

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ СА ПРИВРЕМЕНИМ
СЕДИШТЕМ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Фехим К. Јуковић

**ПАТОФОРЕНЗИЧКИ ЗНАЧАЈ
КОНГЕНИТАЛНИХ АНОМАЛИЈА КАО
УЗРОКА ФЕТАЛНЕ И НЕОНАТАЛНЕ
СМРТИ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2021

UNIVERSITY OF PRISTINA TEMPORARY SETTLED IN
KOSOVSKA MITROVICA
MEDICAL FACULTY

Fehim K. Juković

**FORENSIC SIGNIFICANCE OF
CONGENITAL ANOMALIES AS A
POSSIBLE CAUSE OF FETAL AND
NEONATAL DEATH**

Doctoral Dissertation

Kosovska Mitrovica, 2021

Ментор:

Проф. др Сузана Матејић

Универзитет у Приштини, Медицински факултет

Чланови комисије:

Проф. др Владимир Живковић, председник

Универзитет у Београду, Медицински факултет

Проф. др Сузана Матејић,

Универзитет у Приштини, Медицински факултет

Доц. др Мирослав Милошевић,

Универзитет у Приштини, Медицински факултет

Датум одбране докторске дисертације: _____

РЕЗИМЕ

Циљеви истраживања: Основни циљеви нашег истраживања су анализа и значај конгениталних аномалија (КА) као узрока смрти код фетуса и неонатуса и испитивање утицаја широког спектра варијабли код породиља и новорођенчади на појаву минор и мајор аномалија, њихова дистрибуција по системима органа као фактора ризика за наступање смртог исхода; утврђивање компатибилности антенаталне (клиничке) и обдукционе дијагнозе и утврђивање значајности обдукционих техника примењивих у перинаталној аутопсији и у дијагностици аномалија.

Материјал и методе: Ретроспективно истраживање је спроведено у Општој болници у Новом Пазару која припада секундарном нивоу здравствене заштите, за десетогодишњи период (од 2009. до 2018. године). Специјално је дизајнирана база података за ово истраживање које је подељено у две групе, одељак порођаја и други- одељак побачаја. У групи порођаја обухваћена је анализа аномалија, у зависности од различитих варијабли, за 19.500 порођаја и новорођенчади укључујући и случајеве мртворођености, док је друга група обухватила укупно 3748 случајева, од којих су анализирани аномалије и варијабле код 2136 спонтаних побачаја. У раду је коришћена медицинска документација за праћење трудноће и новорођенчади (историје болести, регистри и протокол порођаја и побачаја, електронски извештаји у оквиру ИЗИС програма), а у случају перинаталних аутопсија и прегледа коришћени су судско-медицински обдукциони записници са пратећом документацијом. Посебно је статистички анализиран 241 случај фетално/неонаталних обдукција (у групи порођаја 126, и 115 у групи побачаја) спроведених за 10 година. На крају су обједињене компатибилне варијабле из обе групе које су потом сублимиране и извршена је њихова упоредна анализа.

Резултати истраживања: У узорку порођаја је било 10050 мушких и 9446 женских новорођенчади, са статистички високо значајном разликом дистрибуције по полу ($p < 0,001$). Детектован је 1061 случај (5,44%) са неком од мајор или минор аномалија. Аномалије су биле статистички значајно чешће код мушког пола ($p = 0,001$), при чему ово није било у корелацији с тим што у узроку има више мушког пола (*odds ratio* 1,237, интервал поверења је 1,092-1,402). Популација

мушког пола је имала 5,1% већи ризик за присуство неке од урођених анормалија (OR 1,237, CI = 1,092-1,402, $p < 0,001$). По бројности су доминирале анормалије коштаног-зглобног и урогениталног система и то су већином минор анормалије које не угрожавају живот. Од тежих анормалија доминирале су анормалије ЦНС-а и ГИТ-а. Анормалије ГИТ-а биле су чешће код породиља са ЕПХ-гестозом. Анормалије су биле узрок смрти у 14 од 115 случајева побачаја (12,2%) и у 11 од 126 случајева (8,7%) порођаја, од којих је најчешћи била фетоплацентарна инсуфицијенција. У 429 случајева постојао је поремећај пупчаника (2,2%), најчешће присуство правог чвора 276 случаја, што је статистички значајно. Анализа корелације је показала са високом статистичком значајношћу да је присуство анормалија било удружено са нижим Apgar skor-ом у првом минуту ($p < 0,001$), а такође, присуство анормалија било је удружено и са IUGR-ом ($p = 0,001$). Наше истраживање је показало да појава урођених анормалија код превремених и рочних неонатуса није била у вези са близаначком трудноћом, старошћу мајке, претходно постојећим обољењима мајке, као ни са болестима пупчаника или постељице (у свим случајевима $p > 0,05$). Хромозомске аберације и ређи малформациони синдроми су одвојено анализирани и било је 43 случаја у узорку. Мајке живорођенчади статистички су биле високо значајно млађе од мајки мртворођених неонатуса ($p < 0,001$). Утврђена је ниска корелација клиничких и обдукционих дијагноза, од обдукованих само у 5 случајева је била потпуна компатибилност дијагноза, док су у 12 случајева анормалије биле утврђене обдукцијом. У узорку побачаја ниједна анормалија није била узрок за артефицијални побачај. Стопа урађених обдукција у случају мртворођености је била 100%, а код преминулих неонатуса 90%.

Закључак: Спроведена студија је указала на неопходност увођења националних регистара за праћење урођених анормалија, који постоје у већини економски развијених земаља са различитим модалитетима. Малформације, посебно мајор, могу имати знатан утицај на перинаталну смртност. Анормалије захтевају мултидисциплинаран клинички приступ и њихова детекција може бити добар показатељ нивоа перинаталне здравствене заштите. Имајући у виду да мајор анормалије имају знатну улогу у смртности фетуса и новорођенчади, улога фето/неонаталних обдукција је од изузетног значаја у разјашњењу морфолошких

промена и патофизиолошких механизма, што може имати велики допринос у савременој клиничкој медицини и побољшању степена корелације сонографске и обдукционе дијагнозе.

Кључне речи: перинатална обдукција, конгениталне минор/мајор аномалије, трудноћа, постмортални преглед, мртворођенче, побачај, подударност.

Научна област: Медицинске науке

Ужа научна област: Судска медицина

ABSTRACT

Objectives: The main research goal of this thesis was analysis and distribution of congenital anomalies (CA) as a cause of death of fetuses and neonates, analysis of wide range of variables depended on condition of women after birth and newborns and their influence on the occurrence of the minor and major anomalies, their systemic organ distribution as well as death risk factors. Determining the compatibility of clinical and autopsy diagnosis and determining the significance of the autopsy techniques applied during the perinatal autopsy as well as anomalies diagnostics was also observed.

Material and methods: This retrospective research was conducted in secondary level healthcare institution - General Hospital in Novi Pazar for period of 2009 – 2018. A specially designed research database was created and its data was separated into two groups, the childbirth group and the miscarriage group. The childbirth group included the analysis of anomalies of 19500 cases of childbirths, including the stillborn cases, and the miscarriage group included 3748 cases, including the 3136 cases of spontaneous miscarriages. The pregnancy and childbirth monitoring medical documentation (medical history, childbirth and miscarriage protocols and registers, digital version of IZIS reports) was used, and for post-mortem examination we used forensic autopsy records with accompanying documentation. Separately was conducted statistical analysis of 241 neonate / fetal autopsies (126 cases of childbirths and 115 cases of miscarriages) for a period of ten years. As a final step we unified compatible variables from both groups and conducted a comparative analysis on the resulting data.

Results: In the birth group we had 10050 male and 9446 female newborns with significant statistical gender distribution ($p < 0.001$). The occurrence of minor or major anomalies was detected in 1061 case (5.44%). The occurrence of anomalies was predominantly in the male gender newborns ($p = 0.001$), and was not correlated with the ratio of male to female gender childbirths (*odds ratio* is 1.237, confidence interval 1.092 - 1.402). Male gender population had 5.1% more risk of the occurrence of the childbirth anomalies (OR 1.237, CI = 1.092 – 1.402, $p < 0.001$). Based on the number of anomalies, the majority were non-life-threatening musculoskeletal and urogenital system anomalies, classified as a minor anomalies. Major anomalies were CNS and DS anomalies. DS anomalies were more common in women with *EPH-gestosis*. Anomalies was the cause of death for 14 out of 115 cases of miscarriages (12.2%) and in 11 out of

126 cases of childbirths (8.7%) with most common case being fetoplacental insufficiency. Umbilical cord disorder was observed in 429 cases (2.2%), 276 cases had had true knot. Correlation analysis showed with high statistical significance that anomalies were paired with lower Apgar score in first minute ($p < 0.001$) as well as with IGUR ($p = 0.001$). Research show that birth anomalies at premature and term neonates were not connected with the mothers age, twin pregnancies, mothers pre-existing diseases, umbilical cord or placental diseases ($p > 0.05$ in all cases). Chromosomal aberrations and rarer malformation syndromes were analyzed separately. There were 43 such cases in our sample. Mothers of the newborn were statistically much younger compared to mothers of stillborn neonates ($p < 0.001$). A low correlation was found between clinical and autopsy diagnosis and in 12 cases was diagnosed only during autopsy. In a sample of miscarriages, no anomalies caused artificial abortion. The autopsy rate for stillborn was 100% while deceased neonates had 90% autopsy rate.

Conclusion: This study showed the necessity of national registers for anomalies monitoring that are already used by many countries in different forms. Malformations can significantly influence perinatal mortality rate, especially maior. Anomalies require multidisciplinary clinical approach and as such their detection can be a good indicator of the level of perinatal healthcare protection. Keeping in mind that major anomalies significantly impact the fetus mortality rate the fetal / neonatal autopsies are extremely important in clarifying morphological changes as well as pathophysiological mechanisms which can greatly contribute to the modern clinical medicine and improve the degree of sonographic and autopsy diagnosis.

Key words: perinatal autopsy, congenital minor/major anomalies, pregnancy, postmortem examination, stillbirth, miscarriage, correlation.

