

PRENATALNA DIJAGNOSTIKA FETALNIH MALFORMACIJA U KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I PORODNIŠTVO KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA U RAZDOBLJU OD 2013. DO 2015. GODINE

Borović, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:434271>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tea Borović

PRENATALNA DIJAGNOSTIKA FETALNIH MALFORMACIJA U KLINICI ZA
GINEKOLOGIJU I PORODNIŠTVO KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA U
RAZDOBLJU OD 2013. DO 2015. GODINE

Diplomski rad

Rijeka, 2022

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tea Borović

PRENATALNA DIJAGNOSTIKA FETALNIH MALFORMACIJA U KLINICI ZA
GINEKOLOGIJU I PORODNIŠTVO KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA U
RAZDOBLJU OD 2013. DO 2015. GODINE

Diplomski rad

Rijeka, 2022

Mentor rada: prof. dr. sc. Oleg Petrović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Aleks Finderle, dr. med.

2. doc. dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.

3. prof. dr. sc. Tea Štimac, dr. med.

Rad sadrži 41 stranicu, 4 tablice, 27 literaturnih navoda.

Zahvala

Iskrenu zahvalnost upućujem mentoru prof. dr. sc. Olegu Petroviću, dr. med. na velikodušno iskazanoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Posebnu zahvalu upućujem svojoj majci Danijeli jer nikada nije prestala vjerovati u mene.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Malformacije – definicije i podjela	1
1.1.1. Etiologija i rizični čimbenici	2
1.1.2. Epidemiologija	4
1.2. Pregled fetalnih malformacija po organskim sustavima	5
1.2.1. Malformacije središnjeg živčanog sustava.....	5
1.2.2. Cistični higrom vrata	8
1.2.3. Malformacije dišnog sustava.....	9
1.2.4. Malformacije kardiovaskularnog sustava	9
1.2.5. Malformacije prednje trbušne stijenke.....	10
1.2.6. Malformacije mokraćnog sustava.....	11
1.2.7. Skeletne malformacije	13
1.3. Prenatalna dijagnostika.....	14
1.3.1. Metode probira	15
1.3.2. Ultrazvučna metoda	15
1.3.3. Invazivne dijagnostičke metode	17
1.3.4. Preventivni postupci i ciljevi.....	18
2. Svrha rada	19
3. Ispitanice i postupci	19
4. Rezultati	20
5. Rasprava.....	25
6. Zaključak.....	28
7. Sažetak	29
8. Summary	30
9. Literatura.....	31
10. Životopis	35

Popis skraćenica i akronima

AFP = alfa-fetoprotein

CCAM = *congenital cystic adenomatoid malformation*

CHD = *congenital heart defects*

CPAM = *congenital pulmonary airway malformation*

CVS = *chorionic villus sampling*

EUROCAT = *European Registry of Congenital Anomalies and Twins*

NTD = *neural tube defects*

PKD = *polycystic kidney disease*

PM = perinatalni mortalitet

SŽS = središnji živčani sustav

TOPFA = *termination of pregnancy for fetal anomaly following prenatal diagnosis*

UZ = ultrazvuk, ultrazvučan

VCC = *vitia cordis congenita*

1. Uvod

1.1. Malformacije – definicije i podjela

Kongenitalne anomalije, anomalije razvoja i prirođene malformacije istoznačnice su za poremećaje morfologije, ponašanja, funkcije i metabolizma nastali tijekom intrauterinog razvoja, a detektirani i identificirani prenatalno, po rođenju ili kasnije u životu ljudske jedinke. (1) Anomalije razvoja, ovisno o mehanizmu i vremenu nastanka, možemo podijeliti na malformacije, disrupcije, deformacije, sindrome i udružene anomalije ili asocijacije. Strukturno, malformacije možemo podijeliti na *minor* i *major* malformacije. *Minor* malformacije pojavljuju se u približno 15% novorođenčadi. One ne narušavaju zdravlje, ali ih se treba doživjeti kao mogući pokazatelj za postojanje većih malformacija. Primjerice, kod djece s jednom *minor* malformacijom postoji vjerojatnost od 3% da imaju i neku veliku malformaciju; kod djece s dvije *minor* malformacije ta vjerojatnost raste na 10%, a kod djece s tri ili više *minor* malformacija na čak 20% vjerojatnosti. (2) Čovjekov razvoj prolazi kroz dva važna perioda: progenezu i kiamatogenezu. Produkt normalne progeneze u žene i muškarca jest zdrava gameta, haploidna stanica s polovičnim nasljednim materijalom. Ako nasljedni materijal gamete bude oštećen, ovisno o razini na kojoj se dogode te mutacije, razlikujemo genopatije, kromosomopatije i genomopatije. U oplodnji, iz muške i ženske gamete nastaje prva stanica novog čovjeka, zigota, koja tada prolazi razdobljem kiamatogeneze do rađanja ploda. U razdoblju kiamatogeneze potrebno je staviti naglasak na razdoblja blastogeneze, embriogeneze i fetogeneze. Blastogeneza, rano embrionalno ili preembrionalno razdoblje traje prva tri tjedna, od oplodnje do nidacije zametka. Embriogeneza je razdoblje od četvrtog do osmog tjedna intrauterinog razvoja, koje je posebno osjetljivo, jer se tada događa diferencijacija stanica zametka koja zapravo znači i diferencijaciju funkcije tih

stanica. Ukoliko se ona odvija normalno, govorimo o normogenezi ili organogenezi, proizvod koje je zdrava ljudska jedinka. Međutim, ako pod nepovoljnim utjecajima okoliša ili nasljednih čimbenika dođe do nepravilnog razvoja, onda se takva embriogeneza naziva teratogenezom. Posljedica teratogeneze je malformacija ploda koja može biti snažna, umjerena i blaga. Malformaciju koja uz poremećenu anatomiju i funkciju, ekstrauterini život čini jako teškim ili nemogućim, nazivamo monstroznošću. Malformacija koja zahvaća oblik i funkciju tkiva, organa ili sustava, a život takve jedinke je moguć, naziva se abnormalnošću, dok se najblaže malformacije koje su više estetski defekt, bez učinka na funkciju zahvaćenog dijela organizma, nazivaju anomalijama. (9) Predmet ovog rada su embriopatije, odnosno fetalne malformacije kao primarni razvojni defekti nastali isključivo u posljednje spomenutom razvojnem razdoblju – embriogenezi. Zbog sveobuhvatnosti podjele prirodnih malformacija uputno je spomenuti i fazu fetogeneze, u kojoj se nastali razvojni poremećaji nazivaju fetopatije ili deformacije, a prema mehanizmu i vremenu nastanka definiraju se kao sekundarni defekti. (7)

1.1.1. Etiologija i rizični čimbenici

Iako prirodene malformacije mogu biti rezultat jednog ili više genetskih, zaraznih, prehrambenih ili okolišnih čimbenika, često je teško identificirati točne uzroke. Dok se predlažu složene genetske i okolišne interakcije, većina urođenih mana ima nepoznate uzroke, uključujući mnoge prirodene srčane mane, rascjep usne ili nepca i pes ekvinovarus. Malformacije ne prejudiciraju etiologiju te do njih mogu dovesti egzogeni čimbenici kao što su lijekovi uzeti u ranoj trudnoći, alkoholizam trudnice, insuficijencija uteroplacentarnog protoka krvi, ionizirajuće zračenje u trudnoći, virusne infekcije, itd., no manji dio urođenih mana uzrokovan je i genetskim

abnormalnostima, tj. kromosomskim abnormalnostima (npr. Downov sindrom ili trisomija 21) ili defektima jednog gena (npr. cistična fibroza). Konsangvinitet (roditelji u krvnom srodstvu) također povećava prevalenciju rijetkih genetskih urođenih mana i gotovo udvostručuje rizik od neonatalne i dječje smrti, intelektualnih teškoća i drugih anomalija. Među rizične čimbenike za nastanak malformacija uvrštavamo i socioekonomske i demografske faktore. Niski prihodi mogu biti neizravna odrednica urođenih anomalija, s većom učestalošću među obiteljima i zemljama s ograničenim resursima. Procjena je da se oko 94% teških urođenih mana događa u zemljama s niskim i srednjim dohotkom. Ovaj veći rizik se odnosi na moguću manjkavost pristupa dovoljno kvalitetnoj hrani trudnica, povećanu izloženost uzročnicima ili čimbenicima kao što su infekcija i alkohol ili lošiji pristup zdravstvenoj skrbi i probiru. Dob majke također je važan i dobro poznati čimbenik rizika za abnormalni intrauterini razvoj fetusa. (1) Veća životna dob majke povećava rizik od kromosomskih abnormalnosti. Teratologija (grč. *teras*, *teratos*, čudovište, nakaza) je znanost koja istražuje abnormalnosti fiziološkog razvoja, uzroke i rizične čimbenike takvih razvojnih poremećaja, a postavila je i vlastita načela koja određuju sposobnost nekog sredstva da uzrokuje malformacije. Načela teratologije ističu da je neprikladno označiti agens kao teratogen bez karakteriziranja doze, puta izlaganja i stadija trudnoće u kojem je došlo do izlaganja. To je zato što učinci agensa iz okoliša na embrij ili fetus ovise o kemijskoj ili fizičkoj prirodi agensa te već spomenutim i drugim čimbenicima, kao što su doza, put i duljina izlaganja; razvojna faza u kojoj dolazi do izloženosti; genetska osjetljivost majke i embrija ili fetusa te prisutnost i priroda istodobnih izloženosti. (2) U prevenciji neželjenih, štetnih učinaka na plod važno je poznavanje konkretnih teratogenih agensa poput virusa (rubeola, zika), određenih zagađivača, majčinih nutritivnih nedostataka (nedostatak joda, folata), bolesti (majčinski dijabetes) ili određenih lijekova (varfarin, fenitoin), jer se odgovornim ponašanjem i planiranjem obitelji oni mogu

izbjeći ili nadomjestiti, kontrolirati i liječiti te se na taj način uvelike pridonosi smanjenju prenatalnog morbiditeta i mortaliteta. (5)

