

Klinika za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka

ANTROPOMETRIJSKA I BIOKEMIJSKA PROCJENA INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA U DONOŠENE NOVOROĐENČADI

ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL ASSESSMENT OF INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION IN TERM NEWBORNS

Robert Krajina

Izvorni članak

Ključne riječi: neonatalna hipotrofija, krv pupkovine, antropometrijski parametri, biokemijski parametri

SAŽETAK. Cilj rada. Usporediti razlike između antropometrijskih i biokemijskih parametara intrauterinog rasta fetusa. **Metode istraživanja.** Prospektivna klinička studija uključuje dvije kohorte novorođenčadi rođenih u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka, u odnosu na njihovu porodnu težinu: eutrofičnu i hipotrofičnu novorođenčad. Zabilježeni su biokemijski parametri iz krvi pupkovine, antropometrijske mjere djece te svi podaci važni za fetalni rast koji su nađeni u medicinskoj dokumentaciji za svaku pojedinu trudnoću. **Rezultati.** Značajna je razlika između dviju skupina u ponderalnom indeksu (PI) i omjeru opseg nadlaktice/opseg glavice (ON/OG), u korist eutrofične novorođenčadi. Uspoređujući biokemijske biljege obje skupine, u krvi pupkovine hipotrofične novorođenčadi je nađena znakovito niža koncentracija glukoze i prealbumina, a povišena koncentracija esencijalnih aminokiselina cistina, histidina, glicina, treonina, triptofana, valina, fenilalanina, izoleucina i leucina. **Zaključak.** Suprotno očekivanjima, određene aminokiseline nađene su u krvi pupkovine u većoj koncentraciji u skupini hipotrofične novorođenčadi. Ponderalni indeks i omjer opseg nadlaktice/opseg glavice su indirektni pokazatelji, neovisni o konstruiranim krivuljama fetalnog rasta te time predstavljaju pravu poremetnju rasta.

Original paper

Key words: hypotrophic neonate, cord blood, anthropometric indices, biochemical indices

SUMMARY. Objective. To assess difference between anthropometric and biochemical markers of adequacy of intrauterine growth. **Methods.** Prospective clinical study is performed which included two cohorts of newborns according to their birth weight (AGA, SGA). The biochemical markers as well as data important to actual fetal growth from medical history in relation to each pregnancy were gathered. All newborns were subject to anthropometric measurement and cord blood biochemical analysis. **Results.** We underline significant difference for ponderal index (PI) and mid-arm/head circumference (MA/HC) ratio. Comparing biochemical markers between both groups, in cord blood significantly lower values of glucose and of prealbumine, whereas the higher mean values of essential amino acids cysteine, histidine, glycine, threonine, tryptophane, valine, phenylalanine, leucine and isoleucine were found. **Conclusions.** Contrary to our expectations, higher concentrations of certain amino acids in SGA group of newborns were found. Ponderal index and mid arm/head circumference ratio are indirect indices independent of constructed growth charts, herewith they represent true growth disturbance.

Uvod

Fenomen fetalnog rasta i razvoja može se promatrati korelacijom biokemijskih markera, koje predstavljaju razne hranidbene tvari, i antropometrijskih podataka i indeksa. Normalan intrauterini rast daje sigurnost obstetričaru da se fetus normalno razvija i da će kraj trudnoće rezultirati zdravim novorođenčetom. Napredak medicinske tehnologije sve više omogućuje praćenje fetalnog rasta *in utero*. Napredak biotehnologije i moderne molekularne biologije vodi do kliničke implementacije faktora rasta (hormon rasta) u liječenju posljedica fetalnog zastoja rasta.¹

Na neonatologu je da odluči kako će liječiti razne kliničke probleme koji se javljaju u nedovoljno razvijenog novorođenčeta. Prema »The Institute of Medicine Report on Preventing Low Birth Weight« 6,8% novo-

rođenčadi ima porodnu težinu manju od 2500 grama, a dvije trećine neonatalnih smrti otpada na tu skupinu novorođenčadi. Novorođenčad male porodne težine (LBW – »low birth weight«) imaju četiri puta veću smrtnost u prvom mjesecu života, a vjerojatnost smrtnog ishoda u prvoj godini života je pet puta veća u usporedbi s novorođenčadi normalne rodne mase.²

