

Ljerka Eljuga, Damir Eljuga (urednici)
ODABRANE TEME IZ GINEKOLOGIJE I SENOLOGIJE
drugo, dopunjeno izdanje

MEDICINSKA NAKLADA, ZAGREB
BIBLIOTEKA PRIRUČNICI

Ljerka Eljuga, Damir Eljuga (urednici)
ODABRANE TEME IZ GINEKOLOGIJE I SENOLOGIJE
drugo, dopunjeno izdanje

UREDNICI

prim. mr. sc. Ljerka Eljuga, dr. med.
prof. dr. sc. Damir Eljuga, dr. med.

RECENZENTI

prof. dr. sc. Goran Grubišić, dr. med.
prof. dr. sc. Marko Margaritoni, dr. med.

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu
pod brojem 001057486
ISBN 978-953-176-956-3

© Medicinska naklada, Zagreb, 2020.

Nijedan dio ove knjige ne smije se umnožavati niti reproducirati u bilo kojem obliku ili na bilo koji način, elektronički ili mehanički, uključujući fotokopiranje, osim za kratke citate, bez nakladnikova pismenog dopuštenja.

Ljerka Eljuga, Damir Eljuga
(urednici)

**Odabrane teme
iz GINEKOLOGIJE
i SENOLOGIJE**

drugo, dopunjeno izdanje



MEDICINSKA
NAKLADA



Zagreb, 2020.

AUTORI

MARTINA BAŠIĆ KORETIĆ, dr. med., specijalistica onkologije i radioterapije, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Zagreb

JADRANKA BELAN ŽUKLIĆ, dr. med., specijalistica ginekologije i porodništva, Poliklinika Eljuga, Zagreb

doc. dr. sc. **DOMAGOJ ELJUGA**, dr. med., specijalist opće, plastične, rekonstrukcijske i estetske kirurgije, Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB Dubrava, Zagreb

NEDA FERENČIĆ VRBAN, dr. med., specijalistica školske medicine, Služba za školsku i adolescentnu medicinu-Centar za mlade, Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar, Zagreb

ŽELJKO IVANEC, dr. med., specijalist anesteziologije, Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

prof. dr. sc. **VESNA KOŠEC**, dr. med., specijalistica ginekologije i porodništva, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

NATAŠA MIHELČIĆ LABURA, dr. med., specijalistica ginekologije i porodništva, Poliklinika Eljuga, Zagreb

mr. sc. **RENATA OBRAD SABLJAK**, dr. med., specijalistica ginekologije i porodništva, Specijalistička ginekološka ordinacija Zagreb, DZ Zagreb Zapad, Zagreb

MARINA PETRIĆ, dr. med., specijalistica radiologije, Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička jedinica za onkološku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

doc. dr. sc. **MAJA PRUTKI**, dr. med., specijalistica radiologije, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Odjel za dijagnostiku bolesti dojke, KBC Zagreb, Zagreb

ILONA SUŠAC, dr. med., specijalistica onkologije i radioterapije, Poliklinika Eljuga, Zagreb

MIRTA ZEKAN VUČETIĆ, dr. med., specijalistica radiologije, Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička jedinica za onkološku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

PREDGOVOR

Dobar doktor ne može biti daleko. (Mihovil Eljuga)



Prošle godine u izdanju najuglednije izdavačke kuće u području biomedicine, Medicinske naklade, objavljena je knjiga čiji su autori bili stalni djelatnici Poliklinike Eljuga ili su njezini vanjski suradnici. Knjigu su vrlo lijepo prihvatili ne samo brojni zdravstveni i medicinski stručnjaci nego i laici jer je knjiga, prema mišljenju uglednih recenzenata, pisana čitkim i vrlo razumljivim jezikom. Dobili smo brojna pisma pohvale za tu knjigu i zamolbu od nekoliko podružnica Hrvatske lige protiv raka da bi bilo korisno prirediti njezino II., prošireno

izdanje u suizdavaštvu s Hrvatskom ligom protiv raka kako bi cijeli sadržaj knjige mogao biti postavljen na *web*-stranicu Lige u tzv. *pdf* formatu jer bi na taj način sadržaj bio dostupan većemu broju čitatelja. Ovaj je prijedlog razmotren na Užem predsjedništvu Hrvatske lige protiv raka i jednoglasno je prihvaćen, a isto tako svi su autori knjige I. izdanja podržali taj prijedlog i darovali svoje autorske tekstove za objavu svojih rukopisa u II. izdanju knjige ***Odabrane teme iz ginekologije i senologije*** kojemu će izdavači biti Medicinska naklada i Hrvatska liga protiv raka. Vrijedno je napomenuti da smo u II. izdanje knjige dodali, držimo, vrlo važne teme, o cijepljenju protiv humanog papilomavirusa i magnetnoj rezonanciji u otkrivanju raka dojke.

S obzirom na dugogodišnje kliničko iskustvo svih autora zastupljenih i u ovoj knjizi vjerujemo da će biti od koristi ne samo pacijentima koji se žele temeljitije informirati o nekim od tema iz ove knjige nego će biti i od koristi brojnim zdravstvenim djelatnicima različite razine izobrazbe.

Kao urednici ove knjige odabrali smo najvažnije teme s kojima smo se najčešće susretali u našoj dugogodišnjoj kliničkoj praksi i često ih u sva-

kodnevnom radu, promatrajući i pregledavajući naše pacijente, obrađivali multidisciplinarno jer se na taj način postavlja ispravna dijagnoza bolesti, što će onda rezultirati provedbom uspješnog i učinkovitog liječenja.

I ova knjiga, mislimo, vjerno ističe da autori primjenjuju spoznaje suvremene medicine utemeljene na kliničkim dokazima (*evidence based medicine*) usmjerenih osobi, njegujući ponajprije individualan pristup jer ne žele da se pacijent „izgubi“ u šetnji između suvremenih dijagnostičkih uređaja.

U knjizi se ističe važnost preventivnih pregleda u području ginekologije i senologije, a to je jedna od temeljnih misija Hrvatske lige protiv raka od samog osnutka.

Mišljenja smo da je bilo potrebno napisati ovu knjigu koja će, vjerujemo, biti od koristi svim pacijenticama koje su se susretale s bolestima dojke ili ženskoga spolnog sustava.

Najsrdahnije zahvaljujemo izdavačima Medicinskoj nakladi i Hrvatskoj ligi protiv raka za objavljivanje ove knjige, a posebice uglednim autorima i, naravno, svima drugima koji su pomogli tomu da II. izdanje ove knjige ugleda svjetlo dana u prigodi obilježavanja Hrvatskog tjedna borbe protiv raka, koji Liga tradicionalno obilježava od 4. - 11. veljače svake godine, tj. od Svjetskog dana borbe protiv raka do Svjetskog dana bolesnika.

U Zagrebu 4. veljače 2020.

Ljerka Eljuga i Damir Eljuga



POKRATE

- ACA** antikardiolipinska protutijela
- ACZ** amniocenteza
- AIN** analna intraepitelna neoplazija
- AMH** anti-Müllerov hormon
- BHS-B** β -hemolitički streptokok skupine B
- BI-RADS** *Breast Imaging-Reporting and Data System*
- BRCA-1** *Breast Cancer-1* gen
- BRCA-2** *Breast Cancer-2* gen
- CA 125** engl. *carbohydrate antigen 125* = karcinomski antigen, tumorski biljeg za rak jajnika
- CIN** cervikalna intraepitelna neoplazija
- CNS** centralni živčani sustav
- CRP** C-reaktivni protein plazme – rani biljeg upalnog oštećenja tkiva, nekroze ili traume tkiva
- CT** engl. *Computed Tomography* – kompjutorizirana tomografija
- CVS** *Chorionic villus sampling*; biopsija korionskih resica
- DCIS** *Ductal carcinoma in situ*, duktalni karcinom *in situ*
- DIEP** *Deep inferior epigastric perforator*
- DNA** deoksiribonukleinska kiselina
- FSH** folikulostimulirajući hormon
- GnRH** gonadotropin oslobađajući hormon
- HCG** humani korionski gonadotropin
- HER-2** *Human epidermal growth factor receptor-2*; onkogen
- HLA-sustav** engl. *Human Leukocyte Antigens System*, sustav glavnih antigena tkivne snošljivosti u ljudi

- HPV** humani papilomavirus
- HSG** histerosalpingografija
- ICSI** *Intracytoplasmic sperm injection* = intracitoplazmatska injekcija spermija
- IUD** *Intrauterine device* – unutar maternični uložak, „spirala“
- IVF** *In vitro fertilisation* – *in vitro* oplodnja, izvantjelesna oplodnja
- LAC** *lupus anticoagulans*
- LD** *latissimus dorsi*
- LETZ** *Loop Excision of the Transformation Zone*
- LH** luteinizirajući hormon
- NIPT** neinvazivni prenatalni testovi
- OHC** oralni hormonski kontraceptivi
- PID** *Pelvic Inflammatory Disease* – zdjelična upalna bolest
- PIN** intraepitelna neoplazija penisa
- PMS** premenstrualni sindrom
- PCOS** *Polycystic Ovarian Syndrome* – sindrom policističnih jajnika
- SIEP** *Superficial inferior epigastric perforator*
- SZO** Svjetska zdravstvena organizacija
- TDAP** *Thoracodorsal artery perforator*
- TRAM** *Transversus rectus abdominis muscle*
- UZV** ultrazvuk
- VAIN** vaginalna intraepitelna neoplazija
- VIN** vulvarna intraepitelna neoplazija

SADRŽAJ

I. GINEKOLOGIJA	1
1. Menstrualni ciklus (RENATA OBRAD SABLJAK)	3
2. Nepravilna krvarenja iz maternice (RENATA OBRAD SABLJAK)....	5
3. Prijevremena menopauza (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA).....	8
4. Dismenoreja (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA).....	13
5. Endometrioza (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA).....	15
6. PCOS (<i>Polycystic Ovarian Syndrome</i> , sindrom policističnih jajnika) (JADRANKA BELAN ŽUKLIĆ)	18
7. Miomi (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA)	21
8. Upalna zdjelična bolest (PID) (JADRANKA BELAN ŽUKLIĆ, NATAŠA MIHELČIĆ LABURA)	24
9. Izvanmaternična trudnoća (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA).....	26
10. Individualan izbor hormonske kontracepcije (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA).....	30
11. Hormonska kontracepcija (JADRANKA BELAN ŽUKLIĆ)	34
12. Kontracepcija uterinim uloškom (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA)...	39
13. Cijepljenje protiv infekcija uzrokovanih HPV-om (NEDA FERENČIĆ VRBAN, JADRANKA BELAN ŽUKLIĆ)	42
14. Možemo li danas spriječiti rak vrata maternice? (JADRANKA BELAN ŽUKLIĆ)	48
15. Krioterapija (Nataša Mihelčić Labura)	58
16. Primjena ultrazvuka u ginekologiji i porodništvu (RENATA OBRAD SABLJAK)	60
II. PORODNIŠTVO	65
17. Antenatalna zaštita (VESNA KOŠEC).....	67
18. Mjesto i uloga suvremenih prenatalnih testova (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA).....	75

19. Infekcije β -hemolitičkim streptokokom grupe B (BHSB) (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA).....	79
20. Spontani i habitualni pobačaj (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA)	81
21. Babinje (NATAŠA MIHELČIĆ LABURA)	86
III. SENOLOGIJA.....	91
22. Nasljedni rak dojke i jajnika – mogućnosti testiranja i smanjenja rizika (ILONA SUŠAC)	93
23. Magnetna rezonancija (MR) dojki (MIRTA ZEKAN VUČETIĆ) ...	111
24. Neinvazivne metode dijagnostike tumora dojke (MARINA PETRIĆ).....	119
25. Intervencijska radiologija kod bolesti dojke (MAJA PRUTKI) ...	128
26. Kirurški zahvati na dojci (DOMAGOJ ELJUGA).....	137
27. Ginekološki nadzor žena oboljelih od raka dojke (JADRANKA BELAN ŽUKLIĆ)	149
28. Mučnina i povraćanje u onkoloških bolesnika (MARTINA BAŠIĆ KORETIĆ).....	157
IV. ANESTEZIOLOGIJA	163
29. Anesteziologija – što bi bolesnik trebao znati? (ŽELJKO IVANEC)	165
IZVODI IZ RECENZIJA I. IZDANJA.....	171

I. GINEKOLOGIJA

1. MENSTRUALNI CIKLUS

Renata Obrad Sabljak

U svrhu spoznaje o nepravilnom krvarenju iz maternice potrebno je najprije definirati što razumijevamo pod normalnim ciklusom spolno zrele žene.

Menstruacija ili mjesečnica jest krvarenje koje nastaje zbog utjecaja žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem, pri čemu se maternična sluznica koja je bogata krvnim žilama svaki mjesec priprema za prihvaćenje oplođenog jajašca te, ako se to ne dogodi, „odumire“ i izbacuje se krvarenjem.

Prvi dan menstruacije računa se kao prvi dan ciklusa, a on se može pojavljivati između 24. i 38. dana, najčešće 28., i trajati do 8 dana, uz gubitak do 80 mL krvi.

Normalni je menstrualni ciklus posljedica niza događaja koji slijede jedan za drugim. Prvo, dio mozga – hipotalamus luči gonadotropni oslobađajući hormon (GnRH) koji stimulira hipofizu, žlijezdu na bazi mozga, da luči dva hormona, folikulostimulacijski hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH). Oba ta hormona djeluju na jajnike stimulirajući ih da u svakom menstrualnom ciklusu počne rasti bar jedan folikul (cista s jajnom stanicom). U prvoj polovici menstrualnog ciklusa on luči hormon estrogen, sredinom ciklusa prsne (ovulira) i izbaci jajnu stanicu koja odlazi u jajovod i spremna je za oplodnju. Od toga, prsnutog folikula u drugoj polovici menstrualnog ciklusa formira se hormonski aktivno tijelo koje se naziva žutim tijelom i luči hormon progesteron. Žuto tijelo „čuva“ trudnoću ako do nje dođe, a u suprotnom, zbog pada razine hormona u krvi, mozak prima signal da cijeli ciklus pokrene ispočetka.

Koliko god menstrualno krvarenje bilo normalno i poželjno kao dobar znak ženskoga reproduktivnog zdravlja, ipak je prilično neugodno, posebno ako je obilnije ili bolno. Danas na raspolaganju imamo higijenske uloš-

ke, tampone i menstrualne čašice i svako od tih pomagala ima prednosti i nedostatke.

Odabir je pomagala individualan te ovisi o tome što se ženi sviđa i što smatra praktičnijim s obzirom na svoje aktivnosti i obilnost krvarenja. Izbor, naravno, ovisi i o sklonosti alergijama ili eventualnim bolestima, pa tako, primjerice, ženi koja ima alergiju na materijale od kojih se izrađuju ulošci više odgovara čašica, a onoj koja ima upalu rodnice ne mogu se preporučiti tampon ili čašica, nego ulošci.

- **Higijenski ulošci** – Danas su najčešće pomagalo i lako su dostupni, iako su, budući da se bacaju, zapravo skupi. Tijekom proizvodnje higijenskih uložaka upotrebljavaju se mnoge kemikalije koje katkad uzrokuju alergijske reakcije ili iritaciju kože spolovila, pa tada valja rabiti pamučne jednokratne ili danas ponovno popularne (kao u doba naših baka) platnene uloške koji se peru pa su ekološki vrlo prihvatljivi.
- **Tamponi** – Tamponi su mali smotuljci posebne vate koji imaju izvanrednu moć upijanja i stavljaju se u rodnicu te su posve nevidljivi i ne stvaraju osjećaj „pelena“ i vlage poput uložaka. Na kraju svakog tampona nalazi se čvrsti končić čijim se povlačenjem tampon uklanja iz rodnice. Važno je da tampon ne bude u rodnici dulje od šest sati jer tada postoji mogućnost povećanja broja bakterija i razvoja upale, iako današnji materijali od kojih su tamponi izrađeni ne uzrokuju opasna upalna stanja (toksični šokni sindrom).
- **Menstrualne čašice** – Iako su bile poznate još 30-ih godina prošlog stoljeća, tek su posljednjih nekoliko godina dospjele u široku uporabu, a dostupne su i u nas. Menstrualne su čašice napravljene od silikona, imaju volumen od 25 ili 30 mL, umeću se u rodnicu poput tampona, a vade se s pomoću peteljke koja se nalazi na kraju čašice. Čašicu valja prazniti 2 – 3 puta na dan, svaki put je oprati, a jednom mjesečno sterilizirati iskuhavanjem (slika 1-1). Uz pravilno održavanje, menstrualne čašice traju nekoliko godina pa su stoga vrlo isplative, a prednost im je i to što se žena koja se njima koristi može kupati i plivati.



SLIKA 1-1.
Menstrualna čašica

2. NEPRAVILNA KRVARENJA IZ MATERNICE

Renata Obrad Sabljak

ŠTO RAZUMIJEVAMO POD NENORMALNIM KRVARENJEM?

- menstrualni ciklus duži od 38 i kraći od 24 dana
- menstrualno krvarenje koje traje duže od 8 dana i kraće od 4 dana
- krvarenje ili oskudno krvarenje, „mrljanje“ (*spotting*) nakon odnosa
- krvarenje ili oskudno krvarenje između menstrualnih krvarenja
- obilno krvarenje tijekom menstrualnoga krvarenja (više od 80 mL krvi)
- krvarenje u postmenopauzi (menopauza je posljedna menstruacija u životu koja se može proglasiti takvom ako od nje prođe godina dana bez krvarenja)
- neredovit ciklus, onaj koji varira više od 7 do 9 dana.

Važno je naglasiti da se navedena stanja odnose na žene koje se ne koriste nekom od kontracepcijskih metoda (oralnim hormonalnim tabletama, kontracepcijskim flasterima ili vaginalnim prstenom, hormonski aktivnim spiralama, bakrenim spiralama). Ove se definicije odnose na generativno razdoblje ženina života.

UZROCI NENORMALNIH KRVARENJA

- ginekološke bolesti u 30 % žena
- endokrini poremećaji u 5 % žena
- hematološki uzroci u 5 % žena
- neorganski uzrokovana disfunkcijska krvarenja u 60 % žena.

Ginekološke bolesti pripadaju skupini strukturnih, organskih uzroka nepravilnih krvarenja. Dijagnostičkom se obradom nađe tvorba koja uzrokuje nepravilna krvarenja.

To mogu biti polipi (lokalna zadebljanja maternične sluznice), adenomioma (prisutnost maternične sluznice u njezinu mišićnom dijelu), miomi (dobročudni tumori nastali iz materničnih mišića), zloćudne promjene maternice itd.

Endokrini poremećaji uključuju bolesti žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem koje utječu na ženin ciklus.

Hematološki uzroci jesu tzv. koagulopatije, odnosno poremećaji zgrušavanja krvi.

Disfunkcijska krvarenja ubrajaju se u skupinu nestrukturnih, funkcionalnih uzroka nepravilnih krvarenja, a nastaju zbog poremećene sekrecije hormona jajnika. Mogu biti **ovulacijska** (20 %) i **anovulacijska** (80 %).

Anovulacijska su krvarenja bezbolna, traju dulje od tjedan dana i obilna su, pri čemu se gubi više od 80 mL krvi. Poremećaje ovulacije mogu uzrokovati brojna stanja; sindrom policističnih jajnika, smanjeno lučenje hormona štitnjače (hipotireoza), pojačano lučenje prolaktina (hormona hipofize – žlijezde u mozgu), mentalni stres, prekomjerna tjelesna težina, anoreksija, nagao gubitak tjelesne težine i prekomjerna tjelesna aktivnost. Anovulacijska se krvarenja pojavljaju najčešće u doba tzv. prvih ginekoloških godina (počinju menarhom – prvom menstruacijom u životu i traju tijekom puberteta, kada se funkcija jajnika „uhodava“) i u perimenopauzi (razdoblje od 40. godine života do posljednje menstruacije – menopauze, kada prirodno slabi funkcija jajnika). U oba ta doba ciklus može biti neredovit, izostati ili nastupiti dvaput u jednom mjesecu. U žena nakon 40. godine života ciklus se obično skraćuje, a nakon 45. godine počinje i izostajati. Naravno da su različitosti u tome velike i da svaka žena na svoj način prolazi razdoblje perimenopauze. Ne treba zaboraviti i utjecaj okoline, životnih navika, kao i genskih predispozicija (kad je njezina majka izgubila menstruaciju). U reprodukcijskoj dobi rjeđe se nalazi anovulacija jer je neuroendokrinološka kontrola menstrualnog ciklusa ujednačenija. U toj dobi anovulacija može biti naslijeđena kao sličan poremećaj iz ado-

lescencije, zatim nakon porođaja ili pobačaja te kod sindroma policističnih jajnika (PCOS).

Ovulacijska krvarenja najčešće su redovita i praćena predovulacijskim bolom te predmenstrualnim tegobama (bolnost dojki, nakupljanje tekućine). Pojavljuju se zbog poremećene funkcije žutog tijela.

DIJAGNOZA I TERAPIJA

Nakon što se uzmu detaljni podatci o krvarenju (**učestalosti, intenzitetu i kliničkim tegobama**) nužno je obaviti ginekološki pregled i UZV. Ako se ne nađe nikakav strukturni uzrok nepravilnom krvarenju ili poremećaj u zgrušavanju krvi, dijagnoza se najčešće postavlja analizom hormona.

Terapija je vrlo individualna. Mogu se primjenjivati: a) hormoni (estrogen, progesteron, njihove kombinacije), b) nesteroidni antireumatici (koji smanjuju krvarenje), c) frakcionirana kiretaža (struganje maternične sluznice posebnim instrumentom), d) ablacija endometrija (otklanjanje maternične sluznice) i e) operacijski zahvat.

KRVARENJE U POSTMENOPAUI

Postmenopauza je vrijeme nakon menopauze (posljednje menstruacije u ženinu životu). Svako krvarenje u toj dobi, ako je iz maternice, smatra se nepravilnim i zahtijeva dijagnostiku, najčešće i daljnju obradu.

Mogu ga uzrokovati promjene na vratu maternice, dobroćudna žljezdana zadebljanja sluznice, ali ono može upućivati i na postojanje predmalignih ili malignih (zloćudnih) lezija.

Ako se izvode biopsija ili kiretaža, terapija se određuje u skladu s patohistološkim nalazom (koji definira patolog nakon pregleda uzorka tkiva pod mikroskopom).

Katkad se dijagnostikom završava i liječenje, pokatkad se daje medikamentna terapija (lijekovima), a u slučaju zloćudnosti najčešće se bolesnica operira (nakon toga se liječenje može nastaviti zračenjem, kemoterapijom, ovisno o patohistološkom nalazu).

3. PRIJEVREMENA MENOPAUAZA

Nataša Mihelčić Labura

Menopauza označuje posljednju menstruaciju u ženinu životu. Dijagnoza menopauze postavlja se 12 mjeseci nakon amenoreje (tj. izostanka mjesečnice). Žene u prosjeku imaju menopauzu s 51. godinom. Ona je genski predodređena, ne ovisi o dobi menarhe (**prve menstruacije u ženinu životu**), broju trudnoća i porođajima, dojenju, te uporabi hormonske kontracepcije. Pušenje i malnutricija okolišni su čimbenici koji mogu uzrokovati raniju menopauze. Rana je menopauza ona koja nastupa između 40. i 45. godine života, dok kasnom menopauzom nazivamo onu nakon 55. godine života.

Prijevremena menopauza (*menopausis praecox*) nastupa, prirodno ili inducirano, u 1 % žena prije 40. godine, a u 0,1 % prije 30. godine života.

Etiološki su čimbenici brojni: kromosomski, genski, autoimunosni, metabolički, infektivni i ijtrogeni, a nažalost, u jednom broju slučajeva etiološki čimbenik ostaje nepoznat. Histopatološki, postoje dva tipa: afolikularni tip (kada nastaju potpuno uništenje folikula i nepovratni gubitak funkcije jajnika) i folikularni tip (kada su folikuli donekle očuvani pa se funkcija jajnika može spontano vratiti ili se može inducirati).

Pri nekim etiološkim oblicima prijevremene menopauze može doći do ponovne spontane uspostave ciklusa, pa i trudnoće (5 – 10 %).

Ginekološke operacije, histerektomija (odstranjenje maternice) i embolizacija uterine arterije, zbog smanjenja krvožilnog protoka kroz ovarije mogu uzrokovati prijevremenu menopauzu.

Ooforektomija (odstranjenje jajnika) za ženu znači nagao gubitak funkcije jajnika.

Učinak kemoterapije na jajnik ovisi o vrsti lijeka, dozi i ženinoj dobi. Primjerice, alkilirajući su lijekovi visokogonadotoksični i žene imaju 9 puta veći rizik za razvoj prijevremene menopauze, dok metotreksat i 5-fluorouracil imaju mali utjecaj na funkciju jajnika.

Ako se kemoterapija primjenjuje prije 20. godine života, postoji 4 puta veći rizik od prijevremene menopauze. Oštećenja jajnika nastala tijekom primjene kemoterapije mogu biti trajna ili reverzibilna.

Ako su oštećenja reverzibilna, ponovna uspostava funkcije jajnika, tj. menstruacija, nastupa 6 – 12 mjeseci nakon prestanka terapije, no znatno je umanjena plodnost i veća je vjerojatnost ranije menopauze.

Radioterapija može uzrokovati izravno oštećenje DNA u jajničnim folikulima te njihovo propadanje. Njezin učinak ovisi o polju zračenja, dozi, vremenu ekspozicije i dobi. Doza zračenja koja može rezultirati prijevremenom menopauzom iznosi 20 Gy u žena mlađih od 40 godina i 6 Gy u žena starijih od 40 godina.

Postoje metode očuvanja plodnosti u žena liječenih kemoterapijom i radioterapijom. Kriopohrana jajnih stanica podrazumijeva uzimanje jajne stanice iz ženina tijela i čuvanje smrzavanjem (*na temperaturi tekućeg dušika od -196 °C*). Poslije se jajne stanice mogu odmrznuti, oploditi i prenijeti u maternicu kao zametci. Postoji i mogućnost kriopohrane zametaka i jajničnoga tkiva.

Ovariopeksija (transpozicija jajnika) kirurška je metoda koja se primjenjuje u žena oboljelih od raka vrata maternice koje provode radioterapiju. Tom se metodom jajnik pozicionira izvan polja zračenja radi očuvanja plodnosti. Uspješnost je očuvanja funkcije jajnika 60 – 100 %.

Brojni autoimunosni poremećaji (**Addisonova bolest, miastenija gravis, hipotireoza, diabetes mellitus tip I, sistemni lupus eritematodes, reumatoidni artritis** itd.) uzrokuju autoimunosni ooforitis (upalu jajnika) koji rezultira folikularnim ili afolikularnim tipom prijevremene menopauze. Prema nekim istraživanjima, imunomodulirajućim lijekovima uspjela se inducirati ovulacija u žena koje kao etiološki faktor prijevremene menopauze imaju autoimunosnu bolest.

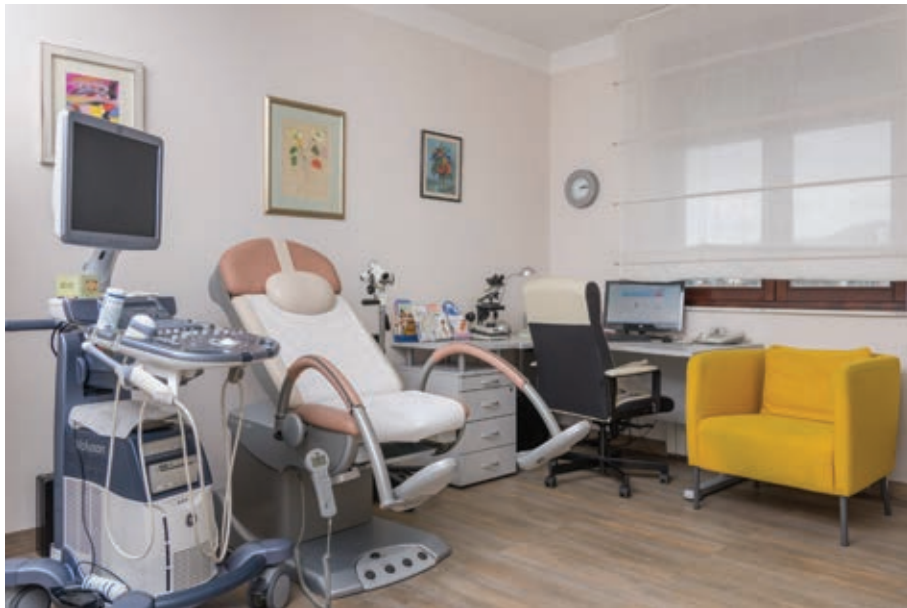
Bilo koji defekt spolnoga kromosoma X (Turnerov sindrom, delecije i translokacije kromosoma X, fragilni X-kromosom) može rezultirati prijevremenom menopauzom. Kod najčešćeg od njih, Turnerova sindroma, ovarijski se folikuli potroše prije puberteta, jajnici bivaju zamijenjeni tračcima veziva, a menstruacija nikada ne nastupa. U samo 5 % djevojčica dolazi do menstruacije, ali i vrlo brzog ulaska u prijevremenu menopauzu.

Dijagnoza prijevremene menopauze postavlja se na temelju kliničkih, laboratorijskih i ultrazvučnih parametara.

Amenoreja u trajanju 3 – 6 mjeseci, udružena s višekratno određenom povišenom vrijednosti FSH-a (>40 i. j./L) i sniženom vrijednosti estradiola, najčešće je potvrda kliničaru da je riječ o prijevremenoj menopauzi.

Ultrazvučni parametri, mali volumen jajnika i tanak endometrij dodatno će potvrditi dijagnozu u suvremenoj ginekološkoj ordinaciji (slika 3-1).

Simptomi prijevremene menopauze istovjetni su simptomima menopauze koja se pojavljuje oko 50. godine života. Prvi znakovi su oligomenoreja,



SLIKA 3-1. Izgled suvremene ginekološke ordinacije.

dakle manje od 10 menstruacija u godinu dana, odnosno veći razmak između ciklusa. S druge strane to je produljen ciklus i/ili amenoreja (izostanak menstruacije), te mjesečnice koje su obilnije ili oskudnije nego inače.

U nastavku se pojavljuju simptomi koji su rezultat smanjene produkcije estrogena: suhoća rodnice, pretjerana podražljivost mokraćnoga mjehura te gubitak kontrole mokrenja (inkontinencija), recidivirajući cistitisi, iznenadne navale vrućine koje se šire gornjim dijelom tijela, emocionalne promjene (razdražljivost, promjene raspoloženja, blaža depresija), suhoća kože, očiju i usta, nesanica, gubitak libida.

U žena u kojih funkcija jajnika naglo prestane, npr. nakon ooforektomije ili primjene kemoterapije, simptomi su nagli i burni.

Za žene koje su suočene s dijagnozom prijevremene menopauze posebno je uznemirujuća činjenica pridružena neplodnost.

U usporedbi sa ženama koje ulaze u menopauzu s 50 godina, žene s prijevremenom menopauzom velik dio života prožive bez protektivne uloge svojeg estrogena. To ih stavlja u povećani rizik od razvoja osteoporoze, kardiovaskularnih bolesti, demencije, kognitivne disfunkcije, bolesti desnog zuba, gubitka zubi i razvoja katarakte.

Hormonska nadomjesna terapija (HNT) prvi je izbor u liječenju, osim kod karcinoma ovisnih o estrogenu (npr. karcinom dojke). Preporuka je da se primjenjuje do očekivane menopauze (50. – 55. g.).

Vazomotorne smetnje (valunzi) mogu se umanjiti prilagodbom životnoga stila koji uključuje bavljenje tjelesnom aktivnošću, prestanak pušenja i unos alkohola, reducirano unošenje začinjene hrane, a svakako može pomoći slojevito odijevanje, kao i niža temperatura u prostoriji u kojoj se boravi.

Postoje i brojni prirodni, biljni pripravci koji umanjuju rane simptome menopauze. Ako se žena ne želi ili ne smije koristiti HNT-om, treba razmišljati i o osteoporozi i primijeniti lijekove koji čuvaju koštanu masu (npr. bisfosfonati, vitamin D i kalcij).

Kada se jednom postavi dijagnoza prijevremene menopauze, trudnoća se rijetko može dogoditi. U žena koje su suočene s neplodnošću određuju se,

uz FSH i E2, i biljezi ovarijske rezerve (AMH i inhibin B) te se ultrazvučno procjenjuju volumen jajnika, broj antralnih folikula i debljina endometrija, a na temelju dobivenih rezultata određuje se adekvatan protokol medicinski pomognute oplodnje. Kao najuspješnija metoda pokazala se donacija jajnih stanica.

4. DISMENOREJA

Nataša Mihelčić Labura

Dismenoreja označuje bolnu menstruaciju. Bol se može pojaviti u vrijeme menstruacije ili 1 do 3 dana prije, te može biti različita karaktera: oštra, grčevita, povremena, stalna. Uz bol se često pojavljuju mučnina, povraćanje, glavobolja, zatvor ili proljev, učestalo mokrenje, bol u lumbalnom dijelu kralježnice, pokatkad uz širenje u noge.

Razlikovanje primarne i sekundarne dismenoreje važno je radi različita pristupa u liječenju.

Primarna ili esencijalna dismenoreja je funkcionalna, nastaje u ciklusu u kojemu je nastupila ovulacija i isključuje prisutnost ginekološke organske bolesti. Pojavljuje se u ranijoj dobi, najčešće 1 – 3 godine nakon prve menstruacije, kada se uspostave ovulatorni ciklusi, a s vremenom i nakon trudnoće slabi.

Pred kraj menstrualnog ciklusa, kada propada žuto tijelo, nastaju fiziološki pad hormona progesterona i estrogena te fiziološki porast prostaglandina. U žena koje imaju primarnu dismenoreju uočena je viša razina prostaglandina F2-alfa koji uzrokuje bolne kontrakcije maternice.

Čimbenici koji mogu pridonijeti primarnoj dismenoreji jesu uži cervikalni kanal, malpozicija maternice (retroverziofleksija, tj. „zabačenost“ maternice prema kralježnici), nedovoljna zastupljenost tjelovježbe te anksioznost povezana s mjesečnicom.

U liječenju primarne dismenoreje uporabljaju se preparati koji smanjuju sintezu prostaglandina.

Najčešće se primjenjuju nesteroidni antireumatici (npr. ibuprofen, ketoprofen). Smatra se da je jednako djelotvorna njihova primjena samo u vrijeme menstruacije, kao i primjena 2 – 3 dana prije očekivane mjesečnice.

Druga linija u liječenju jest oralna hormonska kontracepcija. Preporučuje se niska doza estrogena, a od gestagena najbolje djelovanje na dismenoreju imaju klormadinon acetat i dienogest. Hormonska spirala (LNG-IUD) također ima svoje mjesto u liječenju primarne te nekih oblika sekundarne dismenoreje.

Ispravan životni stil i prehrana mogu pridonijeti ublaživanju primarne dismenoreje. Važni su redovita tjelovježba te odmor i dovoljno sna. Prehrana treba biti siromašna mastima uz dodatak omega-3 masnih kiselina, lanenih sjemenki, magnezija, vitamina E, cinka i vitamina B1.

Kod izrazito bolnih primarnih dismenoreja, rezistentnih na uobičajenu terapiju, u obzir dolazi kirurško liječenje (presakralna neurotomija i razdvajanje sakrouterinih ligamenata).

Sekundarna dismenoreja nastaje zbog postojanja organske ginekološke bolesti. Češće nastaje kasnije u životu, a ranije samo ako je uzrokovana prirođenim malformacijama maternice. Najčešći organski uzroci sekundarne dismenoreje jesu endometrioza, adenomioza i miomi. Rjeđi su uzroci polipi endometrija, kronična zdjelična upala, zdjelična kongestija, tumori jajnika, prirodene malformacije, bakreni intrauterini ulošci, suženje vrata maternice kao posljedica operativnih zahvata (npr. nakon konizacije, LETZ-a i sl.).

Liječenje sekundarne dismenoreje usmjereno je prema organskom uzroku.

5. ENDOMETRIOZA

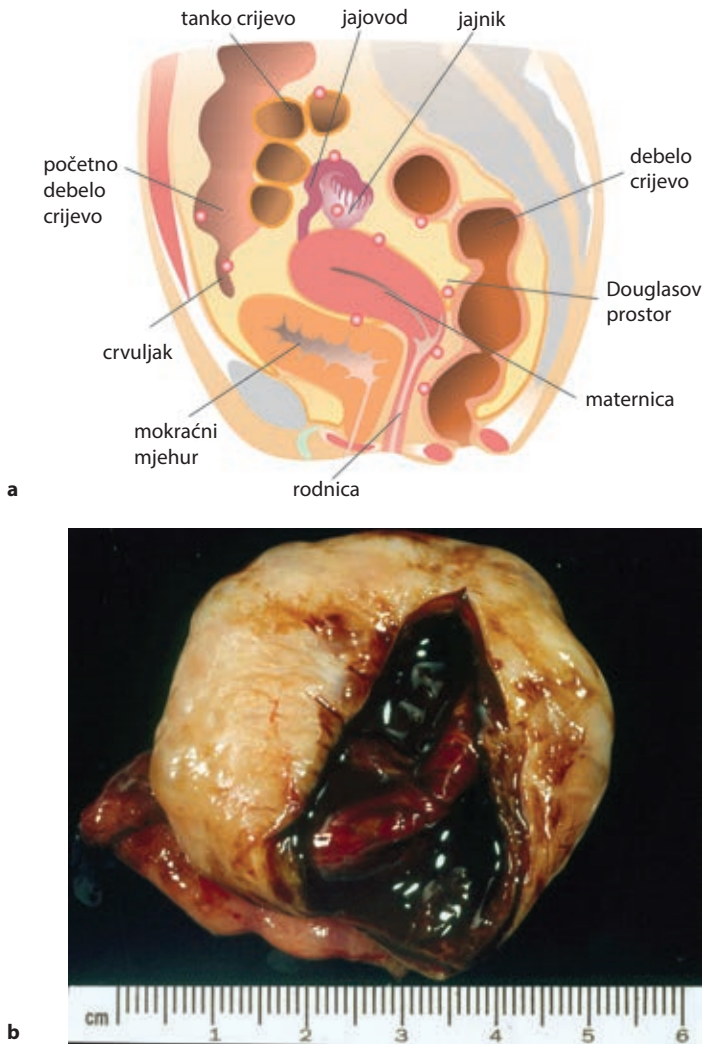
Nataša Mihelčić Labura

Endometrioza je česta bolest koju karakterizira rast endometrija izvan šupljine maternice. Endometrij je maternična sluznica koja oblaže njezinu unutrašnjost, ciklično se mijenja pod utjecajem hormona jajnika, pri menstruaciji se ljušti i krvari, a u slučaju trudnoće važna je za implantaciju zametka. Bolest se pojavljuje samo u žena.

U 70 % žena, zbog retrogradnih kontrakcija matrenice, menstrualna krv koja sadržava i endometralne stanice dospijeva u zdjelicu. Prisutnost endometralnih stanica u zdjelici samo će u manjega broja žena potaknuti slijed događaja koji vode prema endometriozi. Smatra se da zbog greške imunosnog sustava endometralne stanice potiču stanice peritoneja, tj. trbušne maramice (**serozna ovojnica koja obavlja trbušnu šupljinu i većinu organa koji se u njoj nalaze**) na preobrazbu u kojoj dolazi do stvaranja endometriotičnih žarišta. Nastala žarišta ciklično odgovaraju na hormone jajnika, kao i endometrij u maternici, ona se ljušte i krvare u vlastitu mikrošupljinu, što uzrokuje njihov rast i kroničnu upalu (slika 5-1).

Endometrioza se može naći na jajnicima, jajovodima, u rodnici, mišićnom dijelu maternice (adenomioza) i peritoneju. Kod raširenije bolesti mogu biti zahvaćeni i susjedni organi – mokraćni mjehur, crijevo, bubrezi. Rjeđe su lokalizacije na udaljenim organima (npr. pluća). Nakon trbušnih operacija (carski rez, laparoskopija) endometriotična žarišta mogu se smjestiti u kirurškim ožiljcima.

Od endometrioze boluje 10 – 15 % žena reproduktivske dobi, a bolest se najčešće pojavljuje u dobi od 24. do 45. godine života. Postmenopauza i trudnoća, stanja hormonske inaktivnosti jajnika, negativno utječu na razvoj endometrioze.



SLIKA 5-1. a) Endometrioza. Na crtežu su prikazana anatomska mjesta na kojima se najčešće nalaze žarišta endometrioze. b) Endometrioza jajnika. Cijeli je jajnik nadomješten cistom koja je ispunjena krvlju. (Preuzeto iz: Patologija, urednici Ivan Damjanov, Sven Seiwerth, Stanko Jukić i Marin Nola, Medicinska naklada, Zagreb, 2018.)

Rizični čimbenici za endometriozu jesu rana prva menstruacija, kratki menstrualni ciklusi, dugo trajanje mjesečnice, prekomjerna tjelesna težina, prekomjerna uporaba alkohola i kofeina te ekološki zagađivači (bifenili i dioksini). Uočena je i porodična sklonost endometriozu (sestre i kćeri žene koja boluje od endometrioze imaju 6 – 9 puta veći rizik).

Endometrijoza je bolest koja postupno napreduje. U početku može biti bez simptoma, a napredovanjem bolesti simptomi se pojavljuju i pojačavaju. Stupanj bolesti nužno ne korelira s jačinom simptoma. Zato je za endometrijozu karakteristično višegodišnje kašnjenje u dijagnosticiranju i početku liječenja.

U tom, tzv. muklom razdoblju endometrijoza može na pojedinim lokacijama voditi prema nepopravljivim oštećenjima.

Simptomi endometrijoze jesu bolne menstruacije, bolan spolni odnos, kronična zdjelična bol, umor i iscrpljenost, bolovi u crijevima i mjehuru pri pražnjenju, pojava krvi u stolici i mokraći, obilne mjesečnice, napuhnutost.

Endometrijoza može uzrokovati i neplodnost. Blaža endometrijoza zbog upalnih promjena remeti funkciju jajnika, jajovoda i endometrija, dok teža endometrijoza stvara mehaničke zapreke (**začepljeni jajovodi**). U posljednjih dvadesetak godina bilježi se porast učestalosti endometrijoze, posebno u neplodnih žena. Takva se prevalencija dijelom povezuje s povišenom izloženošću bifenilima i dioksinima.

Endometriotične ciste na jajniku otkrivaju se ginekološkim i ultrazvučnim pregledom. Magnetna rezonancija zdjelice dobra je dopuna UZV nalazu, posebno značajna kod duboke zdjelične endometrijoze. Zlatni standard za konačnu dijagnozu jest laparoskopija s biopsijom barem jedne lezije i histološkom analizom. Povišeni tumorski marker CA 125 dodatno potvrđuje sumnju na endometrijozu. Nije specifičan jer može biti povišen i kod drugih fizioloških (**menstruacija, trudnoća**) i patoloških stanja (**miomi, zdjelična upalna bolest, epitelni karcinom jajnika**), ali može poslužiti kao pokazatelj terapijskog učinka i eventualnog recidiva bolesti.

Pristup liječenju endometrijoze jest kirurški ili medikamentni, te kombinacija tih dvaju načina liječenja. Medikamentno liječenje uključuje primjenu hormona (**npr. oralna hormonska kontracepcija, oralni gestageni – Visanne, hormonska spirala – Mirena itd.**) te lijekova protiv bolova. Ne postoji jedinstveno i najbolje liječenje, a pristup svakoj ženi treba biti individualan.

6.

PCOS (*Polycystic Ovarian Syndrome*, sindrom policističnih jajnika)

Jadranka Belan Žuklić

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) složeni je endokrinološko-metabolički poremećaj koji je dobio naziv zbog povećanih jajnika u kojima su prisutni brojni mali folikuli (*cistice*). Iako je temeljni hormonski poremećaj u jajnicima, u proces je uključeno i funkcioniranje hipofize, nadbubrežne žlijezde te masnoga tkiva, što sve dovodi do metaboličkog i reproduktivskog očitovanja.

U jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi povećano je stvaranje androgena (muških spolnih hormona) koji mogu uzrokovati akne, različite stupnjeve dlakavosti lica i tijela te gubitak kose.

