

POTPUNA PARENTERALNA PREHRANA U DJECE S MALIGNIM BOLESTIMA LIJEČENE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Matejčić, Marijan

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:245976>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Marijan Matejčić

POTPUNA PARENTERALNA PREHRANA U DJECE S MALIGNIM
BOLESTIMA LIJEČENE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU KLINIČKOG
BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Marijan Matejčić

POTPUNA PARENTERALNA PREHRANA U DJECE S MALIGNIM
BOLESTIMA LIJEČENE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU KLINIČKOG
BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Marijan Matejčić

POTPUNA PARENTERALNA PREHRANA U DJECE S MALIGNIM
BOLESTIMA LIJEČENE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU KLINIČKOG
BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Mentor rada: Prof. dr. sc. prim. Jelena Roganović, dr. med.

Rad ima: 50 stranica, 15 slika, 10 tablica, 28 literaturna navoda

Diplomski rad obranjen je dana _____ pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Predsjednik povjerenstva: Prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.
2. Član povjerenstva: Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
3. Član povjerenstva: Prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. prim. Jeleni Roganović koja mi je brojnim savjetima, sugestijama i prijedlozima omogućila nastanak ovog diplomskog rada. Zahvaljujem joj na strpljenju i velikom razumijevanju za moje zdravstvene i druge privatne okolnosti koje su pratile izradu ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na potpori i razumijevanju tijekom studija te ravnatelju srednje medicinske škole u Rijeci na prilagodbi rasporeda kako bih stigao izvršavati sve svoje obveze.

ZNAČENJE KORIŠTENIH KRATICA

ALT – Alanin-aminotransferaza

AST – Aspartat-aminotransferaza

BMI – Indeks tjelesne mase (*engl. Body Mass Index*)

DNA – Deoksiribonukleinska kiselina

EPA – Eikozapentaenska kiselina

ESPEN – Europsko društvo za kliničku nutriciju i metabolizam (*engl. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*)

GGT – Gama-glutamiltransferaza

ICCC – Internacionalna klasifikacija pedijatrijskih neoplazmi (*International Classification of Childhood Cancer*)

PPP – Potpuna parenteralna prehrana

SAK – Sindrom anoreksije - kaheksije

SIRS – Sindrom sustavnog upalnog odgovora (*engl. Systemic inflammatory response syndrome*)

STRONGkids – Metoda probira za procjenu rizika poremećaja nutritivnog statusa i rasta djece (*engl. Screening tool for Risk of Impaired Nutritional Status and Growth*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj:

1. UVOD.....	1
1.1 Maligne bolesti u djece.....	1
1.1.1 Etiologija i epidemiologija	2
1.1.2 Principi liječenja	3
1.2 Potporna terapija u pedijatrijskoj onkologiji.....	4
1.3 Malnutricija	5
1.4 Nutritivna potpora u pedijatrijskoj onkologiji.....	6
1.4.1 Enteralna nutritivna potpora	8
1.4.2 Potpuna parenteralna prehrana	11
1.4.3 Nutritivni sastav otopina.....	12
1.4.4 Komplikacije nutritivne potpore.....	14
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I METODE	17
3.1 Ispitanici.....	17
3.2 Metode	17
4. REZULTATI.....	19
5. RASPRAVA.....	40
6. ZAKLJUČAK	43
7. SAŽETAK	44
8. SUMMARY	45
9. LITERATURA.....	46
10. ŽIVOTOPIS.....	49

1. UVOD

1.1 Maligne bolesti u djece

Maligne bolesti u djece su rijetke, s udjelom od 1 do 2% svih neoplazmi u općoj populaciji. Prema podacima Američkog instituta za rak, godišnja incidencija pedijatrijskih neoplazmi je 17,4 : 100.000 djece i adolescenata (1). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije godišnje u svijetu oko 300.000 djece i adolescenata dobi od 0 do 19 godina oboli od raka (2).

Maligne bolesti u djece se prema općeprihvaćenoj Internacionalnoj klasifikaciji pedijatrijskih neoplazmi (ICCC = International Classification of Childhood Cancer) dijele u 12 kategorija (3):

1. Leukemije, mijeloproliferativne i mijelodisplastične bolesti
2. Limfomi i retikuloendotelne neoplazme
3. Neoplazme središnjega živčanoga sustava te miješane intrakranijalne i intraspinalne neoplazme
4. Neuroblastom i drugi tumori perifernih živčanih stanica
5. Retinoblastom
6. Tumori bubrega
7. Tumori jetre
8. Maligni tumori kosti
9. Sarkomi mekih tkiva i drugi ekstraosalni sarkomi
10. Tumori germinativnih stanica, trofoblastični tumori i gonadalni tumori
11. Ostale maligne epitelne neoplazme i maligni melanom
12. Ostale i nespecificirane maligne neoplazme

Najčešće maligne bolesti u djece su leukemije, slijede tumori središnjega živčanoga sustava i limfomi (1).

Stopa preživljenja djece s malignim bolestima znatno se povećala tijekom posljednjih pet desetljeća. Glavni razlozi su napredak u ranom otkrivanju, multimodalno antitumorsko liječenje i poboljšana potporna skrb. (4). U visokorazvijenim zemljama izliječi se više od 80% djece s malignim bolestima. Nasuprot ovim izvrsnim rezultatima, u nerazvijenim zemljama

svijeta zbog nemogućnosti postavljanja točne dijagnoze te potpunog ili djelomičnog nedostatka osnovne terapije i naprednijih metoda liječenja od raka se izliječi samo 20% djece. Budući da agresivno liječenje maligne bolesti ima niz neželjenih pojava poput mučnine, povraćanja, bolova i infekcija, potporna terapija koja ih može spriječiti, ublažiti ili ukloniti značajno poboljšava kvalitetu života djece za vrijeme liječenja (5).

Djeca s rakom su posebno osjetljiva na neuhranjenost, zbog povećanih potreba organizma za hranjivim tvarima potrebnim za rast i razvoj te same bolesti. Adekvatna prehrana ima izuzetno važnu ulogu u liječenju, kao što su nuspojave, kvaliteta života i troškovi skrbi. Prema literaturi navodi se da je do 46% djece i adolescenata s rakom pothranjeno zbog brojnih čimbenika povezanih s tumorom i liječenjem. Smanjen nutritivni status može biti čimbenik koji doprinosi smanjenju imunološke funkcije, odgođenom zacjeljivanju rana i poremećenom metabolizmu lijekova čime utječe na prognozu bolesti (6).

1.1.1 Etiologija i epidemiologija malignih bolesti

Svim vrstama malignoma je zajedničko da nastaju od zdravih stanica organizma procesom zloćudne pretvorbe. Stanice uslijed određenih promjena izgube sposobnost da svoju funkciju i ponašanje usklađuju s potrebama organizma te se nekontrolirano dijele (7).

Čimbenici rizika za nastanak raka u odraslih često su vezani uz način života i životni stil. Konzumacija nezdrave hrane i alkohola, prekomjerna tjelesna masa, nedovoljna tjelesna aktivnost smatraju se značajnim čimbenicima rizika za maligne bolesti. U usporedbi s malignim bolestima u odraslih, većina malignih bolesti u djetinjstvu nema poznatog uzroka. Rezultati brojnih studija pokazuju da je vrlo malo slučajeva raka u djece uzrokovano okolišnim čimbenicima. Okolišni čimbenici poput izloženosti zračenju, povezani su nekim vrstama pedijatrijske neoplazme. Izloženost duhanskom dimu može biti udružena s povećanim rizikom za određene vrste raka u djece, ali je potrebno više studija kako bi se dokazala moguća povezanost. Većina dječjih malignih bolesti nije uzrokovana nasljednim promjenama, nego su rezultat promjena deoksiribonukleinske kiseline (DNK) koje se događaju nakon koncepcije i koje se nazivaju stečene mutacije (8).

1.1.2 Principi liječenja

Standardni terapijski protokoli za liječenje malignih bolesti u dječjoj dobi uključuju polikemoterapiju, radioterapiju, imunoterapiju, kirurško liječenje i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. Liječenje je određeno vrstom i kliničkim stadijem bolesti te odgovorom na primijenjenu terapiju.

1.1.2.1 Kemoterapija

Kemoterapija je najčešći načina liječenja raka. Citostatici uništavaju zloćudne stanice različitim djelovanjem na diobu stanica te se, radi boljeg antitumorskog učinka, istovremeno primjenjuje više lijekova (polikemoterapija). Najčešći način primjene kemoterapije u djece je intravenski. Za primjenu kemoterapije djeci se najčešće ugrađuju centralni venski kateteri.

1.1.2.2 Radioterapija

Zračenje ili radioterapija koristi snopove ionizirajućih zraka koje prodiru u tijelo na točno zadanom mjestu i uništavaju tumorsko tkivo. Najčešći uređaji koji se primjenjuju u radioterapiji jesu linearni akcelerator i kobalt-bomba. Novija metoda zračenja koja ima sve veću zastupljenost u pedijatrijskoj onkologiji je protonska terapija.

1.1.2.3 Neželjeni učinci kemoterapije i radioterapije

Kemoterapija i radioterapija neizbježno uzrokuju oštećenje zdravih stanica u tijelu. Najčešće su pogođene zdrave stanice koje se najbrže dijele. Neželjeni učinci se razlikuju od djeteta do djeteta, ovisno o vrsti malignoma te vrsti i dozi antitumorske terapije. Najčešće neželjene pojave kemoterapije i radioterapije su: mučnina, povraćanje, alopecija, supresija koštane srži (anemija, leukopenija i trombocitopenija), povećana sklonost infekcijama (virusima, bakterijama i gljivama), oštećenje sluznice probavnog trakta, gubitak tjelesne težine i pothranjenost (8).

1.2 Potporna terapija u pedijatrijskoj onkologiji

Potporna terapija je vrlo važna komponenta liječenja malignih bolesti jer pridonosi smanjenju i uklanjanju neželjenih učinaka liječenja: boli, mukozitisa, mučnine, disfagije, proljeva, konstipacije, infekcija, malnutricije i psihosocijalnih problema (8).

Prevenција i liječenje boli u pedijatrijskih onkoloških pacijenata postiže se primjenom analgetika, pojedinačno ili u kombinacijama, kao odgovor na patofiziologiju boli. U kroničnoj boli se mogu primijeniti opioidi kroz 24 sata uz titiranje doze. Kada se farmakološkom terapijom ne postiže kontrola boli, može pomoći kognitivna i bihevioralna terapija (9).

Kemoterapijom uvjetovana mučnina i povraćanje može biti akutna (12 do 24 sata od primjene kemoterapije), odgođena (24 do 120 sati nakon kemoterapije) i anticipacijska (prije primjene kemoterapije kao naučena reakcija). Emeza se javlja do u 80 % pacijenata koji primaju kemoterapiju ili radioterapiju. Može uzrokovati gubitak tjelesne tekućine, neravnotežu elektrolita i metaboličku alkalozu, oštećenje stijenke želuca i jednjaka te pothranjenost. U prevenciji mučnine i povraćanja se primjenjuju antiemetici: antagonisti serotoninskih receptora, antagonisti neurokininskih receptora, glukokortikoidi, antagonisti dopaminskih receptora, benzodiazepini, a rjeđe antihistaminici, antikolinergici, kanabinoidi i oktreotid.

Posebna pažnja se posvećuje regulaciji stolice i prevenciji konstipacije. Osjećaj slabosti, umora i nedostatka energije koji se ne smanjuje nakon adekvatnog odmora također prati bolesnike na antitumorskoj terapiji (10).

Etiologija sindroma umora je kompleksna i još uvijek nedostavno rasvijetljena. U liječenju se primjenjuju multimodalitetni pristup. Antitumorsko liječenje uzrokuje slabljenje imunskog sustava, kardiotoksičnost, hepatotoksičnost i plućnu toksičnost.

Dijagnoza i liječenje maligne bolesti u djece ima snažnu paletu emocionalnih reakcija u djeteta i obitelji, teškoće u prilagodbi na nove životne okolnosti i svakodnevno obiteljsko funkcioniranje. S toga je vrlo važna psihosocijalna podrška bolesnog djeteta i obitelji od trenutka postavljanja dijagnoze (11).

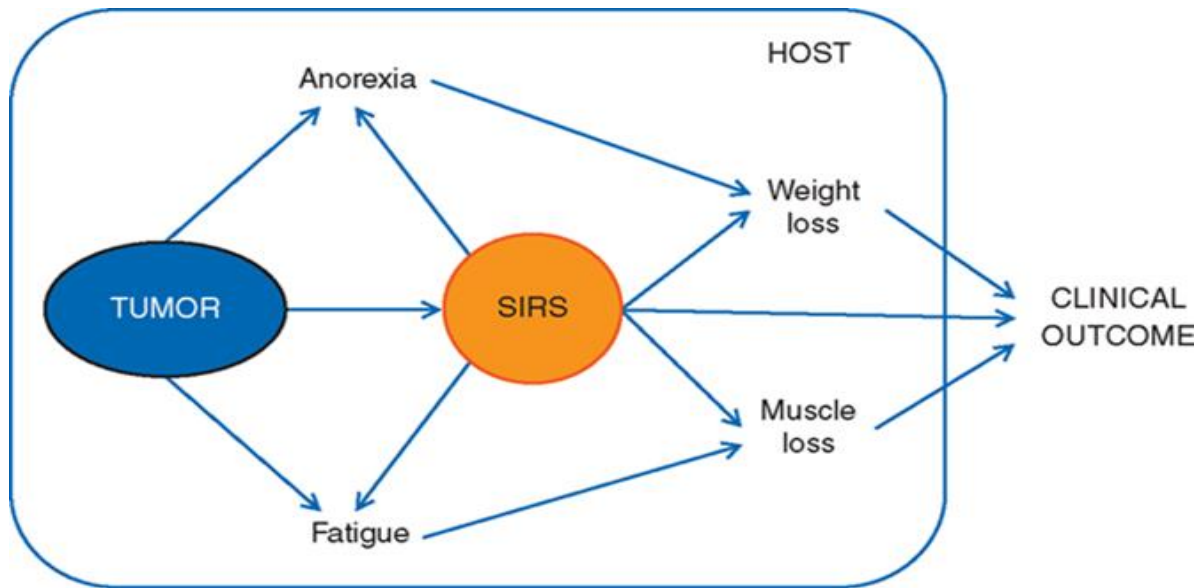
Neadekvatan unos hrane i maligna bolest uzrokuju gubitak težine, povezan sa sindromom sustavnog upalnog odgovora (SIRS), koji pridonosi katabolizmu, posebice proteina, pojavi otpornosti na inzulin i anaboličkoj rezistenciji (12).