1.1.2. Epidemiologija

Ukupna prevalencija urođenih anomalija je tijekom godina ostala konstantna za većinu velikih malformacija i ne razlikuje se mnogo među etničkim skupinama. Međutim, rizik za različite vrste malformacija je promjenjiv, što može biti povezano s genetskom osjetljivošću, kao i s kulturološkim i društvenim razlikama koje mogu utjecati na izloženost štetnim utjecajima majke i fetusa. Fetalne malformacije javljaju se u otprilike 2 – 5/1000 živorođene djece, a još su češće ubrojimo li spontane pobačaje i mrtvorodne. (11, 12) Veliki klinički značaj predstavlja činjenica da se među uzrocima perinatalne smrtnosti malformacije spominju u 20 – 25% slučajeva, dok im je zastupljenost u neonatalnom morbiditetu još i veća. Uspješnom kontrolom ostalih uzroka smrti djece mlađe od 5 godina, urođene anomalije su zauzele vodeći udio u uzrocima smrti iste populacijske skupine, a one su i peti uzrok smrti prije 65. godine života, te glavni uzrok invalidnosti. Za 40 – 60% malformacija uzrok je nepoznat. Od poznatih uzroka, genski čimbenici kao što su kromosomske anomalije i mutacije gena, uzrokuju približno 15% malformacija, čimbenici okoliša 10%, multifaktorsko nasljeđivanje 20 – 25%, te blizanačke trudnoće 0,5 – 1% malformacija. (2) Fetalne malformacije se, kao i kromosomopatije, mogu u visokorizičnoj skupini trudnoća pronaći u najviše 10 – 15% od ukupnog broja malformacija u populaciji, dok se preostalih 85 – 90% nalazi u dijelu populacije niskog rizika. Stoga je primarna prevencija kongenitalnih anomalija u cijeloj populaciji, temeljena na kontroli okolišnih

čimbenika rizika, prioritet strategije sprječavanja nastanka fetalnih malformacija, smanjenja njihove incidencije, teških komplikacija, invalidnosti i smrti. (7)

1.2. Pregled fetalnih malformacija po organskim sustavima

1.2.1. Malformacije središnjeg živčanog sustava

Poremećaji razvoja središnjeg živčanog sustava najučestaliji su i najznačajniji razvojni poremećaji prisutni nakon rođenja ili dijagnosticirani tijekom prve godine života. Strukturne abnormalnosti mozga mogu nastati zbog poremećaja u razvoju ili pak kao rezultat djelovanja čimbenika okoliša koji mogu oštetiti mozak u bilo kojoj fazi njegova razvoja. Ti vanjski štetni čimbenici su već spomenuti teratogeni, koji mogu biti infektivni, vaskularni, kemijski, fizički i drugi, te mogu dovesti do anatomskog i/ili funkcijskog poremećaja. Poremećaji zatvaranja neuralne cijevi (eng. NTD = *neural tube defect*) pripadaju skupini malformacija mozga nastalih prije 20. tjedna gestacije, od kojih ću za potrebe ovog rada izdvojiti anencefaliju, encefalocelu i spinu bifidu. Uz navedene, postoje još tri velike skupine poremećaja razvoja SŽS – a koje sadrže malformacije nastale također do 20. tjedna gestacije, među kojima ću detaljnije opisati jedino holoprosencefaliju te zaključno hidrocefaliju, koja nije jedinstvena bolest, već strukturna promjena koja se vidi u različitim patološkim stanjima. (3) Anencefalija je bila prva kongenitalna anomalija koja je prenatalno dijagnosticirana ultrazvukom. Najčešći je defekt neuralne cijevi koji nastaje zbog poremećaja u zatvaranju kranijalnog dijela neuralne cijevi tijekom ranog embrionalnog razvoja. Etiologija joj nije do kraja razjašnjena. Stopa pojavljivanja ove malformacije kreće se oko 1/1000 porođaja, a uz nju, u 9 – 30% slučajeva, nalazimo i spinu bifidu. Defekt zahvaća kosti lubanje, okcipitalnu, parijetalnu i temporalnu, koje nedostaju u potpunosti ili ih nalazimo samo u rudimentarnom obliku. Razvoj moždanog tkiva također je

poremećen. Ultrazvukom se glavica može prikazati već od 10. tjedna trudnoće, ali se kosti fetalne glavice mnogo bolje prikazuju nakon 12. tjedna, što je od velikog kliničkog značaja pri postavljanju ultrazvučne dijagnoze. Anencefalija je bez izuzetka letalna malformacija te u većini slučajeva smrt ploda nastupa već intrauterino, dok živorođeni umiru unutar prva dva tjedna od rođenja. Također, ne postoji nikakva mogućnost postnatalne korekcije ove malformacije. (9)

Encefalocela je malformacija različitog stupnja hernijacije mozga i moždanih ovojnica kroz defekt lubanje u području srednje linije. Nastaje u 70 – 80% slučajeva u okcipitalnoj regiji u području skvame okcipitalne kosti, iako i bazalni dio može biti zahvaćen. Opisana je i prednja encefalocela koja najčešće zahvaća korijen nosa ili nosnu šupljinu. Ako se hernijacija sastoji samo od moždanih ovojnica, bez dijelova mozga, naziva se meningocela. Ponekad je klinički teško razlikovati meningocelu od encefalocele. Djeca s velikom hernijacijom obično imaju mikrocefaliju, ali i popratni hidrocefalus. Incidencija encefalocele je 1:5000, 47% živorođene djece s tom malformacijom preživljava, od kojih je 35% teško mentalno zaostalo, a 23% umjereno ili blaže. (3)

Spina bifida je kongenitalna malformacija koja nastaje izostankom spajanja neuralnih lukova kralješaka. Iako se može pojaviti na bilo kojem dijelu kralježnice, najčešće ga nalazimo u lumbosakralnoj regiji. Klinički razlikujemo različite oblike spine bifide, ovisno o stupnju zahvaćenosti, odnosno njenoj otvorenosti ili zatvorenosti. Ako koža pokriva rascjep govorimo o najjednostavnijem obliku, *spini bifidi occulti*. Kod jače izraženih oblika dolazi do protruzije arahnoidne, dure i likvora, prekriveni kožom, što se naziva meningocelom. Tumorozna pedunkularna izbočina, koja osim moždanih ovojnica sadrži i dijelove medule spinalis te spinalne korjenove, nazivamo mijelomeningocelom. Približno 80% djece s cističnom spinom bifidom, koja je njen otvoreni oblik, ima upravo taj tip malformacije. Poremećaj koji dovodi do nastanka spine bifide nastaje vrlo rano u embrionalnom razvoju, prije 4. tjedna embrionalnog života, a sami defekti između 4. i 12. tjedna. (3) Ultrazvukom je moguće s lakoćom

prikazati fetalnu kralježnicu od 16. tjedna gestacije, a optimalna je dob između 16. i 20. tjedna. Učestalost ove malformacije iznosi 0,2 – 4/1000 poroda, a ženska su djeca češće zahvaćena. (9) Spina bifida, kao i ostali NTD, pokazuje visok stupanj ponavljanja u obiteljima. Holoprosencefalija nastaje zbog poremećaja u razvoju prednjeg mozga u 4. i 5. tjednu gestacije, koji se očituje poremećajem u dvije hemisfere mozga s pripadajućim komorama, spojenim bazalnim ganglijima te arinencefalijom. Ovisno o težini i stupnju poremećaja mogu se razlikovati: alobarna, semilobarna i lobarna holoprosencefalija, kojoj mogu biti pridružene malformacije lica tzv. „srednje linije“, čija je težina obično u korelaciji sa stupnjem malformacija mozga, tzv. facio-telencefalične malformacije. Djeca s alobarnom holoprosencefalijom umiru u ranoj dječjoj dobi, a za života pokazuju teško psihomotorno zaostajanje i tvrdokorne konvulzije, dok djeca sa semilobarnom i lobarnom holoprosencefalijom mogu živjeti duže, ali su teško psihomotorno zaostala. Etiologija te malformacije može biti genetskog i okolišnog porijekla. Navedena malformacija opisana je u brojnim kromosomskim aberacijama, ali je dokazana i povezanost s vanjskim čimbenicima poput izloženosti alkaloidima i ionizirajućem zračenju. Također, malformacija je češće zastupljena u djece majki dijabetičarki. Incidencija je 1:5000 živorođene djece. (3) Konačno, hidrocefaliju karakterizira nakupljanje povećane količine cerebrospinalnog likvora u ventrikularnom i subarahnoidalnom prostoru te predstavlja klinički znak koji se javlja kod niza patoloških stanja. Razlikujemo dva tipa kongenitalne hidrocefalije, komunicirajući ili neopstruktivni koji je najčešći te nekomunicirajući ili opstruktivni. Prenatalna dijagnostika hidrocefalusa je u pravom smislu riječi postala moguća primjenom ultrazvuka. Moždane komore se ultrazvukom mogu prikazati već od 12. tjedna gestacije. Tri su ultrazvučna znaka koji ukazuju na hidrocefaliju u drugom tromjesečju: relativno smanjenje koroidalnih pleksusa, povećane vrijednosti omjera širine lateralnih komora i širine moždane hemisfere, te pomicanje medijalne stijenke lateralne komore prema sredini. U većini slučajeva, hidrocefalija je