Scientific area: Medical sciences

Special topics: Forensic medicine

Садржај

1.	УВОД.....	1
1.1.	Општи увод/историјат конгениталних аномалија.....	1
1.2.	Дефиниција конгениталних аномалија	2
1.3.	Епидемиологија конгениталних аномалија	2
1.4.	Етиологија конгениталних аномалија	3
1.4.1.	Појам тератологије у односу на конгениталне аномалије.....	4
1.4.2.	Ефекат тератогена.....	5
1.4.3.	Врсте тератогена.....	5
1.5.	Класификација и кодирање урођених аномалија	9
1.5.1.	Класификација у односу на време појаве оштећења.....	9
1.5.2.	Класификација на основу хистолошких промена	10
1.5.3.	Клиничка класификација конгениталних аномалија.....	11
1.5.4.	Класификација према последицама	12
1.5.5.	Етиолошка класификација.....	13
1.5.6.	МКБ-10 и ЕУРОКАТ класификација.....	14
1.6.	Пренатална дијагностика аномалија	16
1.6.1.	Ултразвучна дијагностика	16
1.6.2.	Биохемијски маркери	18
1.6.3.	Инвазивна дијагностика.....	19
1.7.	Терминологија и поремећаји интраутериног/неонаталног периода	19
1.8.	Феталне и неонаталне обдукције	21
1.8.1.	Стандардизовани фето/неонатални <i>postmortem</i> преглед	24
1.8.2.	Генетичке обдукције	25
1.9.	Најчешће конгениталне аномалије (уопште у популацији).....	30
1.9.1.	Конгениталне аномалије централног нервног система.....	30
1.9.2.	Дефекти трбушног зида	31
1.10.	Абнормалности и поремећаји постелице и пупчане врпце.....	33
1.10.1.	Поремећаји постелице	33

1.10.2.	Поремећаји и абнормалности пупчане врпце	35
1.11.	Време смрти умирања плода.....	37
1.12.	Општи значај урођених аномалија	38
2.	ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	39
3.	РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ	40
4.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	41
4.1.	Секција (група) порођаја	42
4.2.	Секција (група) побачаја	44
4.3.	Обједињени узорак.....	47
4.4.	Статистичка обрада података.....	47
5.	РЕЗУЛТАТИ	49
5.1.	УЗОРАК (ГРУПА) ПОРОЂАЈА	49
5.2.	Обољења и стања мајке, плода, постељице и пупчаника.....	52
5.3.	Учесталост појединих врста аномалија (по системима)	53
5.3.1.	Централни нервни систем.....	53
5.3.2.	Орофацијални систем.....	54
5.3.3.	Кардиоваскуларни систем	54
5.3.4.	Респираторни систем.....	54
5.3.5.	Гастроинтестинални систем	54
5.3.6.	Мишићно-коштано-зглобни систем	55
5.3.7.	Урогенитални систем	55
5.3.8.	Хромозомске аберације, дизморфизми и остали ређи малформациони синдроми	56
5.4.	Анализа обдукција	56
5.5.	Узорак (група) побачаја.....	59
5.6.	Обједињени узорак (порођаји и побачаји заједно)	61
6.	ДИСКУСИЈА	63
6.1.	Анализа основних демографских података	63
6.2.	Године живота трудница као фактор ризика за аномалије и интраутерину смрт фетуса.....	64
6.3.	Проценат аномалија у целом (обједињеном) узроку	70

6.4.	Дистрибуција аномалија по полу.....	72
6.5.	Мултипле трудноће као фактор ризика за појаву аномалија.....	75
6.6.	Болести мајке и удруженост поремећаја плаценте и/или пупчаника са аномалијама.....	76
6.7.	Значај фетално/неонаталних обдукција у дијагностици аномалија.....	77
6.8.	Учесталост аномалија у узорку обдукованих.....	78
6.9.	Учесталост аномалија у групи побачаја.....	79
6.10.	Однос броја аномалија у групи побачаја и групи порођаја	80
6.11.	Учесталост других узрока смрти у узорку обдукованих и њихова структура	81
6.12.	Поређење структуре узрока смрти код порођаја и побачаја.....	81
6.13.	Утицај <i>IUGR/SGA</i> на испољавање конгениталних аномалија	83
6.14.	Време постављања дијагнозе аномалија, могући узроци и решења	85
6.15.	Сумација.....	90
7.	ЗАКЉУЧЦИ.....	92
8.	ЛИТЕРАТУРА	93
ПРИЛОГ (ФОТОДОКУМЕНТАЦИЈА): Приказ најчешћих аномалија и поремећаја у нашем истраживању*		109
Абнормалности/поремећаји постељице и пупчаника		109
Аномалије централног нервног система		112
Аномалије лица.....		112
Аномалије кардиоваскуларног система		113
Аномалије респираторног система		113
Аномалије гастро-интестиналног тракта и предњег трбушног зида.....		115
Аномалије мишићно-коштано-зглобног система.....		116
Хромозомске аберације, дизморфизми и други ређи поремећаји и малформациони синдроми.....		117
Fetus parvaceus		119

1. УВОД

1.1. Општи увод/историјат конгениталних аномалија

Конгениталне аномалије (КА) или малформације постоје и познате су од давнина. У праисторијским културама обичај је био да се женска новорођенчад и она са видљивим деформитета по рођењу одмах усмрте. Са увођењем аутопсија у медицинску праксу, посебно феталних и неонаталних, почиње се више обраћати пажња на урођене дефекте и аномалије. Један од пионира у области истраживања аномалија био је Карл Рокитански (*Karl Rokitansky*, 1804-1878), који је унапредио дијагностику аномалија, посебно оних на срцу. Тако је он први детаљно описао вентрикуларни септални дефект, 300 година након што је Леонардо Да Винчи направио цртани запис аномалне пулмоналне венске конекције. Интересовање за проучавање конгениталних поремећаја, уопште, у значајнијој мери се јавља после Другог светског рата, када се почело са масовном употребом антибиотика и системском вакцинацијом. Те активности су довеле до пада броја смртних случајева из природних узрока, па се тежиште проучавања феталне и педијатријске патологије усмерило према конгениталним аномалијама, између осталог кроз феталне и неонаталне обдукције [1, 2]. Први опис једне пупчане артерије у делу *De Humani Corporis* дао је *Vesalius* 1543. г. [3]. Перинаталне аутопсије представљају златни стандард у постављању дијагнозе аномалија, посебно оних комплексних и удружених, као и малформационих синдрома. Фетално/неонаталне обдукције су тренутно више прихваћене од адултних, изазивају мањи отпор према извођењу јер све заинтересоване стране, а посебно родитељи, желе добити прецизне информације о смрти њиховог детета и последицама везаним за наредне трудноће. Када се подаци са обдукција комбинују са клиничким, добију се корисне информације за лекаре клиничаре и чланове породице. Ова, некад компликована и дуготрајна, патоморфолошка испитивања могу се изводити од раних тј. фаза ембриона до касног дечијег доба. Нормална анатомија одрасле особе и анатомија детета и фетуса су сличне, међутим фетално/неонаталне обдукције имају своје специфичности и особености. Разноликост и сложеност детектованих аномалија током вршења перинаталних и

феталних обдукције су бројне, па обдуцент мора бити упоран у тражењу и уочавању ових аномалија. Најбоље је да комплетан *postmortem* преглед, са вађењем и дисекцијом органа изводи сам обдуцент, без помоћи техничара. Обдукциона техника може бити измењена како би се сачувала свака утврђена аномалија на коју се наиђе, али без непотребног нарушавања нормалне анатомије тела. Поједине аномалије у овој популацији могу угрозити живот детета, а оне најтеже и комплексне најчешће су инкомпатибилне са животом. У развијеним земљама аномалије су најчешћи узрок смрти током прве године живота. Аутопсија је пожељна у свим таквим случајевима јер се само са прецизно утврђеном обдукционом дијагнозом могу дати тачне информације о узроку смрти и ризику од поновне појаве аномалије код другог или следећег члана породице [4, 5].

1.2. Дефиниција конгениталних аномалија

Светска здравствена организација (СЗО) 1972. године је увела дистинкцију између појмова малформација/аномалија и препоруку да термин урођене малформације треба ограничити на структурне недостатке при рођењу, док се термин урођене аномалије користи да се обухвате сви биохемијски, структурни и функционални поремећаји присутни на рођењу. Алтернативно, наведени поремећаји се могу дефинисати као трајни анатомски, хистолошки и биохемијски недостаци које појединац не може поправити растом и развојем. Осим назива конгениталне аномалије и малформације у литератури се користе и термини као што су урођене мане, дефекти на рођењу и конгенитални поремећаји и абнормалности. Термин *конгениталан* не искључује, али и не указује на генетичку основу дефеката који су постојали на рођењу [6, 7].

1.3. Епидемиологија конгениталних аномалија

Поједине КА присутне на рођењу не морају бити одмах препознате, већ се клинички могу манифестовати постнатално или у каснијем животном добу, а могу имати различит исход [8]. Према подацима Светске здравствене организације око 3 милиона фетуса и новорођенчади роди се сваке године са мајор аномалијама, тј. око 3% новорођенчади имаће неку малформацију. Преваленца аномалија је јако

варијабилна у односу на државе, што се може објаснити социјалним, расним, еколошким и економским утицајима. Преваленца мајор аномалија (видети стр.12), код живорођене одојчади у развијеним земљама износи 2-3%, док ће у случају мртворођености 15% до 20% новорођенчади имати неку од мајор аномалија, а међу најчешћим мајор аномалијама су: урођене срчане мане, дефекти неуралне цеви и Даунов (*Down*) синдром [4, 9-12]. Поједине аномалије могу имати драстичне последице у фазама развоја организма, па тако могу бити узрок спонтаних побачаја, мртворођености и ране неонатале смрти [13, 14]. Аномалије централног нервног система су детектоване код више од 50% спонтаних побачаја тежине плода испод 500 грама [15]. Међу спонтаним или елективним прекидима трудноће током другог и трећег триместра код фетуса са мајор аномалијама, најчешће су конгениталне малформације ЦНС-а, у око 59% случајева [16]. Студија спроведена у шест држава у свету са високим приходима из 2011.г., у оквиру система праћења узрока смрти- КОДАК класификација (*Causes of Death and Associated Conditions-classification*), показала је да су аномалије биле узрок мртворођености у 6%, а потпомажући (доприносећи) фактор у 5% случајева [17].