Androgena mikroklima u jajnicima uzrokuje zastoj u sazrijevaju folikula te se nakupljaju brojni mali folikuli koji se vide ultrazvučnim pregledom, a izostaje odabir tzv. dominantnog folikula te nema ovulacije. Zbog toga se pojavljuju različite nepravilnosti menstrualnog ciklusa. Ciklus može biti produljen za 10-ak dana, ali menstruacija može izostati i više mjeseci, što može uzrokovati nepravilno zadebljavanje maternične sluznice i pojavu vrlo obilnog i produljenog krvarenja (metroragija).

Ovisno o učestalosti izostanaka ovulacije, može biti smanjena sposobnost zanošenja ili neplodnost te povećana sklonost ranome spontanom pobačaju.

PCOS mogu imati i mršave i pretili žene. U pretilih je žena češće prisutan i metabolički poremećaj u obliku inzulinske rezistencije, a povišeni inzulin pospješuje stvaranje androgena. Pretilost i inzulinska rezistencija povećavaju sklonost razvoju dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti u kasnijoj dobi.

Stoga se pretilim ženama prije svega preporučuju tjelovježba i smanjenje tjelesne mase barem za 5 %, što ima povoljne učinke na smanjenje koncen-

tracije androgena, poboljšanje inzulinske rezistencije, uspostavu ovulacije i bolji odgovor na liječenje.

PCOS ima oko 10 % žena reproduktivnoj dobi, a u 65 % slučajeva simptomi se počinju pojavljivati već u razdoblju oko prve menstruacije.

Važno je naglasiti da oko 25 % zdravih žena ima ultrazvučni nalaz jajnika koji nalikuju na policistične, ali postoje jasno određeni kriteriji za postavljanje dijagnoze sindroma policističnih jajnika.

Sindrom znači skup simptoma i znakova koji ne moraju istodobno i istim intenzitetom biti prisutni u jedne osobe, a s vremenom se mogu i mijenjati, pa tako i kod PCOS-a.

Stoga se liječenje PCOS-a individualno prilagođuje ovisno o kozmetičkim, metaboličkim ili reproduktivnim potrebama pojedine žene. Često je potrebna suradnja ginekologa, endokrinologa i dermatologa.

Prvi su izbor oralni kontraceptivi koji sadržavaju gestagen s antiandrogenim učinkom (ciproteron-acetat, drospirenon) koji bi žena trebala uzimati do vremena kada planira trudnoću. Pretilim se ženama preporučuje smanjenje tjelesne mase, a, ako je prisutna inzulinska rezistencija, primjenjuje se antidijabetički lijek metformin. Iako se danas rjeđe primjenjuje, kao mogućnost postoji i kirurški pristup, tzv. drilling jajnika. Laparoskopskim se pristupom načine sitne rupice u jajniku, čime se uništavaju mali folikuli u kojima se stvaraju androgeni i time pospješuje ovulacija.

U postupcima pomognute oplodnje mogu se primijeniti jednostavnije metode poput stimulacije ovulacije klomifenom, letrozolom ili metforminom, ultrazvučno praćenje rasta dominantnog folikula (folikulometrija) te tzv. tempiranje spolnog odnosa ili inseminacija (nakon pripreme u laboratoriju, partnerova se sperma s pomoću specijelnog katetera unosi u materijšte). Složene metode pomognute oplodnje jesu IVE, ICSI, kriobembitransfer itd.

Nakon što žene ostvare svoje reproduktivne želje, pozornost treba posvetiti zaštiti endometrija (maternične sluznice) koji je u tih žena skloniji patološkom zadebljavanju (hiperplaziji). Vrlo dobra opcija jest primjena unutarmaterničnog uložka („spirale“) s hormonskom kompo-

nentom (levonorgestrel) koja istodobno služi i kao kontracepcija tijekom 5 godina.

Ženama u perimenopauzi može preporučiti hormonsko nadomjesno liječenje preparatima koji sadržavaju gestagen koji će dobro štititi endometriju te imati antiandrogeni učinak (drospirenon, levonorgestrel, noretisteron-acetat).

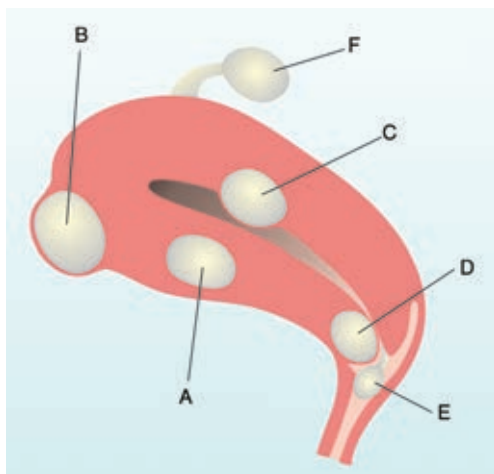
7. MIOMI

Nataša Mihelčić Labura

Miomi su dobroćudni tumori maternice građeni od glatkih mišićnih stanica i vezivnoga tkiva. Čine 95 % svih dobroćudnih tumora maternice. U maternici može biti prisutan jedan ili više njih (slika 7-1). Veličina im varira od vrlo malenih pa sve do veličine 20 – 30 cm.

Otkrivaju se obično u žena u dobi od 35 do 50 god. života. Do sada nije poznato što dovodi do toga da dio materničnog mišića počne rasti i formirati dobroćudni tumor. Poznato je da na rast mioma utječu hormoni, **prije svega estrogen**, pa tako u reproduktivnoj dobi (**dok jajnici funkcioniraju i luče hormone**) miomi imaju predispoziciju za rast, dok u postmenopauzi (**razdoblju žena života nakon posljednje regularne menstruacije, kada jajnici ne luče hormone**) miomi rastom stagniraju ili se smanjuju. Trudnoća i uporaba hormonske nadomjesne terapije mogu pospješiti rast mioma.

Predisponirajući čimbenici za nastanak mioma jesu pozitiv-



SLIKA 7-1. Lejomiom maternice. Prema položaju i izgledu tumor može biti: A – intramuralni (u stijenci maternice), B – subserozni (ispod seroze – peritonealnog pokrova tijela maternice), C – submukozni (ispod sluznice u šupljini maternice), D – cervikalni (u stijenci vrata maternice), E – submukozni na peteljci koji prolabira u vaginu (ispod sluznice maternične šupljine, na peteljci, utiskuje se u rodničku šupljinu), F – subserozni na peteljci (ispod peritonealnog pokrova tijela maternice, ali na peteljci). (Preuzeto iz: Patologija, urednici Ivan Damjanov, Sven Seiwerth, Stanko Jukić i Marin Nola, Medicinska naklada, Zagreb, 2018.)

na porodična anamneza (**majka, sestre i bake imaju miom**), dob žene viša od 40 god., povećana tjelesna težina i prehrana s manjim unosom vegetabilija, prehrana u kojoj je u većoj mjeri zastupljeno crveno meso (povisuje razinu estrogena).

Prema lokalizaciji miomi mogu biti intramuralni (rastu u mišićnome sloju tijela maternice), submukozni (izbočuju se u materničnu šupljinu) te supse-rozni (rastu s površine maternice prema trbušnoj šupljini). Rjeđe mogu biti na peteljci, u materničnim ligamentarnim svezama te u vratu maternice.

Simptomi mogu biti različiti, a uzrokovani su lokalizacijom i veličinom mioma. Oni mogu uzrokovati pritisak na mjehur (s posljedičnim češćim mokrenjem), pritisak na debelo crijevo (poteškoće s defekacijom) te bol u zdjelici i leđima tijekom tjelesne aktivnosti i/ili u mirovanju. Dio mioma ne mora imati nikakve simptome i otkrivaju se pri ginekološkom i ultrazvučnom pregledu.

Najčešći je simptom obilno krvarenje s ugrušcima i/ili produljeno krvarenje iz maternice. Moguće je i krvarenje unutar ciklusa, između dviju mjesečnica. Zbog toga je anemija čest pratitelj mioma koji se očituju ovakvom simptomatologijom.

Torzija mioma na peteljci ili degeneracija velikog mioma mogu uzrokovati nagao, izrazito jak bol u maloj zdjelici.

Miomi mogu biti i razlog za neplodnosti. Najčešće su to submukozni miomi koji se izbočuju u šupljinu maternice i tako ometaju implantaciju zametka.

Miomi se često povećaju u trudnoći. Velik broj trudnoća prolazi bez poteškoća, ali u manjem broju miomi mogu dovesti do neželjenih ishoda (spontani pobačaj i prijevremeni porođaj). Kada miomi utječu na položaj i stav djeteta (stav zatkom, poprečni položaj), opstruiraju porođajni kanal ili uzrokuju slabije kontrakcije maternice u porođaju, a trudnoća, tj, porođaj dovršava se carskim rezom.

Odluka o kirurškom odstranjenju mioma prije trudnoće ovisi o nizu čimbenika i zahtijeva individualni pristup svakoj ženi. Liječenje žena koje imaju miom ovisi o njegovoj veličini i smještaju, simptomima, ostvarenim trudnoćama, kao i o želji za novom trudnoćom.

Žene s miomima koji ne uzrokuju smetnje nije potrebno liječiti, nego se rast mioma kontrolira pri redovitim ginekološkim i ultrazvučnim pregledi-

ma. Kada je potrebno, liječenje može biti medikamentno i kirurško. Simptomatsko liječenje uključuje uporabu preparata željeza, kojima se nastoji korigirati posljedična anemija, te uporabu analgetika kojima se suzbija bol.

Od medikamentne terapije često se primjenjuju progesteronski lijekovi u svrhu korekcije nepravilnih te smanjivanja obilnih krvarenja. Mogu se uzimati peroralno (najčešće u drugoj fazi ciklusa) ili u obliku intrauterinog hormonskog uloška (Mirena), što je učinkovitije.

Ulipristal-acetat (Esmya, selektivni modulator progesteronskih receptora) noviji je lijek na našem tržištu, indiciran za liječenje umjerenih do teških simptoma mioma prije operativnog zahvata. Znatno smanjuje veličinu mioma, a u vrijeme trajanja terapije žena nema menstrualnog krvarenja. Liječenje traje 3 mjeseca, a po potrebi se još jednom može ponoviti tromjesečni ciklus počevši s drugom po redu menstruacijom nakon završetka prethodnog ciklusa.

Esmya je indicirana i za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma mioma u žena generativne dobi koje nisu pogodne za operativni zahvat. Liječenje se provodi ponavljanjem tromjesečnih ciklusa, sa stankama od po dva mjeseca između ciklusa.

GnRH analozi lijekovi su koji djeluju suprotno estrogenu i induciraju lažnu postmenopauzu te na taj način uzrokuju smanjenje mioma. Terapija traje najviše 6 mjeseci, a učinak je prisutan dok se lijek primjenjuje. Stoga se ovaj način liječenja primjenjuje prije planirane operacije velikih mioma, čime se izbjegava veliki gubitak krvi pri operativnom zahvatu.

Rjeđe se izvodi embolizacija materničnih krvnih žila koje opskrbljuju miom. U lokalnoj se anesteziji kroz bedrenu arteriju uvodi kateter do željene krvne žile i uštrcava sredstvo koje uzrokuje začepljenje najmanjih krvnih žila koje opskrbljuju miom. Takav se miom smanjuje i degenerativno mijenja.

Kirurško liječenje u žena s miomima ovisi o sijelu i veličini tumora. Enukleacija mioma poštediti je zahvat kojim se odstranjuje jedan ili više mioma, dok se pri histerektomiji odstranjuje cijela maternica s miomima. Zahvat se može izvoditi laparoskopski ili klasično (služi za odstranjenje supseroznih i intramuralnih mioma, te cijele maternice) te histeroskopski (za odstranjenje submukoznih mioma).

8.

UPALNA ZDJELIČNA BOLEST (PID)

Jadranka Belan Žuklić, Nataša Mihelčić Labura

Naziv zdjelična upalna bolest (PID) označuje upalu gornjega dijela spolnog sustava, pri čemu upala može zahvatiti jednu ili više sljedećih struktura: **sluznica maternice, jajovodi i jajnici, a u težim slučajevima i zdjelični dio potrbušnice.**

Dugoročne posljedice PID-a mogu biti neplodnost, izvanmaternična trudnoća te kroničan bol u zdjelici, zbog čega su vrlo bitni rana dijagnoza te pravodobno i odgovarajuće liječenje.

Izvor su upale najčešće mikroorganizmi prisutni u rodnici koji se uzlazno šire prema jajovodima i jajnicima. Rjeđe upala nastane njezinim širenjem iz okolnih organa (**slijepo crijevo, divertikul**) te krvlju (**tuberkuloza**). Upale rodnice važno je prepoznati i izliječiti prije operativnih zahvata jer se nakon operacije upala može rasplamsati.

Zdjelična upalna bolest najčešće je uzrokovana mješovitom infekcijom u kojoj mogu biti prisutni sljedeći mikroorganizmi: *Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *E. coli*.

Najčešći je simptom bol u donjem dijelu trbuha. Pojačan iscjedak iz rodnice ne mora uvijek biti prisutan. Mogu biti pridruženi i simptomi upale mokraćnoga mjehura (učestalo i bolno mokrenje, peckanje). Povišena tjelesna temperatura prisutna je u samo trećine bolesnica. S obzirom na navedeno, nije uvijek lako prepoznati zdjeličnu upalu u ranoj fazi.

Za postavljanje dijagnoze presudan je ginekološki nalaz, odnosno bolna osjetljivost donjega dijela trbuha, bolnost pri pomicanju vrata maternice te bolna osjetljivost u području jajovoda i jajnika.

Dodatni kriteriji koji potvrđuju dijagnozu jesu povišena tjelesna temperatura viša od 38 °C, povišena sedimentacija i CRP (**C-reaktivani protein – protein plazme čija vrijednost vrlo brzo raste kao reakcija na upalu ili oštećenje tkiva**), zatim pozitivan mikrobiološki nalaz cervikalnog obriska te ultrazvučni nalaz tuboovarijskog apscesa.

Budući da je zdjelična upalna bolest mješovita infekcija, za liječenje se primjenjuju kombinacije antibiotika kako bi se obuhvatile aerobne, anaerobne bakterije te unutarstanični mikroorganizmi.

Najčešći antibiotici koji se primjenjuju jesu: azitromicin, doksiciklin, amoksicilin/klavulanska kiselina, metronidazol, klindamicin, garamicin, cefalosporini treće generacije.

Prije početka liječenja preporučuje se učiniti cervikalne obriske, ali uredan nalaz ne znači nužno da mikroorganizmi nisu prisutni u gornjem dijelu ženskoga spolnog sustava.

Kod blagih do umjerenih upala antibiotici se primjenjuju na usta tijekom 10 – 14 dana. Ako nakon 48 do 72 sata ne nastupi poboljšanje, bolesnicu treba primiti u bolnicu i primijeniti antibiotike venskim putem.

Ako se zdjelična upalna bolest ne liječi u ranoj fazi i odgovarajuće, može se razviti tuboovarijski apsces (lokalizirana nakupina gnoja u području jajovoda i jajnika) te zdjelični peritonitis (upala zdjelične potrbušnice).

Bolesnicu s teškim oblikom upale (visoka temperatura, tuboovarijski apsces, peritonitis) treba odmah primiti u bolnicu i započeti s trojnom antibiotskom terapijom venskim putem tijekom 2 – 5 dana, nakon čega se nastavlja s antibioticima na usta tijekom 2 – 3 tjedna.

Ako je prisutan tuboovarijski apsces, napose u adolescentica i žena koje nisu rodile, bit će potreban i kirurški zahvat (laparoskopija) radi ranog uklanjanja apscesa kako bi se očuvala plodnost. Laparoskopija će biti potrebna i ako nije moguće razlučiti je li možda riječ o drugim bolestima (**npr. upala crvuljka, izvanmaternična trudnoća, prsnuće ciste jajnika, torzija adneksa, nekrotizirajući miom, divertikulitis, tumori jajnika i crijeva**).

9. IZVANMATERNIČNA TRUDNOĆA

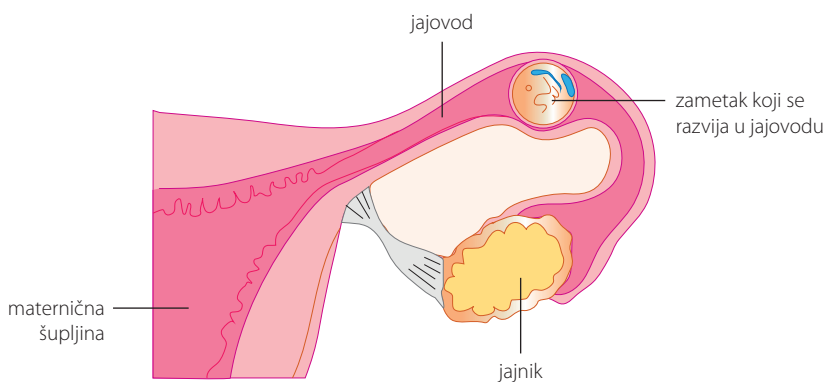
Nataša Mihelčić Labura

Izvanmaternična ili ektopična trudnoća svaka je trudnoća koja se ne razvija u šupljini maternice. Najveći se broj ektopičnih trudnoća implantira u jajovod (oko 99 %), a ostala, rjeđa sijela jesu jajnik (0,5 %), cerviks (0,1 %) i abdominalna šupljina, tj. bilo koji organ u trbušnoj šupljini (0,03 %).

Ektopična trudnoća nastaje zbog otežana prijenosa oplođene jajne stanice od jajovoda prema materničnoj šupljini ili zbog embrijskih čimbenika koji otežavaju implantaciju.

Cilijarni epitel jajovoda ima važnu ulogu u putovanju oplođene jajne stanice od jajovoda do šupljine maternice te njegovo oštećenje dovodi do usporenog putovanja i implantacije u jajovodu (slika 9-1).

Oštećenje najčešće nastaje nakon upale jajovoda. Bakterija *Chlamydia trachomatis* najpoznatiji je uzročnik upalne bolesti zdjelice koja zahvaća jajnike, često je supkliničkog tijeka i kao takva često neprepoznata i neliječena.



SLIKA 9-1. Izvanmaternična trudnoća u jajovodu.

Žene koje su preboljele upalu jajovoda imaju četiri puta veći rizik od ektopične trudnoće. Makrokirurški i mikrokirurški zahvati na jajovodima mogu također oštetiti cilijarni epitel jajovoda te nose povišeni rizik od ektopične trudnoće.

Metode indukcije ovulacije, zbog povišene razine hormona, uzrokuju usporen prolazak kroz jajovod (**estrogen potiče kontrakcije jajovoda, a progesteron djeluje suprotno**).

Embrijski čimbenici koji dovode do ranije implantacije u jajovodu jesu kromosomske abnormalnosti zametka i anembrijska trudnoća.

Najčešća klinička slika trudnoće u jajovodu jest amenoreja (izostanak menstruacije), blaži do srednje jak bol u donjem dijelu trbuha (difuzan ili lokaliziran grčevit bol s probadanjima) i oskudnim vaginalnim krvarenjem.

Rjeđe se susreće akutni oblik koji je posljedica prsnuća jajovoda i posljednog krvarenja u trbušnu šupljinu, a karakterizira ga nagao jak bol s kardiovaskularnim kolapsom i mogućim hemoragičnim šokom. Najrjeđi je asimptomatski oblik koji susrećemo u ranoj trudnoći, kada nema bolova ni krvarenja, a nerijetko se vidi vitalan plod.

Zahvaljujući današnjim dijagnostičkim metodama i mogućnostima liječenja znatno je snižen mortalitet majki povezan s ektopičnom trudnoćom (u prvoj polovici 20. st. mortalitet je iznosio 200 – 400 žena na 10 000 ektopičnih trudnoća, a danas je stopa mortaliteta 3 – 4 na 10 000).

Rana dijagnostika sprječava prsnuće jajovoda i potencijalni fatalni ishod za ženu.

Dijagnoza ektopične trudnoće temelji se na određivanju vrijednosti beta-HCG-a, rjeđe progesterona, uporabi transvaginalnog ultrazvuka i obojenog pulsirajućeg doplera te na laparoskopiji koja je zlatni standard u liječenju.

Beta-HCG izlučuje posteljica. U normalnoj unutarmaterničnoj trudnoći beta-HCG brzo raste i udvostručuje svoju razinu svakih 1,5 – 2 dana. U ektopičnoj su trudnoći vrijednosti beta-HCG-a mnogo niže, nemaju pravilan porast, često je prisutna stagnacija ili blaži pad vrijednosti. Stoga je

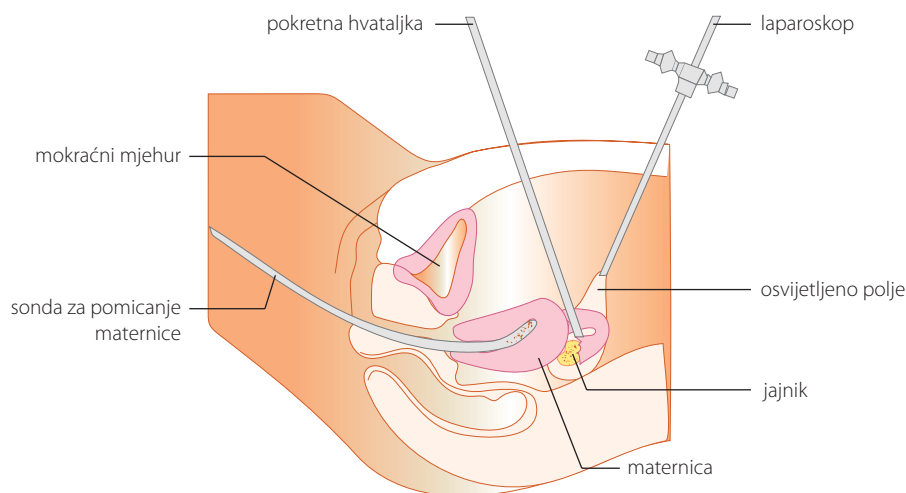
serijsko određivanje HCG-a najpouzdaniji biljeg za razlikovanje unutar-maternične od ektopične trudnoće.

Određivanje vrijednosti progesterona pokatkad je dodatak određivanju beta-HCG-a.

Današnjim je ultrazvučnim uređajima moguće vidjeti unutar-materničnu trudnoću, tj. gestacijsku vrećicu pri vrijednosti beta-HCG-a 1000 – 1500 i. j./L. Zbog krvarenja u endometriju u žena s ektopičnom trudnoćom vidi se tzv. pseudogestacijska vrećica. Neposredna ultrazvučna dijagnoza ekto-pične trudnoće u jajovodu postavlja se u samo 20 – 25 % te je u nejasnim slučajevima serijsko određivanje beta-HCG-a i ponavljanje ultrazvučnih pregleda u kraćim vremenskim razmacima od ključne važnosti za dijagnozu. Ultrazvukom se prikazuju i slobodna tekućina (krv) i ugrušci u malo- j zdjelici nakon rupture jajovoda.

Izbor načina liječenja ovisi o mjestu implantacije ekto-pične trudnoće i općem stanju trudnice te dobi, reprodukcij- skim željama, prvoj ili ponovnoj ekto-pičnoj trudnoći.

Kirurško je liječenje najčešći oblik liječenja, no u nekim slučajevima, uz ispunjenje strogih kriterija, moguće je i medikamentno liječenje (metotrek- satom) te ekspektativni postupak.



SLIKA 9-2. Laparoskopija – izvor svjetla i hvataljka usmjereni na proces u desnom jajovodu.

Najčešća kirurška metoda jest laparoskopija (slika 9-2) kojom se izvode salpingektomije (**odstranjenje jajovoda**) te salpingotomije (**zarezi-
vanje dijela jajovoda i evakuacija trudnoće, uz očuvanje jajovoda**).

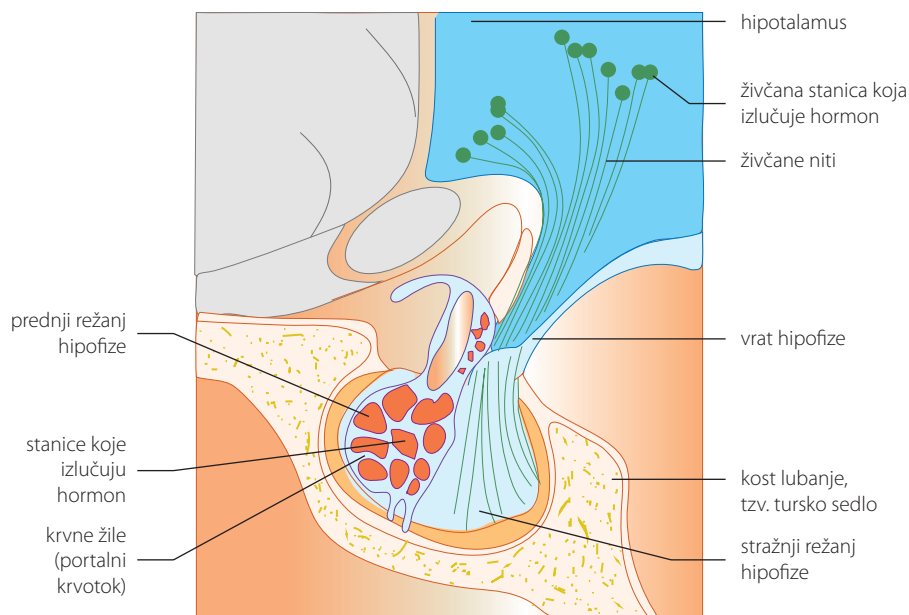
Svrha je kirurškog liječenja uklanjanje ektopične trudnoće, ali i očuvanje mogućnosti za sljedeću trudnoću.

10. INDIVIDUALAN IZBOR HORMONSKE KONTRACENCIJE

Nataša Mihelčić Labura

Hormonska je kontracepcija jedna od najpouzdanijih metoda zaštite od neželjene trudnoće. Hormonski pripravci sadržavaju kombinaciju estrogena i progestina ili samo progestina.

Princip djelovanja zasniva se na razini CNS-a na supresiji ovulacije (**kočenjem funkcije hipotalamus – hypophysis**) (slika 10-1), a na periferiji na stvaranju guste cervikalne sluzi, koja blokira prodor spermija u materičnu šupljinu.

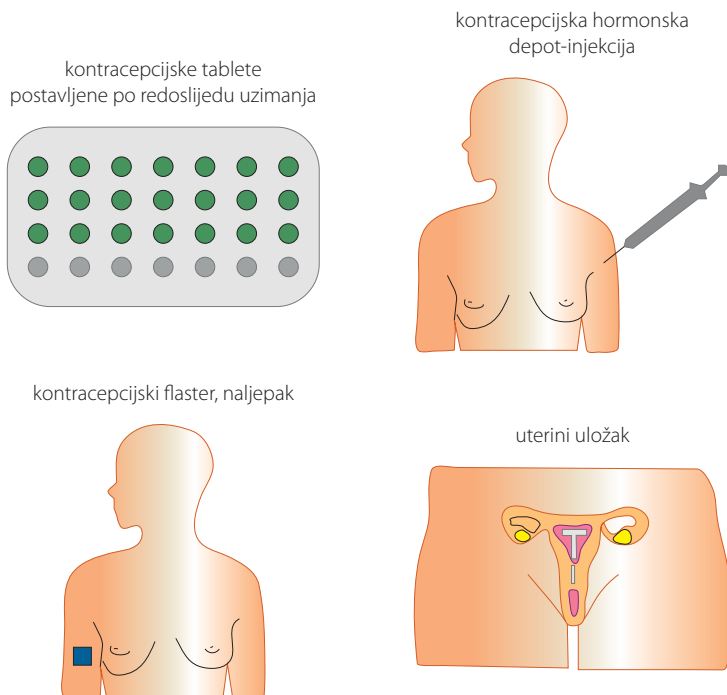


SLIKA 10-1. U hipotalamusu (*plavo polje*) stvaraju se tvari koje će neurosekretornim nitima (*zelene vrpčice*) preko tzv. portalnog krvotoka doprijeti u prednji režanj hipofize (*crvenkasti otočići*) i potaknuti stanice na stvaranje gonadotropina, hormona koji će preko sustavnog krvotoka doprijeti u jajnik i u njemu potaknuti tkivo na stvaranje folikula i sazrijevanje jajašca. Hormonskom kontracepcijom blokiramo cijelu tu os i ne dolazi do ovulacije.

Od uvođenja kontracepcije 1960. godine dogodile su se brojne promjene. Smanjila se doza estrogenske sastavnice (etinil-estradiol), a uveden je i prirodni estrogen (17 beta-estradiol). Broj se progestina povećao s prvotnih 2 na >15. Uz prvotni režim uzimanja (21/7), pojavili su se režimi u kojima se skraćuje *pill-free* interval (24/4, 84/7 te kontinuirana primjena).

Osim oralnog načina primjene, na raspolaganju su i transdermalni flasteri, vaginalni prstenovi te hormonska spirala (slika 10-2).

Sniženje doze estrogena, uvođenje prirodnog estrogena, veći broj progestina te mogućnost odabira načina primjene hormonske kontracepcije i različitog režima uzimanja omogućili su individualan odabir za svaku ženu. Individualnim se pristupom smanjila učestalost nuspojava i rizika.



SLIKA 10-2. Shematski prikaz mogućnosti hormonske kontracepcije: tablete (gornji lijevi kut), hormonska depot-injekcija (gornji desni kut), transdermalni flaster (donji lijevi kut) i hormonski obložen uterini uložak (*Mirena*).

Pri uporabi hormonske kontracepcije u 30 % žena pojavljuju se nuspojave, koje vrlo često budu razlog odustajanja od nje.

U početku primjene hormonske kontracepcije mogu se pojaviti mučnina, glavobolja, napetost u prsima. Ove su nuspojave prolaznog karaktera i nakon tri mjeseca uzimanja malokad prisutne.

U početku se može pojaviti i probojno krvarenje (smeđi iscjedak izvan menstruacije) koji upućuje ili na prolaznu prilagodbu na kontraceptiv ili na prenisiku dozu estrogenske sastavnice kontraceptiva.

Ostali su neželjeni učinci: gubitak libida, depresivno raspoloženje, dobivanje na tjelesnoj težini, utjecaj na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masnoća te utjecaj na faktore koagulacije, osobito u žena pušačica nakon trideset pete godine života.

Detaljnomo se anamnezom otkrivaju stanja koja su apsolutna i relativna kontraindikacija za uzimanje hormonske kontracepcije.

Apsolutne kontraindikacije za uzimanje kontracepcijskih tableta jesu tromboflebitis ili tromboembolijski poremećaji, cerebrovaskularne bolesti i bolesti koronarnih krvnih žila, dekompenzirane srčane greške, šećerna bolest s vaskularnim komplikacijama, rak dojke, karcinom endometrija ili koji drugi o estrogenu ovisan tumor, nejasno vaginalno krvarenje, bolesti jetre i žučnjaka (**akutni hepatitis do normalizacije jetrenih testova, kolestatska žutica u trudnoći i pri prethodnoj uporabi OHC-a, hepatocelularni adenom i karcinom jetre te dekompenzirana ciroza jetre**), pušačice dobi iznad 35 godina, teža hipertenzija, glavobolja s fokalnim neurološkim simptomima te predviđen operativni zahvat koji zahtijeva dulju imobilizaciju.

Relativne su kontraindikacije, primjerice, lakši oblici hipertenzije i dijabetesa, angina pektoris, pušenje, teška mastopatija, rak vrata maternice.

Pri individualnom odabiru hormonske kontracepcije u obzir treba uzeti korisničinu dob, utvrditi indeks tjelesne mase, izmjeriti krvni tlak, uzeti u obzir prisutnost znakova hiperandrogenizma (**stanje povišene koncentracije androgenog hormona: seboreja, akne, hirutizam**), te obratiti pozornost na obilježja menstrualnog ciklusa (jačina menstrual-

nog krvarenja, bolna menstruacija, eventualna prisutnost mastodinije, glavobolje, mučnine i zadržavanja tekućine prije i u vrijeme mjesečnice).

Iznimno je važno da korisnica prati primjenu hormonske kontracepcije jer, ako se i razviju neke nuspojave, naknadnim reizborom kontraceptiva one se mogu izbjeći ili znatno ublažiti.

11.

HORMONSKA KONTRACEPCIJA

Jadranka Belan Žuklić

UVOD

Hormonska je kontracepcija visokopouzdan način kontracepcije koji sprječava trudnoću u više od 99 % slučajeva.

U 20 % korisnica hormonska se kontracepcija prije svega preporučuje kao lijek:

- za regulaciju smetnji vezanih za menstrualni ciklus – neredovite, bolne i obilne mjesečnice, nepravilna krvarenja, premenstrualni sindrom (PMS)
- kod endometrioze
- sindroma policističnih jajnika, liječenja akni i pojačane dlakavosti
- kao priprema za postupke pomognute oplodnje.

Hormonska se kontracepcija može primjenjivati cijelu generativnu dob – od 15. do 45. godine pa i dulje.

Većina se žena (oko 80 %) može sa sigurnošću koristiti hormonskom kontracepcijom, a u manjeg broja potreban je povećan oprez ili se uopće ne preporučuje.

Hormonska je kontracepcija kontraindicirana (uopće se ne preporučuje) ako postoji: sumnja na trudnoću, pušačicama dobi iznad 35 godina, nerazjašnjeno krvarenje iz spolnih organa, ako je krvni tlak viši od 160/100 mmHg, ako je osoba preboljela trombozu dubokih vena, infarkt srca ili moždani udar ili je netko od prvih srodnika isto to doživio prije 50. godine života.

Ne propisuje se ni kod migrene s aurom, ako postoji *diabetes mellitus* s krvožilnim komplikacijama, ako je prisutna bolest jetre te pri povišenom osobnom riziku ili sumnji na rak dojke ili maternične sluznice.

Valja istaknuti da pušenje, neregulirani krvni tlak, pretilost, dijabetes i povišene masnoće imaju štetniji učinak na krvne žile i zgrušavanje krvi negoli uporaba kontracepcijskih tableta.

Većina je korisnica zadovoljna odabranim tabletama i neće imati nikakve nuspojave, dok se oko 20 % korisnica može žaliti na blaže nuspojave poput mučnine, nelagode u dojkama, neurednih krvarenja, promjena raspoloženja, napuhnutosti ili porasta tjelesne težine.

Većina će tih nuspojava prestati tijekom 3 mjeseca primjene ili odabirom nekog drugog preparata.

Mučnina se može ublažiti ako se tableta uzme pola sata nakon obroka ili uvečer prije spavanja.

Neuredna se krvarenja mogu izbjeći redovitim uzimanjem tablete svakog dana u isto vrijeme ili zamjenom preparata s drukčijim omjerom hormona.

Uzimanje hormonske kontracepcije barem 3 godine smanjuje rizik od nastanka raka jajnika, raka sluznice maternice i debeloga crijeva, a zaštitni učinak traje još neko vrijeme nakon prestanka primjene.

Učinkovitost hormonske kontracepcije može biti smanjena u slučajevima neredovite i nepravilne primjene, povraćanja, pušenja, konzumiranja alkohola, droga ili lijekova koji ubrzavaju razgradnju hormona.

Hormonska kontracepcija smanjuje obilnost mjesečnice, a pokatkad mjesečnica može i izostati bez štetnih posljedica. Nekim ženama to odgovara, ali uvijek je potrebno isključiti trudnoću.

Nakon prestanka uporabe hormonske kontracepcije menstruacija može izostati neko vrijeme, ali češće u žena koje su i prije primjene imale određeni hormonski poremećaj, npr. sindrom policističnih jajnika.

Neplanirana je trudnoća najčešće posljedica neredovite i nepravilne primjene kontracepcijskih tableta. Ako se utvrdi trudnoća, treba prestati uzimati tablete, premda one nemaju štetan učinak na plod (nisu teratogene) i nisu indikacija (razlog) za prekid trudnoće.

Ako se planira veći operacijski zahvat, barem 3 tjedna prije treba prekinuti uzimanje hormonske kontracepcije.

Novi su trendovi tablete koje sadržavaju prirodni estrogen, oponašaju promjene hormona u prirodnom ciklusu te novi načini primjene – hormonska kontracepcija u obliku vaginalnog prstena, hormonski naljepci na kožu i kožni implantati.

HITNA KONTRACEPCIJA

Hitna ili postkoitalna kontracepcija jest sprječavanje trudnoće nakon nezaštićenoga spolnog odnosa. Iako naziv „hitna“ nije najbolji izbor, on govori da se primjenjuje samo u izvanrednim situacijama, odnosno kad zakažu druge kontracepcijske metode.

Ako žena reproduktivne dobi želi takvu kontracepciju, preporučuje se primjena bez obzira na fazu menstrualnog ciklusa.

Postoji nekoliko načina hitne kontracepcije:

- kombinacija estrogena i gestagena
- lijek koji sadržava samo gestagen – levonorgestrel (Escapelle)
- lijekovi koji moduliraju učinak progesterona (selektivni modulatori aktivnosti progesteronskih receptora) – ulipristal-acetat (EllaOne)
- postavljanje „spirale“ koja sadržava bakar (Cu-IUD).

1. Estrogensko-gestagenski preparati

Sadržavaju 100 µg etinil-estradiola te 500 µg levonorgestrela ili 1000 µg norgestrela.

Takav preparat u Republici Hrvatskoj nije registriran. Prije su se u tu svrhu rabili lijekovi koji su se primjenjivali kao oralni kontraceptivi. Učinkovitost je ove metode u sprječavanju trudnoće oko 75 %.

2. Gestageni

Tableta levonorgestrela od 1.5 mg (Escapelle) primjenjuje se jednokratno tijekom prva 72 sata (3 dana) od nezaštićenoga spolnog odnosa.

Kontraceptivni se učinak temelji na sprječavanju i odgađanju ovulacije za oko 5 dana. U tom vremenu spermiji u ženinu genitalnom sustavu gube sposobnost oplodnje. Smatra se da je sprječavanje ovulacije to slabije što je bliže očekivano vrijeme ovulacije te da nema učinka na sprječavanje trudnoće ako se oplodnja već dogodila.

3. Selektivni modulatori aktivnosti progesteronskih receptora

To su lijekovi koji mijenjaju učinak prirodnog progesterona tijekom menstrualnog ciklusa te ovulaciju sprječavaju ili odgađaju do 5 dana.

Noviji lijek iz ove skupine jest ulipristal-acetat i smatra se najučinkovitijim lijekom za postkoitalnu kontracepciju.

Ulipristal-acetat u dozi od 5 mg (Esmya) primjenjuje se u liječenju tegoba uzrokovanih miomima (obilna krvarenja iz maternice s posljedičnom slabokrvnošću, bolovi u maloj zdjelici uzrokovani položajem ili veličinom mioma) ili kao dio pripreme za operacijsko uklanjanje mioma.

Ulipristal-acetat u dozi 30 mg (EllaOne) u obliku jedne tablete rabi se kao hitna kontracepcija i treba je primijeniti u roku 120 sati (5 dana) od nezaštićenoga spolnog odnosa.

Neka su istraživanja pokazala da ulipristal ima učinke na materničnu sluznicu, ali još nije dokazano utječu li te promjene na proces implantacije.

Smatra se da ulipristal ne može dovesti do prekida trudnoće ako je već nastupila implantacija te nije registriran kao abortivno sredstvo ni u jednoj zemlji svijeta.

SIGURNOST PRIMJENE

Lijekovi koji se primjenjuju u postkoitalnoj kontracepciji smatraju se sigurnima i dobro podnošljivima. Nisu zabilježeni slučajevi ozbiljnijih komplikacija vezanih za bilo koji oblik postkoitalne kontracepcije jer je vrijeme izloženosti visokim dozama hormona kratko.

Moguće su nuspojave osjetljivost dojki, umor, mučnina i povraćanje, glavobolja, ali obično ne traju dulje od 24 sata.

Ako nastupi povraćanje unutar 2 sata od primjene levonorgestrela i 3 sata od primjene ulipristala, smatra se da nije postignut učinak i potrebno je ponovno uzeti tabletu uz eventualnu prethodnu primjenu lijeka protiv mučnine.

Levonorgestrel ili kombinirani estrogensko-gestagenski preparat može se primijeniti u žena koje doje uz prekid dojenja od najmanje 8 sati. Prekid dojenja dulji od 24 sata nije potreban.

Ako se slučajno primijeni kombinirani estrogensko-gestagenski preparat ili levonorgestrel tijekom vrlo rane neprepoznate trudnoće, smatra se da ti lijekovi nemaju teratogeni učinak i da neće utjecati na daljnji tijek trudnoće.

S obzirom na to da je ulipristal noviji lijek, još nema dokaza o njegovu učinku tijekom trudnoće, pa je stoga prije primjene potrebno isključiti trudnoću. Ne preporučuje se u žena koje doje ili imaju veća oštećenja jetre ili astmu.

4. Unutarmaternični uložak (IUD, „spiral“)

„Spirala“ je visokoučinkovita i sigurna metoda kontracepcije, bilo da je riječ o IUD-u koji sadržava bakar (Cu-IUD) ili o IUD-u koji otpušta hormon levonorgestrel (LNG-IUD).

Prednosti su im rijetke nuspojave, dugotrajan učinak (5 godina) uz prihvatljivu cijenu te povratak plodnosti odmah nakon uklanjanja.

Procjenjuje se da se u Hrvatskoj oko 2 % žena reproduktivne dobi koristi ovim oblikom kontracepcije, a u europskim zemljama deset puta više.

12. KONTRACENCIJA UTERINIM ULOŠKOM

Nataša Mihelčić Labura

Spirala (IUD – engl. *intrauterine device*) najdjelotvornija je kontracepcijska metoda. Njezina uspješnost ovisi o pravilnom postavljanju. Zbog visoke učinkovitosti, maloga broja komplikacija i prihvatljive cijene, spirala je izvrstan izbor kontracepcije.

Preporučljivo je postaviti spiralu tijekom posljednjeg dana ili neposredno nakon menstruacije. Prije toga potrebno je obaviti ginekološki i ultrazvučni pregled, papa-test, uzeti anamnestičke podatke i po potrebi napraviti cervikalne obriske (**ako postoje znakovi infekcije ili je žena u većem riziku od spolno prenosivih bolesti**).

Postavljanje spirale izvodi se u aseptičnim uvjetima (**uporaba sterilnih instrumenata, rukavica i IUD sustava te dezinfekcija vrata maternice**). Današnje su spirale „T“ oblika, što odgovara obliku šupljine maternice.

Svaka spirala ima niti koje ostaju u vaginalnom dijelu vrata maternice i služe za kontrolu njezina postojanja te za njezino uklanjanje.

Prva kontrola nakon umetanja preporučuje se za 3 – 6 tjedana. Trajnost je spirale 5 godina, nakon čega se u istom aktu može obaviti uklanjanje stare i postavljanje nove spirale.

Uporabljaju se dvije vrste spirala: „klasična“ bakrena (Cu-IUD, Copper T IUD) i hormonska (LNG-IUD, tj. Mirena).

Cu-IUD sprječava trudnoću tako što izaziva aseptične upalne promjene sluznice maternice, čime se onemogućuje implantacija, pojačano luči cervikalnu sluz, što je prirodna barijera spermijima pri prolasku u više dijelove ginekološkog sustava te smanjuje njihovu pokretljivost.

Cu-IUD je namijenjena i ženama koje su rodile i onima koje nisu, zatim ženama u kojih postoji kontraindikacija za estrogensku terapiju (**u anamnezi tromboflebitis, migrena i sl.**), ženama koje doje, a može se primjenjivati i kao hitna postkoitalna kontracepcija (do petog dana od nezaštićenoga spolnog odnosa).

Kontraindikacije za primjenu Cu-IUD-a jesu trudnoća, akutna zdjelična upalna bolest ili vrijeme manje od 3 mjeseca od preboljene infekcije, zatim karcinom vrata maternice ili endometrija, anomalije maternice, nerazjašnjena vaginalna krvarenja te alergija na bakar.

Nakon postavljanja Cu-IUD-a može se u žena pojaviti pojačano menstrualno krvarenje, kao i intermenstrualno krvarenje te popratni bolovi. U takvim se slučajevima mogu rabiti analgetici.

U najvećem broju slučajeva te se nuspojave tijekom protoka vremena smire, a, ako i dalje perzistiraju i žena više nije sklona spirali, ona se odstranjuje. To je u 5 – 10 % žena ujedno i najčešći razlog za uklanjanje spirale u prvoj godini uporabe.

