

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Иван Павловић

**УЛОГА БИОХЕМИЈСКИХ ТЕСТОВА И ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИХ МЕТОДА У
ПРАЋЕЊУ ТОКА И ИСХОДА ТРУДНОЋА СА УРОЂЕНИМ
АНОМАЛИЈАМА ФЕТУСА**

докторска дисертација

Београд, 2018. године

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ivan Pavlović

**THE ROLE OF BIOCHEMICAL SCREENING TESTS AND VISUALIZATION
METHODS IN MONITORING OF COURSE AND OUTCOME OF
PREGNANCIES WITH CONGENITAL ANOMALIES OF FETUS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

Ментор: Проф. др Дарко Плећаш, специјалиста гинекологије и акушерства, редовни професор Медицинског факултета у Београду

Комисија:

1. **Проф. др Небојша Радуновић**, специјалиста гинекологије и акушерства, редовни професор Медицинског факултета у Београду, академик Српске академије наука и уметности,
2. **Проф. др Снежана Плешинац**, специјалиста гинекологије и акушерства, субспецијалиста перинатологије, професор Медицинског факултета у Београду,
3. **Проф. др Александра Димитријевић**, специјалиста гинекологије и акушерства, професор Медицинског факултета у Крагујевцу

УЛОГА БИОХЕМИЈСКИХ ТЕСТОВА И ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИХ МЕТОДА У ПРАЋЕЊУ ТОКА И ИСХОДА ТРУДНОЋА СА УРОЂЕНИМ АНОМАЛИЈАМА ФЕТУСА

Сажетак

Увод Праћење трудноће је могуће од самог зачећа, захваљујући великом напретку на пољу дијагностичких метода и средстава. Од тренутка имплантације ембриона у ендометријуму мајке, отвара се огромно поље могућности и потреба за анализом тока трудноће све до финалног исхода, порођаја. Биохемијски скрининг у првом и другом триместру омогућава увид у статистички ризик од појаве посматраних аномалија фетуса, као и ризике од превременог порођаја и развоја хипертензивног синдрома. На располагању су и визуелизационе методе: ултразвук, магнетна резонанца и фетоскпија. Са друге стране доступна је анализа феталног генетског материјала. Циљ је обезбеђивање нормалног тока трудноће и рођења здравог детета. Зато је неопходно да се утврди евентуално одступање од нормалног, било у здравственом стању труднице, стању фетоплацентне јединице или могуће аномалије плода. Урођене аномалије фетуса су поремећаји грађе, понашања, функције и метаболизма, који су настали пре рођења. У преко 50% спонтаних побачаја се код фетуса дијагностикује нека аномалија у развоју. Са великим малформацијама се рађа 2-3% деце, а у првих пет година живота открије се још толико деце са урођеном аномалијом. Ове аномалије су значајан узрок смрти у неонаталном периоду, као и у каснијем животу. Било да су развојне аномалије настале током органогенезе, или да су се поремећаји појединих органа и органских система плода јавили након њиховог нормалног формирања, правовремена дијагностика феталних аномалија нам омогућава доношење адекватне одлуке о даљем вођењу трудноће. Неопходно је на време открити и прекинути трудноћу са аномалијом плода инкомпатибилном са животом, а у осталим случајевима започети што пре одговарајуће лечење дијагностиковане малформације.

Материјал и методе Сprovedена је кохортна студија свих трудница које су упућене на Клинику за Гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије (КГА КЦС) у Београду због пренатално постављене сумње на постојање конгениталних аномалија фетуса. Пацијенткиње су укључиване у студију проспективно у десетогодишњем периоду од 01. јануара 2008. до 31. децембра 2017. године.

Резултати Студија је обухватила 773 труднице које су имале од 18 до 46 година живота са конгениталним малформацијама плода које су дијагностиковане и третиране у Клиници за гинекологију и акушерство КЦС током десетогодишњег периода. Након побачаја/порођаја на аутопсији или прегледом педијатра потврђено је девет различитих група феталних аномалија у односу на захваћени систем органа. Када су анализирани појединачни органски системи најчешће су биле малформације централног нервног система (25,5%), док је укупно гледано већина фетуса имала више комбинованих аномалија (31,6%). Генетска основа за регистроване аномалије је потврђена код 25,2% пацијенткиња, од чега је Down синдром био најзаступљенији (13,8%). У праћеном узорку 12,9% деце је имало коректибилне малформације (најчешће гастроинтестиналног тракта) и према томе успешно је живорођено.

Закључак Овом студијом је доказано постојање значајне корелације налаза биохемијског скрининга за феталне аномалије са резултатима како инвазивне генетске дијагностике фетуса тако и коначних постпорођајних генетских испитивања (педијатријских или хистопатолошких у зависности од живорођености плода). Такође је доказано постојање значајне корелације између ултрасонографских налаза и хистолошких налаза плодова са аномалијама, код којих је трудноћа завршена интраутерусном смрћу плода или медицинским прекидом трудноће. Ултразвук и магнетна резонанца су у нашој студији потврђене као веома поуздани методи за дијагностику конгениталних малформација фетуса с обзиром да је 74,3% аномалија адекватно препознато пре порођаја. Студијом су утврђени предиктори од значаја за дијагностику аномалија плода. Добијени модели указују да је старије животно доба мајке најзначајнији предиктор мултиплих аномалија као и генетских поремећаја плода. Најпоузданији предиктор типа аномалија фетуса је налаз магнетне резонанце, док је предиктор аномалија ЦНС-а гестациони дијабетес.

Кључне речи: феталне аномалије, биохемијски скрининг, ултразвук, магнетна резонанца, перинатални исход

Научна област: Медицина

Ужа научна област: Гинекологија и акушерство, Перинатологија

THE ROLE OF BIOCHEMICAL SCREENING TESTS AND VISUALIZATION METHODS IN MONITORING OF COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCIES WITH CONGENITAL ANOMALIES OF FETUS

Abstract

Introduction Pregnancy monitoring is possible from the very beginning, thanks to progress in the field of diagnostic methods and resources. From the moment of embryo implantation in endometrium of mother, many possibilities and needs for the analysis of course of pregnancy are opened up to final outcome - delivery. Biochemical screening in first and second trimester provides insight into statistical risk of appearance of observed fetal anomalies, as well as the risks of premature birth and development of hypertensive syndrome. Visualization methods are also available: ultrasound, magnetic resonance and fetoscopy. On the other hand, an analysis of fetal genetic material is available. The goal is to ensure a normal course of pregnancy and birth of a healthy child. It is therefore necessary to determine any deviation from normal, whether in health condition of pregnant woman, in the condition of fetoplacental unit, or in possible anomaly of fetus. Congenital fetal anomalies are disorders of structure, behavior, function and metabolism that develop before birth. In over 50% of spontaneous abortions, anomaly is diagnosed in the fetus. 2-3% of children are born with major malformations, and in first five years of life, there are still many children with congenital anomalies. These anomalies are a significant cause of death in neonatal period, as well as in later life. Whether the developmental anomalies occurred during organogenesis, or that the disorders of certain organ and systemic fetal systems occurred after their normal formation, the timely diagnosis of fetal anomalies allows us to make an appropriate decision on continued management of pregnancy. It is necessary to detect and terminate pregnancy with anomalies of fetus incompatible with life in time, and in other cases to begin the appropriate treatment of diagnosed malformation as soon as possible.

Material and Methods A cohort study was conducted for all pregnant women who were referred to Clinic for Gynecology and Obstetrics of Clinical Center of Serbia (KGA KCS) in Belgrade due to prenatal suspicion of existence of congenital fetal anomalies. Patients were included in study prospectively over a ten-year period from January 1, 2008 to December 31, 2017.

Results This study included 773 pregnant women who had between 18 and 46 years of age with congenital malformations of fetus that were diagnosed and treated at Clinic for Gynecology and Obstetrics in KCS over a ten-year period. After abortion or delivery, at autopsy or pediatric examination, nine different groups of fetal anomalies were confirmed in relation to affected organ system. When the individual organ systems were analyzed, malformations of central nervous system (25.5%) were most common, while in total the majority of fetuses had multiple combined anomalies (31.6%). Genetic basis for registered anomalies was confirmed in 25.2% of patients, of which Down syndrome was the most frequent (13.8%). In the monitored sample, 12.9% of children had corrective malformations (most often gastrointestinal tract) and consequently have been successfully live-born.

Conclusion This study has proved the existence of a significant correlation of findings of biochemical screening for fetal anomalies with results of both invasive genetic diagnostics of fetus and final postpartal genetic tests (pediatric or histopathological, depending on the live birth of the fetus). It has also been proven that there is a significant correlation between ultrasonographic findings and histological findings of fetuses with anomalies, in which pregnancy is terminated by intrauterine fetal death or by medical interruption of pregnancy. Ultrasound and magnetic resonance were confirmed in our study as a very reliable method for diagnosis of congenital malformations of fetus, with 74.3% of anomalies being adequately identified before birth. Study identified predictors of relevance for the diagnosis of fetal anomalies. Obtained models indicate that older mother's age is the most important predictor of multiple anomalies and genetic disorders of fetus. The most reliable predictor of fetal anomaly type is MR finding, while the indicator of CNS anomalies is gestational diabetes.

Key words: fetal anomalies, biochemical screening, ultrasound, magnetic resonance, perinatal outcome

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Gynecology and obstetrics, Perinatology

САДРЖАЈ

1. Увод

УЛОГА БИОХЕМИЈСКИХ ТЕСТОВА И ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИХ МЕТОДА У ПРАЋЕЊУ ТОКА И ИСХОДА ТРУДНОЋА СА УРОЂЕНИМ АНОМАЛИЈАМА ФЕТУСА.....	1
1.1. ФЕТАЛНЕ АНОМАЛИЈЕ.....	7
1.1.1. АНОМАЛИЈЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА	9
1.1.2. АНОМАЛИЈЕ ЛИЦА И ВРАТА	23
1.1.3. ХИДРОПС ПЛОДА	27
1.1.4. УРОЂЕНЕ СРЧАНЕ МАНЕ	28
1.1.5. АНОМАЛИЈЕ ГРУДНОГ КОША	43
1.1.6. АНОМАЛИЈЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА И ПРЕДЊЕГ ТРБУШНОГ ЗИДА	44
1.1.7. АНОМАЛИЈЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА И СПОЉАШЊИХ ГЕНИТАЛИЈА	49
1.1.8. КОНГЕНИТАЛНЕ МУСКУЛОСКЕЛЕТАЛНЕ АНОМАЛИЈЕ	56
1.1.9. ХРОМОЗОМОПАТИЈЕ И НЕХРОМОЗОМСКИ СИНДРОМИ.....	67
1.1.10. КОНГЕНИТАЛНИ ТУМОРИ.....	72
1.1.11. ПОРЕМЕЋАЈИ ПОСТЕЉИЦЕ, ПУПЧАНИКА И АМНИОНСКЕ ТЕЧНОСТИ.....	75
1.1.12. АНОМАЛИЈЕ ЧИЈИ ЈЕ УЗРОК ВИШЕПЛОДНА ТРУДНОЋА	78
1.1.13. ТЕРАТОГЕНИ КАО УЗРОЧНИЦИ ФЕТАЛНИХ АНОМАЛИЈА.....	82
1.1.14. ЗАСТОЈ У РАСТУ ПЛОДА.....	90
1.2. ДИЈАГНОСТИКА ФЕТАЛНИХ АНОМАЛИЈА.....	92
1.2.1. БИОХЕМИЈСКИ СКРИНИНГ	93
1.2.2. СЛОБОДНА ФРАКЦИЈА ФЕТАЛНЕ ДНК	95
1.2.3. ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА.....	96
1.2.4. УЛТРАЗВУЧНА ДИЈАГНОСТИКА	101
1.2.5. МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА	112
1.2.6. АУТОПСИЈА ПЛОДА.....	114
1.2.7. ОСТАЛЕ АНАЛИЗЕ.....	116
1.3. ОДЛУКА О ДАЉЕМ ТОКУ ТРУДНОЋЕ.....	117
1.3.1 ДИЈАГНОСТИКА.....	117
1.3.2. ТРЕТМАН	118
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	121
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	122
3.1.ТИП СТУДИЈЕ, ВРЕМЕ, МЕСТО ИСТРАЖИВАЊА И ИСПИТАНИЦЕ	122
3.2. КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ У СТУДИЈУ	122
3.3. ИСПИТИВАНЕ ВАРИЈАБЛЕ И НАЧИН ПРИКУПЉАЊА ПОДАТАКА	122

3.4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	127
4. РЕЗУЛТАТИ	131
5. ДИСКУСИЈА	158
6. ЗАКЉУЧЦИ	173
7. ЛИТЕРАТУРА	175

1. Увод

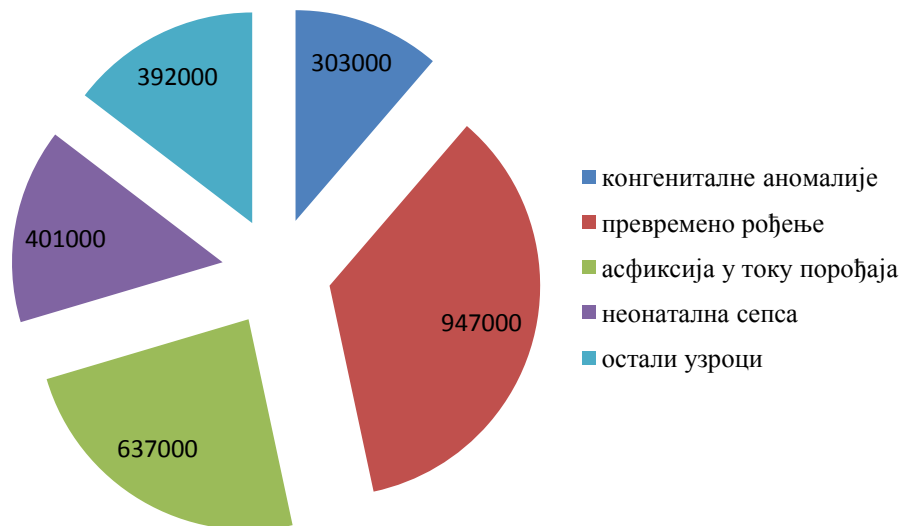
УЛОГА БИОХЕМИЈСКИХ ТЕСТОВА И ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИХ МЕТОДА У ПРАЋЕЊУ ТОКА И ИСХОДА ТРУДНОЋА СА УРОЂЕНИМ АНОМАЛИЈАМА ФЕТУСА

Праћење трудноће је могуће од самог зачећа, захваљујући великом напретку на пољу дијагностичких метода и средстава ⁽¹⁾. На неки начин праћење је могуће и пре самог зачећа ⁽²⁾. Испитивања здравственог стања будуће мајке се повремено спроводе: првенствено као део обавезне здравствене заштите целе популације, секундарно уколико је у питању испитивање због неке претходне или и даље актуелне основне болести жене ⁽³⁾. Посебно се спроводе детаљне анализе у оквиру дијагностике и лечења неплодности. Неке методе потпомогнутог зачећа као што је вантелесна оплодња (IVF) омогућавају испитивање ембриона у најранијој фази развоја, већ на стадијуму од неколико ћелија, тзв. преконцепциона дијагностика ⁽⁴⁾. Од тренутка имплантације ембриона у ендометријуму мајке, отвара се огромно поље могућности и потреба за анализом тока трудноће све до финалног исхода, порођаја. Већ само утврђивање трудноће мерењем вредности β -hCG је вид дијагностике, односно почетак праћења трудноће. Ултразвук је донео многобројне промене, а развој ултразвучне технике и пратећег софтвера се и даље наставља ⁽⁵⁾. Биохемијски скрининг у првом и другом триместру омогућава увид у статистички ризик од појаве посматраних аномалија фетуса, као и ризике од превременог порођаја и развоја хипертензивног синдрома и то са великом поузданошћу ⁽⁶⁾. На располагању су и друге визуализационе методе, као што су магнетна резонанца и фетоскопија. Са друге стране анализа феталног генетског материјала је доступна на друге начине. Све ово је са једним циљем- обезбеђивање нормалног тока трудноће и рођења здравог детета. На том путу је неопходно да се утврди евентуално одступање од нормалног, било у здравственом стању труднице, стању фетоплацентне јединице или могуће аномалије плода. Овај посебан и издвојен део медицине се данас зове *Фетоматернална медицина*. Процена стања фетуса подразумева скрининг на феталне аномалије, као и дијагностику феталних малформација. То су два процеса који имају различите индикације. Због тога, иако наизглед користе иста средства, имају различит приступ. Протоколи скрининга трудница подразумевају

ултразвучне прегледе и биохемијске тестове. У данашње време то су рутинске процедуре, за које постоје и национални и професионални водичи. Када је потребна дијагностика феталних аномалија, ниво едукације и техничке опремљености установе и особља је захтевније, а време које се проведе са пацијентом дужи и резервисано је за медицинске центре терцијарног ранга где је приступ обавезно мултидисциплинаран.

Урођене аномалије фетуса су поремећаји грађе, понашања, функције и метаболизма, који су настали пре рођења. Наука која се бави проучавањем узрока таквих поремећаја се зове *тератологија* ⁽⁷⁾. Појмови: урођене аномалије, урођене малформација и аномалије развоја су синоними и односе се на поремећаје грађе, понашања, функције и метаболизма који су настали пре рођења детета. Исти појмови се односе било да су такве промене дијагностиковане пре рођења, или после рођења- дефекти на рођењу ⁽⁸⁾. Неке од тих малформација се покажу тек касније у животу. У преко 50% спонтаних побачаја се код фетуса дијагностикује нека аномалија у развоју. Са великим малформацијама се рађа 2-3% деце, а у првих пет година живота открије се још толико деце са урођеном аномалијом. Ове аномалије су значајан узрок смрти у неонаталном периоду, као и у каснијем животу. Процене су да су аномалије развоја биле узрок смрти преко 300000 новорођенчади од укупно 2,68 милиона смрти у неонаталном периоду у 2015. години у свету, што је 11.3% ⁽⁹⁾, и у односу на друге узроке неонаталне смртности то изгледа овако:

Графикон 1. Узроци неонаталне смрти у 2015.



Како је само десет година раније због конгениталних аномалија на планети умрло 260000 новорођене деце, што је било 7% свих узрока смрти новорођене деце 2004. године, види се да је присутан тренд пораста. Праћење неких чешћих конгениталних аномалија у Европи кроз овај десетогодишњи период је показао следеће:

1. дефекти неуралне цеви се одржавају упркос могућности превенције у великом проценту случајева применом фолне киселине као суплемента у исхрани,
2. учесталост тежих срчаних мана константно расте линеарним трендом,
3. тренд јепораста неких гастроинтестиналних аномалија, нарочито езофагеалне атрезије, трахеоезофагеалне фистуле, дуоденалне атрезије, аноректалне атрезије и стенозе,
4. неколико година је у порасту појава краниосиностоza,
5. чешћа учесталост цистичне аденоматозне малформације плућа,
6. пораст броја аномалија као резултат инфекције мајке, нарочито рубелом, цитомегаловирусом и токсоплазмозом,
7. смањење учесталости дефеката горњих екстремитета,

8. повећање броја хромозомских аномалија, посебно Дауновог и Едвардсовог синдрома, највероватније као резултат старијег доба у коме жене затрудњују (¹⁰).

У развијенијим деловима планете, проценат урођених аномалија као узорка неонаталне смрти је знатно већи, јер је инциденца неких узрока неонаталне смрти као што су сепса, порођајна траума или превремено рођење знатно мања. Тако је у САД и ЕУ удео смртности деце од конгениталних малформација око 21% до 25% (¹¹). Ове аномалије су поред велике смртности, такође и узрок морбидитета и инвалидитета. Мање малформације као нпр. мале ушне шкољке, пигментације на кожи, уски размак између очију су још чешћи и јављају се код око 15% новорођенчади (¹²). Те промене саме по себи не шкоде здрављу, али су некада повезане са великим аномалијама. Око 3% овакве деце има и неку велику малформацију. Али код деце које имају више малих малформација, вероватноћа да постоји и већа, још недијагностикована аномалија у развоју значајно расте.

Има више врста аномалија развоја:

1. **Малформације** настају током органогенезе, и за последицу имају поремећај грађе неког органа или његов недостатак, а узроци су генетски или због дејства фактора околине- тератогених фактора
2. **Дисрупције** су поремећај у грађи или функционисању органа након њиховог нормалног формирања, када се на пример не развије адекватна васкуларизација већ формираног органа или када постоје амнионске прираслице,
3. **Деформације** су последица продуженог дејства механичке силе на фетус, нпр. када је фетус због олигоамниона у одређеном положају, па то има за последицу поремећај положаја и функције стопала,
4. **Синдроми** су група аномалија које се заједно јављају, па самим тим имају и заједничку етиологију. Узрок је најчешће генетске природе и може да се очекује и код потомства. Сасвим друга ствар су **удружене аномалије**, стања када се одређене малформације чешће јављају заједно него одвојено. Њихов узрок не мора да буде познат, али су битне због дијагностике- када се јави једна одређена аномалија, она нас упућује на тражење евентуалног присиства неке друге удружене промене.

Узроци аномалија су многобројни и у различитим студијама су присутне различите класификације и слична процентуална расподела. Те варијације у поделама су резултат различитих циљева извештаја или студија, намена уџбеника, а и демографски су условљене. Једна од подела етиологија конгениталних малформација, уједно и најчешћа у извештајима Светске здравствене организације је следећа:

- генетски фактори:
 - промене у појединачним генима- генопатије (мутације гена),
 - хромозомске аномалије (хромозомопатије), нумеричке и структурне аномалије хромозома,
- фактори околине
 - болести мајке (дијабетес, хипотироидизам, фенилкетонурија),
 - инфекције мајке (рубела, сифилис, зика вирус,...),
 - хормони (андрогени, орални хормонски контрацептиви),
 - неадекватна исхрана (гладовање, а посебно недостатак фолата и јода)
 - зрачење,
 - хемијски узрочници (лекови, опијати, пестициди, олово,...).

Набројани фактори могу да делују појединачно или заједно, изазивајући промене које доводе до раног или каснијег побачаја, као и до рађања са конгениталном малформацијом. Какав ће бити ефекат деловања ових узрочника аномалија развоја, зависи од неколико фактора који се обично представљају као *начела тератологије*:

1. осетљивост на тератогене зависи од генотипа емброна и од начина реаговања те генетске комбинације на факторе средине,
2. осетљивост на тератогене зависи од стадијума развоја у ком се ембрион налази у време штетног деловања,
3. степен поремећаја зависи од количине (јачине, дозе) тератогена и од времена дејства,
4. тератогени доводе до поремећаја специфичним механизмима на ћелије и органе у развоју,
5. исходи ових поремећаја у развоју могу да буду застој у расту, малформације, функционални поремећаји или смрт (¹³).

Најчешће аномалије фетуса су урођене срчане мане, дефекти неуралне цеви и Даунов синдром. Статистичко праћење је некада отежано и зато што неке аномалије развоја не потпадају у ту категорију по Међународној класификацији болести- 10 ревизији (МКБ 10), као што су хемоглобинопатије и недостатак ензима глукозо-6 фосфат-дехидрогеназе (G6PD), а чија је учесталост 6% свих конгениталних поремећаја.

1.1.ФЕТАЛНЕ АНОМАЛИЈЕ

С обзиром да је у току интраутерусног раста и развоја предоминантни начин праћења тока трудноће, на садашњем нивоу развоја медицинске науке и удружених мултидисциплинарних поља истраживања ултразвучна визуализација фетуса, његових органа и органских система, као и физиологије органа и понашања самог фетуса, логично је да су и поделе феталних анормалија према анатомском месту порекла или локације поремећаја. Велики изузетак су хромозомске анормалије, где поред ехосонографије своје место имају и биохемијски скрининг тестови и генетске анализе. Биохемијски скрининг у првом и другом триместру је статистичка процена ризика од посматраних анеуплоидија фетуса, али и ризик од неких других урођених анормалија као и ризик од могућих компликација тока и исхода трудноће, што ће бити детаљно објашњено касније у тексту (страна). Остале дијагностичке могућности су на неки начин допунске, када то малопре поменуте методе изискују, као што је магнетна резонанца, фетоскопија, или одређене микробиолошке, хематолошке и имунолошке лабораторијске претраге. Већ је увођење 4D ултразвучног посматрања фетуса дало велики допринос и корак даље у дијагностици, а то је поред сасвим новог аспекта сагледавања анатомије плода и процена стања фетуса праћењем његовог понашања, мимике, покрета, реаговања на одређене стимулансе ⁽¹⁴⁾. Самом могућношћу напретка у утврђивању неког стања, одмах настаје потреба и неопходност да се пронађе и примени адекватан третман ⁽¹⁵⁾. На том неистраженом пољу опције су многобројне. И експериментална истраживања, развој базичних научних области, технолошки напредак и клиничке студије су ту да омогуће оптимизацију доступних и потребних модалитета лечења ⁽¹⁶⁾. Таква сазнања неминовно мењају приступ и протокол рада ⁽¹⁷⁾. Зато ћемо овде да прикажемо по системима оне најчешће и најбитније конгениталне малформације, а одвојено и хромозомске анормалије и нехромозомске синдроме, као и конгениталне туморе, а у засебном делу поремећаје постелице, пупчаника и амнионске течности. Затим је приказ утицаја инфекције фетуса на развој феталних анормалија. На крају разматрамо утицај мултифеталности на настанак специфичних анормалија развоја ⁽¹⁸⁾. У одвојеном поглављу у оквиру уводних разматрања се детаљно приказују дијагностичке могућности током трудноће.

Како је овај рад првенствено из области перинатологије, у тексту се подразумева да се увек говори о гестацијским недељама, односно недељама трудноће. То је на први поглед у нескладу са недељама развоја фетуса онако како се то наводи у уџбеницима и радовима из ембриологије. Тзв. ембрионалне недеље се броје од тренутка зачећа, што је са академског гледишта сасвим логично, и сви подаци и објашњења су датирана на исти начин. Али у клиничкој пракси, тј. гинекологији и акушерству, па самим тим и у перинатологији, основни податак за оријентацију приликом свих израчунавања је последња менструација пацијенткиње, односно труднице. Зато на први поглед постоји несклад између података у перинатологији и ембриологији, и он је резултат различитих договора који се доследно примењује и који се разликује у ове две научне области, а није грешка. У клиничкој пракси су и сви уређаји и налази усклађени са датумом последње менструације, тако да ће се тај принцип користити и у овом раду.

У прве две недеље после овулације долази до оплодње јајне ћелије, затим дељење оплођене јајне ћелије- настанак бластомера, стварање моруле (стадијум од 16 ћелија), па настанак бластоцисте, потом следи имплантација, диференцијација ембриобласта и трофобласта. Од треће постовулационе недеље започиње процес гаструлације, који за резултат има стварање три клицина листа: ектодерма, ендодерма и мезодерма. Све ово у клиничкој пракси се манифестује изостанком менструације, скоком вредности β -hCG-a, ултразвучним задебљањем ендометријума (децидуална рекација) и на крају ултрасонографски видљивом појавом гестацијског мешка у 5. недељи гестације (у трећој недељи након оплодње). Већ у овом периоду трудница може да осети неке од симптома трудноће као што су осећај надутости, мучнина и веома ретко друге тегобе. Од те треће постовулацијске недеље, односно од пете постменструалне недеље до краја осме постовулацијске недеље (десете постменструационе недеље), ће се развити већина органа и органских система плода, и тај период у развоју је означен као *ембрионални период*, односно период органогенезе. Након овог раздобља, плод се назива фетус, и тај период развоја до краја трудноће се зове *фетални период*. У тој фази сазревају ткива и органи и долази до бржег раста тела. Ове фазе развоја како одмиче трудноћа клинички можемо да испратимо све детаљније и прецизније, и самим тим да уочимо могуће неправилности. То је предмет разматрања и овог рада. Овде бих напоменуо да је ембрионална фаза у литератури различито класификована, у зависности од тога шта је тежиште разматрања и

које школе ембриологије су у питању. Истраживања из области развоја људског ембриона се базирају на великим колекцијама ембриона, међу којима су чувене оне у Вашингтону (збирка Карнеги Института), на Харварду, у Кјоту, на многим реномираним европским универзитетима, итд. Позната је и подела у литератури на 23 степена развоја ембриона, познатијих као Карнегијеви степени. Ови степени у развоју су базирани на спољашњем и унутрашњем развоју ембриона и нису директно условљени периодом или величином. Франклин Мол је на основу истраживања ових ембриона објавио један од првих свеобухватних уџбеника на ту тему (¹⁹). Поред ове, постоје и многе друге велике збирке ембриона, а детаљнија објашњења се могу наћи у свим већим уџбеницима ембриологије и овде су споменута ради целокупности разматрања (²⁰).

1.1.1. АНОМАЛИЈЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Развој централног нервног система почиње већ у петој недељи гестације (трећа ембрионална недеља) почетком стварања неуралне цеви, а недељу дана касније настаје и рани нервни систем. Даљи развој ЦНС-а је врло динамичан (²¹). Ради разумевања налаза неопходно је добро познавање ембрионалног развоја мозга као и знање о томе шта може да се визуализује, којом дијагностичком визуелизационом методом и када. Многобројне су класификације и набрајања аномалија феталног нервног система. Прегледом литературе се тешко налази на јасан разлог зашто је извршена класификација на један или други начин, иако су све поделе слично конципиране и диктиране су потребом односно тематиком појединачног текста. Овде ћемо приказати оне најчешће, као и оне које је могуће визуализовати ултразвуком или магнетном резонанцом (²²).

Вентрикуломегалија и хидроцефалус
(*ventriculomegalia et hydrocephalus*)

Вентрикуломегалија и хидроцефалус су термини који се користе да означе проширење, односно дилатацију бочних можданих комора. Како је нормална ширина рогова латералних вентрикула до 10 mm, увећање бочних комора преко те вредности се сматра вентрикуломегалијом. Дијагноза је олакшана чињеницом да је ширина задњих рогова бочних можданих комора код фетуса константна од 15 недеље гестације па све до термина, тј. 40 недеље трудноће. ⁽²³⁾. Увећање преко 15 mm је тешка вентрикуломегалија (по неким ауторима хидроцефалус), док је проширење од 20 mm и више свакако хидроцефалус ⁽²⁴⁾. Могу да се примене и други критеријуми, јер је по неким ауторима вентрикуломегалија налаз без повишеног интракранијалног притиска, док је код хидроцефалуса уз увећан интракранијални волумен цереброспиналне течности присутан и поремећај интракранијалног притиска. Присуство повишеног притиска цереброспиналне течности у ендокранијуму се не може директно утврдити у феталној дијагностици, а ни посредна дијагностика није поуздана. Зато се некада ова два термина користе равноправно, нарочито код проширења латералних вентрикула преко 15 mm, иако би вентрикуломегалија требало да се односи на случајеве где је разлог промене дисгенеза или атрофија ⁽²⁵⁾. Инциденца ових промена је 0.3-1.5 на 1000 порођаја, а in utero око 1 на 100 фетуса ⁽²⁶⁾. Вентрикуломегалија је често повезана са другим аномалијама, било урођеним (Денди Вокер, агенезија корпуса калозума, дефекти неуралне цеви- Арнолд Кијари малформација) или стеченим (интракранијална хеморагија, инфекција). Када је удружена са другим развојним малформацијама, значајно већи је ризик од хромозомских аномалија, док су изоловани налази скоро без тог ризика. Ризик од повезаности вентрикуломегалије и других нехромозомских синдрома је велика, и то је битан водич кроз дијагностику ове промене ⁽²⁷⁾. Узроци хидроцефалуса су, поред наведених за вентрикуломеглију, и разна опструктивна стања у ендокранијуму, као и повећана секреција цереброспиналног ликвора (папиломи).

Дефекти неуралне цеви
anencephalia, encephalocele, spina bifida

Дефекти неуралне цеви су развојне аномалије, последица су неправилног затварања неуралне цеви, односно неуралних набора током пете и шесте недеље трудноће и ређе су везане за неке хромозомопатије. Тератогени фактори су они уобичајени, као што су зрачење, хипертермија, а посебно дефицит фолне киселине и изложеност антагонистима фолне киселине. Такође постоје и тератогени неуралне цеви (витамин А, валпроат, талидомид). Дефекти неуралне цеви се јављају у око 1-5/1000 рођења, и 95% случајева су аненцефалус и спина бифида, док је учесталост енцефалоцеле знатно ређа.

Аненцефалија је одсуство церебралног кортекса. Акранија је одсуство калварије, тако да су хемисфере великог мозга покривене танком мембраном. Ова промена временом вероватно пређе у аненцефалус као последица деструктивног деловања плодове воде и као таква се и најчешће дијагностикује. Трећа слична промена је егзенцефалија и подразумева присуство можданих хемисфера, али које слободно пливају у амнионској течности. Даља еволуција ове промене је слична претходној. Егзенцефалија се данас сматра да јеможеда у вези са **генетским цилиопатијама**, групом генетских болести и генетских синдрома чији узрок настанка је у вези са поремећајем функционисања цилијарног система на нивоу ћелија и органела ⁽²⁸⁾. Инциденца ове аномалије зависи од географске и етничке припадности и креће се у опсегу од 0,3-1,0 случајева на 1000 рођења. Ризик се повећава у свакој наредној трудноћи. Ово је тешка аномалија и неспојива је са животом.

Енцефалоцела (цефалоцела) је дефект кранијума, са хернијацијом интракранијалних структура, односно цисте која пролази кроз дефект кранијалних костију и испуњена је ликвором (meningocoele) или можданим садржајем (encephalomeningocoele). Сама килна кеса је порекла менингеалних овојница. Учесталост ове аномалије је око 1 на 10000 рођења. Најчешћа локација је у пределу потиљачне кости. Раније поменута егзенцефалија је у ширем смислу речи врста цефалоцеле, с тим да је та протрузија кроз већи дефект лобање. Честа је удруженост ове промене са хромозомопатијама, као и са нехромозомским малформацијама. Иако је највероватније објашњење да је и ова лезија последица

незатварања неуралне цеви, у литератури се помињу и други могући узроци. Уосталом и сам појам дефекта неуралне тубе је описне природе, и не даје одговор на питање који је разлог овог поремећаја. Тако да радови који помињу генетску цилијопатију, или претпоставке да у постнеурулацијској фази долази до дефекта у индукцији мезенхималне фазе нервног ткива нису у колизији са појмом затварања неуралне цеви. Прогноза ове промене је различита, зависи од величине промене, од садржаја килне кесе и од евентуалног присуства удружених аномалија. Прогноза је нарочито лоша ако је присутна и микроцефалија.

Спина бифида- расцеп кичменог стуба (spina bifida) је медијални расцепни дефект на вертебри (расцеп задњих лукова кичменог канала) и такође може да се манифестује у два облика према свом садржају: менингоцела (када кроз дефект пролабирају менинге) и менингомијелоцела (када је протрузија можданог ткива). Веома ретко неурална цев није прекривена менингама и тај дефект неуралне цеви се назива мијелоцела. Локација ових промена је најчешће у лумбосакралној регији кичменог стуба. У зависности да ли кожа прекрива ову промену или не, постоји подела на два ентитета: затворена спина бифида (*spina bifida occulta*) и отворена спина бифида (*spina bifida aperta*). Знатно је ређа затворена промена (јавља се у 15% случајева) и најчешће нема неуролошких секвела. Отворена форма промене се јавља у 85% случајева и тада је садржај неуралног канала изложен сталном дејству за нервно ткиво токсичне амнионеске течности. Амнионска течност је нарочито неуротоксична у трећем триместру гравидитета. Зато постоје покушаји *in utero* хируршке корекције спине бифиде крајем другог тромесечја трудноће у циљу смањења инвалидитета ⁽²⁹⁾. Учесталост ових промена је 1/1000 рођења. Ово је тешка аномалија централног нервног система и прати је озбиљан хендикеп у постнаталном животу. Петогодишња смртност је 35%, од тога у првих годину дана живота 20%. Већина деце која преживи има умерен до изражен хендикеп, упркос најчешће потпуно очуваној интелигенцији ⁽³⁰⁾. Само око 1% деце са отвореном спином бифидом нема неуролошких испада и пратећег инвалидитета. Ова аномалија у развоју је у око 10% случајева узрокована хромозомском аберацијом, док је рекурентни ризик након трудноће у којој је дијагностикована ова малформација десет пута већи и расте са бројем афектираних плодова и трудноћа. Дијагностикује се ултразвучним прегледом, магнетном резонанцом, а

може да се посумња на ову промену код патолошких налаза тестова биохемијског скрининга у другом триместру (повишена вредност алфа-фето протеина). Ова промена увек иде уз патолошки налаз феталног ендокранијума у смислу Арнолд-Кјари (Arnold-Chiari) малформације типа II. То значајно олакшава дијагнозу спине бифиде.

Арнолд-Кјари (Arnold-Chiari) малформација је развојна аномалија базе мозга код које долази до спуштања, односно померања одређених можданих структура у канал кичмене мождине. Непосредна последица ових померања је поремећај у циркулацији цереброспиналног ликвора и његове ресорпције. Има неколико врста ове малформације:

- Арнолд Кјари тип I: хернијација тонзила малог мозга, без спуштања осталих делова мозга,
- Арнолд-Кјари тип II: спуштање церебеларних тонзила, делова можданог стабла (вермиса, четврте мождане коморе и хориоидног плексуса) кроз foramen magnum у горњи део цервикалног канала. Овај тип малформације је често удружен са спином бифидом, односно са менингоцелом или менингомијелоцелом и важан је дијагностички налаз у откривању ове аномалије (banana sign, lemon sign) као и пратећа вентрикуломегалија у 70% случајева,
- Арнолд-Кјари тип III: присуство спине бифиде у вратном делу и протрузија овојница кроз тај отвор (краниоцервикална менингоцела),
- Арнолд-Кјари тип IV: непотпун или комплетан изостанак у развоју доњих структура мозга. Овај тип аномалије није повезан са померањем можданих структура и неки га ни не убрајају у ову групу малформација већ помињу само прве три варијанте.

Као последица типа I овог дефекта јављају удружене аномалије: спајање првог вратног пршљена са базом лобање уз могућност и фузије првог и другог вратног пршљена, базиларна импресија, односно притисак базе лобање на горњи део кичменог стуба. Ове промене за последицу имају скраћење врата и често оштећење можданог стабла у коме се налазе једра највећег броја кранијалних нерава. могуће је да ова аномалија развоја не буде препозната у феталном периоду, те се после порођаја јављају многобројни симптоми код новорођенчета и у каснијем развоју.

Тип II ове малформације је удружен са спином бифидом, што смо детаљно раније објаснили (стр. 12).

Холопрозенцефалија (*holoprosencephalia*)

Подразумева спектар аномалија мозга као резултат делимичног или потпуног изостанка поделе предњег мозга (прозенцефалона), што за последицу има непотпуну сагиталну сепарацију хемисфера великог мозга као и неодвајање од међумозга. Тежиоблици иду уз дефект лица (³¹). Постоје три форме ове аномалије према тежини:

1. алобарна холопрозенцефалија- не постоји сепарација церебралног кортекса на хемисфере, фузија таламичних једара, присуство једноструког примитивног вентрикула, недостатак средишњих структура (фалкс, међухемисферична фисура, септум пелуцидум, корпус калозум, трећа мождана комора)
2. семилобарна холопрозенцефалија- раздвајање церебралних хемисфера као и мождане коморе је парцијално, тако да су у задњем делу постоји делимична сегментација и присуство структура (закржљали задњи рогови бочних можданих комора, присуство фалкса у задњем делу, нешто развијенија кора великог мозга). Као и код најтеже форме, и овде су одсутни олфакторни булбуси.
3. лобарна холопрозенцефалија- најблажа форма где је присутан умерен дефект генезе прозенцефалона, са делимичним спајањем прењих рогова бочних комора, хипогенеза септума пелуцидума и корпуса калозума.

Инциденца ове малформације је око 1 на 10000 рођења, док је знатно чешћа код абортираних фетуса, и износи чак 1/250. Узроци могу бити алкохол, интраутерусне инфекције, хромозомопатије, нарочито у склопу Патау синдрома (анеуплоидија 13. хромозома), док око 75% фетуса са овим налазом има уредан кариотип. У том случају је холопрозенцефалија често повезана са нехромозомским синдромима.

Агенезија корпуса коалозума
(*agenesia corporis callosi*)

Ова аномалија је потпуно или делимично одсуство комисуралних влакана које повезују леву и десну хемисферу великог мозга. То су аномалије церебралних комисура. Поред ових, церебралне комисуре су и хипокампусне и предње комисуре. Њихов развој се дешава између 12 и 18 недеље трудноће. Ова малформација може да буде развојна, а узроци могу да буду и васкуларна или инфламаторна лезија, у ком случају би се сматрала деструктивном аномалијом. Учесталост је 3-7 на 1000 рођења, премда је у одређеним посматраним групама виша (особе са посебним потребама) и износи 2-3%. Како је развој корпуса калозума од напред ка назад, блаже форме имају дефект на нивоу задњих комисура. Ембриолошки развој септума пелуцидума (провидне ограде) је везан за развој жуљевитог тела, и он међусобно раздваја предње рогове бочних можданих комора. У процени поремећаја од кључног значаја је визуализација шупљине која се зове *sacrum septi pellucidi* и врло једноставно се приказује на ултразвучном прегледу, а формирају је поменуте структуре. Често је удружен са хромозомопатијама (20%), нарочито анеуплоидијом хромозома 18 и 13, и у многим другим генетским поремећајима ⁽³²⁾. Такође се налази у нехромозомским синдромима, нпр. у оквиру Денди-Вокерове малформације. Често је удружена и са екстракранијалним аномалијама развоја. Изолован дефект је повезан са добром постнаталном прогнозом и око 90% оваквих пацијената је потпуно нормално. Код присуства удружених малформација прогноза је лошија и зависи више од тих аномалија.

Денди-Вокерова (Dandy-Walker) малформација

Ово је најчешћа цистична промена у задњој лобањској јами, и наравно није обавезно везана само за ту анатомску регију. Денди-Вокеров комплекс подразумева:

1. Денди-Вокерову малформацију (DWM) која је комплетна или парцијална агенезија вермиса малог мозга уз цистично увећање задње лобањске јаме,

2. Денди-Вокерова варијанта (DWv) која се састоји од парцијалне агенезије церебеларног вермиса без увећања задње фосе,
3. Мега-цистерна магна (МСМ) где нема промена вермиса малог мозга, већ само цистична промена у задњој лобањској јами.

Денди-Вокерова малформација се јавља код 1 у 30000 рођења, и у око 35% случајева је везана уз неку хромозомопатију, док је и ризик од удружених нехромозомских синдрома висок. Чест налаз је и вентрикуломегалија, присутна у 80% случајева, као и у око 50-60% налаза агенезија корпуса калозума или холопрозенцефалија. Ове промене су резултат поремећаја у развоја крова ромбенцефалона. Уз описане промене постоје и друга стања која дају сличан налаз, премда у развојном смислу веома различита, као што је циста Блејковог шпага (ВРС), Жуберов (Joubert) синдром (широка цистерна магна) или циста арахноидалног простора (АС). Судајући по описима у литератури, не слажу се сви да ли је цистична промена у задњој лобањској јами код Денди-Вокер малформације увећана цистерна магна или увећана четврта možдана комора. Обично се или говори о проширеној четвртој комори или увећању цистерне магне или истовремено о присуству обе промене. А сличан налаз даће сигурно и увећан Блејков шпег, који постоји и као физиолошка варијанта у ембрионалном развоју и касније нестаје. Али ова промена у нормалном развоју не комуницира са субарахноидалним простором.

Мегацистерна магна (Mega-cisterna magna) се састоји од увећане задње јаме због дилатираних цистерни магне уз нормалан церебеларни вермис и четврту možдану комору. У сваком појединачном случају је битно да се процени величина вермиса код пацијената са мегацистерном магном, јер хипоплазија вермиса може да ствара изглед велике цистерне магне.

Жуберов синдром (Joubert) је комбинација дилатације цистерне магне и хипоплазије вермиса малог мозга, где је уз остале клиничке знаке присутан карактеристичан налаз на магнетној резонанци (вермални знак молара) и наслеђује се аутозомно рецесивно. Веома ретко се среће. Постнатална прогноза је лоша.

Диференцијална дијагностика цистичних промена задње лобањске јаме није једноставна, захтева добро познавање развоја ЦНС-а, ултразвучне дијагностике и магнетне резонанце.

Слични налази су приказани на следећој табели и начини њиховог међусобног разликовања.

Табела 1: Упоредни приказ анатомских аномалија цистичних промена задње лобањске јаме (³³)

	DWM*	DW_v**	BPC***	MCM****	AC*****
хемисфере малог мозга	хипоплазија	хипоплазија	нормална/ компресија	нормална	честа компресија
вермис малог мозга	хипоплазија / агенезија	блага хипоплазија	често увећана	нормална	честа компресија
четврта комора	дилатирана	дилатирана	дилатирана	дилатација цистерне	честа компресија
задња лобањска јама	проширена	нормална	најчешће нормална	најчешће нормална	најчешће нормална
тенторијум	елевиран	нормалан	нормалан	најчешће нормалан	нормалан
вентрикуломегалија	у 80 %	ретко	најчешће одсутна	најчешће одсутна	често присутна

*Денди Вокер малформација

**Денди Вокер варијанта

***Блејкова циста

****Мегацистерна магна

*****Арахноидална циста

Овде су приказане аномалије које би се етиопатогентски могле сврстати у поремећаје пролиферације и миграције неурона, као и поремећаје кортикалне организације

Микроцефалија (*microcephalia*)

Микроцефалија дословно значи мала глава и мозак. Дефинише се као смањен обим главе (HD- head circumference) који је мањи за три стандардне девијације (3 SD) од одговарајуће средње вредности за актуелну гестацијску или постнаталну старост. Јасно је да је у трудноћи тачно датирање гестације од кључног значаја. Могући су и други критеријуми, нарочито када је трудноћа непознате старости: неопходно је да се покаже да се прогресивно смањује однос обима главе и обима абдомена (AC- abdominal circumference) испод границе првог перцентила како напредују недеље гестације. Обично је присутан неки пропратни налаз, најчешће холопрозенцефалија или лизенцефалија. Ако је изолована микроцефалија, дефинитивна дијагноза не би требало да се поставља пре трећег триместра. Променом је највише захваћен велики мозак (³⁴). Ова аномалија се јавља на 1 у око 5000-10000 рођења. Ризик од присутних хромозомопатија и нехромозомских синдрома је висок. Код нехромозомских синдрома честа је генетска основа болести и преко сто фамилијарних форми у којима се јавља и ова малформација су до сада описани (Meckel-Gruber, Walker-Warburg, Miller-Dieker, Smith-Lemli-Opitz). Постнатално је могуће хируршки лечити она стања које је узроковала краниосиностоza. Остали облици имају умерено до изражено кашњење у менталном развоју, а у каснијем детињству се појављују и неуролошки испади.

Мегаленцефалија (*megaencephalia*)

У литератури се помиње и ова ретка малформација. Она подразумева увећање главе и мозга. Мозак је за 2.5 SD или изнад 95. перцентила тежи од просечних вредности за дату популацију, односно недељу гестације. Најновија истраживања показују да је највероватнији узрок ове аномалије у мутацији гена за протеин киназу Б, а то је део ћелијског пута PI3K/AKT/mTOR који је у вези са растом, развојем, метаболизмом и апоптозом ћелија. Сматра се да је поремећај овог пута такође одговоран за малигну

алтерацију ћелија ⁽³⁵⁾).Ови налази нису повезани са хромозомопатијама, али су често део нехромозомских синдрома. Посебна подврста ове аномалије је унилатерална промена и означена је као хемимегаленцефалија, која је веома ретка. Једнострана мегаленцефалија је често удружена са тешком менталном ретардацијом и неизлечивим нападима епилепсије. Она је повезана са генетским синдромима. Има карактеристичан налаз: средишња линија је померена у страну, на оболелој страни присутна вентрикуломегалија и атипична гирацијакоре великог мозга. Изолована мегаленцефалија је најчешће асимптомтаска, јавља се фамилијарно и без негативних ефеката је.

Лизенцефалија (lissencephalia)

Ово је још једна ретка аномалија централног нервног система и последица је поремећаја у миграцији неурона током раног ембрионалног развоја. У последње време се о овој аномалији развоја доста открило. Манифестује се мањком гиралног развоја феталног мозга и потпуним одсуством гирације великог мозга. Синоним је агирија. Помиње се често и појам пахигирија и он означава постојање појединачних можданих гируса. Има неколико варијанти ове болести. Раније класификације праве поделу на две групе обољења, док је новија подела на три стања као резултат већих сазнања о механизму настанка (у ову поделу су укључене и хетеротопије, које су раније биле издвојен ентитет):

- Група А- укључује класичну лизенцефалију (тип I), још се зове и Miller-Dieker синдром (агирија-пахигирија комплекс), а овде се сада убраја и субкортикална банд хетеротопија,
- Група Б- лизенцефалија тип II (Gobblestone lissencephaly), још се зове Вокер-Варбургов (Walker-Warburg) синдром,
- Група Ц- хетеротопије: субependималне, субкортикалне (сем банд хетеротопије) и маргиналне глионеуралне хетеротопије ⁽³⁶⁾.

Има најчешће лошу прогнозу. Није везан за хромозомопатије. Узрочник може да буде инфекција цитомегаловирусом у првом триместру ⁽³⁷⁾, као и неке генетске мутације за

reelin (или RELN) ген на хромозому 7 (³⁸), односно мутације хромозома 17 и X хромозома, тачније гена на локусима 17p13.3 или Xq22.3-23 (³⁹).

Следе деструктивне možдане промене, као што су хидраненцефалија, поренцефалија, шизенцефалија и интракранијална хеморагија.

Деструктивне možдане промене
hydranencephalia, porencephalia, schizencephalia

Хидраненцефалија је потпун или скоро потпун недостатак церебралног кортекса који је замењен цереброспиналним ликвором. Инциденца ове аномалије је 1-2,5 на 10000 рођења. Највероватније је узрок деструкције možданог ткива инфекција или прекид адекватног дотока крви у раној трудноћи. Стога није повезана са хромозомопатијама ни са другим генетским синдромима. Има веома лошу прогнозу.

Поренцефалија је још једна деструктивна лезија у облику цисте (најчешће унилатералне) која је испуњена цереброспиналном течношћу и у комуникацији је са истостраном бочном možданом комором и субарахноидалним простором. Учесталост ове малформације је 1/9000 рођења. Највероватније је узрокује možдани инсулт током трећег триместра гестације. Таква врста аномалије се зове псеудопоренцефалија или енцефалокластична поренцефалија. Честа је и код близаначких трудноћа са трансфузијским синдромом (TTTS). Друга група промена је резултат неадекватне миграције неуробласта и последичне лоше кортикалне организације и сматра се правом поренцефалијом (шизенцефалична поренцефалија) и она је најчешће обострана лезија. Постнатална прогноза зависи од локације и величине лезије.