Мајор аномалије су присутне у 8,3% -13,7% мртворођених плодова [18]. Препознавање малформација повезаних са смрћу фетуса може указати на тачан узрок смрти, као нпр. холопрозенцефалија, урођене срчане мане и аномалије лица код тризомије 13, или дисморфизам и застој у расту код триплоидија. Присуство минор аномалија са учесталошћу од 1–3% не може се сматрати узроком смрти, али може указати и омогућити постављање дијагнозе нпр. карактеристичног поремећаја као што је тризомија 21. Стопа минор аномалија (видети стр.13), већа је код мртворођених плодова у односу на општу популацију. Мртворођени плодови са аномалијама имају већу учесталост хромозомских абнормалности (5–10%), а најчешће су тризомије 21, 18 и 13, и моносомија X [19].

1.4. Етиологија конгениталних аномалија

Узроци аномалија могу бити генетски – оштећење једног гена, хромозомски поремећаји, затим мултифакторијална обољења, тератогени ефекат фактора спољашње средине и/или дефицијенција микронутријената, при чему код око 60% случајева етиологија није позната [20]. Сматра се да је генетска

етиологија аномалија присутна у око 15% случајева, од чега хромозомске абнормалности чине око 7%, а мутације појединачних гена су присутне до 8%. Мултифакторијални поремећаји су узроци у 20-30% аномалија, а на тератогени ефекат фактора животне средине отпада 5 до 10%. Помињу се и случајеви консангвинитета као могућег фактора који доприноси повећању учесталости аномалија [9].

Генетски фактори су најважнији узроци урођених аномалија, јер генетска оштећења узрокују око трећину свих познатих дефеката. Студије о раној постконцепцијској деоби показале су високу инциденцу абнормалности у стадијуму зигота, бластоцисте и ембриона старих до три недеље, а укупна учесталост хромозомских аберација у овим ембрионима је најмање 50%, што за последицу има спонтане побачаје. Хромозомске аберације могу бити нумеричке и структурне и могу захватити и аутозоми и полне хромозоме. Ови дефекти узрокују абнормалне биохемијске механизме који ће се манифестовати на субћелијском, ћелијском или ткивном нивоу резултујући карактеристичним фенотипом као последицом генетске неравнотеже. Мутација која подразумева губитак или промену функције гена је трајна, наследна промена у секвенци геномске ДНК. Већина мутација је штетна, а неке су и смртоносне. Дефекти настали мутацијама гена наслеђују се по Менделовим законима, па је могуће претпоставити вероватноћу појаве одређене аномалије узроковане мутацијом гена код потомака [21].

1.4.1. Појам тератологије у односу на конгениталне аномалије

Тератогени су штетне спољашње ноксе и могу бити инфективни агенси, лекови, хемикалије или зрачења. Сви они мењају феталну морфологију или функцију када је плод изложен њиховом дејству током критичне фазе развоја. У литератури и студијама су дефинисани главни принципи тератологије које наводе да вероватноћа настанка аномалија зависи од дозе тератогена, фазе развоја у којој је плод изложен и генотипа плода и мајке. Ови фактори интерреагују и исход може бити у распону од минор и мајор аномалија па до смрти *in utero*. Време експозиције је пресудно, па тако нпр. раније излагање има теже ефекте због тога што се основни структурни процеси дешавају на почетку ембриогенезе (развој

неуралне цеви и формирање удова). Мање је вероватно да ће каснија експозиција проузроковати веће структурне неправилности, али је могућ утицај на физиолошке процесе попут неуронске пролиферације и миграције. Прва недеља развоја плода је период резистенције и тада важи феномен „**све или ништа**“ (*all or nothing*). Максимални период осетљивости плода на дејство тератогена је од треће до осме недеље развоја, тзв. ембрионални период, у фази морфогенезе органа. У периоду смањене осетљивости (9–38. недеља, тзв. фетални период), плод је мање подложен дејству тератогена јер су сви органи већ формиран. Излагање тератогенима у овом периоду може резултирати функционалним поремећајем органа. [22, 23].

1.4.2. Ефекат тератогена

Тератоген делује на тај начин што мења исход и брзину деобе ћелијских линија што утиче на развој органа, величину, морфологију или њихову функцију. Механизми оштећења укључују ћелијску смрт или измењену миграцију и пролиферацију што се дешава инхибицијом специфичних биохемијских процеса попут ћелијске сигнализације и метаболизма. Последице се категоришу као примарне малформације органа или дела тела, нпр. оштећења неуралне цеви и расцеп непца, или као дисрупције, нпр. лезије костију код сифилиса или механичко стезања дела тела плода код синдрома амнионских врпци.

1.4.3. Врсте тератогена

Познати су следећи тератогени:

- А)** Група лекова (талидомид, валпроати, метотрексат, литијум, варфарин, аминоптерин, бисулфан, хлорамбуцил, фенитоин, триазолам, естразолам, исотретиноин, прогестеронски деривати, орални контрацептиви);
- Б)** Инфекције вирусима и бактеријама (*varicella*, *hepatitis*, *enterovirus*, *AIDS*, *parvovirus B19*; *TORCH* (*Toxoplasmosis*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes*);
- В)** Фактори спољашње средине (јонизујуће зрачење);

Г) Хемијски агенси и дроге (никотин, алкохол, марихуана, метамфетамин, кокаин, бифенили, бисфенол А и С, фталати, калијум-јодид, олово, жива, инсектициди и фунгициди, ксантински деривати: кофеин, теофилин, теобромин);

Д) Недостатак нутријената (дефицит фолне киселине и витамина Б12, хипервитаминоза витамина А).

Ђ) Остали фактори ризика и стања који потенцирају испољавање аномалија (животно доба трудница, гојазност, придружене болести, консангвинитет) [22-25].

1.4.3.1. Група лекова

За највећи број лекова тератогени ефекат се испољава тек након зачећа и најјачи је у фази органогенезе. Ретке су ситуације када је екскреција лека спора, нпр. чак и годину дана пре последње менструације лек може испољити штетни ефекат на плод (*етретинат*) [25].

1.4.3.2. Инфекције вирусима и бактеријама

TORCH инфекција има велики утицај у првом триместру трудноће и осим застоја у расту и развоју (*IUGR*) може довести до развоја срчаних аномалија, микроцефалије, сензоринеуралне глувоће и других [23, 26].

1.4.3.3. Јонизујуће зрачење

Ефекти јонизујућег зрачења зависе од јачине дозе и дужине експозиције. Уколико је трудница изложена високим дозама (>250 рада) могу се очекивати тешке и мултипле аномалије, као што су микроцефалија али и други поремећаји (ментална ретардација, застој у расту, леукемија). Чак и након излагања зрачењу већем од 25 рада, због потенцијалне опасности по плод, треба размишљати о прекиду трудноће. Ипак, понављана дијагностичка рентгенска снимања носе мали ризик за развој аномалија, јер се сматра да је максимална дозвољена кумулативна доза која је безбедна за плод до 5 рада (нпр. стандардна радиографија плућа у два правца =2 рада) [27].

1.4.3.4. Хемијски агенси и дроге

Пушење (никотин и угљен-моноксид), током трудноће значајно повећава преваленцу аномалија (расцеп усана и непца, урођене срчане мане, малформације урогениталног система). Ризик за аномалије је у линеарној корелацији с бројем попушених цигарета. Пушење и истовремено конзумирање алкохола и/или дрога потенцирају нежељене ефекте на плод, повећавајући ризик за аномалије (нпр. грешке у затварању неуралне цеви) [28].

Алкохол је телесни и бихејвиорални тератоген, било континуирано или повремено коришћен у опијању (опијање чешће од једном недељно), лако пролази фето-плацентарну баријеру, на плоду изазива клиничко-неуролошки ентитет у оквиру феталног алкохолног синдрома (ФАС). Преваленца ФАС-а у свету износи 0,2-2:1000 живорођених [4, 28, 29]. Има мишљења да је алкохол код трудница несумњиво увек штетан, без обзира на количину, а плод је угрожен уколико је изложен његовом деловању у периконцепцијском периоду (два месеца пре и два месеца после концепције), или током првог триместра трудноће [30]. Експериментално је доказано да дужа изложеност плода алкохолу, поред бројних компликација ($IUGR > 2SD$, превремени порођај, изненадна интраутерина смрт), изазива и аномалије бројних органа и система (фацијални дизморфизам, расцеп усана и непца, урођене мане срца, бубрега, очију и скелета, мозга и конгенитална глувоћа) [31].

Према подацима Националног института за здравље САД-а (*NIH USA*), 5,9% трудница користи неки од недозвољених наркотика. Марихуана се најчешће користи током трудноће али и постпартално јер је најприступачнија, а влада мишљење и да је нешкодљива. Међутим, према појединим студијама ова супстанца представља директан фактор ризика за испољавање специфичних аномалија, посебно ако се узима током прве четири недеље трудноће (аненцефалије и енцефалокеле) [21, 32- 34].

Метамфетамин током трудноће изазива малу тежину плода за гестацијско доба (3,5 пута чешће него код мајки које га не користе), као и појаву аномалија на срцу и ЦНС-у (дефекти преграда, микроцефалија, хидроцефалус) [35].

Кокаин код фетуса изазива поремећај моноаминергичних неуротрансмитера, што за последицу може имати више патолошких стања на

плоду и компликација током трудноће: превремено прскање плодових овојака, превремено одлубљивање постељице, мања телесна маса и смањен обим главе, различите појединачне малформације (микроцефалија, урођене срчане мане, грешке у развоју предњег трбушног зида, расцеп усана и непца, малформације екстремитета) [36].

Ксантински деривати и њихови метаболити лако пролазе фетоплацентарну баријеру и делују стимулативно на плод. Сматра се да 300 mg кофеина за 24 часа (три шољице кафе или седам шољица чаја сваког дана), може значајно да повећа ризик за дефектно затварање неуралне цеви и настанак других појединачних анормалија (урогениталних, срчаних, расцепа усана и непца) [37].