1.3 Malnutricija

Za procjenu nutritivnog statusa djece i adolescenata SZO preporuča izračun indeksa tjelesne mase (BMI), pri čemu gubitak tjelesne mase $\geq 5\%$ predstavlja akutnu pothranjenost, a vrijednost visine za dob ispod 5-og percentila može odražavati kroničnu pothranjenost djece (13).

Sindrom anoreksije-kaheksije (SAK) manifestira se gubitkom apetita, a potom i tjelesne težine, masne i mišićne mase uslijed kirurške terapije, kemoterapije i radioterapije. U laboratorijskim nalazima uočava se hipoproteinemija i povišeni parametri sustavne upale. Nevoljni gubitak tjelesne težine od najmanje 5 posto u razdoblju od 3 do 6 mjeseci, smanjen unos hrane (manje od 1500 kilokalorija na dan) te vrijednosti C-reaktivnog proteina od 10 i više znakovi su SAK-a. U pacijenata sa SAK-om bitno je narušena kvaliteta života i česta su odgađanja antitumorske terapije. U odraslih se u liječenju SAK-a primjenjuju preparati koji sadrže megestrolacetat kao oreksigeno sredstvo za poboljšanje apetita i nutritivni pripravci koji sadrže eikozapentaensku kiselinu (EPA) (14).

Brojni patofiziološki mehanizmi doprinose razvoju pothranjenosti. Uzroci uključuju složene interakcije između metabolizma energije i supstrata, hormonske i upalne komponente te promjene metaboličkih odjeljaka. Rezultat su ubrzana mobilizacija i oksidacija energetskih supstrata i gubitak tjelesnih proteina (15).



Slika 1. Interakcije učinaka uzrokovanih tumorom i sustavne upale na klinički ishod

(SIRS = sindrom sustavnog upalnog odgovora)

Preuzeto: https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_2/ii27/4992739

Adaptivni odgovor čuvanja proteina koji je prisutan kod jednostavnog izglednjivanja se gubi, što rezultira povećanim gubitkom mišićne mase. SIRS ima sličnosti sa sepsom i povezan je sa značajnom imunosupresijom te posljedičnim učestalim i ponavljajućim infekcijama (16).

Sustavna upala ima mnogobrojne učinke na kvalitetu života, smanjenje tjelesne i mentalne aktivnosti, koncentraciju, samopouzdanje i komunikaciju s okolinom (17).

1.4 Nutritivna potpora u pedijatrijskoj onkologiji

Adekvatna apsorpcija nutritivnih sastojaka iz crijeva preduvjet je održanja tjelesnog integriteta i ravnoteže organizma. Tvari koje organizam iskorištava iz hrane za rast i metabolizam čine makronutrijenti i mikronutrijenti. Ugljikohidrati, masti i bjelančevine pripadaju grupi makronutrijenata koji svojom razgradnjom u organizmu proizvode energiju.

Mikronutrijente sačinjavaju vitamini i minerali a potrebni su u relativno malenim količinama ().

Istraživanja o važnosti prehrane u malignim bolestima su novijeg su datuma (). Načela nutritivne potpore u djeteta s malignom bolesti trebaju se fokusirati na sve fizičke i psihosocijalne probleme koji utječu na unos hrane, probavu i anabolizam, kao i na svijest o utjecaju pothranjenosti na kvalitetu života, liječenje i prognozu. Primarni ciljevi nutritivne potpore u pacijenata s rakom su sprječavanje gubitka tjelesne mase i održavanje adekvatnog proteinskog statusa (17).

Gubitak tjelesne mase među prvim je simptomima uznapredovale maligne bolesti u više od 50% pacijenata, a prisutan je u više od 70% pacijenata u daljnjem tijeku bolesti. Glavni čimbenik koji dovodi do gubitka tjelesne mase je neadekvatan unos hrane uslijed različitih uzroka. Potrošnja energije kod onkoloških pacijenata može biti viša od normalne u stanju mirovanja, ali je zbog smanjene fizičke aktivnosti ukupna dnevna potrošnja energije obično slična onoj kod zdravih osoba (18). Djeca i adolescenti koji se liječe od raka izloženi su riziku od iscrpljenja zaliha hranjivih tvari zbog smanjenog oralnog unosa uslijed mukozitisa, oslabljenog apetita i mučnine ili povećanih gubitaka uslijed povraćanja i proljeva.

Nutritivna potpora je važan dio cjelokupnog procesa onkološkog liječenja. Pomaže u procesu rasta i razvoja organizma, omogućuje regeneraciju tkiva oštećenog terapijom, sprječava i ublažuje pothranjenost povezanu s liječenjem te smanjuje neželjene pojave antitumorske terapije (19).

Nutritivne potrebe djece razlikuju se ovisno o vrsti maligne bolesti i antitumorske terapije, dobi, spolu i općem zdravstvenom stanju. Stoga je potrebno pratiti nutritivni status od samog postavljanja dijagnoze i tijekom cjelokupnog liječenja. Loš nutritivni status negativno utječe na rast i razvoj djeteta, imunosni odgovor, zacjeljivanje rana, metabolizam lijekova i podnošenje antitumorske terapije i rizik infekcije, a time na kvalitetu života, prognozu i ishod bolesti. Djeca koja imaju loš nutritivni status imaju nižu stopu preživljenja u usporedbi s djecom urednog nutritivnog statusa.

Terapijske mogućnosti uključuju savjetovanje, obogaćivanje namirnica, oralne prehrambene dodatke, enteralnu i parenteralnu prehranu, metaboličku modulaciju, blagu fizičku aktivnost, kako bi se omogućio i poboljšao unos odgovarajuće količine hrane. Psihoonkologija i socijalna podrška također imaju važnu ulogu (19).

Odluka o načinu potpore ovisi o brojnim čimbenicima: dobi i općem stanju djeteta, osnovnoj bolesti, mogućnosti oralnog unosa, stanju probavnog sustava i dostupnosti određenih nutritivnih pripravaka. Najpoželjnije i najjednostavnije je započeti sa savjetovanjem te nakon uvida u dnevnik prehrane kroz nekoliko dana pokušati količinski povećati unos uobičajene hrane, bez posebnih dodataka ili ograničenja u prehrani. Preporuča se redovite obroke kalorijski pojačati dodatkom složenih ugljikohidrata i masti. Najčešći su pripravci kukuruznog škroba (maltodekstrin) koji ne mijenjaju okus ili miris hrane. U djece koja iz različitih razloga slabije probavljaju ili utiliziraju masti, primjenjuju se dodatno peroralni pripravci srednjelančanih triglicerida.

1.4.1 Enteralna nutritivna potpora

Potpore oralnim nutritivnim hiperkalorijskim pripravcima uvodi se kada povećanje količine uobičajene hrane nije dovoljno i nema odgovarajućeg odgovora u rastu tjelesne mase. Na tržištu postoje nutritivno cjeloviti pripravci prilagođeni pedijatrijskoj populaciji različitog okusa i osmolalnosti te standardne ili pojačane kalorijske gustoće (od 1,0-1,5 kcal/ml). U pravilu su bez laktoze i glutena, s cjelovitim bjelančevinama podrijetla kravljeg mlijeka, polimerima glukoze te dugolančanim trigliceridima ili mješavinom dugolančanih i srednjelančanih triglicerida iz biljnih ulja. Ukoliko dijete ne tolerira cjelovite bjelančevine, primjenjuju se pripravci s ekstenzivnim hidrolizatima bjelančevina ili sintetskim aminokiselinama (semielementarni i elementarni pripravci). Cjeloviti pripravci se najčešće primjenjuju između obroka. Sve enteralne formule usklađene su s regulativom Europske komisije i regulirane Uredbom Europske Unije 609/2013. koja se odnosi na Hranu za posebne skupine Supstrati u enteralnim formulama (20).

Enteralna prehrana predstavlja hranjenje putem enteralne cijevi odnosno opskrbu hranjivim tvarima putem gastrointestinalnog trakta. Uključuje unos oralne tekućine, ali često zahtjeva uporabu nazogastrične ili nazojejunalne sonde, gastrostome ili jejunostome. Postavljanje gastrostome (G-sonda) za hranjenje iziskuje kirurški zahvat. Najčešće se primjenjuje kada su potrebne česte zamjene nazogastrične sonde zbog povraćanja ili u slučaju teškog mukozitisa. U odnosu na parenteralnu prehranu, enteralna prehrana ima manji rizik infekcije i drugih komplikacija povezanih sa sondom ili stomom. Prema smjernicama

Europskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu trenutno se koristi šest metoda probira za hospitaliziranu djecu u prepoznavanju djece s rizikom pothranjenosti i potrebom za nutritivnom intervencijom tijekom hospitalizacije. Najčešće korištena skala je Metoda probira za procjenu rizika poremećaja nutritivnog statusa i rasta - Screening Tool for Risk of Impaired Nutritional Status and Growth (STRONGkids). STRONGkids se temelji na jednostavnom i praktičnom upitniku s četiri pitanja, a svakom je pozitivnom odgovoru dodijeljeno mogućih 1 ili 2 boda. Visok (4-5 bodova) i umjereni (1-3 boda) rizik od pothranjenosti, upućuju na potrebu za nutritivnim djelovanjem i praćenjem, dok nizak rizik (0 bodova) ne zahtjeva intervenciju ali se preporuča redovita kontrola tjelesne mase i ponovna procjena nakon tjedan dana (Tablica 1) (21).

Tablica 1. STRONGkids – Metoda probira za procjenu rizika poremećaja nutritivnog statusa i rasta hospitalizirane djece (21)

PITANJA	BODOVI	BODOVI
<p>1. Subjektivna klinička procjena</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da li je pacijent pothranjen prema subjektivnom dojmu ispitivača (smanjeno potkožno masno tkivo, mišićna masa i/ili “upalo” lice) 	Da-1	Ne-0
<p>2. Bolesti visokog rizika</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da li je prisutna bolest visokog rizika za pothranjenost ili se očekuje opsežan kirurški zahvat? 	Da-2	Ne-0
<p>3. Prehrambeni unos i gubici</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da li je prisutan jedan od čimbenika: <ul style="list-style-type: none"> - Težak proljev (> 5x/dan i/ili povraćanje (> 3x/dan) zadnjih nekoliko dana pred prijem; nije uključeno planirano gladovanje prije invazivnih zahvata) - Prethodna nutritivna intervencija od strane dijetetičara/liječnika - Nemogućnost adekvatnog unosa hrane zbog boli 	Da-1	Ne-0
<p>4. Slabiji prirast ili gubitak tjelesne mase (dojenčad)</p>	Da-1	Ne-0

1.4.2 Potpuna parenteralna prehrana

Prema smjernicama Europskog društva za kliničku nutriciju i metabolizam (ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), parenteralna prehrana pruža mogućnost povećanja ili osiguravanja unosa hranjivih tvari u pacijenata kod kojih je normalan unos hrane neadekvatan a enteralna prehrana neizvediva, kontraindicirana ili ju pacijent ne prihvaća. Mnoge indikacije za parenteralnu prehranu paralelne su s onima za enteralnu (gubitak tjelesne mase ili smanjenje unosa hrane više od 7-10 dana), ali kandidati su za parenteralnu prehranu su samo oni pacijenti koji iz bilo kojeg razloga ne mogu biti hranjeni oralno ili enteralno.

Najčešće indikacije za primjenu parenteralne prehrane u djece su:

- Ukupni gubitak tjelesne mase $> 5\%$ u odnosu na tjelesnu masu prije bolesti
- Tjelesna masa za visinu $< 90\%$
- Smanjenje za dva percentila u trenutnom percentilu za tjelesnu masu ili visinu
- Kožni nabor tricepsa < 5 percentila za dob i spol
- Dobrovoljni unos hrane $< 70\%$ predviđenih potreba kroz 5 dana za dobro uhranjene pacijente
- Očekivana disfunkcija crijeva > 5 dana zbog liječenja za dobro uhranjene pacijente
- Visok nutritivni rizik temeljen na tipu tumora i onkološkom liječenju

Za kratkotrajnu parenteralnu prehranu se preporuča standardni protokol, dok se kod pacijenata koji primaju parenteralnu prehranu kroz nekoliko tjedana može preporučiti visok omjer masti i glukoze zbog visoke sposobnosti metaboliziranja masti. Ograničen nutritivni odgovor na parenteralnu prehranu više odražava prisutnost metaboličkih poremećaja karakterističnih za kaheksijski sindrom (ili samo kratko trajanje prehrambene potpore), nego neadekvatnost prehrambenog režima. Perioperativna parenteralna prehrana se preporuča samo kod pacijenata kod kojih nije moguća enteralna prehrana. Kratkotrajna parenteralna prehrana je općenito prihvaćena u pacijenata s akutnim gastrointestinalnim komplikacijama zbog kemoterapije i radioterapije, a dugotrajna kućna parenteralna prehrana se razmatra u terminalnih pacijenata.

Parenteralna prehrana se primjenjuje putem periferne ili centralne vene. U pedijatrijskih onkoloških pacijenata se najčešće primjenjuje putem centralne vene. Centralni venski kateteri omogućuju infuziju više koncentriranih otopina, mogu maksimizirati nutritivni unos i prikladni su za dugoročnu parenteralnu potporu (22).

Parenteralna prehrana ovisi o vrsti, stadiju i trajanju bolesti, vrsti, intenzitetu i komplikacijama liječenja, komorbiditetima, prehranbenim ciljevima te odgovoru na liječenje. Parenteralnu prehranu je moguće koristiti kao dodatak enteralnoj prehrani ili kao jedini izvor prehrane u onih pacijenta koji ne mogu održavati adekvatan oralni unos ili koji ne mogu tolerirati enteralnu hranu. U potonjem slučaju govorimo o potpunoj parenteralnoj prehrani (PPP). Istraživanja su pokazala da je parenteralna prehrana učinkovitija u pothranjene djece s uznapredovalim solidnim tumorima ili s relapsom leukemije i limfoma (23).

1.4.3 Nutritivni sastav otopina

Parenteralna prehrana može slijediti principe mediteranske prehrane, 80% maslinovog i 20% sojinog ulja, što čini 16% zasićenih, 20% polinezasićenih i 64% mononezasićenih masnih kiselina. Na ovaj način, unos n-6 masnih kiselina značajno se snižava. Mediteranska prehrana zahtijeva i puno E vitamina kao oksidansa masnih kiselina. Sadržaj proteina treba osigurati ravnotežu dušika i očuvati mišićnu masu. Od aminokiselina najviše se daje glutamin, cistin i tirozin. Time se očuva integritet crijevne sluznice i omogući stvaranje glutationa, koji čini sastavni dio endogenih enzimskih antioksidansa (glutation - reduktaza i glutacion - peroksidaza) (24).