Шизенцефалија би могла да се убраја у промене које етиопатогентски могу да буду и у поремећајима кортикалне организације, али се за расцепе који праве ову комуникацију латералних вентрикула са субарахноидалним простором сматра да је иницијални догађај неки облик деструкције у четвртом месецу трудноће, премда постоје подаци да је поремећај миграције, тј. закаснела миграција неуробласта узрок промене. Доводи се у везу

са мутацијом на гену EMX2 (empty spiracles homeobox 2) који кодира синтезу протеина homeobox Emx2 и учествује у адекватном формирању церебралног кортекса ⁽⁴⁰⁾. Ова аномалија је вероватно веома ретка и има лошу постнаталну прогнозу.

Интракранијална хеморагија

Интракранијално крварење се јавља у 1/10000 порођаја, али се код прематуруса рођених пре 32. недеље трудноће или код мањих од 1500 грама ова инциденца достиже 30-40%. Обично се иницијални хеморагијски инцидент јавља у раној трудноћи и крварење достиже максимум интензитета око 26. гестацијске недеље, након чега се смањује. Многобројни су узроци овог стања, било да су узроковани стањем мајке, плода или постељице. Повреда у пределу абдомена, коагулопатија, употреба антикоагулантне терапији или висока фебрилност су најчешћи фактори са мајчине стране. Фетус такође може да болује од дефицита фактора коагулације, али је са феталне стране најбитније проверити постојање *фетоматерналне аутоимуне тромбоцитопеније*. У питању је стање где мајка ствара антитела против тромбоцита плода, тачније против очевих гена који су присутни на површини феталних тромбоцита (то је human platelet antigen HPA-1a). Тиме се ствара стање хеморагијске дијатезе код фетуса. Проблем овог обољења је што може да се деси већ у првој трудноћи, за разлику од хемолитичке болести због Rh алоимунизације. Крварење се иницијално дешава у субependималном герминативном ткиву и према проширености хеморагије, имамо четири степена тежине:

1. Први степен: крварење у герминативном матриксу (не види се ултразвучно),
2. Други степен: крварење се шири у вентрикуле, који су уредних димензија,
3. Трећи степен: увећани вентрикули као последица хеморагије,
4. Четврти степен: крварење се шири у паренхим.

Прогноза зависи од степена интракранијалне хеморагије. Код крварења првог и другог степена постнатално су веома ретке секвеле, док су код јачих хеморагија присутни значајнији неуролошки испади, често уз пратећи хидроцефалус ⁽⁴¹⁾.

Промене које заузимају интракранијални простор су на неки начин већ помињане, јер се деструктивне лезије тако понашају. Следе оне промене које нису по етиопатогенези деструктивне, али имају примарно ефекат окупације простора.

Циста хориоидног плексуса

Јављају се обично обострано у хориоидним плексусима бочних можданих комора. Упркос томе што им је инциденца око 2% до 20. недеље трудноће, после 26. гестацијске недеље преко 90% се спонтано повуче. Најчешће немају патолошки значај, ретко могу да се доведу у везу са тризомијама хромозома 18 или 21, када треба тражити остале маркере ових хромозомопатија.

Арахноидална циста

Ове цистичне формације су локализоване у арахноидалном простору, било супра или субтенторијално и не комуницирају са коморним системом централног нервног система. Својом локализацијом веће цисте могу да врше компресију на околне структуре, нарочито на Монроов отвор или на Силвијев акведукт, што за поселдицу има настанак интракранијалне хипертензије и хидроцефалуса. У тим случајевима је постнатално неопходна хируршка интервенција. Интелигенција је очувана и нема других секвела. Често их је тешко разликовати од глиоепендималних цисти које су повезане са агенезијом корпуса калозума, па је у том смислу неопходна коректна диференцијална дијагностика.

Анеуризма Галенове вене (vena cerebri magna)

Анеуризматска дилатација велике мождане вене настаје као последица артериовенског шанта између v. cerebri magnaе и церебралних артерија каротидног и базовертебралног система. Манифестује се као транслуцентна циста средишње линије која показује

вртложно артериовенско кретање крви на Доплер приказу. Ово је ретка малформација и има лошу постнаталну прогнозу.

1.1.2. АНОМАЛИЈЕ ЛИЦА И ВРАТА

Многе аномалије лица и врата су ретке или врло ретке у својој учесталости, те се такве малформације овде само кратко описују. Од оних чешћих, описаћемо три битне промене: расцеп усне и непца, микрогнатија и цистични хигром врата. Претходно неколико речи о терминологији дефеката орбиталне регије, који се веома ретко јављају у клиничкој пракси.

Орбитални дефекти

Хипертелоризам означава повећану међусобну удаљеност орбита. Ембрионално очи су постављене латерално и како одмиче трудноћа, оне мигрирају ка средишњој равни лица. Тај процес може из више разлога да буде ометан. Ово стање може да је изоловано или чешће удружено са другим синдромима. Обично се налази код синдрома медијалног расцепа, краниосиностоза, као што су Апертов и Крузонов синдром, предњих енцефалоцела и агенезије корпуса калозума. Ретко се јавља. Зависно од удружених малформација варира и прогноза.

Хипотелоризам је смањен размак између орбита, а самим тим и између очију. Скоро увек се налази удружен са тешким аномалијама (холопрозенцефалија, микроцефалија) и овај налаз носи висок ризик од хромозомопатија. Прилично је редак и има веома лошу прогнозу.

Катаракта је делимично или тотално замућење очног сочива. Изузетно се ретко среће у клиничкој пракси. Веома тешко се дијагностикује јер ултразвучни налази који не указују на замућење сочива не искључују ту могућност, односно нису довољно поуздани. Обично није везана за хромозомопатије, али је често удружена са другим генетским синдромима (као што су церебро-окуло-фацио-скелетални, Walker-Warburg, Neu-Laxova) ⁴². Инфекције рубелом или инфлуенцом у првом триместру могу да доведу до развоја катаракте.

Анофталмија и микрофталмија подразумева одређени степен умањености димензија очне јабучице или коштаних делова ока. Дијагнозу анофталмије треба препустити патологу, јер само он може да потврди и пратеће одсуство очног нерва, хијазме и оптичког нервног пута. Учесталост ове аномалије је ретка и врло често је повезана са хромозомопатијама и другим нехромозомским генетским синдромима. прогноза зависи од врсте и степена изражености удружених малформација.

Расцеп усне и непца (фацијални расцени)

Промена може да буде једностранична или обостранична, да захвата само усну, да је проширена на меко непце или да се састоји и од дефекта тврдог непца. Посебан ентитет је засебан расцеп непца без расцепа усне. Инциденца ове аномалије је релативно честа, по неким ауторима чак друга по учесталости фетална малформација и износи око 1 на 800 рођења. Неки наводе и већу учесталост. Чешћа је код мушке деце. У око 50% случајева расцеп је и усне и непца, у око 25% случајева само усне, а промена која је ограничена само на непце се јавља у око 25% оболелих. Некада ови дефекти захватају тврдо непце све до носне шупљине и чак и очне дупље. У ембрионалном развоју максиларни и медијални носни наставци спајањем стварају интермаксиларни сегмент од кога настаје примарно непце. За разлику од њега, секундарно непце крајем осме и током девете гестацијске недеље настаје спајањем непчаних наставака који израстају из максиларних наставака. Њиховим спајањем напред са примарним непцем ствара се дефинитивно непце, чијим настанком се одваја усна од носне шупљине. Од црте спајања остаје само видљив спој који се назива *foramen incisivum*. Истовремено носна преграда расте према доле и спаја се са кровом, тј.

горњом страном непца. Ембриолошки се расцепи непца дале на предње и задње, и граница је поменути foramen incisivum. Оваква подела дајемног јаснији увид у механизам настанка ове честе малформације. **Предњи расцепи** су 1. расцеп примарног непца, а то су латерални расцеп усне и расцеп горње вилице, као и 2. расцеп између примарног и секундарног непца. **Задњи расцепи** су расцеп секундарног непца и увуле. Поред ових постоји и **коса очна пукотина** која је резултат неспајања максиларног и латералног носног наставка. Најређа аномалија развоја је **медијални расцеп** који је резултат непотпуног спајања медијалних носних наставака. узроци ових промена су врло често генетске природе, како хромозомопатије тако и нехромозомски генетски синдроми. Ултразвучно је неопходна прилична вештина како би се у свим релеватним пресецима сагледале усне, меко и тврдо непце фетуса, за шта је потребан и адекватан положај плода. Пресеци који су притом потребни за добро сагледавање ових промена су аксијални, коси, коронални и сагитални⁽⁴³⁾. Расцеп усне је могуће видети већ у 13. гестацијској недељи, а непца од 18. недеље трудноће. У адекватној процени ове аномалије развоја од помоћи је и приказ магнетне резонанце⁽⁴⁴⁾. Многе од ових промена је могуће хируршки кориговати после рођења. Прогноза зависи поред степена тежине лезије и од присуства удружених аномалија.

Микрогнатија

Мала доња вилица је честа аномалија и јавља се код 1/1000 рођења и у основи је хипоплазија мандибуле. Врло често је удружена са анеуплоидијама хромозма 13 и 18. Лако се визуализује ултразвуком, приказ у сагиталној равни. такође је често удружена са нехромозомским синдромима. зато је неопходан детаљан ехосонографски преглед фетуса, као и обавезно испитивање кариотипа. У свим овим случајевима прогноза је лоша. Примарни дефекта доње вилице (Pierre-Robin синдром) можемо да дијагностикујемо искључивањем претходно наведених стања као и генетском потврдом мутација које доводе до ове болести⁽⁴⁵⁾. У овом случају прогноза може да буде добра. те је неопходан завршетак трудноће у терцијарној установи, где може да се пружи адекватна неонатална нега због ризика од опструкције горњих партија дисајних путева⁽⁴⁶⁾.

Цистични хигром врата

Веома је честа аномалија у развоју и још се зове и вратни лимфангиом. Инциденца му је 1 у 6000 трудноћа, а код спонтаних побачаја 1/200 ⁽⁴⁷⁾. То је обострана цистична структура у пределу потиљка која је септирана, са једном или више преграда. У том смислу би могла да се сматра туморском променом врата и леђа фетуса. Механизам настанка је дефект у дренажи југуларног лимфатичног система, који иначе физиолошки постоји, или због поремећаја у лимфатичко-венској комуникацији, односно да је последица неадекватне лимфангиогенезе врата. На тим местима у пределу врата и леђа плода долази до настанка едема и присуства поља која су испуњена лимфном течностју. Висока је повезаност ове промене са хромозомопатијама (35-50%) и са нехромозомским генетским синдромима ⁽⁴⁸⁾. Честа је и учесталост срчаних мана, као и хидропса фетуса. Цистични хигром се ствара крајем првог триместра трудноће. Посебан изазов је његово разликовање од задебљалог вратног набора (NT- nuchal translucency). Детаљан опис нухалне транслуценце и њен значај се објашњавају у оквиру разматрања о бихемијском скринингу у првом триместру (стр.). Аксијални ултразвучни пресек је неопходан за дијагнозу и процену ових стања и њиховог међусобног разликовања. Једни аутори сматрају да само присуство поткожног едема врата или задебљање ове регије са финим септама није довољно да би таква промена била цистични хигром. Други се слажу да благо увећани лимфатични систем врата није сам по себи довољан за потврду дијагнозе. Очигледно је са напретком у визуализацији фетуса у првом триместру гравидитета разликовање једноставног цистичног хигрома (CH) и увећаног вратног набора (NT) постало мање јасно. Побољшањем уређаја за имидинг ове регије испоставило се да је септа на трансверзалном пресеку могуће да буде и нухални лигамент, а не само промена у цистичном хигрому. Додатну забуну ствара и чињеница да све вратне колекције течност садржаја имају одређени степен преграда, који је сада могуће приказати ⁽⁴⁹⁾. Тако да то није пресудан моменат у постављању дијагнозе. Најизвесније је да цистични хигроми много чешће имају вишеструке септе, да су већих димензија и да захватају фетус читавом дужином леђа, док је задебљао вратни набор ограничен само на предео врата плода ⁽⁵⁰⁾. Независно од

етиологије, димензије ове колекције течности у вратном делу су одлучујући фактор за исход, било да ли је у питању цистични хигром или задебљање нухалног набора (⁵¹).

1.1.3. ХИДРОПС ПЛОДА

Хидропс је накупљање серозне течности у природним шупљинама организма (плеурална и перикардна ефузија, асцит у абдомену) и у поткожном ткиву. Његова учесталост је 1 у 2000-3000 рођења. Стопа морталитета је веома висока и износи око 80%. Фетални хидропс се дели у две велике групе: **имуни хидропс** и **неимуни хидропс**. Имуни хидропс је резултат секундарне анемије фетуса због мајчиних аутоимуних антитела која доводе до хемоллизе еритроцита плода и у данашње време је захваљујући превентивним мерама веома редак. Неимуни хидропс може да буде резултат више патолошких стања фетуса и мајке:

- **анемија:** фето-матернална хеморагија, исоимуни парвовирус, TTTS,
- **кардиоваскуларна патологија:** анеуризма Галенове вене, срчане мане, кардиомиопатија, брадикардија, тахикардија,
- **аномалије ЦНС-а:** поренцефалија, енцефалоцела, агенезија корпус калозума,
- **хромозомопатије и генетски синдроми:** Даунов синдром, Тарнеров синдром, делеција 5p (Cri di Chat), Нунанов синдром, мултипли птеригијум синдром,
- **тумори:** цистични хигром/лимфангиом, медијастинални тумор (најчешће тератом), опструкција ГИТ-а, плацентни хориоангиом, неуробластом, сакрококцигеални тератом,
- **коштане аномалије:** ахондрогенеза, osteogenesis imperfecta,
- **матерналне инфекције:** цитомегаловирус, коксаки вирус, аденовирус, токсоплазмоза, варицела, парвовирус, трепонема палидум.

Поред наведених, постоје и многа друга стања која могу да изазову хидропс плода у мањој или већој мери (нпр. тромбоза бубрежне вене или пупчаника, цистична аденоматоидна малформација плућа, дијафрагмална хернија, итд.).

Процена стапена анемија плода се врши Доплер мерењима максималног протока кроз а. cerebri media (PSV) или инвазивном дијагностиком (узимањем узорка феталне крви и плодове воде). Имуни хидропс се успешно лечи феталним трансфузијама Rh негативним еритроцитима. Неке форме неимуног хидропса се такође доста успешно третирају. Феталне анемије изазване инфекцијом Парвовируса B19 или тежим обликом фетоматерналне хеморагије се лече интраутерусном трансфузијом. Трансфузијски синдром међу близанцима (TTTS) се успешно решава фетоскопском ласер коагулацијом комуникантних плацентних крвних судова. Феталне тахиаритмије се третирају антиаритмцима, трансплацентним путем или директно апликованих у фетални крвоток. Апликовање шанта решава плеуралну ефузију(плеуро-амнијални шант) као и уринарни асцит (везико-амнијални или перитонео-амнијални шант). Чак је могућа и отворена хирургија плода у неким медицинским центрима у случајевима дијафрагмалне херније, цистичне аденоматоидне малформације плућа и сакрококцигеалног тератома (⁵²).

1.1.4. УРОЂЕНЕ СРЧАНЕ МАНЕ

Срце и велики крвни судови почињу свој ембрионални развој као ангиогене групе ћелија средином пете недеље гестације (трећа ембрионална недеља). Ове ћелије су прво лоциране латерално у ембриону, и даље се кретањем према напред спајају и праве прву мрежу примитивних крвних судова. У предњем делу око неуралне плоче се ствара кардиогено подручје потковичстог облика, а ембрионални целом око њега формира перикардијалну шупљину. Како се нервна плоча савија својим много бржим растом, тако се ово подручје настанка срца спушта ка вратном делу, а затим и до грудног дела где наставља свој даљи развој. Нове ангиогене ћелије се појављују са обе стране заметног штита и када се у њима формира лумен оне представљају дорзалне аорте. Са друге стране кардиогено подручје такође ствара лумен и тако настаје срчана цев, која се споји са поменутиим дорзалним аортама. Овим догађајима је створен темељ за даљи ембрионални развој срца, перикарда и великих крвних судова. Већ почетком шесте гестацијске недеље и сама срчана цев својим

растом почиње да се савија, стварајући срчану петљу. У њој се већ разликују на кранијалном крају спој са аортама, затим булбус кордис (од њега настаје највећи део десне коморе), примитивни вентрикул (од њега настаје највећи део леве коморе) примитивни атријум (он ће даљим преграђивањем дати обе преткоморе), и на каудалном крају sinus venosus од кога настају махом велики крвни судови десне преткоморе (тако што првобитно широко отворен венски синус ка преткомори почиње да се сужава и скреће у десно, где даље иде већи део протока; то за последицу има облитерацију десне пупчане и леве жуманчане вене, самим тим смањивање левог рога венског синуса). На крају 12. недеље облитерише и заједничка кардинална вена. Изнад булбуса кордиса се формира конус срца (који ће дати излазе великих крвних судова). Крајем шесте недеље трудноће доминатни су процеси преграђивања, који ће створити међукоморну преграду (pars muscularis), а од truncus arteriosus увијањем око своје осе и преграђивањем (septum aortopulmonale) формирају truncus aorticus (из кога настаје усходни део аортног лука) и truncus pulmonalis (диференцираће се у плућну артерију). Истовремено настају међупреткоморна преграда (примарна и секундарна) као и венски систем. У седмој гестацијској недељи се у срчаној шупљини појављују ендокардијални јастучићи, групе мезенхимних ћелија које ће формирати атриовентрикуларне залиске и мембранозни део међукоморне преграде. На ове структуре се својим доњим полом ослања интератријални септум. Не улазећи даље у детаље ембрионалног развоја, види се да се већ у десетој недељи трудноће, што је старост ембриона од око осам недеља, формира срце које у највећој мери и у својим главним карактеристикама има изглед врло сличан дефинитивном срцу и великим крвним судовима. Мало касније, до краја 12. недеље трудноће формиран је и венски систем обе преткоморе, десно из венског синуса (који даје и највећи мишићни део десног атријума), а лево уграђивањем плућне вене у зид леве преткоморе (која даје и већи део мишића левог атријума) и њеним гранањем на четири преткоморне вене. Одатле је јасно да многе срчане мане настају поремећајем сложеног процеса ембрионалног развоја срца и великих крвних судова у првом триместру, када их је веома тешко ултрасонографски визуелизовати.

Аномалије срца и великих артерија су најчешће феталне малформације. учесталост је око 5-10 на 1000 живорођених и око 30 на 1000 мртворођених (⁵³). Узроци су многобројни и последица су специфичног односа генетских чинилаца и фактора окружења. Код мање од

5% пацијената са срчаном маном је узрок генетска мутација или хромозомопатија, али је код више од 90% фетуса са Едвардсовим или Патау синдромом, код 50% са Дауновим синдромом и код 40% плодова са Тарнеровим синдромом нађена малформација срца. Повећан ризик од појаве срчане мане имају блиски сродници са оболелима од ових стања. Половина тих аномалија су асимптоматске, а друга половина су или леталне или захтевају хируршку корекцију. Велики је број малформација срца и многе од тих мана су веома комплексне. Златни стандард у дијагностици је ултразвук. Посебно су специјализовани центри за феталну ехокардиографију успешни у детекцији срчаних мана. Зато је битно идентификовати групе пацијената са повишеним ризиком и упутити их у специјализовану терцијарну установу где је успешност ове дијагностике много већа. За добар исход је потребна адекватна опрема, едукација кадра и расположивост времена за прецизан и успешан скрининг феталних аномалија срца. Следи приказ срчаних аномалија по одређеним поднасловима, који нису водич кроз редослед дијагностике, већ су тако осмишљени из дидактичких разлога.

Септалне аномалије

Атријални септални дефект је последица дефекта мембране која затвара foramen ovale. Има неколико варијанти ове аномалије. Најједноставнија је малформација која захвата septum primum (део преграде испод овалног отвора), док је најчешћи тзв. **тип II** поремећај, односно дефект septum secundum (захвата део изнад овалног отвора). Он је обично изолована аномалија, али можеда буде ретко и у склопу синдрома. Атријални септални дефект тип II (ASD II) је честа срчана мана и представља око 10% свих урођених дефеката. У току трудноће се веома тешко и релативно ретко дијагностикује, јер не ствара хемодинамске проблема у феталном крвотоку (где је присутан физиолошки десно-леви шант у нивоу преткомора). После рођења, ова мана је коректибилна ако је потребно. ⁽⁵⁴⁾

Вентрикуларни септални дефект (VSD) је лезија мускуларног или мембранозног дела преграде која дели леву и десну срчану комору. Знатно чешћи су перимембранозни дефекти (80%). Инциденца ове аномалије је честа, у постнаталном животу представља око

30% срчаних мана, док је због недовољно добре дијагностике у феталном периоду њена учесталост око 10% свих урођених малформација срца. Разлог томе је што ова мана не нарушава изглед коморног система на четворошупљинском пресеку јер је притисак у левој и десној комори у току феталног раздобља скоро идентичан. У току интраутерусног развоја, много лакше и самим тим и чешће се дијагностикују они дефекти међукоморне преграде удружени са хромозомопатијама или када се јављају у склопу нехромозомских (генетских) синдрома, док се после рођења дијагностикују VSD који су изоловани и самим тим имају врло мали ризик од генетски или хромозомски условљене малформације. Њихова прогноза је добра, већи део ће спонтано да се затвори или уопште неће ни правити тегобе. Остали ће добро да реагују на медикаментозну терапију, док ће само код малог броја оболелих бити неопходно хируршко лечење. Преживљавање и опоравак после хируршке интервенције је преко 90%, и ти пацијенти немају никаквих секвела ⁽⁵⁵⁾.

Атриовентрикуларни септални дефект (атриовентрикуларни канал или краће AV канал) је удружена аномалија дела преткоморне преграде, дела интервентрикуларног септума и атриовентрикуларних залистака. Веома је честа и представља 7% свих срчаних малформација. Ова срчана мана је последица дефектне генезе ендокардијалних јастучића. Може да постоји парцијални или комплетни дефект. Код комплетне мане присутан је атриовентрикуларни канал, а трикуспидални и митрални залистак су претворени у један велики AV залистак који се отвара над обе коморе. Овакав дефект може да води у конгестиван срчани застој. Постоји балансирана форма ове болести (када су обе коморе истих димензија) и небалансиран облик (када је једна комора хипопластична). Ова срчана мана је често удружена са хромозомопатијама (посебно форма комплетног AV канала) и нехромозомским синдромима. Током трудноће ова мана ретко прави проблем, али ако постоји инсуфицијенција атриовентрикуларног залистка, то обично доводи интраутерусно до срчаног застоја. Фетуси код којих се ова мана дијагностикује *in utero*, имају лошу прогнозу, јер су оне обично удружене са другим аномалијама. Када је присутна инкомплетна форма ове малформације, постнатално се понаша као атријални септални дефект и има добру прогнозу. Случајеви код којих постоји комплетан дефект, оперишу се у шестом месецу живота веома успешно и само код 10%

деце потребна је реоперација (обично код пацијената који су имали небалансирану форму комплетног AV канала) ⁽⁵⁶⁾.

Унивентрикуларно срце је срчана мана код које постоји само једна комора. С обзиром на дефиницију, у ову групу аномалија спадају: 1. стања у коме су обе преткоморе спојене са једном комором било преко истог или преко два одвојена атривентрикуларна залиска (double-inlet simple ventricle); 2. стања у којима због одсуства једног AV споја, једна комора је или закржљала или је одсутна (трикуспидална или митрална атрезија). У овом случају атриовентрикуларни спој је са само једном комором. ова комора у 85% случајева има особине леве коморе. Ова аномалија представља око 1,5% свих срчаних мана. Обично је уз ову аномалију честа и стеноза плућне артерије или аорте. Битан проблем је постојање проводних дефеката због непостојања међукоморног септума, што за последицу има поремећај срчаног ритма. Постнатално је код ових пацијената неопходна хируршка корекција мане. После оперативног захвата (Фонтенова операција), честе су касне компликације (аритмија, тромбоза). Петогодишње преживљавање је 70%. Посебно је објашњена трикуспидална атрезија касније у овом поглављу (неке срчане мане се по својим карактеристикама могу сврстати у различите подгрупе; то не треба да ствара нејасноћу, јер су наизглед нејасне наше поделе које имају за циљ и потребу да све представе скоро математички логично и прецизно, а не сама стања која по својим особинама нису тако једноставна).

Аномалије левог срца и аорте

Аортна стеноза је опструктивна промена на излазном делу левог срца. Ово је доста честа аномалија и јавља се у 1/7000 рођења (3% свих срчаних мана). Зависно од локализације сужења, постоје валвуларна, субвалвуларна и суправалвуларна лезија. Најчешћа је валвуларна стеноза. Обично настаје као последица дисплазије аортних залистака или фузије валвуларних комисура. Сувалвуларна стеноза је или последица фибромускарне опструкције или због задебљања вентрикуларног септума. Суправалвуларно сужење аорте је у три форме: као мембрана у нивоу валсалвиних синуса, као локализовано сужење

усходне аорте или у виду дифузног сужења које се протеже од аортног лука па све до првих гранања (одвајања крвних судова за перфорантне плуће гране). Умерене форме стенозе аорте се пренатално не дијагностикују, већ је могуће приметити само критичне стенозе где долази до оштећења миокарда леве коморе и његове хипофункције (што се ултразвучно види као хипомотилитет). Ретко је ова аномалија удружена са хромозомопатијама и нехромозомским синдромима, али је често присутна и удружена кардијална малформација. Прогноза зависи од више фактора, посебно је лоша ако је промена узроковала секундарну хипоплазију левог срца.

Хипопластични синдром левог срца или хипоплазија левог вентрикула је скуп аномалија који се састоји од мале леве коморе срца удружене са митралном и аортном атрезијом. Јавља се у око 1 на 10000 рођења. Јавља се чешће у оквиру хромозомопатија, нарочито Тарнеровог синдрома, Патау синдрома, Едвардсовог синдрома, парцијалне тризомије 9, јакобсеновог синдрома (парцијална 11q делеција). Ризик је од поновљања ове болести је чак 25% ако у фамилији постоје два оболела детеа. Неки сматрају да је разлог настанка ове малформације превремено затварање форамена овале. У току феталног периода фетус може да има нормалан раст захваљујући функционисању дуктуса артериозуса. Ово је срчана мана са веома лошом постнаталном прогнозом, чак и ако се лечи хируршки-Норвудова операција ⁽⁵⁷⁾.

Коарктација аорте је сужење аорте у њеном торакалном сегменту. Најчешће је сужење између излаза леве подкључне артерије (arteria subclavia lateri sinistri) и ductusa arteriosusa. Израженост ове промене је од благог сужења аорте све до тубуларне хипоплазије. Доста је честа малформација и учесталост јој је 4-5% свих срчаних мана. Удружене срчане мане се јављају у 90% случајева (стеноза аорте, вентрикуларни септални дефект, атријални септални дефект, транспозиција великих крвних судова), као и некардијалне малформације (Тарнеров синдром, дијафрагмална хернија). Ова аномалија је често удружена са хромозомопатијама. Ултразвучно се пренатално тешко дијагностикује, нарочито када су блаже форме конгениталне болести. Такође се некада јавља тек после рођења. Прогноза у многим зависи од тежине лезије и од удружених аномалија.

Прекид аортног лука учествује са око 1% у свим срчаним манама. Постоје три варијације ове малформације, зависно на ком месту аортног лука је прекид. Често је удружена са хромозомопатијама, док су нехромозомски синдроми ретки. Скоро обавезно је присутан дефект међукоморне преграде. Заједно са другим аномалијама аортног лука (деснострани или обострани лук аорте) веома је велики ризик од мутације на 22. хромозому, посебно ако је присутна и хипоплазија тимуса и паратироидне жлезде (Di George синдром) (⁵⁸)

Аномалије десног срца и плућних крвних судова

Трикуспидалнеаномалије су поремећаји у грађи, локацији и функционалности трикуспидалне валвуле и понекад и удружених синдрома. У литератури се обично не класификују на овај начин, али имају неке заједничке особине. Повезаност ових аномалија са хромозомопатијама је мала, баш као и са нехромозомским синдромима. Следе прикази појединих аномалија:

- *Ебштајнова аномалија* је последица неадекватне локације трикуспидалног залиска. Око 1% свих срчаних мана припада овој малформацији. Залисци су постављени ниско у десној комори. То за последицу има атријализацију десне коморе различитог степена. Задњи и септални куспис су ниско постављени, закачени за мишићни део десне коморе. Предњи куспис је нормално лоциран, на анулусу, али је поремећене грађе. Као резултат ове ситуације, горњи део десне коморе припада функционално десној преткомори, која је зато проширена. Такође је и зид вентрикуларног порекла у преткомори истањен и често дилатиран. Капацитет десне коморе је смањен и десни вентрикул је последично хипопластичан. Трикуспидални залистак је истовремено и диспластичан и стенотичан, а функционално инсуфицијентан, те постоји регургитација ка иначе увећаном десном атријуму. Уобичајен ултразвучни налаз се састоји од упадљиво увећане десне преткоморе, мале десне коморе и мале плућне артерије. У најтежим облицима постоји и кардиомегалија. Прогноза је различита од случаја до случаја. Смртност је око 80-90%, посебно код пренатално дијагностиковане болести. Лошој прогнози доприноси развој хидропса фетуса и плућна хипоплазија.

- *Трикуспидална дисплазија* има уредно лоциране валвуларне записке, али су задебљали, хиперехогени, са смањеним обимом кретања током систолно-дијастолног ритма. Ова аномалија представља 1% свих срчаних мана. често је присутна трикуспидална инсуфицијенција. Ова мана се често јавља у оквиру Ебштајнове аномалије, или код плућне атрезије са очуваним интервентрикуларним септумом. У умерено тешким облицима, ову малформацију је тешко разликовати од Ебштајнове аномалије, али оне имају и сличан исход. Има лошу прогнозу, посебно ако постоје знаци попоштања десног срца (хидропс, ефузија плеуре и перикарда, асцит, полихидрамнион).

Хипопластични синдром десног срца је овде описан из три дела. Прво се објашњава стеноза плућне валвуле. Овај ентитет се овде убраја јер има прогресиван ток који у крајњем случају води у другу поменућу категорију, атрезију плућног записка. Зависно да ли је током динамике ових промена дошло до трикуспидалне дисплазије, ствара се дилатација десне преткоморе и коморе. Ако је дошло до трикуспидалне атрезије, настаће слика хипопластичног десног вентрикула.

- *Стеноза плућне валвуле* је срчана мана чија је инциденца врло ретка пренатално, али постнатално чини 9% свих малформација срца. Карактерише је опструкција у излазном тракту десног срца, тачније сужен семилунарни пулмонални залистак којим крв напушта десну комору. Због отежаног пражњења десног вентрикула, често се развија хипертрофија десне коморе. Како болест напредује, пулмонална валвула иде ка стенози, а миокард десног срца постаје све мање покретан (хипомотилитет десног вентрикула). У случају настанка критичне стенозе плућне валвуле, ако је трикуспидални залистак диспластичан, настаће дилатација десне коморе. Ако је трикуспидална валвула атретична, развиће се хипоплазија десног срца. Код пацијената са благом стенозом прогноза је добра без интервенције. Код изражене стенозе, ради се балон валвулопластика која даје добре резултате.
- *Пулмонална атрезија са интактним септумом* може да буде резултат примарно атретичног записка плућне артерије, или развојем критичне стенозе пулмоналне валвуле. Интактан је интервентрикуларни септум. Инциденца је од

1-5% свих срчаних аномалија. Ову малформацију карактеришу хипопластичан десни вентрикул, плућни залистак је затворен или се само делимично отвара, плућна артерија је уска, ductus arteriosus је извијуган, док је трикуспидална валвула стенотична. еволуција ове мане води ка дилатацији десне коморе, те настаје последична трикуспидална инсуфицијенција, слабост срца и фетални хидропс. Код пацијената је најчешће потребно што брже успостављање нормалног протока крви кроз плућну артерију. Прогноза је знатно лошија ако постоји већа слабост десне коморе, те су потребне другачије хируршке интервенције (операција слична Фонтеновој). Смртност је око 40% у тим случајевима.

- *Трикуспидална атрезација са вентрикуларним септалним дефектом* је одсуство десног атривентрикуларног записка. Тако да постоји рудиментирана десна комора, у који крв улази преко вентрикуларног септалног дефекта (ово је вид унивентрикуларног срца). Инциденца ове малформације је око 0,7% свих срчаних мана. Прогноза је прилично добра у први мах, јер мана због довољно великог међукоморног септалног дефекта најчешће није зависна од дуктуса артериозуса. Ова аномалија се коригује Фонтеновом операцијом до седме године живота (прављење директног шанта између шупљих вена и плућне артерије), премда је по неким ауторима то палијативна операција, а не корективни хируршки захват.

Патолошка локализација плућних вена је малформација чија је заступљеност око 2% свих срчаних мана и представља дренажу плућних вена у десну преткомору. Може да буде патолошка дренажа крви из једног или из оба плућна крила. Зависно од места утока плућних вена, тј. њихове дренаже у десно срце ове малформације могу бити супракардијалне, кардијалне, инфракардијалне (инфрадијафрагматичне) и комбиноване. Ретко је повезана са хромозомопатијама, али је честа у нехромозомским синдромима, нарочито у оквиру хетеротаксија (изомеризама). У току феталног периода нема хемодинамских проблема, сем ако ова аномалија није део кардиоспленичног синдрома. Постнатална прогноза зависи да ли су поменуте удружене малформације срца присутне и од времена постављања адекватне дијагнозе.

Превремено затварање ductusa arteriosus је најчешће последица медикаментозне терапије мајке простагландинима или кортикостероидима, што би угрозило постојање физиолошког десно-левог шанта фетуса. Манифестује се препуњеношћу десног срца и овакву трудноћу је неопходно што пре завршити порођајем

Конотрункарне аномалије

Конотрункарне аномалије су хетерогена група срчаних мана која подразумева захваћеност два одвојена сегмента: конотрункарног дела и коморног система. Заједно ове аномалије су доста честе и чине 20-30% свих срчаних мана. Оне су главни налаз код симптоматских цијаноза узрокованих срчаном маном у првој години живота. Неке малформације су често повезане са хромозомопатијама, нарочито са делецијом 22q11 (Фалоова тетралогичка, заједнички трункус артериозус, двоструки излаз десне коморе). С обзиром да имају очувану грађу коморног система срца, као и постојање великих артерија, хируршко лечење даје добре резултате (бивентрикуларна хируршка корекција), посебно када се упореди са успешношћу код лечења осталих срчаних мана. Благовремена дијагноза је веома битна, по могућству антенатално, јер постнатално често наступају симптоми брзо и имају све особине хитног стања. Са друге стране, благовремена терапија изузетно повољно утиче на исход. Очигледно је битно да се овакве трудноће завршавају у установама терцијарног ранга.

Транспозиција великих артерија значи да аорта креће из десне коморе (у потпуности или највећим делом), а плућна артерија из леве коморе. Релативно је честа малформација и износи 2-5% свих срчаних мана. Нису везане за хромозомопатије нити за нехромозомске синдроме. Постоје две основне варијације ове болести, комплетна транспозиција великих артерија и коригована транспозиција великих артерија.

- *Комплетна транспозиција великих артерија* је много чешћа од ове две варијанте. Преткоморе се уливају у адекватне коморе, тј. десна преткомора у десну комору, а лева преткомора у леву комору. Из десне коморе креће аорта,

- док из леве коморе полази плућна артерија. С обзиром на овакав распоред, не долази до укрштања великих крвних судова. Често је присутан VSD (50% случајева), као и аномалије аортног лука или неки степен обструкције плућне артерије. Ову малформацију често прати и поремећај коронарних крвних судова, тј. њиховог излаза. Битно је препознати случајеве са одсуством вентрикуларног септалног дефекта и рестритивним фораменом овале, јер се код тих пацијената одмах по рођењу јавља цијаноза и брза погоршање општег стања новорођенчета. Тада је неопходно брзо применити атриосептостомију, која ће омогућити да се ненатус припреми и дочека дефинитиван оперативни захват.
- *Коригована транспозиција великих артерија* је стање вентрикуларне инверзије, што за последицу има поремећај на атрио-вентрикуларном као и на вентрикуло-артеријском нивоу. Тако је лева преткомора преко трикуспидалног залиска спојена са морфолошки десном комором, из које излази аорта. Са друге стране десна преткомора се преко митралног залиска наставља у морфолошки леву комору из које излази плућна артерија. Уз ову аномалију често иде и поремећај ситуса и положаја срца, тако да је присутна декстрокардија код situs solitusa, а левокардија ако је situs inversus. Често су удружене и друге срчане мане, као што је пулмонална стеноза, коарктација аорте, поремећаји на ниво трикуспидалног залиска у 90% случајева (Ебштајнова малформација и трикуспидална инсуфицијенција), поремећај ритма (најчешће АВ блок). Код ове аномалије у развоју прогноза доста зависи од удружених аномалија (посебно слабост десног вентрикула да одговори потребама системске циркулације, као и трикуспидална инсуфицијенција). Такође за сада нема јединственог става о начину третмана, јер и поред добре краткорочне прогнозе, дугорочна прогноза је неизвесна.

*Фалоова (Fallot) тетралог*ија се састоји из следећа четири поремећаја:

- вентрикуларни септални дефект,
- стеноза плућне артерије,
- аорта која је лоцирана изнад интервентрикуларног септума (overriding),
- хипертрофија десне коморе (не види се пренатално).

Доста је честа аномалија и представља 7-9% свих срчаних мана. Често је удружена са хромозомопатијама, а и са нехромозомским синдромима⁽⁵⁹⁾. У току трудноће нема феталног хемодинамског компромиса, тако да нема ни застоја у расту плода. Стеноза плућне артерије показује прогресију са током трудноће, од мале ка израженијој, чак и до степена атрезије. Задебљање мишића десне коморе је одсутно код фетуса и развија се постнатално као последица повећању отпора у излазном крвотоку десног вентрикула. Варијанта са израженом стенозом плућне артерије која иде ка атрезији је стање познато као *плућна атрезија са вентрикуларним септалним дефектом*. Због ове могућности, када се посумња на Фалоову ману, неопходно је пратити стање плућне артерије, како би у случају одсуства антероградног тока у неком тренутку у току трудноће могло да се планира одржавање ductusa arteriosus после порођаја. Битно је кариотипизацијом искључити постојање генетских синдрома (делеција 22q11). Порођај свакако планирати у терцијарној установи, без обзира што је присутан шант код ове мане. Прогноза је задовољавајућа после успешне хируршке корекције коју се обавља у трећем месецу живота, и када нема удружених срчаних мана.

Двоструки излаз десне коморе (Double outlet right ventricle- DORV) је још једна конотрункулна малформација. (зове се и Taussig-Bing аномалија). Код ове малформације обе велике артерије се изливају највећим делом из десне коморе. Међусобна позиција великих крвних судова је варијабилна, премда обично имају паралелан ток. Уствари тај опсег варијација је од односа сличног Фалоовој мани до налаза код транспозиције великих крвних судова. Заступљеност ове малформације је 3-6% свих срчаних мана. Веома често је удружена са хромозомопатијама, док је мала повезаност са нехромозомским синдромима. Вентрикуларни септални дефект је интегрални део ове аномалије. Пулмонална стеноза је честа, а јавља се и коарктација аорте или чак и прекид аортног лука. Како се трудноћа развија, долази и до еволуције промена саме мане. Уз обавезну кариотипизацију, приликом разговора са трудницом битно је нагласити и ту чињеницу. Прогноза зависи од стања великих артерија и евентуалног присуства удружених аномалија.

Заједнички truncus arteriosus је срчана конотрункулна мана где постоји само један велики излазни крвни суд, који иде од базе срца и удружен је са дефектом међукоморне преграде

(VSD). Инциденца ове аномалије је око 1% свих малформација срца. Често је удружена са хромозомопатијама, а доста често и са нехромозомским синдромима. Последица је недиференцирања truncus arteriosus на две велике артерије у ембрионалном периоду. Трункус је повезан једним записком са обе коморе и обавља функцију и аорте и плућне артерије, односно снабдева крвљу и системску и плућну и коронарну циркулацију. И сама валвула је обично патолошка, задебљала и са патолошким покретима. Зависно од положаја, тј. места одвајања плућне артерије има три типа ове лезије (према негде у старијој литератури се помиње и четврти тип):

- I тип: плућно стабло се одваја од основног стабла (truncus) одмах изнад записка,
- II тип: не постоји плућно стабло, обе плућне артерије се одвајају са задње стране трункуса једна близу друге,
- III тип: не постоји плућно стабло, а плућне артерије из главног стабла су или удаљене једна од друге, или се само једна одваја из трункуса, а друга представља колатералну циркулацију из десцендентне аорте- основног стабла,

И сама позиција стабла над коморама варира, па тако у око 40% случајева исходиште је више удесно, у 20% случајева је већим делом изнад леве коморе и у преосталих 40% ситуација трункус је позициониран на средини изнад оба вентрикула. Слично као и Фалоова тетралогија, а за разлику од осталих конотрункулних аномалија, често је удружена са екстракардијалним малформацијама (обично у склопу анеуплодија). Обавезна је кариотипизација. Ако нема удружених аномалија, постнатално долази у обзир оперативно лечење које је доста успешно (⁶⁰).

Кардиоспленични синдроми (хетеротаксије)

Овај скуп синдрома су аномалије развоја које се укупно јављају 1/10000 порођаја и представљају 4% свих срчаних мана. У склопу ових синдрома увек су присутне малформације срца и слезине, а спорадично и других органа. Ради јасноће, потребно је овде разјаснити неке појмове и ентитете на које се односе: **Situs** се односи на оријентацију срца и висцералних органа у односу на средишњу линију. У односу на тај оријентир, нормална анатомска конфигурација се означава као **situs solitus**, што подразумева

физиолошку конфигурацију висцералних органа (слезина, абдоминална аорта и билобарно плућно крило са леве стране; јетра, доња шупља вена и трилобарно плућно крило са десне стране) и преткомора (преткомора која је морфолошки десна је на десној страни, атријум који је по грађи левостран је лево лоциран). Код **situs inversus** је распоред феталних органа оријентисан као слика у огледалу. Другачији распореди органа у односу на ситус солитус и ситус инверзус се означавају као **situs ambiguus** или хетеротаксија (**heterotaxia**). Хетеротаксија (још се зове изомеризам) представља патолошки аранжман одређених органа фетуса. Тако постоји **леви изомеризам (полиспленија)** и **десни изомеризам (аспленија)**. Патолошка латерализација феталних органа односи се на аномалну симетричну генезу левих органа код левог изомеризма, и десних органа код десног изомеризма. Једноставно речено, код полиспленије фетус има две леве стране, а код аспленије плод се састоји од две десне стране (гледано кроз срце и висцералне органе). Хетеротаксије нису удружене са хромозомопатијама, као ни са нехромозомским синдромима.

Леви изомеризам (situs ambiguus cum polysplenia) има упарене левостране структуре, док деснострани могу да буду одсутне:

- срце је обично оријентисано деснострани (наспрот левостраном желуцу),
- лева преткомора је обострани присутна, и последични атријални септални дефект, или још чешће небалансирани атриовентрикуларни септални дефект,
- недостатак десне преткоморе због одсутности SA чвора ствара AV блок,
- прекид доње шупље вене у интрахепатичном делу, док венски континуитет наставља v. azygos,
- полиспленија, две или више слезине са обе стране мезогастријума,
- јетра централно постављена.

Десни изомеризам (situs ambiguus cum asplenia) има удвојене деснострани структуре:

- срце је оријентисано у десно (а желудац остаје лево),
- десна преткомора обострани присутна, обично удружена са небалансираним атриовентрикуларним септалним дефектом,
- доња шупља вена и аорта су на истој страни,
- јетра је велика и симетрична,
- недостаје слезина.

Прогноза зависи примарно од врсте и изражености удружених аномалија.

Срчане дисритмије

Веома ретко се јављају. Могу да се опишу у оквиру три подгрупе.

Срчане превремене контракције се јављају повремено и у физиолошким ситуацијама. патолошке су када су чешће од 1 у 10 нормалних контракција. Могу да буду атријалне или вентрикуларне. Обично су резултат незрелости проводног система срца. Преткоморне контракције су чешће и могу и не морају да се преносе и на коморе.

Тахиаритмија је убрале срчаног ритма, најчешће преткоморног порекла. Манифестују се као суправентрикуларна тахикардија, флатер преткомора или атријална фибрилација, зависно од брзине импулса које диктира пејсмејкер. често је то аутономни фокус у преткомори. Ова стања стварају хипоперфузију због смањеног времена пуњења комора и последичног смањења излазног волумена крви из срца. Уопште су аритмије слабо толерисане од стране плода. Лечење је интравенско давање мајци антиаритмика, премда је могућа и директна администрација лека фетусу⁽⁶¹⁾. Када се достигну 32. недељегестације, решење је у завршавању трудноће и даљем постнаталном третману новорођенчета.

Комплетан атриовентрикуларни блок је стање када преткоморе имају свој ритам, али се ти импулси не проводе до комора. Око половине ових случајева је удружено са другом срчаном маном, док су у осталим случајевима чест разлог мајчина аутоимуна антитета. Досадашњи третмани *in utero* нису дали очекиване резултате.

Кардиомиопатија

Подразумева обољење самог срчаног мишића. Ретка је конгенитална форма болести. Многобројни фактори могу да буду етиолошки чинилац овог стања, као што су срчане

аномалије, неки урођени метаболички поремећаји (мускуларна дистрофија, гликогенозе, мукополисахаридозе, фиброеластоза ендокарда), инфекције (кардиотропни вируси и бактерије). Дијагноза се поставља индиректно тако што се ултразвучно визуализује кардиомегалија, некада уз секундарну инсуфицијенцију залистака. Прогноза овог стања је лоша.

1.1.5. АНОМАЛИЈЕ ГРУДНОГ КОША

Конгенитална дијафрагмална хернија

Као последица непотпуног формирања дијафрагме у енбрионалном периоду долази до протрузије абдоминалних органа у регију грудног коша. Ово је доста честа малформација и њена инциденца је 1 у 3000-4000 рођења. У око 15-20% случајева је повезана са хромозомопатијама, а са нехромозомским синдромима (структурним аномалијама) у скоро 30% налаза. Много чешће се дефект налази у пределу леве хемидијафрагме (75-85%) и то најчешће постеролатерално локализована (Бохдалеков тип херније), око 10% у пределу десне хемидијафрагме, а мање од 5% су обостране херније. Сматра се да је механизам настанка двојак: једна варијанта је да је узрок поремећај фузије, тако да се плеуроперитонеални канал не затвори благовремено, те се фетална црева дислоцирају у торакс (тима „поправљају“ дефект); друга варијанта је да је промена последица примарног дефекта дијафрагме, где развојно долази до неадекватне генеза дијафрагмалног мишића. У највећем броју случајева налаз је карактеристичан: срце и медијастинални органи су потиснути у десно, а у левом делу грудног коша се налази желудац, често и са понеком конволутом танког црева. Пратећи налаз је у око 75% пацијената полихидрамнион. Као последица ове компресије, настаје интраутерусно поремећај у грађи алвеола и формирању адекватног капиларног сплета око њих. То доводи до велике смртности од овог стања, иако је на изглед мали и хируршки решив дефект сама аномалија дијафрагме⁽⁶²⁾. Тако да ова лезија има лошу постнаталну прогнозу.

Цистична аденоматоидна малформација плућа

Ова промена представља увећање терминалних бронхиола и последичне редукције алвеоларног простора. Синоним за ово стање је плућни хамартом. Настаје маса патолошког паренхима, док је удео здравог ткива плућа редукован. У 97% случајева промена је једностранична, и то некада ограничена на само један режањ плућа. Иако ова аномалија чини 25% свих малформација плућа, њено укупно учешће међу феталним аномалијама је релативно ретко и јавља се у 1/4000 рођења. Није повезана са хромозомопатијама ни са нехромозомским синдромима. Дијагноза се поставља присуством хиперехогеног плућног тумефакта који по грађи може да буде састављен од великих циста (макроцистична форма) или је више солидне грађе, односно састављен из ситних цистичних промена (микроцистична форма). Ако лезија врши компресију и дислокацију срца и великих крвних судова у грудном кошу, присутан је и хидропс. Често уз ову промену иде и повишена количина плодове воде. Промена највише расте између 20. и 26. недеље трудноће и тада достиже плато у расту. Прогноза је добра ако нема хидропса. Евентуално интаутерино долази у обзир пре 32. недеље гестације пласирање плеуроамнијалног шанта у циљу смањења компресије торакалних ограна и крвних судова. После порођаја саветује се до напуњене прве године живота хируршко лечење-торакотомија и лобектомија нефункционалног режња плућа (⁶³).

1.1.6. АНОМАЛИЈЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА И ПРЕДЊЕГ ТРБУШНОГ ЗИДА

Гастрошиза (Gastroschisis)

Ова аномалија је релативно ретка и њена инциденца је 1 у 10000 рођења. То је параумбиликални дефект на предњем трбушном зиду кроз који најчешће конволуте црева пролазе и слободно пливају у амнионској течности. Није везан за хромозомопатије нити се

јавља у склопу нехромозомских синдрома. Чешћи је код млађих трудница. Типично је отвор десно од умбиликуса. Дефект настаје тако што у шестој недељи трудноће (четвртој ембрионалној недељи) долази до непотпуног спајања латералних плоча које уоквирују будуће црево. То је део процеса савијања ембриона краниокаудално и латерално. Прво је последица убрзаног раста нервног система у дужину, а латерално или попречно савијање последица убрзаног раста сомита. Тако да је обликовање цревног тракта (цревастог облика самог црева) пасиван процес у коме се зид жуманчане кесе обложен ендодермом изврће и уграђује у зид црева. Тиме се сужава претходно широк отвор између ембриона и жуманчане кесе. На крају остале један дугачак уски пролаз који се зове жуманчани или вителински канал (*ductus vitellinus* или *ductus omphaloentericus*). Касније облитерацијом жуманчаног канала средње црево, које је до тада било у комуникацији са жуманчаном кесом, губи контакт са првобитном ендодермалном шупљином и заузима свој слободни положај у трбушној дупљи. Као резултат овог описа, постоје многа објашњења зашто долази до настајања гастросхизе. С обзиром да је отвор скоро искључиво десно од пупка, највероватнија претпоставка, односно објашњење је да долази до патолошке регресије десне умбиликалне вене или до васкуларног акцидента десне вителинске (омфаломезентеричне) артерије што доводи до деснострани периумбиликалне исхемије и стварања дефекта. Како од леве вителинске (*yolk sac*) или омфаломезентеричне артерије настаје горња мезентерична артерија (док десна физиолошки инволуира), исхемија у дотоку крви горњој мезентеричној артерији лако узрокује и исхемију јејунума, па је ова лезија често удружена са атрезијом празног црева.