Inače je za Cu-IUD karakteristično da mjesečnice budu dugotrajnije i obilnije nego bez nje.

Rjeđe su komplikacije perforacija maternice, trudnoća i PID (*pelvic inflammatory disease*, zdjelična upalna bolest). Perforacija se događa rijetko, pri umetanju, rjeđe pri uklanjanju sustava. Trudnoća se može dogoditi u 0,5 – 5 % slučajeva unutar dvije godine, uz napomenu da je veća vjerojatnost izvanmaternične nego unutarmaternične trudnoće.

PID je češća u prvim mjesecima nakon umetanja i zahtijeva antibiotsko liječenje te često i uklanjanje spirale.

Posljedice su PID-a smanjena plodnost i povećani rizik za izvanmaterničnu trudnoću. Stoga je obvezno svaku ženu, ako je bila izložena spolno prenosivim bolestima, informirati da primijenjena spirala povećava rizik od PID-a.

Stoga primjena intrauterinog uložka (IUD) ne bi za nerotkinje trebala biti metoda prvog izbora. Što se tiče ostalih komplikacija, malokad se dogodi i spontana ekspanzija spirale, koju žena ne mora niti primijetiti.

LNG-IUD ima šire područje primjene. Kontraindikacije i moguće komplikacije su kao kod Cu-IUD.

Kao kontraceptiv je vrlo pouzdana; postotak trudnoća u žena koje se koriste ovom spiralom godinu dana iznosi 0,2 %. Njezin kontraceptivni učinak proizlazi iz stvaranja guste cervikalne sluzi što sprječava prolaz spermija, u 25 % žena uzrokuje anovulaciju, inhibira normalnu pokretljivost spermija unutar maternice i jajovoda te smanjuje pokretljivost jajovoda koji ne mogu prihvatiti jajašce oslobođeno iz jajnika.

LNG-IUD kontinuirano otpušta hormon levonorgesterel koji stanjuje sluznicu, posljedično su menstruacije manje obilne i traju manji broj dana, a u nekih korisnica menstruacije nema. Zbog smanjenja gubitka menstrualne krvi, što je njezina prednost pred Cu-IUD, LNG-IUD svoju primjenu nalazi u liječenju određenih ginekoloških stanja, kao što su nepravilna i dugotrajna krvarenja, miomi, adenomioza, neke hiperplazije endometrija. Dodatno smanjuje ili uklanja dismenoreju (bolnu menstruaciju), a može se koristiti u perimenopauzi kao dio hormonske nadomjesne terapije (LNG-IUD + estrogen).

13. CIJEPLJENJE PROTIV INFEKCIJA UZROKOVANIH HPV-om

Neda Ferencić Vrban, Jadranka Belan Žuklić

Otkriće cjepiva jedno je od najvećih dostignuća suvremene medicine u zaštiti ljudskoga zdravlja.

Cjepiva štite od zaraznih bolesti i posljedica koje mogu imati na pojedinim organima, a cjepivo protiv humanog papilomavirusa (HPV) dokazano štiti i od nastanka raka.

Onkogeni tipovi HPV-a imaju potencijal potaknuti zloćudnu promjenu stanica i razvoj raka.

Cjepivo protiv HPV-a štiti od 7 najčešćih onkogenih virusa (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

Bolesti koje mogu uzrokovati onkogeni (visokorizični) tipovi HPV-a jesu:

- predstadiji raka ili intraepitelne neoplazije viskoga stupnja:
 - vrata maternice (CIN), rodnice (VAIN), stidnice (VIN),
 - penisa (PIN),
 - anusa (AIN).
- rak vrata maternice, rodnice i stidnice
- rak penisa
- rak anusa
- neke vrste raka usne šupljine i ždrijela.

Cjepivo štiti i protiv dvaju najčešćih niskorizičnih HPV-a (6 i 11) koji mogu uzrokovati dobroćudne bolesti:

- spolne bradavice (šiljati kondilomi)
- intraepitelne neoplazije niskoga stupnja vrata maternice, rodnice, stidnice, penisa i anusa
- papilome (dobroćudne izrasline) dišnog sustava.

Najčešće dokazani onkogeni virus u našem podneblju jest tip 16, a po učestalosti slijede 31, 33, 18, 52, 45 i 58. Najčešći niskorizični tipovi jesu 6 i 11.

Novo, deveterovalentno cjepivo sadržava upravo sve navedene genotipove tako da svaka cijepljena osoba može imati vrlo visoku zaštitu (oko 90 %) od bolesti uzrokovanih infekcijom humanim papilomavirusom.

Unatoč tomu, cijepljeni mladići i djevojke, muškarci i žene trebaju svojim stilom života i dalje čuvati reproduktivno zdravlje, ponajprije odgovornim spolnim ponašanjem.

Cijepljene žene trebaju redovito odlaziti na preventivne ginekološke preglede.

SIGURNOST CJEPIVA

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa ne sadržava virusnu DNA i stoga nije zarazno.

Testirano je na učinkovitost i sigurnost, primjenjuje se u svim visokorazvijenim zemljama svijeta te medicinska struka jasno preporučuje cijepljenje.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučila je da se cijepljenje protiv HPV-a uvrsti u nacionalne programe cijepljenja, a direktor ove ugledne svjetske organizacije u svibnju 2018. Objavio je proglaš o potrebi većeg obuhvata procijepljenosti na globalnoj razini, a isto tako i većeg odaziva u nacionalnim programima probira za rano otkrivanje raka vrata maternice.

Ako se ne poduzmu preporučene mjere u eradikaciji karcinoma vrata maternice, smrt od karcinoma u svijetu porast će za 50 % do 2040. godine. U siječnju 2019. SZO je objavila radnu verziju za sve zemlje članice, donositelje odluka u vezi s najvažnijim preventivnim mjerama kako bi se ubrzao proces eliminacije karcinoma vrata maternice u razdoblju od 2020. do 2030. godine. (<https://www.who.int/cancer/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy>)

Cijepljenje protiv HPV-a je u 2015./2016. godini uvedeno u Nacionalni program cijepljenja u Republici Hrvatskoj kao dobrovoljno, preporučeno i besplatno za sve dječake i djevojčice osmih razreda osnovne škole.

Imunogenost cjepiva (sposobnost stvaranja zaštitnih protutijela) izražena je u osoba mlađih od 15 godina, pa se zato cijepljenje provodi u osmim razredima osnovne škole na području cijele države.

Prije petnaestog rođendana cijepi se dvjema dozama (po shemi 0,6 mj.), a nakon petnaeste godine trima dozama (0 – 2 – 6 mj.)

U našoj zemlji cjepivo se primjenjuje od 2007. godine te nije zabilježena nijedna teža nuspojava.

Najčešće su nuspojave blage i kratkotrajne te slične kao i kod drugih vrsta cjepiva (bolnost, crvenilo ili otekline na mjestu uboda, povišena tjelesna temperatura, glavobolja i umor, mučnina, bol u mišićima ili zglobovima).

Cijepljenje se provodi u ambulantama školske medicine te se sve dodatne informacije mogu dobiti od nadležnog liječnika školske medicine.

Prije cijepljenja roditelj treba ispuniti informirani pristanak kao privolu za cijepljenje maloljetnoga djeteta.

Cijepljenje se neće provesti ako liječnik uoči da je dijete akutno bolesno (prehlada, povišena tjelesna temperatura, slabost).

Osim stručnih preporuka i informiranosti o cijepljenju protiv HPV-a, dodatni čimbenici koji često potaknu roditelje da cijepu svoje dijete jesu:

- bolesti uzrokovane infekcijom HPV-om među članovima obitelji
- pozitivno stajalište o cijepljenju kao učinkovitom načinu zaštite zdravlja
- starije (punoljetno) dijete u obitelji koje se samostalno odlučilo cijepiti
- zajedničko donošenje odluke o cijepljenju roditelja i djeteta
- povjerenje u liječnika koji provodi cijepljenje.

Istraživanja u svijetu pokazala su da cijepjene osobe znaju više, imaju odgovornije spolno ponašanje i redovitije se odazivaju na preventivne preglede.

Cijepljenje izvan programa redovitog cijepljenja

Ovisno o raspoloživosti cjepiva, besplatno će se cijepljenje omogućiti svim mladićima i djevojkama i nakon 8. razreda osnovne škole pa sve do 25. godine života. Takve vrsta cijepljenja (*catch-up* programi) u 2016. i 2019. godini pokazali su vrlo dobar odaziv mladih te upućuju na važnost samostalnog odlučivanja za provođenje cijepljenja.

To je ujedno i pokazatelj da se poboljšava educiranost mladih o ulozi cijepljenja u zaštiti reproduktivnoga zdravlja.

Učinak cjepiva

Cjepivo je otkriveno u Australiji i to je prva zemlja koja je započela s cijepljenjem 2007. godine. Procijepljenost mladih u toj zemlji je oko 90 %, a prvi rezultati upućuju na smanjenje učestalosti infekcija HPV-om među cijepljenom populacijom za oko 75 %, smanjenje učestalosti prekarcinoznih lezija visokoga stupnja za 75 % te smanjenje učestalosti genitalnih bradavica za 90 % među cijepljenom populacijom.

Učinak na smanjenje učestalosti raka očekuje se tijekom sljedećih 10 – 15 godina jer je proces od infekcije HPV-om do nastanka raka dugotrajan.

Treba naglasiti da cjepivo ima preventivni (zaštitni) učinak samo protiv onih genotipova HPV-a kojima osoba nije prethodno bila zaražena.

Cjepivo nema terapijsku ulogu, tj. nije namijenjeno liječenju već prisutnih bolesti uzrokovanih HPV-om. Cijepiti se mogu i osobe koje su pozitivne na neki od tipova HPV-a ili imaju abnormalan nalaz PAPA testa, u tom slučaju cjepivo će štititi samo od infekcija onim genotipovima s kojim osoba prije nije bila u kontaktu.

Da bismo u budućnosti mogli očekivati javnozdravstveni učinak u smislu ukupnog smanjenja broja oboljelih od raka i drugih bolesti uzrokovanih HPV-om, procijepljenost žena i muškaraca trebala bi biti veća od 90 % kako bi se stvorila kolektivna imunost.

Liječnici koji se bave ovim područjem (školska medicina, ginekolozi, dermatovenerolozi i dr.) proveli su brojne edukacije djece, roditelja i struč-

nih službi u školama o važnosti cijepljenja. Jako su dobro bile posjećene i prihvaćene edukativne debatne „spikaonice“ o infekcijama uzrokovanim HPV-om pod nazivom **Spikaj o svemu, spikaj i o njemu**, koje su organizirane na poticaj Gradskog ureda za zdravstvo Grada Zagreba tijekom 2016. i 2017. godine u svim gimnazijama u Gradu Zagrebu i u kojima je sudjelovalo više od 5000 mladih (sl. 13-1. i 13-2.). Isto tako vrijedno je spomenuti i javnozdravstvenu kampanju **Dan mimoza** koju je Hrvatska liga protiv raka pokrenula 2008. godine jer je dala znatan doprinos u edukaciji mladih o važnosti prevencije bolesti uzrokovanih HPV-om, ponajprije raka



SLIKA 13-1. Akademkinja mirna Šitum i prof. dr. Damir Eljuga na debatnoj spikaonici u V. gimnaziji u Zagrebu.

vrata maternice (sl. 13-3.). Unatoč svim tim naporima još uvijek ne možemo biti zadovoljni odazivom djevojaka i dječaka na cijepljenje protiv HPV-a.

Procijepljenost u našoj zemlji znatno se razlikuje od županije do županije. Tako primjerice Međimurska, Krapinsko-zagorska,



SLIKA 13-2. Ispunjena dvorana na debatnoj spikaonici u II. gimnaziji u Zagrebu.

Koprivničko-križevačka i Zagrebačka županija imaju mnogo više stope procijepljenosti u usporedbi s drugim županijama. Na razini cijele zemlje procijepljenost se posljednjih godina udvostručila, ali je još uvijek preniska i iznosi oko 15 %, a primjerice u zapadnoeuropskim zemljama poput Velike Bri-



SLIKA 13-3. 12. Dan mimoza i Nacionalni dan borbe protiv raka na Cvjetnom trgu u Zagrebu.

tanije, Danske, Belgije i Nizozemske iznosi oko 90 % i približava se ciljnoj procijepljenosti. U tradicionalno katoličkim zemljama poput Portugala, Španjolske i Italije procijepljenost je veća od 80 %.

Svrha je cijepljenja smanjiti proširenost najčešćih tipova HPV-a u općoj populaciji te među generacijama mladih koji se danas cijepu, osigurati zaštitu od raka povezanog s HPV-om u odrasloj dobi, kada ti mladi ljudi budu zasnivali obitelj i odgajali vlastitu djecu.

VAŽNO JE NAGLASITI: CIJEPIMO SVOJU DJECU I ZAŠTITIMO IH OD BOLESTI UZROKOVANIH HPV-om!

Više informacija o besplatnom cijepljenju možete dobiti u zavodima za javno zdravstvo (školska medicina, svjetovališta za reproduktivno zdravlje, epidemiologija) na stranicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo: <http://www.hzjz.hr/> ; <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2018-2019>, te na stranicama Hrvatske lige protiv raka: <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-uzrokovan-hpv-om>.

14.

MOŽEMO LI DANAS SPRIJEČITI RAK VRATA MATERNICE?

Jadranka Belan Žuklić

Rak je, nažalost, bolest današnjice i za njega još uvijek nema učinkovita lijeka.

I u Hrvatskoj i u svijetu uočavamo tendenciju porasta broja oboljelih od raka.

Gotovo svakoga dana u Hrvatskoj jedna žena oboli od raka vrata maternice, a svaki treći dan jedna umire od posljedica te bolesti.

Cijepljenje protiv HPV-a i redoviti preventivni ginekološki pregledi siguran su put prema zaštiti od raka vrata maternice i drugih bolesti uzrokovanih HPV-om.

ŠTO JE RAK VRATA MATERNICE?

Rak vrata maternice najčešći je zloćudni tumor spolnih organa u žena srednje životne dobi, koji se na ljestvici učestalosti zloćudnih bolesti nalazi odmah iza vodećega raka dojke.

Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira približno 325 novih slučajeva raka vrata maternice, a 140 slučajeva godišnje završava smrtnim ishodom.

Rak vrata maternice obično se pojavljuje u srednjoj životnoj dobi, kada mnoge žene planiraju trudnoću ili odgajaju djecu te pridonose privređivanju i financijskoj sigurnosti svoje obitelji (slika 14-1).

U prošlosti se ova bolest otkrivala u uznapređovalom i neizlječivom stadiju sve dok 40-ih godina prošloga stoljeća u svijetu nije prihvaćena citodijagnostika (papa-test), koja je omogućila rano otkrivanje premalignih promjena i ranoga stadija raka vrata maternice.



SLIKA 14-1. Invazivni rak vrata maternice u žene u generativnoj dobi (hladetinasta i sukrvava površina). Preuzeto iz Priručnika Tečaja trajnog medicinskog usavršavanja I. kategorije: Mjesto i uloga kolposkopije u ranoj dijagnozi i prevenciji preinvazivnih lezija vrata maternice i donjeg genitalnog trakta. Voditelji Goran Grubišić i Damir Babić, Izdavač: Medicinska naklada 2016.

Unatoč razmjerno jednostavnoj i pouzdanoj dijagnostici te suvremenim spoznajama o načinu nastanka raka vrata maternice još uvijek ne možemo biti zadovoljni dosegnutom razinom znanja o načinima prevencije i mogućnostima ranog otkrivanja.

KOJI JE GLAVNI UZROČNIK RAKA VRATA MATERNICE?

Danas sa sigurnošću znamo da je glavni čimbenik nastanka raka vrata maternice dugotrajna kronična (neliječena) upala rodnice i vrata maternice prouzročena visokorizičnim humanim papilomavirusom (HPV).

Skupinu humanih papilomavirusa (HPV) čini više od 200 tipova virusa, od kojih približno 40 može zaraziti anogenitalno područje u muškaraca i žena.

Više od 80 % slučajeva raka vrata maternice u Hrvatskoj povezuje se s HPV-om (humanim papilomavirusom) tipa 16 i 18.

Ti tipovi HPV-a visokog rizika svojom dugotrajnom prisutnošću u organizmu mogu uzrokovati intraepitelne lezije (neoplazije) visokoga stupnja koje, ako su neliječene, mogu uzrokovati rak.

Intraepitelne lezije najčešće se pojavljuju na vratu maternice (cerviksu) i zato su široj javnosti najpoznatije kao CIN-ovi (cervikalne intraepitelne neoplazije).

KAKO SE HPV PRENOSI?

HPV se prenosi intimnim kontaktom sluznica i kože o kožu. HPV-om se možete zaraziti bilo kojom vrstom spolnog odnosa s osobom koja je već zaražena tim virusom.

HPV je toliko čest da se gotovo svi spolno aktivni muškarci i žene njime zaraze u jednom trenutku svojeg života.

Većina osoba nema nikakvih znakova ni simptoma infekcije HPV-om i stoga nije svjesna svoje zaraze, kao ni činjenice da HPV može prenijeti na svojeg partnera.

Infekcije HPV-om najčešće se povlače same od sebe unutar dvije godine. Međutim, pokatkad takve infekcije ne prolaze i tada mogu uzrokovati određene vrste raka i druge bolesti.

KOJE SU OSTALE BOLESTI POVEZANE S HPV-om?

Rak rodnice

Većina slučajeva premalignih promjena i raka rodnice razvija se na sluznici koja oblaže rodnicu blizu vrata maternice i zato se vrlo dobro mogu otkriti papa-testom.

Više od 70 % slučajeva bilježi se u žena starijih od 60 godina.

Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira približno 15 novih slučajeva raka rodnice.

Rak stidnice

Rak stidnice vrsta je raka koji se razvija na koži vanjskog spolovila u žena.

Većinom se pojavljuje u žena starijih od 65 godina.

Određene vrste raka stidnice pojavljuju se u mlađih žena i tada se povezuju s infekcijom visokorizičnim tipovima HPV-a.

Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira približno 89 novih slučajeva raka stidnice.

Rak anusa

Rak anusa razvija se na području anusa, koji je otvor donjeg dijela debelog crijeva.

Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira oko 27 novih slučajeva raka anusa.

Rak penisa

Rak penisa je rijedak, a najčešće pogađa muškarce u dobi od 50 do 70 godina.

Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticiraju oko 22 nova slučaja raka penisa.

Rak usne šupljine i ždrijela

Većinom se povezuje s velikom konzumacijom duhana i alkohola. Međutim, u oko trećine slučajeva ne može se povezati s tim rizičnim čimbenicima, nego s infekcijom visokorizičnim HPV-om, najčešće tipom 16 i 18.

Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira otprilike 57 novih slučajeva orofaringealnog raka.

Spolne bradavice

Spolne su bradavice obično izrasline boje kože (žućkastoružičaste do žućkastosmeđe boje) koje mogu biti izdignute ili plosnate te male ili velike, a mogu se pojavljivati pojedinačno ili u skupinama.

Lako se mogu uočiti na koži vanjskoga spolovila i preponama u obaju spolova.

U žena se mogu pojaviti unutar rodnice i na vratu maternice te se mogu otkriti tek ginekološkim pregledom.

Liječenje spolnih bradavica može biti bolan i dugotrajan proces, a može uključivati primjenu krema i gelova, izrezivanje, smrzavanje ili paljenje bradavica.

Spolne bradavice često se ponovno pojavljuju nakon liječenja, osobito u prva 3 mjeseca.

DIJAGNOZA I LIJEČENJE HPV-om INFICIRANIH OSOBA

Postoje dvije probirne pretrage koje mogu pomoći dijagnosticirati infekciju HPV-om:

1. papa-test, kojim se traže promijenjene stanice u sluznici vrata maternice prije nego što se te stanice razviju u predstadij raka ili rak i
2. test na HPV visokog rizika, kojim se otkriva virus koji može uzrokovati takve stanične promjene.

Liječenje

Za HPV ne postoji učinkovit lijek.

Upravo su zato bitni preventivni pregledi kako bi se što prije prepoznale posljedice infekcije HPV-om, mnogo prije nego što se razvije rak vrata maternice ili drugi oblici raka povezani s HPV-om.

ŠTO JE PAPA-TEST?

Papa-test je dio rutinskoga ginekološkog pregleda, pri čemu se uzima obri-sak rodnice i vrata maternice za citološku analizu (mikroskopski pregled odljuštenih stanica).

To je brz, jednostavan i bezbolan test koji se može primijeniti u svih žena.

Preporučuje se prvi papa-test učiniti unutar 3 godine od početka spolnog života.

Učestalost daljnjih pregleda ovisi o nalazu prvoga citološkog nalaza, životnoj dobi i financijskim mogućnostima zdravstva i bolesnice.

Ako je citološki nalaz uredan, najprimjerenije su kontrole jedanput godišnje.

Osnovni cilj primjene papa-testa jest da se među ženama, koje nemaju nikakve simptome ni okom vidljive promjene, otkriju premaligne lezije, bilo niskoga stupnja (*LSIL, CIN I.*) bilo visokoga stupnja (*HSIL, CIN II./III.*) i pravodobno liječe kako bi se spriječio nastanak raka vrata maternice.

Drugi je cilj otkriti rak vrata maternice u najranijoj fazi, kada je moguće potpuno izlječenje.

Nijedan probirni test nije savršen pa tako ni papa-test. Njegova je osjetljivost (sposobnost da otkrije premaligne promjene visokoga stupnja) oko 80 % te može imati do 10 % lažno negativnih i oko 15 % lažno pozitivnih nalaza.

Lažno negativan nalaz znači da test nije otkrio bolest koja je prisutna.

Osjetljivost papa-testa može se povećati ako se ponovi više puta godišnje, ali se ne preporučuje u razmacima kraćim od 2 mjeseca.

Ako se uz papa-test primijene komplementarne dijagnostičke metode – testiranje na prisutnost HPV-a visokog rizika i kolposkopija, moguće je navrijeme otkriti gotovo sve premaligne lezije vrata maternice.

ŠTO JE KOLPOSKOPIJA?

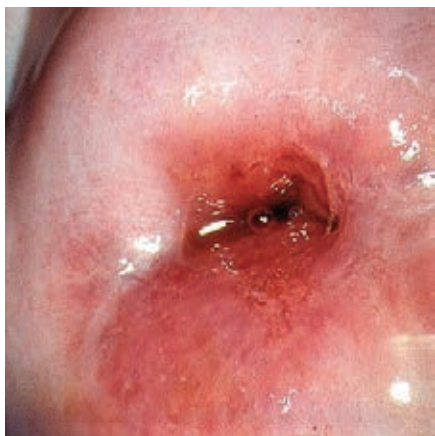
Kolposkopija je dijagnostički postupak kojim se dopunjuje nalaz papa-testa pri sumnji na postojanje premalignih ili malignih promjena vrata maternice.

Izvodi se pokretnim mikroskopom kojim se bezbolno pregledavaju vrat maternice, rodnica, a pokatkad i vanjsko spolovilo (vulvoskopija) pod povećanjem od 20 do 50 puta uz uporabu 3 – 5 %-tne otopine octene kiseline i jodne otopine (slika 14-2).

Ovim se pregledom može vidjeti odgovaraju li promjene na vratu maternice onima u nalazu papa-testa, koliko su proširene te se mogu odrediti sumnjiva mjesta radi uzimanja tkiva za patohistološku analizu (biopsija) (slike 14-3 i 14-4).



SLIKA 14-2. Hinselmannov (a), Leisegangov (b) i LED-kolposkop (c).



SLIKA 14-3. Normalan kolposkopski nalaz – zdravi ružičasti pokrov na površini vrata maternice Preuzeto iz Priručnika Tečaja trajnog medicinskog usavršavanja I. kategorije: Mjesto i uloga kolposkopije u ranoj dijagnozi i prevenciji preinvazivnih lezija vrata maternice i donjeg genitalnog trakta. Voditelji Goran Grubišić i Damir Babić, Izdavač: Medicinska naklada 2016.



SLIKA 14-4. Abnormalan kolposkopski nalaz – mozaik (krvne žilice kao mrežica) Preuzeto iz Priručnika Tečaja trajnog medicinskog usavršavanja I. kategorije: Mjesto i uloga kolposkopije u ranoj dijagnozi i prevenciji preinvazivnih lezija vrata maternice i donjeg genitalnog trakta. Voditelji Goran Grubišić i Damir Babić, Izdavač: Medicinska naklada 2016.

MUŠKARCI I HPV

U muškaraca je učestalost infekcija HPV-om veća nego u žena, ali se one rjeđe otkrivaju i zato se muškarci smatraju važnim čimbenikom u širenju HPV-a u populaciji.

Potrebno je obratiti pozornost na bilo kakve izrasline, promjene boje kože spolovila ili pojave svrbeža i nelagode. Tada je potrebno obaviti pregled kod dermatovenerologa ili urologa.

Obvezno se moraju pregledati muškarci čije partnerice imaju otkriven CIN, napose CIN visokoga stupnja.

U većine partnera naći će se pozitivan HPV visokog rizika, oko polovice njih imat će spolne bradavice, a u oko trećine će se dijagnosticirati penilna intraepitelna neoplazija (PIN).

Osnovna pretraga u muškaraca je peniskopija koja odgovara kolposkopiji u žena. Nakon premazivanja spolovila 3 – 5 %-tnom otopinom octene kiseline područje se promatra pod povećanjem od 20 do 50 puta.

Pretraga je jednostavna i bezbolna.

Za razliku od intraepitelnih neoplazija vrata maternice i anusa, intraepitelne lezije penisa ne mogu se dobro dijagnosticirati citološki (mikroskopskom analizom obrisaka odljuštenih stanica), nego je potrebna biopsija svake sumnjive promjene na spolovilu.

ZAŠTO MUŠKARCI I ŽENE DANAS OBOLJEVAJU OD RAKA UZROKOVANA INFEKCIJOM HPV-om AKO SE TO MOŽE SPRIJEČITI?

Postoje načini na koje i muškarci i žene mogu pridonijeti vlastitoj zaštiti od bolesti koje uzrokuje HPV.

Uporaba prezervativa (za spolno aktivne osobe)

Ako se uporbaju svaki put i na pravilan način, prezervativi mogu smanjiti rizik od infekcije HPV-om. Međutim, HPV može zaraziti i područja koja nisu prekrivena prezervativom, što znači da oni ne pružaju potpunu zaštitu od HPV-a.

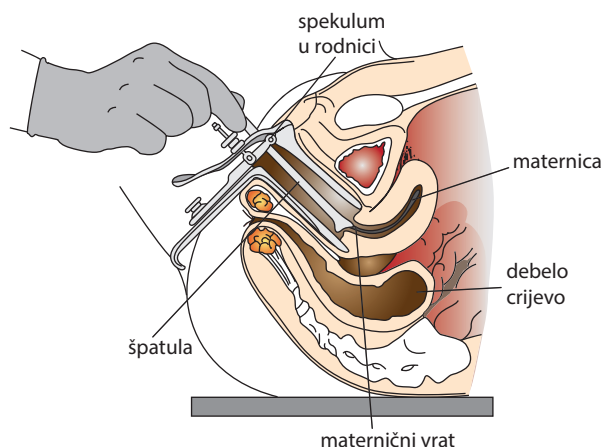
PROBIR NA RAK VRATA MATERNICE

Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske pokrenulo je 2012. godine Nacionalni program za rano otkrivanje raka vrata maternice koji obuhvaća sve žene u Hrvatskoj u dobi od 25. do 64. godine.

U sklopu tog programa žene se poziva na besplatan preventivni ginekološki pregled koji uključuje papa-test svake tri godine (slika 14-5).

Svrha je ovoga organiziranog probira uključiti što više žena u rano otkrivanje raka vrata maternice, smanjiti učestalost invazivnog raka vrata maternice te smanjiti smrtnost od te vrste raka.

Nažalost, odaziv programu još je uvijek slab. Ako znamo da polovica žena u kojih je dijagnosticiran rak vrata maternice nisu bile na papa-testu 5 i više godina, i dalje će, nažalost, svakog dana u Hrvatskoj jedna žena obo-



SLIKA 14-5. Uzimanje papa-testa drvenom špatulom tijekom ginekološkog pregleda.

ljeti od raka vrata maternice, a svakog će trećeg dana jedna umrijeti od uznapredovale bolesti.

Cijepljenje

Cijepljenje protiv HPV-a dječaka i djevojčica te mladića i djevojaka preporučljivo je radi smanjenja rizika od infekcije HPV-om i može zaštititi od raka i drugih bolesti koje uzrokuje HPV.

Cjepivo je testirano na učinkovitost i sigurnost, primjenjuje se u svim razvijenim zemljama svijeta te medicinska struka jasno preporučuje cijepljenje.

Procjenjuje se da, kada bi se većina mladih danas procijepila, uz odgovorno spolno ponašanje i redovite preventivne preglede, mogli bismo spriječiti većinu zloćudnih bolesti vrata maternice, rodnice, vanjskog spolovila žena i muškaraca te genitalnih bradavica.

Cijepljenje protiv HPV-a dostupno je u Republici Hrvatskoj kao dio Nacionalnog programa cijepljenja protiv HPV-a.

Više informacija o besplatnom cijepljenju možete dobiti u zavodima za javno zdravstvo (školska medicina i epidemiologija) čije podatke za kontakt možete pronaći na mrežnoj stranici <http://www.hzjz.hr/zavod/mreza-zavoda/> te kod izabranog liječnika specijalista opće / obiteljske medicine ili ginekologije.

15. KRIOTERAPIJA

Nataša Mihelčić Labura

Krioterapija cerviksa ambulantni je zahvat kojim se liječe kronični cervicitis i neke cervikalne displazije. Primjenom tekućeg dušika dolazi do smrzavanja abnormalnoga cervikalnog tkiva te njegova uništavanja. Za adekvatan tretman obično su potrebne 3 minute. Smrzavanje se može ponoviti nakon odmrzavanja tkiva koje traje 5 minuta. Cijeli postupak traje 15 – 20 minuta.

Optimalno vrijeme za krioterapiju jest nakon menstruacije. Zahvat se ne izvodi u trudnoći.

Uspješnost krioterapije ovisi o veličini, dubini i stupnju displazije. Prema literaturnim podacima, uspješnost je 77 do 96 od 100 slučajeva.

Krioterapija je relativno bezbolan proces. U vrijeme zahvata neke žene osjećaju grčeve poput menstrualnih. Uporaba analgetika (npr. 400 – 800 mg ibuprofena) 30 minuta prije zahvata može spriječiti ili ublažiti pojavu grčeva.

KOJE SU KOMPLIKACIJE PRI ZAHVATU KRIOTERAPIJE I NAKON NJEGA?

Rane komplikacije

U vrijeme zahvata vrlo rijetko može se pojaviti vazovagalna reakcija, obilježena padom krvnoga tlaka, blijedom, znojnom kožom, cijanotičnim okrajinama, vrtoglavicom i nesvjesticom. Potrebno je nekoliko minuta biti u ležećem položaju s blago podignutim nogama (položaj autotransfuzije), nakon čega se stanje brzo normalizira.

Nakon krioterapije smrznute će se stanice odljuštiti i zamijeniti novima. Taj proces traje oko 3 – 4 tjedna. U tom razdoblju bit će prisutan obilniji vodenasti iscjedak koji će zahtijevati uporabu uložaka. Tijekom mjesec dana od krioterapije savjetuju se izbjegavanje spolnih odnosa, uporaba tampona i ispiranje rodnice zbog moguće infekcije materničnog vrata. Preporučuje se uporaba kondoma 6 mjeseci nakon zahvata.

Papa-test treba ponoviti 3 mjeseca nakon krioterapije. Unutar 2 godine od zahvata potrebno je češće ponavljati papa-testove.

Kasne komplikacije

Iako je krioterapija sigurna i učinkovita metoda, mogućnost komplikacija ipak postoji, a to su infekcija, krvarenje i cervikalna stenoza.

U vrlo rijetkim slučajevima krioterapija može uzrokovati infekciju. U slučaju pojave neugodna mirisa, krvarenja, povišene tjelesne temperature i bola u području zdjelice, svakako je potrebno javiti se ginekologu.

Neke će žene nakon zahvata primijetiti pojavu sukrvice ili *spottinga*. Ako je krvarenje jače, može biti znak infekcije te zahtijeva ginekološki pregled.

U manje od 1 % žena, nakon zahvata, cerviks cijeli tako da se cervikalni kanal suzuje (cervikalna stenoza). Suženje može uzrokovati pojavu jačih grčeva tijekom menstruacije te čini tehnički problem za buduće papa-testove i kolposkopiju. Pokatkad, zbog manje količine cervikalne sluzi, migracija spermija može biti otežana, a time i mogućnost trudnoće.

16. PRIMJENA ULTRAZVUKA U GINEKOLOGIJI I PORODNIŠTVU

Renata Obrad Sabljak

Danas su ginekologija i porodništvo nezamislivi bez primjene ultrazvuka. Ona olakšava dijagnostiku, ali je važna i u liječenju bolesti. U praksi se najčešće upotrebljavaju dvije ultrazvučne sonde, abdominalna (za prikaz preko trbuha) i vaginalna (za prikaz iz rodnice). Abdominalna sonda se upotrebljava u trudnica, žena koje nisu imale spolne odnose (uz pun mjehur), ali i kod većih ginekoloških nalaza (tumora, cista) pri kojima se gornji pol tvorbe ne može prikazati vaginalnom sondom. Vaginalnom se sondom obavlja rutinski ginekološki pregled i prati trudnoća do 12. tjedna.

Ginekološkim se ultrazvukom mogu prikazati maternica (njezin vrat i tijelo), jajnici i jajovodi te okolni organi (mokraćni mjehur i crijeva).

Ultrazvučni je pregled nužan ako žena ima tegobe kako bi se otkrio mogući uzrok (miom, polip, cista, tumor ...), ali i u situacijama kada se kliničkim pregledom (palpacijom ili opipom) zbog ženine konstitucije ili netipičnog nalaza ne može postaviti dijagnoza.

Jedan od najčešćih ultrazvučnih nalaza koji se otkriva u ženinoj generativnoj dobi (dob kada žena ima menstruaciju) jesu miomi, mišićna zadebljanja maternice, koja su dobroćudna, ali mogu uzrokovati razne tegobe i znatno narušiti kvalitetu života. Kod mioma su bitne njihova lokalizacija i veličina. Oni najčešće uzrokuju obilne menstruacije pa i krvarenja prije i nakon ciklusa, a posljedično tomu i anemiju (slabokrvnost). Zbog toga se žene osjećaju umorno i loše, a „ispaštaju“ i drugi organski sustavi. Takve žene često planiraju društvene obveze i godišnje odmore prema mjesecima, a često i izbivaju s posla u vrijeme mjesečnice. Željezo nadomještaju različitim pripravcima, ali se trude i poboljšati unos prehranom. Ako su

miomi veliki ili rastu prema drugim okolnim organima, bolesnice mogu osjećati bol ili pritisak u maloj zdjelici. Miomi vrlo rijetko maligno alteriraju (pretvore se u zloćudan tumor). Iz toga proizlazi da je dijagnostika UZV-om nezamjenjiva u njihovu praćenju ako se odlučimo na konzervativni pristup liječenja. Danas postoji više oblika medikamentne terapije (lijekovima), ali u onim najtežim slučajevima operativni zahvat je jedino rješenje. Osim mioma u tijelu maternice može se susresti i endometralno tkivo (tkivo maternične sluznice). Ta se dobroćudna bolest zove adenomioma. Također može uzrokovati bolne i obilne menstruacije.

U materištu (materničnoj šupljini) ultrazvukom možemo dijagnosticirati polipe, žljezdana zadebljanja, miome, priraslice. Polipi su izrasline, najčešće u mlađih žena, koje uzrokuju obilna krvarenja, često i intermenstrualna krvarenja u sredini ciklusa. Većinom su dobroćudne naravi, ali to se nikada ne može sa stopostotnom sigurnošću tvrditi pa ih se najčešće histeroskopski otklanja (zahvatom kojim se kroz kanal materničnog vrata ulazi u materničnu šupljinu instrumentom na kojemu je postavljena kamera i pod kontrolom oka odstranjuje se polip). Asimptomatski polipi manji od 1 cm nerijetko se ultrazvučno prate (obvezno u prvoj fazi ciklusa, najbolje odmah nakon završetka menstruacije) jer se pokatkad može dogoditi njihova spontana ekspanzija s menstruacijom.

Najviše „rabljeni“ termin o kojemu pacijentice govore jesu ciste na jajnicima. Važno je istaknuti da postoji spektar cista i cistica, od onih koje upućuju na uredan rad jajnika do onih koje upućuju na zloćudnu bolest. Najčešće je riječ o fiziološkoj cisti ili folikulu u kojem sazrijeva jajna stanica te se njegovim pucanjem događa ovulacija (izbacivanje jajne stanice u trbušnu šupljinu i odlazak u jajovod u kojemu se može dogoditi oplodnja). Takva je cista osnovni preduvjet za ostvarivanje trudnoće. Nakon ovulacije cista mijenja svoj oblik i sadržaj te se pretvara u žuto tijelo koje ima bitnu ulogu ako žena zatrudni. Često se na UZV pregledu nađu nerupturirani folikuli koji spontano puknu u nekoliko sljedećih mjeseci. Postoje zatim jednostavne ciste na jajnicima (dobroćudni tumori), a operiraju se ako rastu i većih su dimenzija. Ultrazvukom nalazimo i dobroćudne ciste ispunjene krvlju, tkivom maternične sluznice ili nekim drugim tkivima. Tretiranje takvih cista individualno se procjenjuje ovisno o njihovoj ve-

ličini, kliničkim simptomima, rastu, tumorskim markerima. Neke se od njih samo ultrazvučno prate, neke se liječe medikamentno, pojedine se operiraju (najčešće laparoskopski, ulaskom u trbušnu šupljinu kroz male rezove s pomoću kamere kojom se na ekranu gleda što se operira). Nažalost, određen mali broj takvih cista može maligno alterirati (pretvoriti se u rak), zbog čega su nužne redovite ultrazvučne kontrole i određivanje tumorskih markera analizom krvi. Osim cista na jajnicima, često se govori i o policističnim jajnicima. To su jajnici koji imaju više od dvadesetak malih cista i obično su većih dimenzija od uobičajenih, a susreću se uglavnom u mlađih žena. Razlikuju se jajnici koji su ultrazvučno nalik na policistične od sindroma policističnih jajnika koji uključuje i promijenjen hormonski status i kliničku sliku. Danas se sindrom PCO-a uspješno medikamentno liječi, a pristup je svakoj pacijentici individualan. Ultrazvuk u ginekologiji danas daje najveći doprinos u ranom otkrivanju zloćudnih cističnih tvorbi. Rak jajnika ima vrlo kasne i nespecifične simptome poput bolova u trbuhu i nadutosti. Obično kad se bolesnica javi ginekologu zbog tegoba, bolest više nije u početnoj fazi. Zbog tog razloga preporuka je jedanput godišnje preventivno učiniti klinički i ultrazvučni pregled.

Osim prikaza morfoloških obilježja ginekoloških organa, važnu ulogu u dijagnostici imaju i protoci kroz krvne žile koji upućuju na sumnju da je riječ o zloćudnoj tvorbi. Zato je u nekim situacijama od presudne važnosti tzv. UZV u boji ili *Color Doppler*. Sve modernije opremljene ginekološke ordinacije posjeduju takve uređaje (slika 15-1).

Na jajovodima se ultrazvučno može dijagnosticirati upalna zdjelična bolest, ali i tumorske tvorbe (karcinom jajovoda).

Pod kontrolom ultrazvuka može se ispitati i prohodnost jajovoda kod neplodnih parova.

Važnost je ultrazvučne dijagnostike u trudnoći neprocjenjiva. To je, zacijelo, najpoznatija metoda praćenja rasta i razvoja nerođena djeteta. Njome se potvrđuje trudnoća u maternici (trudnoća može biti i izvanmaternična), precizno se određuje koliko je dugo žena trudna, prikazuju se građa fetusa, njegova tjelesna težina i kondicija. Jednako je važno obaviti pregled posteljice, pupkovine i plodove vode. U većini europskih zemalja preporučuju

se tri temeljna pregleda: u 12., 20. i 30. tjednu trudnoće. U svakom od tih tjedana pretraga se fokusira na prikaz određenih morfoloških karakteristika fetusa.

Između 12. i 14. tjedna detektiraju se tzv. biljezi kromosomopatija. Njih ima nekoliko, najčešće spontano iščezavaju, zbog čega ih je nužno vidjeti u tim tjednima, a mogu upućivati na kromosomsku grešku (gensku bolest, stečenu ili nasljednu). Najvažniji ultrazvučni marker jest vratni nabor. Istraživanja su pokazala da je on u većine djece s Downovim sindromom bio povećan. Osim njega, gledaju se nosna kost, odjek (ehogenost) crijeva i dr. Prisutnost markera, pogotovo više od jednog, ne znači da je fetus bolestan, ali upućuje na potrebu za daljnjom dijagnostikom. Do dijagnoze se najbrže može doći biopsijom korionskih resica (uzimanjem malog komadića posteljice pod nadzorom ultrazvuka).

Od 18. do 20. tjedna detaljno se pregledavaju građa nerođena djeteta, mozak, unutrašnji organi, kosti, osnovni dijelovi srca. Ako se uoči neka nepravilnost na srcu ili je trudnica (ili netko od njezinih bližih srodnika) već rodila dijete sa srčanom greškom, ona se upućuje na dodatni pregled, fetalnu ehokardiografiju. Tom pretragom supspecijalisti iz tog područja, najčešće pedijatri, posebnom sondom detaljno gledaju djetetovo srce. U spomenutim se tjednima također može pokazati potreba za daljnjom dijagnostikom ako se uoče neka odstupanja u građi. Tada se provodi amniocenteza, odnosno uzimanje male količine plodove vode pod kontrolom ultrazvuka. Iz tog uzorka genetičari izrađuju kariogram ploda (analizu kromosoma). Ako se prikaže malformacija nespojiva sa životom ili se dokaže određena genska bolest, trudnica može zatražiti od etičke komisije pravo na prekid trudnoće.

Od 28. do 30. tjedna pretrage se usredotočuju se na rast djeteta, njegove pokrete, građu i smještaj posteljice, količinu plodove vode, protoke kroz pupkovinu i važne krvne žile fetusa, ali se pregledaju i svi organi. Ako je dijete manje i sumnja se na zastoj u rastu, nužan je dodatni nadzor. Moguće je i liječiti nerođeno dijete (intrauterina transfuzija, redukcija plodove vode, kirurški zahvati).

Razvoj ultrazvučne dijagnostike iznimno je važan u ovoj grani medicine. Napredak tehnologije i mogućnost trodimenzionalnih, četverodimenzi-



SLIKA 16-1. Suvremeni 3D ultrazvuk.

onalnih i peterodimenzionalnih (3D, 4D i 5D) prikaza omogućuju uvid u još sitnije detalje i strukture (slika 16-1). Ovakvim UZV aparatima mogu se prikazati i meka tkiva pa tako npr. rascjepi nepca i usnica kod fetusa, ali i njegovi pokreti, držanje, pomicanje udova kojima se prati njegov neurološki razvoj, prepoznaju bolesti mišićnog sustava. U ginekologiji se mogu prikazati anomalije maternice koje su bitne pri planiranju trudnoće i liječenju steriliteta, unutrašnjost maternične šupljine kod dijagnostike tumorskih tvorbi, građa i volumen jajnika.

Svakodnevni napredak u tehnologiji zasigurno će u budućnosti pridonijeti daljnjem razvoju ultrazvučnih aparata, a time i još preciznijem prikazu ginekoloških organa.



PORODNIŠTVO

17. ANTENATALNA ZAŠTITA

Vesna Košec

Trudnoća i porođaj tijekom povijesti čovječanstva bila su razdoblja neizvjesnog ishoda za majku i dijete. Još početkom 20. stoljeća u srednjoeuropskim zemljama perinatalna smrtnost djece dosegala je 50 promila ili više, a od 1000 trudnica umrlo je njih 3 – 9. Žene su rađale kod kuće (domicilno porodništvo), bez kontrole tijekom trudnoće. Liječnik opće prakse ili kirurg još u prva dva desetljeća prošloga stoljeća bio bi pozvan tek kad bi se porođaj zakomplicirao, komplikacije bi rješavao forcepsom, unutrašnjim okretom ili embriotomijom. Porođaj u bolnici bio je rezerviran za žene s uskom zdjelicom ili za nezbrinute majke. No napretkom medicine, ali i društva u cjelini, poboljšanjem ekonomskih pa onda i općih životnih uvjeta, smanjio se rizik za majku i dijete tako da je 1933. godine M. Kerr izjavio da antenatalna skrb sigurno pridonosi smanjenju perinatalne smrtnosti, pobolu majki i djece i trajnijih oštećenja.