Maltodekstrin je osnovni sastojak ugljikohidrata dobiven hidrolizom kukuruznog škroba radi sniženja osmolalnosti. Ipak, mali postotak sirupa glukoze uvijek je prisutan čime se povisuje osmolalnost otopine. U enteralnim pripravcima namijenjenima dijabetičarima nalaze se fruktoza i modificirani maltodekstrin koji se sporije probavlja u crijevu i tako omogućuje izjednačenu postprandijalnu koncentraciju glukoze u krvi. Većina formula ne sadržava laktozu. Kao sladilo najčešće se rabi saharoza koja poboljšava okus, ali i povisuje osmolalnost pripravka.

Proteini u enteralnim formulama su biljnog i životinjskog podrijetla. Najčešće se rabe proteini kazeina i sirutke iz kravljeg mlijeka koji sadržavaju sve esencijalne aminokiseline u visokoprobavljivom obliku. Ostali proteini životinjskog podrijetla uključuju ovalbumin iz jaja i hidrolizat kolagena (želatina). Biljni proteini potječu prvenstveno iz soje i graška. Proizvođači vrlo često kombiniraju različite izvore proteina u jednom pripravku, najčešće kazein i soju.

U enteralnim formulama masti se nalaze većinom u obliku dugolančanih ili srednjelančanih masnih kiselina vezanih za druge molekule kao što su trigliceridi i fosfolipidi. S obzirom na zasićenost veza ugljika drugim atomima, razlikuju se zasićene, jednostruko nezasićene i višestruko nezasićene masne kiseline. U skupinu potonjih spadaju ω -6 i ω -3 masne kiseline. Izvori masti u enteralnim formulama većinom su mješavina ulja bogatih ω -6 masnim kiselinama (ulje suncokreta, soje, šafranike, kukuruza), iako se u novije vrijeme sve više dodaju izvori ω -3 masnih kiselina (riblje ulje i ulje uljane repice).

Prehrambena vlakna čine veliku skupinu spojeva koji su većinom ugljikohidrati osim lignina koji je polifenol. Vlakna topljiva u vodi smanjuju apsorpciju glukoze i lipida u crijevu i dobri su supstrati za fermentaciju u kratkolančane masne kiseline od crijevnih bakterija, od kojih je butirat važan nutrijent za crijevni epitel. Primjer vlakana topljivih u vodi jesu inulin, pektin, frukto-oligosaharidi i galakto-oligosaharidi. Galakto-oligosaharidi selektivno stimuliraju rast i aktivnost laktobacila i bifido bakterija u crijevu, što ih definira kao prebiotike. Vlakna netopljiva u vodi povećavaju volumen fekalne mase u debelom crijevu. Najčešći su primjer celuloza, hemiceluloza i lignin. Kombinacija vlakana različite fermentabilnosti i topljivosti u pojedinom pripravku pruža optimalni omjer blagotvornog djelovanja i podnošljivosti.

Prema Uredbi Europske Unije, količina od 1500 kcal svih kompletnih enteralnih formula mora istodobno sadržavati i količinu vitamina, minerala i elemenata u tragovima koja pokriva 100% dnevnih potreba. U slučaju standardnih enteralnih formula ovaj se cilj većinom postiže u 1000 ml pripravka (25).

Povećanje proteinsko-energetskih potreba bolesnog djeteta ovisi o stupnju metaboličkog stresa uzrokovanog bolešću. Tako su energetske potrebe djeteta u blagom stresu (anemija, febrilitet, blaga infekcija ili mali kirurški elektivni zahvat) od 100 do 120%, dok su proteinske 150 - 180%. U umjerenom stresu (koštana trauma, kronična bolest, npr. cistična fibroza s dispnejom), energetske potrebe od 120 do 140% a proteinske 200 - 250%. U jakom stresu (sepsa, teška mišićno-koštana trauma, opsežni kirurški zahvati) potrebe dodatno rastu, za

energijom od 140 do 170% a za proteinima 250 - 300%. Najveće su potrebe u kritičnom stresu (teške opekline, brza rehabilitacija nakon malnutricije), za energiju od 170 do 200% a za proteine od 300 - 400% (26).

1.4.4 Komplikacije nutritivne potpore

U dugotrajnoj primjeni nutritivne potpore posebnu pozornost treba posvetiti sprječavanju neposrednih komplikacija, kako vezanih uz centralni venski kateter (kateter-sepsa, tromboza) tako i metaboličkih (poremećaj ravnoteže vode, elektrolita i nutrijenata).

Tijekom parenteralne prehrane treba redovito pratiti ravnotežu vode i elektrolita, koncentraciju glukoze i triglicerida u krvi, bubrežnu i kardiovaskularnu funkciju (27).

U izrazito pothranjene djece, unatoč visokim energetske potrebama, postoji rizik od naglo nastale neravnoteže tekućine i elektrolita (prvenstveno fosfata, magnezija i kalija) uslijed prebrzog i prekomjernog ponovnog hranjenja (engl. "refeeding" sindrom). Stoga je u kliničkoj praksi važno u početku nadoknaditi svega 70-75% energetske potreba uz postupno dnevno povećanje energetske unosa.

Pacijenti koji su dugoročno na parenteralnoj prehrani imaju povećan rizik za razvoj kolestatske bolesti jetre, poremećaj mineralizacije kostiju, poremećaje koagulacije te psihosocijalne probleme. Za smanjenje rizika od brojnih komplikacija treba nastojati, što je prije moguće, kombinirati parenteralnu prehranu s minimalnom enteralnom prehranom kako bi se stvorili preduvjeti i uspostavila funkcija crijeva (28).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je prikazati iskustva institucionalna iskustva u primjeni PPP u djece i adolescenata koji su liječeni zbog malignih bolesti na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka u razdoblju od 1. lipnja 2013. do 1. lipnja 2018. godine.

Radom su obuhvaćena slijedeća ispitivanja:

- dobna distribucija bolesnika
- spolna distribucija bolesnika
- vrsta maligne bolesti
- prosječne vrijednosti tjelesne mase na početku i na završetku primjene PPP
- indikacije za primjenu PPP
- broj primjena PPP
- vrste pripravaka za PPP
- primjena pripravaka prema dobnoj strukturi
- način primjene (periferna ili centralna vena)
- vrste centralnog venskog katetera (CVK)
- laboratorijsko praćenje serumskih parametara tijekom primjene PPP:
 - testovi bubrežne funkcije: ureja i kreatinin
 - testovi jetrene funkcije: aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), i gama-glutamilttransferaza (GGT)
 - elektroliti: natrij (Na), kloridi (Cl) i kalij (K)
- komplikacije primjene PPP:
 - vrsta komplikacija
 - učestalost komplikacija

Hipoteze istraživanja su:

1. PPP je učinkovita komponenta potporne terapije u održavanju proteinsko-energetske ravnoteže kod djece s malignim bolestima;

2. PPP sadrži sve bitne makronutrijente i većinu esencijalnih makronutrijenata potrebnih za normalno funkcioniranje organizma djeteta;
3. PPP ima pozitivan učinak na održavanje i prirast tjelesne mase;
4. Komplikacije PPP su blage i rijetke.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

Ispitanici su djeca i adolescenti s malignim bolestima liječeni na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka u razdoblju od 1. lipnja 2013. do 1. lipnja 2018. godine koji su tijekom antitumorskog liječenja primali PPP.

Prije svake primjene PPP je s roditeljima i s djecom starijom od 12 godina proveden detaljni razgovor u kojem je pojašnjeno zdravstveno stanje pacijenta, razlog primjene PPP, način primjene, planirano trajanje, praćenje učinka i moguće komplikacije PPP.

Za potrebe prikupljanja podataka korišten je IBIS (Integrirani bolnički informacijski sustav) i povijesti bolesti. Podatci su prikupljeni iz liječničkih lista, sestrinske dokumentacije i prijernih protokola. Korištenje podataka je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Rijeka i Etičkog povjerenstva za biomedicinska istraživanja Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci.

3.2 Metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje koje je uključilo pedijatrijske onkološke bolesnike u dobi od 0 do 18 godina u kojih je provedena PPP.

Podatci su statistički obrađeni korištenjem aritmetičke sredine s uključenim koeficijentom varijacije i standardne devijacije. Svi rezultati su iskazani deskriptivnom metodom uz korištenje minimalne (X_{min}) i maksimalne izmjerene vrijednosti (X_{max}).

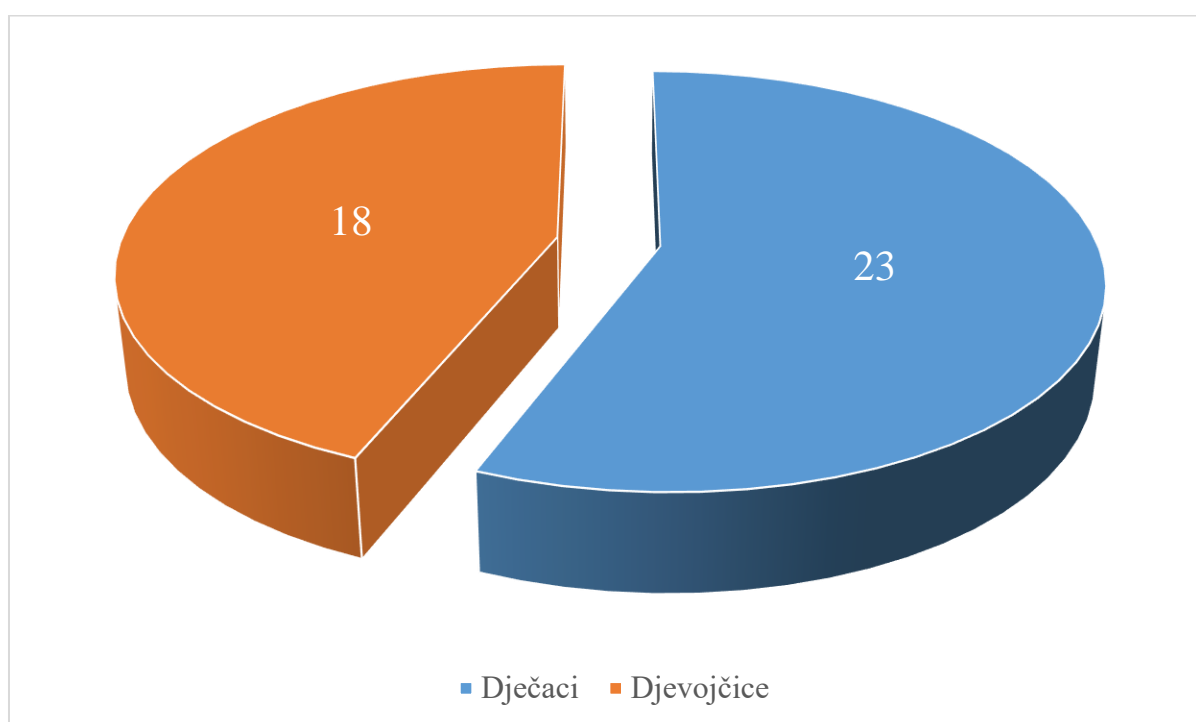
Izračun aritmetičke sredine dobiven je korištenjem funkcije „=AVERAGE()“ dok je za izračun standardne devijacije korištena funkcija „=STDEV.P()“. Koeficijent varijabilnosti računat je dijeljenjem dobivene standardne devijacije i aritmetičke sredine te je dobivena vrijednost pretvorena u postotak (*100) ().

Prikaz podataka grafički je iskazan stubičastim i „torta“ dijagramima. Za statističku obradu podataka korišten je računalni program Microsoft Office Excel (2019). Kao razina značajnosti uzeta je p vrijednost manja od 0,05.

4. REZULTATI

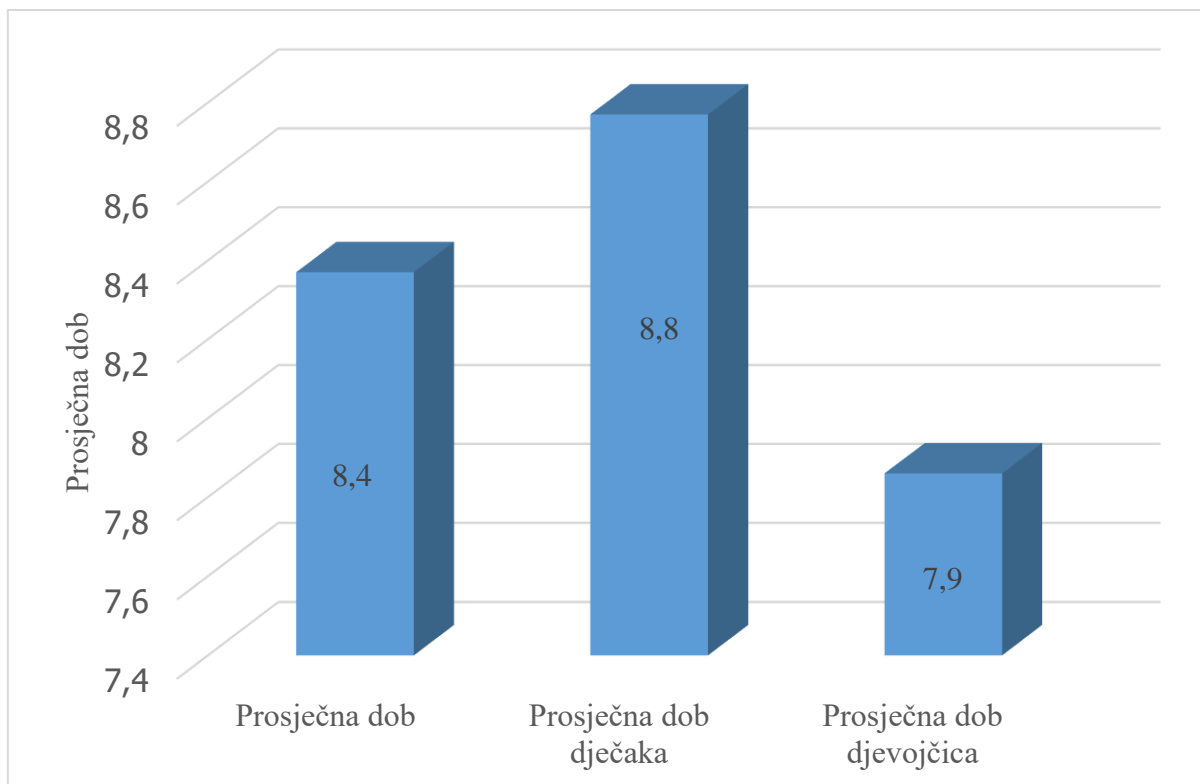
U razdoblju od 1. lipnja 2013. do 1. lipnja 2018. godine na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka ukupno je 41 pacijent primio PPP. Dvadeset troje (56,1%) ispitanika je bilo muškog, a 18 (43,9%) ženskog spola.