Постнатална прогноза је добра и око 90% неонатуса преживе хрушку интервенцију.

Омфалокела (Omphalocele)

За разлику од претходне, ова малформација ја релативно честа и јавља се у 1 на 4000 рођења. То је дефект предњег трбушног зида који истовремено укључује и инсерцију пупчаника. Тако да су пролабирани интраабдоминални органи у амниоперитонеуалној мембрани (мембрана се састоји из два листа: паријеталног перитонеума и амниона) која је у континуитету са пупчаником. Често је удружена са хромозомопатијама, посебно са

тризومیјом 18. и 13. хромозома као и са триплоидијама. Налази се и у нехромозомским синдромима (урођене срчане мане, малформације урогениталног и гастроинтестиналног тракта). Она је последица одлагања репозиције средњег црева из умбиликалног стабла у абдоминални целом (што се дешава између шсте и дванаесте недеље трудноће). Постнатална прогноза је лоша.

Атрезација езофагуса и трахео-езофагеална фистула

Постоји прекид између проксималног и дисталног дела езофагеалног тракта. Разлог је неразвијеност средњег дела једњака због прекида у снабдевању крви у току органогенезе. Као последица у осмој недељи трудноће не долази до раздвајања примарног предњег црева на трахеобронхијални сегмент (напред) и дигестивни део (позади). У око 10% случајева је изолована аномалија, а у 90% случајева постоји комуникација са трахеом, стварајући трахеоезофагусну фистулу. Инциденца ове аномалије је око 1 у 2500 живорођених. У око 20-40% случајева постоји и удружена хромозомопатија, а чести су и нехромозомски синдроми. најчешће се дијагностикује после 24. недеље гестације када се примети полихидрамнион уз немогућност визуелизације желуца (више пута покушана). Некад се визуализује желудац захваљујући трахео-езофагеалној фистули. Тада је ултразвучно могуће приметити *езофагеалну кесу* проксимално од места прекида једњака. Прогноза првенствено зависи од времена завршавања трудноће и удружених малформација. У случајевима када је порођај био после 32. недеље гестације и без удружених аномалија, прогноза је добра и 95% неонатуса се добро опорави после хируршке интервенције.

Ентеричне опструкције

Ентеричке опструкције настају због поремећаја у развоју цревне цеви или су последица екстраинтестиналних фактора. Најчешће је дефект локализован у проксималном јејунуму и дисталном илеуму. Велики проблем представља место одмах изнад прекида црева, јер ту

долази до дилатације због накупљања цревног садржаја и постоји ризик од руптуре и настанка меконијалног перитонитиса. Овде су приказане оне најбитније.

Атрезација дуоденума је прекид дванаестопалачног црева између његовог проксималног и дисталног дела. Настаје као последица изостанка формирања лумена овог дела црева. Иницијално лумен је присутан, али око 5. недеље ембрионалног развоја пролиферацијом ептела он облитерира. После отприлике шест недеља се поново успостави лумен црева. Неки сматрају да је и овде, као и свуда у гастроинтестиналном тракту прави разлог опструкције прекид у снабдевању крви одређеног сегмента црева. Знатно ређе је разлог притисак панкреаса или фиброзне перитонеалне траке. У 80% случајева атрезација је потпуна и лоцирана је испод Ватерове папиле. Инциденца ове лезије је 1 у 5000 живорођених. Врло често је удружен са хромозомопатијама (нарочито са тризомијом 21. хромозома), и нешто ређе је у склопу неког нехромозомског синдрома. На ултразвуку се приказује врло карактеристично, као double-bubble знак дилатираног желуца и проксималног дуоденума изнадместа сужења лумена, често удруженим са повишеном количином плодове воде. У изолованим случајевима болести, излечење је успешно после хируршке интервенције код 95% пацијената.

Јејуно-илеална атрезација (или атрезација танког црева) се јавља у 1/2500-1/5000 рођења и ретко је повезана са хромозомопатијама или нехромозмским синдромима. Од свих случајева опструкција се јавља у 35% случајева у дисталном илеуму, код 30% проксимални јејунум, затим у 15% проксимални илеум и у 15% налаза је у питању дистални јејунум. Промене у илеуму и јејунуму се разликују и по томе што су у илеуму чешће изоловане и склоне руптури, а код јејунума су повремено мултипле и имају тенденцију дилатације. Код илеума се трудноћа завршава касније, и дете има већу телесну масу на рођењу, а код јејунума су завршеци раније и новорођенче је мање после порођаја у односу на пацијенте са лезијом илеума. Опструкција танког црева може да буде спољашња или унутрашња. Унутрашња се дели на четири веријанте:

- I тип: у цреву је присутна интралуминална преграда (дијафрагма),
- II тип: постоји прекид лумена, делови црева су повезани фиброзном траком,
- III тип: прекинути делови црева су потпуно раздвојени,

- III Б тип: захваћен је већи део танког црева, од дисталног дуоденума до проксималног илеума, стварајући слику Apple-peel лезије,
- IV тип: мултипле локације прекида танког црева.

Критеријум да би се црево прогласило дилатирано је да је попречног пречника преко 7 mm. У другој половини трудноће обично је удружена са полихидрамнионом. Проблем диференцијално- дијагностички могу да стварају Хиршпрунгова болест или волвулус, с обзиром да је ултразвучна слика скоро идентична у овим случајевима. Прогноза је добра у оним случајевима са изолованом променом без удружених аномалија, тако да афицирани део црева може да се хируршки одстрани.

Хиршпрунгова болест (аганглионарни мегаколон) је атрезиа дебелог црева због одсуства инервације- plexusa myentericus (то су парасимпатичке ганглије интрамурално лоциране). Ова инервација се физиолошки развија између 6. и 12. недеље трудноће. Инциденца је у 1 на 3000 рођења, можда и ређе. Понекад се јавља фамилијарно, а ретко може да је удружена са тризомијом 21. хромозома. Налаз је резултат одсуства перисталтике у аганглионарном делу црева. Има лошу прогнозу.

Аноректална атрезиа је изостанак руптуре аноректалне мембране, тако да анус остане затворен. Јавља се у 1/3000 живорођених. Често је удружена са хромозомопатијама (тризомија 18. и 21. хромозома), као и са нехромозомским синдромима. Ова аномалија обично остане непрепозната до рођења.

Хепатоспленомегалија

Обично се јавља као последица теже инфекције у току феталног развоја. Није повезана са хромозомопатијама, а ретко се јавља у склопу нехромозомских синдрома (као што су Beckwith-Wiedemann или Zellweger синдром). Чести узроци су имуни и неимуни хидропс, метаболички поремећаји. Узрок могу да буду и тумори, бенигни као што су хемангиоми, или малигни- хепатобластом (иначе најчешћи малигни тумор код фетуса).

Меконијални илеус и меконијални перитонитис

Меконијални илеус је зачепљење цревног лумена густим садржајем (меконијумом) и најчешће је локализован у дисталном илеуму. Релативно често се јавља. Чешће се јавља ако постоји и удружена стеноза или атрезија гастроинтестиналног тракта. Није удружен са хромозомопатијама. Битан разлог овог стања може да буде цистична фиброза. У том случају је веома висок ризик од удружености са нехромозомским синдромима. Ултразвучно се види хперехогени садржај у цревима, типично у касном другом триместру. У случају да дође до руптуре дилатираног дела црева наступиће меконијални (стерилни) перитонитис. Ово је ретка компликација. У том случају су присутне дифузне интраабдоминалне калцификације. Прогноза је лоша код меконијалног илеуса, а посебно код меконијалног перитонитиса јер је онда вероватан узрок овог стања цистична фиброза. Тада је смртност преко 50%.

1.1.7. АНОМАЛИЈЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА И СПОЉАШЊИХ ГЕНИТАЛИЈА

Ово су доста честе аномалије, и неки истраживачи наводе да од свих феталних малформација, (аномалије са утврде укупно једном у 100 до 1 у 200 порођаја) код чак 35% је дијагностикована аномалија уринарног тракта, и то најчешће опструктивног типа.

Агенезија бубрега

Дефинише се као потпуно одсуство једног или оба бубрега. Ембрионално се ово вероватно дешава због ране дегенерације мокраћоводног пупољка. Ово пропадање настаје зато што мокраћоводни пупољак не досегне метанефрогено ткиво, тако да онда изостане даља диференцијација овог ткива ка метанефросу (дефинитивном бубрегу). Све ово се дешава око 7-9 недеље трудноће (5-7 недеље старости ембриона). Инциденца једностраног недостатка бубрега је око 1 у 1000, а недостатак оба бубрега 1 у 3000 новорођенчади. Ове аномалије су ретко удружене са хромозомопатијама, али су доста често у нехромозомским

синдромима. У тим синдромима ренална агенезија може да буде главни налаз. Код реналне агенезије недостатак је најчешће и свих осталих повезаних струкута, и уретера и бубрежне артерије. Чешћи је недостатак левог бубрега. Ултразвучна дијагностика је једноставна, јер се констатује недостатак одговарајућег бубрега. У случају обостране агенезије, плодова вода већ од 14. недеље трудноће потпуно или скоро потпуно недостаје и неприказује се мокраћна бешика. Обострани недостатак бубрега је летална аномалија, док пацијенти са једним бубрегом као изолованом аномалијом имају сасвим нормалну прогнозу.

Дисплазија бубрега (Потеров синдром)

Бубрежна дисплазија или ренална цистична лезија је хетерогена група стања и болести која могу да буду наследна, развојна или стечена. Ови поремећаји су резултат аномалије у развоју и диференцијацији мезенхимног ткива метанефроза у току ембриогенезе. Основна ултразвучна карактеристика је хиперехогеност бубрега као последица измењене ехогености диспластичног ткива. Потерова класификација укључује већину ових стања, која се деле у четири групе. С обзиром да сем дисплазије и удружене микроцистичне текстуре измењеног ткива бубрега, и нека стања са одсуством овог патолошког супстрата могу да дају слику хиперехогеног бубрега, наводимо она најчешћа у следећој табели:

Табела 2: Стања са хиперехогеним бубрегом (ултразвучно)

хиперехоген бубрег	плодова вода	макроцисте бубрега	удружене аномалије	наслеђе	запремина бубрега
Potter I	смањена	+/- *	-	АР	увећана
Potter III	нормална	+/- *	-	АД	увећана
Beckvit-Widemann	норм./више	-	+	АД	увећана
Perlman	више/мање	-	+	АР	увећана
Sy Patau	норм./мање	+/-	+	понекад	већа/норм.
Bardet-Biedl	нормална	+/- *	+	АР	увећана
Meckel-Gruber	смањена	+	+	АР	увећана
Zellweger	нормална	+/-	+	АР	норм./већа
Elejaide	смањена	-	+	АР	увећана
Potter IV	смањена	+/-	-	10% АД	норм./мања

*бубрежне макроцисте су ретко присутне

АР- аутозомно рецесивно наслеђивање

АД- аутозомно доминантно наслеђивање

Аутозомно рецесивна (инфантилна) полицистична болест бубрега- Потер тип 1 је билатерално симетрично увећање бубрега са цистичним фузионисаним проширењима у кортексу бубрега и у сабирним каналима. Бубрег подсећа на сунђер те се кора и срж тешко међусобно разликују. Ова болести се наслеђује аутозомно рецесивно (локус је на хромозому 6p12.2) ⁽⁶⁴⁾. Инциденца је 1/40000 рођења. Захваћени бубрег је претворен у комплексну полицистичну форму (цисте дијаметара 1-2 mm), окружено везивним ткивом. Често је удружен са олигоамнионом због најчешће захваћености оба бубрега и њихове нефункционалности, као и са хипоплазијом плућа. Постнатална прогноза је лоша.

Мултицистична бубрежна дисплазија- Потер тип 2 је обољење где је нормалан паренхим бубрега замењен многобројним цистичним формацијама које међусобно нису у комуникацији. Број и величина тих цисти су различити. У око 80% случајева захваћен је један бубрег. Честа је удруженост неке различите аномалије другог бубрега (у 39% случајева). Инциденца је око 1 на 1000 рођења. Постоји повезаност са хромозомопатијама, као и са нехромозомским синдромима. У око 50% случајева су присутни или тризомија 18. хромозома, или неки генетски синдром (нпр. Мекел-Груберов) или срчана мана. Сматра се да аномалија настаје као резултат неадекватне диференцијације мезенхимних ћелија које би требало да учествују у грађи нефрона, или је лезија због атрезија уретера или уретре. Измењени бубрег је увећан, док је количина плодове воде уредна и бешика се визуализује. Цисте су обично димензија 10-20 mm, али највећа, обично централно постављена циста може да буде пречника и до 90 mm. Обострани лезије иду уз значајно смањену количину плодове воде. Ове лезије имају лошу прогнозу. Код унилатералних промена, прогноза је добра у изолованим случајевима. Често долази до инволуције афектираног бубрега у прве две године живота.

Аутозомно доминантна (адултна) полицистична болест бубрега- Потер тип 3 је аутозомно доминантно обољење. То је често обољење и јавља се 1 у 1000 рођења. Генетски је хетерогена болест, и у 85% случајева мутација је на хромозому 16p13.3, а у преосталих 15% оболелих је промена на секвенци хромозома 4q21 ⁽⁶⁵⁾. Ови поремећаји оштећују нормалне цилије на ћелијама бубрежних тубула. Нормално ткиво бубрега (паренхим и сабирни систем) је замењено многобројним цистама које се налазе у свим

деловима где се очекују нефрони или дуктални путеви. Обично између њих постоје мањи очувани делови нормалног паренхима. Бубрези су обострано увећани и ехосонографски хиперехогени. Карактеристично је да се код ове лезије јасно разликује граница између коре и медуле бубрега. Бешика се приказује, а плодова вода је или нормална или лако смањена. Ова болест се клинички манифестује теку четвртој деценији живота и о томе је потребно информисати родитеље пре одлуке о даљем третману. Блажа форма је код лезије изазване мутацијом на 4q21. Прогноза свакако зависи и од удружених синдрома. Овде треба напоменути да су то удружена стања у односу на ултразвучни налаз диспластичних мултицистичних бубрега, док се генетском анализом јасно дефинише ова болест. Лошију прогнозу имају промене које се дијагностикују пренатално због развоја хипертензије већ у првој години живота.

Опструктивна цистична бубрежна дисплазија- Потер тип 4 је последица ране и изражене опструкције одводног система бубрега. Та опструкција се јавља рано у феталном развоју и проузрокује непогодан амбијент за развој и сазревање нефрона. Последица је стварање бубрежних цисти у капсули и паренхиматозном ткиву, а највише су лоциране перикортикално. Због опструкције, јављају се и удружене аномалије. Тако када је обољење обострано, удружено је с опструкцијом уретре и последично долази до задебљања зида мокраћне бешике. Инциденца ове лезије је 1 у 8000 рођења. У 40% случајева је билатерална форма болести. У изолованој форми удруженост са хромозомопатијама је у 5-10%, а ако су присутне и друге аномалије, онда је хромозомопатија присутна код 25% оболелих. Ова малформација је у 5-10% случајева удружена са нехромозомским синдромима. Карактеристичан ултразвучни налаз су хиперехогени бубрези, са или без цистичних промена, а код обостране лезије присутна је и хидронефроза (обично асиметрично изражена) и олигоамнион. Обостране промене имају лошу постнаталну прогнозу. Код једностане захваћености бубрега, прогноза је генерално добра и зависи од евентуалне аномалије контралатералног бубрега и од присуства удружених аномалија (честе су аномалије ЦНС-а и срчане мане).

Опструктивне уропатије

Овај термин подразумева широк дијапазон патолошких стања коју карактерише дилатација дела или комплетног уринарног тракта. Ако у раном феталном периоду дође до настанка потпуне опструкције, развиће се хипоплазија и дисплазија бубрега. Хипоплазија значи да ће бити смањен укупан број здравих нефрона, а дисплазија да ће се настати патолошка грађа нефрона и мезенхимне строме). Ако се развију повремене опструкције, које омогућавају нормалан развој бубрега, или опструкција настане у другој половини трудноће када је формирање бубрега завршено, настаће **хидронефроза** и степен оштећења бубрежног ткива зависиће од јачине и трајања опструкције. Инциденца овог налаза је у 1-5/500 рођених. Ако је у налазу присутна хидронефроза, треба размотрити следећа обољења уринарног тракта:

- оштећење пелвичноуретералне везе,
- везикоуретерална опструкција,
- мегауретер (са или без рефлукса),
- клоакална дисгенеза,
- малфункција задње уретералне валвуле (проширење бешике),
- везикоуретерални рефлукс,
- компликације удвојеног бубрега,
- синдром мегабешике, микроколоне и смањене перисталтике танког црева,
- клоакална дисгенеза.

Критеријуми за постављање дијагнозе хидронефрозе су следећи:

Табела 3: Ширина пијелоне бубрега код хидронефрозе (АП дијаметар)

блага хидронефроза (пијелектазија)	антеропостериорни дијаметар бубрежне карлице
15-19 недеља	> 4 mm
20-29 недеља	> 5 mm
30-40 недеља	> 7 mm
умерена хидронефроза	> 10 mm

Некада се јавља пролазна (транзиторна) хидронефроза, коју може да узрокује матернално-фетална хиперхидрација или релаксација глатких мишића уринарног тракта под утицајем хормона мајке. Хидронефроза је стање које се у прве две године живота код 30-40% пацијената спонтано повуче, али у осталим случајевима је оно обично прогресивно и у прве две године живота захтева хируршки третман код скоро 50% деце. Нека стања израженог олигоамниона код обостране хидронефрозе која иначе имају лошу прогнозу због оштећења великог дела ткива бубрега и секундарне пулмоналне хипоплазије дају могућност да се покуша са интраутерусном терапијом ACE инхибиторима. За сада нема јасних доказа о користи овакве терапије јер ови лекови изазивају аномалије у развоју блокадом система ренин- ангиотензин на нивоу самих бубрежних тубула, а и инхибицијом хормона раста повећавају ризик за цео фетус.

У даљем тексту детаљније се описују опструкције уретре и уретера. Неретко се срећу и дилатације уретера које се не могу описати неком конкретном именованом аномалијом, већ су то опструкције на неком делу тока уретера од пијелона до уласка у бешику, и не морају нужно да у својој клиничкој слици имају хидронефрозу. Такве малформације су релативно честе у клиничкој пракси (нпр. опструкција на нивоу уретеропелвичног угла) и јављају се у 1 случају на 2000 рођења, неутврђене су етиологије и постнатално се сваки случај решава у зависности од даљег развоја или перзистирања налаза.

Опструкција уретре доводи до ретроградног застоја урина и последичне дилатације мокраћне бешике, уретера и пијелона. То секундарно доводи до смањене количине плодове воде и последичне хипоплазије плућа. Овде наводимо неке аномалије:

- *Постериорна уретрална валвула* се јавља само код мушких фетуса. Инциденца јој је 1/3000 мушких фетуса. Али је она чест узрок тешког облика опструктивне уропатије код деце (9% стања са конгениталном уринарном опструкцијом). Опструкција у току мокраће је последица аномалне функције постериорне валвуле уретре. Мокраћна бешика је проширена и задебљалог зида (мегавезика), уретер је дилатиран и присутна је хидронефроза. Некада се развије и асцит као резултат руптуре бешике или трансудације урина у перитонеалну шупљину. Типично за опструктивну уропатију, долази до дисплазије и хипоплазије бубрега, олигоамниона и самоим тим и хипоплазије плућа. Ове промене су нарочито изражене ако се тежи

облик олиоамниона развије пре 20. недеље трудноће. У тим случајевима прогноза је лоша.

- *Prune-belly (Eagle-Barett) синдром* је крајњи стадијум претходне аномалије и јавља се доста ретко, инциденца је 1 у 40000 порођаја. Као последица дилатације феталне уретре долази до хипотоније абдоминалне мускулатуре, те до дистензије и релаксације предњег трбушног зида. Сматра се да је ово ипак одвојена аномалија и да је генетски условљена. карактерише је тријас симптома: парцијални или потпуни недостатак мишића предњег трбушног зида (кожа као сува шљива), крипторхизам и дилатација уринарног тракта. Прогноза зависи од тежине промена.

Везикоуретерални рефлуksi као налаз је присутан код око 1% све деце. Представља ретроградни ток урина из бешике у уретер и даље као пијелону. С обзиром да нема стварне опструкције, присутна је увећана бешика, хидроуретер, али нема хидронефрозе. После рођења, у првих 1-5 година живота око 70% ових рефлуksа се само повуче. Код оних стања где је сусупектно оштећење бубрега има смисла хируршки лечити ову малформацију.

Примарни мегауретер је дилатација уретера услед одсуства перисталтике. Сматра се даје то опструкција на нивоу уретеровезикалног споја. то је чест узорк хидронефрозе. Инциденца ове аномалије је 1 у 6500 новорођених. најчешће је једнострани, а код четвртине пацијената је обострани. Механизам настанка овог стања је поремећај у перисталтици дисталног дела уретера. Ова лезија може да буде без рефлуksа или с рефлуksом. Ово се манифестује дилатираним уретером и афицираним истостраним бубрегом (присутне су пијелектазије и умерена хидронефроза). прогноза ове малформације је добра. Око 40% пацијената има спонтани потпуни опоравак, а само код малог броја деце је неопходна хируршка корекција аномалије.

Екстрофија мокраћне бешике

Екстрофија мокраћне бешике је поремећај у затварању каудалног набора предњег трбушног зида у току ембриогенезе. Мањи дефекти могу да доведу до еписпадије, а већи до расцепа предњег зида бешике и последичне откривености задњег зида мокраћне бешике који је изложен амнионској течности. Инциденца ове аномалије је 1 у 30000 рођења. Ретко је удружена са хромозомопатијама. Релативно ретко је удружена са нехромозомским синдромима. Удружени синдроми су чешћи код теже форме болести која се означава као клоакална екстрофија (ОЕИС: омфалокела, екстрофија мокраћне бешике, имперфорирани анус и спина бифида). На ову аномалију треба посумњати када се не визуализује бешика на понављаним ултразвучним контролама, уз нормалну количину плодове воде. У клиничкој слици постоји размакнутост карличних костију, ниско постављен пупчаник и аномалије гениталија. Прати је слабост мишића предњег трбушног зида. Код некомплицованих случајева хируршка корекција је третман избора. Опоравак и квалитет живота је задовољавајући после хируршке интервенције ако је успешна ⁽⁶⁶⁾.

1.1.8. КОНГЕНИТАЛНЕ МУСКУЛОСКЕЛЕТАЛНЕ АНОМАЛИЈЕ

Номенклатура промена које су сусрећу у опису скелеталних аномалија је специфична. У тексту ће повремено бити дато додатно објашњење. Скелеталне дисплазије су у различитим приказима различито груписане. Битно је нагласити да оне носе изузетно низак ризик од хромозомопатија и низак ризик од удружености са нехромозомским синдромима. Изузетак су аплазија радијуса (где постоји ризик од тризомије 18. хромозома) и фокална феморална хипоплазија (која се екстремно ретко среће у пракси и јавља се у склопу нехромозомских синдрома). Овде приказујемо оне велике и честе малформације. Диференцијална дијагноза скелетних аномалија у клиничкој пракси није увек могућа. Битно је да се зато учини адекватна анализа добијеног налаза, сагледавајући цео фетус, јер ове лезије нису везане само за један део фетуса, с обзиром да се мускулоскелетни систем простира целим телом.

Остеохондродисплазија

Остеохондродисплазије се зову и скелетне дисплазије. Ту се убрајају анатомски дефекти и лезије настале патолошком генезом коштаног и хрскавичавог ткива. Тиме се добија широк дијапазон промена, од дефеката скелетног, везивног и потпорног ткива до редукција или деформација коштаних структура. Захватају цело тело. Њихова укупна инциденца је око 1/2000 рођења. Класификације су вршене неколико пута, последња свеобухватна је била у Паризу 1986. године- Интернационална номенклатура скелетних дисплазија. Тада је утврђено да постоји преко 100 стања који припадају овом ентитету. Допуњена је 2015. године Деветом ревизијом ⁽⁶⁷⁾. Велики број ових болести је приказан у следећим табелама, груписаних према преовлађујућој особини, тако да има неких лезија које се помињу на више места (потпадају под различите поделе). Неке аномалије су приказане као одвојени ентитети, иако их други аутори сматрају синонимима. Већина њих се дијагностикује на рођењу или касније у животу. У следећој табели је приказ остеохондродистрофија које су високо леталне:

Табела 4: Претежно леталне остеохондродисплазија

болест	проценат преживљавања
аномалије раста кичме и других костију	
Ахондрогенеза 1	100% летална
Ахондрогенеза 2	100% летална
Ахондроплазија (хомозигот)	100% летална
Јунов (Jeune) синдром*	80% преживи до месец дана
Диајастрофична дисплазија	50% умире у првих неколико дана
Дисегментна дисплазија**	100% летална
Хондроектодермална дисплазија	50% умре за месец дана
Камптомелична дисплазија	100% летална
Метатрофична дисплазија	50% умре за месец дана
Сподилоеписфизна дисплазија	50% умре за месец дана
Танатофорична дисплазија	100% летална

* Асфиктична торакална дисплазија

** Роланд-Лангер-Динов (Rolland-Langer-Dinno) синдром

Следи приказ коштаних дисплазија код којих је присутно скраћење на нивоу костију грудног коша или других костију екстремитета:

Табела 5: Лезије са скраћењем костију торакса и екстремитета

кратки удови	скраћен торакс
Ахондродисплазија	Дизостеосклероза
Акродисплазија	Касна остеоепифизна дисплазија
Акрomezомелична дисплазија	Книстов (Kniest) синдром ***
Асфиктична торакална дисплазија	Спондилоепифизна дисплазија (конг.)
Дијастрофична дисплазија	Метатропичне коштане дисплазије
Дизхондростоза	Муколипидозе
Тачкаста хондродисплазија	Спондилоепиметафизна дисплазија
Хипохондродисплазија	
Хондроектодермална дисплазија *	
Капомелична дисплазија	
Метафизна хондродисплазија	
Мезомелична дисплазија	
Мултипла епифизна дисплазија	
Псеудоахондродисплазија	
Трихоринофалангни синдром **	

* Елис Ван Кревелдов (Ellis-van-Creveld) синдром

** део је Хетерозиготне ахондроплазије

*** Псеудометатрофични дварфизам

У рукама молекуларних биолога и генетичара је да истраже стварне узроке ових лезија, јер се сматра да вероватно сви поремећаји ове групе имају генетску грешку која је потенцијално наследна. Генске мутације које узрокујући поремећаје деобе, пролиферације и диференцијације хондроцита, аномалну енхондралну калцификацију или осификацију могу да доведу до ометања појединих фаза у развоју хрскавице и костију.

И даље има много стања која доводе до овог поремећаја која се и даље тумаче на нивоу поремећаја метаболизма, што се види из следеће листе:

Табела 6: Метаболички поремећаји праћени променама скелета

амнинокиселине	
	хомоцистеинурија
болести удружене са грешкама у минерализацији костију	
	хипофосфатазија
	хипофосфатемија
	идиопатска хипокалциурија
	псеудохипопаратироидизам
болести таложења у лизозомима	
	мукополисахаридоза
	муколипидоза
	гликопретеиноза
	сфинголипидоза
метали	
	синдром окципиталног рога
	Менкесов синдром
нуклеинске киселине	
	недостатак аденозиндеанимазе

Ахондроплазија може да буде хомозиготна и хетерозиготна по начину наслеђивања. Хомозиготна варијана болести је летална, док хетерозиготна није. Болест настаје као поремећај стварања хрскавице (енхондрална осификација), што за последицу има скраћен тубуларни скелет посебно у пределу проксималних дугих костију (rhisomelia). У 80-90% случајева је резултат нове мутације. У појединим случајевима појава болести се доводи у везу са старијим оцем. Поремећај је генски лоциран на локусу 4p16.3 и представља мутацију FGFR3 гена (fibroblast growth factor receptor 3) ⁽⁶⁸⁾. Ова мутација онемогућава спајање фиброблстног фактора раста са својим рецептором. Укупна инциденца је 1 у 10000 рођења, док се хетерозиготна ахондроплазија (нелетална) јавља 1 у 26000-30000 рођења. Ултразвучно је могуће приметити патолошки налаз код хомозиготне форма у 15. недељи трудноће када почиње да се ствара приметна разлика између бипаријеталног дијаметра и дужине фемура. за разлику од тога, хетерозигна болест има обично уредан ехосонографски налаз у другом триместру. Обично је од 22 недеље код ризичних група потребно почети са праћењем маркера ове аномалије. Могуће је приметити увећање лобање у чеоном делу, седласт нос, а у трећем триместру (а најраније између 26-28 недеље гестације) се види ризомеличан тип скраћења и закривљености тубуларног скелета,

нарочито бутне кости, и карактеристичан облик шаке као трозубац (кратки прсти, исправљени 3. и 4. прст шаке). Прогноза хетерозиготне форме је добра у смислу животног века и интелигенције. Пацијенти у детињству имају повремене хипотоније мишића, чешће прехладе и запаљења средњег ува, достижу висину раста до 130 cm, ректо када имају озбиљније неуролошке испаде због секундарне компресије кичмене мождине.

Ахондрогенеза је ретка аномалија која се јавља 1 у 40000 порођаја. Последица поремећаја у синтези градивних елемената (између осталих и колагена тип II- COL2A1), тзв. ендохондрална осификација озбиљно ремети осификацију цевастих костију, коштане структуре и хрскавице. Постоје два типа ове малформације. тип I и II. Прва варијанта се наслеђује као аутозомно рецесивна, а а гснки локу сје вероватно на 5q. Друга подгрупа се највероватније наслеђује аутозомно доминантно, поремећен је ген за кодирање тип 2 коалгена. Тип IA и IB су раније били познати као Паренти-Фракаро (Parenti-Fraccaro) синдром: изразито скраћење свих костију екстремитета (микромелија), скраћена ребра, слаба осификација кичменог стуба, лобање и карлице, увећање лобање и микрогнатија. Ове две подгрупе се разликују међусобно само хистопатолошки. Тип II, којисе по ауторима зове Лангер-Салдино (Langer-Saldino) се јавља у 80% случајева и карактерише га: релативно очувана осификација, увећана глава, различит степен скраћења удова од врло кратких до скоро нормалних, врло упадљиво одсуство осификације кичменог стуба. Прогноза је лоша, ово је летално обољење.

Танатофорична дисплазија је релативно честа малформација и јавља се 1/6400 до 1/10000 порођаја. Сама реч на грчком значи *носилац смрти*. Ово је летална аномалија. Вероватно је дефект у гену за рецептор фибробластног фактора раста (FGFR3) и наслеђује се аутозомно доминантно (⁶⁹, ⁷⁰). Постоји поремећај ендохондралне осификације, тако да је одсутна пролиферација и сазревање хондроцита. Постоје два типа ове лезије. Тип I је најчешћи и карактеришу га следеће промене: закривљене и скраћене дуге кости типа ризомелије (облика телефонске слушалице), кратка ребра, узан грудни кош, и равна спљоштена ребра. Тип II се разликује по одсуству изражене искривљености дугих костију, али је зато на лобањским костима присутан карактеристичан трилобуларан clover leaf облик. ове промене могу да се ултазвучно визуализују већ у 14-15 недељи трудноће.

Osteogenesis imperfecta је релативно честа аномалија, јавља се у 1 на 25000 рођења. Поремећај је у синтези колагена тип I. Мутација погађа један од два гена задужених за стварање колагена, COL1A1 и COL1A2. Ови гени кодирају $\alpha 1(I)$ и $\alpha 2(I)$ ланце колагена I, који је кључни протеин за нормалан развој коже и костију. Има бар дванаест различитих типова ове болести, од којих су прва четири клинички детаљно описана, док типови V и VI имају клиничку слику као тип IV ⁽⁷¹⁾. Интраутерусно тип I не даје никакву слику, или се евентуално виде фрактуре дугих костију у другом и трећем триметру. Постнатално има добру поргнозу, једино што постоји прогресивна наглувост и плаве беоначе. Код типа II се већ у раној трудноћи види скраћење и кривљење костију, што су уствари ране патолошке фрактуре. Ова лезија је летална. Тип III је тешка лезија која постнатално има тенденцију умножавања патолошких фрактура уз низак раст. У трудноћи могу током другог триместра да се примете фрактуре дугих костију, додуше слабијег интензитета него код типа II. Тип IV има најблажу клиничку слику и *in utero* га је скоро немогуће дијагностиковати. Све ове аномалије могу да се покажу генетским испитивањем у току трудноће. Сумарно гледано, начини наслеђивања и клинички изглед ова четири типа би могао да се прикаже као у табели:

Табела 7: Класификација *Osteogenesis imperfect* (I део)

тип	наслеђивање	ломљивост костију	губитак слуха (⁷²)	захваћеност зуба
I a	АД	да	да	не
I b	АД	да	да	да
II (летална)	АД и РД	изражена	-	-
III	АР	тешка	-	не
IV a	АД	да	ретко	не
IV b	АД	да	ретко	да

АР- аутозомно рецесивно наслеђивање

АД- аутозомно доминантно наслеђивање

Колико је до сада познато, за разлику од претходних, ови „нови“ типови имају другачију генетску подлогу:

Табела 8: Класификација Osteogenesis imperfect (II део)

тип	наслеђивање	ген	опис
V	АД	IFITM5	клинички као IV
VI	АР	SERPINF1	клинички као IV
VII	АР	CRTAP	слично IIb типу ⁽⁷³⁾
VIII	АР	LEPRE1, P3H1	можда у вези са типом III ⁽⁷⁴⁾
IX	АР	PPIB	
X	АР	SERPINH	слично као IV
XI	АР	FKBP10	клинички Bruck Sy ⁽⁷⁵⁾
XII	АР	SP7	

АР- аутозомно рецесивно наслеђивање

АД- аутозомно доминантно наслеђивање

Наведени новооткривени гени имају задатак да дају просторну оријентацију и функционалност колегену I. Ова сазнања омогућавају нов третман тиме што се ова хетерогена група малформација све боље упознаје и анализирају се непосредни узроци промена- тачна мутација одређеног гена. Тиме знамо прецизно који функционални протеин не функционише адекватно и зашто. Са друге стране, када се ради генетска анализа, зна се који гени и на којим хромозомима треба да се анализирају. На крају, не и најмење битно, терапијски модалитети се шире и индивидуализују. ⁽⁷⁶⁾

Краниосиностозе (дизостозе кранијалних костију)

Означава превремено срастање једне или више кранијалних сутура. Инциденца ових стања је између 1/2000 до 1/4000 порођаја ⁽⁷⁷⁾. Ове малформације могу да буду примарне, али и последица хромозомопатија, резултат метаболичких поремећаја или услед дејства тератогена (инфекција, лекова, зрачења). Удружене су са синдромима у 15-40% случајева ⁽⁷⁸⁾. Најчешће патоанатомске форме могу да буду:

- **скафоцефалија** је превремено затварање сагиталне сутуре, тако да глава добија долихоцефаличан облик. Ово стање нема промене у интракранијалном притиску,
- **тригоноцефалија** је патолошко срастање фронталне сутуре, тако да лобања добија облик који подсећа на троугласт; као последица настаје хипотелоризам; ова аномалија у развоју може да буде удружена са холопрозенцефалијом, микрофталмијом и расцепом непца,
- **плагиоцефалија** у преводу значи коса лобања, и то је аномално срастање једне коронарне сутуре (**предња плагиоцефалија**) или једне ламбдоидне сутуре (**задња плагиоцефалија**),
- **брахицефалија** је превремено срастање обе стране коронарне сутуре, што за последицу има „кратку“ главу, са истакнутим челом и хипертелоризмом; често је удружена са повишеним интракранијалним притиском, егзофталмусом и страбизмом,
- **оксицефалија** (по неким изворима синоним је **турицефалија**) је патолошко срастање коронарних и ламбдоидних сутура, тако да настаје издужена и висока лобања, скоро коничног изгледа, нарочито ако је присутно и превремено зарастање сагиталне сутуре (**пансиностоза** или „clover leaf“ облик лобање) и она је најтежа краниостеноза.

Остали типови краниосиностоза су класификовани у поједине синдроме и они карактеристични су следећи:

- **Апертов (Apert) синдром** се још означава као Акроцефалосиндактилија тип I и карактерише га патолошки облик лобање (оксицефалија), равно лице, мања горња вилица и спојени прстишака и стопала, наслеђује се аутозомно доминантно, мутиран ген за FGFR2, локус је на 10q25-10q26 (сматра се да је мутација истог локуса одговорна и за Крузонов и Фајферов синдром),
- **Карпентеров (Carpenter) синдром**, или Акроцефалосиндактилија тип II се одликује патолошким обликом лобање у смислу брахицефалије, угнута носна кост, ниско постављене уши, као и аномалије прстију шака и стопала, наслеђује се аутозомно рецесивно,
- **Saethre-Chotzen синдром**, још се зове и Акроцефалосиндактилија тип III се преознаје по краниосиностози најчешће коронарних сутура- брахицефалија, асиметрији лица (ако је срасла само једна коронарна сутура) и полидактилији; наслеђује се аутозомно

доминантно, последица је мутације гена за TWIST фактор транскрипције на локусу 7p21-22,

- **Крузонов (Crouzon) синдром** се зове и Краниофацијална дизостоза тип I је аномалија где је измењен облик лобање (најчешће коронарних сатура), смањено лице, наглашене-спуштене очи и мали нос, наслеђује се аутозомно доминантно (мутација гена за FGFR2),

- **Фајферов (Pfeiffer) синдром** или Акрофацијална дизостоза је још једна краниосиностоza за коју је одговорна мутација гена за FGFR2 на локусу 10q25-q26, премда је за неке фетусе могуће да је мутација била на хромозому 8p11.22-p12; главне особине овог синдрома су аномални облик лобање (оксицефалија или брахицефалија), синдактилија и наглашени ножни палчеви,

- **Антли-Бикслеров (Antley-Bixler) синдром** се још означава као Трапезоидоцефалија: присутна је изражена брахицефалија, хипоплазија средишње линије лица, контрактуре и вишеструке фузије скелета, може да се наслеђује по аутозомно доминантном или по аутозомно рецесивном типу наслеђивања, а може и да је последица интраутерусне изложености флуконазолу.

Неки у ову групу сврставају и **Пјер-Робинов (Pierre Robin) синдром**, који представља аномалију лица- смањену доњу вилицу и самим тим потиснут језик ка фаринксу, што доводи до отежаног дисања; ово је некада хитно стање које захтева неодложну интубацију или трахеотомију.

Честе компликације краниосиностоza су повишен интракранијални притисак, опструктивна апнеа у сну, Арнолд-Кјари малформација, вентрикуломегалија и смањена интелигенција. Изоловани дефекти се хируршки лече са солидним резултатима.

Индивидуалне аномалије екстремитета (дизостозе екстремитета)

То су малформације у којима недостаје комплетан уд или сегмент екстремитета. Оне не угрожавају сам живот, али представљају мањи или већи степен инвалидитета. Ретко су резултат генетских дефеката, већ су пре резултат деловања спољних фактора (синдром

амнијалне траке, тератогени). Овде описујемо које то анатомски могу да буду варијанте и како се оне означавају:

- **амелија** је потпун недостатак једног или више удова
- **хемимелија** је делимичан недостатак једног или више екстремитета испод лакта, односно колена,
- **фокомелија** представља одсуство тубуларног скелета, тако да шака полази са рамена, а стопало са кука
- **хипоплазија** је непотпуна генеза скелета удова,
- **ахеирија** је недостатак једне или обе шаке,
- **аподија** је одсуство једног или оба стопала,
- **ахеироподија** је истовремени недостатак шаке и стопала,
- **микромелија** је скраћеност једног комплетног уда,
- **ризомелија** је скраћеност проксималног сегмента екстремитета,
- **мезомелија** је скраћење интермедијарног дела уда,
- **акромелија** је скраћење дисталног сегмента екстремитета.

Касније ће бити описане аномалије шаке и стопала.

Редукионе аномалије екстремитета

Најчешћа лезија је **Синдром амнијалне траке- Amniotic band syndrome**. Јавља се релативно ретко, око 1/1200- 1/15000 порођаја. настаје као последица дефекта амниона непознате етиологије, те за хорион који се налази испод њега адхерира фетални сегмент. Залепљени сегмент се даље дефектно развија јер се његово ткиво укључи у процес репарације хориона. Зависно од дела фетуса који се залепио и од ембрионалног периода тог догађаја, може да настане широк дијапазон лезија. Од степена оштећења зависи и исход и прогноза овог стања.

Овде треба поменути и редукионе аномалије радијуса, као што је **Холт-Оламов (Holt-Olam) синдром** који је екстремно ретко аутозомно доминантно обољење (мутација гена TBX5) где је увек одсутан радијус уз присутну срчану ману. Такође се повремено јавља и **Синдром тромбоцитопенија- аплазија радијуса (TAR syndrome)** који се наслеђује аутозомно рецесивно, такође уз одсуство радијуса, често и хипоплазија улне уз тромбоцитопенију. **Фанконијеву (Fanconi) анемију** карактерише хипоплазија радијуса са

панцитопенијом, која има тенденцију да пређе у леукемију; наслеђује се аутозомно рецесивно.

Конгениталне контрактуре настају када у ембриогенези (прва три месеца трудноће) буду на неки начин онемогућени покрети плода који тиме омогућавају сазревање зглобова. Ограничења могу да буду последица структурне лимитације (олигоамнион, вишеплодна трудноћа, аномалије утеруса, ектопичан гравидитет), аномалије феталне мускулатуре, поремећаји инервације плода и патолошки развој везивног ткива. Ово последње је Конгенитална мултипла артрогрипоза. Овде постоји одсуство покрета фетуса због патолошке фиброзе мишићног ткива. То ограничава покрете плода и последично настају контрактуре зглобова од онемогућеног сазревања (због лимитираних покрета) ⁽⁷⁹⁾. Примарна неуролошка и мускуларна обољења са овим налазом се означавају као синдроми.

Аномалије шака и стопала су следећа:

- **полидактилија** је прекобројан прст руке или ноге; може да буде са медијалне стране (постаксијална полидактилија) и са латеалне стране (преаксијална полидактилија),
- **синдактилија** су срасли прсти, односно спајање меких или коштаних делова прстију,
- **клинодактилија** је контрактура шаке у облику песнице,
- **Talipes equinovarus (Club foot)** је унутрашња искривљеност и плантарна фиксација стопала или табана; доста је чест налаз (1/250-1/1000 порођаја) и висока је удруженост са хромозомопатијама (тризомија 18. хромозома) и нехромозомским синдромима,
- **Rocker-bottom стопало** је проминенција пете са закривљеношћу (конвекситетом) табана; често је удружена са хромозомопатијама (тризомија 18. хромозома).

1.1.9. ХРОМОЗОМОПАТИЈЕ И НЕХРОМОЗОМСКИ СИНДРОМИ

Даунов синдром

То је тризомија 21. хромозома. Ова анеуплоидија је у 95% случајева последица присуства прекобројног 21. хромозома, а у 5% случајева је резултат небалансиране Робертсонове транслокације или мозаицизма. Инциденца је око 1 у 500 фетуса у 20. недељи трудноће. Ризик се повећава са годинама мајке, значајно после 35. године живота. Сумња може да се постави биохемијским скринингом на анеуплоидије у првом и другом триместру трудноће, а потврђује се генетском анализом кариотипа фетуса. Приликом ултразвучног прегледа виде се следеће *major* аномалије: срчана мана (ASD, VSD), гастроинтестиналне атрезије, омфалокела; *minor* аномалије су: задебљање нухалног набора, хипоплазија носне кости, дилатације уринарног тракта, нарочито блага хидронфроза. Морфолошки *софт* маркери су: вратни едем, одсуство назалне кости, хиперехогени фокус у срцу, хиперехогена црева, одсуство друге фаланге на петом прсту шаке (врло тешко за приметити). Главни проблем код ове малформације је што сви показатељи (лабораторијски и ултразвучни маркери) могу да буду одсутни или непрепознати, те да се тек на рођењу успостави права дијагноза. Постнатално је увек присутан одређен степен менталне ретардације. Животни век зависи од удружених аномалија и може да износи и 40 година.

Едвардсов синдром

То је тризомија 18. хромозома и најчешће је права анеуплоидија, а у мање од 1% случајева је у питању мозаицизам или структурни поремећај у самом хромозому. Инциденца је 1 у 6000 рођених. Сумња може да се постави биохемијским скринингом на анеуплоидије у првом и другом триместру, а потврђује се генетском анализом кариотипа фетуса. Ултразвучно су промене на фетусу најчешће довољно изражене да се посумња на ову лезију. *Major* аномалије су: срчане мане (обично лезије септума, конотрункалне аномалије, малформације валвула), аномалије ЦНС (дефекти неуралне цеви, агенезија

корпуса калозума, аномалије задње лобањске јаме), микрогнатија (присутна у 50-70% случајева), цистични хигром, омфалокела, аномалије скелета (аплазија радијуса је специфична) и IUGR (застој у расту плода). *Minor* аномалије су: цисте хориоидних плексуса, задебљао, вратни набор. Често наступи интраутерусна смрт плода (FMU). Ово је тешка аномалија и у највећем броју случајева је летална.

Патау синдром

То је тризомија 13. хромозома. Ова анеуплоидија је у $\frac{3}{4}$ случајева је последица присуства прекобројног 13. хромозома, а код $\frac{1}{4}$ пацијената је резултат небалансиране Робертсонове транслокације. Инциденца је 1/12000- 1/13000 рођења. Сумња може да се постави биохемијским скринингом на анеуплоидије, у првом или другом триместру гравидитета, а потврђује се генетском анализом кариотипа плода. Ултразвучно на ову малформацију може да се посумња већ у релативно раној трудноћи, с обзиром да су присутне многобројне велике и мање лезије. *Major* аномалије су: аномалије ЦНС које су присутне код 50% фетуса (холопрозенцефалија, агенезија корпус калозума, аномалије церебелума), малформације лица у 80% пацијената (обостран расцеп усне и непца, анофталмија и микрогнатија), срчане мане код половине плодова (лезије септума), омфалокела (30%), скелетне аномалије (постаксијална полидактилија). *Minor* аномалије: задебљање нухалног набора. Интраутрина смрт плода је врло честа, тако да само 2,5% фетуса са пренатално дијагностикованом лезијом дође до термина порођаја. Прогноза је изузетно лоша јер је ово скоро увек летална аномалија.

Тарнеров синдром

Или монозомија X хромозома је хромозомопатија изазвана парцијалним или потпуним одсуством X хромозома. Инциденца је 1 на 2500 до 5000 рођења. Дијагноза се поставља генетском анализом кариотипа фетуса. Овај синдром носи следеће *major* аномалије: неимуни хидропс, цистични хигром, срчане мане (хипоплазија левог срца, коарктација

аорте. често постоје и придружене *minor* малформације: аномалије бубрега и кратак фемур. Код највећег броја оболелих фетуса наступи интраутерусна смрт, обично до почетка другог триместра. Код осталих обично наступи летални хидропс. Мали број оваквих плодова дође до термина и роди се. Ако нема удружених срчаних аномалија, ове пацијенткиње имају карактеристичан хабитус (кратак широк врат, низак раст), примарну аменореју, благу менталну ретардацију и добро преживљавање.

Di George синдром

Настаје као последица микроделеције на 22. хромозому: 22q11.2. Такозвани Ди Ђорџов фенотип је у 90% случаја узрокован овом генетском грешком. Понекад је могуће да је узрок овог фенотипа монозомија 10p14 или делеција 18q21.33. Ретко овај фенотип може да индукују неки тератогени (деривати ретиноичне киселине) и мајке које болују од инсулин зависног дијабетеса. Микроделеција 22q11 је откривена код многих срчаних мана и краниофацијалних аномалија. Зато се пре сматра да је кључ присуство ове микроделеције, а да је Ди Ђорџов фенотип само једна од варијанти у којој се клинички манифестује. Инциденца овог синдрома је 1 у 4000 до 10000 рођења и представља 5-7% свих неонатуса рођених са срчаном маном. Ултразвучно су присутне следеће *major* аномалије: срчана мана конотрункарног типа и дефекта лука аорте, хипоплазија или аплазија тимуса (увек присутна). Ехосонографски на овај синдром може да се посумња када је са овим налазима удружена инека од следећих малформација: хидронефроза, полихидрамнион или застој у расту плода. Прогноза може да буде добра и зависи од удружених срчаних мана и Т- ћелијске имунодефицијенције⁽⁸⁰⁾.

Cri du chat синдром

Овај редак синдром је резултат делеције хромозома 5p, зато се још и зове Синдром делеције 5p хромозома. Најчешће је у питању *de novo* делеција. Инциденца му је 1 у 50000 живорођених. Ултразвучно може да се примети микроцефалија, хипертелоризам, срчана

мана (септални дефект или Фалоова тетралогичја), микрогнатија, хидропс, дефекти неуралне цеви (енцефалоцела) и застој у расту плода. Многи од ових промена се виде већ у 18. недељи трудноће. Такође већ у првом триместру је пристна хипоплазија носне кости и задебљали нухални набор. Тачна дијагноза се врло тешко поставља јер диференцијално дијагностички многе хромозомопатије и нехромозомски синдроми имају сличан налаз. После рођења се посумња на овај синдром због карактеристичног плача неонатуса које подсећа на мачји, уз кратку доњу вилицу, дисморфизам лица, ниско постављене уши, размакнуте очне јабучице. Смртност у детињству је велика, они који преживе су изразито хендикепирани ⁽⁸¹⁾.

Триплоидија

Код триплоидија је присуство целог прекобројног сета хромозома, било порекла од мајке или од оца. Око 2/3 има хромозомски сет 69, XXУ, а око 1/3 XXX. Изузетно ретко је присутан сет 69, ХУУ. Инциденца је 1/2500-5000 рођења. Највећи број ових трудноћа се заврши раним побачајем. Ултразучно је присутан рани и изражени застој у расту фетуса, хипотонија плода, олигоамнион, аномалије ЦНС (агенезија корпуса калозума, Денди-Вокер варијанта, холопрозенцефалија и хидроцефалус), срчане мане (дефект међукоморне преграде), микрогнатија, цистична дисплазија бубрега. Прогноза је лоша, ово је летална аномалија.

Meckel-Gruber синдром

Инциденца Мекел-Груберовог синдрома је 1 у 9000 рођења. Генетски се састоји од хетерогене групе мутација. Класичан тријас који чини овај синдром су:

- окципитална енцефалоцела (80%),
- постапсијална полидактилија (75%),
- цистична дисплазија бубрега (95%).

Дијагнозу је могуће поставити већ у 11. недељи трудноће налазом потиљачне енцефалоцеле и полидактилије. Удружене су и друге аномалије видљиве ултразвуком: ЦНС-а (микроцефалија, церебеларна хипоплазија, Денди-Вокер малформација,

вентрикуломегалија, Арнолд-Кјари малформација), аномалије лица (микрофталмија, микрогнатија, расцеп непца), срчане мане. У ултразвучном налазу присутан је и олигоамнион. прогноза је лоша, ово је летална аномалија.