Perinatologija je novija grana medicine koja obuhvaća porodništvo ili opstetriciju (maternu i fetalnu medicinu) i neonatologiju kao dio pedijatrije koja se brine za zdravlje djeteta do kraja prvoga mjeseca njegova života. Porodništvo se razvilo iz primaljstva koje je staro koliko i čovječanstvo. No bila su potrebna duga stoljeća da bi od priučenih žena koje se spominju u najstarijim medicinskim zapisima, preko žena školovanih za primalje ili babica, tek u 20. stoljeću liječnici porodničari preuzeli antenatalnu skrb.

U sklopu antenatalne skrbi u našoj zemlji pruža se sustavna, sveobuhvatna i besplatna zdravstvena zaštita materinstva tijekom trudnoće. Svrha je moderne antenatalne skrbi prepoznavanje, sprječavanje i liječenje svih bolesti i patoloških stanja koja ugrožavaju trudnoću i mogu biti uzrok bolesti ili smrti majke i/ili djeteta. Usto, antenatalna skrb uključuje edukaciju trudnice, partnera i njezine okoline te socijalnu brigu za obitelj.

Način vođenja skrbi u novije se vrijeme mijenja jer je napredak znanosti pokazao da mnogi poremećaji koji se očituju kasno tijekom trudnoće nastaju zapravo vrlo rano, u vrijeme koncepcije ili implantacije. Osim toga, sve smo svjesniji da i mnoge konstitucijske bolesti odrasle dobi, npr. dijabetes ili koronarna bolest, vuku podrijetlo iz intrauterinog razdoblja. Stoga se antenatalna skrb nerijetko proteže na predkoncepcijsko razdoblje i sasvim ranu trudnoću.

Danas zatrudni mnogo starijih žena ili onih koje nekada, zbog osnovne bolesti, nisu smjele niti pomišljati na trudnoću. Mnoge od njih trebaju aktivno liječenje, a sve posebnu skrb tijekom trudnoće. Takve žene zatrudnjuju, spontano ili postupcima potpomognute oplodnje, ali im zbog dobi ili zdravstvenoga stanja ishod trudnoće može biti zadovoljavajući samo uz ozbiljnu i dobro vođenu skrb tijekom trudnoće.

Osim toga, već sada možemo liječiti i plod u maternici, a, ako ih dovoljno rano prepoznamo, u budućnosti ćemo *in utero* korigirati i prirodene anomalije. Skrb za već rođeno nezrelo i bolesno novorođenče razvija se jednako tako brzo i uspješno. Premda postoje dvojbe, najnovija istraživanja potvrđuju usku povezanost između perinatalnog ishoda, odnosno ranoga neonatalnog umiranja i kvalitete antenatalne skrbi.

Ukupni perinatalni mortalitet već danas može biti dodatno smanjen za oko trećinu ako se uspiju spriječiti sve one perinatalne smrti koje medicina može spriječiti. Kvalitetna antenatalna skrb može smanjiti učestalost rađanja pothranjene i prijevremeno rođene djece, a upravo takva djeca najčešće umiru tijekom trudnoće ili nakon rođenja.

Perinatalno razdoblje obuhvaća vrijeme od začeća zametka, tijekom trudnoće do rođenja ploda i prvih 7 dana novorođenčeta života.

Trudnoća se računa od prvog dana posljednje menstruacije i traje 280 dana ili 40 tjedana. Svaka bi trudnica trebala znati datum posljednje menstruacije jer se prema njemu određuje termin porođaja, ali i optimalno vrijeme za razne dijagnostičke ili terapijske postupke tijekom trudnoće. Ako su ciklusi neredoviti, ili se ne zna točan datum posljednje menstruacije, prvi bi pregled trebalo obaviti što prije nakon postavljanja dijagnoze trudnoće u prvome tromjesečju (do 12. tjedna) kako bi se na

temelju ultrazvučnoga pregleda s velikom sigurnošću utvrdilo trajanje trudnoće.

Prvi korak u nadzoru nad trudnoćom jest utvrđivanje trudnoće. U tu svrhu rutinski se primjenjuje laboratorijski test određivanja humanoga korionskog gonadotropina (HCG), posteljičnog glikoproteina specifičnog za trudnoću. Vrijednosti ovog hormona pozitivne su u majčinoj cirkulaciji već u vrijeme implantacije blastociste, dok negativan rezultat testa isključuje trudnoću.

U širokoj su primjeni i komercijalni urinski testovi na trudnoću koji se temelje na detekciji HCG-a u urinu trudnica s pomoću monoklonalnih protutijela. Današnji testovi imaju osjetljivost od oko 50 i. j./L čime omogućuju detekciju trudnoće već u vrijeme očekivane menstruacije. U ranoj trudnoći razina HCG-a u serumu trudnice ubrzano raste, vrijednosti se udvostručuju svaki 31 sat te u 10. tjednu uredne trudnoće dosežu najviše vrijednosti od oko 100 000 i. j./L. Uz razinu HCG-a od oko 1000 – 1500 i. j./L moguće je vaginalnim ultrazvukom prikazati trudnoću u maternici.

Najraniji ultrazvučni dokaz intauterine trudnoće jest vidljiva gestacijska vrećica/obruč (GO) unutar zadebljanog endometrija koji ispunjava šupljinu maternice. Ovakav nalaz moguće je ultrazvukom ustanoviti potkraj četvrtog i početkom petog tjedna amenoreje (računajući od prvog dana posljednje menstruacije), tj. 2 – 4 dana nakon izostanka očekivane mjesečnice. S pet tjedana amenoreje gestacijska je vrećica veličine oko 5 mm i povećava se za oko 1 – 2 mm na dan.

Daljnijim napredovanjem trudnoće unutar gestacijske vrećice prikazuje se žumanjčana vrećica (ŽV), a uz nju u 6. tjednu i inicijalni odjek ploda. Kad plod (embrij) dosegne veličinu od 5 mm (udaljenost tjeme – trtica, engl. CRL – *Crown to Rump Length*), što odgovara gestacijskoj dobi od 7 tjedana, prikazuje se pozitivna srčana akcija unutar embrija ako se trudnoća pravilno razvija. Od sedmoga tjedna embrij prosječno raste oko 1 mm na dan. Osnovni biometrijski ultrazvučni pokazatelj prvoga tromjesečja jest udaljenost tjeme – trtica i, kada dosegne duljinu od 12 mm, glavica se embrija može jasno razlikovati od trupa. Tijekom devetoga tjedna embrij je prerastao duljinu od 20 mm, jasno se vizualiziraju strukture poput udova,

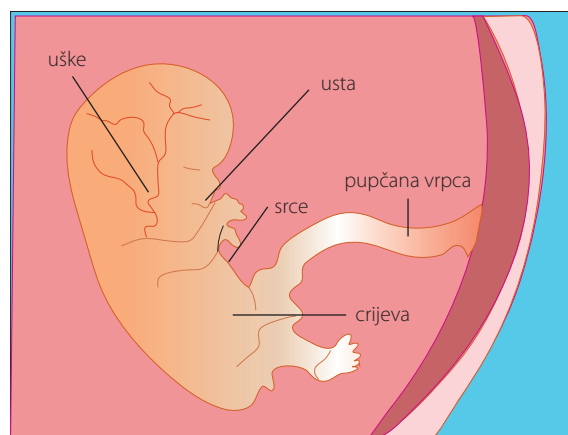
glavice i pupkovine, te je moguće otkrivanje većih abnormalnosti poput akranije (nedostatak kostiju glave), amelije (nedostatak udova) i nuhalno nakupljanje tekućine.

NADZOR U PRVOME TROMJESEČJU TRUDNOĆE

Nakon što se ustanovi vitalna trudnoća unutar maternice, potrebno je uzeti detaljnu porodičnu, osobnu i opstetričku anamnezu te obaviti bimanualni pregled. Slijedi inicijalna laboratorijska obrada koja uključuje: krvnu grupu i Rh-faktor, testove senzibilizacije i biljege na hepatitis, tiroidni stimulirajući hormon (TSH), kompletnu krvnu sliku (KKS), glukozu u krvi (GUK), urin i urinokulturu. Cervikalni obrisci i serologija na različite viruse (TORCH) nisu dio rutinske obrade, nego se provode uz odgovarajuću indikaciju, u sklopu inicijalne obrade ili poslije tijekom trudnoće.

Nakon što se ultrazvučno ustanovi vitalna trudnoća unutar maternice, potkraj prvoga tromjesečja potrebno je obaviti i tzv. *mini anomaly scan* – detaljan ultrazvučni pregled kojim se prikazuju fetalne strukture i provode određena doplerska mjerenja. Osim toga, na tom pregledu potvrđujemo dob trudnoće i termin porođaja. Optimalno vrijeme za takav pregled jest navršenih 12 tjedana trudnoće (slika 17-1).

Osim detaljnoga pregleda građe ploda i svih temeljnih struktura, tim se ultrazvučnim pregledom analiziraju tzv. biljezi (markeri) koji bi mogli upu-



SLIKA 17-1. Fetus s 12 tjedana.

titi na kromosomske abnormalnosti ploda. To je vrijeme i za kombinirani test – neinvazivan test koji na osnovi ultrazvučnih mjerenja i serumskih vrijednosti određenih posteljinih produkata (slobodni beta-HCG i protein PAPP A) predviđa statistički rizik za postojanje kromosomskih abnormalnosti. Taj je test probiran i preporučuje se svakoj trudnici, dok trudnice s navršениh 36 i više godina zbog dobnog rizika treba upoznati s drugim mogućnostima pouzdane prenatalne dijagnostike (rana amniocenteza).

Relativna novost u testovima jest analiza fetalne DNA iz periferne majčine krvi. Riječ je o probirnom testu koji je neinvazivan i time bez rizika za trudnoću, a sama se pretraga može napraviti već s navršениh 10 tjedana trudnoće (optimalna gestacija za test je 12 tjedana). Rezultati tog testa dostupni su za nekoliko dana i s vrlo velikom pouzdanošću (98 – 99 %) upućuju na sumnju na kromosomske greške. Pozitivan rezultat toga testa treba ipak provjeriti nekom od metoda invazivne dijagnostike kako bi se nedvojbeno potvrdila ili isključila kromosomska abnormalnost ploda.

NADZOR U DRUGOM TROMJESEČJU

Tijekom srednjega tromjesečja optimalna dinamika kontrolnih pregleda jest svaka četiri tjedna. Takvi pregledi obuhvaćaju mjerenje krvnoga tlaka i analizu prisutnosti proteina u urinu (test trakicom ili ukapavanjem 20 %-tne sulfosalicilne kiseline u epruvetu s urinom) uz uzimanje anamneze o pojavi eventualnih tegoba. Uz vaginalni ginekološki pregled kao komplementarna metoda u svrhu objektivizacije lokalnog nalaza na vratu maternice primjenjuje se i transvaginalni ultrazvučni pregled kojim se određuju dužina i oblik cervikalnog kanala postupkom **cervikometrije**.

Između 18. i 22. tjedna potrebno je napraviti tzv. morfološki ultrazvuk (engl. *anomaly scan*) koji podrazumijeva detaljan pregled građe ploda, svih organa i organskih sustava. Osim odstupanja u građi, ovim se pregledom može ustanoviti i vrlo rani ili simetrični zastoj u rastu ploda.

Od laboratorijskih testova u ovom dijelu trudnoće važno je provesti test opterećenja glukozom (OGTT) u svrhu detekcije poremećaja metabolizma šećera u trudnoći. Optimalno vrijeme za ovu analizu jest između 24. i 26. tjedna, a prema postojećim smjernicama treba je obaviti svaka trudnica.

Budući da nakon 20. tjedna trudnoće raste potreba za željezom, u tom je razdoblju potrebno napraviti kontrolnu krvnu sliku uz šire parametre (serumsko željezo i njegovi kapaciteti vezanja) u svrhu detekcije sideropenične anemije. U drugom je tromjesečju potrebno provesti i kontrolne testove senzibilizacije ako je trudnica Rh-negativna.

NADZOR U TREĆEM TROMJESEČJU

Početak posljednjega tromjesečja dinamika je kontrola svaka četiri tjedna do 36. tjedna, kada kontrole postaju češće. Nakon 36. tjedna kontrola se savjetuje s navršenih 38 tjedana, a nakon toga svakih tjedan dana do porođaja. Ako porođaj ne nastupi do navršenih 40 tjedana, ponovno se savjetuju češće kontrole, svaka 2 – 3 dana.

Navršena 42 tjedna znače dijagnozu prenošenja te je do toga vremena obvezno inducirati porođaj prema opstetričkom nalazu i uvjetima. Ako indukcija nije moguća ili je kontraindicirana (npr. nezreli nalaz pri stanju nakon prethodnoga carskog reza), trudnoću treba dovršiti planiranim carskim rezom.

Ako je posrijedi ugrožena trudnoća, pregledi će biti učestaliji jer je naglasak stavljen na kvalitetu skrbi, a ne samo na broj pregleda.

Već pri prvom pregledu provodi se probir ugroženih trudnoća na temelju porodične, osobne ili reprodukcijске anamneze trudnice. Pri prvom se pregledu mjere visina, težina, indeks tjelesne mase (BMI), krvni tlak i proteini u mokraći radi uočavanja ranih simptoma hipertenzije u trudnoći i preeklampsije. Ako postoji specifična patologija ili opterećenje trudnice kroničnim bolestima, osnovna se laboratorijska obrada proširuje.

Pri prvom pregledu potrebno je učiniti genitalni pregled u spekulima i bimanualnom palpacijom, uzeti obrisak za papa-test ako nije učinjen neposredno prije trudnoće. Trudnica treba dobiti upute o higijensko-dijetetčkim mjerama, prehrani, aktivnosti i potrebno ju je uputiti stomatologu. Pri ponovljenim pregledima uvijek se mjere težina i izračunava prirast s obzirom na početnu vrijednost, krvni tlak, proteini u mokraći, a nakon 16 tjedana mjeri se udaljenost između fundusa i simfize (FS), čime se klinički

procjenjuje djetetov rast. Ako FS udaljenost odstupa od broja tjedana ± 2 cm, potrebno je ultrazvučno procijeniti fetalni rast. Obvezno se slušaju kucaji plodova srca, pipa se tonus maternice, a vaginalnim se pregledom procjenjuju obilježja vrata maternice: duljina, prohodnost, konzistencija i položaj.

Da ponovimo: za fiziološku trudnoću tri bi ultrazvučna pregleda bila optimalna:

- prvi do 12. tjedna: smještaj oplodenoga jajašca intrauterino ili ekstrauterino, trajanje gestacije jer nema veće biološke razlike u rastu embrija, vitalnost ploda, anatomija ploda i eventualni rani probir na kromosomske abnormalnosti prema trudničkoj odluci
- drugi od 18. do 22. tjedna: detaljna fetalna anatomija, rast ploda, procjena količine plodove vode, sijelo posteljice
- treći od 32. do 36. tjedna: rast i težina ploda, fetalna dinamika, mjerenje protoka krvi, djetetov položaj i stav, količina plodove vode, posteljica.

U prisutnosti fetalne ili majčine patologije broj se ultrazvučnih pregleda povećava prema indikaciji jer je to metoda koja nam bitno pomaže u procjeni fetalne kondicije i rezerve i na temelju koje se može prepoznati i odrediti optimalno vrijeme porođaja, pogotovo kod nestabilnih i ugroženih fetusa.

Od 39. tjedna gestacije obično se kontrole trudnoće nastavljaju u izabranom rodilištu, pri čemu se može uključiti i kardiokotografski (CTG) nadzor. CTG-om se u vremenu od najmanje 20 minuta analizira zapis fetalne srčane akcije koja, prema bazalnoj frekvenciji (110 – 160/min), tipu oscilacija (undulacija, sužena undulacija i silentni tip) te akceleracijama kod pokreta ili trudova, pokazuje fetalnu kondiciju. ASC je endoskopska metoda kojom se s pomoću metalnog tubusa koji se umeće u cervikalni kanal i izvora hladnoga svjetla analizira plodova voda. Bistra i mliječna plodova voda označuje uredne nalaze, a zelena boja plodove vode upućuje na ispuštanje mekonija i ugroženost ploda.

Plan nadzora danas se još uvijek razlikuje od sredine do sredine i ovisi o načinu organiziranosti zdravstvene skrbi: dostupnost educirane primalje,

liječnika opće medicine ili razvijena specijalistička služba. Svima je, međutim, jednako važno:

- prvi pregled obaviti što prije nakon postavljanja dijagnoze trudnoće
- prvi pregled učiniti svakako prije početka drugog tromjesečja
- učestalost pregleda planirati u ovisnosti o trudničinu zdravlju.

Ovakvom organizacijom antenatalne zaštite u Republici Hrvatskoj postignuti su odlični rezultati perinatalnog mortaliteta (PM) koji je jedan od usporedivih čimbenika kvalitete zdravstvene zaštite pojedine zemlje.

18.

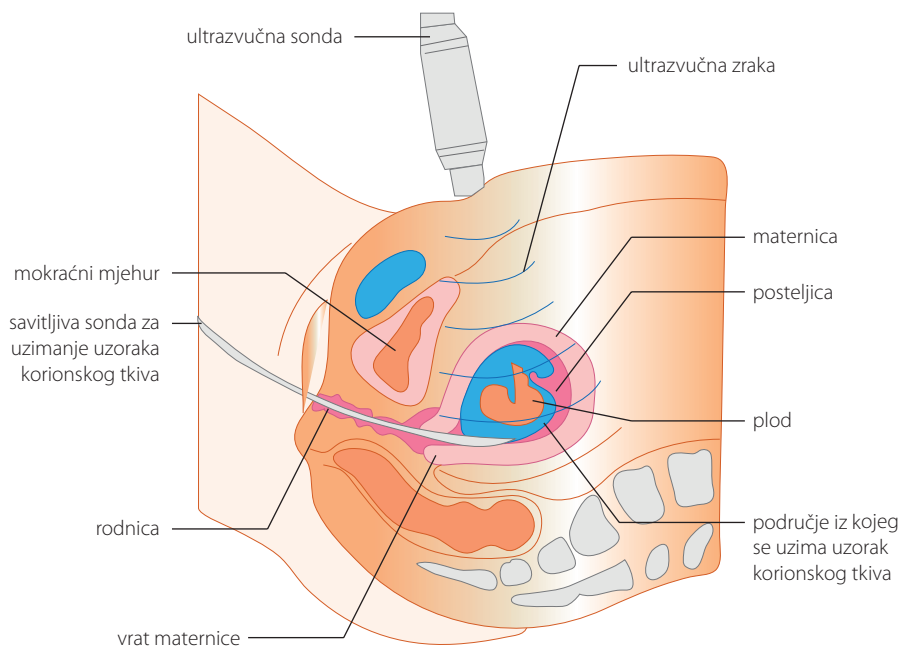
MJESTO I ULOGA SUVREMENIH PRENATALNIH TESTOVA

Nataša Mihelčić Labura

U trudnica starijih od 37 godina amniocentezom, koja je indicirana zbog njihove dobi, dijagnosticira se samo oko 30 % svih mogućih trisomija. Stoga veći broj djece s kromosomopatijama rađaju mlađe žene u kojih se prenatalni testovi pokatkad zaobilaze.

Današnji su prenatalni testovi kombinirani test, *double* i *triple test*, kao i testovi novijeg datuma – neinvazivni prenatalni testovi (NIPT).

Kombinirani test izvodi se između 11. i 13. + 6 tjedana trudnoće. Služi za određivanje rizika trudnice za kromosomopatije fetusa (T21 – Downov sindrom, T18 – Edwardsov sindrom, T13 – Patauov sindrom) na temelju procjene ultrazvučnih parametara i biokemijskih biljega iz trudničine krvi. Ultrazvučno se procjenjuju nuhalni nabor, prisutnost nosne kosti i neki drugi parametri (procjena protoka kroz venski vod, prisutnost trikuspidalne regurgitacije itd.). Biokemijskim se probirom određuje se razina serumskih biljega PAPP-A (trudnički plazmatski protein-A) i *free* beta-HCG. Na temelju dobivenih rezultata izračunava se osobni rizik svake trudnice za navedene kromosomopatije. Lažno pozitivni rezultati prisutni su u oko 5 %. Rezultati testa označuju se kao visok, umjeren i nizak rizik. Distribucija pojavnosti djece s T21 po skupinama jest 85 % u skupini visokog rizika, 14 % u skupini umjerenog rizika te 1 % u skupini niskog rizika. U trudnica čiji se rezultat testa ubraja u skupinu visokog rizika (rizik veći od 1 : 50) potrebna je daljnja dijagnostička obrada (neki od invazivnih testova: CVS – biopsija korionskih resica (slika 18-1) ili RACZ – rana amniocenteza (slika 18-2). Skupini s niskim rizikom (rizik manji od 1 : 1000) nije potrebna daljnja dijagnostička obrada. Ako trudnica ima rezultat testa koji pripada skupini s umjerenim rizikom (1 : 50 – 1 : 1000), potrebno je učiniti dodatne ultrazvučne biljege. Ako su ultrazvučni biljezi pozitivni, sa-

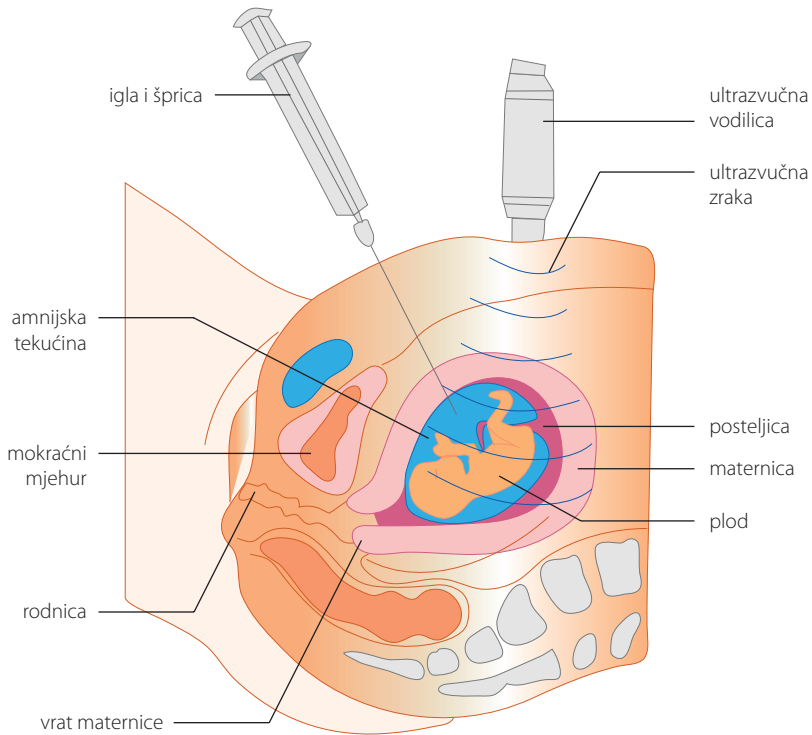


SLIKA 18-1. Shematski prikaz uzimanja korionskih resica (CVS – *Chorionic villi sampling*).

vjetuje se učiniti invazivni test, a, ako su negativni, preporučuje se NIPT te u slučaju pozitivnog NIPT-a svakako invazivni test. Zaključno, kariotipizacija je potrebna pri umjerenom riziku od kombiniranog testa i pozitivnih ultrazvučnih biljega te pri nalazu visokog rizika od kombiniranog testa. Obje dijagnostičke metode (CVS i RACZ) daju definitivnu potvrdu, ali zbog svoje invazivnosti nose rizik od spontanog pobačaja (1,5 %).

Double/triple test izvodi se između 15. i 18. tjedna trudnoće te obuhvaća usporedbu ultrazvučnih i biokemijskih parametara (estriol i beta-HCG kod *double testa*, te estriol, beta-HCG i alfa-fetoprotein kod *triple testa*) te dobi trudnice sa standardnim krivuljama te donosi procjenu rizika za T21, T18 i T13. Točnost testa procjenjuje se na 60 –70 % za T21, te 50 % za T13 i 18. Dodatno, povišena razina alfa-feto-proteina (AFP) u *triple testu* omogućuje i procjenu vjerojatnosti za defekt neuralne tube (poput spine bifide).

Neinvazivni prenatalni testovi (NIPT) – cell free DNA testovi laboratorijski su testovi koji analiziraju izvanstaničnu fetalnu DNA prisutnu u



SLIKA 18-2. Shematski prikaz uzimanja uzorka plodove vode amniocentezom – ACZ.

majčinoj krvi u malim količinama. Testovi se koriste ili metodom prebrojavanja (masivno paralelno sekvencioniranje čitavoga genoma ili ciljano sekvencioniranje nepolimorfnih regija) ili sekvencioniranje kromosomskih područja od interesa.

Analiza tako dobivenoga djetetova genskog materijala nudi vrlo pouzdanu procjenu rizika za najčešće kromosomske anomalije (Downov sindrom – trisomija 21, Edwardsov sindrom – trisomija 18, Patauov sindrom – trisomija 13). Stopa je otkrivanja oko 99 %. Testovi dodatno nude mogućnost određivanja djetetova spola, procjenu aberacije spolnih kromosoma (Klinefelterov, Turnerov sindrom) te otkrivanje nekih mikrodelecijjskih sindroma (npr. DiGeorgeova sindroma).

Učestalost lažno pozitivnih rezultata za trisomije manja je od 0,1 % (oko 1 od 1000 urednih trudnoća imat će lažno pozitivan nalaz na trisomiju).

Rezultati testova prikazuju se kao „niski rizik“ ili „visoki rizik“ za trisomiju. Ako je rezultat testa „visoki rizik“, preporučuju se biopsija korionskih resica ili amniocenteza. Kod dobivenog rezultata „niski rizik“ daljnja obrada nije potrebna.

U usporedbi s dosadašnjim testovima probira za trisomije (kombinirani test, *double test*, *triple test*), neinvazivni prenatalni testovi imaju mnogo višu stopu utvrđivanja te manju učestalost lažno pozitivnih nalaza.

Neinvazivni prenatalni testovi mogu se primjenjivati kao primarni probir kromosomopatija ili kao sekundarni probir u trudnica s visokim ili umjerenim rizikom od kromosomopatija u kombiniranom testu. Ako se rabe kao sekundarni probir, broj nepotrebnih amniocenteza smanjuje se za 90 %.

Ultrazvučni pregled rađen u vrijeme kombiniranog testa, kao i ostali ultrazvučni pregledi tijekom trudnoće ne smiju se zaobići, bez obzira na dobar nalaz neinvazivnih prenatalnih testova, jer se ultrazvučnim pregledom otkrivaju i druge abnormalnosti u fetusa (npr. srčana greška), koje prenatalni testovi ne otkrivaju.

19. INFEKCIJE β -HEMOLITIČKIM STREPTOKOKOM GRUPE B (BHSB)

Nataša Mihelčić Labura

β -hemolitički streptokok skupine B (BHSB) nalazi se u sastavu fiziološke flore rodnice i rektuma velikoga broja ljudi i kao takav malokad uzrokuje klinički manifestne infekcije.

Glavni rezervoar BHSB-a jest gastrointestinalni sustav, a moguća su mjesta kolonizacije urogenitalni sustav i ždrijelo, gdje rijetko izaziva klinički manifestne infekcije. Procjenjuje se da je učestalost kolonizacije rodnice u žena u reproduktivnoj dobi oko 20 %. Vjeruje se da je dominantan način prijenosa spolnim putem.

Prijenos BHSB-a na fetus nastupa isključivo vertikalnim putem (s majke na dijete), a to se očekuje u 42 – 74 % porođaja trudnica koje imaju koloniziranu rodnicu. Fetus se može zaraziti nakon prsnuća plodovih ovoja (kada se bakterije iz rodnice šire prema plodu), prolaskom kroz rodnicu te gutanjem plodove vode. Infekcije koje proizlaze iz prijenosa vertikalnim putem očituju se u ranome neonatalnom razdoblju.

Mjesta kolonizacije u novorođenčeta jesu vanjski zvukovod, ždrijelo, pupak i rektum te su to mjesta s kojih se uzima obrisak.

U trudnica se BHSB status određuje uzimanjem obriska rodnice i/ili anorektuma. Važno je napomenuti da je BHSB dio fiziološke flore te je BHSB status nevažan izvan trudnoće. S druge strane, u trudnoći je BHSB status iznimno važan zbog povezanosti BHSB-a s infekcijama u trudnica, babinjača i novorođenčadi. Kolonizacija BHSB-om nije tajno stanje (neke žene imaju kroničan oblik, a neke prolazni i intermitentni) pa je stoga nalaz BHSB statusa stariji od 5 tjedna nepouzdan u njegovoj procjeni.

Kolonizacija rodnice BHSB-om u trudnica nosi mali rizik za pojavu urinarne infekcije, sindrom intraamnijske infekcije te prsnuće plodovih ovoja.

Kolonizacija rodnice sama za sebe nije indikacija za sustavno ili lokalno liječenje antibioticima, za razliku od pozitivnog nalaza BHSB-a u cerviksu, kada je rizik od spomenutih stanja mnogo veći, a antibiotsko liječenje obvezno.

Najčešća infekcija uzrokovana BHSB-om u majki jest puerperalni endometritis, koji se daljnjim širenjem može razviti u puerperalnu sepsu.

Kolonizacija u novorođenčeta nije bolest, ali je preduvjet za razvoj infekcije koja se razvije u oko 4 % slučajeva uz očekivani mortalitet od 4 % u donošene djece te gotovo 6 puta veći (23 %) u nedonošene djece. Novorođenačke infekcije mogu biti rane (tijekom prvog tjedna života) i kasne (nakon prvoga tjedna života). Rane infekcije se prezentiraju kao pneumonija, meningitis i sepsa. Kasne infekcije uključuju meningitis, upalu srednjeg uha, spojnice, pneumoniju, upalu kostiju, zglobova i kože. Posljedice za dijete nakon preboljenog meningitisa mogu se kretati od blažeg oštećenja sluha sve do teških neurorazvojnih poremećaja.

U novorođenčeta u kojega postoji kolonizacija BHSB-om, rizik je od razvoja infekcije malen, ali posljedice za dijete mogu biti pogubne pa se danas provodi profilaksa infekcija BHSB-om u novorođenčeta. Trudnicama se treba odrediti BHSB status uzimanjem obriska rodnice i anorektuma između 35. i 37. tjedna trudnoće. Intrapartalna antibiotska profilaksa (penicilin iv.) daje se ženama koje imaju pozitivan obrisak te onima koje imaju negativan BHSB status, ali prisutne druge čimbenike rizika (npr. prisutan BHSB u urinu u trudnoći, prethodno rođeno dijete s infekcijom BHSB-om, nalaz BHSB-a u cervikalnim obriscima tijekom trudnoće i dr.).

Intrapartalnom primjenom antibiotika znatno se smanjuje pojavnost infekcija BHSB-om u novorođenčadi.

20.

SPONTANI I HABITUALNI POBAČAJ

Nataša Mihelčić Labura

U skladu sa suvremenom definicijom, **spontani pobačaj** jest nevoljni prekid trudnoće prije navršena 22 tjedna gestacije, tj. trudnoće kod koje je plod lakši od 500 g.

Habitualni pobačaj jest uzastopni gubitak dviju i više trudnoća. Kod primarnoga habitualnog pobačaja žena nikada nije iznijela nijednu trudnoću do razdoblja sposobnosti ploda za preživljenje (više od 22. tjedna, plod teži od 500 g), dok se pri sekundarnom habitualnom pobačaju pobačaji pojavljuju naizmjenično s trudnoćama koje se iznose do vremena kada je plod sposoban za preživljenje.

U žena postoji visoka učestalost spontanih pobačaja (na svakih 100 oplođenih jajnih stanica rađa se 10 do 25 djece). Većina se trudnoća gubi spontanim pobačajem i to najčešće u ranoj fazi trudnoće (u razdoblju predimplantacije i rane implantacije). Smatra se da 10 – 20 % žena spontano pobaci.

Uzroci su spontanog pobačaja brojni:

- Anomalije i oštećenja zametka
Sedamdeset posto ranih spontanih pobačaja događa se zbog anomalija kromosoma ili anomalije gena ploda.
Uzroci oštećenja ploda i gubitka trudnoće jesu bakterijske i virusne infekcije (npr. *Ureaplasma urealyticum*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*) te prekomjerna uporaba alkohola, narkotika i nekih lijekova.
- Imunosni poremećaji
Čine 80 % nerazjašnjenih slučajeva habitualnih pobačaja. Uzrokovani su izostankom normalne prilagodbe majčina imunskog sustava

u trudnoći, tj. nenormalnim imunskim odgovorom na fetalne antigene. U nekih žena mogu se identificirati antifosfolipidna protutijela (LAC – lupus antikoagulans i/ili ACA – antikardiolipinska protutijela), a u nekih je riječ o visokoj HLA podudarnosti partnera.

- Insuficijencija cerviksa

Uzrokuje „otvaranje“ vrata maternice, na što se nadovezuje infekcija i/ili prolaps plodovih ovoja, te uzrokuje gubitke trudnoća nakon 14. tjedna (slika 20-1).

- Endokrinopatije

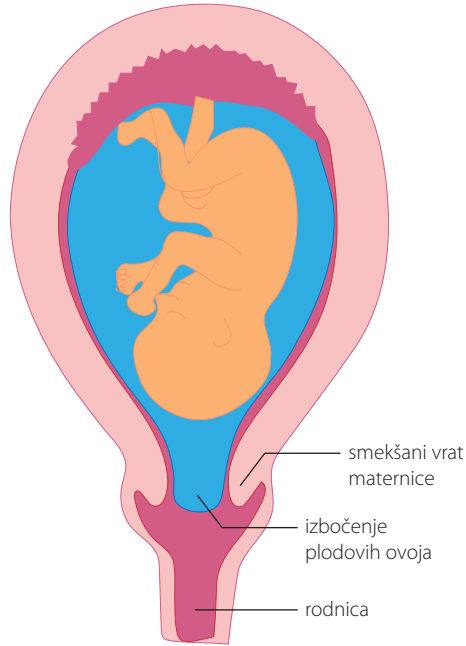
Neliječena ili neadekvatno liječena šećerna bolest i bolesti štitnjače već su dulje vrijeme prepoznate kao razlog otežanom zanošenju i gubitku trudnoće. Spontani je pobačaj u visokom postotku prisutan i u žena sa sindromom policističnih jajnika. Žene s hiperprolaktinemijom također pokazuju sklonost pobačajima.

- Bolesti majke

Kronične bolesti majke u kojima je znatno otežana funkcija pojedinih organa (npr. srca, bubrega, jetre) te lokalne i sustavne infekcije u majke koje mogu zahvatiti plod mogu istodobno uzrokovati i spontani pobačaj. Posebna pozornost kao mogućem uzroku spontanih pobačaja danas se posvećuje nasljednoj trombofiliji (sklonosti prekomjernom zgrušavanju krvi).

- Anomalije maternice

Zanimljivo je kako manje anomalije maternice (npr. *uterus subseptus* – djelomična pregrada šupljine maternice) remete zanošenje i iznošenje



SLIKA 20-1. Cervikalna inkompetencija.

trudnoće mnogo više nego velike anomalije (npr. *uterus duplex* – dvostruk uteruz). Submukozni miomi također su mogući uzrok spontanom pobačaju.

Stečene deformacije šupljine maternice nastale zbog prethodnih energičnih kiretaža mogu uzrokovati nastanak sinehija i sljepljivanje dijelova sluznice materišta.

- Onečišćenje okoliša
- Trauma fetusa

Nastala nakon invazivnih dijagnostičkih zahvata (npr. biopsija chorion frondosuma, rana amniocenteza).

Znak prijetećeg pobačaja (*abortus imminens*) jest vaginalno krvarenje.

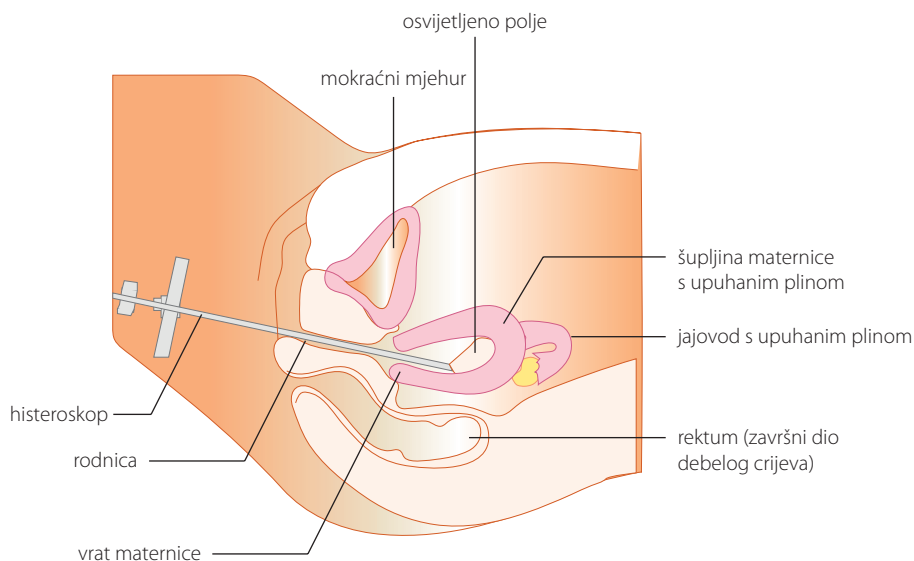
Na krvarenje se može nadovezati skraćenje i otvaranje cervikalnog kanala (*abortus incipiens*, započeti pobačaj). Ako je cervikalni kanal otvoren, a plod i njegovi dijelovi u cervikalnom kanalu, pobačaj je u tijeku (*abortus in tractu*). Kompletan pobačaj (*abortus completus*) podrazumijeva prazno materišta nakon pobačaja i ponovno zatvoreni cervikalni kanal, dok je kod inkompletnog pobačaja (*abortus incompletus*) plod pobačen, ali dijelovi trudnoće još zadržani. Kliničkim i ultrazvučnim pregledom moguće je diferencirati različite faze pobačaja te u slučaju živog ploda i prijetećeg pobačaja, a pokatkad i kod započetog, početi s liječenjem.

Mrtav plod i anembrionalna trudnoća zahtijevaju dovršenje trudnoće.

Pretkoncepcijska obrada habitualnih pobačaja preporučuje se nakon dvaju pobačaja u mlađih, a nakon jednog u žena starijih od 35 godina.

Svaka obrada počinje anamnezom iz koje se saznaje o rizičnim čimbenicima (npr. ranije kiretaže, nepravilnosti u ciklusu i/ili galaktoreja koje upućuju na endokrinopatije, djeca s kromosomskim i genskim anomalijama u porodici, tromboze u članova porodice), a nastavlja se ginekološkim i ultrazvučnim pregledom.

Najčešće izvođene pretrage pri pretkoncepcijskoj obradi jesu obrada maternice ako za to postoji indikacija: a) **histeroskopija** (slika 20-2), b) **sonohisterografija** (krat. sono-HSG).



SLIKA 20-2. Histeroskopija – promatranje unutrašnjosti materišta pod osvjetljenjem radi uvida u stanje sluznice.

Najčešće izvođene pretrage pri pretkonceptijskoj obradi jesu:

- obrada maternice ako za to postoji indikacija (histeroskopija, sono-HSG)
- OGTT i TSH, – određivanje čimbenika nasljedne trombofilije te LAC i ACA
- cervikalni obrisci (klamidija, mikoplazme, aerobi, anaerobi)
- hormonske pretrage (LH, FSH, AMH)
- kariogram obaju partnera.

Lječenje parova s habitualnim pobačajima ovisi o uzroku.

Ako je uzrok kromosomska aberacija, potrebno je genetičko savjetovanje s odgovorima na pitanja je li moguća sljedeća trudnoća te o izgledu za rađanje zdravog ili bolesnog djeteta.

Pri malim abnormalnostima maternice povezanim s pobačajem (septum, sinehije, submukozni miom) potreban je kirurški pristup (HSC – histeroskopija).

Kod pozitivnih antifosfolipidnih protutijela (LAC, ACA) te dokazanom trombofilijom u liječenju se rabi aspirin i/ili heparin.

Svaka detektirana endokrinopatija može se uspješno liječiti (dijabetes – dijeta, primjena inzulina; poremećaj štitnjače – supstitucijom hormona; SY PCO – metformin; hiperprolaktinemija – bromergon).

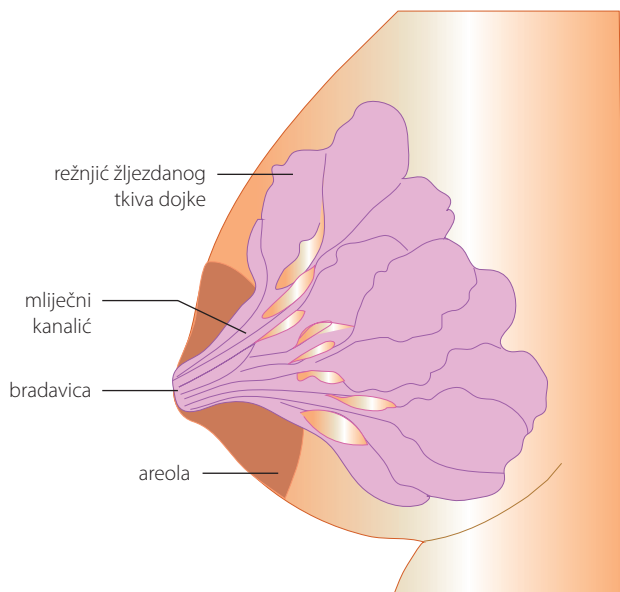
Nažalost, za dio habitualnih pobačaja ne uspijeva se otkriti uzrok.

21. BABINJE

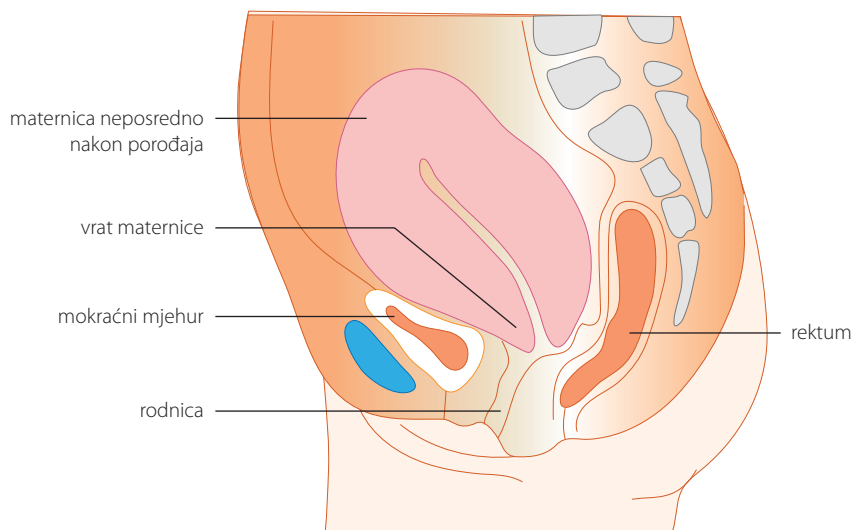
Nataša Mihelčić Labura

Babinje ili puerperij razoblje je oporavka nakon porođaja i traje 6 tjedana. Tijekom toga vremena dolazi do involucije genitalnih organa, a ostali organski sustavi koji su se svojim radom prilagodili trudnoći postupno se vraćaju u prijašnje, negravidno stanje. Uspostavlja se laktacija (slika 21-1), a ovulacije još nema.

Involucija genitalnih organa intenzivno se odigrava unutar 2 tjedna od porođaja. Neposredno nakon porođaja djeteta i posteljice maternica dopire nešto malo ispod pupka. Zbog vraćanja tonusa zdjelice tijekom prvih 24 sata nakon porođaja maternica se penje prema pupku (slika 21-2). Unutar 72 sata nakon porođaja započinje involucija maternične mišićne mase.