Spolna distribucija ispitanika je prikazana na slici 2.



Slika 2. Spolna distribucija ispitanika

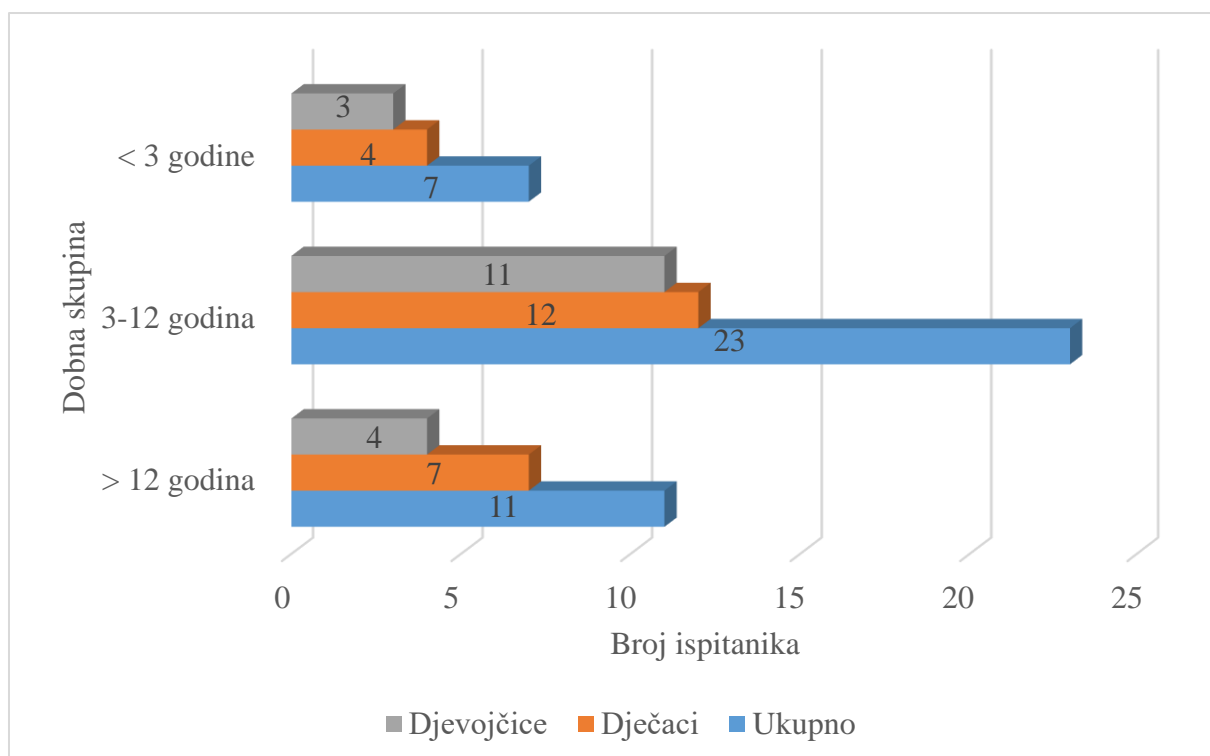
Prosječna dob pacijenata je bila $8,4 \pm 5,6$ godina ($SD=5,6$), s rasponom od 0,4 do 22,6 godina. Medijan dobi je 7,9 godine. Prosječna dob dječaka je bila 8,8 godina, a prosječna dob djevojčica 7,9 godina (Slika 2). Nema statistički značajne razlike u dobi između ispitanika muškog i ženskog spola.



Slika 3. Prosječna dob ispitanika

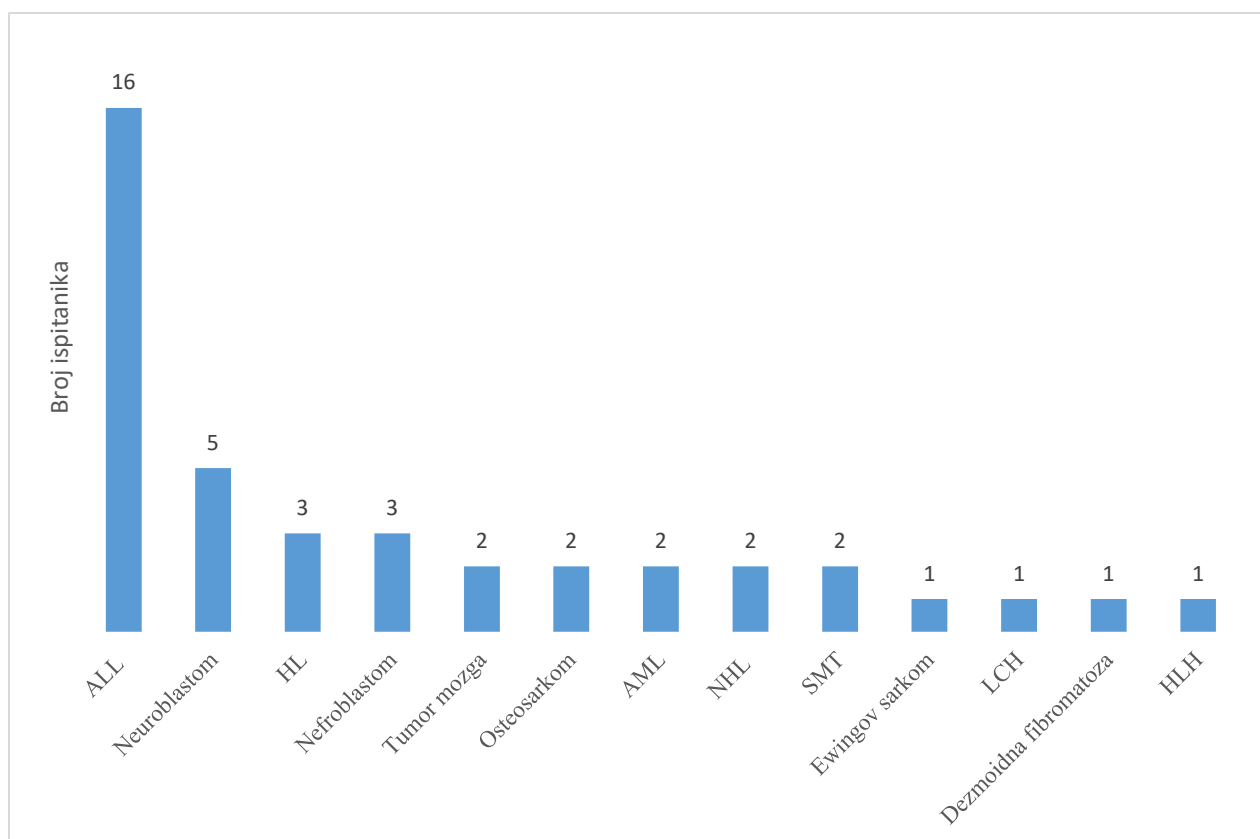
Najveći broj ispitanika (23 ili 56,1%) je bio u dobnoj skupini od 3 do 12 godina: 52,2% svih dječaka i 61,1% svih djevojčica. U dobnoj skupini iznad 12 godina bilo je 11 (26,8%) ispitanika: 30,4% dječaka i 22,2% djevojčica. Sedmero (17,1%) djece je bilo u dobnoj skupini ispod 3 godine: 17,4% dječaka i 16,7% djevojčica.

Dobna i spolna distribucija ispitanika je sumarno prikazana na slici 4.



Slika 4. Dobna i spolna distribucija ispitanika

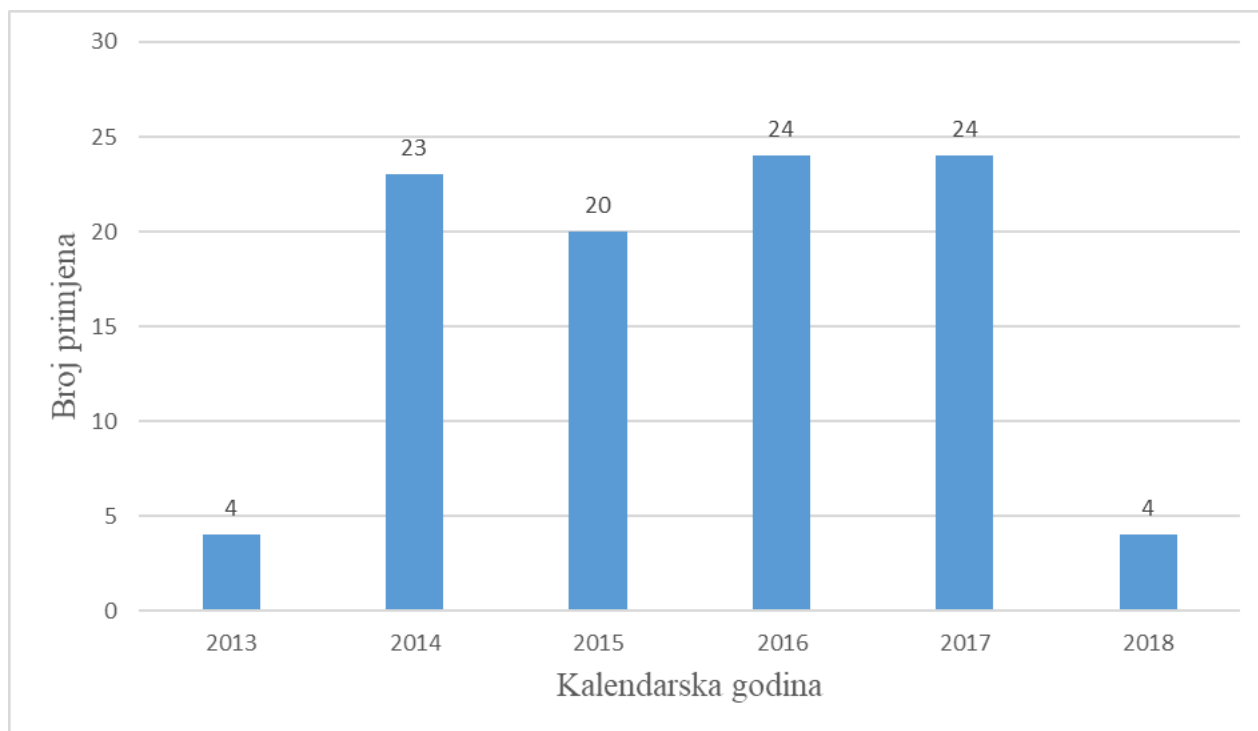
Vrste malignih bolesti zbog kojih su liječeni pacijenti koji su primali PPP prikazane su na slici 5. Šesnaest (39%) pacijenata liječeno je zbog akutne limfoblastične leukemije (ALL), 5 (12,2%) pacijenata zbog neuroblastoma, a po 3 (7,3%) pacijenta zbog Hodgkinovog limfoma i Wilmsovog tumora (nefroblastoma). Po dvoje pacijenata je imalo tumor mozga (meduloblastom i anaplastični ependimom), akutnu mijeloičnu leukemiju (AML), ne-Hodgkinov limfom, sarkom mekih tkiva (alveolarni rabdomosarkom i maligni perivaskularni epiteloidni tumor), osteosarkom i Wilmsov tumor (nefroblastom). Ostale dijagnoze bile su postavljene u po jednog pacijenta: Ewingov sarkom, histiocitoza Langerhansovih stanica, dezmoidna fibromatoza i hemofagocitna limfohistiocitoza.



Slika 5. Vrste malignih bolesti

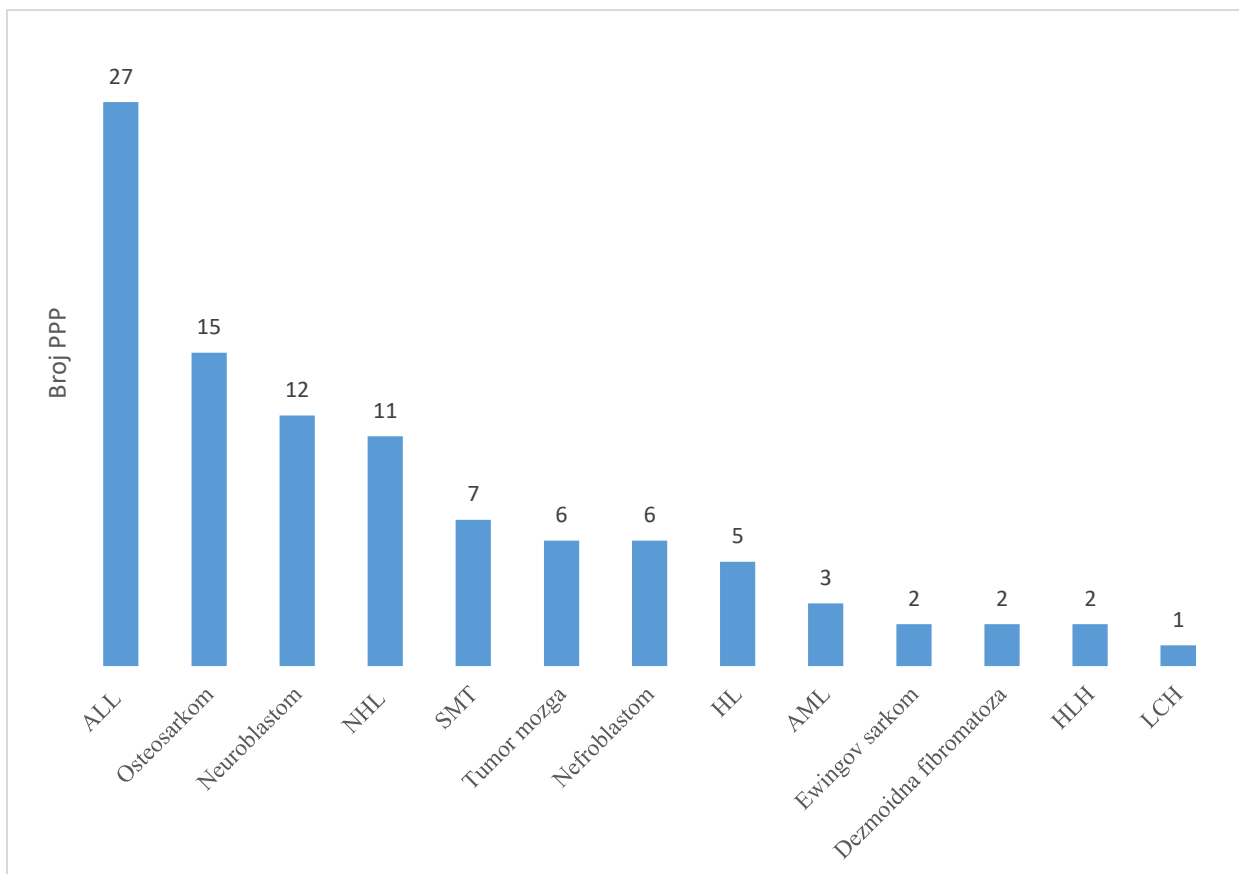
(ALL = akutna limfoblastična leukemija, HL = Hodgkinov limfom, AML = akutna mijeloična leukemija, NHL = Ne-Hodgkinov limfom, SMT = sarkom mekih tkiva, LCH = histiocitoza Langerhansovih stanica, HLH = hemofagocitna limfohistiocitoza)

U razdoblju od 1. lipnja 2013. do 1. lipnja 2018. godine bilo je ukupno 99 primjena parenteralne prehrane. Godišnje je na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka prosječno bilo 19,8 primjena PPP. Primjena PPP po kalendarskim godinama u ispitivanom razdoblju prikazana je na slici 6.



