinca 2014.
115. http://data.euro.who.int/hfadb/ , pristupljeno 23. prosinca 2014.
116. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/ , pristupljeno 1. siječnja 2015.
117. http://www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp , pristupljeno 21. studenog 2014.
118. http://www.nature.com/news/fukushima-s-doses-tallied-1.10686 , pristupljeno 2. siječnja 2015.
119. http://hps.org/physicians/radiology_pregnant_patient_qa.html#Q10 , pristupljeno 27. ožujka 2015.
120. http://epa.gov/radiation/understand/index.html , pristupljeno 10. svibnja 2015.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Postojni u Republici Sloveniji 30. prosinca 1990. godine. Pohađao sam Osnovnu školu 'Braća Seljan' u Karlovcu i Gimnaziju Karlovac, koju sam završio 2009. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja u školi stranih jezika 'Lingua Centar' učio sam engleski i njemački jezik.

U srpnju 2009. godine položio sam prijemne ispite Medicinskog i Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a odlučio sam se za studij medicine. Redoviti sam student 6. godine Medicinskog fakulteta i moj prosjek ocjena je 4,167.

Demonstrator sam za predmet Klinička propedeutika. U medicini me posebno zanimaju kirurgija i klinička farmakologija, a u slobodno vrijeme volim čitati i baviti se sportom.