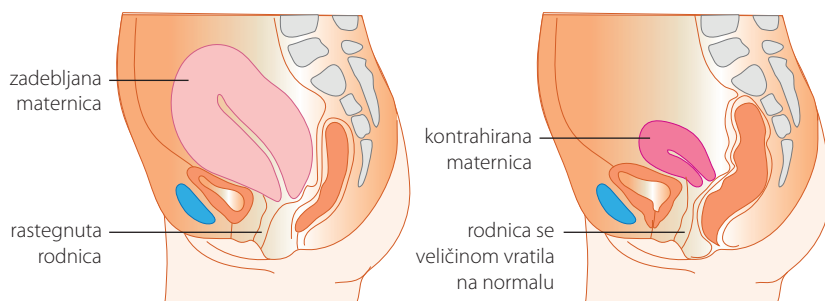
SLIKA 21-1. Dojke neposredno nakon porođaja – razvijeni su režnjići i mliječni kanalići, a bradavica je tamnosmeđa kao i areola.



SLIKA 21-2. Maternica neposredno nakon porođaja: fundusom je u razini pupka.

Maternica se vraća u zdjelicu 14 dana nakon porođaja (slika 21-3), a svoju prvotnu, predgravidnu veličinu postiže 4 tjedna nakon porođaja.

Tijekom prvih sedam dana maternično ušće se polako zatvara, a potpuno je zatvoreno početkom drugoga tjedna. I nakon porođaja maternica se može povremeno kontrahirati, što se osjeća kao lagani trud. Takve su kon-



Tjedan dana nakon porođaja

Tjedan dana nakon porođaja maternica je dosegla već polovicu svoje veličine u odnosu na onu neposredno nakon porođaja djeteta.

Šest tjedana nakon porođaja

Šest tjedana nakon porođaja maternica je kontrahirana, premda još nije dosegla svoju izvornu veličinu. Vratila se na izvorni položaj.

SLIKA 21-3. Početak involucije (smanjivanja) maternice u babinju: fundus maternice na pola je puta između pupka i simfize (slika lijevo); fundus je dva poprečna prsta iznad simfize (slika desno).

trakcije češće u vrijeme dojenja jer se tada izlučuje oksitocin koji djeluje na mliječne žlijezde i maternicu.

Tijekom babinja ljušti se sadržaj materišta i stvara iscjedak (lohije, čistilo) koji se s vremenom vrlo intenzivno mijenja bojom, količinom i kvalitetom. Tijekom prvih dana lohije sadržavaju dosta krvi, potom su oskudnije i smeđe, a na kraju su oskudne i bjelkaste. Suprotno uvriježenu mišljenju da se lohije izlučuju najdulje dva tjedna, praksa i novija istraživanja pokazuju da se lohije mogu izlučivati i 4 – 6 tjedana nakon porođaja.

Ako se intenzitet i boja opisanog iscjetka ne mijenjaju ni nakon 10-ak dana, nužno je potražiti stručnu pomoć u svrhu isključivanja mogućih komplikacija. Najčešći je razlog zaostali dio posteljice koji ne dopušta da se krvne žile na tom mjestu kontrahiraju te žena krvari više i dulje od predviđenog s tendencijom pojačanja.

Rezidualno posteljično tkivo idealno je hranilište za mikroorganizme te je moguć razvoj infekcije. Babinjača tada ima povišenu tjelesnu temperaturu, bolove u donjem dijelu trbuha, krvav iscjedak neugodna mirisa i općeg je lošeg stanja. Terapija se sastoji od odstranjivanja zaostalog posteljičnog tkiva (kiretaža), uvođenja antibiotika i nadoknade tekućine.

Tijekom trudnoće tijelo zadržava veliku količinu izvanstanične tekućine koja se u vrijeme babinja izlučuje te je diureza (*dnevna količina mokraće*) pojačana prvi tjedan babinja. Babinjačin mokraćni mjehur ima povećani kapacitet, ali se nerijetko potpuno isprazni pa zaostaje rezidualni urin, kada se u mokraći prisutne bakterije brzo razmnožavaju. Stoga je urinarna infekcija česta komplikacija babinja.

U prvome mjesecu dojenja majčino se mlijeko intenzivno mijenja u količini i sastavu. U prva tri dana stvaraju se male količine gustoga žućkastog mlijeka (kolostrum), koje, osim hranjivih tvari, sadržava i veće količine imunoglobulina i protutijela u usporedbi s kasnijim mlijekom i njihova je glavna uloga zaštita djeteta od infekcija. U prijelaznom mlijeku postupno se smanjuje sadržaj bjelančevina, imunoglobulina i liposolubilnih vitamina, a povećava koncentracija masti, laktoze i vodotopljivih vitamina, a nakon prvoga mjeseca dojenja dobije se po sastavu zrelo mlijeko.

Majčino mlijeko nije jednako na početku i na kraju dojenja. Na početku podoja ono ima više vode i manje masti, a pri kraju podoja taj se omjer mijenja. Stoga je važno da dijete isprazni dojku kako bi iskoristilo mlijeko veće energetske vrijednosti.

Žene koje ne doje dobit će mjesečnicu 6 – 8 tjedana nakon porođaja. U žena koje doje mjesečnica može nastupiti neposredno nakon babinja, ali i izostati 18 i više mjeseci. S obzirom na to da je prva ovulacija u žena koje ne doje utvrđena već pred kraj babinja i budući da znamo da dojenje ne isključuje ovulaciju, pametno je razmisliti o kontracepciji.

|||. **SENOLOGIJA**

22.

NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA – mogućnosti testiranja i smanjenja rizika

Ilona Sušac

Svaki rak pa tako i rak dojke i jajnika rezultat su jedne ili više grešaka u jednom ili više gena. Većina genskih grešaka koje uzrokuju razvoj raka povezuje se s dugogodišnjim djelovanjem štetnih čimbenika iz okruženja u kojemu čovjek živi i radi. Karakteristike genske podloge svakog čovjeka određuju osjetljivost njegovih organa na štetne čimbenike iz okruženja s kojima je u stalnoj interakciji. S godinama života dolazi do nakupljanja više genskih grešaka u nekom organu koje u konačnici mogu uzrokovati razvoj raka. Manji se dio zloćudnih bolesti povezuje s genskim greškama koje su naslijeđene.

Vrlo često u razgovornom se jeziku kao istoznačnice rabe pojmovi genski, porodični, hereditarni. No ti pojmovi označuju različite pojave pa ćemo ih pojasniti u tekstu koji slijedi.

Pojam **genski** označuje promjene u genu ili pojave povezane s genom bez obzira na to čime su i kada uzrokovane. Promjena u genu može biti naslijeđena od jednog ili obaju roditelja pa kažemo da je **hereditarna mutacija** i nalazi se u svim stanicama organizma. Genska se greška može dogoditi u vrijeme embrionalnog razvoja bilo u jajnoj stanici bilo u spermiju ili oplodenu jajašcu, dakle u trenutku začeća, kada na inače zdrav genski materijal dobiven od roditelja djeluje neki štetni čimbenik pa samo dijete ima grešku. Takva greška nije naslijeđena, ali je dijete s njom rođeno i nalazi se u svim stanicama njegova organizma. Takve geške nazivamo *de novo* mutacijama. Genska greška može nastati štetnim djelovanjem izvanjskih čimbenika iz ljudskog radnog i životnog okruženja. Takve se greške nalaze samo u organu koji je pogođen štetnim utjecajem, ali u ostalim stanicama tijela takvih genskih grešaka nema. Nazivamo ih **somatskim mutacijama** i one su stečene tijekom života.

Hereditarna ili naslijeđena greška znači da se greška u istom genu prenosi s roditelja na potomke. Takva greška često ima autosomno-dominantni obrazac nasljeđivanja, odnosno prenosi se u samo jednoj kopiji istog gena, može se naslijediti i od oca i od majke. Vjerojatnost je prenošenja na dijete 50 % i može značiti visok rizik za razvoj raka tijekom života u nositelja takvih grešaka. Nasreću, taj rizik nikada nije 100 %-tni pa osoba može cijeli život proživjeti s patogenom genskom greškom a da nikada ne oboli od raka.

Familijarni ili porodični rak znači akumulaciju genskih grešaka u više članova jedne porodice. Članovi unutar takvih porodica obolijevaju češće u usporedbi s općom populacijom, ali najčešće od različitih karcinoma i u različito doba života. Jednostavno se skupilo više članova porodice koji su oboljeli od raka, ali ne zbog nasljeđenih istih genskih grešaka, nego npr. zbog istih životnih uvjeta, zbog nakupljanja stečenih mutacija ili različitih genskih grešaka, ili pak kombinacije navedenog.

Prema tome, kada je riječ o nasljednom raku dojke i/ili jajnika, onda u istoj porodici tražimo gensku grešku u istom genu bez obzira na to s koje strane dolazi – s majčine i/ili s očeve.

Promjene u genima zovu se mutacije. Nisu sve mutacije štetne. Neke nas itekako mogu štititi od ozbiljnih bolesti. Odras su naše prilagodljivosti promjenama u okruženju. Mutacije koje se povezuju s nastankom bolesti zovu se patogene mutacije.

Dva najčešće mutirana gena koji imaju najvažniju ulogu u razvoju raka dojke i jajnika jesu geni BRCA 1 i BRCA 2. Svaki je čovjek rođen s genima BRCA1 (*BR*east *CA*ncer 1 = rak dojke 1) i BRCA2 (*BR*east *CA*ncer 2 = rak dojke 2). Mutacije tih gena nasljeđuju se prema autosomno-dominantnom obrascu nasljeđivanja, što znači da je vjerojatnost prenošenja na potomke 50 % bez obzira na spol djeteta i bez obzira na to koji je roditelj u pitanju. Kada je jedan od tih gena mutiran ili promijenjen tako da se njegovi proteinski produkti ne stvaraju ili ne funkcioniraju ispravno, popravak svakodnevnih oštećenja DNA u našim stanicama nije precizan i uspješan. U takvoj oštećenoj DNA povećava se vjerojatnost razvijanja dodatnih genskih promjena koje mogu uzrokovati rak.

Stoga je iznimno važno da osobe koje imaju dokazanu gensku grešku u genima BRCA 1 i 2 genima izbjegavaju sve nezdrave stilove života, nezdrave životne navike (osobito pušenje i alkohol), nezdravu hranu i sve što bi moglo pridonijeti daljnjem oštećenju DNA i tako uzrokovati ranije stvaranje raka u organizmu.

Također je važno napomenuti da mutacije u genima BRCA 1 i 2 genima ne moraju biti naslijeđene a da se pri tome nađu u tumoru dojke i/ili jajnika. Stoga je njihovo određivanje u samom tumoru veoma važno, osobito pri liječenju nekih tipova raka jajnika za koje postoji terapija koja se temelji na postojanju genske greške. Govorimo o somatskim mutacijama BRCA 1 i BRCA 2 koje su ipak mnogo rjeđe u odnosu prema naslijeđenim mutacijama.

U žena koje naslijede mutaciju jednog ili obaju gena BRCA postoji veći rizik ponajviše od nastanka raka dojke koji se u njih, u pravilu, pojavljuje u ranijoj životnoj dobi nego u žena koje te promjene u genima nemaju. Također postoji veći rizik od nastanka raka jajnika, ali i raka gušterače, maternice, debeloga crijeva i melanoma. Muškarci s naslijeđenim mutacijama gena BRCA također su suočeni s povećanim rizikom od raka dojke, ali i raka prostate, te, kao i žene, raka debeloga crijeva i melanoma.

Prema rezultatima istraživanja na vlastitoj populaciji pojedinih zemalja, među kojima je i Hrvatska, naslijeđene mutacije gena BRCA odgovorne su za oko 5 do 10 % svih slučajeva raka dojke te za oko 10 do 15 % svih slučajeva raka jajnika, a od svih naslijeđenih genskih grešaka koje povećavaju rizik od raka dojke i jajnika udio mutacija na genima BRCA1 i BRCA2 iznosi oko 30 %.

Geni BRCA 1 i BRCA 2 poznati su gotovo 25 godina. Ta dva gena ujedno su i najčešće testirani geni i sva nacionalna društva donijela su smjernice za njihovo testiranje te postupnike za upravljanje rezultatima testiranja. Hrvatska od 2017. godine također ima svoje „Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika“ bazirane na genima BRCA 1 i 2 genima.

Smjernice nekih zemalja bave se i drugim genima visokog i umjerenog rizika kao što su TP53 i PTEN, PALB2, CHEK2 i ATM, ali još uvijek nisu utvrđeni jasni kriteriji i metode testiranja.

Potreba testiranja i drugih gena osobito se nameće u osoba koje obole vrlo mlade od raka dojke i/ili jajnika, a provedenim testiranjem ne pronalaze se patogene mutacije u genu BRCA 1 i BRCA 2. U kliničkim istraživanjima koja su uključivala bolesnice s rakom dojke koje nisu imale mutaciju u genima BRCA 1 i BRCA 2, učestalost patogenih varijanti u drugim poznatim genima kretala se od 3,7 do 16 %.

Nasljedni rak najčešće je posljedica greške u jednom genu, ali se može pojaviti i kao posljedica grešaka u više gena. Stoga su se razvili testovi i metode kojima se može u istom uzorku jedne osobe analizirati više gena te istodobno više uzoraka različitih osoba. Metode za sekvenciranje molekule DNA s vremenom su se mijenjale i usavršavale. U usporedbi s prvim razvijenim testovima koji se primjenjuju za testiranje samo jednog gena, način istodobnog testiranja više gena nazvan je sekvenciranjem sljedeće generacije ili NSG-om (engl. *Next Generation Sequencing*).

TESTIRANJE VIŠE GENA – PREDNOSTI I NEDOSTATCI

Sekvenciranje sljedeće generacije (NGS) omogućuje istodobno sekvenciranje više gena ili multigeno testiranje. Multigeno testiranje nasljednih oblika raka brzo je promijenilo klinički pristup testiranju bolesnika iz rizičnih skupina i njihovih krvnih srodnika. Multigeno testiranje istodobno analizira skup gena koji su povezani sa specifičnim porodičnim tipom raka ili višestrukim fenotipovima. Višestruka su istraživanja pokazala da ovakav pristup može otkriti patogene ili vjerojatne patogene varijante koje nisu pronađene u testiranju jednog gena.

Multigeno testiranje može uključivati samo gene visoke penetrantnosti povezane sa specifičnim karcinomom ili gene visoke i umjerene penetrantnosti. Penetrantnost je vjerojatnost da će genska greška i rezultirati razvojem bolesti.

Visokopenetratne mutacije u genu BRCA 1 najčešće su povezane s nastankom najagresivnijeg tipa raka dojke čiji se rast ne može povezati ni s kojim poznatim čimbenikom rasta tumora (estrogenom, progesteronom, tzv. Her-2) i koji je najotporniji na terapiju, tzv. trostruko negativni rak dojke. Svi testovi stoga moraju uključivati i analizu gena BRCA 1 i BRCA 2.

Različiti laboratoriji nude različito velike panele gena koje testiraju istodobno u istom uzorku genskog materijala jedne osobe. Iako za većinu novootkrivenih gena koji se povezuju s rakom dojke i/ili jajnika još uvijek ne postoje jasne smjernice za njihovo testiranje i, osobito, za tumačenje njihove kliničke važnosti, odluka o primjeni multigenskog testiranja za bolesnika ne smije se razlikovati od preporuka za testiranje jednoga gena za koji se zna da može biti povezan s razvojem specifične vrste raka. Testiranje je usmjereno na utvrđivanje patogene ili vjerojatno patogene varijante za koju se zna da je klinički bitna.

Testiranje više gena može biti korisno kada više od jednoga gena može objasniti nasljedni sindrom raka. Primjerice, iako je rak jajnika uglavnom povezan s patogenim ili mogućim patogenim varijantama BRCA 1 i BRCA 2, može se također povezati s varijantama u sljedećim genima: BARD1, BRIP1, MRE11A, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D i TP53.

Geni povezani s nasljednim rakom dojke uključuju sljedeće gene koji bi potencijalno mogli biti uključeni u multigenski test: BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, CHEK2, PALB2, TP53, PTEN, STK11 i CDH1.

Kada više od jedne patogene ili vjerojatno patogene varijante može potencijalno utjecati na stanje, multigensko testiranje može biti učinkovitije i/ili isplativije od standardnog testiranja.

Međutim, postoji nekoliko otvorenih pitanja o kojima bi trebalo razmisliti kada je u pitanju testiranje na više gena:

- Komercijalno dostupni testovi mogu se znatno razlikovati po brojnim čimbenicima, kao što su broj analiziranih gena, broj testiranih mutacija, vrijeme testiranja, cijena i protokol klasifikacije. Testovi koji zahtijevaju dulje vrijeme obrade nisu prikladni za bolesnike kojima su potrebni brzi rezultati. Još uvijek su preskupi za većinu naših pacijenata. Specifični laboratorijski i multigenski testovi trebali bi biti pažljivo odabrani. Iz perspektive Hrvatske koja se, glede multigenskog testiranja, oslanja na usluge stranih laboratorija, kliničar koji indicira potrebu za ovakvim testiranjem u iznimno je teškoj i delikatnoj poziciji. Koji laboratorij odabrati i prema kojim kriterijima?! Tumačenje nalaza testiranja jednako je teško. Svaki laboratorij ima svoj način prikaza i tumačenja rezultata.

- U nekim slučajevima sekvenciranje sljedeće generacije može propustiti neke patogene ili vjerojatno patogene varijante koje bi se otkrile s tradicionalnom analizom jednog gena. Koliko je ta spoznaja s kojom testirana osoba mora biti upoznata njoj doista i prihvatljiva. Za ilustraciju, broj mutacija u genima BRCA 1 i 2 broji se u tisućama. To su veliki geni, osobito BRCA 1, koji zahtijevaju provedbu stotine testova. Kliničar najčešće ne zna koje mutacije test obuhvaća i koliko ih je uopće klinički važnih.
- Patogene ili vjerojatno patogene varijante koje su identificirane u više gena stvaraju zbrku koja može uzrokovati poteškoće u izradi preporuka za bolesnika sa svrhom smanjenja rizika. Plan upravljanja rizikom treba biti razvijen samo za identificirane patogene ili vjerojatne patogene varijante koje su klinički djelotvorne.

Glavni problem u vezi s višestrukim genskim testiranjem jesu ograničene mogućnosti primjene rezultata testa. Primjerice, nalaz pokaže gensku mutaciju na koju je usmjereno djelovanje lijeka koji je u eksperimentalnoj fazi istraživanja. Uključivanje naših pacijenata u takva istraživanja teško je i zahtjevno, ako pacijent uopće zadovolji sve kriterije koje istraživanje propisuje. Osim toga, nedostaju jasne smjernice glede praćenja i smanjenja stupnja rizika od raka povezanih s nekima od gena procijenjenih u multigenskom testiranju. Ove je probleme teško rješavati i zbog niskih stopa incidencije nasljednih bolesti, što uzrokuje poteškoće u provedbi primjereno kreiranih istraživanja.

Neki multigenski testovi mogu uključivati umjereno penetrantne gene (ne nose prevelik rizik od razvoja bolesti), za koje ima malo dostupnih podataka. Nadalje, moguće je da rizici povezani s tim genima nisu potpuno posljedica samo tog gena, da na njih može utjecati međusobni odnos dvaju ili više gena te gena iz okoline. Osim toga, određene inačice istoga gena mogu biti povezane s različitim stupnjem rizika od drugih inačica u tom genu. Primjerice, prisutnost određenih genskih varijanti gena ATM povezana je s povećanim rizikom od ranog raka dojke i učestalim obostranim pojavljivanjem, ali veza između drugih ATM varijanti i raka dojke manje je jasna.

Dakle, važno je znati da jedan gen može imati na tisuće genskih grešaka koje nemaju istu kliničku važnost, to jest nisu jednako rizične za razvoj

raka. Svako testiranje može propustiti otkrivanje takve genske greške. S druge strane, odrediti važnost otkrivene genske greške koja u trenutku otkrivanja nema jasnu kliničku važnost, zahtijeva konituirano praćenje bolesnika i znanstvenih dokaza koji će u vremenu ili potvrditi ili isključiti njezine patološko značenje.

Kao rezultat ovih dvojbi, upravljanje rizicima nakon otkrivanja patogene ili vjerojatne patogene varijante gena umjerenog rizika, trenutačno nije poznato.

Na temelju svega dosad rečenoga možemo zaključiti da je otkriće gena i promjena na njima na neki način otvorilo Pandorinu kutiju. Znanost tek sada mora kontinuirano otkrivati koje su promjene u kojim genima važne za nastanak bolesti u živome svijetu i koja je konkretna mutacija povezana s konkretnim tipom raka i konkretnom bolesti.

Tek tada ćemo moći govoriti o tzv. skrojenoj terapiji ili terapiji prilagođenoj bolesniku. Sva je dosadašnja terapija prilagođena tumoru i njegovim poznatim varijacijama. Brzina genskih promjena koje se događaju u tumoru koji dugo obitava u organizmu čini ga sve agresivnijim. Zato je najvažnije rano otkriti rak, dok se još nije ukorijenio i proširio po organumu.

TESTIRANJE GENA BRCA 1 I BRCA 2

Budući da su mutacije u genima BRCA1 i BRCA2 najvažnije, najbolje znanstveno dokazane i najdulje se prate u kliničkoj praksi, te, samim time, imaju najveću kliničku važnost, u nastavku ovoga članka prikazat ćemo najvažnije činjenice povezane upravo s tim dvama genima.

U osoba koje su naslijedile mutacije na genima BRCA1 i BRCA2, rizik od nastanka raka dojke i jajnika s godinama se povećava i brže i više nego u općoj populaciji.

U oko 10 % žena u općoj populaciji razvit će se rak dojke u tijeku njihova života. Čak u 50 % žena s naslijeđenim mutacijama gena BRCA1 i BRCA2 rak dojke razvit će se do 50. godine života, a u više od 80 % (maksimalni je procijenjeni rizik 83 %) žena s naslijeđenim mutacijama gena BRCA 1 i BRCA 2 rak dojke razvit će se do 70. godine života.

U samo 1,3 % žena u općoj populaciji rak jajnika razvit će se jednom tijekom njihova života, dok će se između 25 i 50 % žena koje imaju naslijeđene mutacije gena BRCA1 i BRCA2 rak jajnika razviti do 70. godine života.

Vrlo je važno zapamtiti da se ovi postotci procijenjenog rizika stalno mijenjaju, ovisno o novim znanstvenim spoznajama i dostupnim informacijama. Osim toga, postoje i druge karakteristike svake žene koje njezin rizik od raka mogu učiniti višim ili nižim od prosječnoga rizika. Nije u genima sve. Veći broj porođaja, dulje dojenje, početak rađanja prije 30. godine života, zdrav stil života i izbjegavanje štetnih navika (osobito pušenja i alkohola) smanjuju rizik od raka dojke i/ili jajnika i u žena koje imaju mutacije u genima BRCA.

ODABIR KANDIDATA ZA GENETIČKO SAVJETOVANJE

Gensko testiranje može biti važna karika u borbi protiv raka dojke i jajnika. Međutim, BRCA genski test namijenjen je samo osobama za koje se na temelju osobne i porodične anamneze vjeruje da imaju naslijeđene mutacije ili koje imaju određene vrste raka dojke. Zato je iznimno važno dobiti točne podatke o pojavnosti svih vrsta raka u krvnih srodnika i po ocu i po majci, i to i u prvoj i u drugoj liniji krvnoga srodstva. Testiranjem gena BRCA doznaje se je li tko nositelj naslijeđenih mutacija BRCA gena i dobiva se procjena osobnog rizika za razvoj raka dojke i raka jajnika. Vrlo važan dio ispitnoga postupka na mutacije gena BRCA jest genetičko savjetovanje

koje se preporučuje i prije i nakon provedenog testiranja (slika 22-1).

Hrvatska je 2003. g. ratificirala Europsku konvenciju o ljudskim pravima i biomedicini, prema kojoj genskom testiranju mora prethoditi genetičko savjetovanje.



SLIKA 22-1. Genetičko savjetovanje.

Genetičko savjetovanje ne znači da će osobi biti preporučeno testiranje.

Prema hrvatskim „Smjernicama za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika“, kandidati za genetičko savjetovanje su sljedeći:

Osobe koje su oboljele od raka dojke, a zadovoljavaju barem jedan od ovih kriterija:

- osoba je oboljela od raka dojke prije 50. godine života
- trostruko „negativni“ rak dojke (ER-, PR-, HER2-) prije 60. godine života
- bilateralni (obostrani) ili multicentrični (višestruki) rak dojke.

Ako osoba ima:

- barem jednu blisku rođakinju koja je oboljela od raka dojke prije 50. godine života
- barem jednu blisku rođakinju koja je oboljela od raka jajnika (ovo se odnosi i na primarni karcinom potrbušnice i na karcinom jajovoda)
- dva ili više bliskih rođaka oboljelih od raka dojke i/ili gušterače u bilo kojoj dobi
- pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. aškenazi Židovi) i bez pozitivne porodične anamneze
- ako u osobnoj ili porodičnoj anamnezi ima barem troje od navedenoga: rak gušterače, rak prostate (*Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7; Gleasonov zbroj pokazuje stupanj agresivnosti raka prostate i obvezni je dio patohistološkog nalaza*), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želudca
- ako su bolesnici muškog spola
- ako među krvnim srođnicima postoji osoba koja je nositelj mutacije gena za nasljedni rak dojke i jajnika.

Žene koje imaju ili su imale invazivni rak jajnika/jajovoda/peritoneja (potrbušnice)

Zdrave osobe koje zadovoljavaju barem jedan od ovih kriterija:

- osoba ima rođaka koji je nositelj mutacije gena za nasljedni rak dojke i jajnika

- ako ima barem dvije bliske rođakinje s rakom dojke
- ako ima barem jednu blisku rođakinju s rakom jajnika
- ako ima barem jednu blisku rođakinju s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine života
- ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem troje od ovdje navedenoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7: Gleasonov zbroj pokazuje stupanj agresivnosti raka prostate i obvezni je dio patohistološkog nalaza), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumor mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želudca
- ako u porodici ima osobu koja je oboljela od raka dojke, a muškog je spola.

Ako je ispunjen jedan ili više od gore navedenih kriterija, potrebno je učiniti personaliziranu procjenu ispitanikova rizika, genetičko savjetovanje te potom provjeriti ispunjava li osoba kriterije za gensko testiranje. Testiranje zdravog pojedinca provodi se samo onda kada nam nije dostupan prikladan oboljeli bliski rođak.

Tek nakon dobrog genetičkog savjetovanja kod stručne osobe koja ima potrebna znanja iz područja medicinske genetike, donosi se odluka o tome tko ima indikaciju i za koga bi bilo preporučljivo provesti testiranje. Zašto je to važno? Gensko testiranje nije jednostavan klinički postupak kojim se rješavaju akutne ili kronične bolesti. To je vrlo važan i delikatan podatak osobne naravi, koji može imati goleme osobne, socijalne i pravne konotacije, a ostaje trajno zabilježen u osobnim podacima.

Za ilustraciju, hoće li se mladić oženiti djevojkom koja ima dokazanu mutaciju i vrlo visok procijenjeni rizik za razvoj raka dojke? Naravno, pitanje vrijedi i obratno. Hoće li poslodavac zaposliti osobu koja mu nakon nekoga vremena može postati teret zbog čestih bolovanja? Može li osoba koja zna da je nositelj velike genske greške živjeti opušteno i spokojna bez straha i zabrinutosti? Može li bez straha planirati potomstvo? I još mnogo toga.

Kriteriji za provođenje genskog testiranja gotovo su isti kao i za genetičko savjetovanje pa ih ovdje nećemo iznositi. Obveza svih liječnika koji se time bave jest da ih dobro poznaju.

Važno je zapamtiti da osoba ne može odlučivati o testiranju prije negoli prođe genetičko savjetovanje i bude u cijelosti dobro informirana. Nakon toga odluku hoće li se testirati donosi isključivo sam.

Stoga, ne treba tražiti gensko testiranje bez prethodnog savjetovanja jer liječnik zbog etičkih razloga to ne smije dopustiti.

Ako se testiranjem utvrdi da oboljela osoba nije nositelj mutacija, onda ne treba testirati ni druge krvne srodnike, osim ako se ne sumnja na to da bi po drugoj krvnoj liniji moglo biti naslijeđenih mutacija u djece oboljele osobe.

Stručna društva ne preporučuju testiranje maloljetnih osoba, čak ni one s porodičnom anamnezom koja upućuje na postojanje štetnih mutacija gena BRCA1 ili BRCA2.

IZVOĐENJE TESTA

BRCA genski test u početku je bio isključivo krvni test, ali su danas razvijeni i testovi za analizu sline. Klasičnim vađenjem krvi uzimaju se dva uzorka koja se šalju u laboratorij za gensko testiranje. Drugi je uzorak krvi potreban radi potvrde nalaza u prvom uzorku.

Ako se testiranje izvodi iz sline, 30 minuta prije testiranja osoba ne smije ništa jesti niti piti, ne smije prati zube niti se koristiti vodicom za ispiranje usne šupljine, ne smije žvakati žvakaću gumu niti pušiti cigarete.

Rezultati testiranja čekaju se od nekoliko tjedana do tri mjeseca. Dobivaju se u pisanom obliku i pod šifrom radi zaštite i povjerljivosti podataka. Testiranje je moguće provesti na samo jednu specifičnu mutaciju koja je već poznata u porodici ili na sve mutacije koje su do sada poznate i za koje postoje testovi koji ih otkrivaju.

U Hrvatskoj je testiranje na mutacije gena BRCA moguće provesti u velikim kliničkim bolničkim centrima te u medicinskim ustanovama koje su u ugovornom odnosu s Institutom „Ruđer Bošković“. Sve je više i privatnih poliklinika koje se koriste uslugama domaćih i stranih laboratorija, a koje, osim testiranja na BRCA1 i BRCA 2 genske mutacije nude i multigenske testove koji uključuju i druge gene povezane s rakom dojke i/ili jajnika (slika 22-2).



SLIKA 22-2. Laboratorij za testiranje genskih mutacija.

REZULTATI TESTA

Nekoliko je mogućih rezultata: pozitivan, negativan i nalaz nepoznate kliničke važnosti.

Pozitivan rezultat testa

Pozitivan rezultat testa znači da postoji veoma velika mutacija u jednom od gena BRCA1 ili BRCA2 i mnogo veći rizik od razvoja raka dojke ili raka jajnika u usporedbi s nekim tko nema takvu mutaciju. No pozitivan rezultat ne znači da će osoba sigurno oboljeti od raka. Maksimalni je procijenjeni rizik 83 %.

Pozitivan rezultat genskog testa također može imati važne zdravstvene i socijalne posljedice za članove porodice, uključujući i buduće generacije. Za razliku od većine drugih medicinskih testova, genski testovi mogu otkriti informacije ne samo o osobi koja se testira nego i o njezinim bliskim krvnim srodnicima.

Negativan rezultat testa

Takav rezultat testa znači da mutacija gena BRCA nije pronađena, točnije, nije pronađena mutacija koja je dosad otkrivena u svijetu.

Negativan rezultat testa moguće je teže razumjeti od pozitivnoga rezultata. Takav rezultat djelomično ovisi o individualnoj porodičnoj povijesti raka i o potvrđenom postojanju mutacija na genima BRCA 1 i 2 u krvnoga srodnika.

Ako je poznato da bliski krvni srodnik u prvoj ili drugoj liniji rodbinskih odnosa ima mutaciju BRCA 1 i 2, negativan rezultat testa je jasan: znači da osoba ne nosi mutaciju koja je odgovorna za pojavu raka u porodici i samim time je ne može prenijeti na svoju djecu. Takav rezultat testa zove se pravi negativan rezultat. Trenutačno se smatra da osoba s takvim rezultatom ispitivanja ima isti rizik od raka kao i opća populacija.

Ako testirana osoba ima porodičnu povijest koja upućuje na mogućnost postojanja mutacije u genima BRCA1 ili BRCA2, a potpunim genskim testiranjem nije identificirana takva mutacija u porodici, negativan je rezultat manje jasan. Vjerojatnost da će gensko testiranje propustiti poznatu štetnu mutaciju gena BRCA1 ili BRCA2 vrlo je niska, ali je moguća. Štoviše, znanstvenici i dalje otkrivaju nove mutacije BRCA1 i BRCA2 i još nisu identificirali sve potencijalno štetne. Dakle, moguće je da osoba u ovom scenariju s „negativnim“ testom zapravo ima do sada nepoznatu štetnu mutaciju BRCA1 ili BRCA2 koja još nije identificirana.

Također je moguće da osoba ima mutaciju u genu koji nije ni BRCA1 ili BRCA2, a koja povećava rizik od raka i ne može se detektirati s pomoću primijenjenoga testa. Zato je nužno, prije nego što se netko odluči za ovakva testiranja, provesti temeljiti informativni razgovor, s osobitim naglaskom na mogućnost i takvih rezultata testa.

Nalaz „genske varijante nepoznate kliničke važnosti“

Pokatkad genski test otkrije promjenu na genima BRCA1 ili BRCA2 koja do sada nije povezivana s rakom. Takav se nalaz testa često naziva „gen-

skom varijantom nepoznate kliničke važnosti“ jer se ne zna hoće li takve specifične promjene gena utjecati na osobni rizik od razvoja raka. Samo buduća istraživanja i povećanje broja testiranih osoba mogu pomoći da se takvi rezultati izbjegnu ili makar umanju njihov broj, odnosno da se odredi prava važnost takvih mutacija.

Negativan rezultat BRCA testa ne isključuje mogućnost nastanka nasljednog raka, kakav se može razviti i zbog mutacije nekih drugih gena, ali isto tako i mutacija u genima BRCA 1 i 2 koje do sada nisu poznate ili nije poznata njihova važnost. Mutacije na genima BRCA 1 i BRCA 2 odgovorne su za oko 30 % svih slučajeva nasljednog raka dojke/jajnika.

NEUGODNE I NEGATIVNE POSLJEDICE TESTIRANJA

Zdravstvenih rizika povezanih s testiranjem na BRCA genske mutacije nema, osim blažega krvarenja ili modrica na mjestu uboda igle, ako se testiranje provodi iz krvi. Stvarni su rizici povezani s emocionalnim, dugoročnim zdravstvenim i društvenim posljedicama rezultata ispitivanja.

U slučaju pozitivnog testa na patogene mutacije u genima BRCA moguće su emocionalne i psihičke reakcije:

- osjećaj tjeskobe, ljutnje, tuge ili depresije
- zabrinutost zbog moguće diskriminacije
- osjećaj opterećenja i potencijalnog poremećaja obiteljskih odnosa
- teškom odlukom o preventivnim mjerama koje imaju dugoročne posljedice
- osjećajem „gotovo sigurnog“ dobivanja raka.

S druge strane, ako je test negativan na BRCA mutaciju ili rezultati nisu jasni, osoba će možda doživjeti:

- neizvjesnost i zabrinutost da rezultat nije stvarno negativan
- krivnju zbog mutacije koja u nje nije pronađena, a naslijedili su je bliski članovi porodice, što može utjecati na njihovo zdravlje.

Iznimno je važna procjena bolesnikova psihološkoga profila u vrijeme savjetovanja i mogućeg utjecaja potencijalno pozitivnog nalaza testa.

MJERE SMANJENJA RIZIKA OD RAKA DOJKE I/ILI JAJNIKA U OSOBA S DOKAZANIM MUTACIJAMA U GENU BRCA 1 I/ILI BRCA 2

Ako je rezultat testa pozitivan, moguće je poduzeti mjere smanjenja rizika. Takve mjere koje je moguće poduzeti ovise o dobi, povijesti bolesti, prijašnjim dijagnozama i liječenjima i osobnim sklonostima. Uključuju preventivne preglede, lijekove za smanjenje rizika te kirurške zahvate uklanjanja visokorizičnih organa.

Preventivni pregledi

Prema hrvatskim smjernicama **Preporuke za praćenje nositelja/ica patogenih mutacija gena BRCA1 i BRCA2:**

- samopregled jedanput mjesečno od 18. godine života
- fizikalni i ultrazvučni pregled dojki od 25. godine svakih 6 mjeseci
- temeljna mamografija 10 godina prije nego što krvni rođak oboli od raka dojke, najkasnije s 40 godina
- MR dojki jedanput godišnje od 25. godine života
- transvaginalni ultrazvuk s kolordoplerskim pregledom, počevši od 30. godine života
- razmotriti mogućnost određivanja CA-125 svakih 6 mjeseci
- razmotriti mogućnosti profilaktične kirurgije i kemoprevencije.

Objektivno, ove su preporuke teško provedive optimalnom učestalošću, ali je najvažnije da osoba osvijesti potrebu redovitih kontrola i da barem jedanput godišnje učini neki od navedenih pregleda dojki i/ili jajnika.

Muškarci s pozitivnim nalazom testa također moraju pregledavati dojke jedanput godišnje, počevši od 35. godine života (najbolje klinički i ultrazvučno), a prostatu od 45. godine života (osobito nositelji mutacija BRCA 2).

I žene i muškarci trebali bi jedanput godišnje pregledavati gušteraču (najbolje endoskopskim ultrazvukom, tzv. EUS-om) te zbog melanoma kožu i oči.

Lijekovi za smanjenje rizika od raka dojke i jajnika (kemoprevencija)

Budući da je rast većine karcinoma dojke povezan s utjecajem estrogena i progesterona, lijekovi za potencijalno smanjenje rizika od raka dojke upravo su usmjereni na njihovo smanjeno stvaranje ili blokiranje djelovanja. To su isti lijekovi koji se uporabljuju u liječnju hormonski ovisnog raka dojke. Najdulje je u uporabi tamoksifen koji smanjuje rizik od razvoja raka druge dojke za 50 % u žena koje su već liječene od raka jedne dojke. U zdravih nositeljica mutacija BRCA 1 i 2 mutacija nema jasnih dokaza da antihormonski lijekovi smanjuju rizik od nastanka raka dojke, osobito kada su u pitanju mutacije u genu BRCA 1 koji najčešće uzrokuju razvoj hormonski neovisnog raka dojke.

Što se tiče oralnih kontraceptiva, postoje jasni dokazi da njihova primjena smanjuje rizik od nastanka raka jajnika i u žena nositeljica mutacija BRCA. No, s druge strane, nejasno je koliko njihova dugogodišnja primjena može povećati rizik od raka dojke. Prema nekim podacima, granična je duljina uzimanja kontraceptiva oko 7 godina. Postoji nepisano pravilo da što je dobro za dojku nije za jajnik, pa je u slučaju uzimanja oralnih kontraceptiva najbolje držati se sredine. Dakle, ne dulje od sedam godina u kontinuitetu.

Preventivne operacije za smanjenje rizika od raka dojke i/ili jajnika

Preventivna (profilaktična) mastektomija kirurško je odstranjivanje zdrava tkiva dojke, čime se rizik od raka dojke smanjuje za oko 90 %. U žena koje su nositeljice mutacije u genima BRCA i već su oboljele od raka dojke, također je indicirano uklanjanje ostatka oboljele dojke (ako je obavljena poštena operacija) te uklanjanje druge dojke.

Uklanjanje zdravih jajnika smanjuje rizik od raka dojke do 50 % u predmenopauzalnih žena. Za ilustraciju, ako žena ima procijenjeni rizik od 60 % da će u jednome trenutku svoga života oboljeti od raka dojke, onda uklanjanje jajnika smanjuje taj rizik na 30 %. Uklanjanje zdravih jajnika i jajovoda (preventivna adnektomija ili salpingoovarijektomija) procijenjeni rizik od raka jajnika smanjuje za oko 80 do 90 %. Budući da rak

jajnika, rak jajovoda i rak potrbušnice danas čine jedan medicinski entitet, uklanjanje jajnika i jajovoda ne smanjuje rizik od raka potrbušnice, pa o tome treba voditi brigu, osobito u nositeljica mutacija u BRCA genima.

Preventivni kirurški zahvati kojima se uklanjaju rizični organi nikada 100 %-tno ne isključuju mogućnost nastanka raka u tim organima. Rak se može pojaviti u preostalom tkivu tih organa, koje se nikada ne može ukloniti u cijelosti. Točnije, dostatna je jedna stanica neuklonjenoga tkiva da se iz nje razvije rak.

UTJECAJ ŠTETNIH MUTACIJA GENA BRCA1 ILI BRCA2 NA TERAPIJU I PROGNOZU RAKA DOJKE I JAJNIKA

U velikome broju studija istraživane su moguće kliničke i patohistološke razlike između karinoma dojke i jajnika koji su povezani sa štetnim BRCA1 ili BRCA2 mutacijama i raka dojke i jajnika koje nisu povezane sa spomenutim mutacijama.

Rak dojke u žena sa štetnim mutacijama gena BRCA1 najvjerojatnije će postati tzv. trostruko negativni rak dojke *triple-negative breast cancer* bazalnoga tipa (tj. stanice raka dojke nemaju ni estrogenske ni progesteronske receptore ni velike količine HER2 / neu-proteina), što ga čini manje osjetljivim na terapiju i obično prognostički lošijim u usporedbi s drugim vrstama raka dojke. Međutim, postoje dokazi da, ako se takva vrsta raka otkrije u najranijoj fazi, prognoza je ista kao i kod biološki manje agresivnih vrsta raka dojke.

Tumore čiji se nastanak temelji na patološkoj mutaciji u genu BRCA 2 teže je razlikovati od tzv. sporadičnih ili slučajnih tumora, jer su im sličniji nego tumorima koje uzrokuje BRCA 1. Ipak, takvi se tumori pojavljuju ranije u životu nego sporadični (prosječno oko 48. godine), ali ipak nešto kasnije nego tumori što ih uzrokuje gen BRCA 1 (prosječna je dob pojavljivanja 43 god.). Najčešće pokazuju hormonsku ovisnost, luminalni tip.

Budući da bi proteinski proizvodi gena BRCA1 i BRCA2 trebali biti uključeni u popravak DNA, stanice raka sa štetnim mutacijama u ovim dvama genima ne mogu biti „popravljene“ pa mogu biti osjetljivije na lijekove

protiv raka koji djeluju daljnjim oštećenjem DNA, kao što su soli platine, topotekan, antraciklini, mitoksantron, irinotekan, etopozid, bleomicin. Nadalje, poznajući problem popravka oštećenja DNA u stanicama s mutacijama BRCA 1 i 2, znanstvenici su razvili lijekove koji inhibiraju enzime ključne u procesu popravka i tako uzrokuju smrt tumorske stanice. Lijekovi iz skupine PARP inhibitora (Poli-ADP-riboza-polimeraza) već se primjenjuju u terapiji nekih tipova raka jajnika (nemucinozni).

Kako su trostruko negativni karcinomi dojke, koji u podlozi često imaju mutaciju gena BRCA 1, izrazito genski nestabilni i uzrokuju velik broj genskih promjena, iskazuju velik broj antigena i, u nekim slučajevima, jak imunski odgovor. Na temelju molekularnih spoznja o imunskom odgovoru razvijena je nova skupina lijekova, tzv. *checkpoint* inhibitori koji su oblik imunoterapije i uvelike mijenjaju tijek i prognozu mnogih zloćudnih sijela.

UMJESTO ZAKLJUČKA

Naslijeđenih patoloških genskih grešaka vrlo je malo u ljudskoj populaciji, ali je njihova važnost za oboljele pojedince i/ili cijele porodice itekako velika i može bitno utjecati na njihove živote. Zato je veoma važno prepoznati takve porodice, te ih upozoriti na opasnosti i mogućnosti smanjenja rizika. Kada je u pitanju nasljedni rak dojke i jajnika povezan s patološkim mutacijama u genima BRCA i BRCA 2, najveću korist od genskog testiranja imaju već oboljele žene. Za njih je to važno objašnjenje nastanka bolesti, ali i planiranja sadašnje i buduće terapije.

Iako naslijeđenih patoloških genskih mutacija ima malo, činjenica je da tumori sadržavaju brojne sporadične genske greške koje su se akumulirale samo u jednom dijelu jednog organa. Stoga su i naslijeđene i sporadične genske greške osnova za razvoj novih lijekova koji će učinkovitije i preciznije ubijati tumorske stanice, ali i pokazati koji su lijekovi neučinkoviti za takve tumore pa ih zbog toksičnosti treba izbjegavati.