Slika 6. Broj primjena PPP prema kalendarskim godinama

Broj primjena PPP prema dijagnozi maligne bolesti prikazan je na slici 7. Dvadeset sedam (27,3%) primjena je bilo u pacijenata s ALL, 15 (15,2%) primjena u pacijenata s osteosarkomom, 12 (12,1%) primjena u pacijenata s neuroblastomom, 11 (11,1%) primjena u pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom, 7 (7,1%) primjena u pacijenata sa sarkomom mekih tkiva, po 6 (6,1%) primjena u pacijenata s tumorom mozga i nefroblastomom, 5 (5,1%) primjena u pacijenata s Hodgkinovim limfomom, po 2 (2%) primjene u pacijenata s Ewingovim sarkomom, dezmoidnom fibromatozom i hemofagocitnom limfohistiocitozom, te 1 (1%) primjena u pacijenta s histiocitozom Langerhansovih stanica.



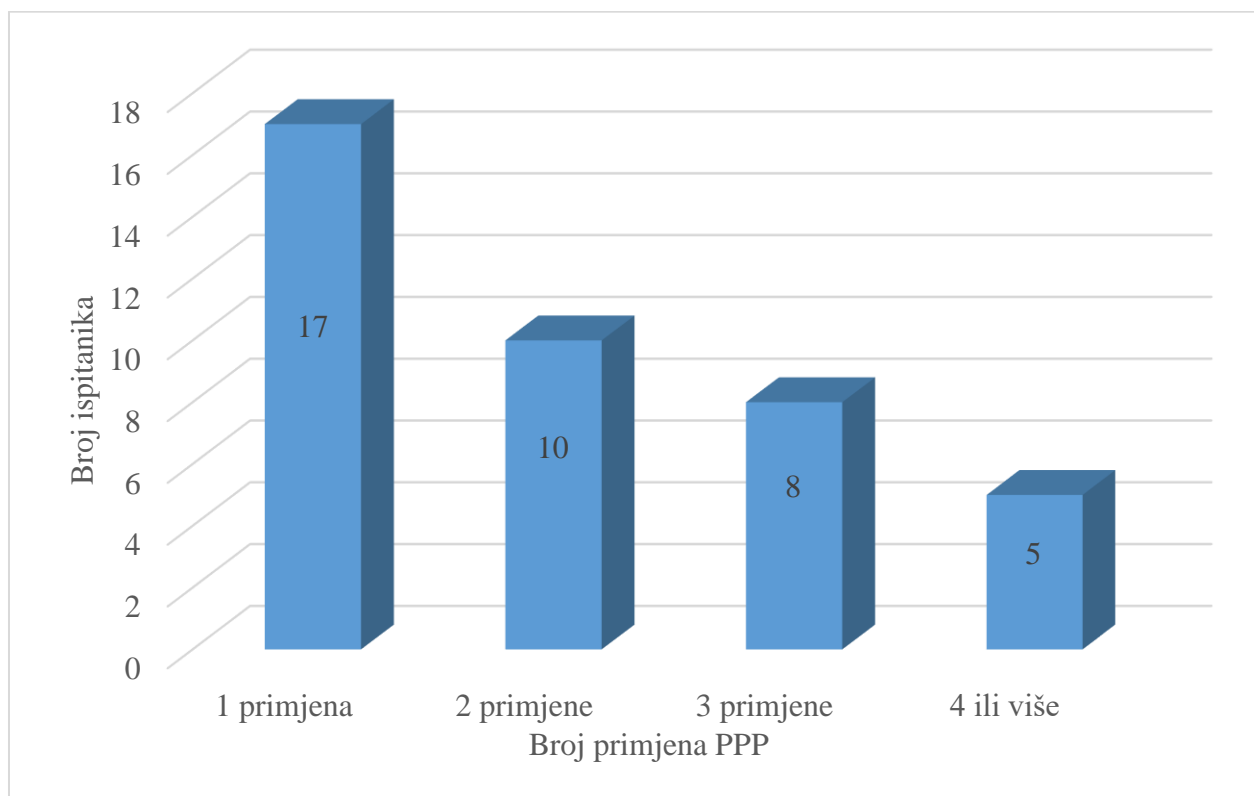
Slika 7. Broj primjena PPP u pojedinim malignim bolestima

(ALL = akutna limfoblastična leukemija, HL = Hodgkinov limfom, AML = akutna mijeloična leukemija, NHL = Ne-Hodgkinov limfom, SMT = sarkom mekih tkiva, LCH = histiocitoza Langerhansovih stanica, HLH = hemofagocitna limfohistiocitoza)

Najveća potreba za PPP zabilježena je u pacijenata s osteosarkomom (7,5 primjena po pacijentu), slijedi ne-Hodgkinov limfom (5,5 primjena po pacijentu), neuroblastom (4 primjene po pacijentu), sarkom mekih tkiva (3,5 primjene po pacijentu) i tumor mozga (3 primjene po pacijentu). Pacijenti s nefroblastomom, Ewingovim sarkomom, dezmoidnom fibromatozom i hemofagocitnom limfohistiocitozom su imali prosječno 2 primjene PPP, pacijenti s Hodgkinovim limfomom 1,7 primjena, a po jedna primjena po pacijentu je zabilježena kod akutne mijeloične leukemije i histiocitoze Langerhansovih stanica.

Pacijenti su prosječno primili PPP 2,4 puta. Sedamnaest (41,5%) ispitanika primio je PPP tijekom liječenja u jednom navratu. U 10 (24,4%) ispitanika je PPP primijenjena dva puta, u 8 (19,5%) ispitanika tri puta, a u 5 (12,2%) ispitanika 4 ili više puta.

Na slici 8 prikazan je broj primjena PPP u ispitivanoj skupini pacijenata.



Slika 8. Broj primjena PPP po ispitaniku

Srednja tjelesna masa ispitanika je kod postavljanja dijagnoze iznosila 32,8 kg, sa širokim rasponom od 6,7 do 98,8 kg.

Srednji BMI kod postavljanja dijagnoze iznosio je 17,3 (normalne vrijednosti 18,5 - 24,9 kg/m²) s rasponom od 13,4 do 27,2.

BMI se izračunava se prema sljedećoj formuli:

ITM (idealna tjelesna masa) = TM (tjelesna masa, u kilogramima) / visina² (u metrima na kvadrat)

Srednja tjelesna masa ispitanika kod uvođenja PPP je iznosila 35,7 kg (raspon 6,6 – 90,7 kg), a nakon primjene PPP 36,4 kg (raspon 6,8 – 94,4 kg).

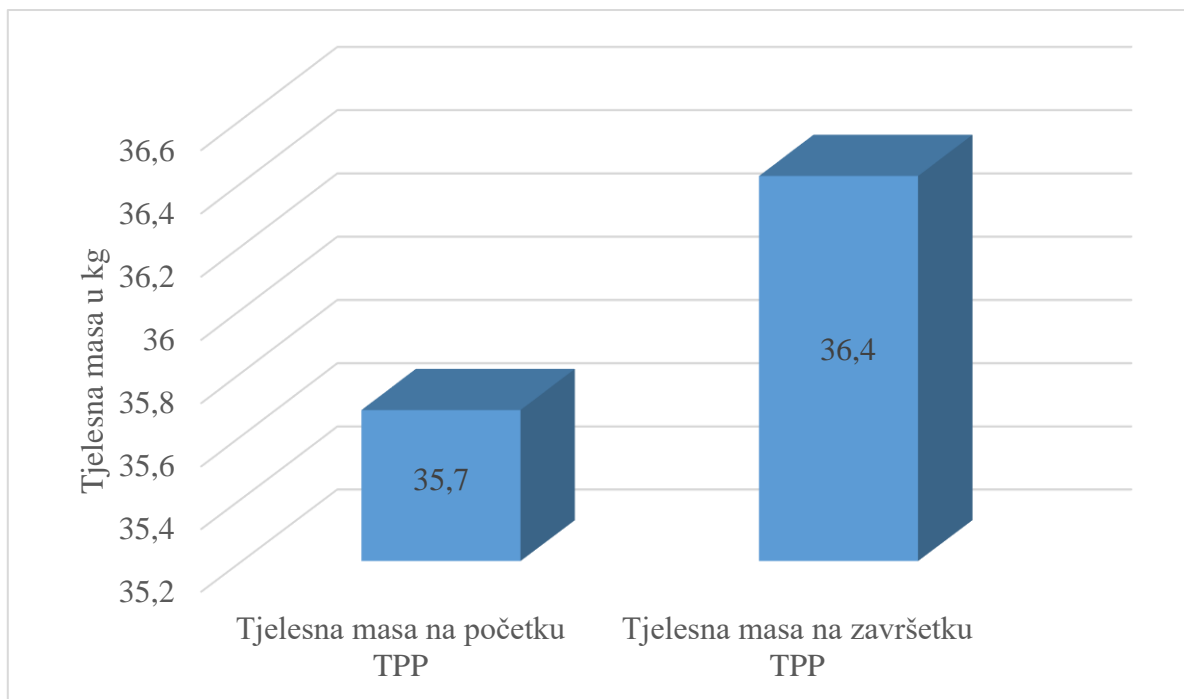
Osnovne antropometrijske varijable djece i adolescenata s malignim bolestima koji su tijekom liječenja primali PPP prikazane su na tablici 2.

Tablica 2. Osnovne antropometrijske varijable ispitanika (jedinice su izražene u kg)

Varijable	<i>M</i>	<i>C</i>	<i>SD</i>	<i>Raspon</i>
Tjelesna masa pri postavljanju dg.	32,8	22,8	21,7	6,7-98,8
BMI	17,3	16,3	3,2	13,4-27,2
Tjelesna masa na početku PPP	35,7	22,5	20,4	6,6-90,7
Tjelesna masa na završetku PPP	36,4	23,3	21,1	6,8-94,4
Prosječna promjena u tjelesnoj masi	0,7	0,5	1,5	-3-6

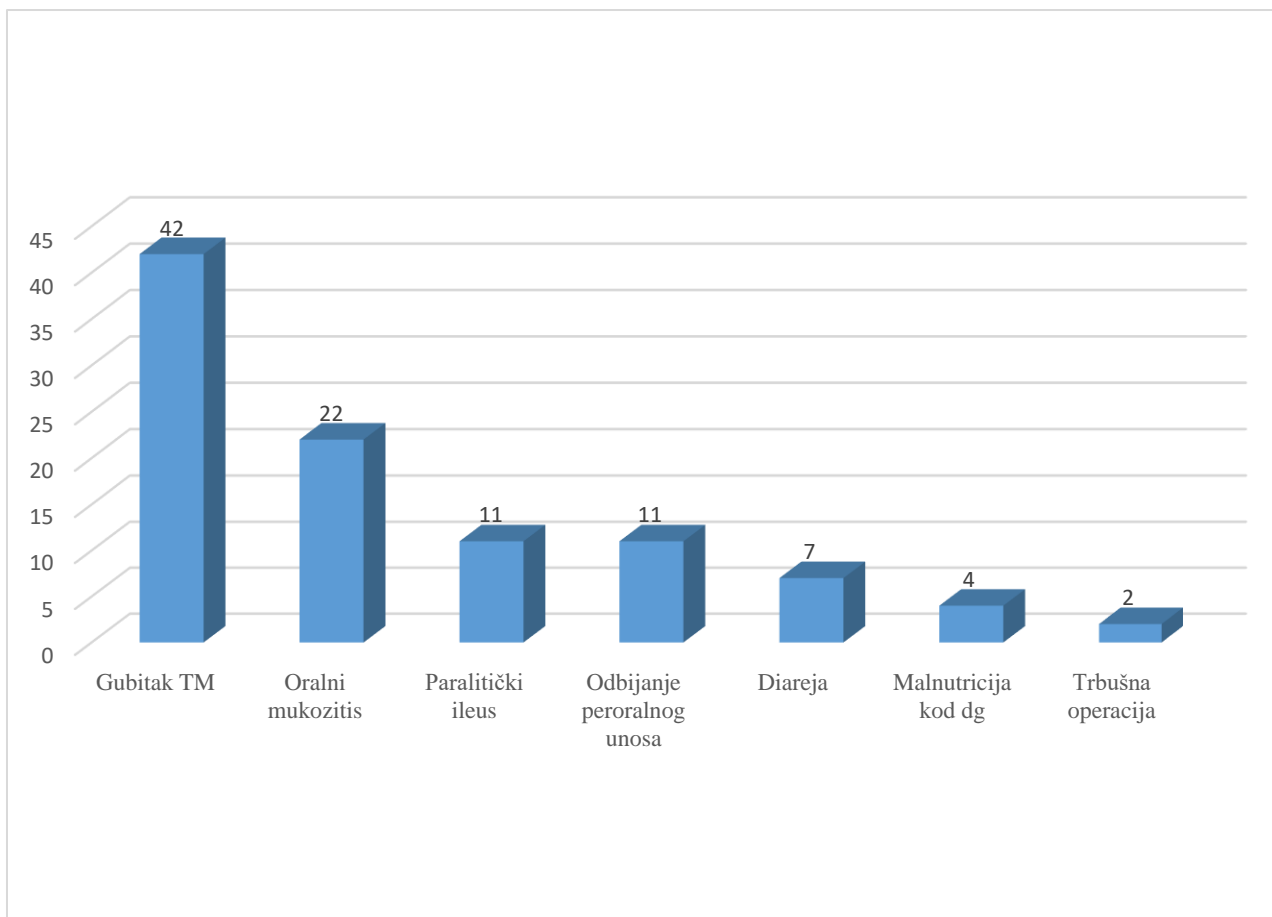
M – aritmetička sredina, C – medijan, SD – standardna devijacija, PPP – potpuna parenteralna prehrana

Prosječni prirast tjelesne mase je iznosio + 0,7 kg (raspon -3 do 6 kg). U 48 primjena PPP nije zabilježen prirast tjelesne mase, ali je u najvećeg broja ispitanika zaustavljen daljnji gubitak tjelesne mase. Kako bi ispitali postoji li statistički značajna razlika u tjelesnoj masi na početku i na završetku PPP proveden je t-test za zavisne uzorke. Postoji statistički značajan prirast tjelesne mase između dva mjerenja ($t_{(98)}=4,86$; $p<0,01$) (Slika 9).