Goldenhar синдром

Инциденца овог синдрома је 1 у 3000-5000 рођења. Генетски се састоји од хетерогене групе мутација. Према класичној клиничкој слици још се зове и Окуло-аурикуло-вертебрални спектар. Основна особина овог синдрома је асиметрија лица и ушију, често удружена са аномалијом кичме. Ове лезије су последица поремећаја развоја првог и другог шкржног лука. Налаз је следећи: унилатерална хипоплазија мандибуле, једнострана аномалија спољашњег ува, унилатерална микрофталмија, асиметрија меког ткива вилице (ово све заједно са повременим расцепом усне и непца са једне стране ствара утисак хемифацијалне микрозомије), хемивертебра, полихидрамнион. Ређе се виде и срчана мана (VSD), вентрикуломегалија и једнострана малформација плућа и бубрега. Прогноза је добра када нема удружених аномалија. Најчешће је очувана интелигенција, тако да је код ових особа главни третман пластична хирургија лица.

Синдром мачјих очију (cat-eye syndrome)

То је релативно ретка аномалија. Јавља се као последица хромозомског дефекта на 22. хромозому, где долази до прекобројних сателитских делова р и q крака ($22pter \rightarrow q11$), премда се понегде у литератури то означава као инверзија и дупликација региона 22q11.1 и 22q11.21 ($invdup(22)(q11)$) (⁸²). Назив потиче од вертикалног колобома (присутан код око 50% пацијената). То је уствари вертикално постављен ирис колобом (вертикални дефект дужице ока). Овај синдром подразумева следеће аномалије: срчана мана (најчешће патолошка локализација плућних вена), аноректална атрезија, преаурикуларни висуљци, урогениталне аномалије. Дијагноза се интраутерусно поставља када се види уток плућне вене у коронарни синус (дилатација коронарног синуса) уз приказ висуљака испод ува

(што је изводљиво 3D ултразвуком). Прогноза је лоша. У раном детињству умире 20% деце. Од осталих код 50% постоји ментална ретардација, и код 5-8% је тешког облика.

Други, иначе познати синдроми нису детаљно описивани (Apert-овсиндром, Beckwith-Wiedemann синдром, Holt-Olam синдром, Neu-Laxova синдром, као и многи други) јер се они изузетно ретко срећу у клиничкој пракси- ређе од 1 у 70000 рођења (што је према статистичким извештајима отприлике укупан број живорођених у Србији у току једне године).

1.1.10. КОНГЕНИТАЛНИ ТУМОРИ

Дидактички моменат када неку промену називамо тумором може да се одређује по различитим критеријумима. Латинска реч тумор означава отеклину која је настала увећањем ткива или органа као резултат умножавања ћелија или стварања отока (едема) ткива због задржавања или стварања течности или крварења унутар ткива. Ми данас тумором означавамо неоплазију или новотворину, односно нови раст. Ако бисмо стриктно поштовали ову дефиницију, многе аномалије би требало да уврстимо у ово поглавље. То се нарочито односи на промене органа централног нервног система, главе и врата и кичменог стуба (цистични хигром, увећање нухалне транслуценце, цефалогеле, менингомијелоцеле- спина бифида, итд.). Судећи по литератури, ова дилема је широко распрострањена. Тако да многе поделе и садржаји поглавља неки аутори тако осмишљавају да избегну ову такорећи замку у приказу стручног и научног текста. Са друге стране формације које су последица раста и увећавања хистолошки измењених ћелија стварају туморе у ужем смислу речи. Овде ће бити приказани тумори (бенигни и малигни) који нису до сада разматрани, а стриктно их можемо дефинисати као туморе у ужем смислу тог појма. О пореклу и развоју феталних тумора знамо колико уопште знамо о туморима. Али има неких посебности. Поред тога што неки фетални тумори могу да дају

метастазе још у току феталног развоја у друге феталне огране и у постељицу (није забележено да су се десиле метастазе и код мајке), има неких тумора мајке који могу да метастазирају у постељицу (леукемија, карцином дојке, меланом), а могуће је да меланом да метастазе и у фетус. Постоји још један интересантен феномен везан само за фетусе и малигнитет. Одређени тумори плода који су по својој хистопатолошкој природи малигни не дају метастазе током феталног периода, а неки чак ни у првој години живота (неуробластоми, хепатобластоми, сакрококцигеални тератоми). Тако да они упркос својој малигној грађи и природи, имају бенигно понашање док је плод у материци. Укупна инциденца конгениталних тумора је око 1/12000-1/27500 живорођених (без цистичног хигрома и хемангиома). Око 40% ових тумора има малигни карактер. Најчешћи тумори у току феталног развоја су, поред цистичног хигрома, тератоми и неуробластоми (⁸³). Неке туморе као што су лимфангиоми и хемангиоми лица и врата би пре могли да сврстамо у малформације него у неоплазије (⁸⁴). Многе туморе прати полихидрамнион.

Цистични хигром- лимфангиом

Ако бисмо га прогласили тумором, онда је он далеко најчешћи тумор у феталном добу. Инциденца му је 1 у 6000 живорођених и 1/200 међу спонтаним побачајима. Раније је детаљно описан када је локализован у пределу врата фетуса. Када је лимфангиом локализован другде сем у пределу врата, није везан за хромозомопатије и може да се јави у било ком органу или делу тела (абдомен, грудни кош, ретроперитонеум и екстремитети). Обично се ретко јавља и има цистичан септиран изглед.

Хемангиом

То је честа бенигна васкуларна лезија. Најчешће је локализован у пределу главе и врата, а може да се јави у неком висцералном органу. Могу да буду и на пупчанику и површини постељице. Када су веома проширени, могу да угрозе плод након порођаја.

Рабдомиом срца

То су најчешћи примарни тумори срца код фетуса, неонатуса и у дечјем добу. У 50% случајева су удружени са туберозном склерозом ⁽⁸⁵⁾. Могу да буду солитарни или мултипли. исход зависи од броја, локализације и величине ових тумора.

Неуробластоми

Ово је један од најчешћих тумора у феталном добу и јавља се у 1/20000 порођаја. Води порекло од недиферентованог нервног ткива надбубрежне жлезде или симпатичких ганглија у абдомену, тако да му је некада локација дуж кичменог стуба. Појављује се у виду солидне и комплексне формације у пределу надбубрега, тј. изнад бубрега и испод дијафрагме. Тешко их је идентификовати пре трећег триместра гравидитета. Интересантан је по томе, што упркос хистолошкој грађи која му потврђује малигну природу, у току феталног периода и током прве године живота не даје метастазе. Тако да је битна његова благовремена дијагностика. Прогноза му је одлична ако се благовремено открије и лечи (излечење преко 90%). Али ако се открије после прве године живота, преживљавање је само код 20% пацијената ⁽⁸⁶⁾.

Тератоми

Ови тумори се још зову и герминативни тумори (germ-cell) тумори. То су тумори који су порекла сва три герминативна слоја (ектодерм, мезодерм, ендодерм). Могу да буду солидне грађе, цистичне, или комплексне структуре. Чак може да преовлађује васкуларна компонента. Ткива која се срећу приликом патолошке анализе су масно ткиво, кости, нервно ткиво, делови респираторног тракта и хрскавица. Уз тератоме се често јавља и полихидрамнион. Могу да буду локализовани у различитим деловима тела (мозак- 50% свих тумора мозга су тератоми, орофаринкс, грудни кош, абдомен, гонаде), а најчешћа локализација им је у сакрококцигеалном делу (50-70% свих случајева тератома).

Сакрококцигеални тератомисе јављају у 1 у 40000 рођења. То је неоплазма која се развија из плурипотентних ћелија Хенсеновог чвора, који је локализован испред тртичне кости. Чешће се јавља код женских фетуса са односом 4:1. У $\frac{3}{4}$ случајева састављен је из ткива порекла сва три клицина листа. Приказује се као велика екзофитична маса у средишњој линији у пределу перинеума. По грађи је најчешће или солидна или мешано солидна и цистична, а ретко само цистичне структуре. Доплер мерењем се показује појачана васкуларизација ове лезије. Може у потпуности да буде локализован споља (тип I-класификација по Алтману), подједнако споља и унутра (тип II), већим делом унутра (тип III) или у потпуности унутар фетуса (тип IV). Овај тумор може у приличној мери да угрози фетус. С обзиром на добру прокрвљеност лезије и повећан обим метаболизма, дешава се да уведе фетус у срчану инсуфицијенцију. Тада се виде хидропс, кардиомегалија, полихидрамнион и поткожни едем. Ова аномалија може да се дијагностикује већ почетком другог триместра. Исход зависи од удуржених малформација, као и од хистолошке грађе промене. Одлука о начину и времену завршавања трудноће код лезија које су касније дијагностиковане зависи од димензија лезије и стање плода ⁽⁸⁷⁾. У дијагностици је од велике помоћи магнетна резонанца.

1.1.11. ПОРЕМЕЋАЈИ ПОСТЕЉИЦЕ, ПУПЧАНИКА И АМНИОНСКЕ ТЕЧНОСТИ

За неке од ових ентитета можда може да се сматра да су предмет изучавања неког другог дела Перинатологије, с обзиром да нису део самог фетуса у ужом смислу речи, али свакако јесу део фетоплацентне јединице која је у целини порекла феталног ткива. И такође је добро сагледати патолошке промене на овим структурама и из угла малформација.

Поремећаји постељице

Сепарација мембрана је стање када после 16. недеље гестације амнион и хорион остану међусобно раздвојени. Ово доводи до руптуре амниона и последично могу да настану амнијалне траке. Када су заједно раздвојени од децидуе и амнион и хорион, то је стање ретрохоријалног хематома.

Задебљала постељица је последица имуног хидропса плода, срчане слабости фетуса, хромозомопатија (триплоидије) и неких инфекција.

Танка постељица указује на плацентну инсуфицијенцију, због хипертензије мајке или инфаркта постељице.

Ниско усађена постељица и предњачећа постељица су стања када постељица прекирва потпуно унутрашње матерично ушће (placenta previa centralis), делимично (placenta previa partialis) или допире до њега- удаљена до највише 20 mm (placenta previa marginalis).

Одлубљивање постељице (abruption placentae) је одвајање постељице од миоматријума, може да буде делимично или потпуно. Иза постејице се види ретроплацентни хематом.

Анехогена поља у постељици представљају фибринске депозите, хематоме или цистичну дегенерацију постељице. Виђају се у 10% трудноћа.

Хемангиом постељице (хориоангиом) може да буе мањи, када нема утицаја на ток трудноће, и већи када могу да праве шант чиме део крви заобилази постељицу, што може да угрози фетус.

Поремећаји пупчаника

Веламентозна инсерција пупчаника означава исходиште умбиликалних крвних судова на феталним мембранама. Најчешће је последица раста постељице у једну страну, даље од места саме инсерције пупчаника. Ово стање повећава ризик од одређених удружених аномалија (спина бифида, езофагеална атрезија, расцеп усне, опструктивна уропатија), ретко је удружена са хромозомпатијом.

Прави чвор пупчаника (nodus verus) је резултат проласка плода кроз навој пупчаника у раној трудноћи. ако дође до затезања пупчаника, може да смањи или обустави проток крви.

Агенезија једне умбиликалне артерије (SUAS- single umbilac artery syndrome) је пупчаник састављен из два крвна суда (једне артерије и једне вене) уместо од три. Може да се јави код близаначке трудноће. Ова малформација је удружена са хомозомопатијама (анеуплоидије 13. или 18. хромозома) и са нехромозомским синдромима (срчане мане, дијафрагманла хернија, аномалије ЦНС-а, лезије уротракта, скелетне дисплазије).

Хематом пупчаника се релативно често среће, инциденца ове лезије је око 1 у 10000 порођаја. Представља крварење у Вартонов гел. Може да настане јатрогено, после короцентезе и као последица интраутерусне трауме.

Поремећаји у количини амнионске течности

Олигоамнион је смањена количина плодове воде. Инциденца овог налаза је 1 у 500 трудноћа. Најчешћи узроци су руптура амнијалне мембране, аномалија бубрега и утероплацентна инсуфицијенција која доводи до хроничне патње плода (хипоксија). Јавља се и у оквиру многобројних синдрома: Мекел-Груберов, Фрејзеров, Пруне-Бели, Синдром каудалне регресије, Мегациста-микроколон-интестинална хипоперисталтика синдром. Могуће су и инфекције цитомегаловирусом. Посебно лоша прогноза је ако је налаз смањене количине плодове воде пре 26. недеље гестације.

Полихидрамнион је стање повећане количине амнионске течности. Инциденца овог налаза је 1/200 трудноћа у другом тромесечју гестације. Постоје два механизма која доводе до овог стања:

- смањено гутање или смањена апсорпција плодове воде: аненцефалус, тумори лица, опструкција гастроинтестиналног тракта, компресивни поремећаји плућа, сужен скелет и код стања акинезије фетуса.
- повећана продукција феталног урина: дијабетес мајке, уремија мајке, анемија фетуса (због убрзане циркулације), тумори плода и постељице. Део је клиничке слике код неких хромозомопатија (тризомија 18. хромозома, тетразомија 12p, која се зове још и Палистер -

Килијанов синдром). Јавља се и у оквиру многобројних других синдрома: Беквит-Вајдманов, Перлманов, Фрејзеров, Голденхаров, Милер-Дикеров, Најцеров, Неу-Лаксова, Пјер-Робинов, Робертсов, Книстов, Јунов, Пена-Шекеров, Антли-Бикслеров, мајевски синдром, такође и код Хидролеталуса, Ателостеогенезе, Цереброкостомандибуларног синдрома, Диастрофичне дисплазије, Танатофоричне дисплазије, Цистичне фиброзе, Алфа таласемије, Магациста-микроколон-интестинална хипоплазија синдрома, Мултипли птеригијум синдрома, инфекција цитомегаловирусом, варицела вирусом и парвовирусом. Прогноза ових стања зависи од узрока и удружених синдрома.

1.1.12. АНОМАЛИЈЕ ЧИЈИ ЈЕ УЗРОК ВИШЕПЛОДНА ТРУДНОЋА

Вишеплодне трудноће имају своје многобројне перинатолошке изазове. Овде се разматрају она стања која повећавају ризик од феталних малформација. Има неколико аспеката ових ризика.

Хромозомске аномалије и нехромозомски синдроми

Дизиготне трудноће саме по себи нису узрок повећане инциденце феталних аномалија. Једноставно су у питању две одвојене трудноће (или више одвојених код вишеплодних гестација) које се у исто време дешавају у истој материци. Зато се ризици рачунају како је то дефинисано правилима статистике ⁽⁸⁸⁾. Ризик да је бар један фетус оболео у мултифеталној трудноћи је једнак ризику код монофеталне трудноће помноженим са бројем фетуса. Са друге стране, ризик да су оба плода оштећена у близаначкој трудноћи је вредност ризика за појединачни фетус на квадрат, тј. за три плода ризик је појединачни ризик на куб, итд. Код оваквих трудноћа перинатолошки ризици, морбидитет и морталитет фетуса и неонатуса, као и каснијих секвела су последица прематуритета. Код монозиготних трудноћа ризик од малформација је за *major* аномалије два пута увећан (срчане мане, аномалије ЦНС-а, поремећаји гастроинтестиналног тракта плода) и скоро

исто толико за *minor* лезије. Сваки фетус у дизиготној трудноћи има исти ризик као и у монофеталној. Али је разлика упадљива код монозиготних плодова. Они имају исти кариотип. Код њих се чешће јављају холопрозенцефалија, дефекти неуралне цеви, клоакална екстрофија и нарочито срчане мане. Са друге стране, године старости мајке имају из статистичких разлога сасвим другачији ефекат. Старост мајке повећава ризик од анеуплоидија, посебно ризик од Дауновог синдрома. Како је већ поменуто, монозиготи имају исти кариотип, те је тај ризик исти за оба фетуса, не расте због околности да је трудноћа близаначка. Али код дизиготних фетуса, ако је мајка старија, расте ризик сваког појединачног плода од анеуплоидија, а како им је кариотип различит, то је укупан ризик статистички већи (како је раније у истом поднаслову објашњено). У случајевима ране смрти једног близанца, ако се догоди крајем првог или почетком другог триместра, може да се изгубљени фетус ресорбује (*vanishing twin*) или да остане само папирнати плод (*fetus papyraceus*). Код монофеталних трудноћа то се много често заврши спонтаним губитком и другог плода.

Дефекти који настају посебно код монохоријалних гемела су резултат асиметричног раздвајања током ране ембриогенезе, као и присуство анастомоза у постељици.

Синдром интергемеларне трансфузије (TTTS- twin to twin transfusion syndrome)

Ово стање карактеристично скоро искључиво за монохоријалне трудноће је присуство артерио-венске анастомозе плацентних крвних судова оба плода. Ово ствара неравномерну расподелу крви међу фетусима која би иначе требало да је равномерна. Тако настаје синдром фетофеталне трансфузије. Током трудноће овај синдром доводи до слабијег развоја фетуса донора (он постаје анемичан, заостаје у расту и развоју, хиповолемија доводи до олигурије и олигоамниона, као и до хипотензије). Са друге стране плод реципијент је угрожен на сасвим други начин (он има хипертрофични раст, хиперперфузију, хипертензију и полихидрамнион, што временом води у кардиомегалију, попуштање срца и хидропс). Ово стање има лошу прогнозу, посебно ако се развије рано у трудноћи и доводи до смрти оба близанца у 70-80% случајева. Терапијска опција је

ласерска склерозација и ендотромбоза патолошких анастомоза у постелици фетоскопијом и може да буде успешна у чак 70% трудноћа.

Акардија

Као последица артеријско-артеријског шанта у нивоу постелице монозиготних близанаца може да настане и акардија, стање у коме је крвни притисак у једном гемелу већи од оног у другом близанцу. Поремећај настаје у раној трудноћи. То је врста крајњег, тј. екстремног облика интертрансфузијског синдрома. Инциденца му је око 1 у 35000 порођаја, али се јавља код 1 од 100 монозиготних гестација. Због наведене разлике у притисцима крвотока два близанца, код другог гемела постоји реверзни проток кроз артеријски систем, тако да су обично горњи делови другог гемела слабо снабдевени крвљу. Тај поремећај доводи до развоја аномалије другог близанца (реципијента) тако што се најчешће глава и горњи део тела уопште не развију, а доњи део тела постаје изолован ентитет без срца и са израженим отоцима. Зависно од степена неразвијености горњег дела тела постоје различити облици акардије, од оне са постојањем делова главе, лица и мозга, али без срца (*acardius anceps*) до потпуне неразвијености горњег дела тела (*acardius acephalus*). Ова најтежа форма је уједно и најчешћа и јавља се у 60-75% свих случајева акардије. Описано стање има лошу прогнозу. Битно је разликовати ову лезију од интраутерусне смрти једног гемела и у дијагнози може да помогне пратећи полихидрамнион, као и Доплер праћење крвотока оба близанца.

Фузионисани гемели

Код монохоријалних гемеларних трудноћа степен одвојености два плода и њихових овојака зависи од времена одвајања (⁸⁹). Врло ретко може да дође до накнадне физије ембриона у раном ембрионалном периоду. Ако одвајање настане после 13. дана оплодње, фетуси ће у мањој или већој мери да буду спојени. Ово је врло ретка аномалија и

инцидента јој је 1 у 50000 до 1 у 180000 порођаја. Зависно од места нераздвајања, плодови могу да остану спојени на различитим нивоима:

- **торакопагус (thoracopagus)** су спојени гемели у пределу грудног коша. Обично је и срце укључено у овај спој, тако да потенцијално одвајање подразумева жртвовање другог гемела, јавља су 18% свих случајева,

- **омфалопагус (omphalopagus)** је спој на нивоу абдомена. Јавља се у око 10% случајева и близанци обично имају заједничку јетру, некада и друге абдоминалне органе и дијафрагму,

- **торако-омфалопагус (thoraco-omphalopagus)** је најчешћа малформација и јавља се у 28% свих случајева спојених близанаца. Плодови су спојени целом дужином од врха грудног коша до дна абдомена. Најчешће ови фетуси имају заједничко срце, јетру и друге абдоминалне органе,

- **краниопагус (craniopegus)** је присуство споја на нивоу лобања. Спој може да буде слабије или јаче изражен. Фетуси могу да буду повезани задњим деловима лобање, са стране или чеоном регијом, али не и лицем.

У зависности од тежине нераздвајања, некада је могуће хируршки одвојити близанце после рођења. То обично значи жртвовање једног близанца, а неретко и оба страдају током и после хируршког захвата. Ту се намећу етичке дилеме, с обзиром да нераздвајање не тако ретко може да буде спојиво са животом.

Аномалије саме мултифеталности

Само присуство два или више гестацијских мешака може да доведе до специфичних ситуација. Оне нису аномалије у ужем смислу речи, али се као такве јављају само у таквим околностима и потребно их је благовремено препознати. То може да буде **мола хидатидоза** оболелог гемела, чему је узрок најчешће триплоидија. Други случај који се среће у клиничкој пракси је **хетеротопична трудноћа**. Инциденца је 1/30000 трудноћа и ако се не препозна на време, може да угрози мајку и даљи ток трудноће здравог (тј. адекватно лоцираног) гемела.

1.1.13. ТЕРАТОГЕНИ КАО УЗРОЧНИЦИ ФЕТАЛНИХ АНОМАЛИЈА

Овде ћемо приказати утицај најчешћих тератогених фактора (спољашњих фактора) на настанак малформација фетуса:

- Инфекције фетуса
- Физички фактори
- Лекови и остали хемијски узрочници
- Хормони
- Болести мајке које директно изазивају малформације фетуса

Инфекције фетуса

Многобројне инфекције које доводе до руптуре плодових овојака могу усходним путем да инфицирају и оштете плод, а и да угрозе плод самом руптуром амнијалних мембрана која води у превремену терминацију гравидитета. Велики је број инфективних агенаса који може да угрози и трудницу и самим тим и плод погоршањем мајчиног здравственог стања (посебно септична стања). Дејство неких микроорганизама није само по себи тератогено или је стварни ризик изузетно низак, али изазивањем инфективног стања скоком телесне температуре се за плод ствара стање хипертермије које јесте тератогено (вирус инфлуенце, коксаки вирус, ЕЧО вирус, вирус хепатитиса, мумпс вирус, вирус полиомијелитиса). Вирус инфлуенце може у детињству као касну секвелу да изазове леукемију детета. Овде ћемо навести неке од инфективних узрочника који могу да имају тератогени утицај на фетус. Главна група инфективних агенаса је побројана појмом TORCH: **T**oxoplasmosis, **O**ther: Hepatitis B virus, Mumps virus (Parotitis), Treponema pallidum, **R**ubella, **C**itomegalovirus, **H**erpes simplex virus. Уз њих као главне узрочнике феталних лезија треба поменути Parvo B19 virus, Varicella Zoster virus, а како трудноћа одмиче, примат у штетности узимају бактеријске инфекције (Streptococcus group B).

Рубела вирус може да у фази ембриогенезе и касније у деловањем у другом триместру да изазове малформације плода. Настају лезије ока (микрофталмија, катаракта), унутрашњег ува (глувоћа), срчане мане (ductus arteriosus persistens, миокардиопатија, аномалије срчанх

залисака). Ако инфекција настане током другог тромесечја могуће су аномалије ЦНС-а. Поред тога заражена деца *in utero* могу после рођења да месецима и годинама буду заразна. Код доказане инфекције рубелом у првом триместру гравидитета саветује се прекид трудноће.

Цитомегаловирус (CMV) је доказани тератоген. Он код фетуса изазива микроцефалију, перивентрикуларне калцификације, вентрикуломегалију, увећање цистерне магне, асцит, хепатоспленомегалију, оштећења слуха, слепило и хориоретинитис. Проблем је што су мајке обично асимптоматске. На инфекцију се посумња када се ехосонографски приметите ове лезије, па се уради серологија. Већи ризик од оштећења фетуса имају мајке које непосредно пре или током трудноће дођу први пут у контакт са вирусом (примоинфекција), нарочито у првој половини трудноће. Како би се тачно проценило када је дошло до инфекције, поред IgG антитела (позитиван резултат говори у прилог ранијој инфекцији) и IgM антитела (позитиван резултат код примоинфекције која се одиграла актуелно или најдаље у последњих годину дана), ради се авидитет IgG, а резултати се тумече на следећи начин: висок авидитет (>65%) значи да је до инфекције дошло пре шест и више месеци, низак авидитет (<35%) показује да је до заразе CMV дошло пре 2-4 месеца. Болест често доводи до интраутерусне смрти плода (код инфекција у раној трудноћи), а нека деца после порођаја (ако је инфекција била касније у трудноћи) могу да оболе од менингоенцефалитиса који буде узрок менталној ретардацији.

Херпес симплекс вирус (HSV) се на плод најчешће преноси када је мајкаоболела од гениталног херпеса. Тако да је и ризик од заразе плода највећи интрапартално. Много ређе се вирус преноси вертикалном трансмисијом (5%) и тада прави лезије уобичајене за све TORCH инфективне агенсе: микроцефалија, микрофталмија, интракранијална калцификација и хориоретинитис. Интрапартално стечена инфекција је обично блага, и ретко може да дође до менталне ретардације, епилепсије и хориоретинитиса.

Варичела Зостер вирус (VZV) је веома штетан поплод ако инфекција настане у првом триместру гравидитета: тада је ризик од аномалија развоја 20% и обично дете има менталну ретардацију различитог степена, слабост удова и мишића. Касна секевела овог вируса у трудноћи је развој тумора ЦНС-а код детета.

ХИВ вирус (HIV) је слаб тератоген, премда може да вертикалном трансмисијом на плод изазове застој у расту фетуса, микроцефалију и аномалије лица. Такође може да новорођенче буде заражено овим смртоносним вирусом.

Парво В19 вирус (Parvo B19 virus) у трудноћи може да изазове интраутрину смрт фетуса и хидропс. Хидропс је последица цитотоксичног дејства вируса на прекурсоре ћелија еритропоезе, тако да настаје анемија плода. Ово стање може да се лечи интраутерусним трансфузијама крви.

Хепатитис Б вирус (HBV) као касну секвелу изазива примарни хепатоцелуларни карцином детета или цирозу јетре.

Токсоплазма је паразит који се са животиња преноси на људе. Изазива инфекцију и лезију плода само ако у току трудноће настане примоинфекција мајке. У првом триместру спонтани побачај настаје код 17% трудница, а у другом тромесечју 25%. Код фетуса оштећења могу да буду: хидроцефалус, калцификације ЦНС-а, хепатоспленомегалија, а код неонатуса се види жутица, хориоретинитис и анемија. С обзиром да инфекција токсоплазмозом може да се лечи спиромицином, битно је пре него што се развију знаци лезије фетуса започети терапију труднице. Зато је једнако важно урадити тачну процену када је инфекција наступила. У том смислу се испитују вредности IgG, IgM антитела и авидитет IgG. Висок авидитет у првих 12 недеља трудноће искључује акутну инфекцију насталу током гравидитета.

Стрептокок групе Б (GBS) је бактерија која се са мајке пренесе на плод интрапартално и носи велики ризик од веома опасних компликација код неонатуса: пнеумонија, менингитис и сепса, које могу да буду фаталне по новорођенче или да створе трајни хендикеп.

Сифилис (Lues) изазива Трепонема палидум може код зараженог плода да доведе до фиброзе плућа и јетре, као и до менталне ретардације и глувоће детета.

Физички фактори

Утицај хипертермије је поменут код вирусних инфекција. Али свака изложеност повишеној температури тела, а не само инфекција, могу да доведу до истих последица.

Било да је фебрилност узрокована инфективним агенсом, или је хипертермија последица сауне, вреле купке, чак и електричног ћебета, афектирани фетуси су имали повишен ризик од дефеката неуралне цеви, нарочито ако је до изложености дошло у првих 14 до 28 дана након зачећа. Поред тога, код неке деце је присуство застоја у расту, микроцефалије, менталне ретардације, хипотоније, микрофталмије, микрогнатије, расцепа усне и непца и аномалија ушију довођено у везу са хипертермијом.

У спољашње физичке узрочнике убраја се и зрачење. Познато је да јонизујуће зрачење (Х-зраци и гама зраци) када делују на фетус у фази ембриогенезе обично доводе до губитка трудноће, а када је плод изложен њиховом утицају у каснијој трудноћи настају аномалије развоја. Најчешће малформације су микроцефалија, оштећење калварије, аненцефалија, спина бифида, расцеп непца, оштећење вида и екстремитета. Њихови механизми оштећења су многобројни, на нивоу гена, ћелијских рецептора, миграције ћелија, формирања ткива и органа, као и ометања физиолошког функционисања. Овде треба напоменути да различите студије првенствено стављају акценат на дозу зрачења и део тела мајке где је зрачење примењено. У физици се помиње неколико појмова, као што је активност извора јонизујућег зрачења и у SI систему се изражава у бекерелима (стара јединица је радерфорд и он је милион пута већи од бекерела, а раније је јединица за изражавање била кири), експозиција или изложеност није јединица SI система и изражава се у рентгенима, а апсорбована доза се у SI систему означава у грејима ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). Раније се за дозу апсорбованог зрачења користио рад ($1 \text{ rad} = 0.01 \text{ Gy}$, односно $1 \text{ греј} = 100 \text{ рада}$). Доза апсорпције за одређено поље зрачења зависи од материјала који апсорбује те зраке. Сматра се да изложеност фетуса дозама мањим од $0,05 \text{ Gy}$ (греја), односно 50 mGy (милигреја) у првом тромесечју не доводи до тератогеног ефекта. Ако се зна да рентген снимак грудног коша преноси организму $0,08 \text{ mGy}$, снимање горњег абдомена $3,6 \text{ mGy}$, холецистографија 3 mGy , а гутање баријума и пратећа рентгенографија и флуороскопија гастроинтестиналног тракта заједно доносе телу 8 mGy , онда је крајње основано питање колико је заиста јонизујуће зрачење у дијагностичким дозама штетно по плод. Ипак треба нагласити да је у циљу процене стварне штете по људски организам мера стварног биолошког ефекта јонизујућег зрачења *еквивалентна доза* (изражава се у SI систему у сивертима) која се израчунава посебном формулом и представља релативни биолошки

ефекат погођених ткива зрачењем. Са друге стране, терапијске дозе свакако трајно оштећују фетус.

Лекови и остали хемијски узрочници

У последњих тридесет година значајно се повећао број трудница које у току гестације примају један или више лекова. Са друге стране се битно побољшало наше знање и расположиви подаци о врсти лекова и начину на који они потенцијално имају тератогени ефекат на плод. Данас између 65-95% трудница током трудноће прими бар један лек. А њих 70% прими неки фармаколошки препарат већ у току периода органогенезе (⁹⁰). У просеку трудница користи три лека током трудноће, а око 50% трудница употребљава четири лека. Поред тога, и остали хемијски препарати, као што су алкохол (када је у питању прави алкохолизам), дрога (кокаин, LSD) и неки пестициди (DDT) могу да имају тератогени ефекат. Логично је помислити да и неки други опијати, као што су марихуана и фенилциклидин (PCP) могу да испоље штетно дејство на фетус, али то за сада није поуздано потврђено. Конзумација дувана не изазива велике аномалије развоја, али доказано доводи до застоја у расту фетуса и изазива превремени порођај. Лекови су према процени безбедне употребе у трудноћи 1979. од стране Америчке FDA подељени у пет категорија:

- **Група А:** контролисане студије нису показале ризик по плод,
- **Група В:** студије на животињама нису показале штетно дејство на плод, у хуманој популацији нису спроведене такве студије,
- **Група С:** контролисане студије на животињама су показале могуће непожељне ефекте на фетусе и у хуманој популацији такве студије нису рађене, али корист за трудницу превазилази ризик по плод,
- **Група D:** постоји доказан повишен ризик по фетус код људи који се показао током студија или током употребе, али корист од лека за трудницу превазилази потенцијални ризик по плод,
- **Група Х:** студије на људима или животињама су доказала појаву феталних малформација приликом употребе лека из ове групе или постоји врло јака и вероватна

веза употребе овог препарата са аномалијам плода, тако да ризик не оправдава употребу овог лека у трудноћи (или лактацији).

Јасно да је најмањи број лекова у првој и последњој групи (они који су доказано безбедни за примену и они који су доказано тератогени). Ова подела је широко примењена и важи још од 1979., године, али је FDA извршила велику ревизију 2015. године, тако да се сада лекови дела на групе које су више описне, како би се побољшало разумевање који лек и када може да се употреби. Сада имамо поделу на следеће категорије (у оквиру којих постоје подкатегорије):

- **Трудноћа,**

- **Лактација,**

- **Мушки и женски репродуктивни потенцијал.**

Ове промене су резултат веће потребе за разумевањем расположивог медикаментозног лечења стања где би прекид терапије могао да доведе до озбиљне штете по здравље труднице (епилепсија, психијатријске болести), а и због наставка адекватног третмана хроничних стања и болести којих је све више с обзиром да су жене које остају у другом стању данас значајно старије у просеку него пре неколико деценија. За сада ова нова класификација није ушла у ширу клиничку праксу. Не улазећи даље у разматрање који лекови и под којим условима могу да се користе у трудноћи, када је то неопходно, а када неизбежно, приказати аномалије које могу да узрокују неки потенцијално тератогени медицински и немедицински препарати:

Антибиотици: ментронидазол (аномалије лица, могућ повишен ризик од неуробластома), кинини (аномалије срца, лица, кичменог стуба, вентрикуломегалија), стрептомицин (глувоћа), тетрациклини (пребојеност зуба, хипоспадија, поремећај у развоју костију, скраћеност удова), сулфонамиди (керниктерус), ципрофлоксацин (вентрикуломегалија);

Цитостатици: метотрексат (микрицефалија, поремећај кранијалних костију, хипоплазија мандибуле, дефект неуралне цеви, застој у расту, декстрокардија, синдактилија), азатиоприн (полидактилија, застој у расту, стеонза плућног залиска, хипоспадија), циклофосфамид (Фалоова тетралогичка, синдактилија и полидактилија, поремећаји прстију), флуороурацил (аплазија радијуса, малформације дуоденума и езофагуса), тиогуанин (поремећај прстију, застој у расту), прокарбазине (поремећај прстију, интракранијална хеморагија);

Антикоагуланти: ацетилсалицилна киселина- аспирин (повишен ризик од раног спонтаног побачаја, интракранијална хеморагија, застој у расту), варфарин (аномалије ЦНС-а, спина бифида, срчане мане, аномалије лица, застој у расту, поремећаји скелета);

Антиепилептици: карбамазепин (ASD, расцеп меког непца, недиференциране гениталије, club foot), фенитоин (микроцефалија, краниофацијалне малформације, болести срца, застој у расту), валпроична киселина- Ефтил (микроцефалија, менингомијелокела, микрогнатија, фацијалне аномалије, застој у расту, недостатак радијуса, Фалоова тетралогија, урогениталне малформације), хидантоин (расцеп меког и тврдог непца и остале аномалије лица, застој у расту, хипертелоризам, аномалије прстију- *фетални хидатоински синдром*), етосукцимид (срчане мане, расцеп лица, менингомијелокела, вентрикуломегалија, хипертелоризам, хипоплазија носа, перзистентни ductus arteriosus), триметадон (VSD, ASD, аномалије лица, микроцефалија, застој у расту, атрезија езофагуса, гениталне малформације- *фетални триметадионски синдром*);

Антитироидни лекови: гушавост;

Антидепресиви: хлордиазепоксид (срчане аномалије, атрезија дуоденума, микроцефалија), амитриптилин (микрогнатија, аномалије екстремитета, шака и стопала), мепробамат (срчане мане, обострани дефекти удова), имипрамин (егзенцефалија, дијафрагмална хернија, цистична болети бубрега, малформације екстремитета), халоперидол (поремећај удова), флуоксетин (превремени порођај, мања телесна маса на рођењу, респираторни дистрес синдром);

Остали лекови и активне супстанце: индометацин (затварање ductus arteriosus *in utero*, фетална смрт, фокомелија, хеморагија), ацетазоламид (застој у расту, сакрококцигеални тератом), аминоптерин (малформације ЦНС-а, аномалије екстремитета, застој у расту), кодеин (срчане мане, расцеп лица, вентрикуломегалија, стеноза пилоруса, мускулоскелетне малформације), фенилефрин (умбиликална хернија, club foot, малформације очију и ушију, синдактилија), хлорфенирамин (вентрикуломегалија, гастринтестиналне и гениталне аномалије, полидактилија), фенилпропаноламин (полидактилија, аномалија грудне кости, дислокација кука), АСЕ инхибитори (застој у расту, олигоамнион, поремећај функције бубрега, интраутерусна смрт плода- сматра се да су све последице смањене перфузије кроз постељицу, а не резултат директног утицаја на плод), пропранолол (застој у расту, хипогликемија, брадикардија, мања постељица),

карбон моноксид (вентрикуломегалија, интраутерусна фетална смрт), литијум (срчане мане), органска једињења живе (постнатално симптоми који личе на церебралну парализу), олово (застој у расту, неуролошки поремећаји након рођења), изотретиноин-витамин А (срчане мане, микрогнатија, расцеп непца, малформације ушију), алкохол (аномалије лица, микроцефалија, срчане мане, малформације ока, застој у расту- *фетални алкохолни синдром*), амфетамини (срчане мане, егзенцефалија), кокаин (аномалије срца, микроцефалија, скраћење удова, застој у расту, аномалије бубрега, гастрошиза), LSD (аномалије ЦНС-а, малформације екстремитета), употреба цигарета (срчане болести, мања телесна маса, повишена перинатална смртност, абрупција постељице).

Хормони

Иако су фармаколошки хормони такође лекови, овде се наводе одвојено да би се нагласио значај природних и синтетских препарата у потенцијалном утицају на плод: кломифен (срчане мане, аненцефалија, микроцефалија, менингомијелокела, атрезија езофагуса, полидактилија и синдактилија, хипоспадија), кортизон (вентрикуломегалија, VSD, коарктација аорте, катаракта, club foot, застој у расту), талидомид (скраћење удова-амелија и меромелија, срчане мане, атрезија дуоденума), естрогени (болести срца, скраћење удова, поремећаји очију и ушију), прогестагени (већи број срчаних мана, аненцефалија, вентрикуломегалија, спина бифида, хипоспадија), орални контрацептиви (гениталне аномалије, скраћење удова, синдром VATER: вертебрални дефекти, анална атрезија, трахеоезофагеална фистула, езофагеална атрезија, радијална и ренална дисплазија).

Болести мајке које директно изазивају малформације фетуса

Дијабетес мајке је поремећај регулације угљених хидрата, који за последицу има повишен ниво глукозе у крви мајке, а самим тим и фетуса. То доводи до полихидрамниона, макрозомије плода, веће учесталости интраутерусне смрти плода и

теже постнаталне адаптације. Такође повећава ризик од феталних малформација 3-4 пута. најчешће су срчане мане, аномалије ЦНС-а и поремећаји скелеталног система.

Фенилкетонурија је недостатак ензима фенилаланин-хидроксилазе код мајке, што за последицу има повећан ниво фенилаланина у крви. Повишен ниво фенилаланина код фетуса доводи до микроцефалије, аномалија срца и постнатално до менталне ретардације.

1.1.14. ЗАСТОЈ У РАСТУ ПЛОДА

Постоје два ентитета у вези са овим насловом. Један је **интраутерусни застој у расту фетуса (intrauterine growth restriction- IUGR)**, а други је **мали плод за гестацијску старост (small for gestational age- SGA)**. Застој у расту једноставно значи да плод није способан да достигне свој наслеђени потенцијал раста. Мали фетус за гестацијску старост је плод чија је маса испод 10 перцентила у односу на масу нормалног фетуса исте гестацијске старости, или чији је обим трбуха (abdominal circumference- AC) испод 5 перцентила у односу на обим трбуха фетуса нормалне величине (по стандардизованим табелама) за дати старост трудноће. Многа од те деце се роде сасвим здрава. Зато дефениција базирана на десетом перцентилу служи само да одреди фетусе који су у групи са повишеним ризиком. Етиопатогенетски IUGR може да буде порекла мајке, постељице или плода. У практичном смислу, када наиђемо на фетус који заостаје у расту (мала AC), помислимо на једну од следећих могућности: погрешан датум последње менструације (погрешно датирана трудноћа), нормално мали плод, плод који „гладује“, или патолошки мали фетус.

Погрешно датирана трудноћа се утврђује детаљнијом анамнезом, налазом где је плод по свим мерама симетрично и пропорционално мањи, и на поновљеном ултразвучном прегледу за две недеље постоји физиолошки тренд раста. Притом су протоци и плодова вода уредни.

Нормално мали плод је врло чест код мајки које су нижег раста, а ехосонографски налаз је врло сличан као код погрешно датиране гестације, с тим што је некада могуће да се

приликом контроле кроз две недеље разлика у застоју у расту фетуса дискретно продуби (али и даље са нормалном количином плодове воде, нормалном динамиком и морфологијом плода, уредним протоцима при Доплер мерењима).

Плод који „гладује“ значи да постоји неадекватан прилив кисеоника и хранљивих материја фетусу. Присутан је тзв. асиметричан застој у расту плода, јер због редистрибуције протока, прво се снабдевање смањује на периферији, па је највећи застој у расту на нивоу обима абдомена, нешто мање изражен код дужине бутне кости, а најмање код биометрије главе. наравно, са пролонгираном патњом фетуса, та асиметрија је све мање изражена, уз смањену количину плодове воде, ређим и мањим покретима плода, као и патолошким вредностима Доплер мерења протока кроз а. umbilicalis и а. cerebri media. Код оваквих фетуса нема битних одступања у морфологији, односно нису присутне малформације плода.

Патолошки мали фетус као узрок присутног застоја у расту има неку хромозомопатију или нехромозомски синдром. Они немају обавезно поремећај у Доплер мерењима протока кроз умбиликалну и церебралну циркулацију, као ни смањену количину плодове воде. Најчешћи хромозомски поремећаји који иду са IUGR су триплоидије и Едвардсов синдром. Са друге стране, застој у расту плода је присутан код неколико синдрома (Бекер-Вајдеманов синдром, Перлманов синдром, Смит-Лемли-Опиц синдром, Нунанов синдром, Раселов синдром, Секелов синдром, Корнелија де Ланг синдром, дијабетес мајке).

Треба имати на уму следећу табелу приликом сусрета са овом дијагнозом:

Табела 9. Узроци застоја у расту фетуса (IUGR)

матернални узроци	фетални узроци
болести мајке	
лоша исхрана	генетски поремећаји
кардиоваскуларне болести	малформације
дијабетес	инфекције
инсуфицијенција постељице	
хипертензија и прееклампсија	
патолошка плацентација	
аномалије пупчаника	
употреба дроге, алкохола, дувана	метаболички поремећај
вишеплодна трудноћа	
аутоимуна болест	
непознат разлог	

1.2.ДИЈАГНОСТИКА ФЕТАЛНИХ АНОМАЛИЈА

Састоји се из следећих корака и опција: биохемијски скрининг првог и другог триместра, ултразвучна дијагностика, магнетна резонанца, генетска анализа кариотипа плода, а у случају терминације гравидитета и аутопсије плода. Треба поменути и могућност фетоскопије. Такође се у оквиру праћења труднице ради редовна контрола крвне слике, фактора хемостазе, биохемије, урина, као и бактериолошких анализа бриса грлића и вагине и уринокултуре. Долазе у обзир и друге допунске претраге (хематолошке, имунолошке, вирусолошке,...). Обично се пренатално тестирање базира на два концепта: пренатални скрининг и пренатална дијагностика. Пренатални скрининг мајке подразумева праћење многобројних параметара њеног здравственог стања, као и неке тестове (тест оптерећења глукозом- oral glucose tolerance test- OGTT). Фетални скрининг су ултразвучни прегледи, у трећем триместру и NST (non-stress test, који се у клиничкој пракси чешће означава као кардиотокографија- CTG), као и биохемијски пренатални скрининг на феталне аномалије (Double, Triple i Quadruple тест). Код IVF- а у обзир долази и преимплантациона генетска дијагностика која је у односу на сам фетус неинвазивна, премда се цео процес вантелесне оплодње саастоји и делом од инвазивних поступака. Посебно су занимљиве методе које су новијег датума и према фетусу су потпуно неинвазивне, а резултат им је врло егзактан, а не статистички. Ту се првенствено мисли на генетску анализу слободне фракције феталне ДНК у периферној крви мајке (cell-free fetal DNA, или краће cfDNA). Правилније је овај метод означавати са cffDNA, како би се разликовало од других анализа везаних за слободну фракцију ДНК у периферној крви (то су анализе присуства туморских ћелија), што се у пракси не чини јер је врло јасан контекст у коме се анализа врши (трудница, фетус). За сада се ова метода ипак сматра скринингом, премда потенцијално даје могућност анализе целог генома ⁽⁹¹⁾. Са друге стране подела је на неинвазивне и инвазивне методе. Јасно да су инвазивне методе знатно прецизније и дају могућност дефинитивног изјашњавања, али носе и повишен ризик од компликација даљег тока трудноће. Неке новије методе су у јасно индикованим случајевима, као што је поменуто, сасвим неинвазивне и врло поуздане ⁽⁹²⁾.

1.2.1. БИОХЕМИЈСКИ СКРИНИНГ

Основна идеја је да се процени ризик од неких феталних аномалија. Две основне групе малформација фетуса које можемо да проценимо на овај начин су дефекти неуралне цеви и анеуплоидије, нарочито Даунов синдром. У ту сврху су се испрва користиле појединачне вредности неких параметара добијених из крви мајке. Затим је то унапређено посебним ултразвучним прегледом којим се мере ехосонографски маркери ризика од постојања одређене групе аномалија. На крају су ови налази, тј. добијене вредности софтверски обједињене у скрининг тестове. Поред њих, постоји могућност изоловања слободне фракције феталне ДНК из венске крви мајке (cell-free DNA или краће cfDNA). Ова анализа јесте de facto генетска анализа, а не скрининг тест. Поузданост ове анализе на анеуплоидије 21., 18. и 13. хромозома је 98%, а лажно позитивни резултати су 0.5%. За сада је став да се у случају позитивног налаза обавезно ради анализа феталног кариотипа из ћелија добијених инвазивном дијагностиком (⁹³).

Биохемијски скрининг првог триместра трудноће

Зове се још и Double screening test. Може да се ради између 11 недеље до краја 13. недеље (13 недеља и 6 дана) старости трудноће по ултразвучној процени. Овај скрининг се састоји из два дела:

- ултразвучни преглед је одређивање ехосонографске старости трудноће мерењем дужине плода (дужина глава- тртица, односно CRL: crown-rump lenght). Затим се процењује задебљање вратног набора (NT- nuchal translucency). Битна је визуализација носне кости плода (врло поуздан маркер) као и Доплер проток кроз ductus venosus (мање поуздан параметар).
- серумске анализе: хумани хорионски гонадотропин, обично слободна фракција (free β -hCG) и са трудноћом повезани плазма протеин А (PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A). Вредности β -hCG изнад 2.0 МоМ или вредности PAPP-A испод 0.5 МоМ сугеришу на Даунов синдром. Код Едвардсовог и Патау синдрома вредности оба

параметра су снижена. Ове вредности удружене са средњом вредности за NT дају процену ризика за поменуте анеуплоидије са тачношћу од скоро 90%. Мање поуздане су процене ниских вредности ова два серумска маркера у ризику за побачај, превремени порођај, застој у расту плода и преклампсију, али их не треба занемаривати (⁹⁴).

Ако се не планира и биохемијски скрининг другог триместра, препоручљиво је урадити мерење вредности алфа фетопротеина у серуму мајке (α FP или AFP, негде се означава и као MSAFP). Његов скок је везан за ризик од дефекта неуралне цеви, и све вредности преко 2.5 МоМ траже даљу дијагностику(). Најсензитивнији је између 16-18. недеље трудноће, премда је поуздан маркер све од 15-22. недеље гестације. Ако се ради у првом триместру, и добије се налаз благо повишене вредности, онда резултат треба проверити поновним узорковањем у другом триместру. Његова сензитивност у склопу неких анеуплоидија је искоришћена за креирање тестова биохемијског скрининга другог триместра.

Биохемијски скрининг другог триместра трудноће

У другом тромесечју трудноће, између 16. и 18. недеље, старост трудноће процењујемо ултразвучним прегледом- биометријом плода мерењем бипаријеталног дијаметра (BPD), обима главе (HC), обима абдомена (AC) и дужине бутне кости (FL). Пратимо вредности три маркера у крви мајке (Triple test) или вредности четири маркера (Quadruple test или краће Q test). Анализирају се вредности α FP (алфа фетопротеина), хуманог хорионског гонадотропина (укупног или слободне β фракције- hCG или β -hCG), неконјугованог естриола (uE_3) и у оквиру Q-testa и вредности инхибина алфа (inhibin A). Трудноће са Дауновим синдромом имају AFP снижен испод 0.7 МоМ, hCG повишен изнад 2.0 МоМ и неконјугованог естриола испод 0.8 МоМ, као и повишен инхибин А изнад 1.8 МоМ. Сама по себи повишена вредности алфа фетопротеина указује на висок ризик од дефекта неуралне цеви. Овај налаз затим може да се допуни ултразвучним циљаним прегледом утврђивања постојање спине бифиде (елементи су наведени код описа Арнолд-Кјари тип II малформације). Чак и када се искључи постојање ове малформације, када је вредност AFP преко 7.0 МоМ, у 40% случајева је удружена нека аномалија развоја. Код трудноћа са Едвардсовим синдромом вредности AFP, hCG и uE_3 су све три снижене. Статистичка

поузданост Q-testa за процену ризика од анеуплоидија је око 80% и она се повећава са старошћу труднице. У том смислу најпоузданији приступ је урадити и скрининг првог триместра и Q тест, јер заједно имају поузданост од скоро 95% на присуство тризомије 21. хромозома. Повишене вредности hCG-а носе повећану вероватноћу од неповољног исхода трудноће, нарочито ако је истовремено повећана и вредност AFP. Њихове повишене вредности указују на ризик од застоја у расту плода, превременог рођења, прееклампсије, побачаја или феталне смрти. Ове вредности немају велику статистичку поузданост, али њихов резултат треба узети у обзир. Снижене вредности естриола испод 0.25 МоМ носе ризик од неких нехромозомских синдрома (Smith-Lemli-Opitz syndrome, X-linked ichthyosis).