praćena polihidramnijem, a mogu se pridružno javiti i druge malformacije, što je od velikog kliničkog znaćaja, ako se nakon otkrivanja ove anomalije odlućilo za nastavak trudnoće. Daljnji tretman „hidrocefalićke“ trudnoće ovisi o prisutnosti pridruženih malformacija te stupnju oštećenja moždanog parenhima. Ućestalost ove anomalije kreće se oko 3 – 10 slućajeva na 10 000 porođaja. (9) Prenatalna dijagnostika malformacija SŽS osniva se na biokemijskim i ultrazvućnim pretragama. Biokemijske pretrage obuhvaćaju određivanje alfa–fetoproteina (AFP) u majćinom serumu (*screening* metoda) i amnijskoj tekućini u drugom tromjesećju za NTD. Analiza acetilkolinesteraze u plodovoj vodi je dodatna dijagnostićka mogućnost kojom se eliminiraju lažno pozitivni nalazi otkrivanja NTD određivanjem AFP u amnijskoj tekućini. Zbog teških posljedica koje izazivaju, rana i pouzdana prenatalna dijagnostika koja indicira prekid trudnoće, osobito je znaćajna i ujedno je sekundarna prevencija tih ozbiljnih poremećaja. (3)

1.2.2. Cistićni higrom vrata

Poput ostalih strukturnih anomalija ploda, i malformacije fetalnog vrata uspješno se detektiraju ultrazvućnom dijagnostikom, ponajviše u drugom tromjesećju trudnoće. Osim već opisane spine bifide, pod malformacijama fetalnog vrata podrazumijevamo različite tumore istog. Iako normalna anatomija fetalnog vrata često komplicira njegov ultrazvućni prikaz, postojanje tumorozne tvorbe znaćajno mijenja ultrazvućnu sliku. Postoje dvije vrste tumora fetalnog vrata, cistićni, koji su ispunjeni tekućim sadržajem, a kojima pripada tumorozna tvorba iz naslova ovog poglavlja te solidni. Cistićni higromi najćešći su nalaz među grupom cistićnih tumora fetalnog vrata. Patohistološki su to benigni limfangiomi ili cistangiomi. Ultrazvukom ih vidimo poput tumoroznih tvorbi s brojnim cistićnim proširenjima među kojima su pregrade, a

nastavlja se tipično na vrat straga i lateralno. Iako je ta lokalizacija prisutna u otprilike 80% slučajeva, cistični higrom može nastati i na drugim područjima fetalnog organizma, poput usne šupljine, aksila i prepona. Učestalost ove anomalije je 1:6000 trudnoća. Ultrazvučna procjena veličine ovakvog tumora omogućuje nam odluku za optimalan način dovršenja trudnoće. (9)

1.2.3. Malformacije dišnog sustava

U dišnom sustavu ultrazvučno možemo dijagnosticirati pleuralni izljev te cistične i solidne tumore pluća. Najučestalije kongenitalne malformacije plućnih dišnih putova (CPAM) jesu multicistične mase segmentnog plućnog tkiva s abnormalnom bronhalnom proliferacijom. Te se fetalne plućne lezije nazivaju još i kongenitalnom cističnom adenomatoidnom malformacijom pluća (CCAM). Radi se o benignoj leziji u obliku ciste ili solidne mase u plućima. Sastoji se od plućnog tkiva koje nema pravu funkcionalnost, ali nastavlja rasti. Velika većina takvih lezija dovoljno je malena da neće uzrokovati opasnost za plod, te se mogu i ukloniti postnatalno, dok neki oblici mogu uzrokovati ozbiljne, vitalno ugrožavajuće komplikacije poput pulmonalne hipoplazije i fetalnog hidropsa. Incidencija se kreće oko 1:1500 – 4000 živorođenih, predominantno muškog spola. (17)

1.2.4. Malformacije kardiovaskularnog sustava

Kongenitalne srčane bolesti (eng. CHD = *congenital heart disease*) su jedne od najčešće dijagnosticiranih kongenitalnih anomalija s učestalošću od 0,8 – 1,2% broja živorođene djece globalno. (18) Definiraju se kao strukturna abnormalnost srca i/ili velikih intratorakalnih krvnih

žila koja je prisutna pri rođenju. *Vitia cordis congenita* (VCC) dolazi često udružena s drugim anomalijama, a kad su prisutne i brojne *minor* malformacije teško je odlučiti je li VCC izolirana ili je dio skupa malformacija ili pak sindroma. O izdvojenim (izoliranim) srčanim manama govori se onda kada CHD nije praćen velikom anomalijom nekog drugog organa ili sustava. Primjer za izoliranu srčanu grešku, a koja se pojavljuje u konkretnim slučajevima kasnije u ovom radu, jest dekstrokardija. Takav nepravilan smještaj srca može biti izolirani nalaz, a može biti popraćen s obrnutim desno – lijevim smještajem svih visceralnih organa. Ako je samo srce dislocirano, ta promjena je gotovo uvijek vezana s nekom srčanom manom, dok je u slučaju *situsa inversusa* srce mnogo češće strukturno normalno. Klinička slika ovisi upravo o udruženosti dekstrokardije s VCC i drugim malformacijskim sindromima. Slučajevi dekstrokardije većinom su sporadični, iako su poznati i X – vezani slučajevi. Unatoč provedenim brojnim etiološkim istraživanjima, samo oko 15% slučajeva CHD može se pripisati poznatom uzroku. Neki od poznatih teratogenih čimbenika u kontekstu prirođenih srčanih grešaka su virus rubele, citomegalovirus, antikonvulzivi, litij, aspirin, retinoidi, alkohol u ranoj trudnoći, izloženost živi i dr. (3)

1.2.5. Malformacije prednje trbušne stijenke

Gastroshiza i omfalocela javljaju se u oko 2 – 3/10 000 živorođene djece, a gastroshiza je jedna od rijetkih malformacija čija prevalencija ne ostaje stalna, već pokazuje rastući trend posljednjih desetljeća. U obje malformacije pretpostavlja se multifaktorska etiologija, pri čemu za gastroshizu nema dokaza o genetičkim etiološkim faktorima, dok se omfalocela češće pojavljuje kao dio sindroma (npr. Beckwith – Wiedemannov sindrom), a rjeđe kao izolirana pojava. U amnijskoj tekućini, kod obiju malformacija, pronalazi se povećana razina AFP. Omfalocela je

kongenitalna anomalija karakterizirana hernijacijom intraabdominalnih organa kroz prednju trbušnu stijenku u umbilikalnoj regiji ploda. Nastaje tako što se nakon fiziološke hernijacije abdominalnih organa, između 6. i 11. tjedna, oni ne vrate u trbušnu šupljinu. Omfalocela uvijek bude odijeljena od vanjske okoline peritonealnom ovojnicom i Wartonovom sluzi. Rijetko se omfalocela može ultrazvukom dijagnosticirati već krajem prvog tromjesečja, no dijagnoza je mnogo pouzdanija u drugom tromjesečju. Uz omfalocelu nalaze se malformacije kardiovaskularnog sustava u 16 – 20% slučajeva, genitourinarnog u 40% te središnjeg živčanog sustava u 4% slučajeva. Postnatalna prognoza te malformacije ovisi o veličini defekta, održanosti peritonealnog omotača i pridruženim malformacijama. Diferencijalno dijagnostički kod omfalocele dolazi u obzir gastroshiza. Gastroshizu, kao najteži oblik defekta prednje trbušne stijenke, karakterizira prodor trbušnih organa kroz otvor spomenute stijenke, pri čemu defekt ne zahvaća pupkovinu i njezinu fetalnu inserciju. Za razliku od omfalocele, prolabirani organi u gastroshizi nemaju omotač koji ih dijeli od okoline. Gastroshiza obično nije udružena s drugim malformacijama u onoj mjeri u kojoj omfalocela jest. Unatoč mogućnosti kirurške korekcije, uz uvježbani neonatološki tim i nakon pravodobne prenatalne dijagnoze, gastroshiza ima veliku smrtnost. (9)