Pojam SGA (»small for gestational age«), na koji se nailazi u literaturi engleskog govornog područja, označava onu novorođenčad čija je težina ili dužina na porodu ispod 10., 5. ili 3. percentile za gestacijsku dob (nedostašćad); granica je arbitrarna i ovisna o izvornim publikacijama. Incidencija takve novorođenčadi u populaciji iznosi, ovisno o definiciji 2,5 – 10%, a u slučajevima kada je prethodna trudnoća završila porodom hipotrofičnog novorođenčeta može biti i do 30%. Točno

određivanje gestacije i uzimanje mjera na porodu od ključne su važnosti pri identifikaciji SGA ili hipotrofične novorođenčadi. Taj pojam određuje veličinu novorođenčeta kod poroda, a ne odnosi se na fetalni rast, usporenost kojega definiramo pojmom IUGR («intrauterine growth restriction/retardation»).^{3,4}

Vjerojatnost poremećenog neurološkog ili kognitivnog razvoja u skupini hipotrofične novorođenčadi je tri puta veća i uključuje nizak kvocijent inteligencije i poremećaje motoričkih funkcija, kod čega je opseg glavice novorođenčeta na porodu te rast iste iza neonatalnog perioda od najvećeg prognostičkog značaja. Nadalje, hipotrofična novorođenčad u usporedbi s normalnom novorođenčadi su sklona čestim hospitalizacijama te kao takva predstavljaju opterećenje sustava javnog zdravstva, bilo u resursima ili financijama. Nedostaci hranjivih tvari u fetusa koji dovode do hipotrofije novorođenčeta, mogu dovesti do kroničnih metaboličkih bolesti ili hormonskih disregulacija odraslih osoba kao što je sindrom X, tip 2, koji uključuje dijabetes melitus neovisan o inzulinu, hipertenziju i hiperlipidemiju. U anamnezi takvih osoba mogu se naći podaci o smanjenom opsegu glavice pri porodu i niskom ponderalnom indeksu. Proces i tijekom rasta i razvoja fetusa uključuju staničnu replikaciju, diferencijaciju i funkcionalnu maturaciju organskih sustava. Promjene u intrauterinom miljeu utječu na te procese kao i na stanično programiranje, odnosno stimulus ili inzult u kritičnom periodu razvoja može dovesti do trajnih promjena u funkciji ili formi.⁵⁻⁸

Svrha je ovog rada utvrditi biokemijske promjene u krvi pupkotine hipotrofičnih fetusa/novorođenčadi, da bi se procijenila njihova klinička korisnost u dijagnostiranju i liječenju hipotrofične novorođenčadi.

Ispitanici i metode

Uspoređene su dvije skupine novorođenčadi. Ispitanici su hipotrofična novorođenčad, a kontrolnu skupinu čine eutrofična novorođenčad. Novorođenčad su rođena u rodilištu Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka tijekom šest mjeseci 2001. godine. Te je godine rođeno 2665 djece iz 2634 trudnoća, 219 (8,2%) novorođenčadi je kategorizirano kao hipotrofična novorođenčad. Serumi četrdeset i osam hipotrofičnih donošenih ispitanika bilo je dostupno za daljnju analizu. Njihova je porodna težina bila ispod 10. percentile srednje-europske tablice fetalnog rasta za oba spola.⁹ Srednje trajanje trudnoće iznosilo je 39,35 tjedana, a skupina broji 24 muške i isti broj ženske novorođenčadi. Iz te skupine dvoje je imalo blagu asfiksiju (Apgar zbroj 7/8, odnosno 6/8). Pregledom medicinske dokumentacije zabilježeni su podaci relevantni za ishod svake trudnoće: zabilježeno je 18 dijagnoza kronične posteljine insuficijencije, 13 dijagnoza intrauterinog zastoja rasta, 7 EPH gestoza, 10 oligohidramniona, a u 24 slučaja nije se moglo naći nikakvu dijagnozu.