1.2.2. СЛОБОДНА ФРАКЦИЈА ФЕТАЛНЕ ДНК

Идеја да се из крви мајке изолују феталне ћелије које би затим могле да се подвргну анализи кариотипа плода је дуго постојала. Технички је овај метод био тешко изводљив и на крају и није заживео ⁽⁹⁵⁾. Али се крајем XX века појавила нова идеја: анализа слободних фрагмената феталне ДНК у серуму (периферној крви) мајке ⁽⁹⁶⁾. Ови делови ДНК плода су пореклом из ћелија трофобласта (у постељици), и лако их је идентификовати, јер су дужине само око 200 базних парова, што је значајно мање него фрагменти ДНК мајке. У серуму мајке има довољна количина ових фрагмената, јер они чине око 11-14% свих слободних фракција ДНК у крви мајке. Више фактора утиче на тачну количину, и свакако зависи од гестацијске недеље, као и од старости и конституције труднице ⁽⁹⁷⁾. Друга битна особина је да већ после неколико сати од порођаја у периферној крви мајке ишчезавају фрагменти феталне ДНК ⁽⁹⁸⁾. Тако је ово, уз усавршавање техничког аспекта, постао поуздан метод дијагностике многих генетских поремећаја, а посебно анеуплоидија ⁽⁹⁹⁾. Анализе појединачних гена су већи изазов, поскупљују сам метод и поузданост им је мања, али је и даље то стварна могућност неинвазивне дијагностике генетских обољења фетуса. Свакако да су позитивни налази поуздани, јер је сензитивност висока, али се повећава могућност лажно негативних

результата. С обзиром да је количина слободне фракције феталне ДНК одлучујући у поузданости резултата, истраживања су показала да у појединим случајевима постоје чешћи неуспеси овог теста због снижених концентрација фрагмената ДНК плода у серуму мајке. Нови радови показују да је то случај и код монофеталних трудноћа добијених методом IVF, те је поузданост у дијагнози Едвардсовог и Патау синдрома мања (¹⁰⁰). Интересантно је да и нека друга стања могу да буду препозната овом техником, као што је прееклампсија. Ова болест у трудноћи је резултат патолошке плацентације која са собом носи и повишен ниво cfDNA још у раној фази трудноће, што је могућ предиктор прееклампсије у каснијој гестацији (¹⁰¹). Неке друге новије студије наводе баш супротан резултат, односно да је снижен ниво феталне фракције ДНК у крви мајке предиктор лошег исхода, односно прееклампсије и застоја у расту плода касније у трудноћи (¹⁰²). Такође се у диференцијалној дијагностици код ризика од Rh алоимунизације, односно хемолитичке болести фетуса и неонатуса анализом феталне ДНК може да утврди присуство Rh (D) антигена код плода Rh негативне мајке (¹⁰³). У случајевима када је cfDNA тестирање показало ризик од неког генетског поремећаја (анеуплодија, генетских болести) неопходна је кариотипизација и анализа гена из феталних ћелија добијених инвазивном дијагностиком.

1.2.3. ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА

Састоји се из пренаталне и преимплантационе дијагностике. Преимплантациона дијагностика је резервисана за случајеве *in vitro* фертилизације, када се из ембриона (тачније из оплођене ооците) узме поларно тело или из бластомере ембриона на стадијуму од 6-8 ћелија изољује једна ћелија (бластомера) која се даље генетски анализира. Анализа се врши *in situ* хибридизацијом. У односу на фетус, сматра се неинвазивним методом генетске анализе генома плода.

Пренатална инвазивна дијагностика подразумева три технике: биопсија хорионских чупица, генетска амниоцентеза и кордоцентеза. Ове методе носе мали, али повећан ризик од даљих компликација трудноће, те је њихова примена јасно индикована. Индикације за пренаталну генетску дијагнозу су приказане у следећој табели:

Табела 10. Индикације за пренаталну дијагностику

индикације за пренаталну дијагностику
старост мајке
ултразвучно виђена аномалија фетуса
претходно дете са хромозомопатијом
претходно дете са урођеним метаболичким поремећајем
претходно дете са дефектом неуралне цеви
хромозомске аномалије родитеља или блиских рођака
генске мутације у породици
балансирана транслокација родитеља
мултифакторски дефекти
дефекти изазавани спољашњим факторима
експозиција плода тератогенима (зрачење, инфекције, лекови)

Када је питању поступак IVF-а, у обзир долази преимплантациона дијагностика према овим индикацијама, а тамо где то није случај, ради се анализа слободне фракције феталне ДНК из серума мајке (ако одређена генетска мутација може да се испита овом методом) или инвазивна пренатална дијагностика. Она се увек обавља под контролом ултразвука.

Биопсија хорионских чупица (CVS- chorionic vilus sampling) је инвазивни метод којим се узима узорак из постеличних чупица (база постелице)- chorion frondosum, трансабдоминалним путем под контролом ултразвука где се под стерилним условима на одговарајућу позицију пласира игла дебљине 18-20 гејџа. Затим се аспирирани садржај шаље на анализу. Хорион фрондозум има исте хромозоме као и фетус, јер су трофобластне ћелије идентичне кариотипске структуре као и ћелије плода. Може да се примењује већ од 10. гестацијске недеље. Теоретски може да се изведе већ од 8. недеље трудноће, али постоји ризик од јатрогене деформације екстремитета и прстију. Овај метод носи ризик од губитка трудноће- побачаја у бар 0,7-1,5% случајева. Раније се примењивала и трансцервикална техника узимања узорка ткива, али су тада компликације биле још чешће. Друга озбиљна замерка је што постелично ткиво може да има физиолошку триплоидију или тетраплоидију. Такође је проблем што ако се добије резултат да је фетус женског пола, не може са 100%-тном сигурношћу да се потврди да добијени резултат није од матерналне ДНК. Ова метода има и својих предности. Главна предност је што може раније да се примени од других техника, те се већ у првом триместру добија релевантан податак који омогућава одлуку о евентуалном прекиду

трудноће. После 12. недеље се означава као плацентоцентеза, и ретко се примењује, јер је већ изгубљен овај главни беневит ране дијагностике. Друга предност је што је технички реалтивно лако озводљива, сем наравно када се постељица формира на задњем зиду утеруса.

Генетска амниоцентеза (amniocentesis- AC) је најшире примењивана инвазивна пренатална дијагностика и далеко је најбезбеднија у клиничкој пракси. Довољно је сигуран метод, тако да у највећем броју ситуација користи од њене примене далеко превазилазе ризик саме интервенције. Техника подразумева узимање узорка плодове воде (амнионске течности) под контролом ултразвука и у стерилним условима иглом дебљине 20-22 гејда. Узме се количина од око 20 mL амнионске течности и пошаље на генетску анализу. Најчешће индикације за генетску амниоцентезу су следеће:

Табела 11. Индикације за генетску амниоцентезу

главне индикације за генетску амниоцентезу

старост труднице (35 и више година)
патолошки налаз биохемијског скрининга првог триместра
повишен ризик биохемијског скрининга другог триместра
позитивна породична анамнеза за анеуплоидије и генетске болести
инфекција мајке која потенцијално угрожава плод

малформације плода које су индикација за генетску амниоцентезу

цистични хигром врата
задебљали вратни набор преко 5 mm
агенезија корпуса калозума
холопрозенцефалија
вентрикуломегалија
интракранијални хидроцефалус
урођене срчане мане
дијафрагмална хернија
атрезија езофагуса
атрезија дуоденума
омфалоцела
хидропс плода (неимуног порекла)
генерализована атрогрипоза

Према старости гестације, генетска амниоцентеза се дели на рану амниоцентезу и амниоцентезу другог триместра („класичну“ амниоцентезу). Остале индикације за анализу

плодове воде нису предмет овог излагања (процена анемије фетуса, процена зрелости феталних плућа, амниодеривација, амниоинфузија, итд.).

Рана амниоцентеза се примењује до 15. недеље трудноће. Неколико је разлога зашто се данас ова метода веома ретко употребљава, упркос томе што потенцијално даје врло рано у трудноћи потребне информације. Мала је количина амнионске течности и мали је број амниоцита, тако да је ова амниоцентеза често неуспешна због неуспеле култивације ћелија. Поред тога, нешто су и чешћи фетални губици. Показало се и да је примена ране амниоцентезе повезана са повишеним ризиком од talipes equinovarus-а због пролазног значајног смањења количине плодове воде. Иста компликација може да буде разлог других деформитета екстремитета или хипоплазије феталних плућа.

Генетска амниоцентеза у другом триместру се изводи од 15. недеље трудноће, идеално између 16-18 гестацијске недеље. Ако се примењује у овој старости трудноће, ризик од побачаја је око 0,5%. Тада је количина плодове воде од 150-300 mL, она садржи довољно вијабилних ћелија (десквамираних феталних ћелија- амниоцита) које могу да се анализирају у култури. После 16. недеља амнион и хорион потпун срастају, па је и знатно снижен ризик од јатрогене сепарације мембрана. Анализа кариотипа може да буде детаљна цитогенетичка анализа, када се анализирају промене у броју и структури свих хромозома, или брза варијанта која се означава као QF-PCR метода, где се резултат анализе добија у року од 24 часа, и утврђује постојање промена у броју хромозома одговорних за најчешће хромозомопатије (13, 18, 21, полни хромозоми). Ова брза метода може да се примењује и после 21. гестацијске недеље и уопште захтева узорак од само 3-5 mL плодове воде. Приликом амниоцентезе могу да се анализирају и други параметри битни за процену присуства малформације плода, као што су параметри дефекта неуралне цеви (алфа фетопротеин- AFP и ацетилхолинестераза- AChE). Повишене вредности AFP и/или присуство AChE (кога у физиолошким условима нема у плодовој води) у амнијалном ликвору указују на дефект неуралне цеви.

Неки налази код генетске амниоцентезе нису тако једноставни за интерпретацију. Један случај је када се дијагностикују две или више ћелијских линија, која се означава као мозаицизам. Одлука о даљем третману са оваквим налазом може да буде врло неизвесна. Друга ситуација је када је неочекиван распоред генетског материјала, односно када је другачије аранжиран од очекиваног. То су случајеви реципрочне транслокације,

Робертсонове транслокације или инверзије. Потребно је утврдити да ли неки од родитеља има исту аномалију кариотипа. Ако нема, онда се означава као *de novo*, и она носи одређени ризик од појаве урођене малформације. Трећа опција је присуство тзв. маркер хромозома, односно фрагмента хромозома који садржи центромеру, али коме је остатак тако мали да не може да се утврди о ком хромозому је реч. Ова појава иде уз мозаицизам, али је битнија чињеница да овај налаз у бар 10% случајева указује на лош исход, чак и када нема мозаицизма.

Кордоцентеза (cordocentesis- CC) је аспирација узорка феталне крви из пупчаника. Ова метода се примењује после 18. недеље трудноће, а најопитималније је после 20. гестацијске недеље до краја трудноће. У данашње време се изводи перкутана аспирација феталне крви техником слободне руке под контролом ултразвука. За ову интервенцију се користи игла дебљине од 20-22 гејџа. Приликом аспирације се узме 1-4 mL феталне крви. Ризик од компликације даљег тока трудноће није занемарив. Зато су и индикације стриктне. Овај метод захтева посебну вештину онога ко изводи интервенцију. За разлику од претходно поменутих инвазивних пренаталних техника, кордоцентеза даје много више информација о стању плода. Сем анализе кариотипа, анализира се крвна група и крвна слика, добија се увид у евентално присуство многих хематолошких стања, фактора згрушавања, метаболичког стања и поремећаја фетуса, феталне инфекције. Тако да су индикације следеће:

- анализа феталног кариотипа,
- тежак застој у расту плода,
- крвна група и Rh фактор фетуса,
- феталне инфекције,
- наследни хематолошки поремећаји,
- хипоксија плода,
- фетална интраутерусна трансфузија,
- фетална медикаментозна терапија.

Најједноставнија варијанта за извођење ове интервенције када је постељица на предњем зиду утеруса, док су остали случајеви сложенији за рад. Исход зависи и од количине плодове воде и конституције пацијенткиње. Компликације су многобројне. Најчешће се дешава пролазна брадикардија плода, ређе спазам пупчаних крвних судова, умбиликална

хеморагија, хематом пупчаника, крварење из постељице, као и хориоамнионитис или чак побачај (ризик код искусног ултразвучисте не прелази 1-2%).

1.2.4. УЛТРАЗВУЧНА ДИЈАГНОСТИКА

Ултразвук је звук фреквенце изнад горњег прага чујности, који износи 20 kHz. Први корак у примени ултразвука у медицини је био 1937. године у Аустрији, када су браћа Дусик (Dussik) покушали да прикажу мождане коморе одрасле особе. Експеримент није успео. Након Другог светског рата било је више иновација, које су резултирале приказом дојке, и коначно 1956. године Јан Доналд (Ian Donald) је увео ултразвук у акушерство, а 1958. године измерио бипаријетални пречник (¹⁰⁴). Од тада до данашњих дана ултразвук је у погледу хардвера, софтвера, знања и технике рада лекара и у погледу саме науке веома много напредовао. Стално смо сведоци иновација и даљих продора у ултразвучној дијагностици и терапији. Напредак је такође померио границе ка ранијој трудноћи у смислу шта и са којом поузданошћу можемо да дијагностикујемо (¹⁰⁵). До сада нису нађени штетни утицаји ултразвука на плод и ток трудноће, и каснији развој детета. Сама припрема пацијенткиње и техника ултразвучног прегледа овде неће да се посебно разматра. Пре прегледа трудници треба објаснити потенцијалну дијагностичку тачност прегледа, природу самог ултразвучног прегледа као и ограничења ове методе. Такође треба предочити да преглед нема унапред дефинисано време трајања, што зависи од више фактора, од којих на неке не може да се утиче (конституција пацијенткиње, евентуални ожиљци од претходних лапаротомија, положај фетуса). Како се развија фетус, тако је и одређен број аномалија доступан ултразвучној дијагностици, односно визуелизацији. Постоји оптимално време када неки дефект може да се дијагностикује (довољно поуздано и довољно благовремено). Овде је кратак приказ најчешћих малформација и у ком периоду трудноће њихово откривање је могуће и нужно:

Табела 12: Адекватно време визуелизационе дијагностике одређених малформација (¹⁰⁶)

аномалија	< 18 н.г.	18-21 н.г.	> 21 н.г.
Аненцефалија	+++	- (+)	-
Хидроцефалус	+	++	+++
Микроцефалија	/	+	+++
Холопрозенцефалија	++	+++	-
Агенезија корпуса калозума	/	+	+++
Денди-Вокер комплекс	/	+++	+
Спина бифида	+	+++	+
Урођена срчана мана	++	+++	++
Дијафрагмална хернија	+	++	++
Цистична аденоматоидна болест плућа	/	+++	+
Атреззија езофагуса	/	++	++
Дуоденална атреззија	/	++	+++
Атреззија танког црева	/	+	+++
Гастросхиза	+++	+++	+
Омфалокела	+++	+++	+
Обострана агенезија бубрега	/	+++	-
Потеров синдром тип 1	+	++	+
Мултицистични бубрези	+	+++	+
Постериорна уретрална валвула	+++	+	-
Редукционе аномалије екстремитета	+++	+++	+
Неимуни хидропс	++	+++	-
Тумори фетуса	/	+	+++

Пресеци кроз које у трансверзалној равни сагледавамо мождане структуре су: трансвентрикуларни, трансталамични и трансцеребеларни пресек. Ехогеност можданих структура као што су флуидни и солидни делови се не приказује увек на ултразвучно конвенционалан начин, тако да се интерперетација ехоснографског налаза кранијума фетуса не тумачи увек према стандардним редиолошким правилима. Како је очекивани садржаји можданих комора цереброспинална течност, очекивало би се да се бочне мождане коморе прикажу као транспарентна поља. Али то није случај, јер се због присуства хориоидних плексуса који су хиперехогени приказују као солидне структуре. Насупрот томе, неке солидне структуре као што су неурална ткива великог мозга, међумозга и средњег мозга се ехоснографски приказују као да имају хипоехогену структуру. Ови прикази су на снимцима магнетне резонанце сасвим другачијег изгледа и потпуно одговарају дензитету посматраних структура (¹⁰⁷).

Израженост вентрикуломегалије је у вези са перинатолошким ризиком за хендикеп, и он је код вентрикуломегалије благог степена (10-12 mm) је око 4%, код умерене

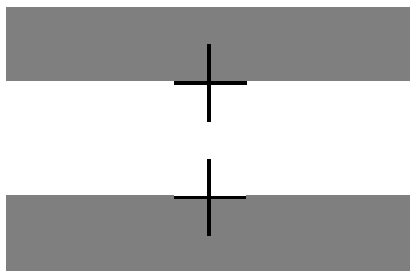
вентрикуломегалије (13-15 mm) је 14 %, а код изражене (>15 mm) је присутан хендикеп у око 50 % случајева (¹⁰⁸).

У оквиру ултразвучног праћења трудноће, посебно се ради ултразвук крајем првог и почетком другог триместра у циљу скрининга на неке анеуплоидије (Даунов, Едвардсов и Патау синдром), као и на ризик од побачаја, превременог порођаја, прееклампсије и дефеката неуралне цеви. Крајем првог тромесечја гравидитета ради се мерење потиљачног набора, тзв. нухалне транслуценце (NT). Услови за ово мерење су (¹⁰⁹):

1. Гестација између 11. и 14. недеља (CRL 45-84 mm),
2. максимално увећање плода (плод заузима 75% екрана),
3. уздужни пресек плода (јасно видљив правилан профил),
4. плод удаљен од амниона,
5. мери се највећа дебљина ИЗА ВРАТА.

Ово мерење може да се тумачи самостално, или у оквиру биохемијског скрининга феталних аномалија (Double screening test).

Нормалне вредности варирају зависно од старости трудноће, и крећу се у опсегу вредности од 1,0 до 2,5 mm. Битан је и начин мерења, односно калипери се постављају по принципу „унутра/споља”:



Ултразвучна визуализација срца и великих крвних судова почиње са 2D приказом. С обзиром да сем у самој грађи срца и великих крвних судова поремећаји могу да буду и у положају срца и артерија у грудном кошу као и према осталим органима, сагледавање структура абдомена и њихов однос према еху срца је први корак (висцеро-атријални ситус). У аксијалној равни је стандардно сагледавање четворошупљинског пресека срца (и „петошупљинског“). У косој равни је затим приказ левог срца (раван у коме се виде аорта и лева комора), визуелизација десног срца (пресек у коме се приказују десна комора и плућна артерија), као и приказ на нивоу три крвна суда (тзв. three vessel view), када се поново враћамо у касијалну раван. Окретањем сонде за 90° добијамо сагиталну

(лонгитудиналну) раван у којој се јасно приказују лук аорте и дуктални лук. Тиме сагледавамо срце, велике крвне судове и однос према телу и осталим структурама. Затим прелазимо у М мод који се не користи рутински, и приказује само једнолинијску информацију у континуитету (нема дводимензионалног приказа). Он је врло погодан за процену ритма и покрета (посебно делова срчаног мишића и срчаних залиска). Доплер приказ је могућ на два начина: пулсни и колор доплер. Колор доплер је врло захвалан у приказу облика протока, усмерености протока и анатомије структура кроз који се посматра проток (оријентација тока крви, анатомија и физиологија, стенозе и регургитације, присуство васкуларног шанта). Пулсни доплер даје информације о начину тока, односно спектрални отклон (како би се проценио отпор у крвном суду), брзину тока (односно утицај отпора на проток) и даје процену перфузије одређеног ткива или органа.

У ултразвучном приказу абдомена један од првих корака је, након утврђивања интактности предњег трбушног зида визуализација желуца. У случају да се желудац ехоснографски не визуализује ситуацији приступамо на следећи начин:

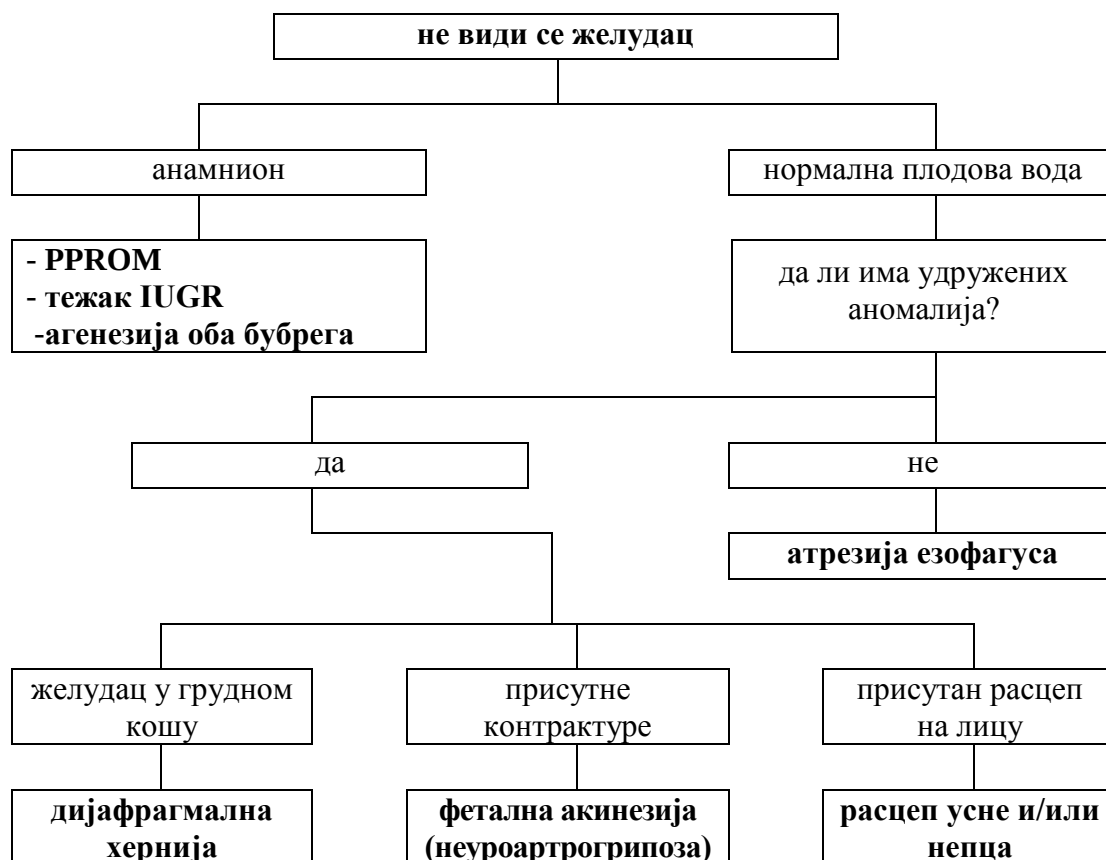


Схема 1: Дијагностички алгоритам код невизуализованог желуца

Ако у абдомену визуализујемо цистичну творевину, зависно у ком квадранту абдомена се приказује имамо следећи диференцијално-дијагностички приступ при ултазвучном прегледу:

- горњи десни квадрант:
 - перзистира десна умбиликална вена,
 - варикоцитети пупчане вене,
 - циста холедохуса,
 - хепатична циста,
 - дуоденална атрезија,
- горњи леви квадрант:
 - спленична циста,
 - ентерична циста (дупликатура),
- инфраумбиликални сегмент:
 - мултицистична дисплазија бубрега,
 - оваријална циста,
 - адренална хеморагија,
- периумбиликална регија:
 - циста урахуса,
 - мезентеријална циста,
 - уретероцела.

Приликом процене стања уринарног тракта, поред сагледавања броја, величине и положаја бубрега, као и морфолошке грађе, стања уретера, веома битан тренутак је визуализација мокраћне бешике. Следи алгоритам ехосонографске диференцијалне дијагностике у случају да се бешика не приказује:

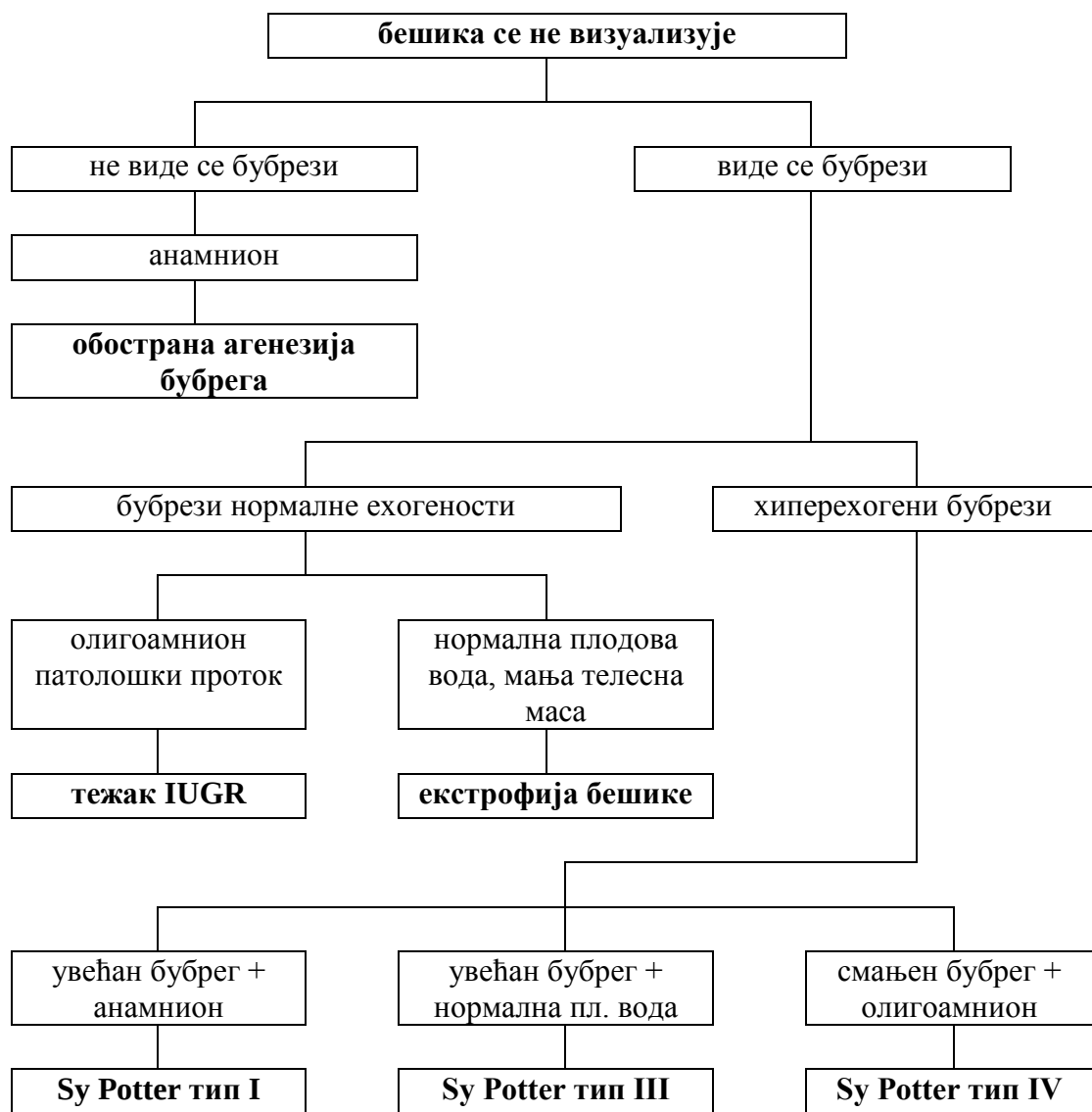


Схема 2: Алгоритам дијагностике код одсутне бешике

Код ултразвучно проширене бешике диференцијално- дијагностички долазе следеће могућности (зависно од ехосонографског налаза фетуса):

Табела 13: Диференцијална дијагноза проширене бешике

дијагноза	количина ликвора	бубрези	уретери	бешика
ММИНС	нормална/повишена	хидронефроза	нормалан/ дилатиран	проширена, уредни зидови
Малфункција задње уретралне валвуле	нормална/смањена	хидронефроза или Потер IV	дилатиран	проширена, дебљи зидови
Атрезација уретре	обично одсутна	мали, хиперехогени	обично се не виде	проширена, танки зидови
Весикуоуретерални рефлукс	нормална	хидронефроза	обично дилатиран	проширена, уредни зидови

Легенда: ММИНС: **m**egavesica **m**icrocolon **i**ntestinal **h**yperperistalsis syndromes

У коштано-зглобном систему је раније доста било речи о сложеној класификацији аномалија. Многе промене су видљиве већ почетком другог триместра, нарочито остеохондродисплазије. Неке промене се виде тек од средине другог триместра (22. недеља гестације) и касније. Иако постоји доста алгоритама који имају за циљ да помогну у пренаталној диференцијалној дијагностици ових малформација, чињеница је да се тек после рођења радиографски може поставити права дијагноза. Код леталних стања се дијагноза добија аутопсијом. А насупрот томе, неке лезије се тек откривају у каснијем детињству.

Када нам се при ултразвучном прегледу појави нека од мајор аномалија, чак и ако се има утисак да је то изолована малформација, увек је неопходно предложити кариотипизацију. И то из више разлога. Ако је аномалија летална, или носи са собом тежак инвалидитет, разумно је у склопу испитивања узрока урадити анализу феталног кариотипа. Тиме добијамо одговор о могућем узроку, а и о ризику да се болест поново јави код потомства. Са друге стране, скелеталне дисплазије код којих је дијагноза очигледна након ехосонографског прегледа, није неопходна анализа кариотипа. Ако се чини да је примећена лезија спојива са квалитетним постнаталним животом или је коректибилна (у току трудноће или после рођења), свакако је разумно утврдити да ли

постоји генетски дефект у основи датог стања. Мањи дефекти и софт маркери имају ограничен утицај. Тада је теже донети одлуку о евентуалној инвазивној дијагностици, јер многе мале малформације могу у одређеној мери да указују на неку хромозомопатију, али често то није случај. И у тим ситуацијама ризик од губитка трудноће због саме интервенције некада превазилази реалан ризик да је одређена минор аномалија повезана са хромозомским синдромом. То је битно зато што неки генски дефекти не носе ризик од тежег хендикепа касније у животу.

Концепт софт маркера- сива зона ултразвучне дијагностике

У клиничкој пракси се ради оптимизације приступа сваком појединачном пацијенту одлуке о протоколу рада доносе на основу процене ризика. То подразумева креирање група пацијената које имају повишени ризик за одређено патолошко стање. Ове ризичне групе су формиране на основу статистичке процене да одређена трудница или ток њене трудноће подлежу неком ризику, те се самим тим сврставају у одређену ризичну групу и примењује се даљи адекватан протокол дијагностике и лечења. То има за циљ да побољша благовремено откривање и скрати потребно време у започињању третмана одређеног патолошког стања. Тиме се повољан исход фаворизује и истовремено се смањује непотребна дијагностика пацијенткиње која није у ризичној групи. Али све ове процене су статистичке, односно носе одређену поузданост. Са ултразвучног гледишта, када имамо неки дијагностикован патолошки налаз, даљи напори су усмерени ка расветљавању етиопатогенетског механизма, што нам на крају даје одговор о третману. Та проблематика није у домену процене ризика. Са друге стране, и ехосонграфија има маркере који могу да нам укажу на неку патологију, али који сами по себи нису патолошки налаз. Ти атипични налази се означавају као софт маркери, и њихово присуство, изоловано или више њих истовремено, скреће нам пажњу на могући повишен ризик од неке феталне анеуплоидије или друге нехромозомске малформације. Њихова заједничка статистичка особина је да су, ако бисмо их третирали као патолошки налаз, често лажно позитивни. Са друге стране, искусни перинатолог је дужан да покуша да расветли позадину присуства софт маркера у свом налазу, иако они носе мали ризик од оштећења фетуса. Ова ситуација је очигледно пуна непоузданих смерница, где је потребно урадити довољно, али не превише. Такође

није до краја јасно када је налаз довољно убедљив да се донесе одлука о даљем испитивању у правцу хромозомопатија и нехромозомских генетских синдрома. Утолико пре што је и процена ових налаза субјективна и описна, а ретко када адекватно квантификована. Софт маркере можемо да поделимо у две групе. Прва група су софт маркери чије присуство носи повећан ризик од анеуплоидије или понекад и од нехромозомског обољења. Друга група су софт маркери који изоловани не носе повишен ризик од присутног патолошког стања, али удружени са другим знацима повећавају вероватноћу оштећења фетуса. Овде не помињемо стања која су раније објашњена, и која захтевају даљу дијагностику (задебљање вратног набора преко 6 mm, вентрикуломегалија преко 10 mm, одсуство носне кости, патолошки проток кроз ductus venosus)

Прва група софт маркера:

- **Хиперехогени фокус у срцу** се најчешће види у левој комори феталног срца (88%), а ређе у десном вентрикулу. То је минерализација папиларног мишића. Може да буде повезан са Дауновим синдромом (код 12-16% афицираних фетуса) или са Патау синдромом (код скоро 40% оболелих плодова).

- **Хиперехогеност црева** се релативно ретко среће, у око 0,2-0,6% фетуса. По дефиницији ова дијагноза важи ако су црева ехогености костију на ултразвучном прегледу. Није саасвим јасан разлог ове повећане ехогености, и вероватно је у различитим лезијама механизма настанка. Може да указује на тризомију 21. хромозома (код 15% афицираних плодова), на цистичну фиброзу (око 5-10% фетуса са овим налазом има цистичну фиброзу) или цитомегаловирусну инфекцију, понекад токсоплазмозу. Код 80% фетуса овај налаз није повезан са неким обољењем плода.

- **Циста хориоидног плексуса** је антенатални налаз који је обично бенигне природе и пролазан. Најчешће је пречника до 10 mm. Релативно често се срећу на рутинском ултразвучном прегледу (код око 2% плодова). Овај налаз се види код 30-50% фетуса са Едвардсовим синдромом, а ризик да плод има тризомију 18. хромозома је око 1% са овим налазом када је изолован, а око 4% када је удружен са још неким софт маркером. Такође се јавља и код плодова са Дауновим синдромом, Клинефелтеровим синдромом и Аикарди синдромом. Највећи број фетуса са овим налазом је потпуно здраво.

- **Скраћење дугих костију плода** се ректо среће, а када је скраћеност испод 3. перцентила за дату гестацијску старост постоји већа вероватноћа удружености са Дауновим

синдромом. Посебно су код таквих фетуса карактеристична скраћења фемура (повећан ризик 1,5 пута) и хумеруса (ризик се повећава четири пута). Овај налаз може да указује и на скелетну дисплазију.

- **Меконијални перитонитис** је последица перфорације црева. Стерилна хемијска реакција доводи до интраперитонеалне калцификације. Узрок може да буде аномалија у развоју (атрезација, волвулус), цистична фиброза или инфекција цитомегаловирусом. Одређен број ових перфорација и последичног асцитеса плода се спонтано повлаче током трудноће.

- **Аберантна десна a. subclavia** може да се потврди налазом магнетне резонанце. Локализована је уместо као део брахиоцефаличног стабла (где треба да је заједно са десном заједничком каротидном артеријом) иза леве поткључне артерије, те се од тог исходишта враћа на десну страну, најчешће иза езофагуса. Њено присуство указује на аномалије лука аорте. Може да буде један од софт маркера за тризомију хромозома 21 и 18.

Другу групу софт маркера чине:

- **Пијелектазија фетуса** је стање када је пречник бубрежне карлице већи од 4-5 mm (тачније између 16-20 н.г. преко 4 mm, између 20-30 н.г. преко 5 mm, а после 30 недеље преко 7 mm), без других патолошких налаза уринарног система (бешике, бубрега, уретре). Ово стање је најчешће физиолошко и пролазно, смањује се или нестаје како одмиче трудноћа или након рођења. Али се код око 25% фетуса са Дауновим синдромом наилази на овај налаз.

- **Једна умбиликална артерија (SUAS- single umbilical artery sindrome)** је вероватно резултат атрофије претходно присутне друге умбиликалне артерије, дијагностикује се у другом триместру и често може да буде удружен са другим аномалијама, посебно срчаним манама и малформацијама бубрега фетуса. Такође се чешће јавља код тризомије хромозома 13 и 18.

- **Проширена цистерна магна** је раније објашњена и може да се јавља као изолован налаз без значаја, или може да указује на Едвардсов синдром или цитомегаловирусну инфекцију.

- **Повећан размак између палца на стопалу и осталих прстију** може да буде маркер хромозомопатија, нарочито Дауновог синдрома, али је као изолован маркер без патолошког значаја.

- **Калцификација јетре** се јавља ретко, може да буде удружена са меконијалним перитонитисом и често јој је узрок такође цитомегаловирусна инфекција или цистична фиброза. У бар 20% случајева афицираних фетуса хромозомопатијом (тризомија 18. или 13. хромозома) виђа се овакав налаз, а изузетно ретко се јавља као изолована лезија.

Постоји и трећа група софт маркера чији налаз има нејасан значај:

- **Стиснуте песнице фетуса** која је најчешће пролазна физиолошка варијанта, али када се одржава може да буде налаз повезан са неким хромозомопатијама (тризомија 18 и 13) или са нехормозомским синдромима (Smith-Lemli-Opitz и Pena-Shokeir синдром).

- **“Rocket bottom feet”** је раније помињан налаз где је изражена пета стопала, а табан је наглашено конвексан. Може да указује на неку хромозомопатију (тризомија 18 и 13) или на артрогрипозу или дефект неуралне цеви, посебно спину бифиду.

- **Лобања облика јагоде („strawberry sign“)** је вид брахицефалије лобање и чешће је повезана са тризомијом 18. хромозома.

И неки други налази треба да нам повећају позорност, као што су варијације грађе пупчаника и умбиликалних крвних судова (варикозитети интраабдоминалног дела умбиликалне вене, перзистенција десне пупчане вене, цисте пупчаника у првом триместру), сепарација хориона и амниона после 17. недеље гестације, повећана ехогености бубрега, непотпуно спајање церебеларног вермиса.

Треба знати да број удружених малоформација или присуства више софт маркера истовремено значајно повећава ризик од хромозомопатија (¹¹⁰):

Табела 14: Учесталост хромозомопатија у зависности од броја ултразвучно детектованих „малоформација“

малоформација	узорак	хромозомопатија
1	1128	2%
2	490	11%
3	220	32%
4	115	52%
5	53	66%
6	40	63%
7	16	69%
8 и више	24	92%

Као алтернатива томе, ради сигурне оријентације и доношења адекватне одлуке, од велике помоћи је могућа анализа кариотипа феталне ДНК изловане из периферне крви мајке (cell free DNA) ⁽¹¹¹⁾. При разматрању коју одлуку треба донети, имати у виду године мајке и старост трудноће.

Процена количине плодове воде је субјективна метода и може да се израчунава на два начина. Први начин мерења је израчунавање максималног вертикалног џепа (MVP- maximal vertical pocket) амнионске течности. Мередавне су следеће вредности за смањену количину (олигоамнион):

- до 33. недеље гестације < 3 cm,
- до термина < 2 cm,
- у посттерминској трудноћи < 1 cm.

Повећана количина (полихидрамнион) се сматра када је MVP > 8 cm.

Када се израчунава укупна количина амнионске течности, тј метода мерења четири квадранта добијамо вредност амниотичног индекса (AFI- amniotic fluid index) који има вредности:

- олигоманион ако је AFI < 5-6 cm,
- полихидрамнион када је AFI > 18-20 cm.

1.2.5. МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА

Пренатални дијагностички ултразвук и фетална МР (магнетна резонанца) примењују се као комплементарне технике ⁽¹¹²⁾. Фетална МР оптимално се изводи после 18. недеље гестације фетуса, зато што у раној ембрионалној фази постоје ограничења због величине и покрета плода. Не постоје описани штетни биолошки ефекти за мајку и фетус нити је потребна седација мајке и плода. Најчешће је индикован преглед феталног ендокранијума магнетном резонанцом. Ретко је потребан МР преглед других делова плода. Преглед се обично изводи након ултразвучног прегледа и може се понављати у смислу контроле и

праћења патолошких стања фетуса (¹¹³). Трудница се постави у одговарајући положај (супинација на леђима или бочни декубитални положај), начине се локалајзери снимањем абдомена и мале карлице мајке, након чега се три стандардне равни подешавају према положају фетуса. Стандардни фетални програм садржи углавном T2W секвенце (које су врло брзе), али могу да се користе и SE, GE, HASTE секвенце. Сви ови снимци праве пресеке дебљине 3 mm у току једне секунде, а касније се компјутерски обрађују. Снага магнетног поља је најчешће 1,5 тесла (T). Није потребно апликовање гадолинијума као контрастног средства. Приказ магнетном резонанцом је супериоран у односу на ултразвук у приказу кортикалне траке, гирације и кортикалних сулкуса, јер овој методи кости лобање не представљају препреку за генерисање адекватног приказа. Главне индикације за фетални MR су фетална биометријска одступања од нормалног налаза и фетална патолошка стања дијагностикована ехосонографским прегледом. То су обично дијагностикована вентрикуломегалија (унилатерална/обострана) или хидроцефалус, агенезија корпус калозума и септума пелуцидума, цистичне лезије задње јаме по типу Dandy Walker малформације, аномалије церебеларног вермиса, ембрионални тумори (¹¹⁴). Сумња на интракранијалну хеморагију у феталном добу се прецизније дијагностикује комбиновањем ултразвучног налаза и MR ендокранијума плода, премда су неке дијагнозе велики диференцијално дијагностички проблем. Тада у процени старости интракранијалне хеморагије треба укључити и T1W секвенцу (¹¹⁵). Више од саме технике прегледа тежа је интерпретација налаза јер постоје значајне морфолошке разлике мозга плода које корелирају са гестацијском старошћу трудноће. Постоји професионални ризик да се нормална развојна и физиолошка стања прогласе патолошким, те је неопходна сарадња са радиолозима који имају искуства у извођењу и тумачењу налаза магнетне резонанце ендокранијума фетуса. Многи налази помажу да се донесе одлука о адекватном третману, чак и примена одређених интервенција. То је нарочито битно када се код фетуса дијагностикује тератом. Они су обично бенигни, и боља процена природе, локације и граница према околном ткиву ових тумора се постиже MR прегледом. Сакрококцигеални тератоми у појединим случајевима могу да се хируршки третирају и интраутерусно, јер уклањање дела тумора може да помогне у циљу превенције срчане декомпензације. Са друге стране, медијастинални тератоми бенигне природе могу да опструирају дисајне путеве након рођења, па се примењује посебна врста царског реза која се у

англосаксонској литератури означава као EXIT (ex utero intrapartum tretment procedure). Ова операција подразумева одложено пресецање пупчаника током царског реза док педијатар или дечији хирург не омогуће успостављање дисајног пута код новорођенчета (¹¹⁶). Ова врста царског реза се користи и када је претходно интраутерусно апликован ендотрахеални балон да би се постигла трахеална оклузија код дијафрагмалне херније (ради побољшања развоја плућа, односно раста плућног ткива фетуса потиснутог абдоминалним органима у грудном кошу), са циљем да се прво уклони ендотрахеални балон, а затим новорођенче одвоји од мајке пресецањем пупчаника (¹¹⁷).

1.2.6. АУТОПСИЈА ПЛОДА

У свим случајевима када је одмакла трудноћа прекинута из медицинских индикација или је дошло до спонтаног побачаја или интраутерусне смрти фетуса, плод се упућује на преглед патологу који се бави овом облашћу патологије. Неопходно је да је патолог искусан и изверзиран у техници, знању и да је способан да доноси компетентне закључке о детектованим одступањима од физиолошке грађе фетуса. Такође је потребно да патолог препознаје малформације и уклапа их у евентуалну слику одређених синдрома. Зависно од технике прекида трудноће, патолог на располагању има комплетан плод и постељицу (обично када је трудноћа била старија од 14 гестацијских недеља), или, ако је прекид вршен до 14. недеље трудноће, из техничких разлога фетус није у потпуности очуване грађе (¹¹⁸). За адекватан рад патолога неопходно је да има доступну комплетну медицинску историју, резултате генетских и лабораторијских испитивања, ултразвучне и остале имиџинг налазе (магнетна резонанца, фетоскопија), као и податке везане за породичну анамнезу. Код претходно утврђеног разлога, тј. код познате индикације за прекид одмакле трудноће, аутопсија плода може да допуни или евентуално и измени претходно постављену дијагнозу. Ако се налаз патолога 100% поклапа са оним који је претходно утврђен док је фетус био виталан, допринос је самим тим што потврђује тачност дијагнозе и исправност и поузданост метода који су коришћени у дијагностици. У

барем 20% случајева претходно постављена дијагноза је допуњена неким новим налазом, који није ни било могуће открити пренаталном дијагностиком, јер су примењене антенаталне имицинг технике ипак само посредна дијагностичка средства (¹¹⁹). Налаз патолога је коначан и свеобухватан. Ти додатни налази који ранијом дијагностиком нису могли да буду откривени, могу да помогну у постављању тачне дијагнозе који поремећај у развоју је био код датог фетуса. Као допуна тог налаза узорак ткива плода може да буде послат на генетска и микробиолошка испитивања, као и да се детаљно патохистолошки анализира. Ово пружа могућност да се одговарајућим припремама превенира лезија фетуса у наредној трудноћи или да се оболео плод раније подвргне неопходном третману. Ту је од значаја Генетско саветовалиште, као и разговор са породицом. Патолог који се бави аутопсијом фетуса такође има битну улогу када је из непознатог разлога дошло до губитка трудноће. Тада је његов налаз значајан породици, као и лекару који је водио трудноћу. Откривају се етиопатогенетски и патофизиолошки механизми који су довели до спонтаног побачаја или интраутерусне смрти плода, а препознају се и ризико фактори и утицај окружења на ток и исход трудноће. Ти сви подаци могу да допринесу бољем планирању следећих трудноћа, а са друге стране, да у медико правном смислу искључе стручну грешку приликом вођења трудноће са неповољним исходом. Патолог се бави и перинаталном аутопсијом, односно аутопсијом неонатуса код којих је наступила смрт у току или одмах након порођаја. Закон у различитим земљама јасно дефинише услове под којима је аутопсија фетуса или новорођенчета обавезна, а када се то чини на захтев родитеља. У сваком случају је разумно објаснити родитељима могућности и ограничења предузете аутопсије, као и стање плода који ће моћи да преузму после обављене дисекције. Закони неких држава узимају у обзир и захтеве родитеља, посебно ако су ти захтеви мотивисани верским разлозима. Без обзира што у таквим ситуацијама постоји могућност анализе фетуса магнетном резонанцом и скенером, то никако није замена за комплетну аутопсију, те не може да пружи исти ниво тачности и детаљности информација.

1.2.7. ОСТАЛЕ АНАЛИЗЕ

Поред набројаних дијагностичких могућности, у току трудноће може да се приликом ултразвучног прегледа узме биоптат одређеног ткива фетуса и пошаље на анализу. То је ретко оправдано и примењује се у строго индикованим случајевима, када је нпр. потребно диференцијално дијагностички одредити природу феталног тумора, а локализација, величина и грађа указују на бенигну природу и могућ третман описане промене, било интраутерусно, било по рођењу. Некада је у циљу дијагностике и интраутерусног лечења потребно урадити фетоскопију. То се најчешће ради када постоји интерфетални трансфузијски синдром код монохорионске близаначке трудноће (TTTS) у циљу коагулације комуникантних крвних судова постељице ласером (¹²⁰). Други чест разлог је ради апликовања ендотрахеалног балона код фетуса са тежим обликом дијафрагмалне херније. Овај метод омогућава трахеалну оклузију. То подстиче раст плућног ткива код афицираног плода. Повремено помоћу фетоскопије постоје покушаји интраутерусног хируршког лечења менингомијелокеле, сакрококцигеалног тератома или решавања опструкције доњих партија уринарног тракта (¹²¹).

Друге могуће анализе које се примењују су обично испитивања труднице од стране имунолога, хематолога и ендокринолога због стања која компромитују раст и развој фетуса, премда та стања не изазивају нужно и феталне малформације, односно нису тератогени чиниоци, већ компромитују трудноћу у перинатолошком смислу.

1.3.ОДЛУКА О ДАЉЕМ ТОКУ ТРУДНОЋЕ

1.3.1 ДИЈАГНОСТИКА

Ради одговарајућег третмана трудноће и плода са сумњом на одређену малформацију, неопходна су комплетна и адекватна испитивања у циљу добијања праве дијагнозе, процене стања фетуса и предвиђања даљег развоја такве гестације. У том смислу је први корак детаљна и циљана лична и породична анамнеза и анамнеза менструације и паритета, као и све релевантне информације о дотадашњем току трудноће и предузетим дијагностичким и терапијским мерама. Затим се обављају све стандардне и неопходне проширене лабораторијске претраге. Врши се допуна постојеће медицинске документације како би се подаци комплетирали. Предузима се додатно лабораторијско, микробиолошко и генетско испитивање оба родитеља ако то случај захтева. Планира се биохемијски скрининг првог и другог триместра (ако недостаје), испитивање генетске основе плода кариотипизацијом или анализом слободне фракције феталне ДНК у серуму мајке. Примењују се све имџинг технике које дати случај изискује (ултразвук, магнетна резонанца, фетоскопија). Раде се Доплер мерења протока фетуса (тиме се добија увид у ризик од постојања неких малформација или се стиче увид у стање фетоплацентне јединице, као и визуализација одређених кардиоваскуларних аномалија плода). Ако је потребно трудница се упућује на фетални ехокардиографски преглед. У тиму који планира даље дијагностичке и терапијске поступке су обавезно гинеколог-перинатолог, педијатар, патолог, генетичар и социјални радник. Обично се ова сарадња реализује кроз два битна консултативна тела која су оформљена у оквиру терцијарне установе. Прво је Генетско саветовалиште, а друго је Конзилијум за феталне аномалије. По потреби се случај приказује и Конзилијуму за хемостазу. Након прикупљених свим релевантних података који омогућавају постављање адекватне дијагнозе, Конзилијум за феталне аномалије доноси одлуку о даљем третману фетуса, односно о даљем вођењу трудноће. У томе му свакако помаже и сарадња са Конзилијумом за перинатологију.

1.3.2. ТРЕТМАН

Након приказа пацијенткиње Конзилијуму за феталне аномалије, уз сагледавање комплетних налаза и свих релевантних података о малформацији плода и стању труднице, доноси се одлука о даљем третману. То могу да буду три опције: да се трудноћа настави до термина уз редовну контролу (уз препоруку о начину завршавања трудноће: вагиналним порођајем или елективним царским резом), да се ураде додатне анализе и са тим налазима да се састану чланови претходно поменутог Конзилијума ради одлуке о даљем третману, или да се предложи прекид трудноће. У случају да је предложена терминација гравидитета, пацијенткиња се упућује социјалном раднику ради разговора и приказа посебном телу које постоји у оквиру терцијарне гинеколошке установе, а основано је на основу Закона о поступку прекида трудноће у здравственим установама у Републици Србији. Тачније постоје две инстанце:

1. Конзилијум за прекид одмакле трудноће које одобрава прекид одмакле трудноће после 10. недеље трудноће до 20. недеље гестације,
2. Етички одбор за прекид одмакле трудноће који одобрава прекид одмакле трудноће веће од 20 недеља.