1.2.6. Malformacije mokraćnog sustava

Učestalost fetalnih malformacija je oko 2%, od čega je čak 50% malformacija urogenitalnog trakta. Za potrebe ovog rada ograničit ću se na malformacije mokraćnog sustava, od kojih ću izdvojiti renalnu ageneziju, policističnu bolest bubrega (eng. PKD = *polycystic kidney disease*), multicističnu bolest bubrega, hidronefrozu i prune – belly sindrom. Renalna agenezija je

strukturni razvojni poremećaj bubrega. Može biti jednostrana i obostrana, od kojih se jednostrana pojavljuje 3 – 4 puta češće od obostrane. Renalna agenezija karakterizirana je manjkom bubrega, uretera i renalnih arterija uz hipoplastični mokraćni mjehur. U graviditetu je izražen oligohidramnij, čija je posljedica facijalna dismorfija fetusa uz anomalije donjih ekstremiteta, hipoplaziju pluća i kardiovaskularne anomalije, što je slika Potterova sindroma. Novorođenčad s bilateralnom agenezom bubrega umire ubrzo nakon poroda zbog respiratornog distresa. Postoje dva tipa cistične bolesti bubrega, policistični i multicistični bubrezi. Policistična bolest bubrega je nasljedna razvojna anomalija renalnog parenhima koji je zamijenjen cistama. Postoji u dva oblika, različitog tipa nasljeđivanja, infantilni (autosomno recesivno nasljeđivanje) i adultni (autosomno dominantno nasljeđivanje). Bolest je posljedica dilatacije i hiperplazije sabirnih tubula. Oba su bubrega simetrično zahvaćena, masivno uvećana i sadrže mnogo sitnih cista. Infantilna policistična bolest bubrega dijeli se u četiri podtipa: perinatalni, neonatalni, infantilni i juvenilni, koji se međusobno razlikuju u postotku cistične promijenjenosti bubrežnog parenhima, a time težinom kliničke slike i prognozom. U multicistične bubrežne bolesti, zahvaćeni bubreg ne funkcionira, povećan je i cistično promijenjen. Ipsilateralno nalazimo segmentnu atreziju uretera i okluziju ureteropelvičnog spoja, a katkad može postojati i parcijalna opstrukcija kontralateralnog ureteropelvičnog spoja. Bolest je rijetko bilateralna (do 20%) i tada je inkompatibilna sa životom. Unilateralna lezija ne ugrožava život. U diferencijalnoj dijagnozi multicistične bolesti bubrega treba uzeti u obzir hidronefrozu koja se prikazuje kao anehogeni prostor unutar bubrega, dok su multiple ciste odvojene septima. U 10 – 20% slučajeva multicistične bubrežne bolesti postoje udružene anomalije mokraćnog sustava, najčešće hidronefroza kontralateralne strane. Najčešća anomalija urinarnog trakta je fetalna hidronefroza; opstruktivna uropatija kao posljedica zapreke na razini uretre, veziko – ureteralnog ušća ili ureteropelvičnog spoja. Teško se, međutim, ultrazvukom određuje točan uzrok hidronefroze, što povlači potrebu za daljnjim pretragama i

praćenjem trudnoće i ploda. (3) Prune – belly sindrom je rijetka, no jasno definirana malformacija, karakterizirana defektom abdominalne muskulature, teškom anomalijom urinarnog trakta i kriporhizmom. Učestalost je 1/35 000 – 50 000 porođaja. Prognoza ovisi o stupnju renalne displazije i destrukcije, kao i o ozbiljnosti pridruženih anomalija. (9)

1.2.7. Skeletne malformacije

Otkrivanje fetalnih malformacija zadovoljavajuće je za većinu organskih sustava, no srčane, skeletne i kraniofacijalne anomalije i dalje predstavljaju veći izazov. U jednoj od provedenih studija za procjenu točnosti prenatalne dijagnoze skeletnih displazija, prenatalna dijagnoza bila je točna u 65% slučajeva, što sugerira da je precizna prenatalna dijagnoza skeletne displazije izazovna, iako je prenatalno predviđanje smrtnosti bilo vrlo precizno. Skeletne malformacije općenito su rijetke. Prevalencija je oko 1/4000 - 5000 poroda, iako incidencija može biti viša, jer fenotip možda neće biti izražen sve do ranog djetinjstva, kada postaju vidljivi niski rast, abnormalnosti zglobova ili druge komplikacije. Skeletne displazije čine heterogenu skupinu poremećaja rasta skeleta koji rezultiraju kostima abnormalne veličine i oblika. Obično se sve duge kosti dosljedno vide od 11. tjedna. Na ultrazvučnom pregledu od 16. – 18. tjedna potrebno je vizualizirati tri segmenta svakog uda i izmjeriti duljinu jedne bedrene kosti. Odnos noge i stopala također treba procijeniti kako bi se isključilo batinasto stopalo. Nalazi koji ukazuju na prisutnost generalizirane skeletne displazije uključuju skraćivanje kostiju ekstremiteta, prijelome, savijanje dugih kostiju, demineralizaciju i malen prsni koš. Također su poznate vrijednosti omjera duljina femura i stopala te omjera duljine femura i opsega trbuha ispod kojih se potvrđuje dijagnoza skeletne displazije. (9)

1.3. Prenatalna dijagnostika

Prenatalna dijagnostika u užem smislu jest trijažni istraživačko – dijagnostički proces koji uključuje niz medicinskih radnji, mjera i postupaka, prije i tijekom trudnoće, s temeljnim ciljem otkrivanja fetalnih malformacija i kromosomopatija te rođenja živog, zdravog i za samostalan život sposobnog djeteta. (7) Ranije je prenatalna dijagnostika posjedovala negativan, preventivan karakter, koji je zastupao smanjenje perinatalnog mortaliteta putem eliminacije bolesnih fetusa. Danas zauzima neutralan stav, kroz postavljanje precizne dijagnoze i predviđanjem konkretne prognoze trudnoće i zdravlja djeteta, a konačnu odluku o nastavku ili prekidu trudnoće, unutar zakonskih okvira, donosi majka. (9) Elementi prenatalne dijagnostike su genetičko savjetovanje, sama prenatalna dijagnoza te postnatalna prognoza. Stručan i objektivan prekonceptijski savjet medicinskog genetičara od izuzetne je važnosti, posebice u obitelji kod kojih postoji genetsko opterećenje. Učinkovitost prenatalne detekcije strukturnih poremećaja ovisi o raznim elementima poput gestacijske dobi, karakteristikama ispitivane populacije, kvaliteti ultrazvučne opreme, kompetenciji i iskustvu pretraživača, ali i uvjetima rada. U prvom tromjesečju otkrije se do 60% fetalnih malformacija, dok u drugom tromjesečju postotak uspješnosti detekcije raste na čak 80%. Vrsta i broj malformacija utječu na uspješnost obzirom da izolirane malformacije lakše promaknu oku pretraživača od udruženih malformacija ili sindroma, a njihov postotak je visokih 80 – 85%. (7) Metode prenatalne dijagnostike dijele se na neinvazivne kojima se vrši probir i procjena rizika, i invazivne kojima se potvrđuje i postavlja konačna dijagnoza. (8)

1.3.1. Metode probira

Probir odnosno procjena stupnja rizika ili vjerojatnosti postojanja fetalnih malformacija obično uključuje prikupljanje podataka iz obiteljskih anamneza i provjeru statusa nosioca kromosomske ili genetske abnormalnosti, biokemijske i ultrazvučne metode. Otkriće *cell – free* DNK u majčinoj plazmi i serumu otvorilo je dodatni put za analizu fetalnih genetskih karakteristika. (4) U perikonceptijskom probiru, karakteristike majke mogu povećati rizik za malformacije, a rezultate probira treba koristiti za odabir i pružanje daljnje odgovarajuće skrbi, ovisno o riziku. To može uključivati probir za mlađu ili stariju dob majke, kao i probir za korištenje alkohola, duhana ili drugih rizika. Krv majke može se pregledati u okviru prenatalnog samostalnog, *double*, *triple* ili *quadruple* (ovisno o broju testiranih biokemijskih parametara uz AFP) testa na povišene serumske vrijednosti AFP, što ukazuje na povišeni rizik od specifičnih strukturnih defekata. (13)