Kontrolnu skupinu čini 126 donošene novorođenčadi čija je porodna težina iznad 10. percentile, srednja dob trudnoće 38,92 tjedana. Muške novorođenčadi bilo je 65, a ženske 61, ni jedno nije bilo asfiktiočno. Koristeći

se navedenim tablicama fetalnog rasta svrstali smo ih u skupinu eutrofične novorođenčadi. Gestacijska dob novorođenčadi je određivana na osnovi datuma posljednje menstruacije i/ili ultrazvučnog pregleda, i još jednom je reevaluirana pregledom neonatologa 12 – 24 sata po porodu. Trajanje gestacije je potvrđeno nalazom neonatologa. Na taj su način samo novorođenčad s navršених 37 tjedana uvrštena u studiju.

Porodna težina (g) i duljina (cm) uzete su po porodu elektronskom vagom i nerastezljivom mjernom vrpcom. Opseg nadlaktice u njenom srednjem dijelu uzet je u fleksiji od 90°, također mjernom vrpcom. Opseg glavice je izmjeren 12 do 24 sata po porodu da bi se izbjegla pogreška zbog modeliranja glavice i otoka mekog oglavka tijekom poroda. Ponderalni indeks (PI) je izračunat po formuli : $PI = \text{težina (g)} \times 100 / \text{duljina (cm)}^3$. Za svako dijete je uspoređena distribucija ponderalnog indeksa prema percentilnim skupinama.¹⁰ Opseg nadlaktice i omjer opseg nadlaktice/opseg glavice je uspoređen s referentnim vrijednostima za različite gestacije.¹¹

Odmah nakon poroda i rezanja pupkovine uzeta je krv pupkovine u običnu epruvetu, serum odvojen i smrznut poslan u klinički laboratorij za daljnje analize. Koncentracije transferina i prealbumina izmjerene su koristeći se Olympus System reagensom OSR 6152 odnosno 6175, turbimetrijskom »end point« metodom. Koncentracije pojedinih aminokiselina su mjerene koristeći se Olympus HPLC »precolumn derivatization« metodom kao OPA derivati (VARIAN). Uzeli smo vrijednosti jedanaest aminokiselina koje su esencijalne za rast i razvoj fetusa.¹² Za sve dobivene vrijednosti, antropometrijske ili biokemijske, izrađena je statistička analiza Studentovim T testom i Cochran – Cox testom uz p vrijednosti < 0,05.

Rezultati

Nema statistički znakovite razlike gestacijske dobi poroda istraživane i kontrolne skupine ($t=0,80$). Antropometrijske mjere (tablica 1.) se između istraživane i kontrolne skupine znakovito razlikuju. Sva su hipotrofična novorođenčad imala niže mjere u usporedbi s eu-

Tablica 1. Usporedba antropometrijskih mjera
Table 1. Comparison of anthropometric parameters

	Istraživana skupina Research group x±SD	Kontrolna skupina Control group x±SD	P
Težina – Birthweight (g)	2676,9±2888,7	3555,4±449,1	<0,05
Duljina – Length (cm)	48,2±1,97	51,74±2,05	<0,05
Opseg glavice – Head circumference	33,2±0,96	34,9±1,32	<0,05
Opseg nadlaktice – Mid-arm circumference	9,60±0,80	11,19±0,88	<0,05
Ponderalni indeks – Ponderal index	2,39±0,21	2,55±0,28	<0,05
Opseg nadlaktice/glavice – Circumference head/middle arm	0,29±0,02	0,32±0,02	<0,05

Tablica 2. Usporedba biokemijskih parametara krvi pupkovine
Table 2. Comparison of biochemical parameters of umbilical cord