Slika 9. Prosječne vrijednosti tjelesne mase na početku i na završetku PPP

Najčešća indikacija za primjenu PPP je bio gubitak tjelesne mase, zabilježen u 27 (65,8%) ispitanika odnosno u 42 (42,4%) primjene. Ostali razlozi za uvođenje PPP su prema učestalosti: oralni mukozitis (22/99), paralitički ileus (11/99), odbijanje peroralnog unosa (9/99: promjene u okusu i mirisu u 8 primjena, herpetična infekcija usne šupljine u 2 primjene i mučnina u jednoj primjeni), protrahirana diareja (7/99), malnutricija prisutna kod postavljanja dijagnoze (4/99) i trbušna operacija (2/99). Indikacije za primjenu PPP prikazane su na slici 10.



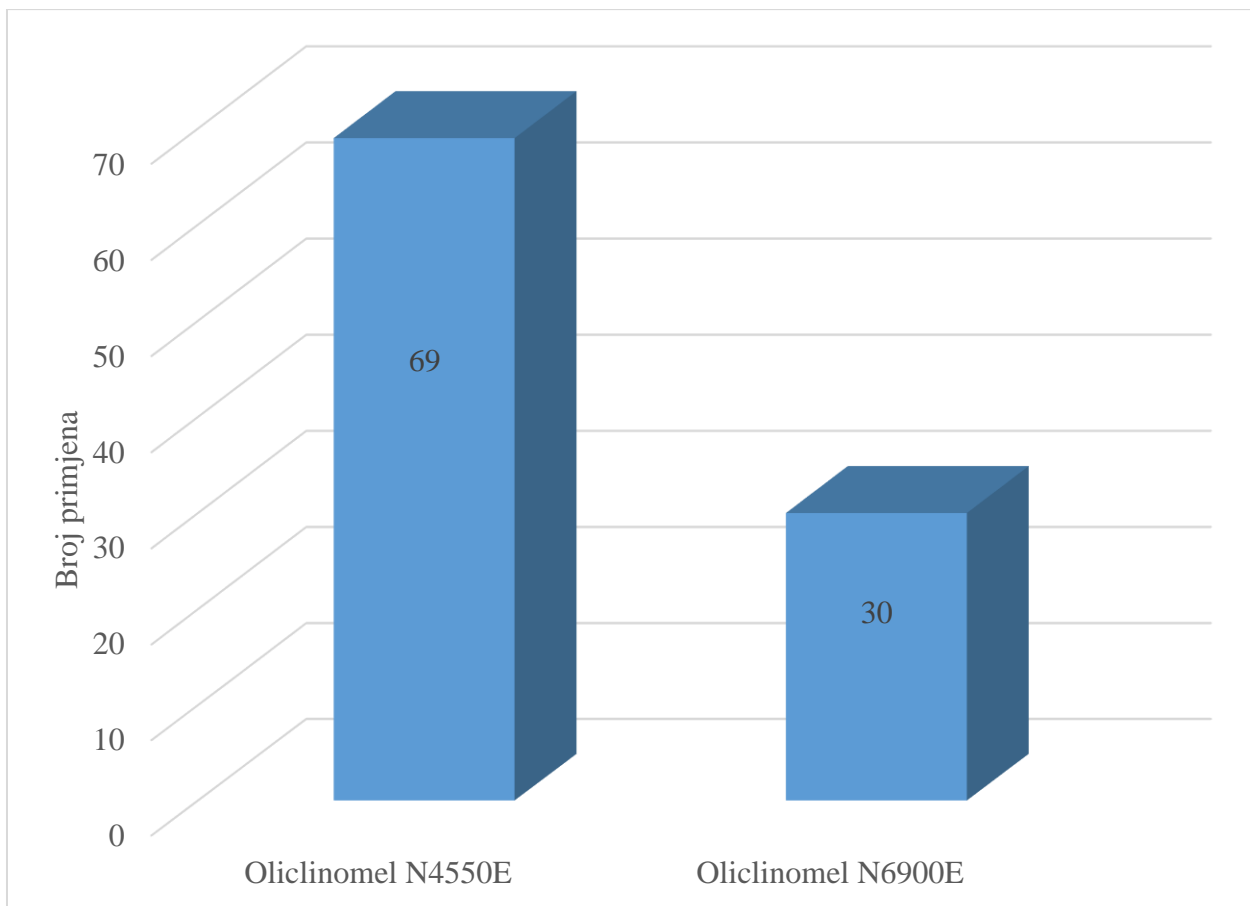
Slika 10. Indikacije za primjenu PPP

Prosječno trajanje primjene PPP iznosilo je $7,1 \pm 4,8$ dana, s rasponom od 1 do 24 dana. Medijan trajanja PPP je 5 dana.

U ovom ispitivanju korištena su dva preparata PPP: Oliclinomel N4-550E i Oliclinomel N6-900E. Oliclinomel N4-550E je bio korišten u 69 (69,7%) primjena, a Oliclinomel N6900E u 30 (30,3%) primjena (Slika 11).

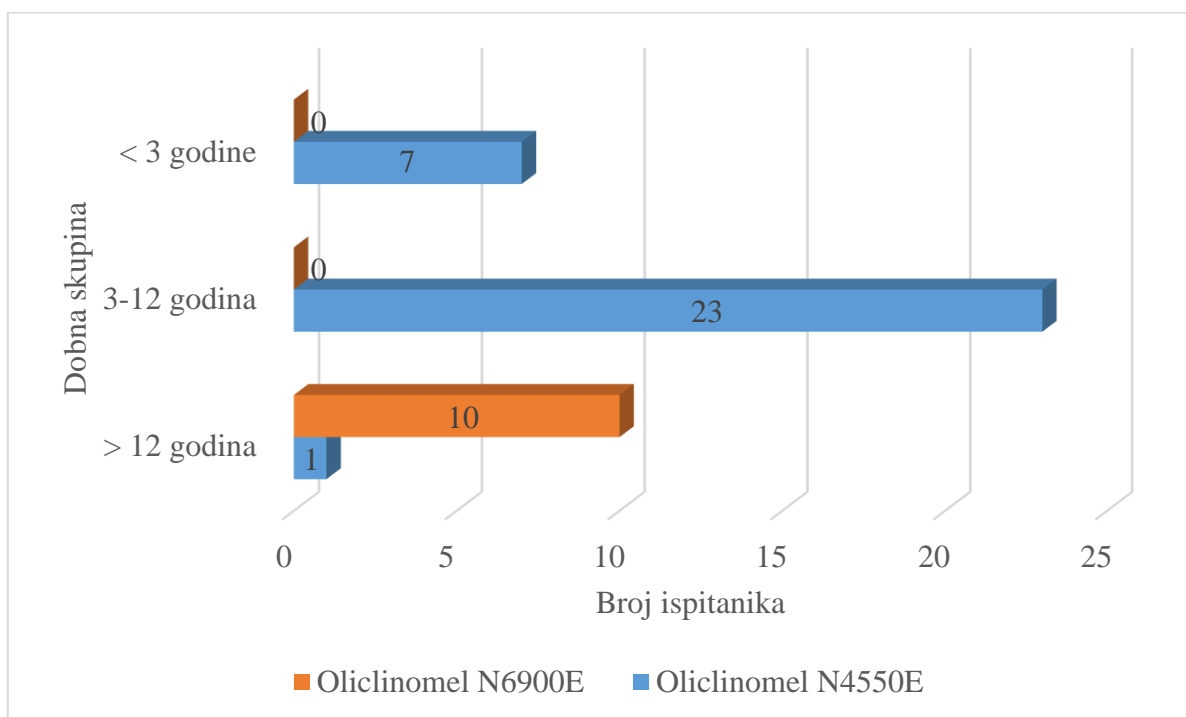
Oliclinomel N4-550E je gotova tvornička emulzija koja dolazi na tržište u vrećicama od 1000 ml i 2000 ml. Jedna vrećica s 1000 ml emulzije sastoji se od tri odjeljka: 200 ml s 10% emulzijom lipida, 400 ml s 5,5% otopinom aminokiselina i 400 ml s 20% otopinom glukoze. Jedna vrećica s 2000 ml emulzije sastoji se od tri odjeljka: 400 ml s 10% emulzijom lipida, 800 ml s 5,5% otopinom aminokiselina i 800 ml s 20% otopinom glukoze.

Oliclinomel N6-900E je gotova tvornička emulzija koja dolazi na tržište u vrećicama od 2000 ml. Jedna vrećica s 2000 ml emulzije sastoji se od tri odjeljka: 800 ml 8,5% otopine aminokiselina, 800 ml 30% otopine glukoze i 400 ml 20% emulzije lipida.



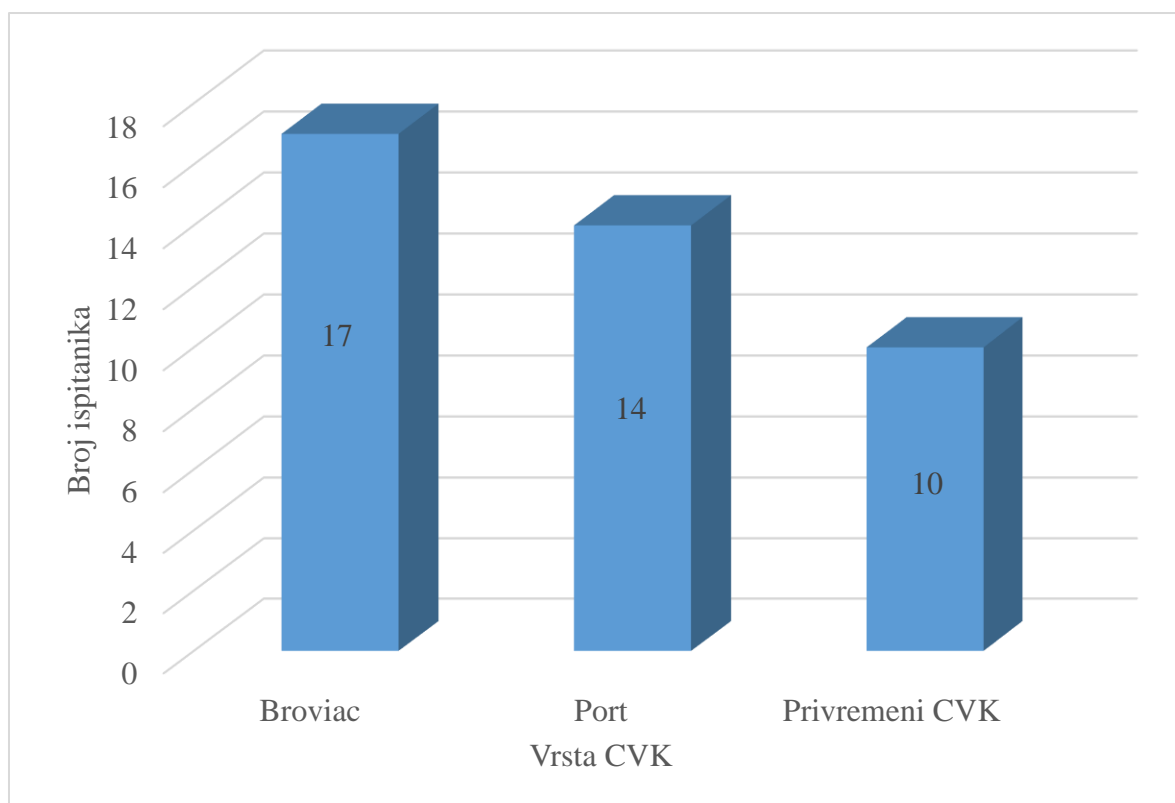
Slika 11. Vrste pripravaka PPP

Sva djeca mlađa od 12 godina (dobne skupine 0-3 i 3-12 godina) su primala Oliclinomel N4550E. U djece starije od 12 godina Oliclinomel N6-900E je primijenjen 10 puta, a jedanput Oliclinomel N4-550E. Vrste pripravaka PPP prema dobnim skupinama prikazana su na slici 12.



Slika 12. Vrste preparata PPP prema dobnim skupinama

U svih ispitanika PPP je primijenjena putem centralne vene. Trajni CVK je bio implantiran u 31 (75,6%) pacijenata: 17 (41,5%) pacijenata je imalo implantiran CVK Broviac, a 14 (34,1%) Port-a-cath kateter. U desetero (24,4%) ispitanika PPP je primijenjena u privremeni CVK. Slika 13 prikazuje vrste CVK za primjenu PPP.



Slika 13. Vrste centralnih venskih katetera za primjenu PPP

(CVK = centralni venski kateter)

Tijekom primjene PPP u svih ispitanika su se redovito laboratorijski pratili slijedeći serumski parametri: ureja, kreatinin, AST, ALT, GGT, Na, K i Cl. Intervali između uzorkovanja su bili individualizirani, a ovisili su o duljini PPP i dobivenim rezultatima. U tablicama koje slijede prikazane su prosječne laboratorijske vrijednosti navedenih parametara za 2 mjerenja. Kod dijela ispitanika ne postoje vrijednosti za završno mjerenje jer tijekom primjene PPP nije zamijećen laboratorijski poremećaj.

Na tablici 3 prikazani su deskriptivni podatci za vrijednosti ureje na početku i na završetku primjene PPP. Prosječne vrijednosti ureje na početku primjene PPP su $5,6 \pm 3,2$ mmol/l, a na završetku $6,1 \pm 3,9$ mmol/l. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima ureje između dva mjerenja.

Tablica 3. Vrijednosti ureje na početku i na završetku primjene PPP (jedinice su izražene u mmol/L)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	5,6	6,1
SD	3,2	3,9
C	5,3	6,2
Raspon	0,8-22	1,3-23,2
N	58	34

Na tablici 4 prikazani su deskriptivni podatci za vrijednosti serumskog kreatinina na početku i na završetku primjene PPP. Prosječne vrijednosti kreatinina na početku primjene PPP iznosile su $40,4 \pm 21,6 \mu\text{mol/l}$, a na završetku $48,2 \pm 75,7 \mu\text{mol/l}$. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima kreatinina između dva mjerenja.