1.3.2. Ultrazvučna metoda

Ultrazvuk je metoda prvog izbora za pregled fetalne anatomije i otkrivanje morfoloških i funkcionalnih promjena fetalnog organizma. (5) Ujedno je jedina neinvazivna metoda koja istovremeno može biti dio prenatalnog probira, ali i dijagnostike. Tijekom trajanja trudnoće trebalo bi obaviti minimalno tri obavezna ultrazvučna pregleda, po jedan u svakom tromjesečju. (7) Korištenje transabdominalnog i transvaginalnog ultrazvuka visoke frekvencije i visoke rezolucije između 11. i 14. tjedna trudnoće omogućuje demonstraciju svih fetalnih organa i anatomske strukture te otkrivanje većine teških strukturnih defekata. Ultrazvučni pregled u prvom tromjesečju treba uključivati: potvrdu vitalnosti, broja fetusa i gestacijske dobi; definiciju

korionskih struktura u višeplođnim trudnoćama; mjerenje dužine tjeme-trtica, biparijetalnog promjera, debljine nihalne translucencije, frekvencije i ritma otkucaja srca te vizualizaciju oblika lubanje, vratne regije, kralježnice, prsnog koša i srca, trbuha, ekstremiteta, lokalizaciju posteljice i količine amnijske tekućine. Cilj je otkriti, isključiti ili posumnjati na veliku fetalnu malformaciju što podrazumijeva detekciju ultrazvučnih biljega kromosomopatija i to onih koji se mogu povezati i sa strukturnim poremećajima. (14) Otkrivanje malformacija proširenim transvaginalnim dvodimenzionalnim ultrazvukom doseže osjetljivost od 74%, kada se provodi prema kriterijima ispitivača III. razine, od 18. do 22. tjedna trudnoće. Stoga bi rani pregled transvaginalnom sonografijom uvijek trebao biti praćen transabdominalnim ultrazvučnim nalazom sredinom trajanja trudnoće, jer će u tom trenutku biti vidljivo dodatnih 20% malformacija. (15, 16) Osim izravnog otkrivanja malformacija, UZ pregledom u ranom drugom tromjesečju treba obratiti pozornost i na tzv. znakove upozorenja (eng. *call signs*); heterogenu skupinu anatomskih znakova i drugih UZ nalaza koji sami nisu malformacijski poremećaji, ali neizravno pozivaju na dodatan i povećan oprez i ukazuju na njihovo moguće postojanje. Ultrazvučni pregledi II. i III. (supspecijalističko znanje, sofisticirana oprema, optimalni uvjeti rada) dijagnostičke razine, za razliku od UZ pregleda I. razine, pripadaju neizostavno u metode prenatalne dijagnostike, a podrazumijevaju konzilijarne, ciljane ultrazvučne preglede s ciljem precizne i pravovremene prenatalne dijagnoze. Visokorizične i trudnice upućene iz niže razine nakon probira ciljna su skupina. (6,7,8)

1.3.3. Invazivne dijagnostičke metode

Jedini zadovoljavajući način pouzdanog dobivanja fetalnog materijala za prenatalnu dijagnozu su invazivni postupci kao što su amniocenteza, kordocenteza, biopsija korionskih resica (eng. CVS = *chorionic villus sampling*) ili fetoskopija. Više od 80% svih invazivnih prenatalnih pregleda provodi se kako bi se isključile kromosomske aberacije. Amniocenteza je najvažnija i najprihvaćenija invazivna prenatalna dijagnostička tehnika. Prije same punkcije, određuju se položaji fetusa i placente te optimalno mjesto uboda. Kako bi se osiguralo da se dobije dovoljan broj stanica za uzgoj, amniocenteza se obično provodi između 15. i 18. tjedna trudnoće. Većina stanica koje se nalaze u amnijskoj tekućini su velike skvamozne epitelne ili endotelne stanice s raznih fetalnih površina i izvanembrionalnih membrana. Amnijska tekućina također sadrži stanice slične fibroblastima koje su posebno važne za prenatalnu citogenetsku dijagnozu. Za potrebe prenatalne citogenetičke dijagnoze neophodna je stimulacija rasta stanica u optimalnim uvjetima. Amniocenteza nosi rizik od 0,5% za pobačaj. Sljedeći invazivni postupak prenatalne dijagnostike je biopsija korionskih resica u prvom tromjesečju ili biopsija placente u drugom i trećem tromjesečju. Najčešće se izvodi transabdominalna punkcija *chorion frondosuma*. Glavni period pregleda je između 11. i 12. tjedna trudnoće. CVS uključuje rizik od pobačaja od 2 - 3%. U fetoskopiji, još jednoj invazivnoj metodi, fiber-optički uređaj se uvodi preko cijevi u amnijsku vrećicu pod kontrolom ultrazvuka. Najbolje vrijeme za fetoskopiju je između 17. i 20. tjedna trudnoće, budući da je volumen amnijske tekućine dovoljan, a fetus još nije prevelik za vizualizaciju u ovoj fazi. Budući da fetoskopija uključuje rizik od pobačaja do 5%, ova metoda je opravdana samo u malom broju posebnih slučajeva i provode je samo medicinski centri s odgovarajućim praktičnim iskustvom. Obzirom da svi navedeni postupci imaju povećane rizike i za majku i za fetus, postoji značajna potražnja za razvojem sigurnih i učinkovitih alternativa. (4)

1.3.4. Preventivni postupci i ciljevi

Preventivne javnozdravstvene mjere djeluju na smanjenje učestalosti određenih urođenih mana kroz uklanjanje čimbenika rizika ili jačanje zaštitnih čimbenika. Važne intervencije i napori uključuju: osiguravanje zdrave prehrane adolescenticama i majkama uključujući širok izbor povrća i voća te održavanje zdrave tjelesne težine; osiguravanje primjerenog unosa vitamina i minerala hranom, posebno folne kiseline u adolescentica i majki; osiguravanje da majke izbjegavaju štetne tvari, osobito alkohol i duhan; izbjegavanje putovanja trudnica u regije u kojima se javljaju izbijanja infekcija za koje se zna da su povezane s urođenim manama; smanjenje ili eliminiranje izloženosti okolišnim opasnim tvarima (kao što su teški metali ili pesticidi) tijekom trudnoće; kontroliranje dijabetesa prije i tijekom trudnoće kroz savjetovanje, kontrolu tjelesne težine, dijetu i primjenu inzulina po potrebi; osiguravanje da je svako izlaganje trudnica lijekovima ili medicinskom zračenju opravdano i da se temelji na pažljivoj analizi rizika i koristi za zdravlje; cijepljenje, posebno protiv virusa rubeole, za djecu i žene; povećanje i jačanje edukacije zdravstvenog osoblja i ostalih uključenih u promicanje prevencije prirođenih anomalija; i probir na infekcije, osobito rubeolu, varičelu i sifilis, te razmatranje liječenja. (1)

Razlikujemo primarnu (prekonceptijsku), sekundarnu (postkonceptijsku) i tercijarnu prevenciju nastanka fetalnih malformacija. Ciljevi preventivnih mjera jesu spriječiti nastanak fetalnih malformacija, smanjiti njihovu incidenciju i/ili pojavu teških komplikacija, invalidnosti i smrti. Za navedene ciljeve jedina prava strategija je primarna prevencija koja nalaže izbjegavanje, uklanjanje, preinačivanje ili smanjivanje čimbenika okoline s teratogenim djelovanjem. Pod sekundarnu prevenciju spada sprječavanje razvitka potpune kliničke slike i komplikacija kod već postojeće malformacije, dok tercijarna prevencija podrazumijeva liječenje oboljelih i pokušaj sprječavanja invalidnosti i smrtnog ishoda. (6,7)

2. Svrha rada

Cilj ove retrospektivne studije je prikazati uspješnost prenatalne dijagnostike fetalnih malformacija u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka, u razdoblju od 2013. do 2015. godine, statistički obraditi anamnestičke podatke trudnica i prikazati prevalencije detektiranih fetalnih malformacija sa svrhom usporedbe dobivenih rezultata s literaturom.

3. Ispitanice i postupci

Rad predstavlja retrospektivnu studiju s analizom medicinske dokumentacije i podataka o prenatalno detektiranim slučajevima fetalnih malformacija i ishodima tih trudnoća u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka, u razdoblju od 2013. do 2015. godine. Podatci su prethodno bili izdvojeni u zasebnim registrima, čiju je obradu odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka. Ispitanice su trudnice koje su nakon postavljene dijagnoze fetalne malformacije zatražile i dobile prvostupanjsko komisijsko odobrenje za prekid trudnoće prije navršenog 22. tjedna gestacije. Anamnestički podatci o trudnicama koji su statistički obrađeni, su životna dob, mjesto stanovanja (po županijama), bračni status, godine školovanja, navike (pušenje, alkohol, droge), lijekovi i krvna grupa. Iz reproduktivske anamneze navode se paritet i broj pobačaja (namjerni i spontani). Navedeni su tjedni gestacijske dobi u kojima je postavljena dijagnoza fetalne malformacije, te gestacijski tjedan kad je prekinuta trudnoća. Prenatalna dijagnoza i detekcija fetalnih malformacija postavljena je ultrazvučnim uređajem *Voluson E8* s konveksnom transabdominalnom sondom frekvencije 3,5 MHz. Iz studije su izostavljeni slučajevi s dokazanom kromosomskom aberacijom, a ultrazvučno postavljene prenatalne dijagnoze bile su potvrđene obdukcijom, nakon izvršenog prekida trudnoće.