	Istraživana skupina Research group x±SD	Kontrolna skupina Control group x±SD	P
Glucosis mmol/L	4,24±1,22	4,64±1,56	<0,05
Calcium mmol/L	2,70±0,19	2,76±0,18	NS
Cholesterolum mmol/L	1,40±0,53	1,53±0,39	NS
Triglicerides mmol/L	0,44±0,18	0,37±0,19	NS
Albuminum g/L	40,22±3,60	41,25±3,37	NS
Complementum C3 g/L	0,87±0,17	0,91±0,21	NS
Complementum C4 g/L	0,20±0,06	0,19±0,10	NS

Tablica 3. Usporedba razine aminokiselina, transferina i prealbumina krvi pupkovine

Table 3. Comparison of the level of amino acids, transferrin and prealbumin of umbilical cord blood

	Istraživana skupina Research group x±SD	Kontrolna skupina Control group x±SD	P
Cistinum mg/L	22,08±23,26	10,72±7,42	<0,05
Histidinum mg/L	16,27±8,36	12,01±6,80	<0,05
Glicinum mg/L	24,55±7,85	21,75±7,69	<0,05
Treoninum mg/L	9,48±7,93	5,27±2,55	<0,05
Triptophanum mg/L	13,15±7,60	8,48±3,20	<0,05
Methioninum mg/L	40,66±9,59	40,42±11,90	NS
Valinum mg/L	7,51±6,40	15,65±11,24	<0,05
Fenilalaninum mg/L	8,42±7,11	3,56±1,94	<0,05
Isoleucinum mg/L	11,34±4,44	8,18±3,59	<0,05
Leucinum mg/L	8,66±4,06	7,04±2,89	<0,05
Lisinum mg/L	5,49±4,75	4,51±2,11	NS
Transferrinum mg/dL	188,6±42,9	178,9±32,9	NS
Prealbuminum mg/dL	9,33±2,02	11,0±2,33	<0,05

trofičnom djecom. Najvažnije je da su ponderalni indeksi i omjer opseg nadlaktice/opseg glavice bili niži u skupini hipotrofične novorođenčadi.

Istraživanjem biokemijskih parametara (tablica 2.) je nađena znakovito niža ($p < 0,05$) koncentracija glukoze krvi pupkovine u hipotrofične novorođenčadi. Razlike koncentracije ostalih biokemijskih parametara nisu bile statistički različite (NS, $p > 0,05$).

Analizirano je 11 esencijalnih aminokiselina (tablica 3). U krvi pupkovine hipotrofične novorođenčadi nađene su znakovito više koncentracije cistina, histidina, glicina, treonina, triptofana, valina, fenilalanina, izoleucina i leucina, neznakovito povišene koncentracije lizina, a razina metionina je bila podjednaka u obje skupine. Transferin je nađen neznakovito više koncentracije u pupkovinskoj krvi hipotrofične novorođenčadi, a prealbumin znakovito niži ($p < 0,05$), nego u krvi eutrofične novorođenčadi.

Rasprava

Svi su antropometrijski parametri bili viši u kontrolnoj skupini, što je samo po sebi razumljivo, jer su ti kri-

teriji korišteni za razdvajanje eutrofične od hipotrofične novorođenčadi. Važnije su razlike između omjera (opseg nadlaktice / opseg glavice) i indeksa (ponderalni indeks) koji predstavljaju pravu mjeru za tjelesnu proporcionalnost, omjeri i indeksi mogu se smatrati višedimenzionalnom analizom kompleksnih bioloških procesa. Korelacije između antropometrijskih pokazatelja, koji sugeriraju neadekvatan fetalni rast te time i povišen rizik za neonatalni morbiditet ili mortalitet, bolji su pokazatelji nego čisto svrstavanje novorođenčadi po percentilnim tablicama fetalnog rasta. Tjelesna disproporcija je glavna značajka proteinsko-kalorijske neuhranjenosti fetusa. Naši ispitanici (hipotrofična novorođenčad) imaju tri puta veću incidenciju niskog ponderalnog indeksa (ispod 3. percentile) u usporedbi s kontrolnom skupinom (eutrofična novorođenčad).^{13,14}