1.4.3.5. Дефицит нутријената

Дефицит фолне киселине може довести до грешке у затварању неуралне цеви, што за последицу има комплексне малформације мозга (аненцефалија, краниорахишиза, енцефалоцеле, цистична спина бифида) [24]. Тератогени ефекти на грешке у затварању неуралне цеви и мајор анормалије различитих органа испољавају се у око 25% трудница које су примењивале препарате ретиноичне киселине у првом триместру трудноће [38].

1.4.3.6. Остали фактори за испољавање анормалија (животно доба трудница, гојазност, придружене болести, консангвинитет)

Неки матернални фактори као што су животно доба и паритет, начин живота, гојазност и постојање придружених болести су испитивани и доведени су у везу са повећаном или смањеном учесталошћу анормалија. Поједина истраживања указују да године живота мајке у садејству са тератогенима спољашње средине, могу имати утицај на појаву аненцефалије код врло младих и старијих трудница (испод 19 и преко 40) [20, 39].

Са друге стране, скорашње студије су показале мању учесталост мајор анормалија код плодова старијих трудница (преко 35 година), изузев анеуплоидија. Објашњење за то је већ поменути феномен „све или ништа“ по којем рано ембрионално излагање штетним факторима животне средине пре органогенезе

резултира ембрионалном смрћу или се трудноћа развија без неповољног исхода [40].

Поједине удружене болести могу утицати на појаву аномалија. Као пример наводи се постојање прегестацијског дијабетеса трудница као узрока повећане инциденце урођене дијафрагмалне херније или фенилкетонурија труднице где су високе концентрације фенилаланина у првом триместру узроковале појаву микроцефалије, срчаних дефеката и застоја у расту [22, 41]. Обољења штитасте жлезде (хипер или хипотиреоидизам, хронична кардиоваскуларна, бубрежна и плућна обољења) наводе се као фактори ризика за појединачне различите аномалије [9].

И други фактори ризика, осим наведених могу потенцирати услове за настанак аномалија: новорођенчад из бракова консангвинитета имају 3-4 пута чешћи ризик за појаву аномалија, посебно оних на ЦНС-у, животно доба труднице (млађе од 18. и старије од 35 година), таблетоманија, хипертермија, олигоамнион и полихидрамнион, интраутерини застој у расту и развоју (*IUGR*), прематуритет, карлична презентација плода, вишеплодне трудноће [9, 42-45].

1.5. Класификација и кодирање урођених аномалија

Постоје различите класификације аномалија. Осим морфолошких, клиничких, етиолошких и сличних, постоје и класификације које се истовремено користе и за кодирање аномалија.

1.5.1. Класификација у односу на време појаве оштећења

Аномалије се могу разврстати у три групе на основу фазе развоја током које се јавила аберација:

1. *Малформације*. Малформације су морфолошки дефекти органа, дела органа или дела тела. Резултат су абнормалних процеса у периоду ембриогенезе, углавном до 8. недеље гестације, са изузетком неких аномалија мозга, гениталија и зуба. Пошто настају током ране фазе развоја погођени орган или ткиво може потпуно недостајати или се непотпуно развити, нпр. ренална

агенезија или оштећења неуралне цеви. Малформације су последица генетских поремећаја, дејства тератогена или њиховог удруженог дејства.

2. *Дисрупције*. Дисрупције могу захватити орган, део органа или већи део тела и резултат су поремећаја првобитно нормално развојног феталног ткива. Настало структурно оштећење није у складу са границама одређених ембрионалним развојем, и захвата више различитих ткива. Дисрупције се не наслеђују, али наследни фактори могу потенцирати њихов развој. Аномалије услед дисрупције могу бити изазване механичком силом, исхемијом, крварењем или адхезијама и настају током или након фазе органогенезе. Пример аномалије изазване дисрупцијом је синдром амнионских врпци (амнионске бриде).
3. *Деформације*. Деформације су последица аберантних механичких сила које оштећују нормално развијене структуре. Настају након органогенезе, и најчешће су на коштаном-мишићном систему. Чести узроци деформација су структурне неправилности материце као што су бенигни тумори, дворога материца, вишеплодна трудноћа и олигохидрамнион. Деформације могу бити реверзибилне након рођења, у зависности од трајања и обима деформације током интраутериног развоја.

1.5.2. Класификација на основу хистолошких промена

Познавање промене хистолошке структуре ткива или органа је од значаја за разумевање патогенезе честих аномалија, с обзиром на јасно утврђене алтерације ћелијског и ткивог развоја:

1. *Аплазија*. Аплазија се односи на потпуни недостатак ћелијске пролиферације што доводи до одсуства органа или морфолошких карактеристика, нпр. бубрежна агенезија.
2. *Хипоплазија*. То је недовољна или смањена пролиферација ћелија и резултира смањеним растом органа или морфолошких карактеристика (плућна хипоплазија).
3. *Хиперплазија*. Хиперплазија означава ексцесивну пролиферацију ћелија са порастом органа или морфолошких карактеристика.

4. *Дисплазија*. Дисплазија се односи на ненормалну ћелијску или ткивну организацију, нпр. Марфанов синдром, конгенитална ектодермална дисплазија, мождана кортикална дисплазија или скелетне дисплазије. Већина дисплазија има генетску основу и прогресиван ток [46]. Појам дисплазија у контексту урођених аномалија у потпуности је различит од појма дисплазије који се користи у клиничкој-туморској патологији.

1.5.3. Клиничка класификација конгениталних аномалија

1. *Оштећења појединачних органа/система*. Ове аномалије чине највећу групу урођених мана а карактерише их промена на једном органу или делу тела као што је расцеп усне/непца и аномалије срца. Ове аномалије имају мултифакторску етиологију са малом вероватноћом рецидива.
2. *Синдроми вишеструких малформација*. Израз „синдром“ указује на аномалије које се појављују заједно по истом обрасцу, које у основи имају исту етиологију, сличан ток болести и познату стопу рецидива. Међутим, ови поремећаји показују варијабилност у фенотипској експресији код различитих пацијената са истим синдромом, а етиологија је најчешће непозната.
3. *Асоцијације*. Асоцијације укључују клиничке ентитете у којима се две или више аномалија јављају чешће заједно него појединачно, али немају добро дефинисану етиологију. Узајамна повезаност између аномалија није тако јака као код синдрома. Пример асоцијације је тзв. *VACTERL* који укључује вертебралне, аналне, срчане, трахеоезофагеалне, бубрежне и аномалије удова. Имају велики клинички значај, јер детекција једне аномалије може упутити на постојање других оштећења у оквиру познате асоцијације. Прогноза зависи од броја присутних аномалија и тежине сваког појединачног дефекта. Вероватноћа поновне појаве је ниска.
4. *Секвенце*. Израз секвенца подразумева да једна примарна аномалија или механички фактор иницира низ догађаја који доводе до вишеструких аномалија, истих или различитих органских система и/или делова тела. Пример је Потерова секвенца (*Potter sequence*), у којој примарна абнормалност, ренална агенезија доводи до олигохидрамниона, деформитета

удова, плоснатог лица и плућне хипоплазије. Етиологија већине секвенци је непозната, а ризик за поновну појаву низак.

5. *Комплекси.* Термин „комплекс“ подразумева скуп морфолошких оштећења ткива која имају заједничко ембриолошко порекло, нпр. хемифацијална микрозомија. Ови дефекти се зову још и оштећења политопних поља. Узрок већине комплекса је дејство механичке силе, као и недостатак нутријената и кисеоника што води ка формирању аберантних крвних судова у раној фази ембриогенезе [47].

1.5.4. Класификација према последицама

1. *Мајор аномалије.* Мајор дефекти се дефинишу као анатомске неправилности које могу утицати на дужину животног века или компромитовати нормалну функцију органа. Ради се о структурним променама које доводе до значајних медицинских, социјалних и козметичких последица и обично захтевају хируршку интервенцију. Осим тога, мајор дефекти су и стања која узрокују већину смртних исхода, морбидитета и инвалидитета повезаних са појединачним и комплексним аномалијама. Могу бити чест узрок, било као изоловане или удружене (укључујући промене на више органских система), спонтаних прекида трудноће у првим недељама гестације. Мајор аномалије се, у односу на последицу деле на смртоносне или тешке. Сматра се да је аномалија смртоносна ако узрокује мртворођеност или смрт у више од 50% случајева новорођенчади са истом аномалијом [34,47].
2. *Минор аномалије.* Иако су знатно чешће у популацији, минор аномалије не узрокују значајне здравствене проблеме у неонаталном периоду и имају занемарљиве социјалне и козметичке последице које су углавном ограничене само на погођене индивидуе. Не захтевају лечење или се могу лако лечити и немају трајне последице. Разлика између минор аномалија и нормалних анатомских варијација је често произвољна и примарно је одређена на основу учесталости у општој популацији. Сматра се да се анатомски варијетети јављају код више од 4% становништва, а минор аномалије су присутне мање од 4% популације. Изоловане минор аномалије се често јављају у више генерација једне породице. Већа учесталост ових аномалија се уочава међу недоношчадима и код новорођенчади са интраутериним застојем у расту.

Значај минор аномалија је што могу бити показатељ присуства мајор дефеката, јер је примећено да новорођенчад са једном минор аномалијом имају 3% шансе да имају мајор аномалију; они са две минор аномалије имају 10% више шансе, а плодови са три или више минор аномалија имају 20% више шансе за присуство неке од мајор аномалија. Према томе минор аномалије имају клинички значај и требало би захтевати спровођење детаљне дијагностике ради утврђивања присуства тежих малформација [34, 47].

1.5.5. Етиолошка класификација

1. *Оштећења на нивоу хромозома.* Ради се небалансираним хромозомским неправилностима које су микроскопски уочљиве, нпр. тризомије (Down syndrome).
2. *Микроделеције и дупликације.* То су субмикроскопска хромозомска оштећења, једнопаренталне дизомије и импринтинг мутације (*Di George, Prader-Willi* или *Angelman* синдром).
3. *Тератогени утицаји.* Односе се на утицаје познатих тератогена, нпр. већ поменути фетални алкохолни синдром због дејства алкохола, и конгенитална цитомегаловирусна инфекција (ЦМВ).
4. *Де ново мутације.* У питању су нове доминантне мутације попут оних које се виђају код ахондроплазије и *Apert* синдрома.
5. *Фамилијарни поремећаји.* У овој групи се налазе оштећења која нису обухваћена претходном класом, нпр. туберозна склероза или синдром фрагилног X-хромозома;
6. *Синдроми.* У групу синдрома спадају аномалије које имају карактеристике синдрома, а које се не наслеђују и нису последица хромозомских оштећења, нпр. Кабуки синдром.
7. *Изоловане аномалије.* Све аномалије које нису обухваћене једном од наведених група, спадају у ову категорију: гастрошиза или изоловани расцеп усне.
8. *Мултипле аномалије.* Група мултиплих аномалија обихвата међусобно неповезане КА које се захватају више различитих органа/система, нпр. *VACTERL*.