Прекид одмакле трудноће

Одредбе Закона ⁽¹²²⁾: Услови и поступак прекида трудноће као хируршке интервенције у Републици Србији су регулисани Законом о поступку прекида трудноће у здравственим установама (Службени гласник РС 16/95 и 101/2005). Прекид трудноће на захтев трудне жене (усмени захтев) може да се изврши до навршене 10 недеље трудноће (члан 5 поменутог Закона). Постојање услова за абортус одређује специјалиста гинекологије и акушерства (члан 7 поменутог Закона). Ова интервенција по Закону може да се обави у болници, дому здравља и ординацији специјалисте гинекологије и акушерства. Прекид трудноће од навршене десете до двадесете недеље трудноће се обавља у здравственој установи која има: болничку службу из гинекологије и акушерства, операциону салу и службу трансфузије крви. Прекид трудноће после двадесете недеље гестације се обавља у клиникама, институтима, клиничко-болничким центрима и клиничким центрима (члан 10

поменутог Закона). Прекид трудноће после навршене десете недеље се у Републици Србији може извршити (члан 6 поменутог Закона):

1. када се на основу медицинских индикација утврди да се на други начин не може спасити живот или отклонити тешко нарушавање здравља жене;
2. када се на основу научно-медицинских сазнања може очекивати да ће се дете родити са тешким телесним или душевним недостацима;
3. када је до зачећа дошло извршењем кривичног дела (завођење, силовање, родоскрнављење, обљуба над немоћним лицем или малолетним лицем и обљуба злоупотребом положаја).

Постојање услова за прекид трудноће од навршене десете недеље трудноће до навршене двадесете недеље трудноће утврђује консиликум лекара одговарајуће здравствене установе, а постојање услова за прекид трудноће после навршене двадесете недеље трудноће утврђује етички одбор здравствене установе (члан 7 поменутог Закона). Етички одбор има 5 чланова: специјалиста гинекологије и акушерства (председник етичког одбора), специјалисти педијатрије, психијатрије и интерне медицине и дипломирани правник који имају наставно звање професора медицинског, односно правног факултета или научни степен доктора медицинских, односно правних наука (члан 8 поменутог Закона и одлука Министарства здравља). Одлучује се једногласно.

Начин прекида одмакле трудноће зависи од гестацијске старости и индикација за прекид трудноће. Технике терминације gravidитета се деле на хируршке и медикаментозне.

Медикаментозне технике прекида одмакле трудноће су следеће:

- апликовање простагландина E_1 и E_2 (PgE_1 , PgE_2) у задњи свод вагине
- апликовање простагландина $F_{2\alpha}$ интрамускуларно;
- интраамнијално убризгавање раствора 20% NaCl (инстилација);
- балон дилатација грлића уз интравенску индукцију окситоцином.

После 24. недеље гестације (одмакли други триместар и трећи триместар) прекид трудноће се спроводи на следећи начин:

- фетцид (интракардијално убризгавање раствора 7,5% KCl) и индукција порођаја.

Хируршке методе прекида одмакле трудноће:

- дилатација и киретажа;
- балон дилатација и евакуација

- хистеротомија (sectio caesarea parva);
- хистеректомија.

Закључно са двадесет четири недеље гестације прекид трудноће се врши на одељењу (а сама интервенција у операциониј сали), док се терминација гравидитета после 24. недеље трудноће завршава у изолационом породилишту клинике.

По завршетку трудноће плод и постељица се шаљу на аутопсију и хистопатолошку анализу.

На основу свих релевантних података из личне и породичне анамнезе, добијених резултата испитивања и дијагностике, као и налаза патолога после терминације гравидитета, пацијенткињи се даје савет за анализе и испитивања које је потребно урадити пре следеће трудноће.

Из ових смерница може да се формира алгоритам доношења одлуке о начину прекида одмакле трудноће ⁽¹²³⁾:

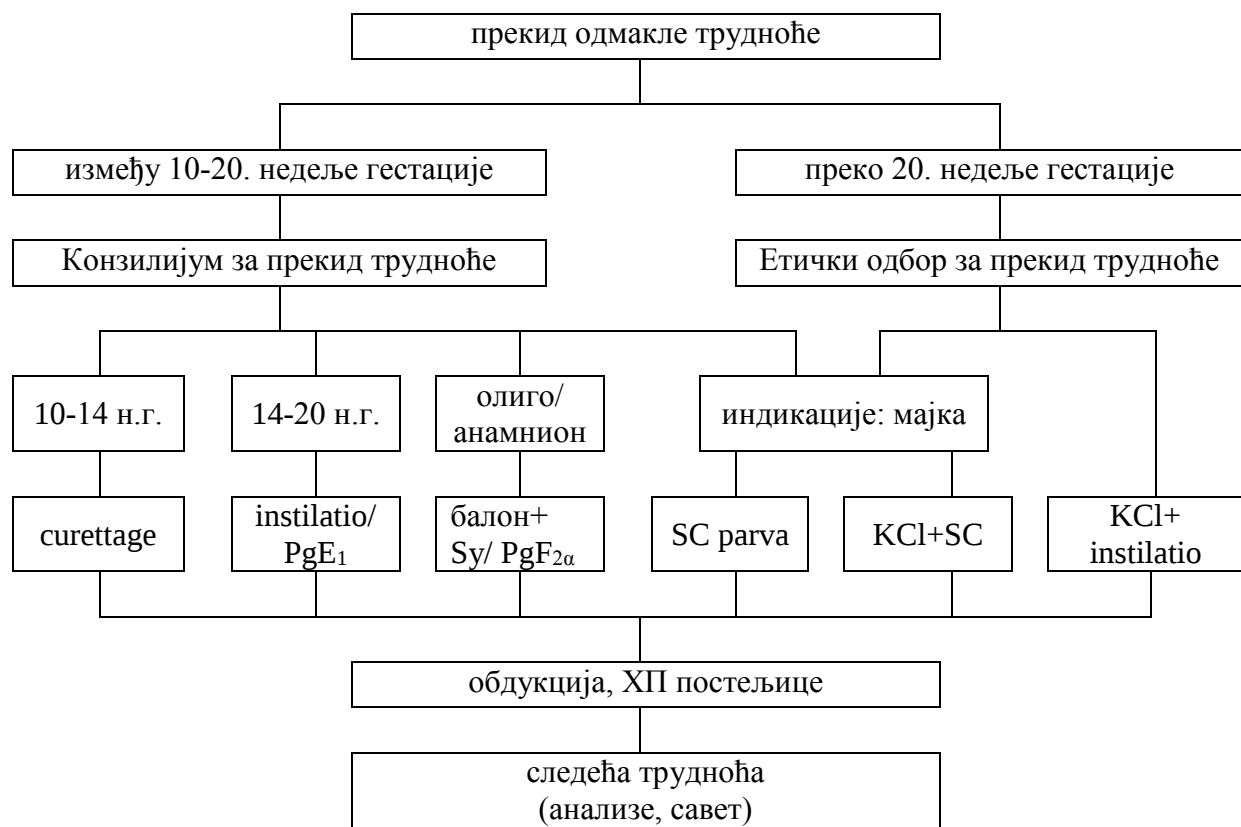


Схема 3: Алгоритам прекида одмакле трудноће

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

- Приказати структуру феталних анормалија, као и однос броја дијагностикованих и недијагностикованих малформација фетуса и неонатуса
- Показати корелацију налаза биохемијског скрининга феталних анормалија са резултатима инвазивне генетске дијагностике фетуса
- Испитати корелацију између ултрасонографских налаза и хистолошких налаза плодова са анормалијама, код којих је трудноћа завршена интраутерусном смрћу плода или медицинским прекидом трудноће
- Испитати предикторе значајне за дијагностику анормалија плода

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1.ТИП СТУДИЈЕ, ВРЕМЕ, МЕСТО ИСТРАЖИВАЊА И ИСПИТАНИЦЕ

Сprovedена је кохортна студија свих трудница које су упућене на Клинику за Гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије (КГА КЦС) у Београду због пренатално постављене сумње на постојање конгениталних аномалија фетуса. Наша клиника је један од три терцијерна референтна центра у Србији за медицински индиковани прекид одмакле трудноће. У нашу клинику се упућују пацијенткиње не само из Београда већ и из централне Србије (Шумадија) као и већина компликованих случајева из целе земље. Студија је била одобрена од стране Етичког комитета Клиничког центра Србије у Београду. Пацијенткиње су укључиване у студију проспективно у десетогодишњем периоду од 01. јануара 2008. до 31. децембра 2017. године.

3.2.КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ У СТУДИЈУ

Основни критеријум за укључивање у студију била је пренатална верификација (клиничка и/или лабораторијска) конгениталних малформација фетуса до које се дошло детаљном дијагностиком у нашој установи. Пацијенткиње су биле комплетно обавештене о свим дијагностичким и терапијским процедурама и дале су писани пристанак за учешће у студији. По потврђивању постојања аномалија плода за сваку трудноћу је забележено време (гестациона недеља) када се дошло до коначне дијагнозе.

3.3.ИСПИТИВАНЕ ВАРИЈАБЛЕ И НАЧИН ПРИКУПЉАЊА ПОДАТАКА

По пријему на Клинику за гинекологију и акушерство КЦС свакој пацијенткињи је већ током првог прегледа узета комплетна општа медицинска као и опстетричка анамнеза са подацима о годинама живота, болестима у породици, тежим и хроничним обољењима

пацијенткиња, претходном паритету (број порођаја вагиналних и царским резом, намерних прекида трудноће, спонтаних побачаја као и месец у коме су настали), току и исходу претходних трудноћа (живорођеност претходне деце и постојање конгениталних анормалија код претходне деце).

Забележена су сва гестациона обољења као и компликације у дотадашњем току истраживане трудноће (дијабетес, Rh инкомпатибилитет и Rh имунизација) као и инфекције у трудноћи за које се зна да би потенцијално могле проузроковати малформације фетуса (Toxoplasmosis, Rubella, Varicella, HSV, HBV, CMV, цревне бактерије, итд.).

Ултразвучни мониторинг (УЗ) пацијенткиња је рађен на апарату ACCUVIX (Samsung Medison, Seoul, South Korea) са 3.75 MHz вагиналним и абдоминалним сондама у зависности од триместра трудноће. Ултрасонографија је била главна дијагностичка метода за процену малформација фетуса. Све прегледе су обављали заједно троје специјалиста акушерства и перинатологије стручњака за ехосонографију са КГА КЦС. У неким случајевима компликованијих анормалија ради добијања јасних и детаљних информација урађено је и снимање фетуса магнетном резонанцом (МР) на Siemens 1.5 Tesla Simphonі апарату. На сваком УЗ прегледу мерен је најдубљи џеп плодове воде (deepest fluid pocket - DFP) на основу кога је количина плодове воде категорисана као олигоамнион (DFP<2cm), нормална количина (DFP 2 – 8cm) или полихидрамнион (DFP>8cm).

У првом триместру у 12. недељи гестације свакој пацијенткињи је урађен обавезни биохемијски скрининг на анеуплоидије првог триместра (Double тест). Ултразвучно су максимално прецизно мерени дужина теме-тртица (crown-rump length CRL) и дебљина нухалне транслуценце (НТ) у сагиталном пресеку фетуса са главом у неутралној позицији. Референтни опсег нормалних вредности за дужину фетуса у 12. недељи трудноће од темена до тртице износи од 45 mm до 84 mm. Код НТ мерена је максимална дебљина поткожног расветљења између коже и меког ткива које се налази изнад цервикалног дела кичме, а гранична вредност уредног налаза НТ је обично до 3 mm. Од биохемијских анализа у првом триместру одређивани су PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) и Beta hCG (бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина). У складу са налазима

Double теста (УЗ и биохемијски маркери) за сваки плод је одређен ризик за генетске аномалије (низак / висок).

Средином другог триместра у 17. недељи гестације рађен је додатни скрининг плода (Triple i Quadriple test – Т/Q). Од биохемијских маркера у другом триместру одређивани су β -hCG, AFP (алфа фетопротеин), Инхибин (INH) и Естриол (E_3). Као гранична вредност за дефекте неуралне цеви обично се узима вредност AFP од 4,5 МоМ-а. За лабораторијске дијагностичке тестове узимано је по 5 mL венске крви у нехепаризоване епрувете које су центрифугиране по 15 минута. Након сепарације серума одређиване су концентрације испитиваних маркера на апарату BRAHMS KRYPTOR Analyzer методом флуороцитометричког имуноесеја на SsdwLab 5 софтверу. Добијене серумске концентрације (IU/L) су затим, ради лакшег поређења и анализе, конвертоване у мултипле од медијана (МоМ) и кориговане за одговарајућу гестациону недељу у којој се радило тестирање. Стандардне референтне вредности нормалних налаза испитиваних биохемијских маркера првог и другог триместра трудноће су од 0,5 до 2 МоМ-а. У складу са налазима Т/Q теста (УЗ и биохемијски маркери) за сваки плод је одређен ризик за генетске аномалије (низак / висок).

Поред скрининг тестова, с обзиром да је за фетусе у нашем узорку већ посумњано на конгениталне аномалије за које се зна да су веома често узроковане генетским поремећајима, за све фетусе је урађена и комплетна фетална кариотипизација како би се добиле коначне дијагнозе потенцијалних генетских поремећаја. Одређивање кариотипа је рађено класичном Morheadovom методом из лимфоцита периферне крви. Од пацијенткиње се венепункцијом узима 5 mL крви у хепаринизирану епрувету, а затим се крв центрифугира док се лимфоцити не издвоје у виду прстена изнад наталожених осталих крвних ћелија. Леукоцити се 3 дана инкубирају на медијуму који поспешује њихову митозу, на 37° C да се више пута поделе. Затим се митоза зауставља у метафази, када се хромозоми најбоље уочавају, додавањем колхицина или винбластина који спречавају образовање деобног вретена. Додавање хипотоног раствора изазива прскање мембране леукоцита и ослобађање хромозома, који се онда фиксирају и боје (класично употребом Гимза боје или методама бојења трака које омогућава откривање структурних и

нумеричких аберација у специфичним регионима хромозома). Затим се направи размаз на плочици који се анализира под микроскопом у смислу броја, изгледа и величине хромозома, као и структурних и нумеричких аберација. У случају сумње на специфичне хромозомске нумеричке или структурне поремећаје урађена је и полимеразна ланчана реакција (PCR) са одговарајућим прајмерима. Узорци ћелија за генетичке анализе су добијени инвазивним дијагностичким методама (биопсија хорионских чупица, амниоцентезе или кордоцентезе) на класичан начин, а одабир технике је зависио од гестацијске недеље. Генетске аномалије су подељене на најчешће тризомије и монозомије (Sy Down – тризомија 21, Sy Patau – тризомија 13, Sy Edwards – тризомија 18, Sy Klinefelter - XXУ, Sy Turner – ХО, итд.) и на ређе структурне поремећаје (делеције, инсерције, инверзије, итд.).

Поред тога у другом триместру сваки плод је имао и детаљан (експертски) ултразвучни преглед са одређивањем биометријских параметара као што су бипаријетални дијаметар (biparietal diameter - BPD), обим главе (head circumference - -HC), обим абдомена (abdominal circumference - AC) и дужина фемура (femur length - FL). Бипаријетални дијаметар представља максимални дијаметар попречног пресека лобање плода на нивоу паријеталних еминенција и пресеком су обухваћени *cavum septum pelucidum*, таламус и базалне цистерне. Обим трбуха се мери на пресеку којим се види умбликална вена, желудац и ребра. Дужина бутне кости мерена је од једног до другог краја бутне кости. Биометријски подаци су коришћени за постављање дијагнозе интраутерусног застоја у расту плода – IUGR (intrauterine growth restriction). Интраутерусни застој у расту у нашој студији је дијагностикован када је процењена телестна тежина плода била испод десетог перцентила од очекиване за гестацијску доб.

У другом триместру урађен је такође и фетални ехокардиографски преглед (FES) током кога је констатовано да ли постоје срчане аномалије или ирегуларности у срчаном раду (патолошки налаз) или су фетална срца физиолошке анатомије и функције (уредан налаз). Такође, током овог експертског УЗ прегледа детаљно су анализрани сви појединачни делови тела плода као и органски системи са циљем визуализације и потврђивања свих потенцијално постојећих феталних малформација. Посебна пажња се обраћала на „soft “

маркере различитих синдрома мултиплих аномалија које имају заједничку основу у неком од генетских поремећаја (изостанак носне кости, хипоплазија тимуса, постојање циста плексуса хороидеуса, ехогени интракардијални фокуси, ехогеност цревних вијуга плода, проширење бубрежне карлице-пијелона, релативно скраћење бутне кости и надлактицеу односу на величину бипаријеталног дијаметра главе плода, расцеп горње усне, постојање Фалоове тетралогije, перикардни излив, итд.)

Све пацијенткиње су трудноћу водиле по актуелним протоколима за праћење високоризичне трудноће са суспекним аномалијама. Редовно су праћене и бележене све компликације трудноће које су се евентуално развиле у даљем току све до момента завршетка трудноће. Нарочита пажња се обраћала на интраутерусну смрт плода (*fetus mortus in utero* – FMU).

Коначна дијагноза, као и одлука о третману аномалија или прекиду трудноће, доношена је заједно са неонатолозима и педијатријским хирурзима, члановима Конзилијума за конгелиталне аномалије који постоји на нашој клиници. У случају малих и лакших феталних аномалија, које би се након порођаја могле хируршки третирати, доношена је одлука да се настави трудноћа, а ови пацијенти су редовно контролисани једном месечно током другог и трећег триместра трудноће у складу са актуелним протоколима за вођење високоризичних трудноћа. Као основни позитивни исход трудноће у нашем истраживању сматрана је живорођеност деце са конгениталним аномалијама. Сви прикупљани подаци су анализирани у односу на исход трудноће.

Насупрот томе, ако су малформације биле генетског порекла, хируршки некоректибилне или инкомпатибилне са животом, доношена је одлука о прекиду трудноће из медицинских индикација. Прекид трудноће је рађен тек пошто што су родитељи о свему детаљно информисани и дали своју писмену сагласност за интервенцију. Метод којим је вршен прекид трудноће је регистрован за сваког пацијента (киретажа у првом триместру до 15 гестационе недеље, инстилација или фетицид), а такође је нотиран и начин абортуса и/или порођаја (термински царски рез, мали претермински царски рез – SC parva, вагинални

порођај са или без индукције/стимулације простагландинима PgM₁₅ ili PgE₂, Фолијевим катетером или синтоциноном).

Гестациона недеља (НГ) у којој је дошло до завршетка трудноће (прекид или порођај) регистрована је за сваку пацијенткињу. Сви мртворођени плодови (невезано за гестациону доб) су упућени на аутопсију ради конфирмације дијагнозе, комплетног описа малформација као и хистопатолошке анализе. Живорођена деца су одмах по рођењу прегледана од стране клиничког неонатолога који је описивао стање плода и уочене аномалије, а затим упућивао децу на даљи третман. Након ових прегледа све регистроване аномалије су груписане у складу са системом органа који је био захваћен променама и подељене на оне са или без генетског узрока.

3.4.СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Сви подаци су били статистички анализирани, како у укупној популацији, тако и по групама пацијенткиња у односу на исходе трудноћа. За статистичку анализу су коришћени методи дескриптивне и аналитичке статистике. Резултати дескрипције и анализе приказивани су табеларно и графички. За обраду података коришћен је програм SPSS 20 (IBM SPSS® version 20.0 Inc, Chicago, Illinois), а степен значајности је био $p < 0,05$.

Од метода дескриптивне статистике у раду су коришћени минимум и максимум, апсолутни и релативни (%) бројеви. За параметарске податке испитана је нормалност расподеле Kolmogorov – Smirnov Zed тестом. С обзиром да је нормалност потврђена за сва анализирана параметарска обележја која су прикупљана током трудноће ($p \geq 0,05$) ови подаци су приказани преко њихових аритметичких средина и стандардних девијација. Са друге стране, непараметарски подаци су описани преко учесталости њихових категорија код испитиваних пацијенткиња.

Од аналитичких метода коришћени су непараметарска Сперманова корелација, Хи квадрат тест (χ^2), непараметарска ANOVA тј. Kruskal – Wallis тест ($KW\chi^2$) и регресиона анализа.

Парсонов Хи-квадрат тест (χ^2) је статистички аналитички непараметарски метод који се користи за процену значајности разлике учесталости категорија једног обележја као и једног, два или више независних узорака. У овој студији примењиван је у циљу процене значајности разлике у учесталости категорија испитиваних општих података мајки, примењених дијагностичких метода као и исхода трудноће. Њиме је испитивана и значајност расподеле учесталости испитиваних параметара у односу на живорођеност деце и врсте регистрованих аномалија.

Једнофакторска Kruskal Wallis ANOVA ($KW\chi^2$) је статистички аналитички непараметарски метод који се примењује у случају да је резултујуће обележје мерено ординалном скалом. Према томе, $KW\chi^2$ се користи за процену дејства једног фактора (обележја, карактеристике) на више независних узорака тј. група различитих јединица посматрања (градације, фактора). У овом раду $KW\chi^2$ тест је примењиван у циљу испитивања значајности разлика испитиваних параметара у односу на врсте регистрованих аномалија и живорођеност деце.

Сперманова корелација рангова је статистички аналитички непараметарски метод који се употребљава за процену значајности јачине и смера ($-1 \leq \rho_{xy} \leq +1$) повезаности два обележја (карактеристике) регистрована на истој јединици посматрања и мерена ординалном скалом. Постојање корелације између параметера се процењује на основу њене значајности ($p < 0,05$), док коефицијент корелације (ρ) показује како параметри утичу један на други. У овом истраживању Сперманова корелација је примењивана у циљу испитивања повезаности карактеристика праћених трудноћа, налаза примењене дијагностике са временом и начином завршетка трудноће као и исходима праћених трудноћа.

Регресиона анализа је метода мултиваријационе статистичке анализе која припада подгрупи метода за процењивање зависности. Предиктивна вредност се добија по функцији регресионог модела у облику логит трансформације. У регресионој анализи се на основу неког скупа обележја посматрања теоретски предвиђа вредност зависно променљиве. Између независно променљивих (чије су вредности познате) и зависно променљиве (чија се вредност предвиђа) постоје линеарне зависности. Основни услов за регресиону анализу је да се на истој јединици посматрања региструју бар три обележја (једна зависно променљива – критеријум и најмање две независно променљиве – предиктори). Овим методом се оцењује колико добро скуп предиктора анализиран заједно предвиђа или објашњава исходну варијаблу и оцењује се релативан допринос процењеном исходу сваког независног обележја (предиктора) појединачно. Стандардни метод за извођење регресионе анализе је симултани метод (Enter) где се сва предикторска обележја испитују заједно.

Добијени модели предикције тј. регресионе једначине се тумаче преко неколико статистичких параметара. Први поступак у анализи је сама процена статистичке значајности тј. успешности модела (ANOVA за линеарну и Хи-квадрат тест за бинарну регресију). Тумаче се само статистички значајни модели као и значајни предиктори ($p < 0,05$). Статистички параметри карактеристични за мултипли линеарни регресиони метод су ANOVA, коефицијент R, кориговани коефицијент R, коефицијенти b_0 - b_k и једначина модела ($y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$), док су за бинарни логистички регресиони метод карактеристични χ^2 тест, коефицијент R^2 , проценат класификационе успешности модела, коефицијенти b_0 - b_k , Wald тест, $\text{Exp}(b)$ и једначина модела ($y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$).

Регресиони коефицијенти (B) су оцене одговарајућих параметара модела. Регресиони коефицијент b_0 тј. константа, представља вредност критеријума када су вредности свих предиктора једнаке нули. Остали регресиони коефицијенти (b_1 - b_k који описују сваки појединачни предиктор) показују просечну промену зависно променљиве када се одговарајућа независно променљива промени за јединицу мере, односно, показују колико добро сваки предиктор регресионог модела доприноси предвиђању вредности критеријума. Позитиван предзнак регресионих коефицијената показује директну, а

негативан инверзну везу одговарајућих променљивих. Значајност нестандардизованих регресионих коефицијената (B) у мултиплој линераној регресионој анализи процењује се Т-тестом ($p < 0,05$ – предиктор даје статистички значајан јединствени допринос једначини модела). С друге стране, Хи-квадрат тестом (χ^2 , p) се процењује успешност тј. квалитет предикције модела ($p < 0,05$ добра) бинарне логистичке регресије. Проценат класификације показује степен до кога модел успешно описује целу испитивану популацију.

Коефицијент вишеструке корелације (R) је коефицијент корелације који показује јачину (интензитет) повезаности скупа свих предиктора и критеријума модела. **Коефицијент вишеструке детерминације – R^2 (квадрат коефицијента)** је релативна мера репрезентативности тј. прилагођености регресионог модела емпиријским подацима. **Кориговани коефицијент вишеструке детерминације (adjusted R square)** је непристрасна оцена популационе вредности. **Коефицијентом R^2 (Nagelkerke R^2)** се процењује учешће предиктора у укупном варибилитету (варијанси) целог бинарног регресионог модела. **Wald тест (коефицијент тј. емпиријска вредност, df, p)** показује важност сваког предиктора, односно, значајност доприноса предиктивној способности модела сваке независне променљиве ($p < 0,05$: значајан; $p > 0,05$: допринос није значајан, па се одговарајући предиктор можда може изоставити из модела). **Експоненцирани логистички коефицијенти - $\text{Exp}(b)$** су количници вероватноће (odds ratios – однос шанси) за сваку независну променљиву (предиктор). Вредност $\text{Exp}(b)$ већа од један показује колико пута је већа шанса да јединица посматрања која је носилац проучаване карактеристике буде у категорији очекиваног исхода те карактеристике (тог предиктора).

Једначину регресионе анализе ($y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$) формирају само предиктори значајни за модел. Из ове једначине виде се предиктори и начин њиховог утицаја на исход. У нашој студији регресиона анализа је коришћена да се направе модели предикције појаве различитих типова конгениталних аномалија, генетских поремећаја плода као и предикцију живорођености деце са конгениталним аномалијама на основу општих карактеристика пацијенткиња и њихове медицинске историје и на основу класичних метода (ултразвук, магнетна резонанца) пренаталне дијагностике и врсте уочених аномалија.

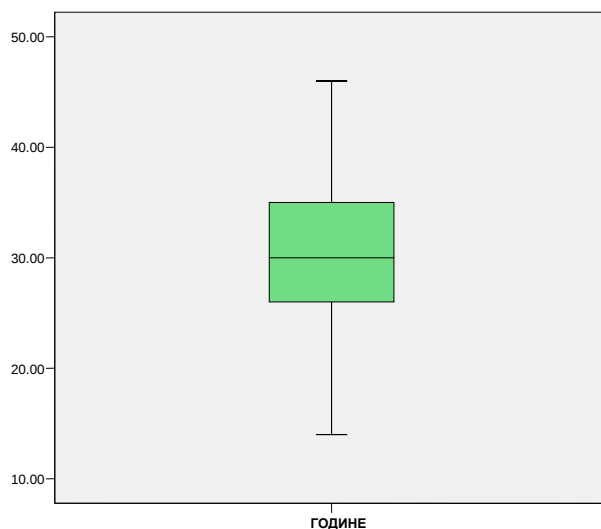
4. РЕЗУЛТАТИ

Студија је обухватила 773 труднице које су имале од 18 до 46 година живота (график 2). Општи дескриптивни подаци испитиваних пацијенткиња су приказани на табели 15. Пацијенткиње су имале од 1 до 9 претходних трудноћа, али су ипак већином (38,7%) биле примипаре (табела 16). С друге стране, 18,6% пацијенткиња су имале претходне спонтане побачаје, до којих је најчешће долазило у другом месецу трудноће, док су пет пацијенткиња пре актуелне трудноће имале превремене порођаје од петог до седмог месеца трудноће (табела 17, график 3).

Табела 15. Дескриптивни подаци испитиваних пацијенткиња

Параметри	Минимум	Максимум	Аритметичка средина	Стандардна девијација
Године живота	18,00	46,00	30,35	6,35
Паритет	0,00	9,00	1,07	1,31
Број живе деце до сада	0,00	6,00	0,63	0,81
Број вагиналних порођаја	0,00	6,00	0,54	0,81
Број царских резова	0,00	4,00	0,11	0,36
Број намерних побачаја	0,00	7,00	0,17	0,61
Број спонтаних побачаја	0,00	4,00	0,23	0,55
Месец побачаја	0,00	7,00	2,31	0,91
Недеља дијагнозе	9,00	39,00	23,81	7,05
Double тест ризик	8,00	5000,00	1488,49	1511,27

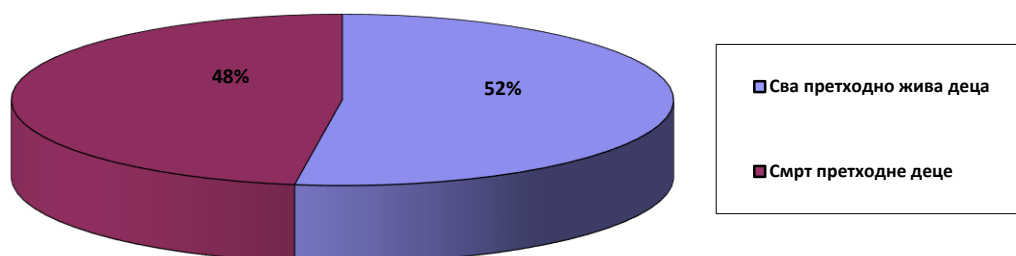
График 2.



Табела 16. Претходни порођаји пацијенткиња

Параметри		Број	Проценат	χ^2	p
Паритет	0	299	38,7	1129,810	0,001
	1	283	36,6		
	2	111	14,4		
	3	36	4,7		
	4 и више	44	5,7		
Број вагиналних порођаја	0	466	60,3	1677,245	0,001
	1	220	28,5		
	2	70	9,1		
	3	10	1,3		
	4	4	0,5		
	5	2	0,3		
	6	1	0,1		
Број претходних царских резова	0	696	90,0	1758,576	0,001
	1	69	8,9		
	2	7	0,9		
	4	1	0,1		
Број живе деце до сада	0	404	52,3	1467,534	0,001
	1	282	36,5		
	2	67	8,7		
	3	13	1,7		
	4	4	0,5		
	5	2	0,3		
	6	1	0,1		

График 3. Живорођеност(%) претходнедеце



Табела 17. Претходни побачаји пацијенткиња

Параметри		Број	Проценат	χ^2	p
Број намерних побачаја	0	682	88,2	2871,592	0,001
	1	64	8,3		
	2	16	2,1		
	3	8	1,0		
	4	1	0,1		
	7	2	0,3		
Број спонтаних побачаја	0	629	81,4	1872,686	0,001
	1	113	14,6		
	2	24	3,1		
	3	6	0,8		
	4	1	0,1		
Месец трудноће у време побачаја/превременог порођаја	0	1	0,1	562,287	0,001
	1	4	0,5		
	2	111	14,4		
	3	14	1,8		
	4	8	1,0		
	5	2	0,3		
	6	2	0,3		
	7	1	0,1		

Већина пацијенткиња није имала дијабетес у трудноћи нити је наводила да било ко у породици болује од дијабетес мелитуса (табела 18). С друге стране код пацијенткиња са дијабетесом најчешће су биле аномалије ЦНС-а или мултипле аномалије (табела 19). У

трудноћи RhD позитиван плод је имало 10,1% испитиваних RhD негативних жена, док је Rh алоимунизација регистрована само у једном случају (табела 20).

Табела 18. Лична и породична историја дијабетес мелитуса код испитиваних жена

Параметри		Број	Проценат	χ^2	p
Дијабетес мелитус у породици	нема	736	95,2	2033,784	0,001
	мајка	25	3,2		
	отац	9	1,2		
	остали	3	0,4		
Дијабетес труднице	не	758	98,1	714,164	0,001
	да	15	1,9		

Табела 19. Регистроване аномалије код пацијенткиња са дијабетес мелитусом

Систем органа	Тип аномалије
КВС	Truncus arteriosus communis fetus тип I
КВС	Хипоплазија левог срца, поремећени излази великих крвних судова
ЦНС	Cysterna magna
ЦНС	Обострана вентрикуломегалијабочних комораса редукцијом паренхима мозга
ЦНС	Encephalocela
ЦНС	Проширени задњи ронови бочних можданих комора до 15 mm
ЦНС	Хернијација малог мозгаи менингомијелокела
ЦНС	Spina bifida у лумбосакралном делу Arnold-Chiari тип II
МУЛТИПЛЕ	Цистични хигром врата, тумор абдомена и слободна течност у абдомену фетуса
МУЛТИПЛЕ	Цистични хидропс фетуса. Суспектан hygroma coli. Тумор медијастинума.
МУЛТИПЛЕ	Цистични хигром врата и цистични тумор абдомена фетуса
МУЛТИПЛЕ	Hidrops fetus universalis; Tu mediastinum; Hygroma coli
ГИТ	Omfalocela fetus.
ГИТ	Omfalocela fetus
УРОГЕНИТАЛНЕ	Смањени бубрези аномаличног паренхима; олигоамнион изражен

Легенда:

- КВС- кардиоваскуларни систем
- ЦНС- централни нервни систем
- ГИТ- гастроинтестинални тракт

Табела 20. Постојање Rh инкомпатибилности или алоимунизације у испитиваној трудноћи

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Rh инкомпатибилност у трудноћи	не	695	89,9	492,483	0,001
	да	78	10,1		
Rh алоимунизација у трудноћи	не	772	99,9	769,005	0,001
	да	1	0,1		

У испитиваној трудноћи инфекције нису биле честе (5,8%), а најчешће су регистроване вирусне инфекције као и инфекције цревним бактеријама (табела 21).

Табела 21. Постојање инфекција у испитиваној трудноћи

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Инфекције у трудноћи	без инфекција	728	94,2	3344,684	0,001
	Toksoplazma	6	0,8		
	Rubella и/или Varicella	5	0,6		
	цревне бактерије	13	1,7		
	други вируси (Parvo B 19, HBV, HCV, HPV, Influenza, Zika)	16	2,1		
	остало ређе (Ureaplasma, Mycoplasma, Chlamidia)	5	0,6		

График 4. Учесталост инфекција у трудноћи код испитиваних пацијенткиња



Када смо анализирали налазе пренаталног скрининга за генетске аномалије Double тест је био уредан тј. ниског ризика у 76,3%, а Triple тест у 58,3% од урађених случајева (све трудноће које нису прекинуте у првом триместру) (табеле 15 и 22). Према томе види се да се Triple тест у нашој студији показао поузданији за детекцију конгениталних малформација фетуса. Генетска основа за регистроване аномалије је додатним методама инвазивне пренаталне дијагностике потврђена код 25,2% пацијенткиња (табела 23). Најчешћа врста генетског поремећаја био је Down синдром (13,8%), док су синдроми Turner и Patau регистровани код осморо фетуса, Edwards у 15 случајева, Klinefelter у 7, тризомија XXX у три случаја, тризомије 8, 18 и 20 код по једног фетуса, мозаик у шест случајева, док је један фетус имао мултипле генетске абнормалности. Код 6 фетуса је дијагностикована дијафрагмална хернија, у 2 случаја као изолована лезија, а код 4 фетуса у склопу удружених аномалија. Такође је дијагностиковано 7 атрезија езофагуса, све у склопу удружених аномалија.

Табела 22. Налази Double и Triple/Quadruple теста који су рађени у испитиваној трудноћи

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Double тест налаз	уредан – низак ризик	590	76,3	214,294	0,001
	лош – висок ризик	183	23,7		
Triple/Quadruple тест налаз	уредан – низак ризик	371	58,3	34,371	0,001
	лош – висок ризик	265	41,7		

Табела 23. Генетска основа за регистроване аномалије

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Генетски поремећај	не	578	74,8	189,766	0,001
	да	195	25,2		
Врста генетског поремећаја	Sy Down	107	13,8	1035,554	0,001
	друге тризомије и монозомије	51	6,6		
	остало	37	4,8		

График 5. Постојање генетског поремећаја код испитиваних фетуса



График 6. Врста генетских поремећаја код испитиваних фетуса

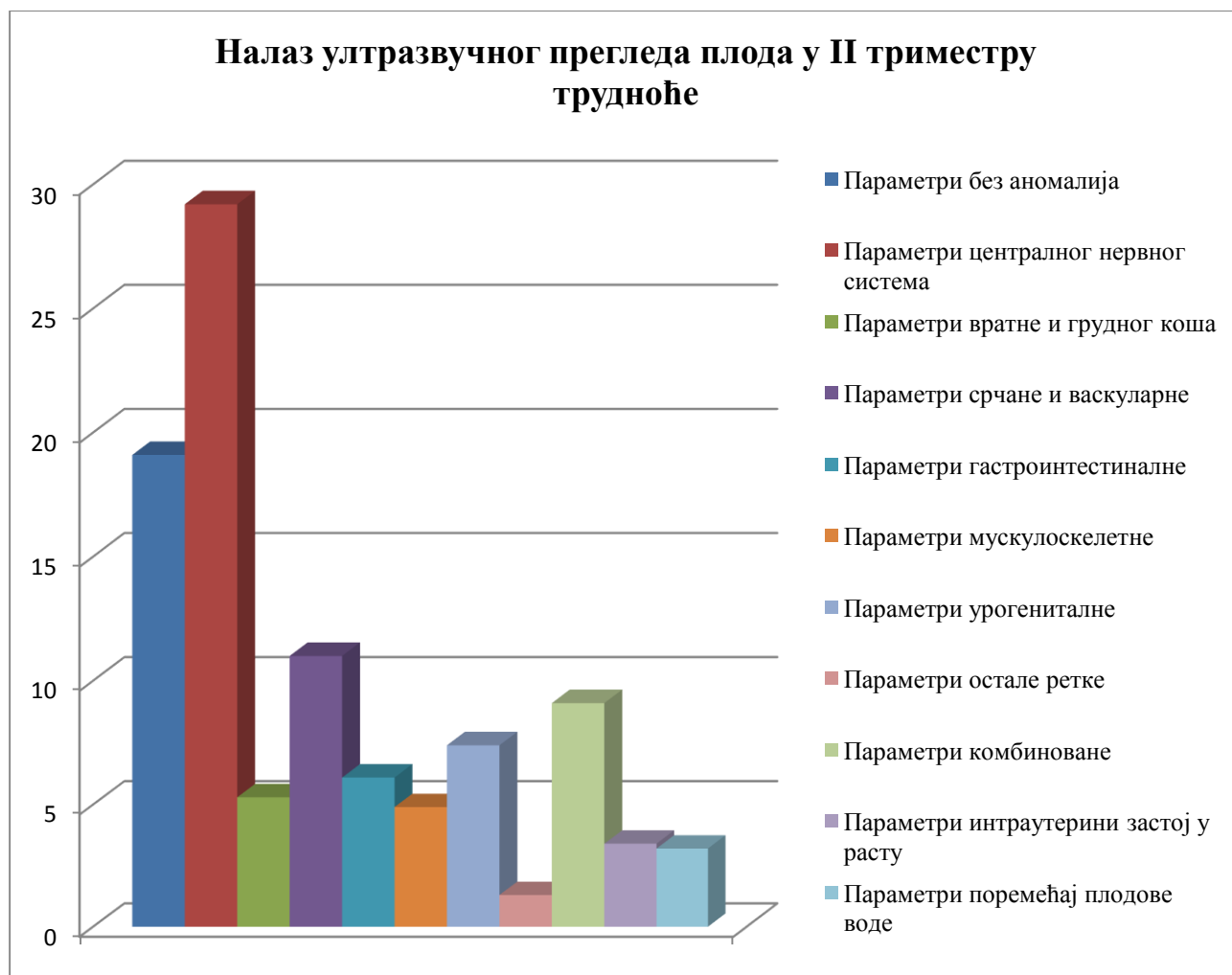


На ултрасонографском прегледу фетуса у другом триместру визуализовано је осам врста аномалија различитих органских система (табела 24). Поред тога констатовано је постојање интутериног застоја у расту плода (3,4%) и поремећаја у количини плодове воде (олигоамнион или хидрамнион – 3,2%). На ултразвучном прегледу у 19,1% случајева нису регистроване аномалије, а најчашће су биле аномалије централног нервног система (29,1%). Сличан однос учесталости аномалија одређених система органа је потврђен и на МР прегледу (табела 25).

Табела 24. Налаз ултразвучног прегледа плода у II триместру трудноће

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
УЗ налаз аномалија и параметара који могу указати на аномалије	без аномалија	148	19,1	580,142	0,001
	централног нервног система	226	29,2		
	вратне и грудног коша	41	5,3		
	срчане и васкуларне	85	11,0		
	гастроинтестиналне	47	6,1		
	мускулоскелетне	38	4,9		
	урогениталне	57	7,4		
	остале ретке	10	1,3		
	комбиноване	70	9,1		
	интраутерусни застој у расту	26	3,4		
	поремећај плодове воде	25	3,2		

График 7. Налаз ултразвучног прегледа плода у II триместру трудноће

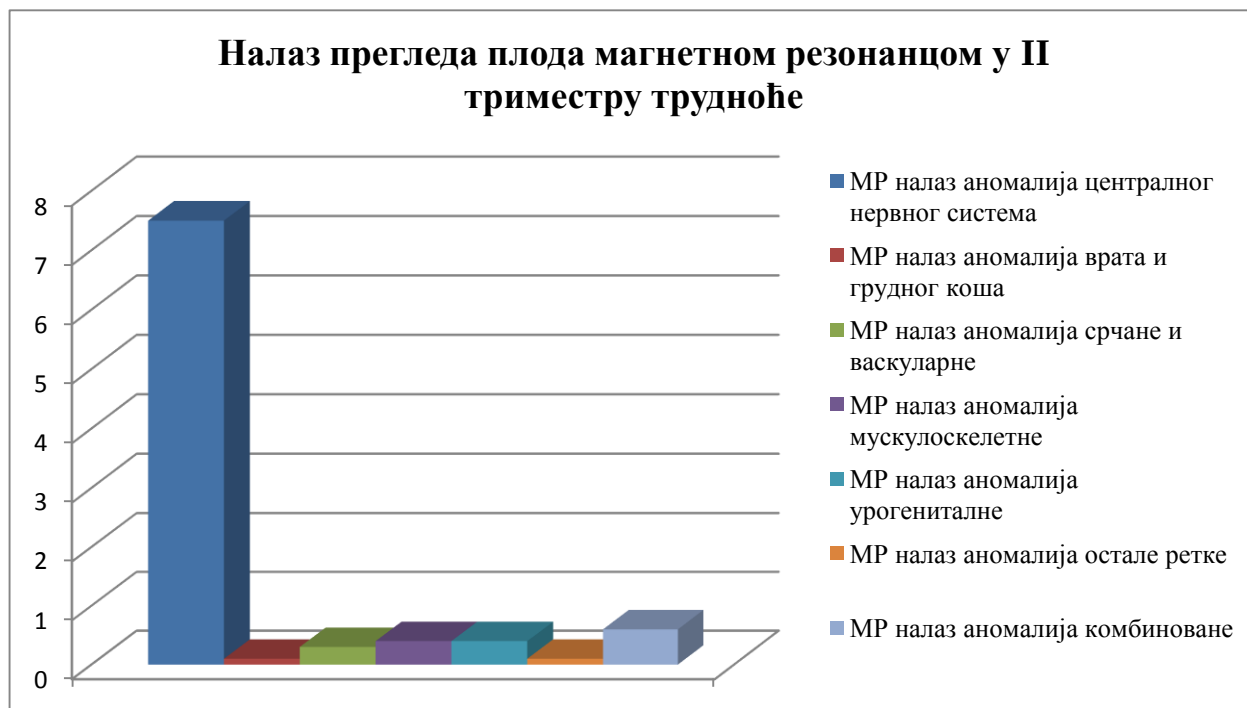


Табела 25. Налаз прегледа плода магнетном резонанцом у II триместру трудноће

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
МР налаз аномалија	централног нервног система	58	7,5	254,274	0,001
	врата и грудног коша	1	0,1		
	срчане и васкуларне	2	0,3		
	мускулоскелетне	3	0,4		
	урогениталне	3	0,4		
	остале ретке	1	0,1		
	комбиноване	5	0,6		

Ултразвучни налази су се у значајном проценту слагали са налазима МР и налаза након побачаја/порођаја. Налази магнетне резонанце су ипак били знатно тачнији у односу на УЗ у слагању са описом аномалија након побачаја/порођаја (табела 26). Ултразвук и магнетна резонанца су у нашој студији потврђене као веома поуздани методи за дијагностику конгениталних малформација фетуса с обзиром да је 74,3% аномалија адекватно препознато пре порођаја. Ултразвук и магнетна резонанца су најбоље детектовале малформације ЦНС-а. Ипак, релативно висок проценат (40%) аномалија није адекватно описан ултрасонографски, што указује на потребу додатне дијагностике у случају да се посумња на конгениталне аномалије плода.

График 8. Налаз магнетне резонанце



Табела 26. Слагање УЗ налаза са налазима МР и хистопатолошке анализе

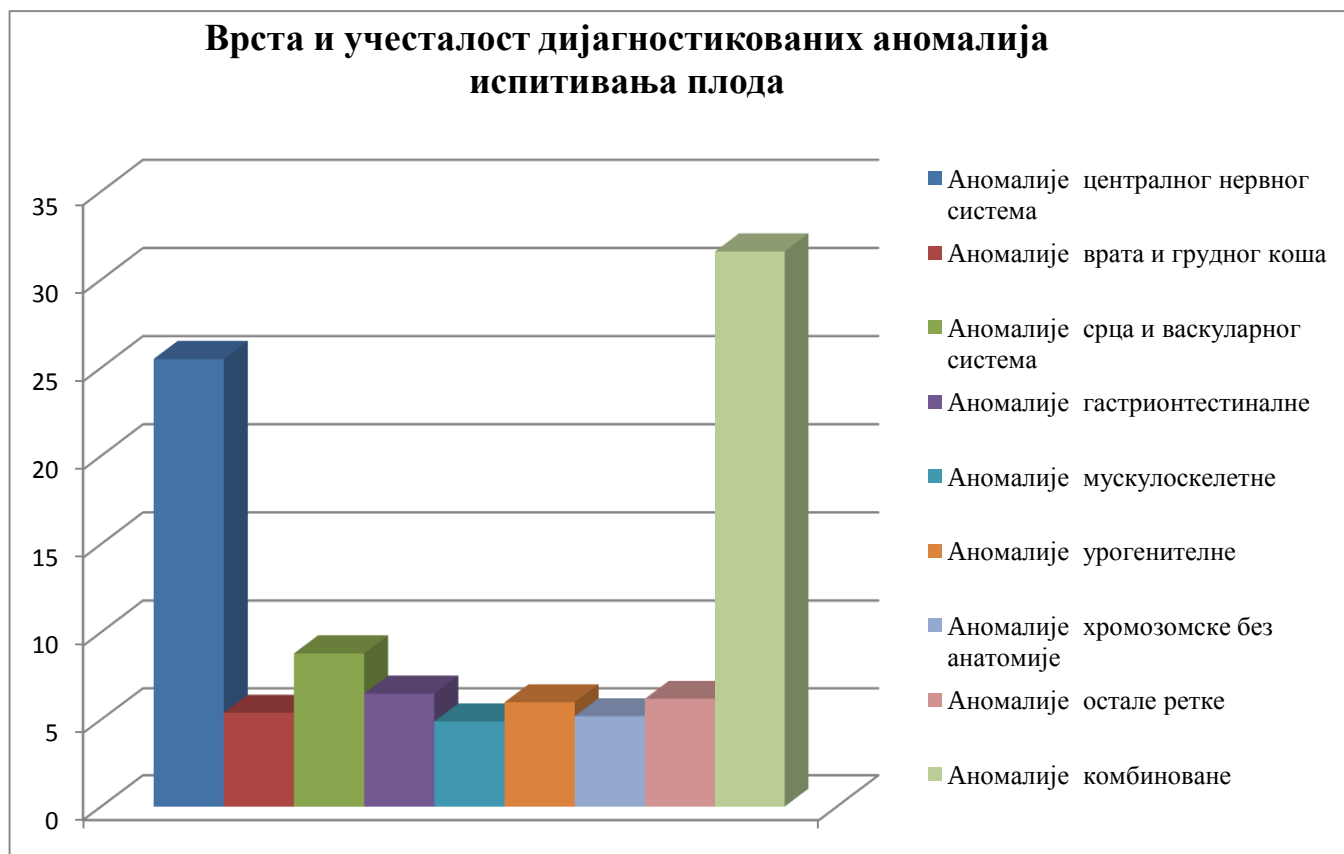
Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
УЗ и ХП налаз	слажу се	464	60,0	31,080	0,001
	не слажу се	309	40,0		
МР и ХП налаз	слажу се	64	87,7	35,471	0,001
	не слажу се	9	12,3		
УЗ и МР налаз	слажу се	61	83,6	38,629	0,001
	не слажу се	12	16,4		

Након побачаја/порођаја сва витална деца су прегледана од стране педијатра/неонатолога. С друге стране сви фетуси који нису били живорођени послати су на аутопсију ради потврде и детаљног описа свих конгениталних аномалија. Након порођаја/побачаја прегледом педијатра или на аутопсији потврђено је девет различитих група феталних аномалија у односу на захваћени систем органа (табела 27). Када су анализирани појединачни органски системи најчешће су биле малформације централног нервног система (25,5%), док је укупно гледано већина фетуса имала више комбинованих аномалија (31,6%).

Табела 27. Врста и учесталост дијагностикованих аномалија испитиваних плодова

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Аномалије	централног нервног система	197	25,5	704,503	0,001
	врата и грудног коша	42	5,4		
	срца и васкуларног система	68	8,8		
	гастрионтестиналне	50	6,5		
	мускулоскелетне	38	4,9		
	урогенителне	46	6,0		
	хромозомске без анатомије	40	5,2		
	остале ретке	48	6,2		
	комбиноване	244	31,6		

График 9. Учесталост регистрованих аномалија



Учесталости различитих примењених техника за прекид трудноће као и сам порођај приказани су на табелама 28 и 29. Прекид трудноће из медицинских индикација је урађен код 71,8% пацијенткиња. Само 10,3% трудноћа је завршено у термину. Сличан број трудноћа (око 40%) је завршен у првом триместру као и у периоду од 13 до 36 недеље гестације. Мали царкси рез (SC parva) морао је бити урађен код 8,2% пацијенткиња у складу са опстетичким индикацијама.

Време завршетка трудноће и исход по плод приказани су на табели 30. У праћеном узорку 12,9% (100 од 773) деце је имало коректибилне малформације и према томе успешно је живорођено. Аномалијама су били захваћени сви системи органа испитиваних живорођених фетуса. Ипак, већина аномалија које су сматране као мале (minor) и коректабилне су биле на гастроинтестиналном тракту (већином gastrochisis и omphalocela). Према томе, најбољи исходи су баш и постигнути код деце са аномалијама

гастроинтестиналног тракта (26 од 50-оро деце је било живорођено – 52%). Живорођена деца са аномалијама ЦНС-а су већином имала благе вентрикуломегалије, док су као минорне урогениталне аномалије већином сматране цисте бубрега. У нашем узорку је било четири случаја срчаних аномалија које су успешно оперисане након порођаја. Поред тога било је 16 случајева операбилних мултиплих аномалија (већином комбинованих кардиоваскуларних аномалија). С друге стране, само једно дете (2,4%) са малформацијама врата и грудног коша је могло да буде адекватно третирано након рођења.