Otkriće gena otvorilo je novo poglavlje u humanoj medicini koje iz korijena mijenja pristup dijagnostici i liječenju raka.

23. MAGNETNA REZONANCIJA (MR) DOJKI

Mirta Zekan Vučetić

Pregledi ljudskog organizma MR-om počeli su se provoditi sredinom 70-ih godina prošloga stoljeća. Od tada pa do danas traje brz i nezaustavljiv razvoj ove metode i njezine primjene u medicini. Sredinom 80-ih godina došlo je do naglog napretka kompjutorskih softverskih programa koji su prvi put omogućili i pregled dojki tom metodom.

ŠTO JE MR?

MR je neinvazivna metoda oslikavanja različitih dijelova tijela, koja se, za razliku od konvencionalnog rendgena i kompjutorizirane tomografije (CT), ne koristi ionizacijskim zračenjem, pa nije štetna za ljudski organizam.

Uporabom jakoga magnetskog polja i radiofrekventnih pulsova energije, uz podršku specijalno konstruiranih softverskih programa sa složenim i naprednim algoritmima, dolazi se do krajnjeg rezultata, a to su snimke određenih dijelova tijela s izrazito velikom prostornom i vremenskom rezolucijom.

Većina se modernih aparata koristi jačinom magnetskog polja od 1,5 Tesli, premda sve više centara u svijetu, a i u nas prelazi i na uporabu naprednijih aparata s jačinom magnetskog polja od 3 Tesle.

ŠTO JE MR I KOMU JE POTREBNA?

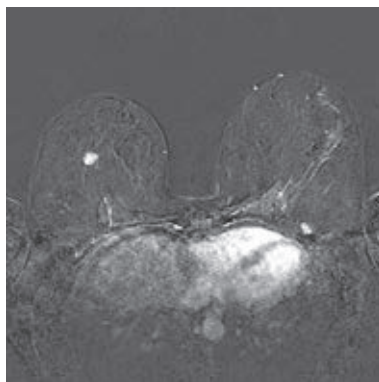
MR dojki je pretraga koja se ne izvodi rutinski u svih pacijentica kao što je slučaj s mamografijom i ultrazvukom dojki.

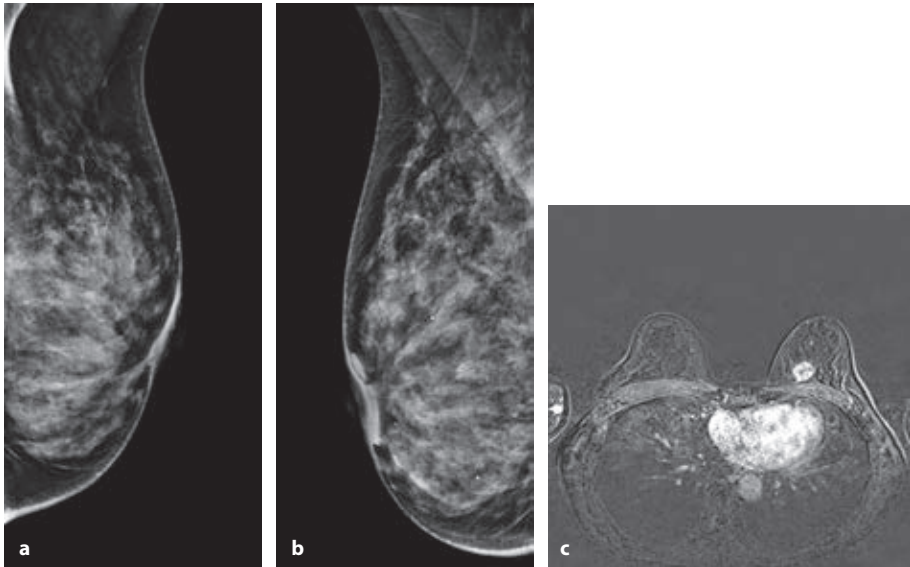
Na pretragu dojki MR-om upućuje liječnik specijalist radiolog, onkolog, radioterapeut ili kirurg.

Indikacije za pregled magnetnom rezonancijom:

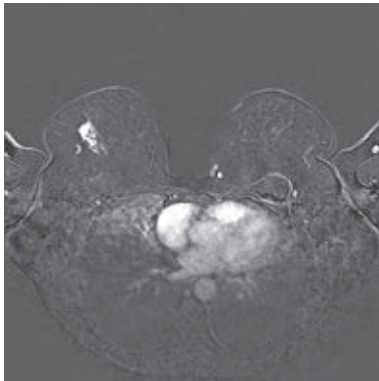
- pozitivna porodična anamneza, tj. karcinom dojke i/ili jajnika u bliskih srodnika, prije svega po majčinoj liniji (majka, majčina majka, majčina sestra); u tih pacijentica pregled MR-om može se primjenjivati i u redovitom praćenju uz mamografiju i ultrazvuk (sl. 23-1.)
- razjašnjavanje abnormalnosti uočenih na mamografskom ili ultrazvučnom pregledu, u pacijentica u kojih te pretrage nisu dale jasnu dijagnozu; ovo se posebno odnosi na pacijentice s tzv. gustim dojkama, tj. dojkama s većom količinom žljezdanog parenhima, bez obzira na dob (sl. 23-2. a, b i c)
- pacijentice u kojih je postavljena dijagnoza karcinoma dojke pri kojemu je prva linija liječenja kirurško odstranjivanje. U takvih pacijentica svakako je potrebno učiniti MR prije operacije radi evaluacije eventualnog većeg opsega bolesti u samoj dojci, koja često može biti nevidljiva i na mamografiji i na ultrazvuku (sl. 23-3.).
- pacijentice u kojih je dijagnosticiran karcinom dojke koji prvo zahtijeva kemoterapijsko liječenje. U tih pacijentica MR dojki potrebno je obaviti prije i nakon provođenja kemoterapije jer je to najpreciznija metoda za procjenu učinka kemoterapije na sam tumor u dojci (sl. 23-4. a i b).

SLIKA 23-1. Rutinski kontrolni pregled u pacijentice koja je imala uredan nalaz mamografije prije 18 mjeseci te nedavno potpuno uredan nalaz UZV-a. Pacijentica ima pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom dojke. Pregledom MR-om jasno se pokazuje tumorska tvorba u desnoj dojci, koja je i naknadnim pregledom na UZV-u ostala nevidljiva.



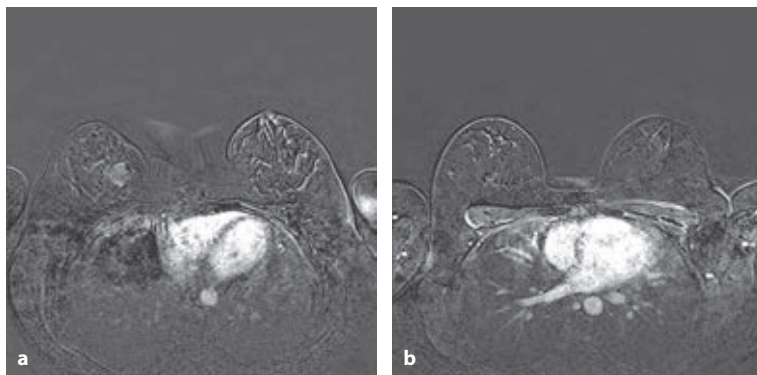


SLIKA 23-2. a, b) Mamografski prikaz dojki s gustim žljezdanim tkivom bez jasnoga prikaza tumorske tvorbe. Pacijentica je upućena na ultrazvučni pregled koji je pokazao suspektan nalaz na lijevoj dojci. c) Prikaz dojki u iste pacijentice na magnetnoj rezonanciji s jasno vidljivim tumorom u lijevoj dojci.

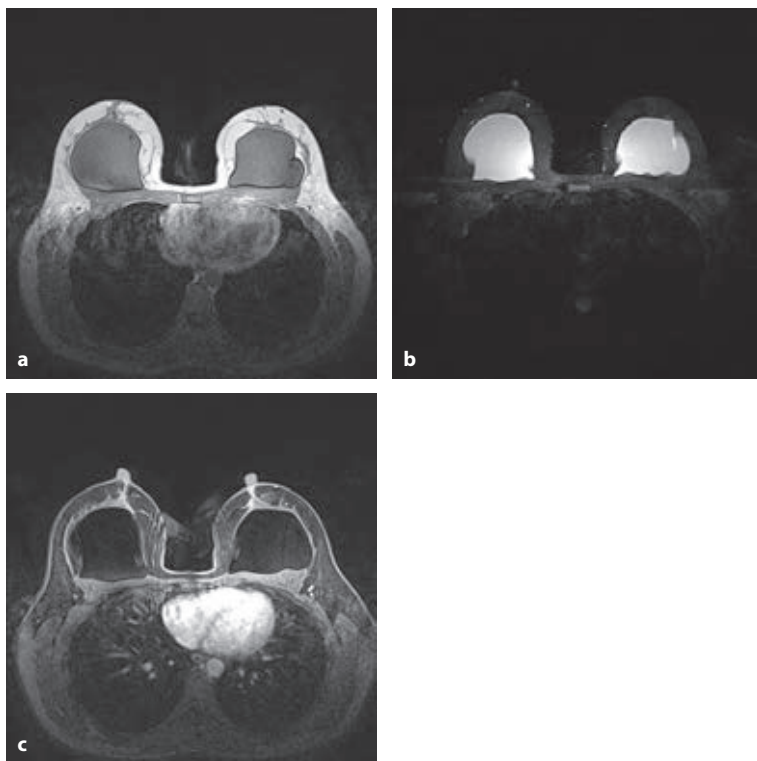


SLIKA 23-3. Prikaz dojki magnetnom rezonancijom u pacijentice u koje je UZV-om dijagnosticiran tumor veličine 8 mm. Na snimkama MR-a jasno se vidi da je riječ o opsežnijoj zahvaćenosti dojčanoga tkiva, što je kirurga uputilo na radikalniji zahvat sa zaključno povoljnijim ishodom liječenja.

- pacijentice nakon provedenog liječenja karcinoma dojke, kao metoda povremenog praćenja
- pacijentice s implantatima dojki, u kojih je MR najpreciznija metoda za evaluaciju stanja implantata dojki i otkrivanja eventualnih ruptura (sl. 23-5. a, b i c).



SLIKA 23-4. a) Prikaz tumora desne dojke u pacijentice prije liječenja kemoterapijom. b) Kontrolna snimka nakon liječenja – tumor je nestao – kompletni odgovor na terapiju.



SLIKA 23-5. Detaljan prikaz implantata dojki magnetnom rezonancijom.

TKO NE MOŽE NA PRETRAGU MR-om?

Postoje određene okolnosti pri kojima se pretraga MR-om ne može provesti u nekih pacijenata:

- pacijenata sa srčanim *pacemakerom* ili defibrilatorom
- pacijenata s medicinskim metalnim implantatima bilo koje vrste koji su izrađeni od metala koji nije kompatibilan s magnetskim poljem aparata za MR (takvi se materijali danas vrlo rijetko upotrebljavaju upravo zbog toga da se pacijentima može omogućiti oslikavanje MR-om)
- pacijenata s umjetnom pužnicom (kohlearni implantat)
- pacijenata s metalnim stranim tijelima u organizmu, ponajprije gelerima i sl.
- ako je manje od dva tjedna proteklo od operacije srca ili mozga
- u ranoj trudnoći (prije 20 tjedana)
- pri ranijim alergijskim reakcijama na gadolinijsko kontrastno sredstvo za MR.

JE LI MR DOJKI ŠTETNA PRETRAGA?

Samo oslikavanje tijela magnetnom rezonancom, prema dosadašnjim znanstvenim spoznajama, nije štetno za ljudski organizam. Međutim, za pregled dojki MR-om svakako je tijekom pretrage potrebno intravenski aplicirati kontrastno sredstvo. Prije provođenja same pretrage potrebno je postaviti venski put u koji se u točno određenom dijelu pretrage aplicira kontrastno sredstvo.

Kontrastno sredstvo koje se rabi za pregled magnetnom rezonancijom kao aktivnu tvar sadržava spoj koji se zove gadolinij. Taj spoj mnogo rjeđe izaziva alergijske reakcije u usporedbi s kontrastnim sredstvima koja se upotrebljavaju za pretrage kompjutoriziranom tomografijom (CT) u kojima je jod aktivna tvar. Ako se alergijske reakcije i pojave, obično su vrlo blage, te prolaze bez posljedica, uz uporabu antialergijskih lijekova ili bez njih. Teže alergijske reakcije iznimno su rijetke.

Ostale neželjene reakcije na kontrastno sredstvo također su iznimno rijetke te se eventualno pojavljuju kod pacijenata s oštećenom bubrežnom

funkcijom. Zbog ovog razloga takve se pacijente upućuje na pretragu bubrežne funkcije prije provođenja MR-a (vrijednosti kreatinina i ureje iz periferne krvi). Ako je bubrežna funkcija teže oštećena, liječnik radiolog može donijeti odluku o neprovođenju pretrage u svrhu izbjegavanja daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije. U pacijenata s urednom bubrežnom funkcijom pretraga se može provesti.

JE LI MR DOJKI BOLNA ILI NEUGODNA PRETRAGA?

Sama pretraga nije bolna. Neugoda pri ovom pregledu prije svega proizlazi iz potrebe da se postavi venski put, što je neizbježno, te pacijentice na to moraju biti spremne.

Određen broj pacijentica koje pate od klaustrofobije (straha od zatvorenog prostora) može osjećati nelagodu zbog boravka u „tunelu“ u vrijeme snimanja.

Pregled dojki MR-om provodi se ležeći na trbuhu, dok dojke vise prema dolje, tako da i taj položaj u nekih pacijentica može izazvati određen stupanj nelagode.

Za kvalitetne snimke potrebno je biti sasvim miran tijekom snimanja, što također može uzrokovati neugodan osjećaj u pacijentica.

Konačno, sam aparat za MR izrazito je bučan pri provođenju pretrage, što samo po sebi nije bolno, ali manjem broju pacijentica može prouzročiti neugodan osjećaj.

Pretraga dojki MR-om traje oko 20 minuta, tako da najveći broj pacijentica bez većih poteškoća izdrži obavljanje pretrage.

KAKO IZGLEDA APARAT ZA MAGNETNU REZONANCIJU?

Aparat za magnetnu rezonanciju sastoji se od široke cijevi („tunela“) unutar koje se nalazi pokretni stol na kojem pacijent leži u vrijeme pretrage. Cijev je otvorena s obje strane. Postoje aparati s užim i širim otvorom cijevi.

Radna stanica za akviziciju podataka i obradu snimaka nalazi se u prostoru odvojenoj od samog aparata.

KAKO SE TREBA PRIPREMITI ZA MR DOJKI?

Za pregled dojki pacijentice se moraju svući do pojasa, te im se daje jednokratni papirnati haljetak koji se oblači tako da je otvor sprijeda.

Prije pregleda, medicinsko će vas osoblje zamoliti da uklonite sve metalne stvari sa svoga tijela – nakit, *piercinge*, metalne predmete iz džepova, slušne aparate, pomične zubne proteze, satove i sl. (nakit od čistog zlata i srebra može ostati). Neobično je važno da uz sebe nemate nikakve metalne predmete, posebno mobitel ili bankovne kartice, jer magnetsko polje aparata može izbrisati podatke s čip kartica tih predmeta. Bilo koji metalni predmet (npr. zaboravljeni ključevi ili novčići), može se doslovce pretvoriti u projektil koji će biti privučen i zalijepljen za kućište aparata, te pritom mogu nastati neželjene ozljede ili oštećenja samog aparata.

Medicinsko će vas osoblje uvijek pitati imate li u tijelu bilo kakve metalne ili elektroničke implantate. Potrebno je dati precizne informacije jer to služi vašoj zaštiti. Također neki od takvih implantata mogu kompromitirati kvalitetu slike, a liječniku radiologu važno je imati te podatke prije početka pretrage.

Pacijenti koji pate od klaustrofobije pokatkad nisu u mogućnosti izdržati pretragu dokraja. Prije pregleda osoblje će vam dati u ruku pumpicu koju možete stisnuti ako da želite da se pregled prekine, međutim, tada idete kući neobavljena posla. Ovaj se problem u većini slučajeva može izbjeći uzimanjem blagog sedativa prije pretrage u dogovoru s vašim liječnikom.

Za pregled nije potrebno biti natašte i ne treba prekidati uzimanje bilo kakvih lijekova.

Ukratko, pregled dojki MR-om sigurna je metoda oslikavanja dojki kojom se postiže vrlo visoka preciznost i podiže kvaliteta dijagnostike različitih stanja u dojci, prije svega karcinoma i predmalignih stanja.

Ne primjenjuje se u rutinskim pregledima dojki u svih žena, međutim, ako od liječnika specijalista (najčešće radiologa) dobijete uputu i preporuku za obavljanje MR-a dojki, svakako se odazovite i obavite pretragu.

24.

NEINVAZIVNE METODE DIJAGNOSTIKE TUMORA DOJKE

Marina Petrić

Mamografija je radiološka, neinvazivna metoda pregleda dojki koja se koristi niskom dozom X-zraka za dobivanje slikovnoga prikaza dojki – MAMOGRAMA. Svrha je mamografije rano otkrivanje raka dojke, što omogućuje pravodobni početak liječenja i bolju prognozu. Ujedno je to jedina metoda koja može pouzdano otkriti mikrokalcifikate koji mogu upućivati na najraniji oblik raka dojke.

Dokazano je da mamografija bilježi promjene u dojci oko dvije godine prije pojave kliničkih simptoma.

Mamografija se izvodi na RDG uređaju prilagođenom obliku dojke. Za svaku se dojku provode dva snimanja koja se, ovisno o smjeru X-zraka, nazivaju kraniokaudalnom (CC) i kosom mediolateralnom projekcijom (MLO). Postupak se izvodi uz kompresiju dojke koja traje 5 – 10 sekundi, a cijeli proces snimanja s pripremom ne više od 15 – 20 minuta. Adekvatan pritisak omogućuje bolji prikaz strukture tkiva, što daje veću dijagnostičku točnost i smanjuje dozu zračenja.

Danas se u većini zdravstvenih ustanova u Republici Hrvatskoj snimanja obavljaju na digitalnim mamografima. Digitalna se mamografija koristi istom rendgenskom tehnologijom kao i konvencionalna mamografija, ali umjesto filma, detektori pretvaraju x-zrake u elektroničke signale koji se šalju u računalo. Računalo elektroničke signale pretvara u slike koje se prikazuju na zaslonu i pohranjuju za daljnju uporabu. Prednosti digitalne mamografije nad konvencionalnom su sljedeće: sposobnost manipuliranja (uvećanje slike i promjena kontrasta za bolju jasnoću), lakše otkrivanje abnormalnosti i sposobnost prenošenja digitalnom datotekom drugim stručnjacima radi provjere ispravnosti postavljene dijagnoze. Uvijek je kori-



SLIKA 24-1. Suvremeni mamograf s tomosintezom u Poliklinici Eljuga

sno usporediti prethodnu snimku s novom. Digitalna mamografija nije smanjila smrtnost od raka dojke, ali je svakako poboljšala dijagnostiku, posebice u mlađih žena s gustim žljezdanim tkivom (slika 24-1).

MAMOGRAFSKI NALAZ

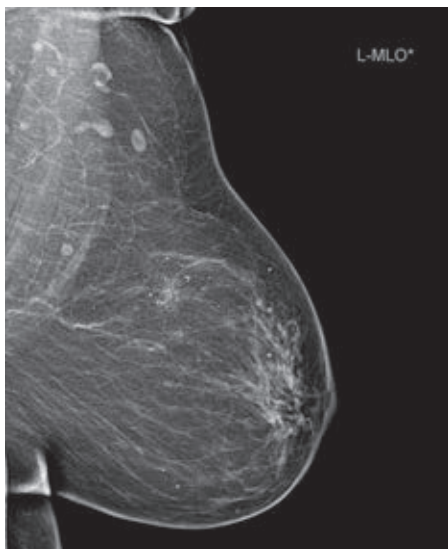
Na mamografskim snimkama analizira se izgled kože i potkožnoga tkiva. Procjenjuje se gustoća žljezdanog tkiva. Također se mogu vidjeti zasjenjenja, mikrokalcifikati, asimetrija u gustoći i područja poremećene strukture (distorzija).

Sjene mogu biti:

- oštro ocrtane, dobroćudnih obilježja, što najčešće odgovara cistama ili fibroadenomima
- neoštro ocrtane, nepravilnih rubova koji se zrakasto šire u okolicu, sumnjive su na karcinom i svakako je potrebna daljnja dijagnostička obrada
- novonastale u menopauzi oštro ocrtane, izgledom benignih obilježja, također moraju pobuditi sumnju na karcinom dojke.

Mikrokalcifikati:

- sitne vapnene okrugle sjene pojedinačne ili difuzno raspršene u dojka – odgovaraju benignim kalcifikatima
- nakupina mikrokalcifikata koji su nepravilna oblika i različita intenziteta sa sjenom ili bez nje sumnjive su na karcinom (slika 24-2).



SLIKA 24-2. Uz benigne kalcifikate vidljiva je žarišna promjena sa suspektnim mikrokalcfikacijama koja je patohistološki potvrđena da se radi o karcinomu.

Metoda koja će utvrditi je li riječ o benignim ili malignim kalcifikatima jest **stereotaksijska biopsija**.

Asimetrija u gustoći lijeve i desne dojke može biti dio normalne građe, posljedica kirurškog zahvata, ali i znak koji upućuje na karcinom (važno je radi usporedbe priložiti prethodne snimke i nalaze).

Distorzija ili područje poremećene strukture – primjerice, „šatorasto“ uvučena kontura žljezdastoga tkiva (slična ožiljku) ako osoba nije operirana, također može biti rani znak karcinoma dojke.

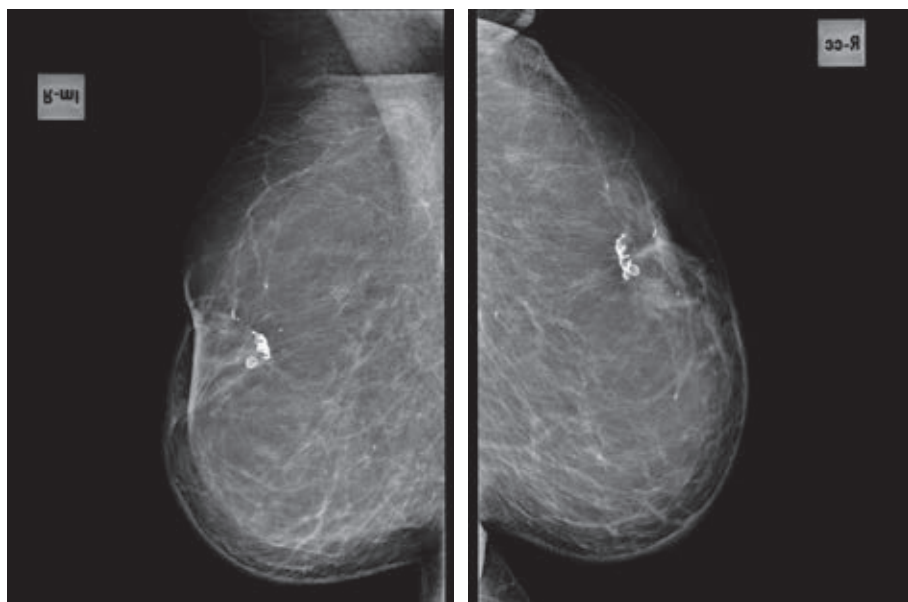
Zbog svega do sada navedenog iznimno je važna prethodna medicinska dokumentacija (informacija o učinjenom kirurškom zahvatu, mamografske snimke, UZV nalazi, nalazi magnetne rezonancije), što liječniku omogućuje točniju analizu i otkrivanje karcinoma dojke u što je moguće ranijoj fazi (veličine do 1 cm) (slika 24-3).

Svaki mamografski nalaz sadržava opis i preporuku za daljnju obradu ako je potrebna, ili preporuku za kontrolnu mamografiju u određenom razdoblju.

Danas se rabi klasifikacija po BI-RADS leksikonu (prema engl. *Breast Imaging-Reporting and Data System*) koja se nalazi na kraju nalaza, a opis i značenje navedeni su u tablici 25-1. u tekstu doc. dr. Maje Prutki.

OGRANIČENJA MAMOGRAFIJE

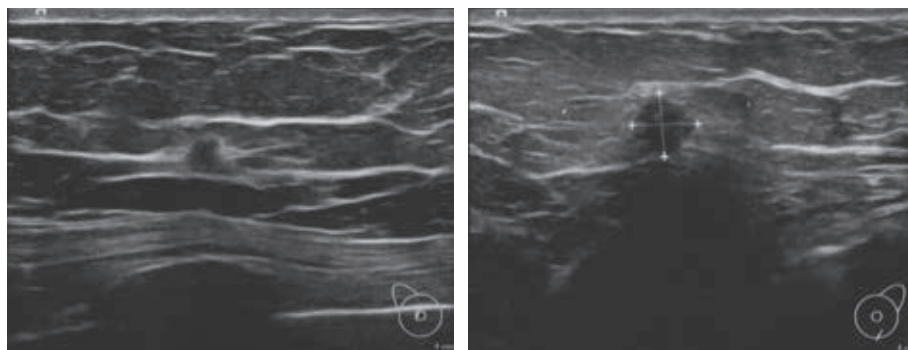
Mamografija ima limit posebice kod gustih dojki jer se pojedine sjene preklapaju (ne vide) pa otprilike 28 % karcinoma može biti neotkriveno



SLIKA 24-3. Benigni makrokalciifikati uloženi uz ožiljak nakon operiranog karcinoma dojke.

(lažno negativno). Isto tako, oko 15 % karcinoma može biti neotkriveno i u manje gustih dojki, stoga treba komplementarno raditi i ultrazvuk (slika 24-4).

Danas i u Republici Hrvatskoj postoje mamografski uređaji koji, osim digitalnih mamograma, imaju mogućnost **tomosinteze**. Tomosinteza



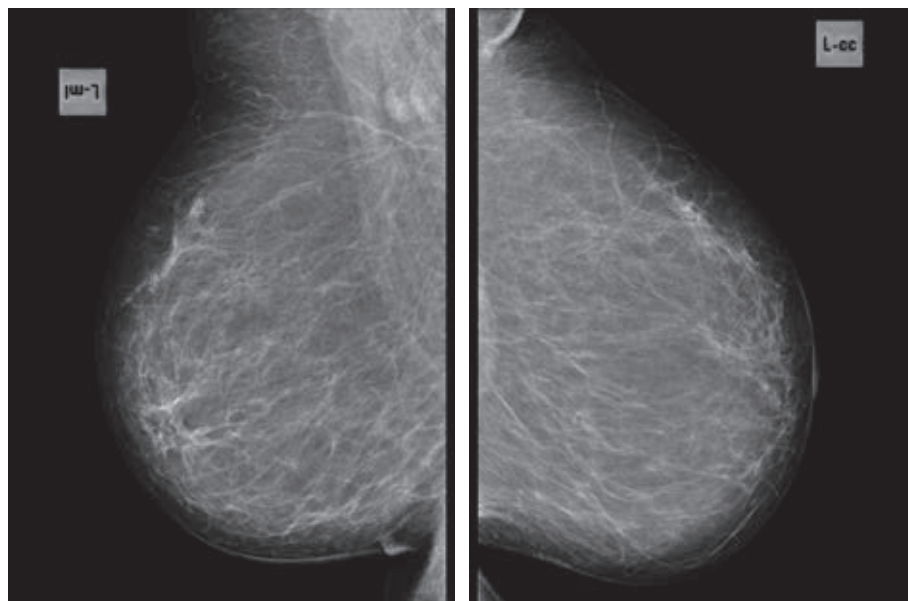
SLIKA 24-4. Ultrazvučno dijagnosticiran karcinom dojke od 3 mm i 7,5 mm.

ili 3D mamografija metoda je u kojoj x-zrake pod različitim kutovima slojevito snimaju tanke presjeke dojke. Tako slojevit prikaz tkiva sličan je slikama dobivenima CT tehnologijom. Tomosinteza se razlikuje od CT tehnologije po tome što je doza zračenja koja se aplicira na dojkę neusporedivo manja i slična je dozi koja se dobiva standardnom, 2D mamografijom. Uporabom tomosinteze ili 3D mamografije poboljšano je otkrivanje manjih karcinoma.

Zbog kompresije u tijeku snimanja žena može osjetiti nelagodu ili bol. Zato se mamografija radi od 5. do 12. dana menstrualnog ciklusa, kad je dojka najmanje osjetljiva.

PREDNOST MAMOGRAFIJE U ODNOSU PREMA UZV-u I MAGNETNOJ REZONANCIJI (MR)

Samo mamografija prikazuje sumnjive nakupine mikrokalcifikata koji mogu biti najraniji znak karcinoma – *Ca in situ* (koji je u stijenci mliječnog kanala) (slika 24-5).



SLIKA 24-5. Suspektni mikrokalcifikati potvrđeni su kao početni *in situ* karcinomi dojke (DCIS).

NAJČEŠĆE POSTAVLJANA PITANJA

1. Kada treba obaviti prvu mamografiju?

Prva se mamografija izvodi u 40. godini života, a u žena s pozitivnom porodičnom anamnezom nakon 35. godine.

U toj životnoj dobi započinju očekivane involutivne promjene žljezdanoga tkiva koje se zamjenjuje masnim tkivom, što omogućuje bolju vidljivost i točnost analize.

2. U kojoj fazi ciklusa treba raditi mamografiju?

Mamografija se obavlja od 5. do 12. dana menstrualnog ciklusa (broji se od prvog dana mjesečnice) jer su tada dojke najmanje osjetljive (najmanje bolne) i ne postoji mogućnost trudnoće.

Žene koje su u menopauzi mogu napraviti mamografiju u bilo koje vrijeme.

3. Koliko često treba raditi mamografiju?

Preporučuje se mamografiju izvoditi svake 2 godine, osim kad se mamografski prati promjena (npr. mikrokalcifikati) koja zahtijeva češće praćenje.

4. Obavlja li se mamografija i nakon ugradnje implantata?

DA – ako su implantati ugrađeni radi uvećanja ili korekcije dojki.

NE – ako su implantati ugrađeni nakon mastektomije (potpuna odstranjenja žljezdanoga tkiva) jer se tada preporučuje magnetna rezonancija.

5. Može li se mamografija izvoditi kod malih dojki?

Nema toliko malih dojki da nije moguće učiniti mamografiju. Ako je potrebno, mamografija se radi i kod muškaraca.

6. Zašto ići na mamografiju ako su redoviti pregledi ultrazvukom i/ili magnetnom rezonancijom?

Razlog je naveden i prije; samo se na mamografiji mogu uočiti sumnjivi mikrokalcifikati koji pak mogu upućivati na rani stadij karcinoma. Ultrazvukom i magnetnom rezonancijom iznimno rijetko mogu se detektirati mikrokalcifikati.

7. Kolika je štetnost zračenja kod mamografije?

U tijeku jedne mamografije primi se doza zračenja koja je ekvivalentna primljenoj dozi zračenja iz atmosfere tijekom 7 tjedana, a za uspored-

bu doza, koja se primjenjuje kod CT-a abdomena i zdjelice ekvivalentna je primljenoj dozi koju dobivamo iz atmosfere tijekom čak 7 godina.

Korist od rano otkrivenog karcinoma dojke neusporedivo je veća od štetnosti primljene doza zračenja.

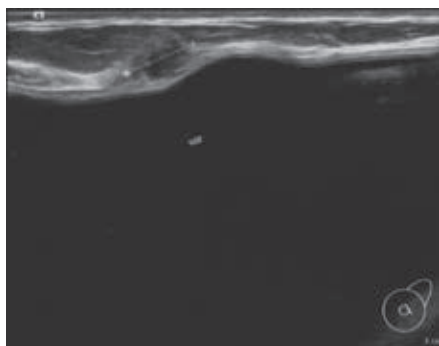
8. Kako se pripremiti za mamografiju?

Ženama je važno napomenuti da se prije mamografije dojke ne mažu losionom ili puderom jer to može rezultirati neadekvatnim prikazom slike (artefaktima).

ULTRAZVUK DOJKI

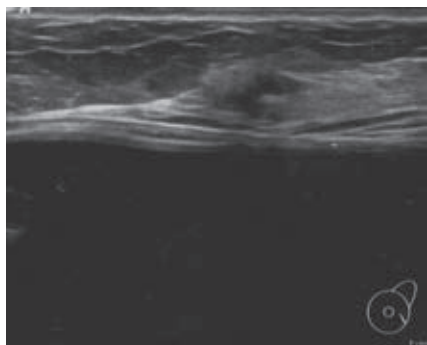
Ultrazvuk dojki sigurna je, neinvazivna i bezbolna dijagnostička metoda, a koristi se visokofrekventnim zvučnim valovima iz tkiva dojke koji se prenose na sondu koja ih šalje na računalo, gdje se stvara slika. Kod ultrazvučnog pregleda nema ionizirajućeg zračenja kao što je to kod mamografije. Budući da su slike u ultrazvuku snimljene u stvarnome vremenu (*real time*), one prikazuju unutarnju strukturu tkiva i protok kroz krvne žile.

Uporaba doplerskog ultrazvuka, koji se također naziva ultrazvukom u boji, omogućuje liječniku da vidi i procijeni protok krvi kroz arterije i vene. Takav prikaz može pomoći i pružiti dodatnu informaciju o nađenoj promjeni (leziji) u dojci.



SLIKA 24-6. Kod žene kod koje je učinjena augmentacija dojki dijagnosticiran je karcinom koji je bio smješten na kapsuli implantata, veličine 8,5 mm.

Ultrazvuk je metoda komplementarna mamografiji i magnetnoj rezonanciji. Sofisticiranom tehnologijom i najnovijim ultrazvučnim uređajima s visokom frekvencijom sonde, sigurnost je dijagnostike 90 %. Iskusan stručnjak stoga može s velikom sigurnošću utvrditi je li riječ o dobroćudnoj ili zloćudnoj promjeni u dojci (slike 24-6 i 24-7). Također može razlikovati cistu od solidne promjene.



SLIKA 24-7. Uz implantat nakon primarne rekonstrukcije dojke zbog prethodnog duktalnog karcinoma dijagnosticiran je lobularni karcinom veličine 15 mm.



SLIKA 24-8. Jasno vidljiv uznapredovali rak dojke veličine 45,2 mm i zbog čega je u žene primijenjena neoadjuvantna kemoterapija.

Ultrazvuk se najčešće primjenjuje u mladim žena ili u onih starije dobi s održanim žljezdanim tkivom te u trudnica i dojilja. Tom se metodom mogu dobro razlikovati upalne promjene (mastitisi ili inflamirane ciste) od karcinoma koji su popraćeni upalom, tzv. inflamirani karcinomi. Ako



SLIKA 24-9. Izgled suvremene onkološke ordinacije.

je riječ o zloćudnoj promjeni, ultrazvukom se može odrediti stadij bolesti i utvrditi proširenost u regionalne limfne čvorove (slika 24-8).

Citopunkcije tankom iglom i biopsije širokom iglom (*core biopsy*) izvode se isključivo uz primjenu ultrazvuka.

Ultrazvuk se u mladih žena može raditi u bilo kojoj fazi menstrualnog ciklusa, ali, ako je potrebna dodatna obrada (punkcija tankom ili širokom iglom), onda treba birati vrijeme između 5. i 10. dana menstrualnog ciklusa.

Pri odabiru liječnika koji će izvoditi ultrazvučni pregled treba izabrati onoga koji je educiran i isključivo se bavi ovom problematikom. Zbog svega rečenog, onkološka ordinacija je nezamisliva bez suvremenog ultrazvučnog uređaja (slika 24-9).

25. INTERVENCIJSKA RADIOLOGIJA KOD BOLESTI DOJKE

Maja Prutki

Karcinom dojke vodeći je uzrok smrti žena u Hrvatskoj. Smrtnost se može znatno smanjiti ranim otkrivanjem probirom, primjerenom dijagnostičkom obradom i terapijskim postupkom. Petogodišnje je preživljenje veće od 97 % ako se karcinom otkrije navrijeme.

Osnovne radiološke metode za dijagnostiku karcinoma dojke jesu mamografija, ultrazvuk i magnetna rezonancija. Mamografija je najvažnija radiološka metoda u otkrivanju karcinoma dojke, napose u žena starijih od 40 godina života, dok su ultrazvuk i magnetna rezonancija uglavnom dodatne radiološke metode za analizu promjena u dojci koje su otkrivene mamografijom.

Mamografija i dalje ostaje osnovna, neinvazivna radiološka metoda koja se primjenjuje za rano otkrivanje karcinoma dojke s dobrom dijagnostičkom osjetljivošću. Unatoč pojavi drugih slikovnih metoda najraširenija je za detekciju tumora dojki. Primjenjuje se u simptomatskih bolesnica i u asimptomatskih žena kao metoda probira za karcinom dojke (slika 25-1).

Osnovna prednost mamografije u odnosu prema drugim slikovnim metodama sastoji se u mogućnosti pouzdanog prikaza mikrokalcifikacija koje su najraniji znak karcinoma dojke. Radiografska gustoća dojki razlikuje se ovisno o dobi. U starijih žena pre-



SLIKA 25-1. Mamografija dojki.

vladava masno tkivo pa mamografija točno prikazuje tumore koji su gušći od okolnoga tkiva.

Ultrazvuk je radiološka metoda prvog izbora u žena mlađih od 35 godina i u trudnica. Prikladan je za pregled mamografski gustih dojki, ugodan je za ženu, nema izlaganja ionizirajućemu zračenju i može se ponavljati koliko god puta je potrebno bez štetnih posljedica. Iako pruža dodatne informacije o leziji, ultrazvuk nije pouzdana metoda za prikaz mikrokalifikacija. Drugi je nedostatak u tome što uspjeh u velikoj mjeri ovisi o osobi koja izvodi pretragu.

Magnetna rezonancija uz primjenu kontrasta najosjetljivija je slikovna metoda za otkrivanje patologije u dojci koja nalazi sve širu primjenu kao dodatni dijagnostički postupak uz mamografiju i ultrazvuk. Izvodi se uporabom posebnih zavojnica za dojke i uz intravensku primjenu kontrastnoga sredstva.

Važna prednost magnetne rezonancije jest i neizlaganje ionizirajućemu zračenju, a glavni je nedostatak niska do umjerena specifičnost, koja u kombinaciji s visokom osjetljivošću može dovesti do nepotrebnih biopsija i stresa za bolesnice.

Magnetna rezonancija s kontrastom važna je u ranom otkrivanju karcinoma dojke u žena s visokim rizikom, te metoda koja je bolja od mamografije u identifikaciji i određivanju opsega difuznog i multifokalnog karcinoma dojke.

ACR (*American College of Radiology*) BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) standardiziran je način klasifikacije promjena u dojci detektiranih slikovnim radiološkim metodama, a primjenjuje se za mamografiju, ultrazvuk i magnetnu rezonanciju. BI-RADS pomaže pri standardizaciji nalaza i daje preporuke za daljnji postupak.

U osnovi pridijeljena kategorija daje podatak o riziku od maligne promjene. Standardizirane numeričke šifre dodjeljuju se na temelju najnepovoljnijeg obilježja lezije, a omogućuju sažeto i nedvosmisleno razumijevanje nalaza između različitih liječnika i ustanova. BI-RADS 0 označuje nepotpune ili nezadovoljavajuće nalaze koje je potrebno ponoviti ili dopuniti

(ranije mamografske snimke nužne za usporedbu, dodatne mamografske projekcije ili ultrazvuk).

Promjene svrstane u kategorije BI-RADS 1 i 2 označuju uredne nalaze i za njih nije potrebno raditi dodatne postupke, nego samo nastaviti s rutinskim periodičnim metodama probira. Za lezije svrstane u BI-RADS 3 savjetuje se učiniti komplementarni ultrazvuk ili ponoviti slikovnu pretragu nakon 6 mjeseci. Ako se pri kontrolnoj radiološkoj obradi opisana promjena ne mijenja, tada radiološki nalaz postaje BI-RADS 2 kategorija i nastavlja se redovito praćenje. No ako na kontrolnoj snimci i dalje postoji sumnja na promjene u kraćem kontrolnom intervalu, savjetuje se patohistološka analiza. Promjene svrstane u BI-RADS 4 potrebno je obraditi tkivnom dijagnostikom jer je vjerojatnost zloćudnosti tih lezija u rasponu od 2 do čak 95 %. Isto vrijedi i za lezije svrstane u BI-RADS 5, čija je vjerojatnost zloćudnosti veća od 95 %. BI-RADS 6 obuhvaća lezije koje su biopsijom dokazani karcinomi, a bolesnice u su pripremi ili tijekom terapijskih postupaka (tablica 25-1).

Radiološki otkrivena sumnjiva lezija u dojci zahtijeva patohistološku potvrdu bolesti iz materijala dobivena biopsijom. Tehnika kojom se izvodi biopsija mora biti minimalno invazivna, ali i točna, kako bi se smanjio

TABLICA 25-1. BI-RADS klasifikacija

BI-RADS	OPIS	RIZIK OD ZLOĆUDNOSTI	POSTUPAK
0	nepotpun nalaz		potrebna je dodatna obrada
1	uredan nalaz	0	redovito praćenje
2	benigna promjena	0	redovito praćenje
3	vjerojatno benignan nalaz	<2 %	praćenje u kraćem razdoblju
4	nalaz koji je sumnjiv za zloćudnu promjenu	2 – 95 %	biopsija
5	zloćudna lezija	>95 %	biopsija
6	zloćudna lezija	100 %	

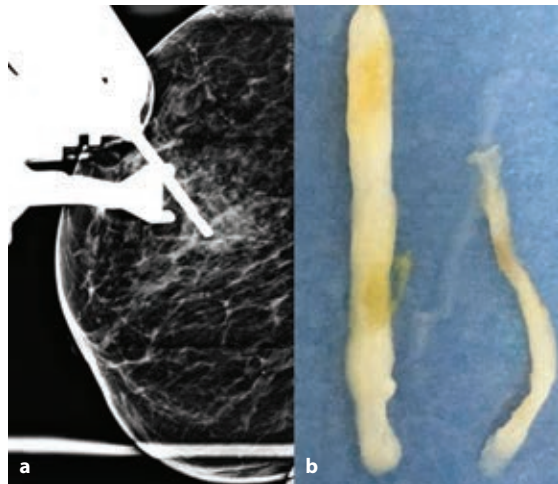
morbiditet povezan s biopsijom dobroćudnih promjena. U praksi se najčešće izvodi biopsija širokom iglom pod kontrolom ultrazvuka ili vakuumom asistirana biopsija pod kontrolom mamografije ili magnetne rezonancije. To su pouzdane metode bez bitnijih komplikacija koje omogućuju daljnje planiranje liječenja bolesnica s karcinomom dojke.

Biopsija dojke širokom iglom pod nadzorom ultrazvuka brza je, sigurna, točna i relativno jeftina metoda. Nakon primjene lokalne anestezije skalpelom se napravi mali rez u koji se uvodi igla pričvršćena na automatski uređaj. Iz svake se lezije uzima od tri do šest uzoraka. Osim biopsije širokom iglom, za dijagnostiku lezija u pojedinim se slučajevima primjenjuje i biopsija asistirana vakuumom.

Uređaji za vakuumsku biopsiju koriste se sukcijom vakuumom za privlačenje tkiva dojke kroz otvor igle. Prednost vakuumom asistirane biopsije jest u tome da se bez ponovnih uboda i bez izvlačenja igle uzima veći broj uzoraka, prosječno 12, koji su većeg volumena u usporedbi s uzorcima dobivenima biopsijom širokom iglom (slika 25-2). Uzimanje više uzoraka samo jednim ubodom igle smanjuje neugodnost, pomak ciljne lezije i mogućnost komplikacija i stvaranja ožiljaka nakon biopsije.

Usporedbom histološkog i slikovnog nalaza dobiva se visok postotak podudarnosti nalaza, što metodu vakuumske biopsije čini vrlo vrijednom, točnom i pouzdanom uz prednost manje učestalosti nastanka hematoma, dobivanje većih uzoraka i moguće potpuno uklanjanje malih lezija.