Nađene statistički značajne razlike u koncentracijama glukoze nismo dalje istraživali jer su trudnice tijekom poroda dobivale glukozu u infuziji.¹⁵ Od svih biokemijskih markera uhranjenosti fetusa ili novorođenčeta, koncentracije aminokiselina u krvi pupkovine zaslužuju posebnu pažnju. Prijenos hranidbenih tvari u organizam fetusa ovisi o perfuziji uterusa i posteljice, odnosno ovisan je o protoku krvi ili krvožilnom otporu. Na taj način svaka bolest majke koja vodi do oštećenja krvnih žila može negativno utjecati na dotok aminokiselina iz majčine prema fetalnoj cirkulaciji. S druge strane, aminokiseline se kroz posteljicu do u fetalnu cirkulaciju aktivno transportiraju pomoću molekularnih prijenosnih sustava i to na način koji dovodi do više koncentracije istih u fetalnim tkivima, nego što je potrebno za sintezu tih tkiva.^{16,17} Sustav se sastoji od tri podsustava koji izmjenjuju molekule i informacije: trudnica, posteljica i fetus. Fetus je aktivan član čija somatotrofična osovina (hormoni) ima utjecaj na prijenos aminokiselina kroz posteljicu. Hipoksija fetusa, koja je često stanje u slučajevima zastoja rasta, može dovesti do vazokonstrukcije u skeletnoj muskulaturi i do redistribucije krvotoka od jetre, s posljedičnim porastom fetalnih koncentracija aminokiselina.^{18,19} Zasebno je pitanje interpretacije nalaza iz krvi pupkovine i njihova povezanost s poremećajima fetalnog rasta, gdje nađene vrijednosti aminokiselina imaju manji značaj od njihova metaboličkog uravnoteženja u organizmu.²⁰

Poseban je utjecaj pre-eklampsije na rast fetusa. Etiološki se radi o heterogenom stanju s najmanje dvije vrste poremećaja: jedan s normalnom ili pojačanom, a drugi sa smanjenom funkcijom posteljice. Obilje aminokiselina u plazmi trudnica koje boluju od pre-eklampsije može dovesti do visokog dotoka tog metabolita u fetalnu krv, što uzrokuje suvišak aminokiselina iznad stope sinteze fetalnih proteina. U tom smislu možemo reći da pre-eklampsije trudnice s metaboličkim sindromom koji uključuje hipertenziju, dislipidemiju i hiperinzulinemiju preishranjuju svoje hipotrofične fetuse.^{21–25}

Procjena gestacijske dobi može biti opterećena pogreškama bilo zbog precijenjenosti gestacije, što se često nalazi kod ultrazvučne metode određivanja dobi trudnoće, ili se trajanje gestacije potcjenjuje kada se koristi

metoda posljednje menstruacije. U tom smislu u svakog novorođenčeta reevaluirali gestacijsku dob navedenu od strane porodničara, koristeći se metodama kliničke prosudbe fizičkog i neurološkog sazrijevanja novorođenčeta po »New Ballard score«^{26,27}. Opet naglašavamo veliku važnost ispravnog određivanja gestacijske dobi novorođenčeta, jer u suprotnom slučaju, posljedica je neispravna kategorizacija novorođenčadi u eutrofičnu, hipotrofičnu ili hipertrofičnu. Preporučujemo upotrebu centilnih tablica fetalnog rasta zasnovanih na probranoj lokalnoj populaciji, kada već nije moguće izračunati tablice rasta za svaki fetus zasebno.

Zaključak

Naša hipotrofična novorođenčad imaju niži ponderalni indeks i niži omjer opseg nadlaktice/opseg glavice, što je pokazatelj poremećene proporcije tjelesnog rasta. Koncentracije glukoze, prealbumina i aminokiselina cistin, histidin, glicin, treonin, triptofan, valin, fenilalanin, izoleucin i leucin u krvi pupkovine su bile značajno različite između navedenih skupina. Našli smo povišene vrijednosti aminokiselina cistein, histidin, treonin, triptofan, fenilalanin, izoleucin i leucin u skupini hipotrofične novorođenčadi, neočekivani nalaz, što se može objasniti metaboličkim posebnostima pre-eklamptičnih trudnica.