Tablica 4. Vrijednosti kreatinina na početku i na završetku primjene PPP (jedinice su izražene u $\mu\text{mol/L}$)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	40,4	48,2
SD	21,6	75,7
C	37	36,5
Raspon	15-184	5,7-507
N	69	40

Tablica 5 prikazuje deskriptivne podatke za vrijednosti AST-a na početku i na završetku primjene PPP. Prosječne vrijednosti AST-a na početku primjene PPP iznosile su $42,9 \pm 36,2$ U/l, a na završetku $53,7 \pm 38,8$ U/l. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima AST-a između dva mjerenja. U 2 primjene je zbog značajnog ($> 5x$) porasta vrijednosti AST-a prekinuta parenteralna prehrana.

Tablica 5. Vrijednost AST-a na početku i na završetku primjene PPP (jedinice su izražene u U/l)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	42,9	53,7
SD	36,2	38,8
C	33	42,5
Raspon	10-226	14-205
N	62	28

(AST = aspartat-aminotransferaza)

Prosječne vrijednosti ALT-a na početku primjene PPP iznosile su $68,5 \pm 87,6$ U/l, a na završetku $71,7 \pm 63,2$ U/l. Tablica 6 prikazuje deskriptivne podatke za vrijednosti ALT-a na početku i na završetku primjene PPP. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima ALT-a između početnog i završnog mjerenja. U 2 primjene je zbog značajnog ($> 5x$) porasta vrijednosti ALT-a prekinuta parenteralna prehrana.

Tablica 6. Vrijednosti ALT-a na početku i na završetku primjene TPP (jedinice su izražene u U/l)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	68,5	71,7
SD	87,6	63,2
C	35	46
Raspon	8-560	10-255
N	73	32

(ALT = alanin-aminotransferaza)

Na Tablici 7 prikazani su deskriptivni podatci za vrijednosti GGT-a na početku i na završetku primjene PPP. Prosječne vrijednosti GGT-a na početku primjene PPP iznosile su $61,2 \pm 64,2$ U/l, a na završetku $156,9 \pm 287,3$ U/l. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima GGT-a između dva mjerenja, ali je u 2 primjene PPP primijećen značajan ($> 10x$) porast vrijednosti.

Tablica 7. Vrijednosti GGT-a na početku i na završetku primjene PPP (jedinice su izražene u U/l)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	61,2	156,9
SD	64,2	287,3
C	39	61,5
Raspon	14-344	15-1549
N	70	30

(GGT = gama-glutamilttransferaza)

Prosječne vrijednosti natrija u serumu na početku primjene PPP iznosile su $130,8 \pm 6,5$ mmol/l, a na završetku $131,3 \pm 1,5$ mmol/l. Tablica 8 prikazuje deskriptivne podatke za vrijednosti serumskog natrija na početku i na završetku primjene PPP. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima natrija između početnog i završnog mjerenja.

Tablica 8. Vrijednosti Na na početku i na završetku primjene PPP (jedinice su izražene u mmol/l)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	130,8	131,3
SD	6,5	1,5
C	132	131
Raspon	124-146	130-133
N	55	33

(Na = natrij)

Na Tablici 9 prikazani su deskriptivni podatci za vrijednosti kalija u serumu na početku i na završetku primjene PPP. Prosječne vrijednosti serumskog kalija na početku primjene PPP iznosile su $3,8 \pm 0,6$ mmol/l, a na završetku $4,1 \pm 0,6$ mmol/l. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima kalija između dva mjerenja.

Tablica 9. Vrijednosti K na početku i na završetku primjene PPP (jedinice su izražene u mmol/l)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	3,8	4,1
SD	0,6	0,6
C	3,9	4,1
Raspon	2,2-5,3	3,2-6,0
N	56	30

(K = kalij)

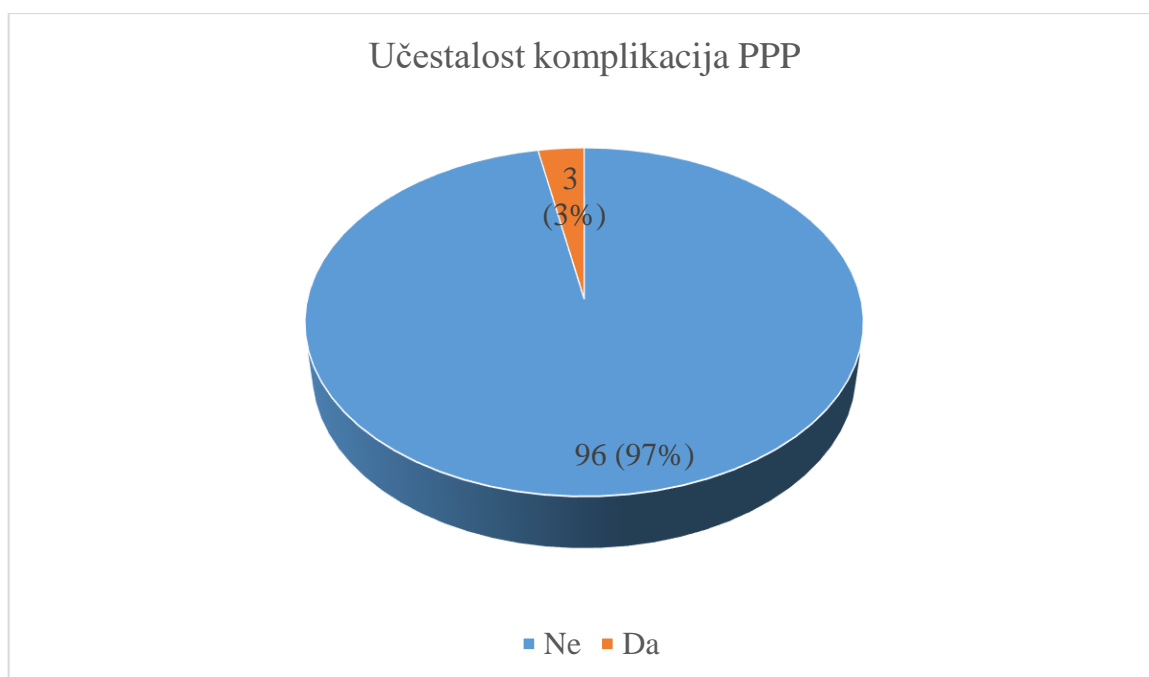
Prosječne vrijednosti klorida u serumu na početku primjene PPP iznosile su $103,8 \pm 6,7$ mmol/l, a na završetku $106,4 \pm 9,6$ mmol/l. Tablica 10 prikazuje deskriptivne podatke za vrijednosti klorida u serumu na početku i na završetku primjene PPP. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima klorida između početnog i završnog mjerenja.

Tablica 10. Vrijednosti Cl na početku i na završetku primjene TPP (jedinice su izražene u mmol/l)

	Vrijednost na početku PPP	Vrijednost na završetku PPP
M	103,8	106,4
SD	6,7	9,6
C	103	104
Raspon	92-122	92-134
N	53	27

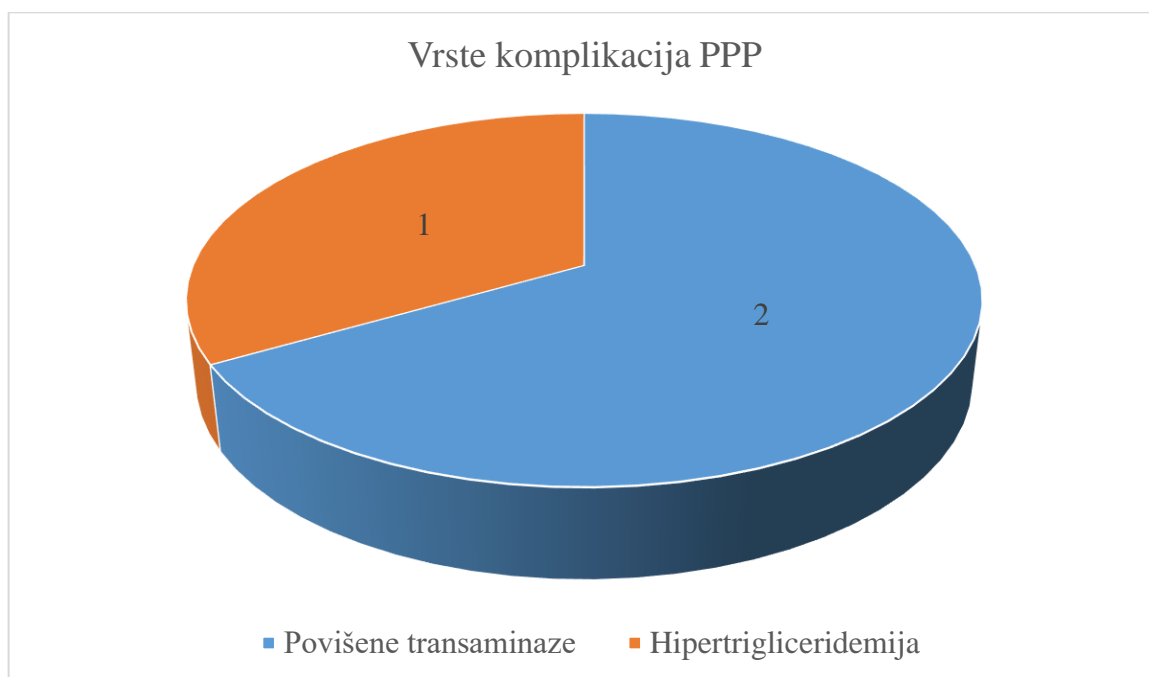
(Cl= kloridi)

Komplikacije su zabilježene u 3 (3%) primjene PPP, a u 96 (97%) primjena nije bilo komplikacija (Slika 14).



Slika 14. Učestalost komplikacija PPP

U dvije primjene je bio značajan porast transaminaza (AST i AST), a u jednoj primjeni hipertrigliceridemija (trigliceridi 18,8 mmol/l) i hiperamonijemija (amonijak 94,3 μ mol/l) (Slika 15). U svim navedenim slučajevima je prekinuta parenteralna prehrana, s normalizacijom vrijednosti unutar tjedan dana.



Slika 15. Vrste komplikacija PPP

Četiri pacijenta su tijekom primjene PPP imala sepsu: u 2 pacijenta je iz hemokulture periferne krvi izoliran zlatni stafilocok (*Staphylococcus aureus*), u jednog pacijenta *Escherichia coli* ESBL, a u jednog pacijenta je iz Broviac katetera izoliran meticilin rezistentni zlatni stafilocok. Sepsa je bila povezana s teškom mijelosupresijom, a ne s primjenom PPP.

5. RASPRAVA

Pothranjenost ili malnutricija se definira kao negativna nutritivna bilanca te deficit energije, proteina i drugih nutrijenata koji uzrokuje mjerljive negativne učinke na organsko tkivo (oblik, veličinu, sastav tijela), funkcionalnost i klinički ishod. Malnutricija je čest nalaz u pedijatrijskih onkoloških bolesnika, a njena pojavnost ovisi o dijagnozi i stadiju maligne bolesti te vrsti terapije. Dokazano je da je proteinsko-energetska malnutricija udružena sa slabijim podnošenjem citotoksične terapije, oštećenjem imunološke funkcije s češćim i težim nuspojavama kemoterapije, mijelosupresijom, odgađanjima kemoterapijskih ciklusa, duljom hospitalizacijom, većim troškovima i lošijim ishodom liječenja. Postoji opće slaganje da je zbog jedinstvenih zahtjeva dječjeg organizma za energijom potrebnom za rast i razvoj, nutritivna procjena neophodna na početku, tijekom i nakon liječenja. Terapijske intervencije su brojne i uključuju nutricionističko savjetovanje, dodavanje nutritivnih suplemenata (makronutrijenti i mikronutrijenti), enteralnu prehranu i parenteralnu prehranu. Primjena parenteralne prehrane ograničena je na pacijente koji nisu u mogućnosti ili odbijaju peroralno unositi hranu, zatim na one čiji je probavni sustav nefunkcionalan, ne postoji (kirurške resekcije crijeva) ili je morfološki teško oštećen (teški kronični proljevi). Najčešće se koriste gotovi standardizirani pripravci koji mogu zadovoljiti nutritivne potrebe pacijenata jer sadrže sve hranjive tvari potrebne organizmu, a to su: makronutrijenti (glukoza, aminokiseline, lipidi), mikronutrijenti (elektroliti, minerali u tragovima, vitamini) i voda. Budući da su otopine za parenteralnu prehranu koncentrirane i mogu izazvati trombozu perifernih vena, obično je potrebno uvođenje centralnog venskog katetera. Cilj ovog rada bio je prikazati vlastita iskustva u parenteralnoj prehrani djece s malignim bolestima.

Na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka u razdoblju od 1. lipnja 2013. godine do 1. lipnja 2018. godine PPP je provedena u 41 onkološkog pacijenta, 23 (56,1%) dječaka i 18 (43,9%) djevojčica. Prosječna dob oboljele djece iznosila je 8,4 godine (SD=5,6), s rasponom od 0,4 do 22,6 godina. Prosječna dob dječaka je bila 8,8 godina, a prosječna dob djevojčica 7,9 godina. Najviše ispitanika (56,1%) je bilo u dobnoj skupini od 3 do 12 godina, slijedi dobna skupina starija od 12 godina (26,8%), a najmanje je bilo ispitanika u dobnoj skupini od 0 do 3 godine (17,1%).

U promatranom razdoblju bilo je ukupno 99 primjena parenteralnih pripravaka, odnosno prosječno 2,4 primjene po pacijentu.

Najveće potrebe za PPP su imali pacijenti s osteosarkomom (7,5 primjena po pacijentu), a zatim slijede pacijenti s ne-Hodgkinovim limfomom (5,5 primjena po pacijentu), neuroblastomom (4 primjene po pacijentu), sarkomom mekih tkiva (3,5 primjene po pacijentu) i tumorom mozga (3 primjene po pacijentu). Veću učestalost primjene PPP u dva pacijenata s osteosarkomom i uznapredovalom bolesti možemo objasniti agresivnom kemoterapijom s citostaticima (visoke doze metotreksata) koji imaju izrazitu toksičnost na sluznicu gastrointestinalnog trakta (oralni mukozitis, nemogućnost oralnog unosa, protrahirani proljevi s posljedičnim gubitkom tjelesne mase).