1.5.6. МКБ-10 и ЕУРОКАТ класификација

Највише коришћен референтни водич за класификацију анормалија на свету је Међународна статистичка класификација болести, верзија 10 (МКБ-10), која се сматра стандардизованим системом за кодирање. Аномалије су класификоване у Поглављу XVII (по шифром Q): „*Конгениталне малформације, деформације и хромозомске неправилности (Q00–Q99)*“, где су аномалије груписане у десет категорија: абнормалности нервног система (Q00-07); неправилности главе и врата (Q10-18 и Q30-38); кардиоваскуларне аномалије (Q20-28); абнормалности респираторног система (Q32 и Q33); аномалије дигестивног система (Q39-45); гениталне абнормалности (Q50-56); бубрежне аномалије (Q60-64); остеоартикуларне аномалије (Q65-79); хромозомопатије (Q90-99), и друге, као што су кожане и аномалије лимфног система (Q80-89) [20].

Са напретком медицине, а посебно генетике и сродних наука, приметан је недостатак кодирања у систему МКБ-10, јер не постоје шифре за кодирање неких урођених аномалија и већине генетских синдрома. Због тога су развијене и локалне модификације МКБ које садрже додатне нумеричке кодове за неке специфичне урођене аномалије. Пример је модификација коју је развио британски Краљевски колеџ педијатрије и дечјег здравља (*Royal College of Paediatrics and Child Health*), где се додају специфични кодови за разликовање паријеталних, орбиталних, назалних и назофарингеалних енцефалокела [21, 48].

ЕУРОКАТ (*EUROCAT- European Surveillance of Congenital Anomalies*) је умрежени Европски систем за праћење конгениталних аномалија и обухвата регистре аномалија у земљама чланицама Европске Уније. У употреби је од 1979. године и примењује се у 23 земље, а обухвата и прати податке од преко 1,7 милиона порођаја годишње [45]. У основи, ЕУРОКАТ користи кодове МКБ-10, али нешто другачије систематизоване и распоређене у подгрупе. Неке од подгрупа су комбинације појединачних различитих аномалија. Циљеви ЕУРОКАТ-а су да пружи основне епидемиолошке информације о аномалијама у Европи, да омогући праћење трендова инциденце и да осигура континуирану процену ефеката пренаталне дијагностике и програма примарне превенције. Мрежа делује као информациони систем који треба да реагује брзо и сугерише неповољне утицаје фактора спољашње средине, који укључују храну, лекове

(нарочито нове лекове који се користе у трудноћи), и инфекције, хемијске и физичке агенсе, загађиваче ваздуха и утицаје хроничних болести мајке као што су гојазност и шећерна болест. База такође служи и као извор података за епидемиолошка, клиничка и друга истраживања. Регистри укључују податке о живорођеним и мртворођеним плодовима преко 20. недеље гестацијске старости, као и артефицијалним абортусима након утврђене пренаталне дијагнозе аномалија. Циљ је да продужи праћење случајева након неонаталног периода до најмање једне године да би се прикупиле валидне информације о касним манифестацијама аномалија (нпр. оштећења срца). Све структурне малформације, хромозомске аберације и генетски синдроми су укључени у базу података. Све земље које учествују у пројекту ЕУРОКАТ у основи користе систем кодирања МКБ-10 са екстензијом Краљевског колаца педијатрије и дечијег здравља [49, 50]. Према подацима ЕУРОКАТ-а, учесталост конгениталних аномалија је 23,9 на 1000 порођаја [45]. Овај класификациони регистар још увек није имплементиран у здравственом систему Србије, постојали су покушаји који нису заживели, међутим у практичној примени су национални и регионални регистри који се заснивају на кодирању МКБ-10 у оквиру Завода за јавно здравље Батут. Тако нпр, на основу података Завода за јавно здравље Батут, у Србији је 2016. године било 63.855 порођаја, међу којима је 4.973 новорођенчади рођено са неком од аномалија (7,8%) [51].

У клиничкој класификационој употреби је појам тзв. хируршки коректабилне аномалије које имају највећи утицај на морбидитет и морталитет новорођенчади, и у оквиру којих је одређено 14 тешких аномалија (урођена дијафрагмална кила, урођена малформација плућних дисајних путева, цисте холедохуса, омфалоцела, гастрошиза, атрезија једњака, атрезија дуоденума, атрезија црева, билијарна атрезија, омфаломезентерични канал, дупликација црева, малротација, Хиршпрунгова болести и аноректалне малформације)

Постоје и тзв. хируршки лако коректабилне аномалије код којих интервенцију треба извести у ранијем постнаталном периоду (анкилоглосија, крипторхизам, расцеп усана, и др.), због потенцијално штетних последица по функцију захваћених органа. Извесно је да мушкарци имају већу преваленцу хируршки коректабилних аномалија [52].

Због постојања различитих класификационих система и инсуфицијентности епидемиолошких показатеља који се односе на заступљеност конгениталних аномалија, а имајући у виду предрасуде везане за упућивање тела на обдукцију од стране здравствених радника и отпора родбине и јавности у вези са тим, изазов је на свеобухватан начин разумети патологију феталне и неонаталне смрти у коју су укључене су бројне варијабле. Из једног деликатног максимално заштићеног подручја каква је стерилна интраутерина средина у којој се храњење и дисање одвија системом циркулације између мајке преко плаценте и фетуса, чином порођаја долази до нагле промене када сви физиолошки системи морају функционисати независно. Током ових неколико недеља, бројни фактори, фетални, матернални и плацентарни, могу утицати на плод и исход порођаја.

1.6. Пренатална дијагностика аномалија

1.6.1. Ултразвучна дијагностика

Ултразвук је у широкој употреби у вођењу трудноће током последњих 30 година и постао је једна од најважнијих метода за праћење развоја и здравља плода. Ултразвучни налази у првом триместру користе се као скрининг тестови за мерење нухалне трансценције (НТ), и присуства или одсуства носне кости. Мерење НТ је значајан тест и подразумева мерење набора на задњој страни врата у 11-14. недељи гестације и индексирање у односу на дужину плода теме-тртица. Ниво од 95. перцентила дебљине НТ у 12. недељи гестације за просечну дужину теме-тртица је 2,5 мм. Вредности изнад 95. перцентила указују не само на повећани ризик за анеуплоидију, већ и за појаву структурних (нарочито срчаних) аномалија и бројних генетских синдрома (*Noonansy*, *Smith-Lemli-Opitz* синдром и спиналну мишићну атрофију). Код повећаних вредности НТ у 20–30% случајева се очекују хромозомске аберације, у 1–5% урођене срчане аномалије, а у 1-2% ретки генетски синдром. Уз ово треба додати и одређени ризик од феталне смрти, тако да је код вредности НТ > 6,5 мм, инциденца губитка плода је 20% [53]. Ипак, већина трудноћа код којих је вредност НТ увећана, нарочито у благом опсегу (2,5–4,0 мм), имаће нормалан исход, јер треба имати на уму да између 11. и 14. недеље гестације НТ може бити благо физиолошки повећана због непотпуног развоја лимфног ткива. Иако се у пракси мерење НТ најчешће ради као скрининг

тест за Даунов синдром, многе мајор аномалије се открију раније укључујући аненцефалију, срчане мане, омфалоцеле и тешке опструкције мокраћних органа. Практична корист ултразвучног мерења се огледа у могућности правовременог прекида трудноће. Ултразвучни прегледи у другом триместру имају стопу детекције мајор аномалија од око 60% [54]. Фетална магнетна резонанца се користи да би се јасније приказале аномалије откривене ултразвуком, као што су урођена дијафрагмална хернија, а нарочито је корисна за детекцију малформација мозга [55].

Постоје многе клиничке индикације за рани ултразвучни преглед, попут претећег побачаја (нпр. крварење, бол), сумње на ектопичну трудноћу, неизвесна дужина трудноће, праћење након потпомогнуте оплодње и циљано испитивање анатомије због болести мајке (нпр. дијабетес), наследна болест, познато излагање тератогенима и претходне трудноће са детектованим аномалијама.

Испитивање анатомије фетуса саставни је део ултразвучних скрининг прегледа трудница. Пожељно је што раније идентификовати аномалије, ако постоје. Време откривања многих структурних абнормалности се померило из другог тромесечја у прво тромесечје трудноће. Током скрининга нухалне транслације може се открити значајна количина аномалија фетуса, па чак и „случајно“ током самог ембрионалног периода. Стопа откривања на крају првог тромесечја непрекидно се повећава. Ипак, јављају се структурне абнормалности, као што су опструкција у гастроинтестиналном тракту и уринарном систему, и хидроцефалус, који обично не постају видљиви пре другог, па чак ни трећег тромесечја. Треба разликовати дијагнозу током раног периода до око 10. недеље када је ембрион или рани фетус мали, када се примењује трансвагинални ултразвук, и дијагнозу током касног развоја на скрининг нухалне транслације, који се обично изводи помоћу трансабдоминалног ултразвука. Ране абнормалности у првом тромесечју често се дијагностикују случајно по клиничким индикацијама, док су дијагнозе након првог тромесечја резултат систематског скрининга помоћу ултразвучних маркера. Већина побачених плодова у првом тромесечју има извесне абнормалности. Интересантне су оне абнормалности у којима ембрион наставља да живи и развија се, некада и са вишеструким мајор аномалијама када је преживљавање могуће чак и након

рођења [56]. Поједине абнормалности данас је могуће открити врло рано, већ у ембрионалном или раном феталном развоју. Први извештаји ултразвучне дијагнозе аномалија у првом триместру биле су оне детектоване на мозгу. У питању је ултразвучна дијагноза аненцефалије у 8-9. недељи гестације 25 година након њеног најранијег описа у трећем триместру [57]. Такође, окципитална енцефалокела описана је на ембриону старом 9 недеља [58]. Пренатално откривање срчаних мана обично се врши на рутинском прегледу у другом триместру трудноће. Дијагноза одређених аномалија често не може бити потврђена у првом триместру јер поједине феталне структуре и органи могу бити сонографски видљиви тек у другом или трећем триместру. Нпр. корпус калозум и мали мозак нису довољно развијени како би се омогућила комплетна процена у првом триместру.