Literatura

1. Ali O, Cohen P. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children born small for gestational age: implication for growth hormone therapy. *Hormon Res* 2003;60 (Suppl. 3.):115–23.
2. Committee to Study the Prevention of Low Birthweight, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine: Preventing Low Birthweight – Summary. Washington DC: National Academy Press, 1985;21–45.
3. Lee PA, Chernausk AD, Hokken-Koelega ACS et al. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus. Development Conference Statement: Management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;111: 1253–61.
4. Kliegman RM, Das UG. Intrauterine growth retardation. U: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal – Perinatal Medicine. St. Louis: Mosby, 2002;245.
5. Lee PA, Kendig JW, Kerrigan JR. Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;112:150–62.
6. Henriksen T. Foetal nutrition, foetal growth restriction and health later in life. *Acta Paediatr* 1999;88(Suppl. 429):4–8.
7. Hay WW Jr, Catz CS, Grave GD et al. Fetal growth: its regulation and disorders. *Pediatrics* 1997;99:585–91.
8. Simmons R. Fetal origins of adult disease. *Neoreview* 2004; 5:511–5.
9. Kattner E, Metz B, Keen DV, et al. Perzentilkurven für Geburtsgewicht, Länge und Kopfumgang unter besonderer Berücksichtigung sehr unreifer Frühgeborener. *Perinat Med* 1992;4: 118–212.
10. Miller H, Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics* 1971;48:511–22.
11. Sasanow SR, Georgieff MK, Pereira GR. Mid-arm circumference and mid-arm/head circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. *J Pediatr* 1986;109:311–5.
12. Heird WC, Kashyap S. Protein and amino acid metabolism and requirements. U: Polin RA, Fox WW, Abman SH. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: Saunders 2004;528.
13. Eregie CO. Comparative evaluation of two simple methods of neonatal nutritional assessment. *J Trop Pediatr* 1991;37: 83–4.
14. Eregie CO, Abraham R. Evaluation of two standards of arm/head ratios in neonatal nutritional assessment. *East African Med J* 2000;77:130–2.
15. Dražančić A, Kuvačić I. Glukoza amnijske tekućine i krvi pupkovine kod fetalnog zastoja rasta. VI perinatalni dani. Zagreb 1977;139:47.
16. Cetin I, Marconi A, Corbetta C et al. Fetal amino acids in normal pregnancies and in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1992;29:183–6.
17. Thureen PJ, Anderson SM, Hay WW Jr. Regulation of uterine and umbilical amino acid uptakes by maternal amino acid concentrations. *Am J Physiol* 2000;279:R849–59.
18. Bajoria R, Sooranna SR, Ward S, Hancock M. Placenta as a link between amino acids, insulin-IGF, and LBW. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:308–15.
19. Walker V, Gentry AJ, Green RR, Hanson NA. Effects of hypoxia on plasma amino acids of fetal sheep. *Amino Acids* 2000;18(2):147–56.
20. Hay WW, Regnault TRH. Fetal requirements and placental transfer of nitrogenous compounds. U: Polin RA, Fox WW, Abman SH (eds.). Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: Saunders 2004;517.
21. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:575–83.
22. Paolini CL et al. An in vivo study of ovine placental transport of essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280 :E31–9.
23. Evans RW, Powers RW, Ness RB et al. Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during preeclampsia. *Reproduction* 2003;125:785–90.
24. Cetin I. Amino acid interconversions in the fetal-placental unit: The animal model and human studies in vivo. *Pediatr Res* 2001;49:148–53.
25. Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5427–32.
26. Zhang I, Bowes Jr WA. Birth weight for gestational age patterns by race, sex, and parity in the US population. *Obstet Gynecol* 1995;86:200–8.
27. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417–23.

Članak primljen: 5. 11. 2006.; prihvaćen: 14. 02. 2007.

Adresa autora: Dr. sc. Robert Krajina, dr.med., Krimeja 12, 51 000 Rijeka