Preporuka je da se svako mjesto biopsije označi



SLIKA 25-2. Vakuumom asistirana biopsija pod nadzorom mamografije (a). Tkivni uzorci za patohistološku analizu dobiveni biopsijom sumnjive lezije u dojci (b) – vlastita fotodokumentacija.

markerom. Petina postavljenih markera može migrirati s mjesta biopsije. Najvažnije je postaviti marker prije neoadjuvantne terapije i poštedne operacije karcinoma dojke. Marker se postavlja u središnji dio tumorske tvorbe, a pozicija se provjerava na standardnim mamografskim snimkama (slika 25-3).

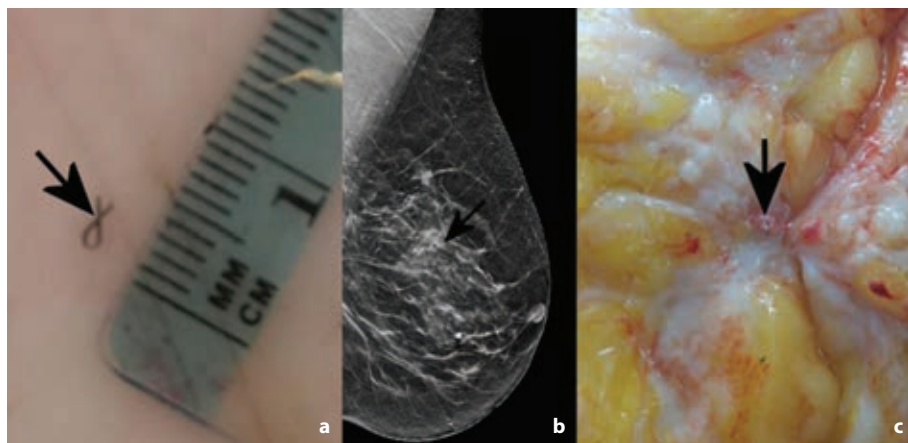
Specijalist patolog interpretira rezultate patohistološke analize u sklopu B-klasifikacije, što je standardizirani način interpretacije histoloških nalaza iglene biopsije. Taj sustav nije patohistološka klasifikacija, nego procjena patohistološkog statusa s pomoću kojeg se i bez postavljanja konačne dijagnoze može donijeti odluka o daljnjim postupcima.

Ovisno o patohistološkom nalazu odlučuje se o sljedećem koraku.

Uvedene su kategorije od B1 do B5 kako bi dijagnoza što bolje usmjerila daljnji terapijski postupak (tablica 25-2).

Dijagnozu zloćudnosti odmah slijedi operacija ili neoadjuvantna terapija, a patohistološki nalaz mora sadržavati histološki tip tumora, nuklearni gradus, vaskularnu invaziju (ako je moguće), postotak pozitivnih stanica na estrogenske i progesteronske receptore, intenzitet bojenja, HER-2 status i imunofenotip.

Kod lezija granično malignog potencijala (atipična duktalna hiperplazija, atipična lobularna hiperplazija, LCIS i dr.) i benigne lezije pri kojima se



SLIKA 25-3. Tkivni marker (a). Mamografija nakon učinjene biopsije – strelicom označen tkivni marker (b). Tkivni marker u karcinomu dojke (c) – vlastita fotodokumentacija.

TABLICA 25-2. B-klasifikacija patohistološkog nalaza

B-KATEGORIJA	DEFINICIJA
B1a	neadekvatno tkivo
B1b	normalno tkivo
B2	benigna promjena
B3	benigna promjena nesigurnog malignog potencijala
B4	suspektna maligna promjena
B5a	neinvazivni karcinom
B5b	invazivni karcinom
B5c	suspektni invazivni karcinom
B5d	drugi malignitet (npr. limfom, sarkom, melanom)

pokazalo nesuglasje između radiološkog i patohistološkog nalaza slijedi ili ponavljanje biopsije ili kirurška biopsija.

Lažno negativne rezultate nije moguće izbjeći i mogu odgoditi postavljanje točne dijagnoze zloćudne promjene. Za njihovo umanjivanje nužna je usporedba radiološkog i patohistološkog nalaza. Smatra se da je korelacija prisutna kada patološki nalaz nudi zadovoljavajuće objašnjenje nalaza radiološke, odnosno slikovne metode.

U slučaju patohistološki potvrđenih benignih promjena, nužno je pratiti bolesnice kako bi se izbjegli eventualni daljnji lažno negativni rezultati. Točna predoperativna dijagnoza karcinoma važna je da bi bolesnice bile pripremljene na planirani operativni zahvat i kako bi se jednim zahvatom odstranio tumorski proces i regionalni limfni čvorovi.

Citološka punkcija metoda je dobivanja stanica za citološku analizu. Lokalna anestezija nije nužna, a zahvat se izvodi tankom iglom koja se postavlja unutar lezije. Stanice se aspiriraju te se radi razmaz za citološku analizu. Citološka je punkcija gotovo bezbolan postupak i vrlo rijetko nastaje hematoma.

Glavni nedostaci citološke punkcije jesu niska osjetljivost, varijabilnost rezultata ovisno o individualnom iskustvu stručnjaka i vještini liječni-

ka, visok postotak dobivanja nedovoljne količine stanice za postavljanje dijagnoze ili dobivanje neadekvatnog uzorka, nemogućnost ponavljanja rezultata te nemogućnost razlikovanja između *in situ* i invazivnih karcinoma. Citološka punkcija primjenjuje se za aspiraciju simptomatskih cisti i apscesa.

Najveći nedostatak citološke punkcije jest nemogućnost daljnje onkološke obrade bolesnika jer biopsijom, osim potvrde o zloćudnosti lezije, možemo utvrditi i tip karcinoma dojke, što je bitno za odluku o daljnjoj terapiji. Zbog svega navedenog citološka punkcija nije preporučena metoda izbora u analizi solidnih lezija u dojci.

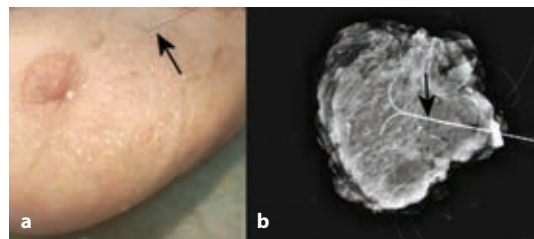
Točnije rezultate moguće je dobiti primjenom metoda biopsije širokom iglom i vakuumom asistiranje biopsije.

Kirurška biopsija je zlatni standard u analizi sumnjivih lezija, no njezini glavni nedostaci jesu visoka cijena, invazivnost, potencijalni psihološki stres za bolesnice, a i ožiljci koji nastanu i poslije mogu znatno otežavati analizu mamografskih i ultrazvučnih pregleda.

Poštedna operacija tumorskog procesa učinkovita je metoda liječenja ranoga stadija karcinoma dojke. Prije operacije nužno je označiti tumor kako bi kirurg mogao uspješno odstraniti tvorbu u cijelosti, a istodobeno biti maksimalno poštedan kako bi se ostvario i dobar estetski rezultat.

Predoperativno označivanje tumora može se izvoditi na različite načine. Najčešće se tumor označi žicom prije operativnog zahvata. Može se označiti pod kontrolom ultrazvuka, mamografije, a rjeđe magnetne rezonancije.

Nakon primjene lokalne anestezije žica s uvodnicom uvodi se kroz tvorbu i žica se otpušta uz kaudalni rub tvorbe (slika 25-4). Ako se slikovnom metodom (najčešće mamografija) utvrdi da žica nije na zadovoljavajućem mjestu, postupak se može ponovi-



SLIKA 25-4. Žicom označen karcinom dojke prije operacije (a). Intraoperativna mamografska snimka koja pokazuje markirnu žicu unutar mikrokalcifikata (vlastita fotografija).

ti. Isti dan nakon što se postavi žica, potrebno je učiniti kirurški zahvat (slika 23-4). Postoje brojne druge metode označavanja tumora koje koriste tehnologiju primanja i odašiljanja signala specifične valne duljine.

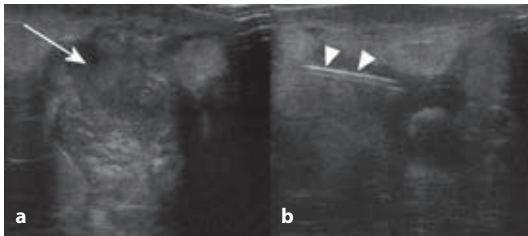
Označavanje radioaktivnim česticama I 125 pokazalo se jednako učinkovitim tehnikom kao i označavanje žicom. Prednost pred žicom jest u tome što se može označiti i do pet dana prije operativnog zahvata, a intraoperativno se pozicija određuje primjenom gama-kamere.

Tumor se može označiti uređajem koji se koristi infracrvenim svjetlom i radarskom tehnologijom, a može se postaviti i do 30 dana prije operacije, međutim, dubina je odašiljanja signala ograničena na 4,5 cm. Tumor se može označiti i posebnim, metalnim markerom koji sadržava čestice željeza, a posebnom sondom moguće je pouzdano odrediti poziciju markera.

Postoji nekoliko vrsta ablativnih tehnika odstranjenja tumora dojki: visokofrekventni fokusirani ultrazvuk, krioablacija, laserska ablacija, mikrovalna ablacija i radiofrekventna ablacija. Ablativno odstranjenje tumora savjetuje se u bolesnica starijih od 70 godina s pridruženim bolestima, odnosno u bolesnica koje se ne mogu ili ne žele podvrgnuti operativnom zahvatu.

Mastitis je bolna upala dojke uzrokovana bakterijskom infekcijom. Najčešće se pojavljuje u dojilja, a najčešći je uzročnik *Staphylococcus aureus*. U bolesnica s kliničkom slikom mastitisa nužno je učiniti ultrazvučni pregled kako bi se ustanovilo postoji li gnojna kolekcija.

Ako se utvrdi postojanje gnojne kolekcije, potrebno je učiniti aspiraciju



SLIKA 25-5. Ultrazvučni prikaz gnojne kolekcije u dojci (a). Aspiracija gnojne kolekcije pod nadzorom ultrazvuka (b), (vlastita fotodokumentacija).

gnojnog sadržaja pod ultrazvučnim nadzorom (slika 25-5). Zahvat se izvodi u ambulantnim uvjetima uz primjenu lokalne anestezije. Aspirirani se sadržaj šalje na mikrobiološku analizu, a bolesnici se propisuju antibiotička terapija.

ja. Nema stvaranja ožiljnoga tkiva i zabilježeno je manje komplikacija u usporedbi s kirurškom incizijom. Postupak se može ponavljati do potpunog nestanka gnojne kolekcije, a, ako se ne postigne potpuno izlječenje, tada se savjetuje kirurški zahvat.

Važno je razlikovati mastitis od inflamatornog karcinoma dojke, napose u starijih bolesnica, nedojilja i osoba s pozitivnom porodičnom anamnezom.

Ako se posumnja na inflamatorni karcinom dojke, potrebno je u sklopu obrade, osim ultrazvuka, obaviti i mamografiju, eventualno i magnetnu rezonanciju.

Radiološka dijagnostika bolesti dojke omogućuje rano otkrivanje karcinoma, a dijagnoza sumnjivih lezija otkrivenih radiološkom obradom ovisi o patohistološkoj analizi uzoraka dobivenih biopsijom širokom iglom ili asistiranom vakuumom pod kontrolom ultrazvuka, mamografije ili magnetne rezonancije.

Unaprjeđenje radiološke dijagnostike bolesti dojke rezultiralo je otkrivanjem malih i često nepalpabilnih lezija u dojci, odnosno *in situ* karcinoma, što ima za posljedicu smanjenje mortaliteta od karcinoma dojke.

26.

KIRURŠKI ZAHVATI NA DOJCI

Domagoj Eljuga

UVOD

Kirurški je zahvat i danas jedan od temelja u liječenju žena s početnim karcinomom dojke. Njime se odstranjuje tumor te u određenom ekstenzitetu i pazušni limfni čvorovi. Prema aktualnim podacima, a koji prate svjetska kretanja, u RH se u većini slučajeva (oko 60 %) može napraviti poštediti zahvat uz očuvanje dojke, a tomu u prilog ide sve veći postotak žena kojima se karcinom otkrije u početnoj fazi, što je povoljno ne samo za prognozu bolesti nego i za modalitete liječenja koji povoljno utječu na kvalitetu života oboljelih osoba. Unatrag nekoliko godina promijenile su se paradigme u liječenju pa se, prema trenutačnim smjernicama, ženama koje za to imaju indikaciju liječenje započinje neoadjuvantnim protokolom, čime se, ako se postigne zadovoljavajući odgovor uz smanjenje tumorske mase, može određenom broju žena ponuditi poštediti kirurški zahvat, kakvim opet čuvamo dojku. Također se u posljednjih nekoliko godina primjećuje porast trenda profilaktične kontralateralne mastektomije u žena koje su oboljele od karcinoma, kao i mastektomije za smanjivanje rizika od nastanka karcinoma u mlađih žena u kojih je utvrđena mutacija BRCA1 i/ili BRCA2 gena. Prije same odluke o ekstenzitetu i vrsti liječenja, potrebno je proći adekvatnu dijagnostičku obradu te multidisciplinarni konzilij na kojemu se donose preporuke u vezi s optimalnim modalitetom liječenja.

Sve veći postotak žena kojima je potrebno ukloniti dojku zbog karcinoma odlučuje se za neki oblik rekonstrukcije. Tim zahvatom nadomještamo ženama dojku koja se morala odstraniti radi postizanja onkološke sigurnosti. Najčešći su razlozi za odstranjenje dojke smještaj i veličina tumora, biološka agresivnost tumora ili bolesničina želja da se smanji rizik od obo-

lijevanja od raka dojke. Naravno da rekonstrukcijski zahvat nije pogodan ni prihvatljiv za svaku ženu, ali one mlađe i srednje životne dobi trebale bi dobiti detaljne informacije o brojnim mogućnostima rekonstrukcije dojke kako bi mogle donijeti informiranu odluku o tome treba li se odlučiti za takav zahvat ili ne. Većina žena, nakon što se suoči s dijagnozom, prolazi vrlo sličan put. U mnogih se pojavljuju strah od neizvjesne budućnosti, osamljenost, depresija, potištenost. Nakon faze prihvatanja i okretanja prema pozitivnim vrijednostima u životu te nakon uspješno provedene kirurške i onkološke terapije, mnoge žene počinju razmišljati o tome kako bi bilo lijepo ponovno vratiti sebi upravno one karakteristike koje ih čine ženstvenima, ne samo na emocionalnom već i na fizičkom planu. Zato ovim zahvatom možemo izravno utjecati na zadovoljstvo i kvalitetu života oboljelih osoba. Ako je zbog planiranog liječenja potrebno odgoditi rekonstrukciju, svaka se žena može javiti plastičnom kirurgu radi dogovora oko naknadne rekonstrukcije.

Brojni su čimbenici utjecali na porast rekonstrukcija u Hrvatskoj. Jedan je od njih, sigurno, i bolja informiranost i svjesnost bolesnica o tim zahvatima, kao i povećanje broja onkoplastičnih kirurga koji mogu izvesti najsloženije zahvate. Razvoj i unaprjeđenje kirurških tehnika, kao i široka paleta ugradbenog materijala koji se danas upotrebljuje u rekonstrukciji dojke ekspanderima i protezama daje kirurzima i bolesnicama brojne mogućnosti u odabiru optimalne metode.

ONKOPLASTIČNA KIRURGIJA

U parcijalne rekonstrukcije dojke ubraja se onkoplastična kirurgija kojom se rekonstruira zaostali defekt u dojci nakon uklanjanja tumora pri pošteđenim zahvatima (segmentektomija, kvadrantektomija). Takvom kirurškom tehnikom plastični kirurzi mogu rekonstruirati defekt koristeći se nekom od brojnih tehnika kojom se može vratiti volumen na način da se tkivo transferira iz bliskih područja ili pak s lokalnim glandularnim ili dermoglandularnim režnjem iz dojke. Kontralateralna se dojka može prilagoditi u istom ili drugom aktu kako bismo dobili što bolju simetriju. Takvim pristupom omogućujemo ženama onkološki siguran zahvat uz

optimalan estetski rezultat, čime pridonosimo zadovoljstvu bolesnica i pozitivno utječemo na kvalitetu života. Onkoplatična kirurgija može se ponuditi i skupini žena u kojih je provedena neoadjuvantna terapija uz dobar odgovor te se na taj način u žena koje to žele i imaju indikaciju može izbjeći uklanjanje čitave dojke. S obzirom na to da je riječ o poštudnim zahvatima, poslijeoperacijska iradijacija standardni je protokol liječenja.

REKONSTRUKCIJSKA KIRURGIJA DOJKE

Rekonstrukcijska kirurgija dojke kirurška je tehnika kojom se ženama rekonstruira uklonjena dojka. Svrha je rekonstrukcije napraviti novu dojku koja će izgledom i veličinom biti najprikladnija uz drugu dojku. Rekonstrukciju dojke moguće je učiniti silikonskim protezama, protezama punjenima fiziološkom otopinom, tkivnim ekspanderima te uporabom vlastita tkiva. Potreba za provedbom adjuvantne kemoterapije, radioterapije i odmakla životna dob nisu kontraindikacija za rekonstrukcijsku kirurgiju.

Smanjenje druge dojke (redukcija dojke) može pridonijeti postizanju simetrije u žena koje se odluče za rekonstrukciju. Ako je kod primarnih rekonstrukcija potrebno ukloniti bradavicu, nova se bradavica rekonstruira u drugom ili trećem aktu. Rekonstrukcija dojke ne povećava rizik od ponovne pojave bolesti niti je razlog za odgodu u dijagnostici lokalnog povrata bolesti.

Rekonstrukcija dojke zahvalna je kirurška tehnika kojom se umanjuje psihološka trauma bolesnica i nakon zahvata nema potrebe za nošenjem vanjske proteze. Ženama se također vraća povjerenje u vlastito tijelo, te se povećava osjećaj samopoštovanja i privlačnosti. Mnoge žene pokazuju visoko zadovoljstvo kvalitetom života nakon rekonstrukcije dojke.

Iako samim zahvatom rekonstruiraemo dojku da bude slična drugoj, moramo biti svjesni nemogućnosti stvaranja dviju posve jednakih dojki. Također moramo biti svjesni da će i osjet dojki biti različit. Stoga svaki kirurški zahvat nosi potencijalne neželjene ishode, pa tako i ovaj. Važno je žene upozoriti da rekonstrukcijom ne postizemo apsolutnu simetriju dojki te da je u nekih žena potrebno nekoliko kirurških zahvata kako bi se

postigao zadovoljavajući izgled nove dojke. Nerijetko je potreban kirurški zahvat i na drugoj dojci radi postizanja simetrije (smanjenje, podizanje, povećanje). Rekonstrukcija bradavice zahvat je kojemu se pristupa u zadnjem aktu, u lokalnoj anesteziji, a zatamnjeno područje oko bradavice, areola, može se tetovirati kako bi bila što sličnija onoj pravoj. Kao i pri svakom zahvatu mogu nastupiti određene komplikacije, koje mogu nastati na mjestu uzimanja ili spajanja režnja, a najčešće je nekroza režnja, koja može biti potpuna ili djelomična, te infekcija i krvarenje. Kao kasne komplikacije mogu se pojaviti ekstenzivniji ožiljci ili atrofija režnja kao posljedica zračenja.

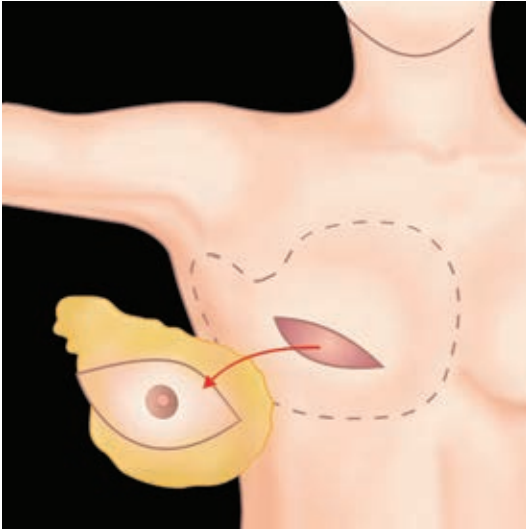
Primarna rekonstrukcija obavlja se odmah nakon što se dojka ukloni. Tim načinom bolesnica ima obje dojke i pri ulasku i pri izlasku iz operacijske dvorane. Primarna rekonstrukcija za kirurga je zahvalniji zahvat zbog neoštećena tkiva nakon provedenog zračenja ili nastalih ožiljaka. Žene koje se odluče naknadno rekonstruirati dojku mogu se javiti plastičnom kirurgu radi dogovora oko sekundarne rekonstrukcije te zajednički odabrati najprikladniju metodu.

METODE REKONSTRUKCIJE

Plastični su kirurzi educirani rekonstruirati dojku raznim metodama. Rekonstrukciju dojke moguće je učiniti uz uporabu silikonskih proteza, proteza punjenih fiziološkom otopinom, potom primjenom tkivnih ekspandera koji se postavljaju pod prsni mišić ili pak uporabom vlastita tkiva (režanj). Režanj kojim se rekonstruira dojka sastoji se od kože, potkožnoga tkiva i/ili mišića s leđa ili trbuha i njime se vraća volumen uklonjenoj dojci. Prvi korak u svakoj primarnoj rekonstrukciji jest mastektomija s poštedom kože i/ili bradavice.

MASTEKTOMIJA UZ POŠTEDU KOŽE

Mastektomija uz poštedu kože (engl. *Skin sparing mastectomy* – SSM) kirurški je pristup pri kojemu se žljezdano tkivo dojke uklanja kroz rez oko areole uz poštedu kože (slika 26-1). Mjesto uklonjenoga tkiva može se na-



SLIKA 26-1. Mastektomija uz poštedu kože. Preuzeto iz brošure: *Rekonstrukcijska kirurgija dojke*, Izdavač Hrvatska liga protiv raka, 2010.

domjestiti implantatom, peteljkastim ili slobodnim reznjem kojim se nanovo vraća prirodan izgled dojci. SSM je s onkološkog gledišta posve sigurna kirurška tehnika koja ne povećava rizik od lokalnog povrata kod karcinoma u početnome stadiju, multicentričnih tumora i dukalnog karcinoma *in situ*. Prijeoperacijska i poslijeoperacijska iradijacija nije kontraindikacija za navedeni zahvat. U odabranih bolesnica, kada

baza mamile nije pozitivna na tumor, zahvat se može obaviti uz poštedu kompleksa areola – mamila.

REKONSTRUKCIJA DOJKE PROTEZOM

U ovom se obliku rekonstrukcije proteza postavlja ispod mišića na prsnoj stijenci. Taj je način rekonstrukcije prikladan za žene s manjim dojkama. Prednost je tog zahvata kratkotrajnost operacije, no treba istaknuti da se, zbog nepovoljnog utjecaja zračenja na protezu, rekonstrukcija protezom ne preporučuje ženama koje će najvjerojatnije biti zračene.

Proteza se može plasirati i iznad pektoralnog mišića, uz uvjet da se prekrije biološkim omotačem koji će u tkivo domaćina urastati brzom revascularizacijom. Na tržištu postoje mnoge varijante: acelularni dermalni matriks (ADM) koji se proizvodi od kadaverične ljudske kože (Alloderm[®], Allomax[®], FlexHD[®], DermaCell[®]), svinjske kože (Strattice[®], Permacol[™]), govede kože (SurgiMend[®]) od govedeg perikarda (Veritas[®]) te brojnih drugih sintetičkih materijala.

Oko 10 % svih slučajeva raka dojke je nasljedno. Rekonstrukcija dojke protezama metoda je izbora u žena koje se zbog preventivnih razloga odluče ukloniti obje dojke. U tu skupinu ubrajaju se sve žene kojima je dokazana mutacija gena BRCA1 i BRCA2. Osobe s takvim mutacijama imaju povećani rizik za nastanak raka dojke i on do 70. godine života iznosi 45 – 85 %. Taj rizik u žena u općoj populaciji iste dobi iznosi do 10 %. Kako je dostupnost genskih testova u porastu, a cijena im je sve prihvatljivija, može očekivati daljnji porast postotka žena koje će se odlučiti za profilaktičnu mastektomiju.

REKONSTRUKCIJA DOJKE TKIVNIM EKSPANDEROM

Rekonstrukcija ekspanderom primjenjuje se kod sekundarnih rekonstrukcija, kada je dojka već uklonjena i kada je potrebno ekspanirati kožu na prsima kako bi kirurg dobio zadovoljavajući volumen dojke. Ekspander se danas sve više rabi i pri prvom aktu primarne rekonstrukcije, pogotovo u žena s nešto većim dojkama, a sve kao bi se izbjegla pojava potencijalnih komplikacija nakon umetanja većeg implantata u prvom aktu. U sljedećih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon operacije, kroz maleni ventil koji se nalazi ispod kože, uštrcava se fiziološka otopina kojom se postupno puni ekspander. Nakon što se koža u predjelu iznad ekspandera dovoljno proširi, ekspander se tijekom kirurškog zahvata zamjenjuje trajnom protezom.

Ovom metodom također izbjegavamo ekstenzivniji kirurški zahvat, no potrebno je dulje vrijeme kako bi se postigao željeni estetski rezultat. Osjećaj manje nelagode prisutan je nakon svakog punjena ekspandera. Također valja istaknuti da je primjenom te metode rezultat lošiji ako je već provedeno zračenje torakalne stijenke.

TRENDVI U REKONSTRUKCIJI AUTOLOGNIM TKIVOM

Autologno je tkivo izvor za brojne režnjeve s tijela kojima se može nadomjestiti dojka. Unatoč nešto složenijim zahvatima, ne samo s tehničke strane, već i po vremenu koje je potrebno provesti u operacijskoj dvorani, dugoročni su rezultati češće prirodni nego kada se upotrebljavaju proteze

i ekspanderi. U nekih je žena potrebno kombinirati i dva režnja kako bi se osigurao adekvatan volumen tkiva, čime se dodatno produljuje vrijeme zahvata i njegova složenost. Imajući pak na umu činjenicu da se takvi zahvati zbog tehničko-kadrovskih zahtjeva mogu izvoditi u samo nekoliko centara u RH, postaje jasnije zbog čega se takvi zahvati relativno rijetko izvode u nas.

Postoje dva načina kojima se obavlja sam zahvat. Pri prvom se načinu koristimo tkivom koje je i dalje povezano regijom s koje se uzima, odnosno krvna se opskrba ne prekida. Presadak, koji se sastoji od kože, masti, mišića s vlastitom krvnom opskrbom, prebacuje se ispod kože na prsima te se tako stvara džep za protezu ili je katkad taj dio tkiva dovoljan za rekonstrukciju dojke a da se pritom dodatno ne rabi proteza.

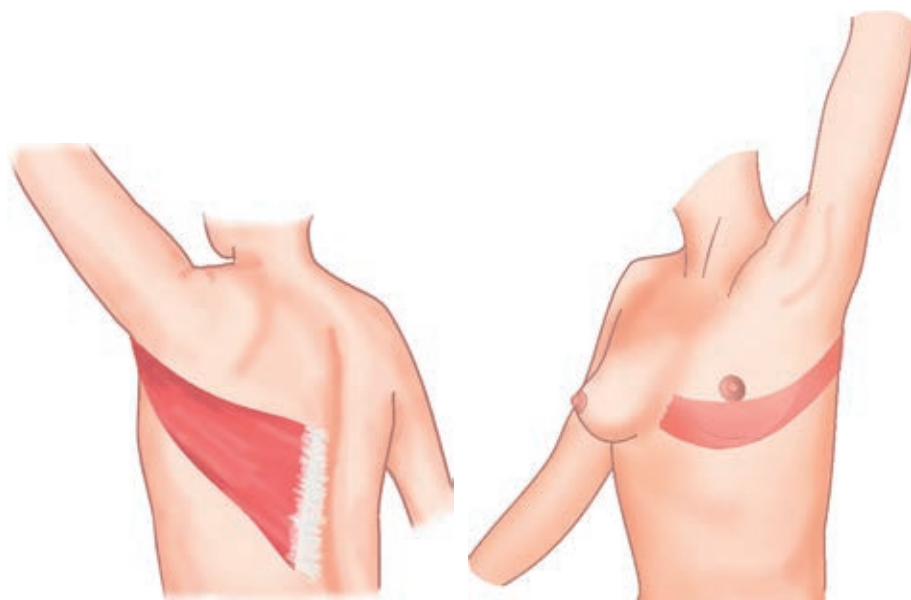
Pri drugom se se načinu upotrijebi tkivo koje je uzeto s abdomena, bedra ili stražnjice te se tim tkivom stvara nova dojka. Tim je načinom potrebno rekonstruirati krvnu opskrbu režnja koristeći se mikrokirurškim tehnikama.

Povijesno gledajući, kao zlatni standard u autolognoj rekonstrukciji od 80-ih godina prošloga stoljeća etablirao se TRAM vezani režanj kod kojega se tkivo i trbušni mišić prebacuju preko krvne opskrbe temeljene na gornjoj epigastričnoj arteriji. Dr. Hartrampf iz Atlante prvi je popularizirao tu tehniku kojom se ženama ponudila rekonstrukcija dojke s tkivom koje se uzima s trbuha. Osim vezanog TRAM režnja, koji se danas primjenjuje, no mnogo rjeđe zbog postoperativnih komplikacija u obliku slabosti trbušne stijenke, drugi često rabljeni režanj koji se također temelji na krvnoj peteljci koja se ne prekida, a također je uveden u kiruršku praksu potkraj 70-ih godina 20. stoljeća jest i široki mišić s leđa, odnosno m. latissimus dorsi. Rekonstrukcija tom tehnikom i danas se izvodi ili kao samostalna rekonstrukcija ili kao kombinacija autologne i protetičke. Nakon uvođenja perforatorskih režnjeva u 90-im godinama postignut je uspjeh jer smo ženama omogućili transfer tkiva velikog volumena, a bez kompromitacije donorske regije jer se u transferu upotrebljuju samo koža i masno tkivo uz očuvanje mišića i fascije u najvećem dijelu. Stoga je danas moguće uzeti tkivo s bilo kojeg dijela tijela u kojem postoji višak te ga sigurno prebaciti na prsni koš ili kombinirati više regija kao bi se stvorio veći režanj za veće rekonstrukcije.

REKONSTRUKCIJA DOJKE MIŠIĆNO-KOŽNIM VEZANIM REŽNJEM (REŽANJ ŠIROKOGA LEĐNOGA MIŠIĆA)

Za ovaj oblik rekonstrukcije upotrebljuje se široki mišić s leđa (latissimus dorsi) koji se može odvojiti u cijelosti ili djelomično, ovisno o potrebi, nakon čega se s kožom i potkožnim masnim tkivom na peteljci transferira na prednju stranu prsnog koša, čime se rekonstruira dojka (slika 26-2). Taj način rekonstrukcije moguć je ako nije oštećena krvna opskrba mišića, uz napomenu da se samo mišićem mogu rekonstruirati male i srednje velike dojke. U adipoznijih žena možemo uporabiti tzv. prošireni LD režanj pri kojemu se dodatno inkorporiraju masni jastučići s područja leđa radi dobivanja većeg volumena.

Iako novu dojku oblikujemo mišićem s leđa, time bitno ne utječemo na mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Ako je potrebno dopuniti volumen dojke, također se može postaviti proteza ispod mišića, ali pritom također treba biti oprezan ako postoji velika vjerojatnost za poslijeoperacijsko zračenje. Za rekonstrukciju manjih dojki, može se uporabiti



SLIKA 26-2. Rekonstrukcija dojke mišićno-kožnim vezanim režnjem (režanj širokoga leđnoga mišića). Preuzeto iz brošure: *Rekonstrukcijska kirurgija dojke*, Izdavač Hrvatska liga protiv raka 2010.

i perforatorski režanj (TDAP) koji se koristi tkivom iz sličnog područja s vanjske strane leđa, no ne uzima se mišić, nego isključivo koža i masno tkivo i perforator od torakodorzalne arterije.

Nakon zahvata je ožiljak na leđima može biti horizontalno položen, a postavlja se u razinu grudnjaka kako bi ostao prikriven. Ožiljak se može plasirati i ukoso, ovisno o pacijentičim željama.

REKONSTRUKCIJA DOJKE SLOBODNIM REŽNJEM

Za ovaj oblik rekonstrukcije koristimo se režnjem koji se sastoji od kože, potkožnoga masnoga tkiva (kod nekih metoda i mišića), prekida se krvna opskrba, nakon čega se tkivo prebacuje na prsni koš i stvara se nova krvna opskrba preko krvnih žila, najčešće na prsnom košu (slika 26-3). Za ovu metodu rekonstrukcije potrebna je uporaba povećanja ili mikroskopa jer se spajaju krvne žile promjera 2-3 mm.

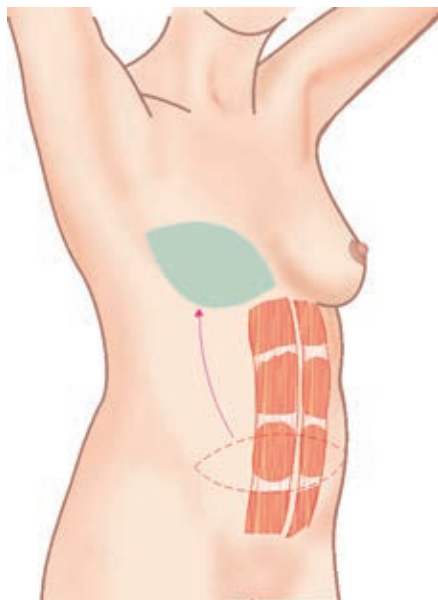


SLIKA 26-3. Rekonstrukcija dojke slobodnim režnjem, preuzeto iz brošure: Rekonstrukcijska kirurgija dojke, Izdavač Hrvatska lihga protiv raka 2010.

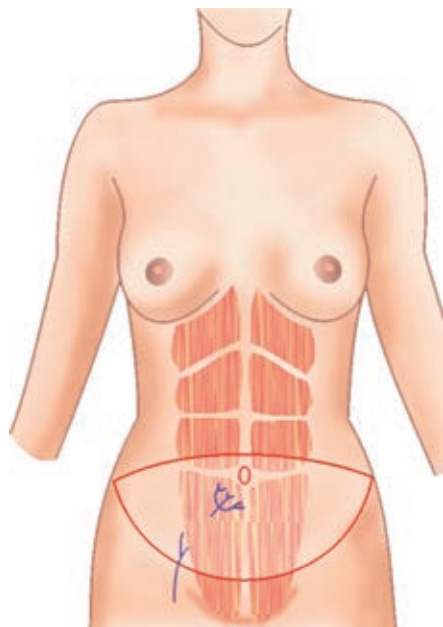
SLOBODNI REŽANJ DIEP (engl. *Deep Inferior Epigastric Perforator flap*)

Pri uporabi režnja DIEP plastični kirurg uzima kožu i potkožno masno tkivo s donjega trbuha čuvajući muskulaturu trbušne stijenke. Krvne žile koje prolaze kroz mišić, isprepariraju se i spajaju na krvne žile na torakalnoj stijenci. Taj način rekonstrukcije omogućuje nam oblikovanje dojki većeg volumena, a i prikladan je za žene u kojih postoji višak masnoga

tkiva na donjem trbuhu (slika 26-4). Potrebno je pacijentice informirati da kod rekonstrukcije DIEP režnjem ili bilo kojim drugim slobodnim režnjem kirurški zahvat traje dulja nego kod drugih načina rekonstrukcije. Također, nakon mikrokirurškog spajanja krvne opskrbe postoji mogućnost gubitka režnja zbog slaboga protoka krvi na mjestu spajanja, produžena je dužina ostanka u bolnici te oporavka. Ožiljak nakon operacije nalazi se na dojci i na donjem dijelu trbuha. Unatoč navedenim



SLIKA 26-4. Rekonstrukcija dojke DIEP (engl. *Deep Inferior Epigastric Perforator flap*) režnjem. Preuzeto iz brošure: *Rekonstrukcijska kirurgija dojke*, Izdavač Hrvatska liga protiv raka 2010.



SLIKA 26-5. Rekonstrukcija dojke s pomoću kože i potkožnoga tkiva s trbuha – SIEP (engl. *Superficial Inferior Epigastric Perforator flap*) režnjem. Preuzeto iz brošure: *Rekonstrukcijska kirurgija dojke*, Izdavač Hrvatska liga protiv raka 2010.

rizicima, autologna rekonstrukcija dojke DIEP režnjem ostaje i dalje zlatni standard. U određene skupine žena možemo se koristiti i tzv. SIEP režnjem, vrlo sličnium kao DIEP, no uz manju traumu donorske regije jer se krvna opskrba temelji na arterijama koje su u površinskome sloju te nije potrebno preparirati krvne žile kroz fasciju i trbušni mišić (slika 26-5).

LIPOFILLING

Lipofilling ili transfer vlastitih masnih stanica tehnika je kojom

se koristimo kada želimo iskoristiti višak masnoga tkiva za korekciju deformacija nastalih nakon onkoloških zahvata na dojci ili deformacija koje su posljedica zračenja dojke. Također se tom tehnikom koristimo i nakon rekonstrukcijskih zahvata s režnjevima u slučajevima kada nastane atrofija tkiva ili nakon rekonstrukcijskih zahvata s protezama u slučajevima kada je potrebno popuniti gornje ili medialne konture dojke.

Masno tkivo se uzima kanilama za liposukciju te se nakon posebnog filtriranja i obrade izolirane

masne stanice vraćaju na željeno mjesto (slika 26-6). Najčešće mast uzimamo s trbuha, stražnjice, bedara, koljena ili unutarnje strane nadlaktice. Duljina zahvata ovisi o deformaciji koju otklanjamo.

Bitno je naglasiti da otprilike 50 – 75 % masnih stanica preživi zahvat pa je stoga za postizanje željenog rezultata potrebno više postupaka.



SLIKA 26-6. Kanilama za liposukciju uzima se masno tkivo te se nakon posebnog filtriranja i obrade izolirane masne stanice vraćaju na željeno mjesto. Preuzeto iz brošure: *Rekonstrukcijska kirurgija dojke*, Izdavač Hrvatska liga protiv raka 2010.

REKONSTRUKCIJA BRADAVICE I AREOLE

Ako je radi onkološke sigurnosti potrebno ukloniti bradavicu i areolu, plastični će vam kirurg ponuditi rekonstrukciju 6 – 12 mjeseci nakon kirurškog zahvata ili poslije toga ako želite. Zahvat se obavlja u lokalnoj anesteziji, a postoji mnogo mogućnosti za rekonstrukciju. Bradavica se najčešće rekonstruira vlastitim tkivom s iste dojke, dok se za rekonstrukciju areole može iskoristiti vlastita koža s udaljenih mjesta na tijelu (bedra, genitalna regija...). Areola se može i tetovirati što je i metoda koja se najčešće primjenjuje. Posebnim tehnikama 3D tetovaže postoji mogućnost da se tetovira i bradavica, čime se izbjegava dodatni kirurški zahvat.

POSILIJEOPERACIJSKI TIJEK

Vrijeme oporavka traje dulje pri rekonstrukciji režnjem nego pri uporabi proteza. Lijekovima se navedeni simptomi mogu umanjiti. Duljina ostanaka u bolnici za većinu je pacijenata od 1 do 7 dana. U razdoblju od 6 do 8 tjedana trebali biste se osjećati sposobnima za obavljanje svakodnevnih poslova.

Rekonstrukcija dojke NE povećava rizik od ponovne pojave bolesti te ne utječe na poslijeoperacijsku kemoterapiju, imunoterapiju ili hormonsku terapiju. Ako se očekuje poslijeoperacijsko zračenje dojke, potrebno je, u dogovoru s kirurgom, izabrati optimalnu metodu rekonstrukcije.

Kod kontrolnih mamografija važno je upozoriti inženjera medicinske radiologije na prisutnost proteze u dojci ako je primijenjena ta metoda rekonstrukcije. Potrebno je javljati se na dogovorene kontrolne preglede onkologu radi praćenja te kirurgu radi uklanjanja eventualnih neželjenih estetskih posljedica.

27.

GINEKOLOŠKI NADZOR ŽENA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE

Jadranka Belan Žuklić

Jajnici su glavno mjesto sinteze ženskih spolnih hormona (estrogena i progesterona) u reproduktivnoj dobi, a manje se količine stvaraju u nadbubrežnoj žlijezdi i masnome tkivu.

Nastupom menopauze (posljednje mjesečnice u životu), sinteza estrogena u jajnicima se smanjuje, a značajniji postaje udio hormona koji se stvara u masnome tkivu i nadbubrežnoj žlijezdi. Osim toga, mijenja se i omjer pojedinih estrogena (veći udio estrona prema estradiolu).

Estrogen je važan anabolički hormon u žena (potiče procese rasta) i djeluje na gotovo sva tkiva u organizmu. Tijekom puberteta potiče tjelesni rast, rast i mineralizaciju kostiju, raspodjelu masnoga tkiva po „ženskom tipu“ (bokovi, bedra), rast i razvoj ženskih spolnih organa (maternice, rodnice, jajovoda, stidnice) te rast dojki (žljezdano tkivo, stroma i dojčano masno tkivo). Estrogeni utječu na metabolizam šećera i masti, procese zgrušavanja krvi, funkcioniranje krvnih žila, izlučivanje drugih hormona, funkcioniranje mozga (emocije, učenje, pamćenje, san, spolna želja) itd.

Dulja izloženost estrogenima ili izloženost višim razinama estrogena, bilo da je riječ o endogenom (stvorenom u tijelu) ili unesenom iz okoliša (hrana, lijekovi), blago povisuje rizik od obolijevanja od raka dojke, ali i maternične sluznice. Neki od čimbenika za povećan rizik od obolijevanja jesu raniji nastup prve mjesečnice, kasnija dob menopauze, starija dob pri prvom porođaju, žene koje nisu rađale itd.

Među rizične čimbenike ubrajaju se alkohol, pušenje i pretilost jer se mijenjaju lokalni enzimski procesi, pri čemu raste razina slobodnih estrogena koji mogu nepovoljno utjecati na stanice dojke i materničnu sluznicu.

Razlozi posjeta ginekologu žena koje se liječe od raka dojke ovise o ženi-
noj dobi, reprodukcijским željama, fazi liječenja, nuspojavama i mogućim
negativnim učincima pojedinih lijekova na spolni sustav (citostatici, anti-
estrogeni lijekovi).

U liječenju hormonski ovisnog raka dojke primjenjuju se lijekovi kojima
se nastoji spriječiti estrogenski učinak bilo sprječavanjem sinteze bilo blo-
kiranjem učinka estrogena. To su selektivni modulatori estrogenskih re-
ceptora (SERM – tamoksifen), inhibitori aromataze (anastrozol, letrozol,
egzemestan). Kod mlađih žena katkad se primjenjuju i tzv. GnRH agonisti
(goserelin) – lijekovi koji smanjuju stvaranje FSH-a i LH-a u hipofizi te
posredno blokiraju sintezu estrogena i progesterona u jajnicima, čime se
postizu vrijednosti nalik na vrijednosti u postmenopauzi.

TAMOKSIFEN

To je lijek koji različito modulira učinak estrogena, ovisno o tome o
kojem je tkivu i organu riječ. U tkivu dojke i u stanicama hormonski
ovisnog tumora dojke sprječava proliferirajući učinak estrogena u sta-
nicama.

Međutim, u endometriju (materničnoj sluznici) potiče proliferaciju i može
uzrokovati hiperplaziju (zadebljanje) endometrija, nastanak endometrijskih
cista i polipa, rast mioma i povećanje volumena maternice te, nažalost,
i pojavu raka endometrija. Razvoj lezija endometrija ovisi o dozi i
trajanju terapije te o ženinoj dobi, a pojavit će se u polovice žena tijekom
6 do 36 mjeseci.

S obzirom na to da terapija tamoksifenom traje 5 do 10 godina, nužan je
i kontinuirani ginekološki nadzor.

„Rizičnima“ za razvoj pretkarcinoze endometrija (atipična hiperplazija) i
raka endometrija smatraju se žene u postmenopauzi koje su i prije zapo-
činjanja terapije tamoksifenom na ultrazvučnom pregledu imale vidljive
lezije.

Na oprezu treba biti u žena u predmenopauzi koje su tijekom terapije
tamoksifenom postale amenoroične (prestale menstruirati). Nastup me-

nopauze treba potvrditi određivanjem serumskih razina FSH-a (hormona koji stimulira folikule) i E2 (estradiola).