Према томе, пренатални ултразвучни преглед игра важну улогу у откривању малформација паренхиматозних органа, међутим постоје одређена ограничења код дијагностике вишеструких аномалија и малформационих синдрома [59]. Они се могу открити детаљно извршеном обдукцијом и због тога се перинатална обдукција сматра златним стандардом у проналажењу аномалија и требало би да је обавезна након сваке перинаталне смрти. Међутим, без обзира на све предности, такође треба поменути и прихватити неколико ограничења обдукције у откривању малформација фетуса у случајевима *in-utero* задржаних и мацерираних фетуса.

1.6.2. Биохемијски маркери

Мерење НТ је нарочито корисно у комбинацији са биохемијским маркерима узимајући у обзир старост мајке за детекцију анеуплодија. У првом триместру се ради дабл (*double*) тест када се одређују вредности два протеина у серуму – плазматски протеин А (*PAAP-A*) и бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина (β -*hCG*). Повећана НТ и смањена концентracија серумских маркера указују на повећан ризик за тризомије 21, 18 и 13 и тада је потребно укључити и друге дијагностичке тестове као што су биопсија хорионских чупица или амниоцентеза. Могуће је радити и тзв. трипл (*triple*) тест, када се комбинују три маркера – алфа-фето протеин (*AFP*), бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина (β -*hCG*) и некоњуговани естриол (*uEST*); са старошћу мајке (трипл

тест) стопа детектовања анеуплоидија је 60–70%. Ниске вредности алфа-фето протеина и некоњугованог естриола са високим вредностима бета субјединицом хуманог хорионског гонадотропина указују на могућност Дауновог синдрома у 60% случајева код трудница млађих од 35 година, а у 75% случајева уколико је мајка старија од 35 година. Ниске вредности сва три маркера су повезане са тризомијом 18 у 70–80% случајева. Поред тризомија, на основу трипл теста могуће је детектовати оштећење неуралне цеви у 85–90% [60]. Ако се уз наведене маркере, анализира и концентрација инхибина А ради се о квадрипл тесту (*quadruple*), који може додатно повећати стопу детекције Дауновог синдрома код жена млађих од 35 година. Тако нпр, ниска концентрација инхибина А указују на могућност постојања Дауновог синдрома [61].

1.6.3. Инвазивна дијагностика

Уколико наведени тестови укажу на то да се ради о високо ризичним трудноћама за постојање анеуплоидија или конгениталних анормалија, дијагноза се може потврдити или искључити инвазивним дијагностичким процедурама као што су биопсија хорионских ресица и амниоцентеза. Постављање дијагнозе Дауновог синдрома из кариотипа ћелија узоркованих током трудноће 1968. год омогућило је дијагностиковање огромног броја генетских поремећаја, хромозомских и оних који су последица оштећења једног гена, и то методом амниоцентезе и биопсијом хорионских чупица. Амниоцентеза се обично изводи током или после 15. недеље гестације. За анализу је неопходна мања количина амнионске течности која садржи феталне фибробласте, а ризик од побачаја је 1%. Биопсија хорионских ресица се обично изводи током или после 10. недеље гестације, с тим да је ризик од побачаја нешто већи. Материјал добијен инвазивним процедурама се даље обрађује једном од доступних метода: узгајање у култури ткива, са даљом цитогенетском анализом, методом флуоресценције са *in-situ* хибридизацијом (*FISH*), анализа феталне ДНК [62].

1.7. Терминологија и поремећаји интраутериног/неонаталног периода

Дефиниције које се односе на интраутерини и неонатални период се разликују у ембриолошком/педијатријском и судско-медицинском смислу, а у вези са тим разматраће се потоње:

Ембрионални период: време од оплодње до краја 8. недеље гестације.

Фетални период: време од 9. недеље гестације до рођења.

Новорођенче/одојче: дете од рођења до једног месеца, прецизније до 28. дана живота.

Фетална смрт: смрт након 20. недеље гестацијске старости. Поједини национални регистри рачунају смрт плода тежине 500g. и више, или старијих од 22. недеље гестација и дужину плода од 25 cm.

Рана неонатална смрт: смрт новорођенчади у првих седам дана по порођају.

Перинатални морталитет: збир феталне и ране неонаталне смрти (службени критеријум СЗО за процену здравствене заштите мајке и детета: перинатални морталитет мањи од 10‰ сматра се ниским, карактеристичан је за развијене земље, и индикатор је организоване здравствене службе; средњи перинатални морталитет, између 10 и 20‰ среће се у источноевропским земљама, док је морталитет изнад 20‰ висок и својствен неразвијеним земљама).

Касна неонатална смрт: смрт плода између 7 и 28. дана живота.

Дојенче: дете од једног месеца до једне године живота.

Одојче са малом тежином на рођењу = <1500 г.

Одојче са врло малом тежином на рођењу = <1.000 грама.

Плодови мали за гестацијску старост (SGA) = < десетог перцентила.

Интрапартална смрт: смрт која настаје током или за време порођаја.

Превремени порођај: порођај пре 37. недеље гестације.

Вијабилност плода: способност новорођенчета да преживи изван организма мајке.

Мртворођенче: према дефиницији СЗО фетус рођен без знакова живота након гестацијске старости од 28. недеље (у Великој Британији после 24. недеље, или после 20. недеље у САД-у). Главни узроци мртворођености су: порођајне компликације, продужена трудноћа, инфекције и болести мајке (маларија, сифилис и ХИВ/ хипертензија, гојазност и дијабетес), фетални застој у расту и конгениталне аномалије [63- 65].

Дакле, превремени порођај се дефинише као завршетак трудноће пре 37. недеље, нормална терминска трудноћа траје од 37–40. недеље гестације, док посттерминска трудноћа подразумева порођај након 41 или 42. недеље и дуже. Новорођенчад која имају тежину мању од 2.500 g. на терминско рођење се

сматрају као плодови са „малом порођајном тежином“, а управо велики проценат плодова који умре у феталном и неонаталном периоду и има малу порођајну тежину. Уколико плод није достигао свој потенцијал у расту и развоју ради се о интраутерином застоју (*IUGR- intrauterine growth restriction*). *IUGR* може почети у раној фази развоја плода и тада се уочава карактеристична симетрија: сви фетални органи су пропорционално смањени. Узроци раног развоја *IUGR* су интраутерине инфекције (*TORCH* инфекција), хромозомске абнормалности или синдроми као што је ренална агенезија. *IUGR* са касним почетком резултира „асиметричним“ поремећајем раста са релативном поштедом раста ткива мозга. Самим тим, у спољашњем налазу се уочава повећан обим главе, танке бутине и сува кожа, па плодови због тога имају типичан изглед, као „дугачки и мршави“. Поремећен је однос тежине органа, нпр. увећава се однос тежине мозга и јетре (нормално је 2,8:1, док се однос ≥ 4 сматра карактеристичним за асиметрични *IUGR*). Узроци овог облика *IUGR* су у вези са фетоплацентарном инсуфицијенцијом узрокованом следећим стањима: гестацијски дијабетес, хипертензија и малнутриција мајке са недостатком олигоелемената или деловањем фактора спољашње средине.

Неки неонатуси су неуобичајено велики за гестацијску доб (фетална макрозомија), тежине преко 4000 или 4500 g. у зависности од националних регистара. Њих углавном рађају жене које су конституционално веће, старије и које су вишеротке, а код неких трудница може се приметити прекомерно повећавање телесне тежине. Дијабетес у трудноћи (прегестациони или гестациони) повезан је са феталном макрозомијом. Плодови мајке са дијабетесом имају препознатљив изглед: херубично лице, увећано поткожно масно ткиво на грудном кошу и трбуху и велику јетру. Међутим, овакви плодови могу имати и одговарајућу тежину за гестацијску старост, што значи да плод није достигао свој пуни потенцијал раста, углавном због патологије плаценте. Практични значај макрозомије се огледа у ризику од повреда током порођаја и последичне хипоксије [65].

1.8. Феталне и неонаталне обдукције

Бројни су бенефити извођења перинаталних аутопсија: њихов примарни циљ да се утврди тачан узрок смрти, да се установе потенцијална пратећа обољења и стања или да се утврде конкурентни узроци смрти; за потребе вођења

националних перинаталних морталитетних регистара; да се идентификују поремећаји који сугеришу потребу за генетичким саветовањем и праћењем наредних трудноћа; добијање ткива за генетске тестове; да олакшају патњу родитеља за преминулим дететом откривањем узрока смрти и разјашњењем патофизиолошких механизма; потврђивање или искључивање антенатално дијагностикованих малформација; подстицај на истраживање (нпр. препознавање нових ентитета болести и ширење знања о познатим болестима), едукација здравствених радника укључених у проблематику аномалија и прибављање доказа за евентуална судско-медицинска вештачења.

Перинатална обдукција се сматра златним стандардом у постављању дијагнозе аномалија [14]. Обдукциона дијагностика урођених аномалија некада може бити тешка, и зато обдукција треба бити детаљна и свеобухватна, а када постоје индиције на присуство аномалија потребно је применити специјалне обдукционе технике. Посебно у случајевима ране неонаталне смрти, обдуцент треба мислити на присуство урођених аномалија као узрока смрти. Такође, како се последице појединих аномалија испољавају тек на порођају и представљају клинички ургентно стање, то њихова дијагноза треба бити благовремена и тачна, како се касније не би поставило питање лекарске одговорности у кривично-правним поступцима пред судовима (неблаговремена, нетачна дијагноза и непредузимање адекватне терапије).