4. Rezultati

U studiji je za razdoblje od 2013. do 2015. godine ukupno analizirano 47 trudnoća s velikom fetalnom malformacijom: 20 slučajeva 2013. godine, 13 slučajeva 2014. godine i 14 slučajeva u 2015. godini. Raspon životne dobi ispitanica je od 18. do 43. godine, s prosjekom od 30,6 godina i medijanom od 31 godine. Iz Primorsko – Goranske županije dolazi 76,6% (36) ispitanica, iz Istarske županije 17% (8), Ličko – senjske 4,3% (2) i iz Zadarske županije 2,1% (1). Udatih žena bilo je 61,7% (29), dok je neudatih bilo 38,3% (18). Raspon godina školovanja u ispitanica je od 8 do 17 godina, od čega 8,5% (4) ima 8 godina školovanja, njih 14,9% (7) ima 11 godina, 31,9% ima 12 godina školovanja, 6,4% (3) 14 godina, 12,8% (6) ima 15 godina, 19,1% (9) ima 16 godina, dok 17 godina školovanja ima 4,3% (2) ispitanica. Prosjek godina školovanja je 12,7 godina. Od loših navika navodi se pušenje više od 10 cigareta na dan, koju ima 12,8% (6) ispitanica, dok je jedna od njih također bila i ovisnica o narkoticima (2,1%). Od ukupnog broja ispitanica 40,4% (19) uzimalo je određenu terapiju: antibiotsku 10,6% (5), antikonvulzive 4,3% (2), progesteron 19,1% (9), antihipertenzive 4,3% (2), nadomjesnu terapiju željezom 8,5% (4), po jedna osoba (2,1%) uzimala je inzulin, salbutamol, analgetik i narkotike. Najzastupljenija krvna grupa među ispitanicama bila je A poz(+) s 31,9% (15), slijedi 0 poz(+) s 27,7% (13), zatim B poz(+) s 10,6% (5), AB poz(+) imalo je 14,9% (7), A neg(-) 4,3% (2), 0 neg(-) 8,5% (4), AB neg(-) grupu imala je samo jedna ispitanica (2,1%), dok B neg(-) grupa nije zabilježena. Od 47 ispitanica 48,9% (23) su pluripare, dok je njih 27,7% (13) imalo pobačaj, od čega 14,9% (7) spontani, a 12,8% (6) namjerni. Najteže, vodeće vrste malformacija podijeljene su po regijama i organskim sustavima. U Tablici 1. prikazana je podjela vrsta malformacija, detektiranih u ovih 47 slučajeva, po spomenutim kategorijama. Najučestalije su malformacije glave i vrata s 27,7% (13) slučajeva, iza kojih slijede malformacije SŽS s 21,3% (10), prednje trbušne stijenke s 19,2% (9),

mokraćnog sustava sa 17% (8), skeletne malformacije u 8,5% (4) slučajeva, malformacije toraksa u 4,3% (2) slučaja, dok se fetalni hidrops kao izolirana pojava pojavio u jednom slučaju (2,1%). Udružene malformacije imalo 53,2% (25) fetusa, od čega je u 56% (14) slučajeva bila samo jedna udružena malformacija, a u 44% (11) radilo se o multiplim malformacijama. Ukoliko u izračun uključimo svaku pojedinu malformaciju koja se pojavila u fetusa iz studije, a ne samo najtežu, vodeću malformaciju, postotak zastupljenosti malformacija po regijama i organskim sustavima donekle se mijenja. Od sveukupno 94 različite malformacije, najzastupljenije su bile i dalje malformacije glave i vrata s 24,5% (23) i SŽS s 19,1% (18), ali su ih slijedile malformacije mokraćnog sustava s 13,8% (13) te skeletne malformacije s 10,6% (10). Malformacije prednje trbušne stijenke i kardiovaskularnog sustava pojavile su se u 9,6% (9), a najmanje zastupljene bile su malformacije dišnog sustava s 2,1% (2). Fetalni hidrops, izoliran ili udružen, zastupljen je s 9,6% (9). Anhidramnij, kao posljedica multicistične bolesti bubrega pronađen je u jednog fetusa (1,1%). U Tablici 2. prikazane su prevalencije svih ultrazvučno detektiranih malformacija čiji ukupan (kumulativni) broj, obzirom na ponavljanje određenih malformacija u većeg broja fetusa, nadmašuje ukupni broj slučajeva (94/47).

Tablica 1. Ultrazvučno detektirane malformacije po regijama/organskim sustavima

Regija/organski sustav	Vrste malformacija
Glava i vrat	Cistični higrom vrata, facijalna dismorfija, <i>mycrognathia</i> , nisko položene uške, nuhalni edem/nabor
Središnji živčani sustav	Ventrikulomegalija, spina bifida, holoprosencefalija, anencefalija, encefalocela, hidrocefalus
Prednja trbušna stijenka	Omfalocela, gastroshiza, torakoabdominalna evisceracija
Mokraćni sustav	Ageneza bubrega (jednostrana, obostrana), multicistična bolest bubrega, hidronefroza, policistična bolest bubrega
Toraks	<i>Cystis mediastini</i> , kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija pluća
Skeletni sustav	Osteohondrodisplazija, tanatoforička displazija, hipoplazija femura (unilateralna), polidaktilija, ostale skeletne malformacije

Tablica 2. Prevalencije svih ultrazvučno detektiranih malformacija

godina	Broj poroda	N (broj malformacija)	Prevalencija (‰)	Glava i vrat	SŽS*	Mokraćni sustav	Prednja trbušna stijenska	Toraks	KVS°	Skeletni sustav	Fetalni hidrops (izolirani + udruženi)
2013	2987	40		4,35	2,34	1,00	1,67	0,33	1,34	1,00	1,00
2014	2850	29		2,11	1,75	2,11	0,70	0,35	1,40	0,70	1,05
2015	2775	25		1,44	2,16	1,44	0,72	0	0,36	1,80	1,08
ukupno	8612	94		2,55	2,09	1,28	1,05	0,23	1,05	1,16	1,05

* SŽS = središnji živčani sustav

° KVS = kardiovaskularni sustav

Gestacijska dob u kojoj su detektirane i dijagnosticirane malformacije nalazi se u rasponu od 10. do 21. tjedna. U najvećem broju slučajeva, 17% (8), dijagnoza je postavljena u 13. tjednu trudnoće. Raspon tjedana prekida trudnoće kreće se od 11. – 21. tjedna, također s medijanom u 13. tjednu, 17% (8). Od trenutka postavljanja dijagnoze do prekida trudnoće najduže su prošla dva tjedna u samo jednom slučaju (2,1%), dok su se sve ostale trudnoće prekinule u istom tjednu ili eventualno nakon tjedan dana. Fetalna smrt bila je ishod u 6,4% (3) trudnoća. Ukupna prevalencija fetalnih malformacija za sve tri godine, isključujući tri slučaja fetalne smrti iz izračuna, jest 5,11/1000 poroda, dok je pojedinačno za 2013. godinu prevalencija 6,03/1000 poroda, za 2014. godinu 4,56/1000, te za 2015. godinu 4,68/1000 poroda. U Tablici 3. prikazane su prevalencije najtežih detektiranih malformacija podijeljenih po organskim sustavima, za svaku godinu i ukupno.

Tablica 3. Prevalencije najtežih malformacija po regijama/organskim sustavima, po godinama i ukupno

godina	Broj poroda	N (slučajevi)	Prevalencija (%)	Glava i vrat	SŽS	Mokraćni sustav	Prednja trbušna stijenka	Toraks	KVS	Skeletni sustav	Fetalni hidrops (izolirani)
2013	2987	18	6,03	1,67	1	0,67	1,34	0,33	0	1	0
2014	2850	13	4,56	1,40	1,40	0,70	0,70	0,35	0	0	0
2015	2775	13	4,68	1,08	1,08	1,08	0,72	0	0	0,36	0,36
Ukupno	8612	44	5,11	1,39	1,16	0,81	0,93	0,58	0	0,46	0,12

SŽS = središnji živčani sustav

KVS = kardiovaskularni sustav

Klinički doprinos odnosno uspješnost ultrazvučne prenatalne dijagnostike fetalnih malformacija ispitivan u ovoj studiji vidljiv je kroz smanjenje perinatalnog mortaliteta (PM) za navedeno razdoblje, izračunato za svaku godinu, od 2013. – 2015. Perinatalni mortalitet iznosio je 2013. godine 5,94%, dok bi bez otkrivenih velikih fetalnih malformacija i indukcije pobačaja bio iznosio 12,05%. Tako je prenatalna dijagnostika zaslužna za smanjenje PM od 6,11%. U 2014. godini spomenuto smanjenje perinatalnog mortaliteta iznosilo je 4,67%, a 2015. godine perinatalni mortalitet smanjen je za 4,73%. Navedene vrijednosti prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4. Utjecaj prenatalne dijagnostike na smanjenje perinatalnog mortaliteta prema godinama ispitivanja

Godina	PM* (bez PND ^o) ‰	PM (uz PND) ‰	Smanjenje PM (‰)
2013	12,05	5,94	6,11
2014	12,28	7,61	4,67
2015	7,93	3,20	4,73