Pojava simptoma u obliku neregularnih krvarenja u predmenopauzi, smečkastog iscjetka iz rodnice, sukrvice ili izraženijeg krvarenja u postmenopauzi zahtijeva biopsiju endometrija (uzimanje uzoraka tkiva za patohistološku analizu), bilo postupkom frakcionirane kiretaže bilo histeroskopije (pregled šupljine maternice s pomoću minikamere uz uzimanje bioptičkih uzoraka).

Urednim ultrazvučnim nalazom debljine endometrija u postmenopauzi smatra se 5 mm. Granična je vrijednost 5 – 9 mm te zahtijeva ultrazvučnu kontrolu za 3 – 4 mjeseca. Vrijednosti veća od 9 mm, iregularnost endometrija, nejasna endometrijsko-miometrijska granica te prokrvljenost unutar endometrija zahtijevaju patohistološku analizu.

Kod terapije tamoksifenom dopuštene su vrijednosti do 12 mm ako nema znakova krvarenja.

Pri najmanjem znaku krvarenja (smečkast iscjedak, sukrvica) i debljini endometrija većoj od 5 mm, potrebna je frakcionirana kiretaža, odnosno histeroskopija.

Ako se utvrdi zadebljanje endometrija u postmenopauzi bez znakova krvarenja, treba razmotriti primjenu inhibitora aromataze umjesto tamoksifena. Primjenom inhibitora aromataze tijekom 4 – 6 mjeseci najčešće dolazi do regresije debljine endometrija.

Tijekom liječenja tamoksifenom nešto je veća učestalost jajničnih cista. Većinom je riječ o funkcionalnim cistama koje obično spontano nestanu tijekom nekoliko mjeseci, ali je potreban ultrazvučni nadzor.

Zbog svega navedenog, preporučuje se učiniti transvaginalni ultrazvučni pregled maternice i jajnika prije započinjanja terapije da se utvrdi eventualno postojanje lezija maternice koje treba ukloniti.

Kontrolni ultrazvučni pregled treba učiniti za 4 mjeseca od početka terapije te u daljnjem nadzoru svakih 6 mjeseci, prije svega u žena u postmenopauzi.

U mlađih žena koje redovito menstruiraju ili nemaju nikakvih simptoma, a ultrazvučno se vidi određeno zadebljanje endometrija (stromalna

hipertrofija), ne treba žuriti s invazivnim postupcima te treba izbjegavati opetovane intervencije, napose ako žena još planira roditi.

Unatoč potrebnom oprezu, dobrobit terapije tamoksifenom na petogodišnje preživljenje i smanjenje rizika od povrata bolesti, višestruko nadmašuje rizik od obolijevanja od raka endometrija.

INHIBITORI AROMATAZE

To su lijekovi koji blokiraju aromatazu – enzim koji je ključan u sintezi estrogena u jajnicima i u perifernim tkivima (masno tkivo, nadbubrežna žlijezda) te u žena u postmenopauzi dovodi do gotovo nemjerljivih vrijednosti. Primjenjuju se u žena u postmenopauzi (ako žena nema menstruaciju dulje od godinu dana).

Ne uzrokuju zadebljanje endometrija i nisu povezani s patologijom endometrija. Nakon prelaska na liječenje inhibitorima aromataze većinom nastaje regresija debljine endometrija i volumena maternice uzrokovane dugotrajnom terapijom tamoksifenom.

Tijekom hormonske terapije mogu se pojaviti nuspojave antiestrogenog učinka. Valunzi (valovi vrućine), pojačano znojenje i pojačan iscjedak iz rodnice češći su tijekom terapije tamoksifenom.

U mladih žena na terapiji tamoksifenom te tijekom terapije inhibitorima aromataze češći su simptomi atrofičnog vaginitisa – suhoća, peckanje, nelagoda i bolnost pri spolnom odnosu te smanjen libido.

To su tegobe koje znatno utječu na kvalitetu života, a žene se često stide govoriti o tome.

Povoljan učinak na vaginalne simptome ima kombinacija pripravaka na bazi hijaluronske kiseline, lubrikanata i probiotika.

Povoljan učinak na valunge mogu imati tjelovježba, relaksacija, akupunktura te primjena lijekova iz skupine SNRI (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina). To su lijekovi koji se primjenjuju u liječenju depresije, ali je uočeno da pri minimalnim dozama mogu smanjiti učestalost valunga do 50 % (venlafaksin, paroksetin).

Primjena hormonske terapije (tamoksifen, letrozol, anastrozol) u žena reproduktivne dobi ne umanjuje plodnost, nego je može i poboljšati. Tamoksifen i letrozol primjenjuju se u određenim protokolima za stimulaciju ovulacije u postupcima potpomognute oplodnje.

Trudnoća se ne preporučuje barem 5 godina od početka liječenja raka dojke. U tom je razdoblju potrebno koristiti se nehormonskom kontracepcijom – metodama barijere (kondom, dijafragma, cervikalna kapa) ili unutar materničnim uloškom na bazi bakra („nehormonska spirala“).

KEMOTERAPIJA

Ciklofosamid (alkilirajući citostatik) standard je u liječenju raka dojke s vrlo toksičnim učinkom na jajnike. Vrlo brzo oštećuje folikule i smanjuje stvaranje estrogena i progesterona, što je u terapijskome smislu povoljan učinak pri hormonski ovisnom raku dojke.

U simptomatskome smislu to se očituje kao privremeni ili trajni prestanak mjesečnice te raniji nastup menopauze.

Supresivni učinak kemoterapije na funkciju jajnika ovisi o dobi bolesnice, dozi, vrsti i trajanju kemoterapije.

U žena mlađih od 35 godina menstrualni se ciklus najčešće uspostavi nakon liječenja.

OČUVANJE PLODNOСТИ

Mlade žene koje još nisu ostvarile svoje reproduktivne želje, nego to planiraju učiniti nakon liječenja raka dojke, vrlo je važno informirati o mogućnostima očuvanja plodnosti.

Oko 6 % žena s rakom dojke u Europi mlađe je od 40 godina, a oko polovice njih želi roditi. Ženama mlađima od 35 godina preporučuje se odgoditi trudnoću barem 5 godina nakon završetka liječenja. Trudnoća ne mijenja ukupno preživljenje oboljelih.

Trudnoća u razdoblju kraćemu od 12 mjeseci od početka liječenja povećava rizik od relapsa bolesti.

Postoji nekoliko mogućnosti očuvanja plodnosti prije početka kemoterapije:

- primjena analoga GnRH
- stimulacija ovulacije i krioprezervacija (smrzavanje) jajnih stanica
- stimulacija ovulacije, *in vitro* fertilizacija (oplodnja u laboratorijskim uvjetima) te krioprezervacija embrija
- krioprezervacija jajničnoga tkiva
- *in vitro* maturacija nezrelih oocita (IVM).

Svrha je stimulacije ovulacije u žena oboljelih od karcinoma dojke dobiti što više oocita (jajnih stanica) u što kraćem roku uz što nižu razinu estradiola.

Za stimulaciju se primjenjuju tamoksifen i letrozol, a prvi je izbor letrozol.

Po broju dobivenih jajnih stanica i embrija rezultati su usporedivi s rezultatima standardnih protokola IVF-a.

Važno je istaknuti da su za postupak stimulacije ovulacije i *in vitro* oplodnje najčešće dovoljna 2 – 3 tjedna, čime se ne odgađa početak adjuvantne kemoterapije.

PREVENTIVNI PREGLEDI JAJNIKA

Kao razlozi za transvaginalni ultrazvučni pregled jajnika u žena oboljelih od raka dojke navode se:

- procjena tzv. ovarijske rezerve radi planiranja prije navedenih postupaka za očuvanje plodnosti
- veća učestalost jajničnih cista tijekom liječenja tamoksifenom
- tumori specijalizirane strome jajnika – iako relativno rijetki tumori jajnika, većinom su hormonski aktivni (stvaraju estrogene i druge spolne hormone), što može stimulirati rast hormonski ovisnog raka dojke
- nasljedni rak dojke i jajnika.

U porodicama s većim brojem osoba oboljelih od karcinoma dojke i/ili jajnika, u manjem broju slučajeva (oko 10 %) moguće je da je riječ o naslijeđenoj genskoj mutaciji koja stvara sklonost razvoju takvih karcinoma.

Iako su u novije vrijeme otkriveni brojni geni čije se mutacije povezuju s rakom dojke i jajnika, najčešće je riječ o mutacijama gena BRCA1 i BRCA2.

Stoga su u žena oboljelih od karcinoma dojke vrlo važni i preventivni pregledi jajnika.

Rizik od obolijevanja od raka jajnika u općoj je populaciji žena 1,8 %, međutim, pri naslijeđenim mutacijama gena BRCA1 i BRCA2 rizik se povećava s godinama te do 70. godine života može oboljeti 25 do 50 % takvih žena. Osim nasljednog karcinoma dojke i jajnika (HBOC – *Hereditary Breast–Ovarian Cancer*), visok rizik za obolijevaje od raka jajnika, ali i endometrija imaju i žene u čijim se porodicama pojavljivao hereditarni nepolipozni karcinom debeloga crijeva (HNPCC).

Srednja je dob pojavljivanja sporadičnih slučajeva raka jajnika oko 59 godina, dok se nasljedni oblici pojavljuju 10 – 15 godina prije. Najčešće je riječ o seroznom raku jajnika visokoga histološkog gradusa.

Rak jajnika u ranim stadijima razvoja uglavnom ne stvara nikakve simptome te još uvijek nema dovoljno osjetljivih metoda ranog otkrivanja.

Općenite preporuke za prevenciju raka jajnika kod mutacija gena BRCA1 i BRCA2 jesu:

- primjena oralnih kontraceptiva do trenutka kada žena želi ostvariti trudnoću.

Primjena kontraceptiva smanjuje učestalost funkcionalnih jajničnih cista, a nakon 3 godine primjene dokazano smanjuje rizik od obolijevanja od raka jajnika. Uz redovite preventivne preglede dojki, primjena do 7 godina smatra se relativno sigurnom.

- dvaput godišnje transvaginalni ultrazvučni pregled jajnika s kolordoplerskim mjerenjima, počevši od 30. godine života ili barem 10 godina prije najranije dobi obolijevanja u srodnika;
- dvaput godišnje određivanje tumorskog markera CA-125 (*Carcinoma Antigen – 125*).

Manje od 50 % žena oboljelih od I. stadija raka jajnika ima povišene vrijednosti CA-125.

Rano otkrivanje raka jajnika ograničeno je uz primjenu dosad raspoloživih metoda.

Osjetljivost je kombinacije ultrazvučnog pregleda i nalaza CA-125 oko 85 %.

Stoga se uvode novi tumorski markeri (HE 4 – humani epididimalni protein 4) i algoritmi (ROMA – engl. *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) kako bi se poboljšala selekcija žena koje su u visokom riziku za obolijevanje od raka jajnika, odnosno kako bi se razlikovale benigne od malignih tvorbi jajnika. ROMA indeksom procjenjuje se rizik od raka jajnika na temelju serumske razine HE 4 i CA 125 te menopauzalnog statusa (predmenopauza ili menopauza).

- Nakon ostvarenja pacijentičnih reprodukcijских želja, a nakon dobi od 35 godina, treba razmotriti profilaktičnu adneksotomiju (kirurško uklanjanje zdravoga tiva obaju jajnika i jajovoda).

Uklanjanje zdravih jajnika i jajovoda smanjuje rizik od obolijevanja od raka dojke za 40 – 70 % u predmenopauzalnih žena, a rizik od raka jajnika za 80 – 90 %.

Rizik od obolijevanja od raka jajnika ne može se potpuno otkloniti jer se, neovisno o jajniku, može razviti serozni ekstraovarijski karcinom potrbušnice (peritoneja) koja se danas smatra proširenim dijelom ženinina reprodukcijškog sustava.

28.

MUČNINA I POVRAĆANJE U ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Martina Bašić Koretić

U onkoloških bolesnika uzroci pojave mučnine i povraćanja brojni su i različiti, a najčešća su nuspojava kemoterapijskih protokola od kojih bolesnici najviše i strepe. Osjećaj mučnine i povraćanje su zapravo zaštitni mehanizmi kojima se tijelo nastoji izbaciti toksične tvari. Mučnina je osjećaj koji se prvenstveno percipira u području želudca i može prethoditi povraćanju, ali se može pojaviti i bez povraćanja. Isto tako može se naglo pojaviti povraćanje, bez prethodne mučnine.

Kod nekih ljudi mučnina i povraćanje pojavit će se unutar 24 sata od primanja terapije, što se naziva **akutna mučnina i povraćanje**. **Kasna ili odgođena mučnina i povraćanje** pojavljuje se najmanje 24 sata nakon kemoterapije. Važno je prije sljedećeg ciklusa kemoterapije obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru o eventualnoj pojavi tegoba, vremenu u kojem su se javile i njihovom obimu. Nerijetko se u bolesnika pojavljuje i tzv. **anticipirajuća mučnina i povraćanje**. Može ih izazvati sve što imalo podsjeća na terapiju: osobe, izgled prostorije, mirisi ili zvukovi. Radi se o averziji prema situaciji u kojoj se pacijent osjećao loše, što je normalna obrambena reakcija tijela.

Uzroci nastanka mučnine i povraćanja u onkoloških bolesnika mogu biti uslijed bolesti ili uslijed terapije (kemoterapija, radioterapija), te zbog osobnih karakteristika bolesnika.

Vjerojatnost razvoja mučnine i povraćanja zbog kemoterapije ovisi o vrsti i količini primijenjenog lijeka. Svi kemoterapijski lijekovi nemaju jednako izražen emetogeni potencijal (mogućnost izazivanja mučnine), a možemo ih podijeliti u četiri podskupine:

1. **Visokoemetogeni (90 %):** cisplatina, karmustin, dakarbazin, daktinomycin, mekloretamin, streptozotocin, ciklofosfamid u visokim dozama (više od 1,5 g/m²), peroralni prokarbazin

2. **Umjerno emetogeni (30-90 %):** karboplatina, bendamustin, ciklofosamid u dozi do 1,5 G7m², ifosamid, irinotekan, oksaliplatina, doksorubicin, epirubicin, daunorubicin, peroralni ciklofosamid, peroralni vinorelbin, imatinib, lomustin, temozolomid
3. **Niskoemetogeni (10-30 %):** bortezomib, cetuksimab, docetaksel, liposomalni doksorubicin, etopozid, 5-FU, gemcitabin, metotreksat, mitomicin, mitoksantron, paklitaksel, trastuzumab, panitumumab, pemetreksed, topotekan, kapecitabin, lapatinib, peroralni etopozid, everolimus, sunitinib, talidomid.
4. **Minimalno emetogeni:** bevacizumab, bleomicin, busulfan, fludara bin, rituksimab, vinblastin, vinkristin, vinorelbin, erlotinib, gefitinib, hidroksiurea, sorafenib, peroralni metotreksat.

Vrlo često se u liječenju onkoloških bolesnika primjenjuju standardne kombinacije, protokoli, koji uključuju dva, tri ili više lijekova. Uz poboljšan učinak na tijek bolesti, kemoterapijske kombinacije lijekova povećavaju mogućnost pojave mučnine i povraćanja. Usto, protokoli se primjenjuju i u određenim vremenskim intervalima, u više ciklusa. Primjena visokih doza kemoterapije, više ciklusa terapije između koji se organizam ne stigne oporaviti, te istodobna izloženost radioterapiji (zračenju), povećava rizik od pojave mučnine i povraćanja.

Radioterapija također može dovesti do mučnine i povraćanja, obično unutar 1-2 sata od zračenja, a opseg i ozbiljnost nuspojava ovisi o mjestu i volumenu zračenog područja, broju frakcija zračenja, ukupnoj dozi i pojedinačnoj dozi zračenja po frakciji.

Najveći emetogeni potencijal (više od 90 %) ima zračenje cijeloga tijela (TBI, od engl. *total body irradiation*). Umjereni emetogeni potencijal povezuje se sa zračenjem gornjeg dijela trbuha, zračenja pola tijela (HBI, od engl. *hemibody irradiation*) ili gornje polovice tijela (UBI, od engl. *upper body irradiation*). Niski potencijal (30-60 %) ima zračenje mozga, kranio-spinalno zračenje (mozga i kralježnične moždine), glave i vrata, zdjelice ili donjega dijela prsnoga koša. Minimalni emetogeni potencijal imaju druga sijela, uključujući dojku i ekstremitete.

Iznimno je važno isključiti druge moguće uzroke mučnine i povraćanja, prije svega one koje su uzrokovane bolešću: prvenstveno se tu radi o in-

trakranijalnim procesima – primarnim ili sekundarnim tumorima mozga, potom malignim opstrukcijama crijeva (češće kod karcinoma probavnog trakta, jajnika ili potrbušnice) te metaboličkim promjenama (hiperkalcemija, povišene vrijednosti kalcija u krvi). Uz obavezan detaljan klinički pregled, potrebna i podrobna anamneza o početku i tijeku simptoma, drugim funkcijama (mokrenju, stolici, apetitu) te primijenjenoj terapiji. Uzimanje nekih lijekova također može biti u podlozi nastavka mučnine i povraćanja: opioidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, antibiotici (eritromicin, tetraciklini, sulfonamidi, aciklovir), digoksin, antiaritmici, antihipertenzivi, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, diuretici, oralni antidijabetici, antiparkinsonici, antiepileptici, teofilin, peroralno željezo. Fiziološka mučnina i povraćanje pojavljuju se uslijed anksioznosti, stresa i straha.

Mučnina i/ili povraćanje dovode do slabljenja apetita, gubitka tjelesne težine, prekomjernoga gubitka tekućine ili soli iz organizma. Gubitak tekućine i soli manifestira se kao omaglica, pad krvnog tlaka, dezorijentiranost, pojavljuju se grčevi u mišićima, pa čak i oštećenje srčanog mišića, pluća ili bubrega. Također se uslijed svih tih posljedica mučnine i povraćanja, može povećati toksičnost kemoterapije primijenjene u standardnim dozama (pa se doza lijeka mora smanjiti ili se ciklus mora odgoditi). Osim toga, pojavljuje se pad koncentracije, nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, pogoršava se opće stanje i kvaliteta života, uz nemir i anksioznost kako bolesnika, tako i cijele obitelji.

Mučnina se češće pojavljuje kod:

1. osoba koji pate od mučnina tijekom vožnje
2. žena koje su imale mučninu u trudnoći
3. osoba koje ne piju alkohol ili ga piju u malim količinama
4. žena
5. osoba mlađih od 50 godina
6. osoba koje su patile od mučnine kod prethodnih ciklusa kemoterapije.

Posljednjih godina postignut je velik napredak u razvoju lijekova koji mogu spriječiti ili ublažiti mučninu i povraćanje (**antiemetici**). Uz parenteralne oblike antiemetika (u obliku injekcija) koji se redovito primjenjuju u okviru premedikacije u bolnici, dostupni su lijekovi u obliku tableta, sirupa, čepića ili kao transdermalni naljepci.

Terapija prevencije i liječenja mučnine i povraćanja uključuje nekoliko razreda lijekova:

1. **Kortikosteroidi**

Deksametazon: otprije je poznat antiemetski učinak kortikosteroida, a u novijim kombinacijama pokazalo se da je djelotvornost inhibitora serotoninskih antagonista značajno bolja (za 25 %) ako se kombiniraju s deksametazonom, bilo u akutnoj ili odgođenoj mučnini.

2. **Antagonisti serotonina (5-HT₃ receptora)**

Kemoterapija uzrokuje otpuštanje serotonina, tvari koja dovodi do povraćanja. Selektivni antagonisti serotoninskih receptora efikasna su skupina lijekova, jednako učinkoviti u obliku tablete ili intravenski. Kod tih se lijekova kao najčešće nuspojave opisuju zatvor, glavobolju i prolazni rast vrijednosti jetrenih proba. Možemo ih podijeliti na lijekove prve i druge generacije.

U prvu generaciju pripadaju granisetron (u obliku ampule, tablete i čak transdermalnog naljepka), ondasetron (u obliku tablete ili ampule), dolasetron (ampula). Ondasetron i dolasetron povezani su s povećanim kardiološkim učinkom, produženja QT-intervalu i poremećajem rada srčanog mišića. Učinak je ovisan o dozi te se ne preporučuje prekoračiti dozu od 16 mg ondasetrona jednokratno; potrebno je pratiti EKG pacijenata, a posebno kod onih s hipokaliemijom, hipomagnezomijom, bradiaritmijom (usporenim ritmom srca) i onih s otprije poznatim zatajenjem srca.

U drugu generaciju antagonista serotonina pripada palonosetron, lijek koji se puno snažnije veže i blokira receptore (za 30-100x) te ima značajno dulje poluvrijeme života od 40 sati. Jednako je učinkovit u prevenciji rane i odgođene mučnine i povraćanja, a bez kardiološke toksičnosti i učinka na produženje QT-intervalu.

3. **Antagonisti neurokinin-1 receptora (NK-1)**

U ovu skupinu pripadaju: aprepitant, fosaprepitant, rolapitant i nertupitant.

Fosaprepitant se daje u obliku injekcije jednokratno, a aprepitant u obliku tablete kroz tri dana, s jednakim učinkom, uspješno sprječava-

jući akutnu i odgođenu mučninu. Rolapitant također postoji u obliku tableta ili intravenske injekcije.

4. **Kombinacija netupitanta i palonosetrona** – učinkovita fiksna kombinacija u jednoj tableti, za terapiju visokog emetogenog potencijala.

5. **Antagonisti dopaminskih receptora**

Skupina lijekova, kojoj pripada metoklopramid, koji imaju manju učinkovitost te se preporučuju u prevenciji kod primjene terapija s niskim emetogenim potencijalom, posebno ako se ne smije aplicirati deksametazon.

6. **Benzodiazepini** (lorazepam, diazepam, alprazolam)

Anksiolitici koji su vrijedan dodatak drugim antiemetičima, ne sprječavaju mučninu i povraćanje, ali smanjuju napetost i anksioznost koja se pojavljuje prije samog početka kemoterapije te ublažuju simptome, a posebno se preporučuju u prevenciji anticipirajuće mučnine i povraćanja.

7. **Antipsihotici: olanzapin**

Olanzapin je antipsihotik, no pokazalo se da blokira mnoge signalne molekule koje su povezane s nastankom mučnine i povraćanja: dopamin, serotonin, acetil-kolin, histamin. U kombinaciji s inhibitorima serotonina i kortikosteroidima ima aditivni učinak, u akutnoj i odgođenoj mučnini. Izražena je sedacija i pospanost.

Razvijene su međunarodne smjernice kako spriječiti i liječiti mučninu i povraćanje, ovisno o emetogenom potencijalu protokola i lijekova:

Kod visokoemetogenih terapija aplicira se trojna terapija koja uključuje deksametazon 1. – 4. dan, uz antagonist NK-1 receptora (1. ili 1. – 3. dan) te uz antagonist serotonina. Druga mogućnost uključuje primjenu olanzapina 1. – 4. dan, uz antagonist serotonina i deksametazon.

Kod umjereno emetogenih terapija smjernice uključuju aplikaciju dva lijeka: palonosetron 1. dan uz deksametazon 1. – 3. dana. Palonosetron se pokazao učinkovitijim u odnosu na ondasetron ili granisetron.

Kod niskoemetogenih terapija preporučuje se dati blokator serotonina ili deksametazon ili antagonist dopaminskih receptora (npr. metoklopramid). Moguće je aplicirati samo lorazepam (anksiolitik) uz lijekove za zaštitu želučane sluznice.

PRAKTIČNI SAVJETI ZA UBLAŽAVANJE MUČNINE I POVRAĆANJA

1. Često piti male količine tekućine.
2. Polako piti i jesti te uzimati češće više malih obroka.
3. Jestu suhu hranu poput tosta i krepera, pogotovo prvi dan nakon kemoterapije.
4. Izbjegavati tešku, masnu, jako zaslađenu i začinjenu hranu, kao i hranu intenzivnog mirisa. Uzimati hranu koja bolesniku odgovara.
5. Pripremiti hranu po mogućnosti unaprijed, kako bi se izbjeglo kuhanje obroka dok traje mučnina.
6. Izbjegavati primanje kemoterapije natašte.
7. Ne uzimati hranu najmanje jedan sat nakon kemoterapije.
8. Piti čaj od đumbira. Ne postoje podaci u okviru pravih kliničkih studija, no njegov se učinak opisuje u okviru tradicionalne medicine.
9. Uzimati hranu i piće umjerene temperature.
10. Odmarati se nakon obroka, u poluležećem položaju zbog lakšeg prolaska hrane kroz probavni sustav.
11. Pokušati obavljati sitne poslove i aktivnosti koje će vas okupirati i odvratiti pažnju s osjećaja mučnine, poput šetnje, gledanja televizije, igranja videoigrica, angažirani razgovor, slušanje glazbe.
12. Izbjegavati kavu i cigarete.
13. Primjenjivati različite tehnike opuštanja – vježbe disanja, vježbe vizualizacije, meditaciju, molitvu.

Mjere samopomoći mogu pomoći u izbjegavanju mučnine i povraćanja, iako službena istraživanja nisu potvrdila izraženiji učinak. Ove mjere ne mogu zamijeniti lijekove protiv mučnine i povraćanja, ali mogu pridonijeti boljem općem stanju.

Neliječena mučnina i povraćanje mogu dovesti do značajnog pogoršanja stanja bolesnika, te uzrokovati odgodu onkološke terapije i utjecati na cijeli tijek bolesti. Stoga je važno poduzeti sve mjere prevencije i liječenja tih nuspojava. Lijekovi protiv mučnine i povraćanja, uz niz drugih praktičnih mjera, pomažu izbjegavanju nastanka ili ublažavanju tih nuspojava.

IV. ANESTEZILOGIJA

29.

ANESTEZIOLOGIJA – ŠTO BI BOLESNIK TREBAO ZNATI?

Željko Ivanec

Anestezija (grč. *anaesthesia*), neosjetljivost – medicinski je postupak koji uz primjenu anestetika i drugih lijekova u čovjekovu organizmu dovodi do „isključenja boli“ i „lijekovima izazvanog sna“, a primjenjuje se tijekom kirurških zahvata i drugih dijagnostičkih metoda.

Anestetici su razne vrste lijekova u plinovitom, tekućem ili drugom obliku, koji, kada se unesu u organizam, svojim djelovanjem uzrokuju gubitak osjećaja i svijesti uz minimalno štetno djelovanje i mogućnost vraćanja organizma u normalno stanje.

Anestezijologija je medicinska specijalizacija koja danas uključuje vođenje anestezije pri operacijskim zahvatima, intenzivno liječenje (jedinice intenzivnog liječenja) te liječenje bolova (akutni i kronični).

Anestezija omogućuje operateru miran i nesmetan rad, dok se anestezijolog brine o održanju vitalnih funkcija tijekom zahvata. Uz prethodni prijeoperacijski pregled i razgovor, anestezija je vrlo sigurna i bolesnika ne treba plašiti jer ga ona „štiti“ tijekom zahvata.

POVIJEST ANESTEZIJE U SVIJETU I U HRVATSKOJ

Prvu uspješnu anesteziju eterom uradio je William Thomas Morton Green 1846. godine u Bostonu.

Nedugo potom, u Zadru je 13. ožujka 1847. godine obavljena prva anestezija u našim krajevima. U Zadru su kirurzi Cezar Pellegrini-Danieli, Jerolim Definis, Toma Fumegallo te Ivan Bettini obavili prvu operaciju u eterskoj narkozi u jedne 80-godišnje starice zbog uklještena kile.

U kontekstu ove publikacije posebno je zanimljivo podsjetiti da je samo mjesec dana kasnije, točnije 17. travnja 1847. godine u Dubrovniku učinjena druga operacija u općoj eterskoj narkozi u Hrvatskoj, i to u tadašnjoj javnoj gradskoj bolnici „Domus Christi“. Radilo se o mastektomiji mlade, 24-godišnje žene iz Župe dubrovačke. Operaciju se izvršili dubrovački liječnici dr. Frano Lopižić uz asistenciju dr. Vlaha Šarić i dr. Ivana Augusta Kaznačić. Specijalnu masku za etersku narkozu je konstruirao dr. Niko Pinelli, a anestetik je pripremio doajen dubrovačkog ljekarništva mr. Antun Drobac. Bila je to zasigurno jedna od prvih operacija dojke u svijetu u kojoj je bolesnica bila lišena neugoda kakve su pratile dotadašnju kirurgiju.

Prve narkoze obavljali su kirurzi, ili su njihovi pomoćnici (medicinske sestre, instrumentarke, bolničari) izvodili anesteziju, a oni su ih nadzirali (slika 29-1).

Tijekom Drugoga svjetskog rata i neposredno nakon njega počinje nagli razvoj anestezilogije.

Godine 1948. zahvaljujući Andriji Štamparu (u to vrijeme predsjedniku SZO-a i ŠNZ-a) objavljen je zakon koji određuje novu specijalizaciju, specijalizaciju iz anestezilogije, koja je onda trajala dvije godine. Danas specijalizacija traje 5 godina, uključuje opću i specijalnu anesteziju, rad u jedinicama intenzivne medicine te liječenje akutnog i kroničnog bola.



SLIKA 29-1. Anestezija kloroformom (1930. god.); kloroform se kapao na gazu preko žičane maske.

Današnji anestetici (intraven-ski i inhalacijski), analgetici i drugi lijekovi koji se uporabljaju pri operacijskom zahvatu te nadzor bolesnika (praćenje vitalnih funkcija) omogućuju sigurno vođenje anestezije uz minimalne komplikacije (slika 29-2). Danas je anestezilogija jedna od najpropulzivnijih medicinskih grana.



SLIKA 29-2. Današnji anesteziološki aparat s pripadajućim praćenjem (monitoringom) bolesnikovih vitalnih funkcija.

PRIPREMA ZA KIRURŠKI ZAHVAT

Bolesnikov je prvi susret onaj s operaterom. On će bolesniku objasniti što će raditi, očekivano vrijeme oporavka, ograničenja operacije i moguće komplikacije samog zahvata. Najčešće se pri tome odrede i neke pretrage koje bi mogle biti važne za sigurno izvođenje zahvata (krvna slika, biokemijske pretrage, EKG i sl.).

PRIJEOPERACIJSKI ANESTEZIOLOŠKI PREGLED

Nakon toga, bolesnik se susreće s anesteziologom koji procjenjuje bolesnikovu sposobnost za predloženi zahvat. Pregled i razgovor s anesteziologom najvažniji su dio prijeoperacijske pripreme bolesnika i znatno određuju ishod operacije. Razgovor s anesteziologom uključuje anamnezu (prateće bolesti, lijekove koje uzima, prethodne operacije i eventualne komplikacije) te sam pregled bolesnika. Anesteziolog će onda bolesniku

objasniti i predložiti način anestezije te zajedno s njim odrediti za njega najprimjereniji način anestezije.

Kad je sve objašnjeno i dogovoreno, bolesnik potpisuje tzv. informirani pristanak za sam zahvat i za anesteziju. Bez bolesnikova pisanoga pristanka bilo kakva anestezija i zahvat ne smiju se izvoditi.

INFORMIRANI PRISTANAK (INFORMED CONSENT) I ZAKONSKA LEGISLATIVA

U proteklim dvama desetljećima znatno se promijenio dotadašnji tradicionalan pristup prema čovjeku u medicinskoj praksi (poistovjećivanje bolesnika s bolešću), te pasivna uloga bolesnika kao objekta medicinskog liječenja. Na promjenu pristupa medicinskih profesionalaca prema bolesnicima najviše je utjecalo podizanje svijesti cijeloga društva o važnosti poštovanja ljudskih prava i vrijednosti, u najvećoj mjeri prava na samoodređenje. Postalo je jasno da se bolesnik mora uključiti u donošenje odluka o vlastitu zdravlju i životu.

U Hrvatskoj je 2004. god. donesen Zakon o zaštiti prava pacijenta kojim se, među ostalim, regulira: pravo na suodlučivanje i pravo na obaviještenost, pravo na prihvaćanje, odnosno odbijanje medicinskog zahvata ili postupka i dr.

Slijedom toga za svaki se medicinski postupak i zahvat bolesniku objašnjavaju svi njegovi aspekti, nakon čega on to u pisanoj formi prihvaća ili odbija.

NEPOSREDNA PRIPREMA ZA KIRURŠKI ZAHVAT

Najčešće počinje noć uoči zahvata; uključuje sedativ za san, a neposredno prije zahvata (sat vremena prije) tzv. premedikaciju (da bolesnik dođe opušten i miran u operacijsku dvoranu).

Bolesnik 4 – 6 sati prije zahvata mora biti natašte. Detaljna priprema prethodno se dogovori s bolesnikom (i u pisanoj formi).

VRSTE ANESTEZIJE I KAKO SE IZVODE

- **Lokalna anestezija i analgosedacija**

Lokalna je anestezija vrlo čest i najjednostavniji način anestezije, gdje se iglom na mjesto zahvata infiltrira lokalni anestetik. Primjeri su za to stomatološki zahvati, šivanje rana, uklanjanje tvorbi na koži i sl.

Ako se pri tome bolesniku, najčešće intravenski, dâ sedativ i/ili analgetik, govorimo o analgosedaciji, pri čemu je bolesnik u kontaktu i opušten.

- **Kratka intravenska anestezija**

Uporabljuje se za kraće zahvate, 15 – 20 min, najčešće u tzv. dnevnoj kirurgiji. Intravenski se daje anestetik i analgetik koji ostvare san i stanje bez bola.

- **Opća anestezija**

Primjenjuje se za veće i dulje kirurške zahvate. Ona uključuje san (bolesnik je uspavan), analgeziju (daju se jaki analgetici tijekom zahvata) i mišićni relaksansi (opuštaju miškulaturu te tako znatno olakšavaju rad operatera). Bolesnik je potpuno uspavan, a nadzor nad vitalnim funkcijama preuzima anesteziolog uz prethodno uspostavljeno praćenje (monitoring) (EKG, tlak, disanje, stupanj relaksacije i dr.). Na kraju zahvata daju se lijekovi koji „bude“ bolesnika.

- **Regionalna anestezija**

Vrlo je sigurna metoda anestezije za veliki dio zahvata koji uključuju udove i donji dio trbuha (prijelomi, hernije, carski rez i sl.). Lokalnim anestetima injiciranim uz pripadajuće živce postiže se blokada prijenosa osjeta bola (epiduralna anestezija, spinalna anestezija, blokovi pripadajućih živaca i sl.). Najčešće je pri zahvatu uz ovu vrstu anestezije bolesnik i „sediran“.

Anesteziološki (perioperacijski) rizici

Nijedan medicinski postupak nije bez određenog rizika. No, općenito govoreći, danas je anestezija vrlo sigurna pa se većina ljudi, i oni sa značajnim zdravstvenim tegobama, mogu podvrgnuti općoj anesteziji bez ozbiljnih komplikacija.

Starije odrasle osobe ili osobe s ozbiljnim zdravstvenim problemima, osobito one koje očekuje veliki kirurški zahvat, mogu imati povećani rizik od postoperativne konfuzije, upale pluća, moždanog udara i srčanog udara.

Neka stanja koja povećavaju rizik od komplikacija tijekom operacije uključuju: pušenje, epileptičke napadaje, apneju u vrijeme spavanja, pretilost, visoki krvni tlak, dijabetes, prethodni moždani udar, prethodne bolesti srca, pluća ili bubrega, lijekove za „razrjeđivanje“ krvi, alkoholizam, povijest alergije na anesteziološke lijekove, povijest nuspojava prethodnih anestezija.

POSILIJEOPERACIJSKI NADZOR

Poslijeoperacijski nadzor također je dio anesteziologova posla.

Kada zahvat bude završen, a bolesnik probuđen, potrebno je da taj, poslijeoperacijski dio bude što podnošljiviji. Najčešće se nakon zahvata pojavljuju bolovi, mučnine, nagon na povraćanje te tresavica. Lijekovima se takva stanja mogu (i trebaju) vrlo učinkovito ukloniti.

IZVODI IZ RECENZIJA I. IZDANJA

1.

Knjiga *Odabrana poglavlja iz ginekologije i senologije* napisana je na razumljiv i lako prihvatljiv način, uvažavajući novija saznanja na polju ginekološke, opstetričke, senološke, radiološke i anesteziološke problematike.

Autori teže izvornosti djela, istovremeno osjećajući dužnost obratiti se i pisanom riječju svakoj zainteresiranoj ženi i njezinoj obitelji i ostaloj zainteresiranoj javnosti u svrhu prikaza svojih rezultata i iskustava.

Autori su razradili kritičku masu spoznaje iz prakse i sve uobličili u tekstualni i slikovni koncept. Tako su zaokružili suvremeni pristup obrađivanoj temi.

U knjizi se ističe i potreba stalnog medicinskog usavršavanja i stjecanja saznanja koja omogućuju ispravno postaviti dijagnozu i provoditi postupak liječenja i praćenja bolesnica.

Knjiga je izvorna za hrvatske prilike s obzirom na temeljne podatke kojima izlazi u javnost, a na korist unaprjeđenja zdravlja naših žena.

Afirmira i nužnu suradnju u peterokutu *ginekolog – opstetričar – senolog – radiolog – anesteziolog*.

Sukladno dostupnim podacima nismo se dosad imali prilike susresti s ovako koncipiranim djelom u domaćem izdavaštvu.

Medicinski djelatnici različite razine obrazovanja također će biti u mogućnosti koristiti se stručnim spoznajama objavljenima u ovoj knjizi .

Teoretske postavke i praktična primjena postulata navedenih u knjizi može poslužiti liječnicima praktičarima da suvremene spoznaje lakše i sveobuhvatnije primijene u svakodnevnom radu.

Preporučujemo ovu knjigu jer teži što boljem poznavanju jednog specifičnog dijela medicinske struke na dobrobit svih žena u očuvanju njihova zdravlja.

Prof. dr. sc. Goran Grubišić



2.

Osobito su zadovoljstvo i časnu obvezu recenzenta pred mene postavili urednici knjige *Odabrane teme iz ginekologije i senologije* da se osvrnem na izbor odabranih tema iz senologije koja je po svojoj definiciji multidisciplinarna struka, a što koncept ove publikacije posebno respektira.

Posebno zanimljivo poglavlje ove publikacije jest ono o „Nasljednom raku i testiranju“, i to ponajprije jer spada među relativno rijetke tekstove posvećene problematici koja je široj publici, ali i većini medicinara, nedovoljno poznata ili je pak katkad nepravilno shvaćena. Ovo poglavlje, pisano razumljivim jezikom, nudi, dakle, čitav niz korisnih objašnjenja i praktičnih preporuka o prepoznavanju nasljednih rizika te daje relevantne informacije o suvremenim stavovima i metodologiji genskog testiranja iznoseći i neke postojeće znanstvene dileme kao i buduće znanstvene izazove koji bi u konačnici trebali rezultirati preciznom personaliziranom procjenom rizika od obolijevanja. Uvažavajući, od šire javnosti za sada posve neprepoznate potencijalno štetne emocionalne i društvene posljedica nekritičnog provođenja genskog testiranja, u ovom se poglavlju posebno naglašava važnost genetičkog savjetovanja kao temeljne pretpostavke pravilnog odabira kandidata za testiranje. Konačno, poglavlje daje i jasan i razumljiv prikaz suvremenih pristupa tretmanu bolesnica kod kojih je testiranjima dokazan hereditarni rizik, i to od svih preventivnih aktivnosti, preko kemoprevencije do kirurških profilaktičkih postupaka.

Poglavlje „Neinvazivnih dijagnostičkih metoda bolesti dojke“ nudi svima razumljiv i jasan prikaz različitih slikovnih dijagnostičkih metoda, njihovog indikacijskog područja i interreakcija, a sve utemeljeno na najsuvremenijim dijagnostičkim protokolima. Informacije iznesene o mogućnostima i prednostima modernih uređaja digitalne mamografije, ultrazvuka i magnetne rezonancije dojki zasigurno će širem čitateljstvu omogućiti jednostavniju spoznaju i razumijevanje nalaza vlastitih pretraga i umanjiti anksioznost koja se nerijetko kod bolesnica pojavljuje zbog nedovoljne informiranosti ali, nažalost, i vrlo često zbog manjkavog kontakta sa zdravstvenim djelatnicima.

Neizostavni dio senologije čini i uloga „intervencijske radiologije“ pa istoimeno poglavlje daje široki, ali jasnim jezikom iznesen, prikaz svih invazivnih postupaka koji se primjenjuju u detekciji zloćudnih procesa, ali i u prijeoperacijskom označavanju onih minimalnih tvorbi s kojima se danas, nasreću, sve češće susrećemo.

U poglavlju „Kirurški zahvati na dojci“ ponovno su na vrlo jasan i popularan način prikazani svi suvremeni trendovi u svekolikoj kirurgiji dojke, od onkoloških kirurških zahvata do raznolikih tehnika primarne, primarno odgođene ili sekundarne rekonstrukcije dojke, bilo da je riječ o korištenju različitih protetskih tehnika, zatim raznih metoda rekonstrukcije vlastitim tkivom ili pak njihovim kombinacijama te, konačno, onkoplastičnim tehnikama u užem smislu koje također imaju svoje indikacijsko područje. Posebno je važno da ovaj tekst bolesnicama pruža posve jasne informacije o prednostima i nedostacima pojedinih metoda te specifičnim postupcima i trajanju poslijeoperacijske rehabilitacije. Izuzetno je važno naglasiti kako autori u ovom poglavlju još jednom osobito ističu važnost multidisciplinarnе pripreme kirurškog liječenja zloćudnih bolesti dojke kao i činjenice da se danas kod značajnog dijela bolesnica kirurški postupci indiciraju tek nakon provedenog neoadjuvantnog sistemskog liječenja, koja se strategija liječenja, dakako, ne može predvidjeti bez poznavanja bioloških karakteristika bolesti i njezine proširenosti, a za što je opet potrebna kvalitetna interreakcija kirurške s drugim srodnim senološkim strukama. Rekonstrukcije dojke, bez obzira na vrstu, danas neprijeporno predstavljaju sastavni dio sveukupnog liječenja raka dojke i uz pravilnu indikaciju se može primijeniti kod značajnog broja bolesnica.

Osobito važnim držim namjeru autora da poglavljem „Ginekološki nadzor žena oboljelih od raka dojke“ uključi u bavljenje senološkom problematikom i prijeko potrebna znanja i informacije koje pruža ginekologija kao vrlo srodna struka, koja je nažalost često izostavljena iz uobičajenih multidisciplinarnih timova. U ovom se poglavlju također daje prikaz mogućnosti adjuvantnog hormonskog liječenja te iznose praktične informacije o nuspojavama koje se mogu pojaviti uz hormonsku i kemoterapiju, što, posve jasno, ističe potrebu redovitoga periodičnog kontakta s ginekologom. Obradeno je i pitanje očuvanja plodnosti kod oboljelih žena kod kojih se

provodilo adjuvantno liječenje, što držim posebno vrijednom informacijom s obzirom na sve veći broj oboljelih žena mlađe, reproduktivne dobi.

Ne manje važno, u senološkom timu, u nekim invazivnim dijagnostičkim postupcima i, svakako, u svim kirurškim procedurama sudjeluje i specialist anesteziolog. Poglavlje „Što bi bolesnik trebao znati o anesteziji“, osim zanimljivog kratkog povijesnog prikaza primjene anestezije, daje informacije o mogućim suvremenim vrstama i metodama anesteziologije u kirurgiji, intenzivnom liječenju i terapiji bola.

Prof. dr. sc. Marko Margaritoni



Ljerka Eljuga, Damir Eljuga (urednici)
ODABRANE TEME IZ GINEKOLOGIJE I SENOLOGIJE
drugo, dopunjeno izdanje

IZDAVAČI
Medicinska naklada, 10000 Zagreb, Cankarova 13
Hrvatska liga protiv raka, 10000 Zagreb, Ilica 197

ZA IZDAVAČE
Marija Eljuga
Damir Eljuga

UREDNIKA
Anđa Raič

LEKTURA
Tomislav Salopek

KOREKTURA
Inga Borš

GRAFIČKA OBRADBA
Marko Habuš

NASLOVNICU OBLIKOVAO
Marijan Zafron

TISAK
Denona, Zagreb, ožujka 2020.