Обдукције би требало изводити у свим случајевима мртворођености, неонаталне смрти и спонтаних прекида трудноће. Међутим, упркос бројним бенефитима перинаталних постмортем испитивања, број феталних и неонаталних аутопсија опада у већини земаља. Краљевски колеџ акушера и гинеколога и Краљевски колеџа патолога у Великој Британији 1988. формирали су заједничку радну групу која је донела препоруку да стопа перинаталних постмортем прегледа не би смела да буде мања од 75% [66].

Скорашњи извештаји о учесталости посмортем перинаталних прегледа су у широком су опсегу у односу на светске статистике: 5,3% у Нигерији 2010, 42,4% у Уједињеном Краљевству-2008.г.; у случају неонаталне смрти подаци су следећи: 2008. у Великој Британији -22,6%; од 2001-2010. у Канзасу у САД-у (*Cansas, USA*) -33,9%; од 2004-2009. у Ирској 48–50% [67-70].

Бројни су разлози географских варијација нотираних стопа постмортем испитивања са тенденцијом опадања. Разлог може бити генерално смањење броја аутопсија и у осталим областима медицине, али и недостатак уско стручног кадра који изводи фетално/неонаталне обдукције.

Пре него што се приступи извођењу аутопсије, неопходно је да обдуцент има клиничке информације како не би дошло до превида у смислу постојања анормалија или наследних болести. Минимални потребни подаци су: утврђен идентитет и старост мајке, као и гинеколошко-акушерска историја са детаљима о току актуелне трудноће, гестацијска старост плода, датуми и резултати спроведених клиничких анализа, актуелне клиничке дијагнозе и начин завршетка трудноће. Уз све претходно наведене добијене информације, фетус са постељицом што пре доставити на обдукцију у чистом сувом контејнеру. Не препоручује се фиксација плода и постељице у формалину јер неке анализе захтевају нефиксирани тј. свежи материјал (култура ткива, биохемијске или ДНК анализе). У нашој здравственој установи пракса је да се потпуна обдукција, протоколарно, са свим пратећим анализама врши на мртворођеним плодовима старијим од 22. недеље гестације или ако је тежина већа од 500g. без обзира на гестацијску старост. То је уједно и граница од које се плод сматра мртворођенчетом. Такође, обдукције се изводе и на плодовима чија је гестацијска старост мања од 22. недеље ако се прегледом утврде споља видљиве анормалије или уколико се пренаталном дијагностиком открију спољашње или унутрашње анормалије. У светским боље опремљеним патохистолошким лабораторијама пракса је да обдуценти изводе спољашње прегледе и ограничене дисекције плодова до 10. недеље гестације, и то уз помоћ тзв. дисекционог микроскопа. Уопште, пре обдукције неопходно је детаљно и прецизно узети антрополошке мере и фотографисати све споља уочљиве малформације. Фотографисање је од суштинског значаја при извођењу феталних и неонаталних обдукција, јер спољашње карактеристике могу пружити једине информације неопходне за постављање дијагнозе нпр. малформационих синдрома (анеуплоидни синдроми). Ако има индиција ради се и радиографско снимање, нарочито код плодова мањих од 20. недеље гестације. Такође, код тешких, бизарних и ретких анормалија и синдрома обавезно је радиографско снимање пре обдукције, као нпр. у случају

сијамских близанаца [71]. Свакако, радиолошко испитивање скелета би требало да буде део рутинског *postmortem* прегледа фетуса и неонатуса, јер су развојне фазе осификационих центара користан податак у процени феталне старости [72]. Осим тога радиолошке методе се могу користити за утврђивање да ли је плод мртворођен или живорођен. У одсуству трулежних промена, присуство ваздуха у плућима, желуцу и цревима је знак живорођености. Магнетном резонанцом се детектује присуство ваздуха у плућима са нешто већом прецизношћу у поређењу са класичном обдукционом техником [73]. Постмортална мултислајсна компјутеризована томографија (CT) показује степен аерације периферних алвеола, што је чини корисном за утврђивање разлике између природно и вештачки аеризованих плућа [74]. У последње време, пре класичне обдукције врши се снимање магнетном резонанцом (MR) ради боље визуализације појединачних и комбинованих аномалија, посебно оних на централном нервном систему, чиме се избегава нарушавање морфологије ткива мозга [75].

1.8.1. Стандардизовани фето/неонатални *postmortem* преглед

Следеће карактеристике се сматрају стандардизованим и уобичајеним приликом *postmortem* прегледа плода: 1) тежина плода између 10-90. перцентила прилагођен за расу, пол и гестацијску старост; 2) одговарајући развој поткожног ткива (после 24-25. недеље гестације); 3) нормалан однос мозак-јетра (2,8:1); 4) тежина постељице и фето-плацентарни однос између 10-90 перцентила [76].

Феталне и неонаталне аутопсије протоколарно обухватају следеће поступке: преглед медицинске документације мајке и плода; мерење телесне тежине и осталих антропометријских параметара плода; фотографисање и евентуално рентгенско снимање плода; макроскопски спољашњи преглед плода, постељице и пупчане врпце; макроскопски преглед феталних органа; патохистолошки преглед органа, постељице и пупчане врпце; бактериолошки преглед крви плода; цитогенетска, биохемијска и молекуларна испитивања, као и вирусне културе које се изводе у индикованим случајевима.

Минимум антрополошких мера подразумева мерење обима главе, дужине фетуса од врха темена главе до глутеалног предела, дужина врх темена главе до нивоа пете и дужина стопала. Обим главе је приближно исти као и дужина фетуса од врха темена до глутеалног предела током другог и трећег тромесечја трудноће,

и њихов однос представља користан показатељ сразмерног развоја плода, односно може указати на застој у расту. Дужина стопала је један од најпоузданијих индикатора за процену гестацијске старости (мери се од врха пете до врха великог прста). Предност ове мере у односу на друге је та што на њу не утичу фактори током чина порођаја, као што нпр. утичу на обим главе или дужину теме – тртични предео, чија мерења могу бити нетачна или одступати у случајевима тешких порођаја или одмаклих постморталних промена.

Спољашњи преглед обухвата детаљан опис свих делова тела и промена на њима. Треба нотирати облик главе, величину и облик фонтанела, дијаметар између спољашњих и унутрашњих кантуса, изглед очију, носа, уста, непца и ушију, као и било коју врсту вратних испупчења или набора. Нотирају се дужина и пропорције екстремитета, изгледи и број прстију на шакама и стопалима. Пажљивим уочавањем спољашњих аномалија може се посумњати на могуће присуство одређеног синдрома или мајор аномалија, нпр. дисморфизам и бизаран изглед лица на присуство тежих мултисистемских аномалија; цистични хигроми врата могу указати на Тарнеров синдром; велики и заравњен филтрум са танком горњом усном на фетални алкохолни синдром [77, 78]. На трупу се посматра евентуално присуство оштећења трбушног зида или увећање обима грудног коша са деформитетима грудног коша. На задњој страни тела треба уочити присуство менингомијелоцеле или дефеката коже. Артефицијално оштећење фетуса може бити последица тешког вагиналног порођаја или услед накнадне непажљиве манипулације плода од стране здравственог особља. Посебно треба бити обазрив код присуства мембранозних кеса у случају менингомијелоцеле или омфалоцеле. Треба бити опрезан у тумачењу и при разликовању последица јатрогених „абнормалности“ од правих развојних оштећења и малформација.

У свим случајевима неонаталне смрти пре отварања телесних шупљина, важно је урадити пробу на пнеумоторакс. У феталној патологији проба се изводи на тај начин што се плод урони у воду, а у нивоу шестог међуребарног простора на средњој аксиларној линији се приступи плеуралној дупљи.

1.8.2. Генетичке обдукције

У скорије време, као саставни део постмортем испитивања изводе се тзв. „генетичке обдукције“ чији је циљ процена релевантности фето-неонаталних

обдукција код генетичких и метаболичких болести. Са развојем генетичких наука, генетска испитивања су се наметнула као незаобилазна компонента обдукционе дијагностике [79]. Генетски тестови, као допунско средство могу имати улогу у истраживању *IUGR* и у необјашњивим случајевима мртворођености, а повећали су дијагностички допринос и у случајевима мацерираних фетуса.

Упркос напретку у имидинг дијагностици, обдукцијом се могу утврдити абнормалности које нису забележене на ултразвуку или магнетном резонанцом, као што је потврђују упоредне студије. Ове студије показују да *postmortem* преглед пружа неке додатне информације у око 20–30% случајева [80]. Ово је посебно важно у дијагнози синдромских стања у којима информације могу бити кључне за потврђивање удружених малформација и синдрома. Генетске обдукције нису ограничене само на фетално-неонаталне смрти. Генетске абнормалности су у основи многих случајева који се испољавају као изненадна неочекивана смрт дојенчади (*SUDI*), детињству и адолесценцији, где се потреба за добијањем одговарајућег узорка за генетску анализу не односи само на подручје феталне обдукције. Пренатално дијагностикована фетална малформација са нормалним кариотипом је једна од главних индикација за извођење феталне обдукције. Перинаталне обдукције у необјашњивој смрти новорођенчади могу открити препознате урођене малформације и генетске или метаболичке недостатке.

Прецизан и свеобухватан преглед неонатуса рођених са генетичким и вишеструким малформацијама неопходан је ради постављања тачне дијагнозе и пружања прогнозе и генетског саветовања за родитеље. Обдукција фетуса је важна не само код прекида трудноће (*termination of pregnancy – TOP*) када се пренатално дијагностикују урођене малформације, већ и у необјашњивој интраутериној смрти. Део необјашњивих интраутериних смрти плодова може бити узрокован абнормалном функцијом плаценте због тзв. сингл генске мутације. Масивно таложјење перивилусног фибрина (*massive perivillous fibrin deposition – MPFD*) представља стање удружено са ограничењем раста и мртворођености – повезано је са недостатком дугог ланца масних киселина [81].