* PM = perinatalni mortalitet

^o PND = prenatalna dijagnostika

5. Rasprava

Ovim istraživanjem žele se prikazati prevalencije fetalnih malformacija, podijeljenih po organskim sustavima i regijama te ih usporediti s podacima objavljenim u EUROCAT registru za razdoblje od 2013. do 2015. godine. Analizirano je 47 trudnoća s velikom fetalnom malformacijom, a obuhvaćeni su samo slučajevi u kojima nije dokazan genetski uzrok malformacije. Ukupne prevalencije za sve tri godine i svaku godinu pojedinačno (4,56 – 6,03‰), znatno su niže u usporedbi s podacima EUROCAT registra (20,6 – 21,7‰). Mogući razlog tome može biti mali uzorak ispitanica. Najučestalije malformacije u istraživanju su malformacije glave i vrata od kojih su najčešći nalazi bili cistični higrom vrata i facijalne dismorfije s prevalencijom od 1,08 – 4,35‰ (Tablice 2. i 3.), što je u skladu s dostupnom literaturom. Prevalencije malformacija SŽS i prednje trbušne stijenke podudaraju se sa službenim podacima (SŽS: 2,1/1000 živorođenih; prednja trbušna stijenka: 1,6/1000), dok je prevalencija malformacija

mokraćnog sustava i ostalih kategorija niža u odnosu na dostupnu literaturu. (19) Odstupanje prevalencija fetalnih malformacija od literaturnih podataka također može biti posljedica različite grupacije pojedinih vrsta malformacija po organskim sustavima i regijama. Osnovni cilj studije je prikazati klinički doprinos prenatalne dijagnostike kroz smanjenje stope perinatalnog mortaliteta. Utjecaj precizne ultrazvučne dijagnostike na smanjenje PM vidljiv je u dobivenim razlikama perinatalnih mortaliteta prikazanih u Tablici 4. Provedba programa prenatalnog probira i dijagnostike dovelo je do smanjenja perinatalne smrtnosti fetusa i novorođenčadi s kongenitalnim anomalijama na račun povećanja rane fetalne smrtnosti prije 22. tjedna trudnoće zbog viših stopa induciranih pobačaja malformiranih plodova, detektiranih metodama prenatalne dijagnostike (TOPFA). (20) Istraživanje je rađeno u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, zbog čega najveći broj ispitanica dolazi s prostora Primorsko – Goranske županije (76,6%) i okolnih gravitirajućih županija (Istarska, Ličko – Senjska i Zadarska). Grad Rijeka s okolicom povijesno je industrijsko područje s brodogradilištima, rafinerijama i tvornicom petrokemije koji dugogodišnje emitiraju određenu količinu zračnih polutanata poput sumporovih i dušikovih spojeva, benzena, toluena i sl. (22) Kontinuirana izloženost navedenim toksičnim tvarima u zraku dokazano nosi povećani rizik za fetalne malformacije u trudnoći. Dobro poznati rizični čimbenici za nastanak fetalnih malformacija poput nižeg stupnja majčinog obrazovanja, loših navika i konzumacije lijekova zastupljeni su u određenom postotku u ispitivanom uzorku. Istraživanja mnogih zemalja otkrivaju da je socioekonomski status povezan s rizicima nekih vrsta malformacija poput defekata neuralne cijevi, konotrunkalnih defekata i orofacijalnih rascjepa, iako nalazi nisu bili u potpunosti dosljedni. (21) Niska edukacija majki povezana je s reduciranim brojem prenatalnih pregleda i nepovoljnim neonatalnim ishodima. (23) U ovoj studiji su četiri ispitanice s 8 razreda osnovne škole, u čijih su se plodova pojavile sljedeće izolirane malformacije: obostrana ageneza bubrega, omfalocela, anencefalija i cistični higrom vrata. Od loših navika, 6 (12,8%) ispitanica puši više

od 10 cigareta dnevno, a jedna od njih je ovisnica o narkoticima. Pušenje majki tijekom trudnoće utvrđeni je čimbenik rizika za pobačaj, nisku porođajnu težinu, prijevremene porode i intrauterini zastoj rasta s rađanjem hipotrofne djece. (25) Fetalne malformacije, pronađene u 6 ispitanica koje su pušile, su sve izolirane, osim jednog slučaja *cystis mediastini* s udruženim malformacijama.

Uočene izolirane malformacije su gastroshiza, cistični higrom vrata, omfalocela, kraniofaringealni teratom (*epignatus*) i osteohondrodisplazija. Ishod trudnoće u fetusa s gastroshizom bila je fetalna smrt, a u tom je slučaju ispitanica prethodno imala 3 poroda i 2 spontana pobačaja. U studiji su ukupno 3 trudnoće završile fetalnom smrću. U preostala 2 slučaja fetalne smrti, obje su trudnice bile nulipare, a samo jedna je uzimala progesterone tijekom trudnoće, koji su prema dostupnim podacima sigurni za plod u trudnoći. (26) Nadalje, nakon što u maternici dođe u doticaj sa snažnim teratogenima poput narkotika, nerođeno dijete je u opasnosti od razvoja tjelesnih i mentalnih poteškoća. Osim mnogih razvojnih anomalija, to uključuje i poteškoće s disanjem, oštećenje mozga i poteškoće u učenju, poteškoće s hranjenjem, nisku porođajnu težinu i zastoj rasta. (24) Također, teratogene supstance mogu uzrokovati teško krvarenje, prijevremeni porod i smrt fetusa. Kod trudnice ovisnice o narkoticima u fetusa je detektirana omfalocela, a od ostalih rizičnih faktora u iste ispitanice je osnovnoškolsko obrazovanje i nuliparitet. Poveznice između pariteta majki i urođenih mana već su opažene, te je dokazana povezanost nulipariteta s povećanim rizikom od specifičnih fenotipova urođenih mana. (27)

6. Zaključak

Cilj ove analize bio je prikazati klinički doprinos prenatalne dijagnostike u smanjenju perinatalnog mortaliteta i učestalosti fetalnih malformacija u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka u trogodišnjem razdoblju od 2013. do 2015. godine, s ishodima tih trudnoća. Rezultate smo usporedili s europskim podacima iz EUROCAT registra. Ukupna prevalencija za sve 3 godine i po pojedinačnim godinama, kao i prevalencije detektiranih fetalnih malformacija svrstanih u zajedničke kategorije znatno su niže u odnosu na europske. Prevalencije malformacija središnjeg živčanog sustava i prednje trbušne stijenke u ovoj studiji podudaraju se s europskim. Mogući razlozi odstupanja rezultata iz studije od službenih europskih podataka su mali broj ispitivanog uzorka i različita grupacija pojedinih vrsta malformacija po organskim sustavima i regijama. Gotovo dvostruko smanjenje perinatalnog mortaliteta po svakoj godini nakon provedene ultrazvučne prenatalne dijagnostike, uz podatak da je najveći broj malformacija iz studije dijagnosticiran u 13. tjednu gestacije, ukazuje na visoku educiranost i preciznost subspecijalista, sofisticiranu dijagnostičku opremu i uopće visoku kvalitetu prenatalne skrbi riječkog Kliničkog bolničkog centra. Zbog težine malformacija, ishod u 44 slučaja trudnoće u ovoj studiji bio je inducirani pobačaj odobren od prvostupanjske komisije, koji su majke zakonski imale pravo zatražiti do navršenog 22. tjedna trudnoće. Preostala 3 slučaja od 47 završila su fetalnom smrću. Sve ultrazvučno postavljene dijagnoze fetalnih malformacija potvrđene su nakon induciranog prekida trudnoće obdukcijom. Analiza anamnestičkih podataka trudnica pokazala je da su mogući uzroci fetalnih malformacija u istraživanju otprije dobro poznati teratogeni poput zračnih zagađivača, duhanskog dima i narkotika, no zbog malog broja ispitanica, nije moguće potvrditi te pretpostavke.

7. Sažetak

Svrha rada: Cilj ove retrospektivne studije je prikazati uspješnost prenatalne dijagnostike i prevalencije fetalnih malformacija u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 2013. do 2015. godine uz statističku obradu anamnestičkih podataka trudnica s ishodima tih trudnoća. **Ispitanice i postupci:** Ispitanice su trudnice koje su nakon postavljene dijagnoze fetalne malformacije zatražile i dobile prvostupanjsko komisijsko odobrenje za prekid trudnoće prije navršenog 22. tjedna gestacije. Prenatalna dijagnoza i detekcija fetalnih malformacija postavljena je ultrazvučnim uređajem *Voluson E8*. **Rezultati:** U studiji je ukupno analizirano 47 trudnoća s velikom fetalnom malformacijom. Najučestalije su malformacije glave i vrata s 27,7% slučajeva, zatim malformacije SŽS s 21,3%, prednje trbušne stijenke s 19,2%, mokraćnog sustava sa 17%, skeletne malformacije u 8,5% slučajeva, malformacije toraksa u 4,3% slučajeva, dok se fetalni hidrops kao izolirana pojava pojavio u jednom slučaju, 2,1%. Ukupna trogodišnja prevalencija fetalnih malformacija, iznosila je 5,11/1000 poroda, dok je pojedinačno za 2013. godinu prevalencija bila 6,03/1000, za 2014. godinu 4,56/1000, te za 2015. godinu 4,68/1000 poroda. Perinatalni mortalitet iznosio je 2013. godine 5,94‰, dok bi bez otkrivenih velikih fetalnih malformacija i indukcije pobačaja bio iznosio 12,05‰. Tako je prenatalna dijagnostika zaslužna za smanjenje PM od 6,11‰, u 2014. za 4,67‰, a u 2015. za 4,73‰. **Zaključak:** Osim prevalencija SŽS i prednje trbušne stijenke koje se podudaraju s podacima iz EUROCAT registra, ukupne i prevalencije ostalih kategorija fetalnih malformacija niže su u odnosu na europske. Postignuto smanjenje perinatalnog mortaliteta u sve tri ispitivane godine ukazuje na visoku kvalitetu prenatalne skrbi.