Табела 28. Начини прекида трудноће

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Медицински прекид	не	218	28,2	146,920	0,001
	да	555	71,8		
Инстилација	не	267	34,5	73,895	0,001
	да	506	65,5		
Фетицид	не	511	66,1	80,208	0,001
	да	262	33,9		
PgM ₁₅ и Folley катетер	не	671	86,8	418,837	0,001
	да	102	13,2		
PgE ₁	не	756	97,8	1446,119	0,001
	да	17	2,2		

Табела 29. Тип завршетка трудноће

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Киретажа I или II триместар	не	455	58,8	419,397	0,001
	да	318	41,1		
Вагинални са индукцијом	не	457	59,1	408,290	0,001
	да	316	40,0		
SC parva	не	712	92,1	548,255	0,001
	да	63	8,2		

Табела 30. Време завршетка трудноће и исход по плод

Параметри		Број	Проценат	χ^2	р
Време завршетка трудноће	термински	79	10.2	734.389	0,001
	I триместар	113	14.6		
	II/III триместар	581	75.2		
Живорођеност	не	673	87,1	424,746	0,001
	да	100	12,9		

График 10. Тип завршетка трудноће

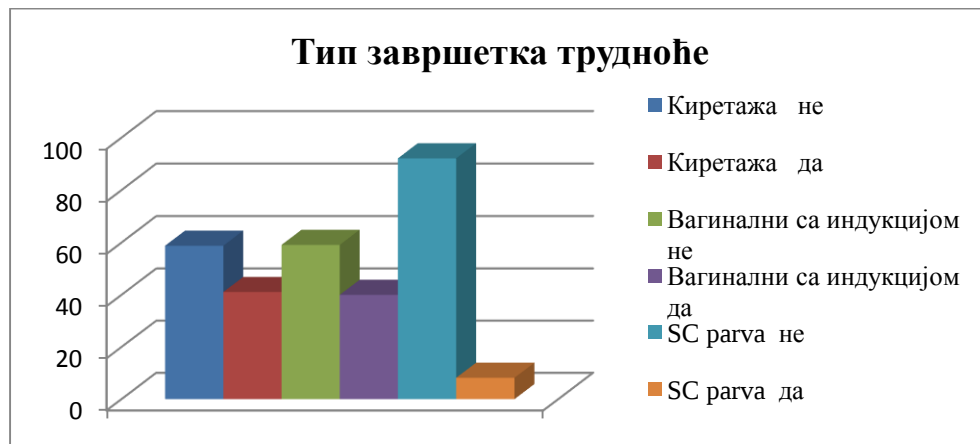
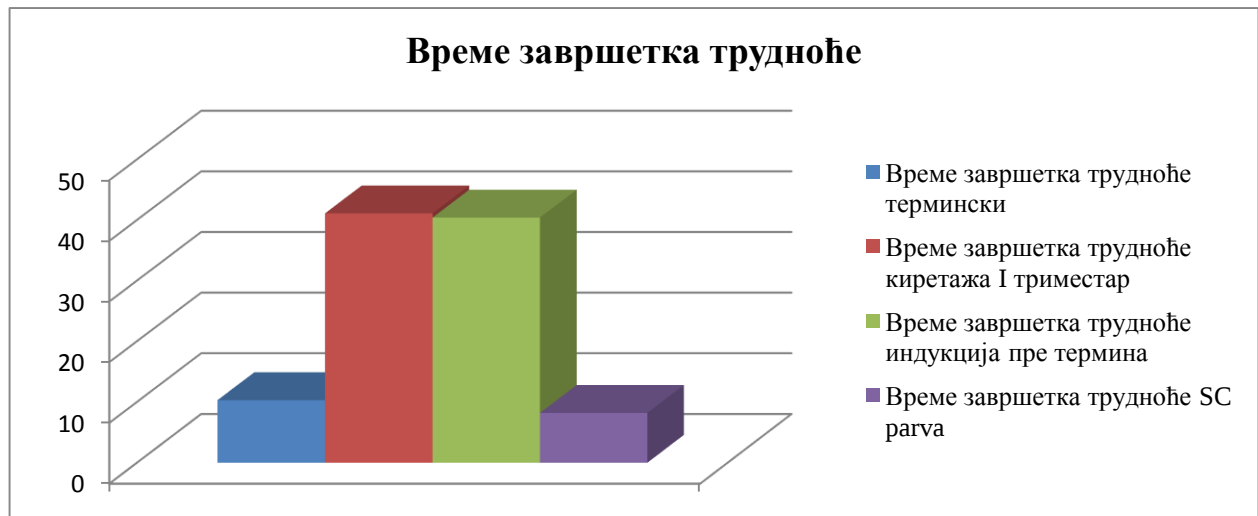


График 11. Време завршетка трудноће



На табелама 31 до 34 приказане су корелације карактеристика праћених трудноћа са општим подацима пацијенткиња, подацима из медицинске историје пацијенткиња, налазима генетског скрининга, примењене дијагностике, времена и начина завршетка трудноће као и исходима праћених трудноћа.

Време завршетка трудноће је позитивно корелирало са претходним паритетом пацијенткиња, живорођеношћу претходне деце, ултразвучним налазом и гестацијском недељом у време дијагнозе. С друге стране, време завршетка трудноће је било у негативној корелацији са живорођеношћу деце, налазима Double и T/Q тестова. Значи да је трудноћа чешће завршавана у термину ако су сва претходна деца била жива и здрава. У случају да су налази генетског скрининга били лоши трудноћа је раније завршавана, а у том случају деца већином нису била живорођена.

У нашој студији дијабетес (у актуелној трудноћи или у фамилији), Rh инкомпатибилија или алоимунизација као ни инфекције у трудноћи нису били значајно повезани са исходом трудноће са фетусом који има конгениталне аномалије (временом завршетка, типом аномалија ни живорођеносћу деце).

Ултразвучни налаз је био значајно повезан са скоро свим испитиваним параметрима (општим подацима пацијенткиња и другим дијагностичким методама). Насупрот томе, налаз магнетне резонанце је корелирао позитивно само са ултразвучним налазом и типом регистрованих аномалија.

Налаз Double теста је био значајно повезан са свим годинама живота пацијенткиња као и подацима о претходном паритету, осим месеца у коме је раније дошло до спонтаног побачаја. Такође, корелирао је и са налазима Triple теста, УЗ налазом, генетским поремећајем и његовом врстом, типом аномалија и живорођеносћу деце. Када смо разматрали категорије налаза Double теста (низак или висок ризик) оне су биле негативно повезане са генетском базом за аномалије и временом завршетка трудноће. И резултати Triple теста су били у позитивној корелацији са годинама живота пацијенткиња, генетским поремећајем и његовом врстом, типом аномалија и медицинским прекидом трудноће.

Резултати Triple теста су негативно корелирали са недељом дијагнозе, ултразвучним налазом, временом завршетка трудноће и живорођеношћу деце.

Генетски поремећаји који су били основа регистрованих конгениталних феталних аномалија су били позитивно повезани са годинама живота пацијенткиња и претходним паритетом, налазима Double и Triple теста, прекидом трудноће из медицинских индикација као и типом регистрованих аномалија. С друге стране генетски поремећај као и његова врста су негативно корелирали са живорођеношћу деце, указујући да у нашем узорку већина деце са генетским аномалијама није била живорођена.

Табела 31. Корелације општих података пацијенткиња, времена и начина завршетка трудноће са карактеристикама праћених трудноћа

Параметри		Године живота	Претходни паритет	Жива деца до сада	Време завршетка	Медицински прекид
Године живота	rho		0,334	0,259	0,052	0,059
	p		0,000	0,000	0,145	0,101
Паритет	rho	0,334		0,744	0,122	0,036
	p	0,000		0,000	0,001	0,318
Жива деца до сада	rho	0,268	0,787		0,180	0,079
	p	0,000	0,000		0,000	0,029
Број спонтаних побачаја	rho	0,194	0,455	0,036	-0,057	0,004
	p	0,000	0,000	0,315	0,114	0,918
Месец побачаја	rho	-0,019	0,060	0,008	0,065	0,052
	p	0,822	0,479	0,927	0,443	0,541
Дијабетес у фамилији	rho	0,023	-0,017	-0,047	-0,003	0,019
	p	0,521	0,638	0,190	0,935	0,598
Дијабетес труднице	rho	0,017	0,036	-0,017	0,016	0,005
	p	0,640	0,318	0,639	0,665	0,894
Rh инкомпатибилија	rho	0,028	-0,024	-0,059	-0,016	-0,009
	p	0,435	0,501	0,104	0,652	0,796
Rh имунизација	rho	-0,041	-0,041	-0,028	0,029	-0,058
	p	0,250	0,261	0,437	0,420	0,110
Инфекције у трудноћи	rho	0,008	0,027	0,026	-0,025	-0,066
	p	0,820	0,460	0,463	0,494	0,068
Недеља дијагнозе	rho	-0,183	-0,004	0,058	0,099	0,144
	p	0,000	0,912	0,109	0,006	0,000
Аномалије	rho	0,217	0,029	0,006	0,001	-0,018
	p	0,000	0,426	0,859	0,972	0,612
Киретажа до 15нг	rho	0,092	-0,027	-0,055	-0,584	0,286
	p	0,010	0,448	0,123	0,000	0,000
Медицински прекид	rho	0,059	0,036	0,083	0,158	
	p	0,101	0,318	0,021	0,000	
Вагинални са индукцијом	rho	-0,063	-0,005	0,035	0,661	0,121
	p	0,078	0,893	0,331	0,000	0,001
SC Parva	rho	0,094	0,154	0,192	0,501	-0,126
	p	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000
Живорођена деца	rho	-0,138	-0,063	-0,100	-0,416	-0,615
	p	0,000	0,079	0,005	0,000	0,000

Табела 32. Корелације медицинске историје пацијенткиња са карактеристикама праћених трудноћа

Параметри		ДМ у фамилији	Дијабетес труднице	Rh инкомп.	Rh имун.	Инфекције у трудноћи
ДМ у фамилији	rho		0,143	0,126	-0,008	-0,031
	p		0,000	0,000	0,823	0,387
Дијабетес труднице	rho	0,143		0,046	-0,005	0,045
	p	0,000		0,199	0,888	0,213
Rh инкомпатибилија	rho	0,126	0,046		0,107	-0,009
	p	0,000	0,199		0,003	0,802
Инфекције у трудноћи	rho	-0,031	0,045	-0,009	-0,009	
	p	0,387	0,213	0,802	0,804	
Недеља дијагнозе	rho	-0,048	0,025	-0,004	0,029	0,043
	p	0,184	0,488	0,901	0,424	0,237
Double тест налаз	rho	0,004	-0,012	-0,015	-0,020	-0,048
	p	0,922	0,736	0,681	0,578	0,181
Double тест ризик	rho	-0,040	0,029	-0,014	.	0,028
	p	0,594	0,699	0,858	.	0,710
Triple/Quadruple тест налаз	rho	-0,044	0,040	0,002	-0,029	0,015
	p	0,218	0,267	0,956	0,420	0,681
УЗ налаз	rho	-0,044	-0,012	0,030	-0,051	0,054
	p	0,218	0,747	0,399	0,154	0,137
МР налаз	rho	-0,121	-0,085	0,014	.	-0,189
	p	0,306	0,476	0,905	.	0,110
Генетски поремећај	rho	-0,004	-0,039	0,023	-0,021	-0,069
	p	0,913	0,285	0,524	0,562	0,055
Врста генетског поремећаја	rho	0,002	-0,043	0,023	-0,021	-0,067
	p	0,958	0,233	0,525	0,566	0,064
Аномалије	rho	-0,056	-0,042	0,050	0,044	0,031
	p	0,119	0,242	0,166	0,225	0,392
Киретажа до 15нг	rho	0,046	-0,004	0,015	-0,030	-0,039
	p	0,202	0,917	0,669	0,402	0,275
Медицински прекид	rho	0,019	0,005	-0,010	-0,057	-0,066
	p	0,598	0,894	0,791	0,111	0,068
Вагинални са индукцијом	rho	-0,023	-0,060	-0,041	0,042	0,015
	p	0,528	0,095	0,253	0,238	0,671
SC parva	rho	0,001	0,098	0,029	-0,011	-0,031
	p	0,983	0,006	0,415	0,770	0,384
Време завршетка	rho	-0,003	0,016	-0,016	0,029	-0,025
	p	0,935	0,665	0,657	0,419	0,494
Живорођена деца	rho	-0,014	0,002	-0,001	-0,014	0,051
	p	0,693	0,963	0,974	0,700	0,154

Табела 33. Корелације налаза генетског скрининга са карактеристикама праћених трудноћа

Параметри		Double тест налаз	Double тест ризик	T/Q тест налаз	Генетски поремећај	Врста генетског поремећаја
Године живота	rho	0,296	-0,100	0,188	0,404	0,382
	p	0,000	0,188	0,000	0,000	0,000
Паритет	rho	0,121	0,020	0,058	0,132	0,130
	p	0,001	0,796	0,105	0,000	0,000
Жива деца до сада	rho	0,096	0,028	0,053	0,090	0,088
	p	0,008	0,712	0,143	0,012	0,015
Број спонтаних побачаја	rho	0,083	-0,007	0,009	0,085	0,080
	p	0,021	0,929	0,809	0,018	0,026
Месец побачаја	rho	-0,023	0,021	0,041	-0,030	-0,057
	p	0,786	0,899	0,623	0,721	0,498
Недеља дијагнозе	rho	-0,241	0,033	-0,107	-0,193	-0,189
	p	0,000	0,663	0,003	0,000	0,000
Double тест налаз	rho		0,989	0,503	0,615	0,605
	p		0,001	0,000	0,000	0,000
Double тест ризик	rho	0,989		-0,020	-0,246	0,014
	p	0,001		0,791	0,001	0,851
Triple/Quadruple тест налаз	rho	0,503	-0,020		0,354	0,346
	p	0,000	0,791		0,000	0,000
УЗ налаз	rho	-0,208	0,147	-0,190	-0,236	-0,227
	p	0,000	0,051	0,000	0,000	0,000
MP налаз	rho	-0,085	0,692	-0,121	0,121	0,118
	p	0,476	0,963	0,308	0,307	0,318
Генетски поремећај	rho	0,615	-0,246	0,354		0,989
	p	0,000	0,001	0,000		0,001
Врста генетског поремећаја	rho	0,605	0,014	0,346	0,989	
	p	0,000	0,851	0,000	0,001	
Аномалије	rho	0,324	-0,119	0,145	0,496	0,487
	p	0,000	0,115	0,000	0,000	0,000
Киретажа до 15нг	rho	0,159	0,181	0,182	0,126	0,132
	p	0,000	0,016	0,000	0,000	0,000
Медицински прекид	rho	0,119	-0,084	0,118	0,152	0,151
	p	0,001	0,270	0,001	0,000	0,000
Индукција	rho	-0,083	-0,179	-0,175	-0,057	-0,065
	p	0,022	0,018	0,000	0,116	0,071
SC parva	rho	0,029	-0,045	0,039	0,040	0,046
	p	0,423	0,551	0,284	0,268	0,205
Време завршетка	rho	0,004	-0,187	-0,075	0,031	0,030
	p	0,908	0,013	0,037	0,390	0,410
Живорођена деца	rho	-0,160	0,056	-0,082	-0,162	-0,163
	p	0,000	0,460	0,022	0,000	0,000

Време дијагнозе је корелирало позитивно са ултразвучним налазом, временом завршетка трудноће, медицинским прекидом трудноће као и живорођеношћу плодова, а негативно са бројем претходних спонтаних побачаја, налазима Double и Triple тестова, генетском основом аномалија као и типом аномалија. Према томе види се да је у нашој студији била урађена генетска дијагностика на време у раној трудноћи. С друге стране, што је касније била постављена дијагноза аномалија то је завршетак трудноће био у каснијим гестацијским недељама и деца су чешће рађана жива. Овакав исход може бити услед тога што су аномалије мање и лакшег типа, па су зато касније уочаване, а деца рађана жива јер постоји адекватан третман или услед неадекватне или непотпуне ултразвучне дијагностике.

Са типом регистрованих аномалија корелирали су позитивно године живота пацијенткиња, резултати Double и Triple тестова, генетски поремећаји као и киретажа у првом триместру као метод за прекид трудноће, док су недеља гестације у време дијагнозе и вагинални порођај били негативно повезани. Комбиноване мултипле аномалије су чешће регистроване код старијих жена. Ове малформације су биле углавном на генетској основи и регистроване рано методама скрининга. Сходно томе, трудноће са фетусима који су имали комбиноване мултипле аномалије у нашем узорку најчешће су прекинуте у првом триместру трудноће.

Живорођеност деце са конгениталним аномалијама позитивно је корелирала са чињеницом да су сва претходна деца испитиване пацијенткиње такође била живорођена, недељом гестације у време дијагнозе малформације и налазима УЗ и МР, док је била негативно повезана са старосном доби пацијента, налазима Double и Triple тестова, генетским поремећајима као и временом и начином завршетка трудноће. Према томе види се да здраве претходне трудноће као и редовне контроле трудноће које омогућавају рану дијагнозу гестацијских компликација су најбољи начин да се обезбеди да чак и деца са конгениталним аномалијама могу бити живорођена ако су њихове малформације коректабилне. Насупрот томе, генетске аномалије су главни узрок спонтаних побачаја као и основна индикација за медицински прекид трудноће.

Табела 34. Корелације примењене дијагностике, карактеристика и исхода трудноћа

Параметри		Гестацијска недеља у време дијагнозе	УЗ налаз	МР налаз	Аномалије	Живорођена деца
Године живота	rho	-0,183	-0,165	0,076	0,217	-0,138
	p	0,000	0,000	0,522	0,000	0,000
Паритет	rho	-0,004	-0,118	0,011	0,029	-0,063
	p	0,912	0,001	0,925	0,426	0,079
Жива деца до сада	rho	0,053	-0,094	-0,096	-0,001	-0,107
	p	0,142	0,009	0,421	0,979	0,003
Број спонтаних побачаја	rho	-0,101	-0,065	-0,038	0,061	-0,014
	p	0,005	0,072	0,749	0,091	0,704
Месец побачаја	rho	-0,042	0,033	0,262	-0,072	-0,009
	p	0,621	0,694	0,309	0,392	0,914
Недеља дијагнозе	rho		0,088	-0,210	-0,198	0,169
	p		0,014	0,075	0,000	0,000
Double тест налаз	rho	-0,241	-0,208	-0,085	0,324	-0,160
	p	0,000	0,000	0,476	0,000	0,000
Double тест ризик	rho	0,033	0,147	0,692	-0,119	0,056
	p	0,663	0,051	0,963	0,115	0,460
Triple/Quadruple тест налаз	rho	-0,107	-0,190	-0,121	0,145	-0,082
	p	0,003	0,000	0,308	0,000	0,022
УЗ налаз	rho	0,088		0,750	0,128	0,071
	p	0,014		0,000	0,000	0,050
МР налаз	rho	-0,210	0,750		0,712	-0,111
	p	0,075	0,000		0,000	0,348
Генетски поремећај	rho	-0,193	-0,236	0,121	0,496	-0,162
	p	0,000	0,000	0,307	0,000	0,000
Врста генетског поремећаја	rho	-0,189	-0,227	0,118	0,487	-0,163
	p	0,000	0,000	0,318	0,000	0,000
Аномалије	rho	-0,198	0,128	0,712		-0,075
	p	0,000	0,000	0,000		0,037
Киретажа до 15нг	rho	-0,290	-0,132	0,050	0,112	-0,323
	p	0,000	0,000	0,675	0,002	0,000
Медицински прекид	rho	0,144	-0,152	0,035	-0,018	-0,615
	p	0,000	0,000	0,770	0,612	0,000
Вагинални са индукцијом	rho	0,097	0,118	0,067	-0,075	-0,219
	p	0,007	0,001	0,574	0,036	0,000
SC parva	rho	0,128	-0,004	-0,121	0,033	-0,013
	p	0,000	0,918	0,306	0,363	0,724
Време завршетка	rho	0,099	0,073	0,016	0,001	-0,416
	p	0,006	0,042	0,896	0,972	0,000
Живорођена деца	rho	0,169	0,071	-0,111	-0,075	
	p	0,000	0,050	0,348	0,037	

На табели 35 су приказане значајности разлика испитиваних параметара у односу на врсте дијагностикованих аномалија и живорођеност испитиване деце са аномалијама. На табелама од 36 до 39 може се видети расподела (учесталост) испитиваних параметара у односу на (категорије) живорођеност деце и тип регистрованих аномалија.

Табела 35. Значајност разлика испитиваних параметара у односу на врсте дијагностикованих аномалија и живорођеност испитиване деце са аномалијама

Параметри	Тип аномалије		Живорођеност деце	
	KW χ^2	p	KW χ^2	p
Године живота пацијенткиња	81,874	0,000	14,741	0,000
Паритет пацијенткиња	11,704	0,165	3,095	0,079
Жива деца до сада	11,417	0,179	8,815	0,003
Број спонтаних побачаја	6,484	0,593	0,144	0,704
Месец гестације у време побачаја	7,623	0,471	0,012	0,914
Дијабетес мелитус у фамилији	4,828	0,776	0,157	0,692
Дијабетес труднице	6,169	0,628	0,002	0,963
Rh инкомпатибилитет	8,532	0,383	0,001	0,974
Rh имунизација	2,177	0,975	0,149	0,700
Инфекције у трудноћи	8,072	0,426	2,038	0,153
Недеља гестације у време дијагнозе	130,593	0,000	22,116	0,000
Double тест налаз	141,037	0,000	19,830	0,000
Double тест ризик	17,238	0,028	0,549	0,459
Triple/Quadruple тест налаз	46,181	0,000	5,251	0,022
УЗ налаз	153,592	0,000	3,844	0,045
МР налаз	51,861	0,000	0,893	0,345
Генетски поремећај	310,634	0,000	20,202	0,000
Врста генетског поремећаја	294,200	0,000	20,598	0,000
Аномалије	/	/	4,330	0,037
Киретажа до I или II триместар	43,685	0,000	80,527	0,000
Инстилација	44,947	0,000	217,391	0,000
Фетицид	72,632	0,000	58,814	0,000
Медицински прекид	63,629	0,000	292,038	0,000
PgM ₁₅ и Folley катетер	49,787	0,000	2,703	0,100
PgE ₁	28,668	0,000	7,673	0,006
Вагинални са индукцијом	34,510	0,000	36,978	0,000
SC parva	3,527	0,897	0,125	0,723
Време завршетка трудноће	36,180	0,000	133,418	0,000
Живорођеност деце	91,278	0,000	/	/

Постојале су значајне разлике у годинама живота пацијенткиња у односу на тип аномалија и живорођеност деце. Код старијих жена чешће су регистроване мултипле аномалије и

смрт плода. Ако су сва деца из претходних трудноћа била жива и здрава већа је вероватноћа да ће и сада чак и ако постоје конгениталне малформације деца бити живорођена. Ако су малформације регистроване у каснијим гестационим недељама већи број деце је био живорођен. Постојале су такође и значајне разлике у начину прекида трудноће у односу на тип аномалија и живорођеност деце. У неколико случајева претерминског завршетка трудноће деца су била живорођена. У нашој студији је било неколико деце са Down синдромом који су живорођени, али ниједно дете са ретким генетским поремећајима није рођено живо. У већини трудноћа које нису прекинуте из медицинских индикација, већ су доведене до термина, деца су била живорођена.

Табела 36. Општи параметри пацијенткиња у односу на живорођеност праћене деце

Параметри		Живорођена деца		χ^2	п
		не	да		
Паритет	0	251	48	8,607	0,282
	1	254	29		
	2	94	17		
	3	33	3		
	4 и више	41	3		
Жива деца до сада	не	337	33	12,663	0,049
	да	336	67		
Број спонтаних побачаја	0	546	83	1,095	0,895
	1	101	12		
	2	20	4		
	3 и 4	6	1		
Дијабетес мелитус у фамилији	нема	640	96	2,472	0,480
	мајка	22	3		
	отац	9	0		
	остали	2	1		
Дијабетес труднице	не	660	98	0,002	0,963
	да	13	2		
Rh инкомпатибилитет	не	605	90	0,001	0,974
	да	68	10		
Rh имунизација	не	672	100	0,149	0,701
	да	1	0		
Инфекције у трудноћи	не	637	91	3,332	0,649
	Токсоплазма	4	2		
	Rubella и/или Varicella	4	1		
	Други вируси	13	3		
	Цревне бактерије	11	2		
	Остало ређе	4	1		

Табела 37. Расподела дијагностичких налаза и исхода трудноће у односу на живорођеност
праћене деце

Параметри		Живорођена деца		χ^2	p
		не	да		
Double тест налаз	уредан	496	94	19,865	0,001
	лош	177	6		
T/Q тест налаз	уредан	397	71	5,257	0,022
	лош	276	29		
Генетски поремећај	не	485	93	20,228	0,001
	да	188	7		
Врста генетског поремећаја	Sy Down	102	5	20,768	0,001
	друге тризوميје и монозوميје	49	2		
	остало	37	0		
УЗ налаз аномалија или њихових индикатора	без аномалија	134	14	68,303	0,001
	централног нервног система	199	27		
	вратне и грудног коша	40	1		
	срчане и васкуларне	80	5		
	гастроинтестиналне	24	23		
	мускулоскелетне	35	3		
	урогениталне	46	11		
	остале ретке	9	1		
	комбиноване	63	7		
	интраутерусни застој у расту	23	3		
	поремећај плодове воде	20	5		
МР налаз аномалија	централног нервног система	44	14	3,150	0,791
	врата и грудног коша	1	0		
	срчане и васкуларне	2	0		
	мускулоскелетне	2	1		
	урогениталне	2	1		
	остале ретке	1	0		
	комбиноване	5	0		
Време завршетка трудноће	термински	1	79	591,611	0,001
	киретажа до 15нг	318	0		
	индукција пре термина	299	13		
	SC parva	55	8		
Аномалије	централног нервног система	168	29	97,456	0,001
	врата и грудног коша	41	1		
	срца и васкуларног система	64	4		
	гастроинтестиналне	24	26		
	мускулоскелетне	35	3		
	урогениталне	38	8		
	хромозомске без анатомије	38	2		
	остале ретке	38	10		
	комбиноване	227	17		

Rh инкомпатибилија је најчешће постојала код деце код којих су регистроване аномалије ЦНС-а, ретке или комбиноване аномалије. Постојале су значајне разлике у врстама генетског поремећаја који је био база за одређене типове регистрованих конгениталних малформација. Све трудноће у којима су деца имала хромозомске аберације су завршене пре термина. У термину су најчешће рођена деца са малформацијама гастроинтестиналног тракта, иако је у нашем узорку један број деце са свим врстама регистрованих аномалија био рођен у термину.

Табела 38. Расподела општих параметара пацијенткиња у односу на врсте аномалија

Параметри		Аномалије									χ^2	п
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Паритет	0	72	16	27	27	19	15	13	21	89	54,787	0,761
	1	80	13	24	14	16	21	15	11	89		
	2	26	10	9	8	1	7	6	12	32		
	3	10	0	3	1	0	1	2	2	17		
	≥4	9	3	5	0	2	2	4	2	17		
Жива деца до сада	не	98	21	33	35	25	19	21	27	125	49,437	0,651
	да	99	21	3	15	13	27	19	21	119		
Број спонтаних побачаја	0	165	34	57	42	31	41	30	40	189	41,753	0,235
	1	28	6	5	5	7	5	8	9	40		
	2	3	0	4	3	0	0	2	0	12		
	3 и 4	1	2	2	0	0	0	0	0	2		
Дијабетес мелитус у фамилији	нема	184	40	65	48	36	42	39	46	236	15,359	0,964
	мајка	7	2	2	2	1	3	1	2	5		
	отац	5	0	1	0	1	0	0	0	2		
	остали	1	0	0	0	0	1	0	0	1		
Дијабетес труднице	не	191	42	66	48	38	45	40	48	240	6,205	0,719
	да	6	0	2	2	0	1	0	0	4		
Rh инкомп.	не	181	39	62	46	34	40	37	38	218	17,378	0,043
	да	16	3	6	4	4	6	3	10	26		
Rh имунизација	не	197	42	68	50	38	46	40	48	243	2,184	0,988
	да	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
Инфекције у трудноћи	не	183	41	66	49	37	43	39	46	224	25,001	0,993
	Тохор.	3	0	0	0	0	0	0	0	3		
	R. и V.	3	0	0	0	0	0	1	0	1		
	др. вир.	3	1	0	0	1	1	0	1	9		
	цр. бакт.	4	0	1	1	0	1	0	1	5		
	остало	1	0	1	0	0	1	0	0	2		

Легенда: Аномалије 1 - централног нервног система; 2 - врата и грудног коша; 3 - срца и васкуларног система; 4 – гастрионтестиналне; 5 – мускулоскелетне; 6 – урогениталне; 7 - хромозомске без анатомије; 8 - остале ретке; 9 - комбиноване

Табела 39. Расподела налаза дијагностичких метода у односу на врсте аномалија

Параметри		Аномалије									χ^2	п
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Double тест налаз	уредан	185	28	63	44	32	44	14	37	143	141,656	0,001
	лош	12	14	5	6	6	2	26	11	101		
T/Q тест налаз	уредан	132	27	51	25	25	41	17	29	121	46,914	0,001
	лош	65	15	17	25	13	5	23	19	123		
Генетски поремећај	не	196	40	63	47	32	45	1	36	118	311,614	0,001
	да	1	2	5	3	6	1	39	12	126		
Врста генетског поремећаја	Sy Down	0	1	3	1	2	1	25	6	68	328,705	0,001
	др. триз и моноз	0	1	0	0	0	0	9	3	38		
	остало	1	0	2	2	4	0	5	3	20		
УЗ налаз аномалија или њихових индикатора	без аномалија	11	7	0	3	3	1	22	6	95	304,363	0,001
	ЦНС	176	0	1	0	1	0	0	20	28		
	вратне и гр. коша	2	30	0	0	0	0	0	0	9		
	КВС	1	0	59	2	0	0	2	1	20		
	гастроинтестиналне	0	0	0	42	0	0	0	0	5		
	мускулоскелетне	0	0	1	0	31	0	0	1	5		
	урогениталне	0	1	0	1	1	42	0	1	11		
	остале ретке	0	1	2	0	0	0	0	6	1		
	комбиноване	4	2	3	0	1	0	0	2	58		
	IUGR	1	0	1	0	0	2	7	6	8		
	плодова вода	2	1	1	2	1	1	9	5	4		
МР налаз аномалија	ЦНС	50	0	0	0	0	0	0	5	3	319,527	0,001
	вратне и гр. кош	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	КВС	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
	мускулоскелетне	0	0	0	0	2	0	0	0	1		
	урогениталне	0	0	0	0	0	3	0	0	0		
	остале ретке	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	комбиноване	0	0	0	0	0	0	0	0	5		
Време завршетка трудноће	термински	25	1	4	23	3	4	0	8	12	136,230	0,001
	киретажа пре 15нг	67	25	32	12	18	8	13	16	127		
	индукц. пре терм.	91	15	25	12	14	30	23	20	82		
	SC parva	14	1	7	3	3	4	4	4	23		

Легенда: Аномалије 1 - централног нервног система; 2 - врата и грудног коша; 3 - срца и васкуларног система; 4 – гастрионтестиналне; 5 – мускулоскелетне; 6 – урогениталне; 7 - хромозомске без анатомије; 8 - остале ретке; 9 - комбиноване

На крају регресионом анализом добијен је значајан модел за предикцију појаве различитих типова конгениталних аномалија на основу општих карактеристика пацијенткиња и њихове медицинске историје ($R=0,412$; adjusted $R^2=0,613$; $F=2,999$; $p=0,003$). На основу модела види се да је најзначајнији предиктор мултиплих аномалија код фетуса старије животно доба мајке ($p=0,001$), док је предиктор аномалија ЦНС-а дијабетес мелитус труднице (DM) ($p=0,048$). Такође, добијен је и значајан модел за предикцију појаве различитих типова конгениталних аномалија на основу класичних метода (УЗ, МР, генетика) пренаталне дијагностике ($R=0,696$; adjusted $R^2=0,437$; $F=10,320$; $p=0,001$). Најпоузданији предиктор типа аномалија фетуса био је налаз МР ($p=0,001$).

Врста конгениталних аномалија = $0,779 + 0.183 \times \text{године мајке} - 2.303 \times \text{DM}$

Врста конгениталних аномалија = $3,147 + 0,725 \times \text{МР}$

Такође, начињен је и модел за предикцију генетских поремећаја плода на основу општих карактеристика пацијенткиња и њихове медицинске историје ($B=0.704$; Wald=15.572; Nagelkerke $R^2=0.617$; $\chi^2=24.082$; $p=0.004$; explained variance= 68.3%). Као једини значајан предиктор издвојиле су се године живота мајке ($p=0,001$). С друге стране модел за предикцију генетских поремећаја плода на основу класичних метода (УЗ, МР) пренаталне дијагностике и врсте уочених аномалија није био значајан ($\chi^2=8,494$; $p=0,204$).

Генетски поремећај као основа аномалија = $- 5.073 + 0.143 \times \text{године живота мајке}$

У нашој студији нисмо успели да конструишемо модел за предикцију живорођености деце са конгениталним аномалијама на основу општих карактеристика пацијенткиња и њихове медицинске историје ($\chi^2=6,440$; $p=0,598$) као ни на основу класичних метода (УЗ, МР, генетика) пренаталне дијагностике ($\chi^2=1,283$; $p=0,937$). С друге стране конструисан је модел предикције живорођености деце у односу на врсте уочених малформација и врсту генетског поремећаја ($B=1,907$; Wald=316,478; Nagelkerke $R^2=0.663$; $\chi^2=26,743$; $p=0,001$; explained variance=87,1%). Из овог модела види се да се једино деца са Sy Down и поред свих присутних аномалија врло често рађају жива. Овај резултат нам још медном указује

на значај ране дијагностике Down синдрома ($p=0,001$) да би се донела одлука о даљем приступу у складу са медицинским индикацијама и жељама родитеља.

Живорођеност деце са урођеним аномалијама= - 1,693 – 1,144 x врста генетског поремећаја

5. ДИСКУСИЈА

Према резултатима рада, као и упоређивањем добијених података са одговарајућом литературом, нађено је следеће:

- Пацијенткиње код којих су дијагностиковане феталне аномалије су најчешће биле примипаре (38,7%) и секундипаре (36,6%), што је одговарало расподели у општој популацији. С друге стране, 18,6% ових пацијенткиња су имале претходне спонтане побачаје, до којих је најчешће долазило у другом месецу трудноће, док су пет пацијенткиња пре актуелне трудноће имале превремене порођаје од петог до седмог месеца трудноће.
- У нашој студији дијабетес (у актуелној трудноћи или у фамилији), Rh инкомпатибилитет или Rh алоимунизација као ни инфекције у трудноћи нису били значајно повезани са исходом трудноће са фетусом који има конгениталне аномалије (временом завршетка, типом аномалија ни живорођеношћу деце).
- Већина пацијенткиња није имала дијабетес мелитус у трудноћи нити је наводила да било ко у породици болује од дијабетес мелитуса. У трудноћи је RhD позитиван плод имало 10,1% испитиваних RhD негативних жена, док је Rh алоимунизација регистрована само у једном случају. Дијабетес је имало 15 трудница (1,9 %), док је било 758 (98.1 %) трудница без дијабетеса. Ово је статистички мала популација трудница са дијабетесом и дијагностикованом аномалијом плода да бисмо могли да добијемо поуздане закључке. У раду који анализира спектар конгениталних аномалија у трудноћама са прегестацијским дијабетесом се наводи да је увидом у EUROCAT базу података код 669 трудница са дијабетесом (0,7%) нађена нека фетална малформација, као и код 92976 трудница без дијабетеса (период 1990-2005.). Међу детектованим аномалијама највише је било малформација ЦНС-а и срчаних мана (¹²⁴). Друга студија је анализирала тератогеност преегзистирајућег дијабетеса и дијабетеса у трудноћи и на основу резултата предложила смернице које је прихватило Канадско удружење гинеколога и акушера и закључила да дијабетес повећава ризик од настанка конгениталних малформација фетуса,

посебно кардиоваскуларних аномалија, лезија централног нервног система и мускулоскелетних дисплазија. Ова студија такође напомиње да су труднице са гестацијским дијабетесом код којих је нађена аномалија плода вероватно имале непрепознати прегестацијски дијабетес мелитус тип 2 (¹²⁵). Упоређивањем са подацима нашег истраживања, види се да су и студије на статистички репрезентативном узорку дошле до сличних резултата. Студије показују и да нека друга обољења мајке могу да имају утицај на појаву конгениталних малформација. Показало се да нелечена хронична хипертензија мајке и суперпонирана прееклампсија повећавају ризик од настанка атрезије езофагуса и срчаних мана (атријални и вентрикуларни септални дефект) плода, као и да је сам медикаментозни третман хипертензије у трудноћи повезан са већим бројем урођених срчаних дефеката (¹²⁶).

- У испитиваној трудноћи инфекције нису биле честе (5,8%), а најчешће су регистроване вирусне инфекције као и инфекције цревним бактеријама. У том смислу није откривена повезаност одређене инфекције са конгениталним аномалијама. У литератури се наводи да постоји ризик да цитомегаловирусна примоињекција мајке у трудноћи може у одређеном броју случајева да вертикалном трансмисијом инфицира плод и узрокује одређене малформације, најчешће централног нервног система (¹²⁷).
- Пратећи протоколе дијагностике, где је постојала сумња на интраутерусну инфекцију као узрок аномалије ЦНС-а или као разлог поремећаја у количини плодове воде, рађена је TORCH анализа, што је у складу са препорукама из литературе (¹²⁸).
- Налази Double и Triple теста су међусобно позитивно корелирали, и били су значајно повезани са ултразвучним налазом, генетским поремећајем и његовом врстом, типом аномалија, медицинским прекидом трудноће и у негативној корелацији са живорођеношћу деце. Најновији и свеобухватан преглед доступне медицинске литературе, како су урадили Alldred и коаутори 2017. године је показао да су Double и Triple тестови који рачунају и старост мајке, заједно са

ултразвучним детаљним прегледом фетуса у првом триметру значајно успешнији у дијагностици Дауновог синдрома, осталих анеуплоидија и других аномалија фетуса од оних без ултразвучног налаза, или када се ултразвучни налаз првог триместра користи са биохемијским скринингом у другом триместру, без биохемијског скрининга првог триместра (¹²⁹). Ови подаци потврђују наше резултате.

- Анализом налаза пренаталног скрининга за генетске аномалије Double тест је био уредан тј. ниског ризика у 76,3%, а Triple тест у 58,3% од урађених случајева (све трудноће које нису прекинуте у првом триместру). Према томе види се да се Triple тест у нашој студији показао поузданији за детекцију конгениталних малформација фетуса. Генетска основа за регистроване аномалије је додатним методама инвазивне пренаталне дијагностике потврђена код 25,2% пацијенткиња. Најчешћа врста генетског поремећаја био је Down синдром (13,8%), док су синдроми Turner и Patau регистровани код осморо фетуса, Edwards у 15 случајева, Klinefelter у 7, XXX у три случаја, тризوميје 8, 18 и 20 код по једног фетуса, мозаик у шест случајева, док је један фетус имао мултипле генетске абнормалности. Узроци конгениталних малформација су и даље предмет многобројних истраживања и међународних иницијатива. Рад групе аутора на челу са доктором Toufaily МН из 2018. године показује да узрок већине аномалија и даље није познат, док су неки етиолошки фактори откривени (хромозомски, генетски, фактори околине, монозиготни близанци, васкуларне лезије, ...). Познат узрок неке малформације за сада може да се открије код само око четвртине случајева (¹³⁰). Ова и многа друга истраживања на сличну тему су резултат рада тима лекара на челу са професором Медицинског факултета на Харварду, доктора Холмса (Lewis Ball Holmes) који је један од оснивача и главних идејних твораца активног Програма праћења малформација (The Active Malformations Surveillance Program) са центром у Бостону, САД (¹³¹). Овакав систем праћења афицираних фетуса и неонатуса омогућава боље генетско саветовање, откривање „нових“ фенотипова, и служи као систем за проверу нових технологија које се примењују у откривању узрока урођених аномалија. Наша студија је резултат истог концепта и идеја које примењујемо у праћењу свих дијагностикованих малформација фетуса који су потврђени на Клиници за

гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду и проспективно прати све случајеве од 2006. године, а ретроспективно и оне из претходних година. У том смислу је и овај рад потврда актуелног приступа и усавршавања у дијагностици, праћењу, анализи и одлуци о даљем третману трудноћа и фетуса са потврђеном аномалијом, као и у планирању будућих трудноћа.

- У нашем раду смо имали 7 случајева атрезije езофагуса и све су прекинуте због удружених аномалија. У истраживањима која су пратила фетусе са езофагеалном атрезijом се показало да је она у око половине случајева удружена са другим аномалијама. Учесталост езофагеалне атрезije је у порасту, инциденца се разликује међу европским регијама. У случајевима изоловане аномалије код неонатуса рођених у термину је велики степен преживљавања ⁽¹³²⁾. Дијафрагмалну хернију фетуса смо дијагностиковали укупно у 6 трудноћа, од којих је у 2 случаја налаз био изолован, а у четири случаја су постојале и удружене аномалије. Ове трудноће су завршене интраутерусном смрћу плода или терминацијом гравидитета. Смртност је веома висока код присуства ове малформације нарочито када је присутна удружена лезија, што потврђују други радови. Многе удружене аномалије се тек после аутопсије открију, од којих су многе фаталне ⁽¹³³⁾. Благовремена дијагностика афицираних фетуса омогућава да се трудноћа заврши порођајем у терцијерној установи, што за сада није дало очекивано побољшање у укупном исходу ⁽¹³⁴⁾. Последњих десетак година постоје покушаји терапије труднице кортикостероидима или пренаталне интервенције (интраутерусна фетална трахеална опструкција) у циљу омогућавања развоја и сазревања феталних плућа. За сада нема довољно података да би се било који од ова два приступа увео у рутинску праксу ⁽¹³⁵⁾. У неким терцијерним центрима у Канади студије су показале да је терминација трудноће вршена у 74% случајева где је уз дијафрагмалну хернију потврђено постојање патолошког кариотипа или удружене аномалије, док је прекид урађен код мање од 40 % плодова са изолованом дијафрагмалном хернијом, те је укупно преживљавање било 61% ⁽¹³⁶⁾.

- У случају да су налази генетског скрининга били лоши трудноћа је раније завршавана, а у том случају деца већином нису била живорођена. У спроведеном истраживању генетске аномалије су главни узрок спонтаних побачаја као и основна индикација за медицински прекид трудноће.
- У литератури се наводи да су Double, Triple и Quadriple (Q) тестови поуздани биохемијски тестови за детекцију анеуплоидија, нарочито Дауновог синдрома (¹³⁷). Већина се слаже да није показана статистичка супериорност Q теста у процени ризика анеуплоидија (додавање инхибина) (¹³⁸), али и да студије које показују да нема статистички значајне разлике у поузданости биохемијског скрининга првог и другог триместра (Double и Triple тестови) нису довољно велике да би са сигурношћу то потврдиле (¹³⁹). Такође се у овим радовима препоручује да родитељи додатно евалуирају процењени ризик добијен биохемијским скрининг тестом, јер тај налаз може да буде лажно позитиван у малом проценту случајева. Када је једним од ових тестова показан повишен ризик, родитељи доносе одлуку о инвазивној дијагностици имајући у виду да ове процедуре (биопсија хорионских чупица, амниоцентеза) носе одређену стопу губитака трудноћа. У нашој студији смо на узорку од 773 пацијенткиње показали да је могуће да постоји разлика у поузданости између ова два теста када се говори о детекцији конгениталних малформација, али не само у детекцији анеуплоидија (нпр. дефекти неуралне цеви). Истраживања о узроцима настанка дефекта неуралне тубе су показала да узроци могу бити генетски, хромозомопатије, или у склопу синдрома (¹⁴⁰). Самим тим је широк опсег дијагностичке вредности алфа фетопротеина и уопште биохемијског скрининга другог триместра (јер се овај деформитет јавља и у склопу Мекел-Груберовог синдрома, Жуберовог синдрома, Вокер-Варбурговог синдрома, Варденбурговог синдрома, синдрома амнијалних трака, каудалне регресије, чак и код омфалокеле и дијафрагмалне херније).
- На ултрасонографском прегледу фетуса у другом триместру визуализовано је осам врста аномалија различитих органских система. Поред тога констатовано је постојање интраутерусног застоја у расту плода (3,4%) и поремећаја у количини плодове воде (олигоамнион или полихидрамнион – 3,2%). На ултразвучном

прегледу у 19,1% случајева нису регистроване аномалије, а најчашће су биле аномалије централног нервног система (29,1%), за њима следе малформације кардиоваскуларног система, најчешће срчане мане (11,0%). Сличан однос учесталости аномалија одређених система органа је потврђен и на МР прегледу. Генетском анализом је потврђено да је узрок малформација у 25.2 % случајева био одређени генетски поремећај, најчешће анеуплоидија, независно да ли је ехосонографски или МР дијагностиком визуализован неки анатомски патолошки супстрат.

- Показали смо да је у нашој студији била урађена генетска дијагностика на време у раној трудноћи. Све трудноће у којима су деца имала хромозомске аберације су завршене пре термина. У нашем узорку већина деце са генетским аномалијама није била живорођена. У неколико случајева претерминског завршетка трудноће деца су била живорођена. У нашој студији је било неколико деце са Down синдромом који су живорођени, али ниједно дете са ретким генетским поремећајима није рођено живо. Радови у региону указују да је идентификован исти изазов са којим се сусрећу лекари и пацијенти, те да и поред унапређења скрининга и дијагностичких метода, број деце која се рађа живорођена са Дауновим синдромом остаје константан ⁽¹⁴¹⁾. У неким деловима света, чак и у Европској Унији могу да се јаве сасвим неочекиване препреке за адекватну дијагностику, посебно верске, нарочито ако је потребна инвазивна генетска дијагностика у циљу утврђивања постојања генетске аномалије плода, а ради одлуке о прекиду трудноће. О овој проблематици постоје и недавно објављени радови ⁽¹⁴²⁾. Ова дилема свакако може да се превазиђе неинвазивним генетским скринингом: анализом слободне фракције ДНК фетуса из крви мајке (cf DNA). У последње време има већ довољно података за мета анализу резултата различитих радова. Iwarsson је са сарадницима урадио системски приказ и мета анализу 2017. године која је показала да је овај метод поуздан у детекцији тризомија 21, 18 и 13 хромозома, с тим да у случају позитивног налаза треба урадити потврду дијагнозе применом инвазивне генетске дијагностике ⁽¹⁴³⁾. Са тим се слажу и друге студије, које су потврдиле да су обе технике анализе слободне фракције феталне ДНК из

венсеј крви мајке једнако поуздане (MPSS и TMPS), али да је пре доношења одлуке о евентуалној терминацији гравидитета потребно урадити инвазивну феталну кариотипизацију (¹⁴⁴).

- Ултразвучни налази су се у значајном проценту слагали са налазима магнетне резонанце и налаза након побачаја/порођаја. Налази магнетне резонанце су ипак били знатно тачнији у односу на ултразвук у слагању са описом аномалија након побачаја/порођаја. Ултразвук и магнетна резонанца су у нашој студији потврђене као веома поуздани методи за дијагностику конгениталних малформација фетуса с обзиром да је 74,3% аномалија адекватно препознато пре порођаја. Ултразвук и магнетна резонанца су најбоље детектовале малформације централног нервног система. Ипак, релативно висок проценат (40%) аномалија није адекватно описан ултрасонографски, што указује на потребу додатне дијагностике у случају да се посумња на конгениталне аномалије плода. У радовима се наводе подаци да се налази ултразвука и магнетне резонанце у великој мери поклапају, као и да се магнетном резонанцом добијају прецизнији, односно детаљнији налази (¹⁴⁵). Показало се да је мало студија обухватило поређење ултразвука и магнетне резонанце у процени феталних аномалија, те је зато урађена и у Лансету објављена мултицентрична кохортна проспективна студија 2017. године. У овој анализи је показано да у свим случајевима када је ултразвучно постављена сумња на феталну малформацију ЦНС-а потребно је обавезно урадити МР преглед ендокранијума фетуса у циљу поузданије и прецизније дијагностике (¹⁴⁶), што је у складу са резултатима нашег истраживања. Радови наводе да је магнетна резонанца нарочито поуздано дијагностичко средство после 24. недеље трудноће, премда је у нашој студији старост гестације у којој је постигнута потребна поузданост магнетне резонанце нешто мања (¹⁴⁷).
- Након порођаја/побачаја прегледом педијатра или на аутопсији потврђено је девет различитих група феталних малформација у односу на захваћени систем органа. Када су анализирани појединачни органски системи најчешће су биле аномалије централног нервног система (25,5%), затим малформације кардиоваскуларног система- срчане мане (8,8%), док је укупно гледано већина фетуса имала више

комбинованих аномалија (31,6%). Хромозомска лезија без анатомског поремећаја се јавила код 5,2 % пацијената, иако је хромозомопатија била узрок 25,2 % поремећаја фетуса. Комбиноване аномалије су често удружене са хромозомопатијама, нарочито са Дауновим синдромом (¹⁴⁸). Dolk и други аутори наводе да је учесталост хромозомопатија најчешћа, те да су после њих, по инциденти јављања, срчане мане, уропатологија, поремећаји гастроинтестиналног тракта и затим аномалије нервног система (¹⁴⁹), док рад аутора Wyldes и Tonks-а садржи резултате сличне резултатима нашег истраживања (¹⁵⁰). У нашој студији су аномалије ЦНС-а биле знатно чешће. Треба имати на уму да су ове анализе праћене на различитим популацијама, у различитим периодима, те да се посматрана популација састоји из више етничких група. Такође су и разлике у резултатима условљене другачијим статистичким критеријумима који су унапред задати у свакој студији (нпр. негде се броје срчане мане сваки пут када се дијагностикују, а негде се не броје посебно када су у склопу одређеног генетског синдрома или хромозомопатије). Могуће да су наведене разлике по питању инциденце срчаних мана условљене различитим степеном успешности пренаталне дијагностике у неким европским центрима у односу на нас. На податке о инциденти одређених малформација и трендове значајно утиче успешност пренаталне дијагностике и елективне терминације гравидитета. Последњих деценија су успешна дијагностика и правовремени третман вишеструко повећали број планираних прекида трудноћа у свим старостима гестације (¹⁵¹). Програм професора Холмса у Бостону је значајно томе допринео, тако да се последњих година у развијеном свету значајно смањује стопа рођења неонатуса са тешким или леталним аномалијама (¹⁵²).