Korištena su dva gotova pripravka: Oliclinomel N4-550E i Oliclinomel N6-900E, sa zasebnim odjeljcima emulzije lipida, koncentrirane glukoze i otopine aminokiselina. Doziranje parenteralnih pripravaka je ovisilo o dobi pacijenta, tjelesnoj masi, kliničkom stanju i potrošnji energije. U pacijenata do 12 godina je korišten Oliclinomel N4-550E, a u starijih pacijenata Oliclinomel N6-900E.

U svih pacijenata je PPP primijenjena putem centralne vene, najčešće (u 75,6% pacijenata) putem trajnih centralnih venskih katetera (Broviac i Port-a-cath). Ugradnja centralnih venskih katetera je standardna komponenta potporne terapije u pedijatrijskoj onkologiji. Centralni venski kateteri omogućuju optimalan krvožilni pristup, posebice u malog i nesuradljivog djeteta, uključujući primjenu kemoterapije, transfuzijskih pripravaka, potpune parenteralne prehrane, antimikrobnih i drugih lijekova. Koncentrirane emulzije pripravaka parenteralne prehrane i rizik tromboze perifernih vena opravdavaju primjenu putem centralne vene.

Najčešće indikacije za primjenu PPP su značajan gubitak tjelesne mase (42,4% svih primjena), oralni mukozitis (22,2%), paralitički ileus (11,1%), nemogućnost ili odbijanje peroralnog unosa (9,1%), protrahirani proljev (7,1%), malnutricija prisutna kod postavljanja dijagnoze (4%) i trbušna operacija (2% svih primjena). Općeprihvaćeni kriterij za nutritivnu intervenciju u pedijatrijskih onkoloških pacijenata je gubitak tjelesne mase tijekom liječenja veći od 5% u odnosu na tjelesnu masu prije bolesti ili gubitak tjelesne mase veći od 5% u posljednjih mjesec dana. Navedene indikacije u ovom istraživanju su u skladu sa smjernicama za nutritivnu intervenciju kod onkoloških pacijenata.

Prosjek duljine primjene pojedine PPP je 7,1 dan (SD=4,81), raspona 1 do 24 dana. Indikacije za primjenu PPP u našem istraživanju opravdavaju duljinu primjene parenteralne prehrane, obzirom da se pretežno radi o kliničkim stanjima koja zahtijevaju dulju nutritivnu intervenciju.

Srednji BMI kod postavljanja dijagnoze u naših ispitanika iznosio je 17,3. Nešto niže vrijednosti indeksa tjelesne mase (normalne vrijednosti 18,5 – 24,9 kg/m²) upućuju da je pothranjenost prisutna kod jednog dijela pedijatrijskih onkoloških pacijenata zbog kompleksnih učinaka uznapredovale maligne bolesti na metabolizam i apsorpciju nutritivnih sastojaka, uz povećane nutritivne potrebe dječjeg organizma za rast i razvoj. Također ukazuju na potrebu određivanja nutritivnog statusa kod samog postavljanja dijagnoze.

Srednja tjelesna masa ispitanika kod započinjanja PPP je iznosila 35,7 kg (raspon 6,6 – 90,7 kg), a nakon primjene PPP 36,4 kg (raspon 6,8 – 94,4 kg). Prosječni prirast tjelesne mase je iznosio + 0,7 kg. Ovaj statistički značajan prirast ukazuje na učinkovitost PPP, posebice vodeći računa da je u najvećeg dijela pacijenata zaustavljen daljnji gubitak tjelesne mase, a time i negativni učinci na liječenje, duljinu hospitalizacije i kvalitetu života.

Kod pacijenata na PPP važno je redovito laboratorijsko praćenje serumskih parametara: glukoze u krvi, testova bubrežne funkcije (ureja, kreatinin), testova jetrene funkcije (albumin, bilirubin, AST, ALT, GGT, alkalna fosfataza), elektrolita (Na, K, Cl), kolesterola i triglicerida. Primjena PPP nije značajno utjecala na vrijednosti ureje, kreatinina, AST-a, ALT-a, GGT-a i elektrolita seruma.

Komplikacije su zabilježene u samo 3 primjene PPP (3%). U dvije primjene je bio značajan porast transaminaza, a u jednoj primjeni hipertrigliceridemija. Nakon ukidanja PPP sve vrijednosti su se normalizirale unutar tjedan dana. Ovi rezultati upućuju da je primjena parenteralne prehrane sigurna, s vrlo rijetkim i blagim komplikacijama.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg ispitivanja, možemo zaključiti slijedeće:

- Nutritivna potpora je važna komponenta potporne terapije u pedijatrijskih onkoloških pacijenata
- Procjena nutritivnog statusa je potrebna kod postavljanja dijagnoze maligne bolesti i tijekom antitumorskog liječenja, s ciljem pravovremene nutritivne intervencije
- Nutritivna intervencija uključuje dodavanje nutritivnih suplemenata, enteralnu prehranu i parenteralnu prehranu.
- Najčešće indikacije za PPP su gubitak tjelesna mase, za primjenu PPP su značajan gubitak tjelesne mase, oralni mukozitis, paralitički ileus, nemogućnost ili odbijanje peroralnog unosa i protrahirani proljev.
- PPP se najčešće primjenjuje u pacijenata s uznapredovalom malignom bolesti i agresivnom citostatskom terapijom
- Centralni venski kateteri omogućuju optimalnu primjenu PPP obzirom na višu koncentraciju parenteralnih pripravaka i rizik tromboze periferne vene
- Tijekom primjene PPP potrebno je redovito laboratorijsko i kliničko praćenje
- PPP je učinkovita metoda nutritivne potpore obzirom da je u naših ispitanika zabilježen statistički značajan prirast tjelesne mase
- Komplikacije PPP su vrlo rijetke i blage.
- U pripremi i postavljanju indikacija za PPP sudjeluje multidisciplinarni tim koji se sastoji od liječnika, dijetetičara, farmaceuta i medicinske sestre.

7. SAŽETAK

Prehrana je važna komponenta potporne terapije u djece s malignim bolestima. Proteinsko energetska malnutricija udružena je sa slabijim podnošenjem antitumorske terapije, smanjenom imunološkom otpornošću, mijelosupresijom, duljom hospitalizacijom i lošijim ishodom liječenja. Parenteralna prehrana je indicirana u stanjima u kojima oralna i enteralna potpora ne zadovoljava nutritivne potrebe organizma. Cilj rada je prikazati institucionalna iskustva u primjeni parenteralne prehrane u djece i adolescenata s malignim bolestima koji su u razdoblju od 1. lipnja 2013. do 1. lipnja 2018. godine liječeni na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Potpuna parenteralna prehrana (PPP) je provedena u 41 pacijenta (23 dječaka i 18 djevojčica), s ukupno 99 primjena (2,4 primjene po pacijentu). Prosječna dob ispitanika je iznosila $8,4 \pm 5,6$ godina. Najčešće indikacije za primjenu PPP su bile gubitak tjelesne mase, oralni mukozitis, paralitički ileus i nemogućnost peroralnog unosa. U svih ispitanika PPP je primijenjena putem centralnog venskog katetera. Prosječno trajanje PPP iznosilo je $7,1 \pm 4,8$ dana. U ispitanika je zabilježen statistički značajan porast tjelesne mase. Komplikacije su zamijećene u 3% primjena (porast transaminaza i hipertrigliceridemija).

PPP je učinkovita metoda nutritivne potpore pedijatrijskih onkoloških bolesnika. Komplikacije su vrlo rijetke i blage.

Ključne riječi: nutritivna potpora, potpuna parenteralna prehrana, djeca, maligne bolesti

8. SUMMARY

Nutrition is an important component of supportive therapy in children with cancer. Protein-energy malnutrition is associated with lower tolerance to antineoplastic treatment, decreased immune resistance, myelosuppression, prolonged hospitalization, and poorer treatment outcome. Parenteral nutrition is indicated in conditions in which oral and enteral support does not meet the nutritional needs of the body. The aim of this study is to present institutional experiences in the parenteral nutrition in children and adolescents with malignant diseases who were treated at the Division of Hematology, Oncology and Clinical Genetics, Department of Pediatrics, Clinical Hospital Center Rijeka, in the period from June 1st 2013 to June 1st 2018.

Total parenteral nutrition (TPN) was performed in 41 patients (23 boys and 18 girls), with a total of 99 applications (2.4 applications per patient). The mean age of the subjects was 8.4 ± 5.6 years. The most common indications for TPN were weight loss, oral mucositis, paralytic ileus, and inability to oral intake. In all subjects, central venous catheters were used to administer TPN. The average duration of TPN was 7.1 ± 4.8 days. A statistically significant increase in body weight was recorded in the study. Complications were present in 3% of applications (elevated transaminase levels and hypertriglyceridemia).

TPN is an effective method of nutritional support for pediatric oncology patients. Complications are very rare and mild.

Key words: nutritional support, total parenteral nutrition, children, malignant diseases

9. LITERATURA

1. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Dostupno na:
https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/sect_29_childhood_cancer_iccc.pdf#search=table+29.2 Pristupljeno 15.05.2019.
2. World Health Organization. Cancer in children. Dostupno na:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
Pristupljeno 05.05.2019.
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 719-731.
5. Roganović J. Bolest nije kazna. Dostupno na: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/65/djeca.htm>
Pristupljeno 05.05.2019.
6. Bauer J, Heribert J, Frühwald M., Important aspects of nutrition in children with cancer. *Adv Nutr*. 2011; 2(2): 67–77.
7. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija, Medicinska naklada, Zagreb* 2013.
8. Risk Factors and Causes of Childhood Cancer American Cancer Society. Dostupno na:
<https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/risk-factors-and-causes.html>
Pristupljeno 08.05.2019.
9. Chemotherapy in Childhood. Great Ormond Street Hospital. Dostupno na:
<https://www.gosh.nhs.uk/medical-information-0/procedures-and-treatments/chemotherapy-childhood> Pristupljeno 09.05.2019.
10. Arends J. Struggling with nutrition in patients with advanced cancer: nutrition and nourishment - focusing on metabolism and supportive care. *Ann Oncol*. 2018; 29(2): 27–34.
11. Winter A, MacAdams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2012; 31(5): 765–773.

12. Dobrila-Dintinjana R. Potporno liječenje oboljelih od karcinoma. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/29485/Potporno-lijecenje-obiljelih-od-karcinoma.html> Pristupljeno 17.05.2019.
13. Europski standardi skrbi za djecu s malignom bolešću. Dostupno na: <https://www.siope.eu/wp-content/uploads/2013/06/Croatian.pdf> Pristupljeno 18.05.2019.
14. Smith DE, Stevens MC, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr.* 1991; 150: 318–322.
15. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction *Clin Nutr.* 2007; 26: 667–676.
16. Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, et al. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol* 2009; 69(6): 479–491.
17. Hopkinson JB. Psychosocial impact of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5(2): 89–94.
18. Vranešić Brender D, Krstev S. Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/37974> Pristupljeno 14.05.2019.
19. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. History of modern nutrition science - implications for current research, dietary guidelines, and food policy *BMJ* 2018: 361. Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2392> Pristupljeno 14.05.2019.
20. Levy MH, Rosen SM, Ottery FD, Hermann J. Supportive care in oncology. *Curr Probl Cancer.* 1992;16(6):329-418.
21. Hancock B. Nutrition in the Pediatric Oncology. Patient Cape Town Metropole. Pediatric Interest Group, Cross Children's Hospital. Dostupno na: <http://www.adsa.org.za/portals/14/documents/clinical20guideline20oncology.pdf> Pristupljeno 19.05.2019.
22. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(2): 90–99.
23. Pavić T. i sur. Farmakonutricija danas. <https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/1-2-2018/LV-140-50.pdf>
24. Senečić-Čala I. i sur. Nutritivna potpora kronično bolesnom djetetu. *Paediatr Croat.* 2014; 58(Supl 1): 186-191.

25. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr. 2009;28(4):445-54.
26. Ward EJ, Henry LM, Friend AJ, Wilkins S, Phillips RS. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003298.pub3/full> Pristupljeno 20.05.2019.
27. Mandić ML. Dijetoterapija. Dostupno na: https://vub.hr/images/uploads/2628/mandic_ml_dijetoterapija_2014.pdf Pristupljeno 10.06.2019.
28. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Complications and Monitoring – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795374/> Pristupljeno 21.05.2019.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Rijeci 09. listopada 1986. godine. Osnovnu školu sam završio su Crikvenici. Godine 2001. upisao sam Srednju medicinsku školu u Rijeci - smjer zdravstveno laboratorijski tehničar. Maturirao sam 2005. godine s odličnim uspjehom. Školovanje sam nastavio iste godine na Medicinskom fakultetu u Rijeci - Stručnom studiju medicinsko laboratorijske dijagnostike. Studij sam završio 9. prosinca 2008. godine obranom diplomskog rada „Dokazivanje citomegalovirusa u ovariju miša imunohistološkim bojanjem Croma 101“, čime sam stekao naziv stručni prvostupnik (baccalaureus) medicinsko-laboratorijske dijagnostike.

Nakon završenog studija radio sam na određeno vrijeme u Srednjoj medicinskoj školi u Rijeci na radnom mjestu nastavnika strukovnog dijela medicinske biokemije, medicinske mikrobiologije te vodio predavanja i vježbe iz uvoda u laboratorijski rad. Od 25. svibnja 2009. do 25. svibnja 2010. godine obavljao sam pripravnički staž u Kliničkom bolničkom centru Rijeka - lokalitet Sušak. U prosincu 2010. godine uspješno sam položio stručni ispit iz područja medicinsko-laboratorijske dijagnostike.

U svibnju 2011. godine završio sam I seminar Bioterapije po metodi Zdenka Domančića u Opatiji, te iste godine nastavio edukaciju II stupnja Bioterapije. Aktivno se bavim bioterapeutskim radom na članovima obitelji i zainteresiranim pojedincima. Hobi mi je prikupljanje ljekovitog bilja te prerada i izrada različitih ljekovitih pripravaka. Od 1997. godine se amaterski bavim glazbom. Sviram u dva tamburaška orkestra, a u jednom orkestru obnašam dužnost voditelja tamburaške sekcije. Odnedavno sviram klarinet i autohtoni primorski instrument sopile.

U 2011. godini sam radio na određeno vrijeme u Srednjoj medicinskoj školi u Rijeci kao nastavnik stručnih predmeta prvog polugodišta. Od rujna 2014. godine sam stalno zaposlen u Srednjoj medicinskoj školi u Rijeci na radnom mjestu nastavnika laboratorijsko-sanitarne skupine predmeta.

Od ranih školskih dana vladam informatičkom tehnologijom u hardverskom i softverskom smislu. Imam položen vozački ispit B kategorije.

Godine 2015. upisao sam pri Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci – Diplomski studij kliničkog nutricionizma.