Ključne riječi: fetalne malformacije, prenatalna dijagnostika, perinatalni mortalitet, prevalencija

8. Summary

Aim: The aim of this retrospective study is to present the success of prenatal diagnosis and prevalence of fetal malformations in the Clinic of Gynecology and Obstetrics of the Clinical Hospital Center Rijeka in the period from 2013 to 2015 with statistical processing of anamnestic data of pregnant women with outcomes of their pregnancies. **Methods:** The respondents are pregnant women who, after being diagnosed with a fetal malformation, requested and received a first-degree commission approval to terminate the pregnancy before the 22nd week of gestation. Prenatal diagnosis and detection of fetal malformations was performed with a *Voluson E8* ultrasound device. **Results:** A total of 47 pregnancies with a large fetal malformation were analyzed in the study. The most common are malformations of the head and neck with 27.7% of cases, followed by malformations of the CNS with 21.3%, anterior abdominal wall with 19.2%, urinary system with 17%, skeletal malformations in 8.5% of cases, thoracic malformations in 4.3% of cases, while fetal hydrops as an isolated phenomenon occurred in one case, 2.1%. The total prevalence of fetal malformations for all three years, excluding three cases of fetal death from the calculation, is 5.11/1000 births, while the individual prevalence for 2013 is 6.03/1000 births, for 2014 4.56/1000, and for 2015 4.68/1000 births. Perinatal mortality was 5.94‰ in 2013, while without major fetal malformations and abortion induction it would have been 12.0‰. Thus, prenatal diagnosis is responsible for the reduction of PM by 6.11‰, in 2014 for 4.67‰, and in 2015 for 4.73‰. **Conclusion:** Apart from the prevalence of CNS and anterior abdominal wall that match the data from the EUROCAT register, the overall prevalence of other categories of fetal malformations is lower than in Europe. Achieved reduction in perinatal mortality in all 3 years indicates a high quality of prenatal care.

Key words: prenatal diagnosis, fetal malformations, perinatal mortality, prevalence

9. Literatura

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>; [Internet]. [ažurirano: 28.2.2022.]
2. Sadler T. W. Langmanova medicinska embriologija. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga, 2008.
3. Zergollern LJ. i sur, Medicinska genetika 2. Zagreb: Školska knjiga, 1994.
4. Schwantitz G, Raff R. Prenatal diagnosis of chromosome aberrations. *Annales Nestle*. 2001; 59(1), 1 – 10
5. Geipel A, Gembruch U. Prenatal diagnosis: anatomical foetal defects. *Annales Nestle*. 2001; 59(1), 11 – 23
6. Nacionalna stručna preporuka za prenatalni probir i dijagnostiku kromosomopatija. *Gynaecol Perinatol* 2010; 19: 119 – 26
7. Petrović O. Prenatalna dijagnostika malformacija. *Gynaecol Perinatol* 2013; 22(Suppl. 1):S15-S25
8. Brajenović-Milić B. Invazivne i neinvazivne metode prenatalne dijagnostike. *Paediatr Croat* 2004;48:175-9
9. Kurjak A, Zergollern Lj. Prenatalna dijagnostika. Zagreb: JUMENA Zagreb, 1984.
10. Gilbert-Barness E, Teratogenic Causes of Malformations: review. [Internet]. *Ann Clin Lab Sci* Spring 2010; vol. 40 no.2 99-114. Dostupno na: <http://www.annclinlabsci.org/content/40/2/99.full>

11. <https://www.uptodate.com/contents/birth-defects-epidemiology-types-and-patterns#H4150520996>; [Internet]. [ažurirano: 25.1.2021.]
12. Dolk, H., Loane, M., Garne, E. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe. [Internet]. Rare Diseases Epidemiology. Advances in Experimental Medicine and Biology 2021; vol. 686. Springer, Dordrecht. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824455/>
13. Carlson L. M, Vora N. L, Prenatal Diagnosis, Screening and Diagnostic Tools. [Internet]. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017 Jun; 44(2): 245–256. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548328/>
14. Ding W-P, Li N, Chen M. Ultrasound Screening of Fetal Anomalies at 11-13⁺⁶ Weeks: review. [Internet]. Maternal-Fetal Medicine 2020; vol. 2 no.3 175-180. Dostupno na: https://journals.lww.com/mfm/Fulltext/2020/07000/Ultrasound_Screening_of_Fetal_Anomalies_at_11_13_6.8.aspx
15. Rydberg C, Tunon K. Detection of fetal abnormalities by second trimester ultrasound screening in a nonselected population. [Internet]. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 176–182. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13037>
16. Kwamboka Onyambu C, Mukiri Tharamba N. Screening for congenital fetal anomalies in low risk pregnancy. [Internet]. Onyambu and Tharamba BMC Pregnancy and Childbirth 2018; 18:180. Dostupno na: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-018-1824-z>
17. <https://radiopaedia.org/articles/congenital-pulmonary-airway-malformation>; [Internet]. [ažurirano: 2.5.2008.]

18. Weiliang W, Jinxian H, Xiaobo S. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. [Internet]. *Medicine (Baltimore)* 2020; vol. 99(23): e20593. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306355/>
19. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence/export_en; [Internet]. European Platform on Rare Diseases Registration. [ažurirano: 28.5.2021.]
20. Bardi F, Bergman J. E. H, Bouman K, Erwich J. J, Duin L. K, Walle H. E. K, Bakker M. K. Effect of prenatal screening on trends in perinatal mortality associated with congenital anomalies before and after the introduction of prenatal screening: A population-based study in the Northern Netherlands. [Internet]. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021; 35(6): 654–663. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8596841/>
21. Yang J, Carmichael S. L, Canfield M, Song J, Shaw G. M. Socioeconomic Status in Relation to Selected Birth Defects in a Large Multicentered US Case-Control Study; *American Journal of Epidemiology* 2008; vol. 167(2): 145-154. Dostupno na: <https://academic.oup.com/aje/article/167/2/145/127704>
22. Čanik J, Alfreider Horvat R, Hlavica D, Hrvatin Bakić V, Margan H, Stipetić-Kalinić B. Izvješće o stanju okoliša Primorsko-goranske Županije za razdoblje 2006. – 2009. godine; Glossa d.o.o. Rijeka, 2011. 35-57.
23. Dingemann C, Sonne M, Ure B, Bohnhorst B, von Kaisenberg C, Pirr S. Impact of maternal education on the outcome of newborns requiring surgery for congenital malformations; [Internet]. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214967. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453467/>

24. Leppee M, Erić M, Čulig J, Štetne navike u trudnoći; [Internet]. *Gynaecol Perinatol* 2008;17(3):142–149. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/93196>
25. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls; [Internet]. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(5): 589–604. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156888/>
26. Check J. H, Rankin A, Teichman M. The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy; [Internet]. *Fertil Steril* 1986; 45(4):575-7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3956772/>
27. Duong H. T, Hoyt A. T, Carmichael S. L, Gilboa S. M, Canfield M. A, Case A, McNeese M. L, Kim Waller D. Is Maternal Parity an Independent Risk Factor for Birth Defects?; [Internet]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012; 94(4): 230–236. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476024/>

10. Životopis

Tea Borović rođena je 2. 8. 1995. godine u Rijeci. Osnovnu školu završila je u Opatiji kao učenica generacije, nakon čega upisuje opći smjer Gimnazije Andrije Mohorovičića u Rijeci. Maturirala je 2014. godine, a iste je godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci koji je završila 2022. godine. Tijekom studiranja sudjelovala je u raznim akcijama i volontiranjima. Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom u govoru i pismu.

ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Predmet: istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

**Prenatalna dijagnostika fetalnih malformacija u Klinici za ginekologiju i porodništvo
KBC Rijeka u razdoblju od 2013. do 2015. godine**

Glavni istraživač: Tea Borović

Mjesto istraživanja: KBC Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost mentora
- Suglasnost predstojnika Klinike za ginekologiju i porodništvo

**PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA ODOBRENO
SJEDNICA ODRŽANA: 29. travnja 2022.**

NA SJEDNICI SUDJELOVALI:

prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.
doc.dr.sc. Viviana Avancini-Dobrović, dr.med.
prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.
prof.dr.sc. Danko Bakarčić, dr.med.dent.
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/37
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 29. travnja 2022.

Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:
Predsjednica povjerenstva
prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.



The image shows a circular official stamp of the Ethical Committee of KBC Rijeka. The stamp contains the text 'Republika Hrvatska' at the top, 'RIJEKA' in the center, and 'KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR' at the bottom. A blue ink signature is written over the stamp.