- Постојале су значајне разлике у годинама живота пацијенткиња у односу на тип аномалија и живорођеност деце. Комбиноване мултипле аномалије су чешће регистроване код старијих жена. Ове малформације су биле углавном на генетској основи и регистроване рано методама скрининга. Трудноће са фетусима који су имали комбиноване мултипле аномалије у нашем узорку најчешће су прекинуте у првом триместру трудноће. Код старијих жена чешће је регистрована и смрт плода. Најновија истраживања делом потврђују ове наше резултате. У великој

националној кохорној студији са 369516 једноплодних трудноћа у Данској чији су резултати објављени 2108. године је потврђено да године мајке носе повишен ризик од хромозомских малформација, побачаја и превременог порођаја. Ова студија са друге стране није доказала да су чешће смрти плодова и остале урођене аномалије повезане са старошћу мајке ⁽¹⁵³⁾.

- Прекид трудноће из медицинских индикација је урађен код 71,8% пацијенткиња. Само 10,3% трудноћа је завршено у термину. Што је касније била постављена дијагноза аномалија то је завршетак трудноће био у каснијим гестационим недељама и деца су чешће рађана жива. Ако су малформације регистроване у каснијим гестационим недељама већи број деце је био живорођен. Овакав исход може бити услед тога што су аномалије мање и лакшег типа, па су зато касније уочаване, а деца рађана жива јер постоји адекватан третман или услед неадекватне ултразвучне дијагностике. У литератури се помињу случајеви када су рођена деца са тешким конгениталним аномалијама дијагностикованим током интраутерусног развоја (Едвардсов и Патау синдром фетуса), где је трудноћа настављена до порођаја. У тим случајевима су планиране мере покушаја оперативног лечења неонатуса, као и третман на одељењима интензивне неге, што није успело да промени ток и исход ових тешких стања ⁽¹⁵⁴⁾. Уопште је покушај лечења новорођене деце са било којом од аномалија која се сматра леталном било неуспешно. У тим случајевима не препоручује се агресиван третман јер не продужава живот, нити побољшава квалитет живота ⁽¹⁵⁵⁾.
- Сличан број трудноћа (око 40%) је завршен у првом триместру као и у периоду од 13 до 36 недеље гестације. Учесталост различитих примењених техника за прекид трудноће приказани су на табели 28 (страница 142). Мали царкси рез (SC parva) морао је бити урађен код 8,2% пацијенткиња у складу са опстетричким индикацијама. Анализа коју је урадио Case и коаутори је показала да се код дефеката који нису спојиви са постнаталним животом избегава оперативно завршавање трудноће, док се код оних које су потенцијално коректибилне после рођења чешће завршавају царским резом што је у складу са нашим налазима ⁽¹⁵⁶⁾. У неким радовима се наводе другачије инциденце везане за старост гестације у којој је дошло до прекида

из медицинских индикација уз објашњење да је то последица неадекватно означених индикација код прекида до 24. недеље ⁽¹⁵⁷⁾. У периоду од 2012-2016. године на Клиници за гинекологију и акушерство КЦС било је укупно 655 прекида одмаклих трудноћа, од тога 496 пре 24., а 159 после 24. недеље (24 % свих прекида одмаклих трудноћа) ⁽¹⁵⁸⁾. Према извештају EUROCAT-а после 24. недеље је због феталних аномалија прекинуто 6.6% трудноћа (у односу на укупан број гестација прекинутих због дијагностиковане феталне малформације) ⁽¹⁵⁹⁾. Ова мања инциденца прекида трудноћа због феталних аномалија после 24. недеље је резултат ранијег постављања дијагнозе и одлуке о терминацији гравидитета и својствена је за земље Европске уније и Украјине, а на резултат утиче и чињеница да прекид трудноће после 22. недеље у неким државама није дозвољен.

- Живорођеност деце са конгениталним аномалијама позитивно је корелирала са чињеницом да су сва претходна деца испитиване пацијенткиње такође била живорођена, са недељом гестације у време дијагнозе малформације и са налазима УЗ и МР. Трудноћа је чешће завршавана у термину ако су сва претходна деца била жива и здрава. Показали смо да су здраве претходне трудноће као и редовне контроле трудноће које омогућавају рану дијагнозу гестацијских компликација најбољи начин да се обезбеди да чак и деца са конгениталним аномалијама могу бити живорођена ако су њихове малформације коректабилне. Интересантно је да су и други истраживачи приметили да претходни паритет може на неки начин да се доведе у статистичку везу са инцидентом Дауновог синдрома, премда се у закључцима нису јасно изјаснили о сазнањима до којих су дошли и скренули су пажњу да и одређене карактеристике оца могу да утичу на већу учесталост ове аномалије. Остаје чињеница да су највећи број афицираних неонатуса родиле мајке млађе од 35 година ⁽¹⁶⁰⁾.
- У праћеном узорку 12,9% (100 од 773) деце је имало коректибилне малформације и према томе успешно је живорођено. Аномалијама су били захваћени сви системи органа испитиваних живорођених фетуса.

- У већини трудноћа које нису прекинуте из медицинских индикација, већ су доведене до термина, деца су била живорођена. У термину су најчешће рођена деца са малформацијама гастроинтестиналног тракта, иако је у нашем узорку један број деце са свим врстама регистрованих аномалија био рођен у термину. Такође су у термину рођена деца са умереном вентрикуломегалијом, као и деца са коректибилним срчаним манама. Неки неонатуси су имали стопала у савијеном положају („club foot“, односно *pes equinovarus*), премда је тај налаз био чешћи код фетуса у трудноћама које су прекинуте због малформација (у оквиру различитих хромозомских, генетских и осталих аномалија присутних на више органских система плодова). И други радови показују да овај поремећај често може да укаже на неку удружену аномалију, где се такође напомиње да је антенатално уочавање наведене лезије тешко, нарочито ако је једнострана ⁽¹⁶¹⁾. Изоловани случајеви се успешно лече рехабилитацијом или хируршки, нарочито ако су промене присутне обострано.
- Ипак, већина аномалија које су сматране као мале (*minor*) и коректабилне су биле на гастроинтестиналном тракту (већином *gastrochisis* и *omphalocela*). Према томе, најбољи исходи су баш и постигнути код деце са аномалијама гастроинтестиналног тракта (26 од 50-оро деце је било живорођено – 52%). У многим центрима је праћен опоравак деце рођених са дефектом предњег трбушног зида. Сви радови и студије се слажу да је први предуслов за могућ опоравак одсуство малформација које нису порекла гастроинтестиналног тракта ⁽¹⁶²⁾. Трудноћа са удруженим аномалијама (доказаним хромозомопатијама или нехромозомским синдромима) се прекидају. Жива новорођена деца се хируршки лече. У литератури се обично прави подела на некомплицоване и компликоване гастрошизе ⁽¹⁶³⁾. Компликовану гастрошизу прати нека од компликација: атрезија црева, волвулус, некроза или перфорација. Такви случајеви имају лошију укупну прогнозу, дужи опоравак, пристуне секвеле, чешће реоперације и око четири пута већу смртност ⁽¹⁶⁴⁾. Живорођена деца са аномалијама ЦНС-а су очекивано имала благе вентрикуломегалије. Показало се у многим истраживањима да постоји позитивна корелација између успорености менталног развоја и степена проширености бочних можданих комора фетуса ⁽¹⁶⁵⁾.

Carta и коаутори су 2018. године објавили системски преглед и мета анализу података тежих облика обостране вентрикуломегалије и показали су да је стопа преживљавања велика (око 80%), али да су секвеле у смислу умереног и израженог хендикепа присутне код 60% пацијената (¹⁶⁶). У случајевима једностране вентрикуломегалије прогноза је знатно боља, нарочито када је проширеност бочне коморе до 15 mm. Врло су ретке конгениталне инфекције, хромозомопатије и успорен ментални развој после рођења (¹⁶⁷). Минор урогениталне аномалије у нашем раду су већином сматране цисте бубрега. У радовима се наводи да су унилатералне промене на бубрезима често изоловане, док су билатералне чешће удружене са другим малформацијама, што директно утиче на исход. Обостране промене се чешће завршавају терминацијом гравидитета. Код једностраних промена је најчешћа живорођеност и накнадно откривене удружене аномалије су релативно ретке, тако да је и прогноза добра (¹⁶⁸). Још боља прогноза је код ултразвучно дијагностикованих мегацисти. Најчешћи разлог увећане бешике фетуса је постериорна уретрална валвула. Већина неонатуса се успешно хируршки лечи и удаљена прогноза је добра (¹⁶⁹). Само једно дете (2,4%) са малформацијама врата и грудног коша је могло да буде адекватно третирано након рођења.

- До сада је у тексту већ речено да су у овој студији малформације кардиоваскуларног система, најчешће срчане мане, дијагностиковане код 11,0% фетуса. Поред тога у великом броју случајева хромозомопатија, нарочито Дауновог синдрома је идентификована једна или више срчаних мана. У нашем узорку је било четири случаја срчаних аномалија које су успешно оперисане након порођаја. Поред тога било је 16 случајева операбилних мултиплих аномалија (већином комбинованих кардиоваскуларних аномалија). Праћење инциденце кардиоваскуларних малформација путем активног Програма праћења малформација који је основан 1972. године у Бостону показује да су оне у сталном порасту (¹⁷⁰). Судећи према литератури и пракси, направљено је више продора у овој области у току последње деценије. Побољшана су наша знања о узроцима кардиоваскуларних конгениталних аномалија, унапређена је дијагностика и усавршено је хируршко и медикаментозно лечење. Многи радови показују да је

данас могуће утврдити узрок урођене срчане мане у око 45-50% случајева (¹⁷¹). Овакве информације о узроку срчане болести омогућавају да се унапред идентификују мане које ће се развити касније у животу и које онда могу да се раније третирају кроз програме раних интервенција, када нису наступиле иреверзибилне промене на кардиоваскуларном систему. На стварање и развој одређене срчане мане утичу и демографске карактеристике, средина, епигенетика, социјални услови, исхрана (¹⁷²). Данас знамо да одређени развојни синдроми са честом инциденцом који имају присутну срчану ману су генетски условљени, о чему рад Russella и сарадника из 2018. године детаљно расправља (¹⁷³):

дијагноза	генетски дефект	преваленца	срчана мана	удружене особине
Даунов синдром	тризомија 21	1/1000	CAVSD ASD VSD PDA TOF	Срчана мана (40-50%), низак раст, когнитивни дефицит, дисфункција имунског система, хипотонија, хипотиреоидизам
Тарнеров синдром	монозомија X	1/2000 до 1/5000 женске деце	CoA BAV dil Ao	Срчана мана (око 30%), низак раст, когнитивни дефект, лимфедем
DiGeorge синдром	22q11.2 del (најчешће)	1/4000	IAA CAT TOF	Срчана мана (60-75%), низак раст, когнитивни дефект, хипоплазија тимуса, хипопарат.
Williams-Beuren синдром	7q11.23	1/7500	supraAS supraPS	Срчана мана (75%), низак раст

(у табели се користе следеће скраћенице: ASD- атријални септални дефект, BAV- бикуспидална аортна валвула, CAT- truncus arteriosus, CAVSD- комплетан атријални септални дефект, CoA- коарктација аорте, dil Ao- дилатирана усходна аорта, IAA- прекид аортног лука, PDA- отворен ductus arteriosus, supraAS и –PS- суправалвуларна аортна и пулмонална стеноза, TOF- Фалоова тетралогичка, VSD- вентрикуларни септални дефект). Радови показују да чак и изоловане срчане мане имају утицај на ток трудноће на више начина, те се често срећу мале постелице и застој у расту плода, што директно умањује добар исход афицираних фетуса (¹⁷⁴). У

литератури се наводи и да је честа удруженост комплексних срчаних мана са успореним неуролошким развојем неонатуса. Истраживања показују да слабији неуролошки развој није удружена развојна аномалија, већ је последица недовољне оксигенације мозга после рођења (¹⁷⁵). У нашем раду смо адекватно идентификовали оне фетусе чија је срчана мана постпартално била коректибилна уз очување квалитета живота после операције. Подаци из литературе показују да је у случајевима срчане мане удружене са хетеротаксијом прогноза лоша. Главни узрок смрти те деце је била срчана мана, али је код мањег броја ове новорођенчади присуство екстракардијалне аномалије такође било фатално (¹⁷⁶). И сам вентрикуларни септални дефект може да представља велики здравствени изазов. Они случајеви код којих постоје удружене некардиолошке малформације имају лошу пргнозу, као и случајеви где је био лош биохемијски скрининг првог триместра, док су изоловани случајеви VSD са уредним резултатом биохемијског скрининга првог триместра (што је искључило хромозомске лезије) имали добру прогнозу, што је у складу са резултатима нашег истраживања (¹⁷⁷). Додуше дугорочно праћење особа са најчешћим микроделецијским синдромом (делеција 22q11.2) који се често клинички манифестује уз коректибилне срчане мане је показало да се они сусрећу са неочекиваним здравственим изазовима. Неки радови наводе да мајке које носе ову генетску лезију имају чешће превремене порођаје, са бебама које су мале за гестацијску старост, као и чешћа угинућа плодова (¹⁷⁸). Јасно је да на овакве исходе не утиче само наслеђивање ове делеције, већ и остали фактори средине.

Модел за предикцију појаве различитих типова конгениталних аномалија:

- Показано је да је најзначајнији предиктор мултиплих аномалија код фетуса старије животно доба мајке ($p=0,001$) док је предиктор аномалија централног нервног система дијабетес мелитус труднице ($p=0,048$).
- Добијен је и значајан модел за предикцију појаве различитих типова конгениталних аномалија на основу класичних метода (ултразвук, магнетна резонанца, генетика)

пренаталне дијагностике ($R=0,696$; adjusted $R^2=0,437$; $F=10,320$; $p=0,001$). Најпоузданији предиктор типа аномалија фетуса био је налаз магнетне резонанце ($p=0,001$).

- Као једини значајан предиктор генетских поремећаја издвојиле су се године живота мајке ($p=0,001$). С друге стране модел за предикцију генетских поремећаја плода на основу класичних метода (ултразвук, магнетна резонанца) пренаталне дијагностике и врсте уочених аномалија није био значајан ($\chi^2=8,494$; $p=0,204$).
- У нашој студији нисмо успели да конструишемо модел за предикцију живорођености деце са конгениталним аномалијама на основу општих карактеристика пацијенткиња и њихове медицинске историје ($\chi^2=6,440$; $p=0,598$) као ни на основу класичних метода (ултразвук, магнетна резонанца, генетика) пренаталне дијагностике ($\chi^2=1,283$; $p=0,937$).
- Конструисан је модел предикције живорођености деце у односу на врсте уочених малформација и врсту генетског поремећаја ($B=1,907$; $Wald=316,478$; Nagelkerke $R^2=0.663$; $\chi^2=26,743$; $p=0,001$; explained variance=87,1%). Из овог модела види се да се једино деца са Sy Down и поред свих присутних аномалија врло често рађају жива. Овај резултат нам још једном указује на значај ране дијагностике Down синдрома ($p=0,001$) да би се донела одлука о даљем приступу у складу са медицинским индикацијама и жељама родитеља.

6. ЗАКЉУЧЦИ

- Студија је обухватила 773 труднице са конгениталним малформацијама плода које су дијагностиковане и третиране у Клиници за гинекологију и акушерство КЦС током десетогодишњег периода.
- Након побачаја/порођаја на аутопсији или прегледом педијатра потврђено је девет различитих група феталних аномалија у односу на захваћени систем органа.
- Када су анализирани појединачни органски системи најчешће су биле малформације централног нервног система (25,5%), док је укупно гледано већина фетуса имала више комбинованих аномалија (31,6%). Генетска основа за регистроване аномалије је потврђена код 25,2% пацијенткиња, од чега је Down синдром био најзаступљенији (13,8%).
- У праћеном узорку 12,9% деце је имало коректабилне малформације (најчешће гастроинтестиналног тракта) и према томе успешно је живорођено.
- Нашом студијом је доказано постојање значајне корелације налаза биохемијског скрининга за феталне аномалије са резултатима како инвазивне генетске дијагностике фетуса тако и коначних постгестацијских генетских испитивања (педијатријских или хистопатолошких у зависности да ли је плод живорођен или је дошло до интраутерусне смрти фетуса или терминације трудноће).
- Овом студијом је доказано постојање значајне корелације између ултрасонографских налаза и хистолошких налаза плодова са аномалијама, код којих је трудноћа завршена интраутерусном смрћу плода или медицинским прекидом трудноће.

- Ултразвук и магнетна резонанца су у нашој студији потврђени као веома поуздани методи за дијагностику конгениталних малформација фетуса с обзиром да је 74,3% аномалија адекватно препознато пре порођаја.
- Студијом су утврђени предиктори од значаја за дијагностику аномалија плода. Добијени модели указују да је старије животно доба мајке најзначајнији предиктор мултиплих аномалија као и генетских поремећаја плода.
- Најпоузданији предиктор типа аномалија фетуса је налаз магнетне резонанце, док је предиктор аномалија централног нервног система гестациони дијабетес.

7. ЛИТЕРАТУРА

¹Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betran AP, Allen T, Gonzales R, et al. Safety of ultrasound in pregnancy. WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009 May;33(5):599-608.

²Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004 Dec;19(12):2849–58.

³Правилник о обавезним здравственим прегледима одређених категорија запослених лица у објектима под санитарним надзором, обавезним и препорученим здравственим прегледима којима подлежу одређене категорије становништва, Службени гласник РС број 3/2017.

⁴Verlinski Y, Cohen J, Munne S, Gianaroli L, Simpson JL, Ferraretti AP, et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: A multicenter report. *Fertil Steril*. 2004 Aug; 82(2):292-94.

⁵Buscarini E, Lutz H, Mirk P. *Manual of diagnostic ultrasound Vol 2 – 2nd ed.* World Health Organisation. 2013.

⁶Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edwards Syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2013 Jan; 28(1): 3–12.

⁷Ujhazy E, Mach M, Navarova J, Brucknerova I, Dubovicky M. Teratology- past, present and future. *Interdiscip Toxicol*. 2012 Dec; 5(4): 163-8.

⁸Management of birth defects and haemoglobin disorders: report of a joint WHO–March of Dimes meeting, Geneva, Switzerland, 17–19 May 2006. Geneva, World Health Organization, 2006.

⁹WHO report: Congenital anomalies - fact sheet, 2016 Sep.

¹⁰EUROCAT Statistical Monitoring Report 2012, uploaded to EUROCAT website 2015 Feb.

¹¹WHO Sixty-third World health assembly. Provisional agenda item 11.7. 2010 Apr.

¹²Ozgen HM, Hop JW, Hox JJ, Beemer FA, van Engeland H. Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2008; 15 (3): 300–7. doi:10.1038/mp.2008.75

¹³Wilson JG, Fraser FC. Handbook of Teratology Vol 1-3. Plenum Press, New York 1977.

¹⁴Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M, Yigiter AB, Vasilj O, et al. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior-multicentric study in high-risk pregnancies. *J Perinat Med*. 2010;38(1):77-82.

¹⁵Talic A, Kurjak A, Ahmed B, Stanojevic M, Predojevic M, et al. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high-risk pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011 Jan; 24(7):948-54.

¹⁶Rayburn WF, Jolley JA, Simpson LL. Advances in ultrasound imaging for congenital malformations during early gestation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015 Apr; 103(4):260-8.

¹⁷Andonotopo W, Kurjak A. The assessment of fetal behavior of growth restricted fetuses by 4D sonography. *Journal of Perinatal Medicine*. Published online 2006 Jan; 34(6).

¹⁸Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Human Reproduction*. 2008 Jun; 23(6):1306–11.

¹⁹Keibel F, Mall FP. Determination of the age of human embryos and fetuses. *Manual of Human Embryology* I. J. B. Lippincott Company, Philadelphia. 1910.

²⁰O'Rahilly R. Early human development and the chief sources of information on staged human embryos. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*: 1979, 9(4):273-80.

²¹Yang HJ, Lee DH, Lee YJ, Chi JG, Lee JY, Phi JH, et al. Secondary neurulation of human embryos: morphological changes and the expression of neuronal antigens. *Childs Nerv Syst*. 2014; 30:73-82.

²²Pugash D, Brugger PC, Bettelheim D, et al. Prenatal ultrasound and fetal MRI: the comparative value of each modality in prenatal diagnosis. *Eur J Radiol*. 2008;68:214-26.

²³Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol*. 1989;73(2):250.

²⁴Davis GH. Fetal hydrocephalus. *Clin Perinatol*. 2003;30(3):531.

²⁵Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, Mason G, Russell SA, Paley MN, Whitby EH. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):106. Epub 2009 Sep 17.

-
- ²⁶Hannon T, Tennant PW, Rankin J, Robson SC. Epidemiology, natural history, progression, and postnatal outcome of severe fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1345.
- ²⁷Baffero GM, Crovetto F, Fabietti I, Boito S, Fogliani R, Fumagalli M, Triulzi F, Mosca F, Fedele L, Persico N. Prenatal ultrasound predictors of postnatal major cerebral abnormalities in fetuses with apparently isolated mild ventriculomegaly. *Prenat Diagn*. 2015 Aug;35(8):783-8. Epub 2015 May 24.
- ²⁸Badano, Jose L.; Norimasa Mitsuma; Phil L. Beales; Nicholas Katsanis. "The Ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders". *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2006 Sep; 7: 125–148.
- ²⁹Adzick NS. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. *Semin Pediatr Surg*. 2013 Feb;22(1):10-7.
- ³⁰Roach JW, Short BF, Saltzman HM. Adult consequences of spina bifida: a cohort study. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 May;469(5):1246-52.
- ³¹Bernard JP, Drummond CL, Zaarour P, et al. A new clue to the prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly: the abnormal pathway of the anterior cerebral artery crawling under the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 605–7.
- ³²Volpe P, Paladini D, Resta M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 509–16.
- ³³Patel S, Barkovich A. Analysis and classification of cerebellar malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1074-1087.
- ³⁴Leviton, A.; Holmes, L. B.; Allred, E. N.; Vargas, J. Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. *Early Hum Dev*. 2002; 69(1): 91–105.
- ³⁵Mirzaa, G; Riviere, Dobybns. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *American Journal of Medical Genetics Part C*. 2013 May;163(2): 122–30.
- ³⁶Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005; 65: 1873–87
- ³⁷Leena, Dennis Joseph, Pushpalath,; Kuruvilla, Sarah. Cytomegalovirus infection with lissencephaly. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51(3): 402–4.
- ³⁸Hong SE, Shugart YY, Huang DT, et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet*. 2000 Sep;26(1):93-6.

-
- ³⁹Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, et al. LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7:2029-2037.
- ⁴⁰Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005; 65: 1873–87
- ⁴¹Abdelkader MA, Ramadan W, Gabr AA, Kamel A, Abdelrahman RW. Fetal intracranial hemorrhage: sonographic criteria and merits of prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Sep;30(18):2250-2256.
- ⁴²Lyon Jones K. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th edn. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2006.
- ⁴³Kim DW, Chung SW, Jung HD, Jung YS. Prenatal ultrasonographic diagnosis of cleft lip with or without cleft palate; pitfalls and considerations. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2015 Aug 14;37(1):24.
- ⁴⁴A. Stroustrup Smith, J. A. Estroff, C. E. Barnewolt, J. B. Mulliken, D. Levine. Prenatal Diagnosis of Cleft Lip and Cleft Palate Using MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2004 Jul;183(1): 229-235.
- ⁴⁵Jakobsen LP, Ullmann R, Christensen SB, et al. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of SOX9 and KCNJ2. *J Med Genet*. 2007 Jun. 44(6):381-6.
- ⁴⁶Olasoji HO, Ambe PJ, Adesina OA. Pierre Robin syndrome: an update. *Niger Postgrad Med J*. 2007 Jun. 14(2):140-5.
- ⁴⁷Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:288.
- ⁴⁸Özcan HÇ, Uğur MG, Balat Ö, Sucu S, Bayramoğlu Tepe N, Öztürk E, Kömürcü Karuserci Ö, Kazaz TG. Analysis of cystic hygroma diagnosed in the prenatal period: 5-years' experience at a tertiary hospital in Southeastern Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Dec 27:1-6.
- ⁴⁹Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, et al. Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2006; 107:678.
- ⁵⁰Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:288.
- ⁵¹Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 2005; 29:190.
- ⁵²Maselli KM, Badillo A. Advances in fetal surgery. *Ann Transl Med*. 2016 Oct; 4(20):394.

-
- ⁵³Hoffman, JI; Kaplan, S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(12): 1890–900.
- ⁵⁴Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014;383(9932):1921-1932.
- ⁵⁵Axt-Fliedner R, Schwarze A, Smrcek J, et al. Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 266–73.
- ⁵⁶Calabrò R, Limongelli G. Complete atrioventricular canal. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 8.
- ⁵⁷Feinstein, JA; Benson, DW; Dubin, AM; Cohen, MS; Maxey, DM; Mahle, WT; et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jan; 59(1): S1–42.
- ⁵⁸McDonald-McGinn, Donna; Sullivan, Kathleen. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Medicine*. 2011 Jan; 90: 1–18.
- ⁵⁹Farouk A, Zahka K, Siwik E, et al. Individualized approach to the surgical treatment of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. *Cardiol Young*. 2008 Dec; 19(1): 1–10.
- ⁶⁰Barata IA. Cardiac emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2013 Aug; 31(3): 677–704.
- ⁶¹Babović I, Plešinac S, Opalić J, Devrnja V, Pavlović I, Radojčić Z, et al. Intramuscular Fetal Corticosteroid Therapy: Short Term Effects on the Fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 98-101.
- ⁶²Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1916–24.
- ⁶³Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 151–5.
- ⁶⁴Bergmann C, Küpper F, Dornia C, Schneider F, Senderek J, Zerres K. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum. Mutat*. 2005 Mar; 25(3): 225–31.
- ⁶⁵Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007; 369(9569): 1287–1301.

-
- ⁶⁶Husmann DA, Gearhart JP: Loss of penile glans and/or corpora following primary repair of bladder exstrophy using the complete penile disassembly technique. *J Urol* 2004; 172:1696.
- ⁶⁷Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec; 167A(12):2869-92.
- ⁶⁸Wang, Y., Liu, Z., Liu, Z., Zhao, H., Zhou, X., Cui, Y., Han, J. Advances in research on and diagnosis and treatment of achondroplasia in China. *Intractable and Rare Diseases Research*. 2013; 2(2): 45-50.
- ⁶⁹Bonaventure J, Gibbs L, Horne WC, Baron R. The localization of FGFR3 mutations causing thanatophoric dysplasia type I differentially affects phosphorylation, processing and ubiquitylation of the receptor. *FEBS J*. 2007; 274(12): 3078–93.
- ⁷⁰Lievens PM, Liboi E. The thanatophoric dysplasia type II mutation hampers complete maturation of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3), which activates signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) from the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem*. 2003; 278(19): 17344–9.
- ⁷¹Shapiro JR, Lietman C, Grover M, Lu JT, Nagamani SC, Dawson BC, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type V caused by an IFITM5 mutation. *J. Bone Miner. Res*. 2013; 28(7): 1523–30.
- ⁷²Fuller E, Lin V, Bell M, Bharatha A, Yeung R, Aviv RI, Symons SP. Case of the month #171: osteogenesis imperfecta of the temporal bone. *Can Assoc Radiol J*. 2011; 62(4): 296–8.
- ⁷³Barnes AM, Chang W, Morello R, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N. Engl. J. Med*. 2006 Dec; 355(26): 2757–64.
- ⁷⁴Baldrige D, Schwarze U, Morello R, et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum. Mutat*. 2008 Dec; 29(12): 1435–42.
- ⁷⁵Kelley BP, Malfait F, Bonafe L, Baldrige D, Homan E, Symoens S, et al. Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar; 26(3): 666-72.
- ⁷⁶Harrington, J; Sochett, E; Howard, A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatric clinics of North America*. 2014 Dec; 61(6): 1243–57.
- ⁷⁷Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol*. 2007 Sep; 14(3): 150–61.
- ⁷⁸Bannink N, Nout E, Wolvius EB, Hoeve HL, Joosten KF, Mathijssen IM. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb; 39(2): 115–21.

-
- ⁷⁹Bamshad M; Van Heest AE; Pleasure D. Arthrogryposis: A Review and Update. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2009; 91(Suppl 4): 40–6.
- ⁸⁰Bartsch O, Nemecková M, Kocárek E, Wagner A, Puchmajerová A, Poppe M, Ounap K, Goetz P. DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of chromosomes 22q11 and 10p14, and clinical reports on the proximal 22q11 deletion. *Am J Med Genet A*. 2003; 117A(1): 1–5.
- ⁸¹Sherer DM, Eugene P, Dalloul M, et al. Second-trimester diagnosis of cri du chat (5p-) syndrome following sonographic depiction of an absent nasal bone. *J Ultrasound Med*. 2006; 25:371–374.
- ⁸²Rosias PR, Sijstermans JM, Theunissen PM, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature. *Genet. Couns.* 2001; 12(3): 273–82.
- ⁸³Cho JY, Lee YH. Fetal tumors: prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics. *Ultrasonography*. 2014 Oct; 33(4): 240–51.
- ⁸⁴Woodward PJ, Sohaey R, Kennedy A, Koeller KK. From the archives of the AFIP: a comprehensive review of fetal tumors with pathologic correlation. *Radiographics*. 2005; 25: 215–242.
- ⁸⁵Chao AS, Chao A, Wang TH, Chang YC, Chang YL, Hsieh CC, et al. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31: 289–295.
- ⁸⁶Houlihan C, Jampolsky M, Shilad A, Principe D. Prenatal diagnosis of neuroblastoma with sonography and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med*. 2004; 23: 547–550.
- ⁸⁷Holcroft CJ, Blakemore KJ, Gurewitsch ED, Driggers RW, Northington FJ, Fischer AC. Large fetal sacrococcygeal teratomas: could early delivery improve outcome?. *Fetal Diagn. Ther.* 2008; 24(1): 55–60.
- ⁸⁸Ivanović B: *Teorija verovatnoće*. Naučna knjiga Beograd, 1977.
- ⁸⁹Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Child's Nervous System*. 2004 Aug; 20(8-9): 508–525.
- ⁹⁰Temming LA, Cahill AG, Riley LE. Clinical management of medications in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun; 214(6): 698–702.
- ⁹¹Yurkiewicz, I. R.; Korf, B. R.; Lehmann, L. S. Prenatal whole-genome sequencing-is the quest to know a fetus's future ethical?. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(3): 195–7.
- ⁹²Palomaki, G. E.; Deciu, C.; Kloza, E. M.; Lambert-Messerlian, G. M.; Haddow, J. E.; Neveux, L. M.; Ehrich, M.; Van Den Boom, D.; Bombard, A. T.; Grody, W. W.; Nelson,

S. F.; Canick, J. A. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: An international collaborative study. *Genetics in Medicine*. 2012; 14(3): 296–305.

⁹³Committee: Peter Benn, Antoni Borrell, Howard Cuckle, Lorraine Dugoff, Susan Gross, Jo-Ann Johnson, Ron Maymon, Anthony Odibo, Peter Schielen, Kevin Spencer, Dave Wright and Yuval Yaron. Prenatal Detection of Down Syndrome using Massively Parallel Sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. ISPD rapid response statement, Charlottesville, VA: International Society for Prenatal Diagnosis, 2011 Oct.

⁹⁴Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, Papaioannou GK, Chorozioglou G, Dinas K, Papantoniou N. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and fetuses with late growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Mar 24. doi: 10.1002/uog.19055.

⁹⁵Wachtel, SS; Shulman, LP; Sammons, D. Fetal cells in maternal blood. *Clinical genetics*. 2001 Feb; 59(2): 74–9.

⁹⁶Lo, Y. M., et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *American Journal of Human Genetics*. 1998; 62(4): 768–775.

⁹⁷Wang, Eric; Batey, Annette; Struble, Craig; Musci, Thomas; Song, Ken; Oliphant, Arnold. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenatal Diagnosis*. 2013 Jul; 33(7): 662–666.

⁹⁸Lo, Y. M., et al. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *American Journal of Human Genetics*. 1999; 64(1): 218–224.

⁹⁹Allyse, M.; Sayres, L. C.; King, J. S.; Norton, M. E.; Cho, M. K. Cell-free fetal DNA testing for fetal aneuploidy and beyond: clinical integration challenges in the US context. *Human Reproduction*. 2012; 27(11): 3123–3131.

¹⁰⁰Lee, T.J., et al. Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. *Human Reproduction*. 2018; doi:10.1093/humrep/dey033

¹⁰¹Seval M. M. et al. Cell free fetal DNA in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(6):787–91.

¹⁰²Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan 10. doi: 10.1002/uog.18993.

¹⁰³Papasavva T. et al. Prevalence of RhD status and clinical application of non-invasive prenatal determination of fetal RHD in maternal plasma: a 5 year experience in Cyprus. *BMC Res Notes*. 2016 Apr 1;9:198.

¹⁰⁴Pilić Ž, Stanković A: Ultrazvuk u ginekologiji, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1991; 1-18.

¹⁰⁵ Vellamkonda A, Vasudeva A, Bhat RG, Kamath A, Amin SV, Rai L, Kumar P. Risk Assessment at 11-14-Week Antenatal Visit: A Tertiary Referral Center Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Dec;67(6):421-427. doi: 10.1007/s13224-017-0985-4.

¹⁰⁶Paladini D, Volpe P. Anatomic survey of the fetus and its relationship to gestational age – what can be seen and cannot be seen. In: *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*. Informa Healthcare, London. 2007; 1:3-4.

¹⁰⁷Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, Mason G, Russell SA, Paley MN, Whitby EH. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):106. Epub 2009 Sep 17.

¹⁰⁸Baffero GM, Crovetto F, Fabietti I, Boito S, Fogliani R, Fumagalli M, Triulzi F, Mosca F, Fedele L, Persico N. Prenatal ultrasound predictors of postnatal major cerebral abnormalities in fetuses with apparently isolated mild ventriculomegaly. *Prenat Diagn*. 2015 Aug;35(8):783-8. Epub 2015 May 24.

¹⁰⁹Novakov-Mikić A. Pregled normalne ultrasonografske morfolologije ploda. Pokrajinski sekretarijat za zdravstvo, rad i socijalnu politiku, Novi Sad, 2002.

¹¹⁰Nicolaides K, et al. Incidence of chromosomal defects in relation to number of sonographically detected abnormalities. *Lancet*. 1992 Sep; 340(8821):704-7

¹¹¹Fleischhacker M, Schmidt B, Weickmann S, Fersching DMI, Leszinski GS, Siegele B, et al. Methods for isolation of cell-free plasma DNA strongly affect DNA yield. *Clinica Chimica Acta*. 2011 Nov; 412 (23-24):2085-2088.

¹¹²Garel C, Alberti C. Coronal measurement of the fetallateral ventricles: comparison between ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jan;27(1):23-7.

¹¹³Parkar AP, Olsen ØE, Gjelland K, Kiserud T, Rosendahl K. Common fetal measurements: a comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2010 Feb; 51(1):85-91.

¹¹⁴Cassart M, Bosson N, Garel C, Eurin D, Avni F. Fetal intracranial tumors: a review of 27 cases. *Eur Radiol*. 2008 Oct;18(10):2060-6.

¹¹⁵Garel C, Rosenblatt J, Moutard ML, Heron D, Gelot A, Gonzales M, Miné E, Jouannic JM. Fetal intracerebral hemorrhage and COL4A1 mutation: promise and uncertainty. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Feb;41(2):228-30.

-
- ¹¹⁶Peiró JL, Sbragia L, Scorletti F, Lim FY, Shaaban A. Management of fetal teratomas. *Pediatr Surg Int*. 2016 Jul; 32(7):635-47.
- ¹¹⁷Sananes N, Rodo C, Peiro JL, Britto IS, Sangi-Haghpeykar H, Favre R, et al. Prematurity and fetal lung response after tracheal occlusion in fetuses with severe congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Sep;29(18):3030-4.
- ¹¹⁸Gagnon A; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. SOGC Clinical Practice Guideline no. 234, September 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:875-81.
- ¹¹⁹Phadke SR, Gupta A. Comparison of prenatal ultrasound findings and autopsy findings in fetuses terminated after prenatal diagnosis of malformations: an experience of a clinical genetics center. *J Clin Ultrasound* 2010;38:244-9.
- ¹²⁰Carreras E, Arévalo S, Bello-Muñoz JC, Goya M, Rodó C, Sanchez-Duran MA, Peiro JL, Cabero L. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in severe twin-to-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Prenat Diagn*. 2012 Dec;32(12):1181-5.
- ¹²¹Peiró JL, Carreras E, Guillén G, Arévalo S, Sánchez-Durán MA, Higuera T, Castillo F, Marhuenda C, Lloret J, Martínez-Ibáñez V. Therapeutic indications of fetoscopy: a 5-year institutional experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009 Apr;19(2):229-36.
- ¹²²Закон о поступку прекида трудноће у здравственим установама, Службени гласник РС број 16/95 и 101/2005.
- ¹²³Plečaš D. Prekid odmakle trudnoće – indikacije i tehnike. U: „Savremeni trendovi u ginekologiji i akušerstvu“ (Urednik: A. Stefanović). Budva 2016; 236-240.
- ¹²⁴Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Mar;94(3):134-40. doi: 10.1002/bdra.22886.
- ¹²⁵Allen VM, Armson BA; GENETICS COMMITTEE; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Nov;29(11):927-934. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32653-6.
- ¹²⁶van Gelder MM, Van Bennekom CM, Louik C, Werler MM, Roeleveld N, Mitchell AA. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG*. 2015 Jun;122(7):1002-9. doi: 10.1111/1471-0528.13138.
- ¹²⁷Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.

-
- ¹²⁸Voekt CA, Rinderknecht T, Hirsch HH, Blaich A, Hösli IM. Ultrasound indications for maternal STORCH testing in pregnancy. *Swiss Med Wkly*. 2017 Nov;147:w14534. doi: 10.4414/smw.2017.14534.
- ¹²⁹ Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 15;3:CD012599. doi: 10.1002/14651858.CD012599.
- ¹³⁰ Toufaily MH, Westgate MN, Lin AE, Holmes LB. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res*. 2018 Jan;110(2):87-91. doi: 10.1002/bdr2.1105.
- ¹³¹ Holmes LB, Nasri H, Westgate MN, Toufaily MH, Lin AE. The Active Malformations Surveillance Program, Boston in 1972-2012: Methodology and demographic characteristics. *Birth Defects Res*. 2018 Jan;110(2):148-156. doi: 10.1002/bdr2.1156.
- ¹³² Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E; EUROCAT Working group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child*. 2012 Mar;97(3):227-32. doi: 10.1136/archdischild-2011-300597.
- ¹³³ Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e356-63.
- ¹³⁴ Gallot D, Coste K, Francannet C, Laurichesse H, Boda C, Ughetto S, et al. Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience in Auvergne, France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Apr 1;125(2):202-5.
- ¹³⁵ Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 27;(11):CD008925. doi: 10.1002/14651858.CD008925.
- ¹³⁶ Oh T, Chan S, Kieffer S, Delisle MF. Fetal Outcomes of Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia: Nine Years of Clinical Experience in a Canadian Tertiary Hospital. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016 Jan;38(1):17-22. doi: 10.1016/j.jogc.2015.10.006.
- ¹³⁷ Reynolds T. The triple test as a screening technique for Down syndrome: Reliability and relevance. *International Journal of Women's Health*. 2010 Aug; 2(1):83-88.
- ¹³⁸ Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun;(6): doi: 10.1002/14651858.CD009925.

-
- ¹³⁹ Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov;(11):doi: 10.1002/14651858.CD011975.
- ¹⁴⁰ Seidahmed MZ, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Alhussein KA, Miqdad AM, Samadi AS, Khalil MI, Al-Mardawi E, Salih MA. Genetic, chromosomal, and syndromic causes of neural tube defects. *Saudi Med J*. 2014 Dec;35 Suppl 1:S49-56.
- ¹⁴¹ Kurtovic-Kozaric A, Mehinovic L, Malesevic R, Mesanovic S, Jaros T, Stomornjak-Vukadin M, Mackic-Djurovic M, Ibrulj S, Kurtovic-Basic I, Kozaric M. Ten-year trends in prevalence of Down syndrome in a developing country: impact of the maternal age and prenatal screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Nov;206:79-83. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.038.
- ¹⁴² Bringman JJ. Invasive prenatal genetic testing: A Catholic healthcare provider's perspective. *Linacre Q*. 2014 Nov;81(4):302-13. doi: 10.1179/2050854914Y.0000000022.
- ¹⁴³ Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlin M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jan;96(1):7-18. doi: 10.1111/aogs.13047.
- ¹⁴⁴ Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Wittman W, Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 10;11:CD011767. doi: 10.1002/14651858.CD011767.pub2.
- ¹⁴⁵ Kul S, Korkmaz HA, Cansu A, Dinc H, Ahmetoglu A, Guven S, Imamoglu M. Contribution of MRI to ultrasound in the diagnosis of fetal anomalies. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Apr;35(4):882-90. doi: 10.1002/jmri.23502.
- ¹⁴⁶ Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CL, Graham R, Jarvis D, Kilby MD, Mason G, Mooney C, Robson SC, Wailoo A. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet*. 2017 Feb;389(10068):538-546. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31723-8.
- ¹⁴⁷ Nielsen BW, Scott RC. Brain abnormalities in fetuses: in-utero MRI versus ultrasound. *Lancet*. 2017 Feb;389(10068):483-485. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32565-X.
- ¹⁴⁸ Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015 Dec;58(12):674-80. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.003.
- ¹⁴⁹ Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:349-64. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_20.

-
- ¹⁵⁰Wylde MP, Tonks AM. Termination of pregnancy for fetal anomaly: a population-based study 1995 to 2004. *BJOG*. 2007 May;114(5):639-42.
- ¹⁵¹Peller AJ, Westgate MN, Holmes LB. Trends in congenital malformations, 1974-1999: effect of prenatal diagnosis and elective termination. *Obstet Gynecol*. 2004 Nov;104(5 Pt 1):957-64.
- ¹⁵²Thomas EG, Toufaily MH, Westgate MN, Hunt AT, Lin AE, Holmes LB. Impact of elective termination on the occurrence of severe birth defects identified in a hospital-based active malformations surveillance program (1999 to 2002). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016 Aug;106(8):659-66. doi: 10.1002/bdra.23510.
- ¹⁵³Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Roos L, Ramlau-Hansen CH, Ekelund CK. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):457-463. doi: 10.1097/AOG.0000000000002504.
- ¹⁵⁴Dotters-Katz SK, Carlson LM, Johnson J, Patterson J, Grace MR, Price W, Vladutiu CJ, Manuck TA, Strauss RA. Management of Pregnancy and Survival of Infants with Trisomy 13 or Trisomy 18. *Am J Perinatol*. 2016 Oct;33(12):1121-7. doi: 10.1055/s-0036-1585580.
- ¹⁵⁵Courtwright AM, Laughon MM, Doron MW. Length of life and treatment intensity in infants diagnosed prenatally or postnatally with congenital anomalies considered to be lethal. *J Perinatol*. 2011 Jun;31(6):387-91. doi: 10.1038/jp.2010.124.
- ¹⁵⁶Case AP, Colpitts LR, Langlois PH, Scheuerle AE. Prenatal diagnosis and cesarean section in a large, population-based birth defects registry. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Apr;25(4):395-402. doi: 10.3109/14767058.2011.580801.
- ¹⁵⁷Termination of pregnancy for fetal abnormality in England, Scotland and Wales: Report of working party. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists London. 2010 May; 1-45.
- ¹⁵⁸Plećaš D, Plešinac S, Stojanović N, Pavlović I. Prekid odmakle trudnoće – incidencija i indikacije. 15th International Congress of the Association of gynecologists and obstetricians of Serbia, Montenegro and Republic of Srpska, Belgrade, 2017 Dec 7-9; 78.
- ¹⁵⁹Garne E, Khoshnood B, Loane M, Boyd P, Dolk H; EUROCAT Working Group. Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *BJOG*. 2010 May;117(6):660-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02531.x.
- ¹⁶⁰Agopian AJ, Marengo LK, Mitchell LE. Predictors of trisomy 21 in the offspring of older and younger women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Jan;94(1):31-5. doi: 10.1002/bdra.22870.

-
- ¹⁶¹ Sharon-Weiner M, Sukenik-Halevy R, Tepper R, Fishman A, Biron-Shental T, Markovitch O. Diagnostic accuracy, work-up, and outcomes of pregnancies with clubfoot detected by prenatal sonography. *Prenat Diagn.* 2017 Aug;37(8):754-763. doi: 10.1002/pd.5077.
- ¹⁶² Lap CC, Brizot ML, Pistorius LR, Kramer WL, Teeuwen IB, Eijkemans MJ, et al. Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2016 Dec; 103:209-218. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.10.002.
- ¹⁶³ Bradnock TJ, Marven S, Owen A, Johnson P, Kurinczuk JJ, Spark P, Draper ES, Knight M. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ.* 2011 Nov 15;343:d6749. doi: 10.1136/bmj.d6749.
- ¹⁶⁴ Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K. Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2014 Oct;49(10):1527-32. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.08.001.
- ¹⁶⁵ Weichert J, Hartge D, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Flidner R. Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29,000 pregnancies followed at a single institution. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(3):142-8. doi: 10.1159/000304735.
- ¹⁶⁶ Carta S, Kaelin Agten A, Belcaro C, Bhide A. Outcome of fetuses with prenatal diagnosis of isolated severe bilateral ventriculomegaly: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Feb 26. doi: 10.1002/uog.19038.
- ¹⁶⁷ Scala C, Familiari A, Pinas A, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B, Khalil A. Perinatal and long-term outcomes in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr;49(4):450-459. doi: 10.1002/uog.15943.
- ¹⁶⁸ Winding L, Loane M, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Bakker MK, Bianchi F, Calzolari E, Gatt M, Haeusler M, Lelong N, Mullaney C, Scarano G, Tucker D, Wiesel A, Garne E. Prenatal diagnosis and epidemiology of multicystic kidney dysplasia in Europe. *Prenat Diagn.* 2014 Nov;34(11):1093-8. doi: 10.1002/pd.4433.
- ¹⁶⁹ Pellegrino M, Visconti D, Catania VD, D'Oria L, Manzoni C, Grella MG, Caruso A, Masini L, Noia G. Prenatal detection of megacystis: not always an adverse prognostic factor. Experience in 25 consecutive cases in a tertiary referral center, with complete neonatal outcome and follow-up. *J Pediatr Urol.* 2017 Oct;13(5):486.e1-486.e10. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.04.001.
- ¹⁷⁰ Lin AE, Herring AH, Amstutz KS, Westgate MN, Lacro RV, Al-Jufan M, Ryan L, Holmes LB. Cardiovascular malformations: changes in prevalence and birth status, 1972-1990. *Am J Med Genet.* 1999 May 21;84(2):102-10.

-
- ¹⁷¹ Zaidi S, Brueckner M. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017 Mar 17;120(6):923-940. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309140.
- ¹⁷² Wong P, Denburg A, Dave M, Levin L, Morinis JO, Suleman S, Wong J, Ford-Jones E, Moore AM. Early life environment and social determinants of cardiac health in children with congenital heart disease. *Paediatr Child Health*. 2018 Apr;23(2):92-95. doi: 10.1093/pch/pxx146.
- ¹⁷³ Russell MW, Chung WK, Kaltman JR, Miller TA. Advances in the Understanding of the Genetic Determinants of Congenital Heart Disease and Their Impact on Clinical Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 9;7(6). pii: e006906. doi: 10.1161/JAHA.117.006906.
- ¹⁷⁴ Matthiesen NB, Henriksen TB, Agergaard P, Gaynor JW, Bach CC, Hjortdal VE, Østergaard JR. Congenital Heart Defects and Indices of Placental and Fetal Growth in a Nationwide Study of 924 422 Liveborn Infants. *Circulation*. 2016 Nov 15;134(20):1546-1556.
- ¹⁷⁵ Kelly CJ, Makropoulos A, Cordero-Grande L, Hutter J, Price A, Hughes E, Murgasova M, Teixeira RPAG, Steinweg JK, Kulkarni S, Rahman L, Zhang H, Alexander DC, Pushparajah K, Rueckert D, Hajnal JV, Simpson J, Edwards AD, Rutherford MA, Counsell SJ. Impaired development of the cerebral cortex in infants with congenital heart disease is correlated to reduced cerebral oxygen delivery. *Sci Rep*. 2017 Nov 8;7(1):15088. doi: 10.1038/s41598-017-14939-z.
- ¹⁷⁶ Gottschalk I, Stressig R, Ritgen J, Herberg U, Breuer J, Vorndamme A, Strizek B, Willruth A, Geipel A, Gembruch U, Berg C. Extracardiac anomalies in prenatally diagnosed heterotaxy syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Apr;47(4):443-9. doi: 10.1002/uog.14871.
- ¹⁷⁷ Mosimann B, Zidere V, Simpson JM, Allan LD. Outcome and requirement for surgical repair following prenatal diagnosis of ventricular septal defect. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jul;44(1):76-81. doi: 10.1002/uog.13284.
- ¹⁷⁸ Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EW, Bassett AS. Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Genet Couns*. 2015 Oct;24(5):810-21. doi: 10.1007/s10897-014-9811-7.

БИОГРАФИЈА

Др Иван Павловић, рођен је 11.03.1973. године у Београду. После завршене основне школе и стечене Вукове дипломе (просек у свим разредима 5,00), уписао је 1988. године Математичку гимназију у Београду, коју је завршио 1992. године, стекавши поново Вукову диплому (просек у свим разредима 5,00) и звање математичко-програмерског сарадника. Исте године уписао Медицински факултет у Београду, и завршио у року 1998. године са средњом оценом у току студија 9,54. Након завршеног факултета, наставио школовање на последипломским студијама на Медицинском факултету у Београду. Магистарску тезу на тему „Компликације тока трудноће после различитих метода вантелесне оплодње“, одбранио је 01.07.2004. године.

Специјализацију из гинекологије и акушерства уписао је 2000. године, а специјалистички испит положио је 2005 године.

Сталан запослен на Клиници за гинекологију и акушерство КЦС од 24.08.2000. године.

Изјава о ауторству

Потписани-а Иван Павловић

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

УЛОГА БИОХЕМИЈСКИХ ТЕСТОВА И ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИХ МЕТОДА У ПРАЋЕЊУ ТОКА И ИСХОДА ТРУДНОЋА СА УРОЂЕНИМ АНОМАЛИЈАМА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанта



У Београду, 26.04.2018.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Иван Павловић

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада

УЛОГА БИОХЕМИЈСКИХ ТЕСТОВА И ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИХ МЕТОДА У ПРАЋЕЊУ ТОКА И ИСХОДА ТРУДНОЋА СА УРОЂЕНИМ АНОМАЛИЈАМА

Ментор Проф др Дарко Плећаш

Потписани Иван Павловић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанта



У Београду, 26.04.2018.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: **УЛОГА БИОХЕМИЈСКИХ ТЕСТОВА И ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИХ МЕТОДА У ПРАЋЕЊУ ТОКА И ИСХОДА ТРУДНОЋА СА УРОЂЕНИМ АНОМАЛИЈАМА** која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Цреативе Цоммонс) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанта



У Београду, 26.04.2018

1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова

лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.