Генетичке обдукције имају своје протоколарне правилности у извођењу. Пре вршења *postmortem* прегледа, фетус се фотографише у лежећем и у положају на стомаку. Све дисморфичне особине неопходно је циљано фотографисати, а

фотографије би требало доставити клиничком генетичару који је укључен у случај. Иначе, потпуна обдукција се састоји од спољашњег прегледа фетуса, бележећи све екстерне абнормалности уз испитивање свих шупљина и органа. Али посебно, спољни преглед абнормалног фетуса је изузетно важан и преглед треба да буде детаљан, обраћајући посебну пажњу на главу, труп и удове. Преглед главе треба да узме у обзир величину и облик, а карактеристике које имају посебан дијагностички значај су макро- и микроцефалија. Такође треба уочити облик лобање, јер може доћи до преурањене фузије костију, присутне у различитим синдромским стањима. Треба узети у обзир дисморфичне особине лица. Хипертелоризам је присутан код многих синдрома, док је хипотелоризам ређи, али може бити повезан са синдромима микроделеције. Нормално растојање између унутрашњих кантуса ока требало би да буде исте дужине као и палпебрална пукотина (као да се може сместити око у средини - „правило три ока“). Циклопија се често виђа код холопросенцефалије (тзв. фетуси са једним оком). Уске и искошене палпебралне фисуре нагоре или надоле могу бити присутне код тризомије 21. Лако се утврђује и присуство колобома, док друге аномалије унутрашњих структура ока је теже препознати код фетуса. Положај и облик ушију треба посебно проценити. Ниско постављене уши су једна од најчешћих карактеристика идентификованих у феталном *postmortem* прегледу. Врх ушију не би требало да буде испод замишљене линија која повезује угао ока и окципитално избочење. Овде је важно узети у обзир гестацијску старост фетуса, јер дијагностика може бити непоуздана код малих фетуса. Расцеп усне и непца су релативно честа појава код живорођених фетуса. Бочни расцеп усне је најчешће изолована малформација. Централни расцепи на усни су чешће присутни у оквиру неког од синдрома. Расцеп уснана и непца су чести код тризомије 13 и *del4p* (делеција кратког крака 4. хромозома) [82]. Недавно је утврђена повезаност абнормалности облика корпуса калозума код пацијената са несиндромним расцепом усне и непца. Микрогнација је повезана са *Pierre-Robin* и *Potter* секвенцама. Као што је претходно наглашено, цистични хигром на врату се може открити рано у антенаталним скенирањима као повећана нухална транслуценција, и чест је налаз код Тарнеровог синдрома. Приликом испитивања стомака важно је разликовати егзомфалос (дефект средње линије са хернијом трбушних органа у

базу пупчане врпце), који је често удружен са хромозомским абнормалностима, и гастрошиза (хернијација трбушног садржаја кроз дефект на трбушном зиду), која је углавном изоловани дефект. Леђа могу показивати различите дефекте нервне цеви. Грудни кош може бити абнормално малих димензија код неких коштаних дисплазија (као што је *Jeune* синдром), удружен са абнормалношћу удова. Удови су упадљиво кратки и деформисани код многих коштаних дисплазија (остеогенеза имперфекта, танатофорна дисплазија, ахондрогенеза). Полидактилија је честа код абнормалних фетуса. Постаксијална полидактилија (додатни прст на уларној страни) може бити изолован поремећај, али је дефект присутан у релативно уобичајеним синдромима као што су синдроми кратко ребро-полидактилија, *Smith-Lemli-Opitz* синдром, *Patau* синдром (тризомија 13) и *Meckel-Gruberov* синдром. Преаксијална полидактилија (додатни прст на радијалној страни) није тако честа, али је користан дијагностички маркер код одређених синдрома, попут *Fanconi* анемије или *Carpenter* синдрома. Такође, малформације које могу бити присутне у различитим синдромским стањима су ектродактилија (раздвојена рука или шака у виду канце јастога), синдактилија (фузија прстију), камптодактилија (флексиона деформација средњег зглоба малог прста) и клинодактилија (закривљеност петог прста ка четвртом). Већина њих такође може бити присутна и на стопалима. Аналне малформације могу се видети у оквиру *VACTERL* асоцијације и код урођених синдрома. На полним органима могу бити неодређене (*ambiguous*) гениталије, хипоспадија и микропенис које могу бити повезане са другим урођеним абнормалностима.

Унутрашњи преглед је такође важан јер је могуће открити абнормалности органа. Урођене срчане мане могу се појавити изоловано или повезане са анеуплоидијама (дефект атриовентрикуларне преграде код *Down* синдрома или коарктација аорте код *Turner* синдрома). Чак и код изолованих срчаних мана, упућивањем на клиничку генетику треба утврдити ризик од рецидива [83]. Конгенитална абнормалност плућа која захтева патохистолошку потврду је алвеоларна капиларна дисплазија, у основи које су недавно описане нове мутације. Урођена дијафрагмална хернија може бити изолована или део синдрома и различите мутације су описане у оквиру овог поремећаја. Многе аномалије бубрега и уринарног тракта имају генетску компоненту. Бубрези могу бити

одсутни, у том случају ће вероватно доћи до хипоплазије плућа, а понекад су повезане са другим малформацијама. Цистична болест бубрега може бити наследна као аутосомно доминантна или рецесивна, повезана са различитим наследним синдромима (као *Meckel's*, *Bardet–Biedl*, итд.), или пак спорадичног карактера. Мозак може показивати разнолику урођених малформација, малих (микроцефалија) или великих димензија (мегаенцефалија), холопросенцефалија и много других малформација често повезаних са различитим синдромима, као што су септо-оптичка дисплазија, аномалије корпуса калозума, хидроцефалус, лизенцефалија, итд. Након екстерног и интерног прегледа, узимају се узорци за патохистолошки преглед. У случајевима скелетне дисплазије, бар једна од дугих костију (рамењача или бутна кост), као и једно до три ребра, требало би да буде узорковано за патохистолошки преглед. Важно је узети узорке свих паренхиматозних органа, а не само оних у којима постоји очигледна абнормалност. Налаз додатних абнормалности, макроскопских или микроскопских, може променити дијагнозу и самим тим и ризик од рецидива.

Чак и ако се обдукцијом не успе поставити коначна дијагноза, складиштење и чување феталног материјала је важно за неке наредне генетске анализе. Ово може имати шире, позитивне импликације за породицу. Адекватне узорке треба замрзнути за будуће ДНК студије. Ако је фетус немацерисан, мали узорак слезине или јетре треба замрзнути и чувати на -70°C . Ако је фетус мацерисан, мањи фрагмент аутолитичног ткива треба замрзнути. Ако је достављена свежа плацента, мали узорак са феталне стране поред инсерције пупчаника неопходно је замрзнути и чувати. Иако ће се РНК брже разграђивати, ДНК из већина органа је погодна за анализу чак 3-5 дана након порођаја; утврђено је да су скелетни мишићи погодни и након неколико дана од смртог исхода [84]. Треба узети и свеже ткиво за културу фибробласта у случајевима мултиплих малформација плода. Анализа *DNA–microarray* може бити корисна код мацерисаних фетуса и може пружити додатне, клинички значајне цитогенетске информације [85]. Сваке године се описују нове мутације, а узимање ткива за генетску анализу увек може користити. Када постоји сумња на метаболичку болест, треба узети узорке из срце, јетре, бубрега и скелетних мишића и они се онда замрзавају. Остали узорци који се узимају су урин, крв, жуч, течност

стакластог тела и ликвор. Све треба замрзнути и послати у лабораторију специјализовану за метаболичке тестове или до даљњег чувати.

Важне су бактериолошке и вирусолошке анализе да се искључе урођене инфекције попут цитомегаловирусне инфекције, рубеоле или токсоплазмозе као узрока феталних малформација.

Концепт генетичке обдукције не би требало да буде ограничен само у случајевима феталних смрти. Генетичке анализе играју важну улогу у диференцијалној дијагнози изненадне неочекиване смрти новорођенчади [86]. Најновији напредак у геномским технологијама довео је до идентификације генетичких абнормалности код многих урођених срчаних болести [87]. Хипертрофична кардиомиопатија је породична у 50% случајева и наслеђује се аутозомно доминантно. Било које од ових стања може се десити у млађој популацији, и ово наглашава важност одговарајућег узорковања за генетичко испитивање не само код фетуса и новорођенчади, већ и код старије деце [88]. Све информације прикупљене путем обдукција (укључујући све додатне тестове) треба ставити на располагање клиничким генетичарима. Клинички генетичар је тај који ће моћи да процени целу породицу, саопшти дијагнозу и вероватноћу рецидива и праћење породице.

1.9. Најчешће конгениталне аномалије (уопште у популацији)

1.9.1. Конгениталне аномалије централног нервног система

Пренатално дијагностикован хидроцефалус (вентрикуломегалија) може бити изоловани налаз или у склопу других већих малформација, обично менингомијелоцеле [89]. Разлози због чега се изводи аутопсија код овог поремећаја су могућност грешке приликом ултразвучног постављања дијагнозе, а прецизна дијагноза узрока хидроцефалуса је важна како би се поуздано проценио ризик за рецидиве. Дијагноза енцефалоцеле обично је лака. Дефекти могу бити прекривени нормалним ткивом поглавине или мембранама. Некада, порођајна траума може довести до тзв. лажне енцефалоцеле, када мозак доспе из лобањске шупљине у поткожна ткива главе. У том случају диференцијална дијагноза није тешка, јер нема оштећења дела окципиталне кости, а ткиво мозга је

безструктурно. Код свих плодова са енцефалоцелом, посебну пажњу треба усмерити на хистолошки преглед бубрега и јетре, како би се потврдила или искључила дијагноза цистичне болести. Енцефалоцеле и други дефекти неуралне цеви се често јављају са мајор аномалија које су последица хромозомских поремећаја. Менингомијелоцела (*spina bifida aperta*) подразумева хернијацију кичмене мождине и менингеа кроз дефект на кичменом стубу. Аненцефалију карактерише одсуство калварије и абнормалности базе лобање са плитким орбитама што узрокује избочење очију. Мозак је замењен дезорганизованим, богато васкуларизованим ткивом. Аненцефалија се јавља у првом триместру са све већом учесталошћу када патолошка дијагноза може бити тешка због поремећаја морфологије ембриона у раној трудноћи [90, 91]. Често је удружена са краниорахишизмом- потпуним расцепом кичменог стуба целом дужином. Иако је већина оштећења неуралне цеви изоловане аномалија, неопходан је комплетан преглед плода. Некада, аненцефалија може бити последица ране руптуре амниона, са стварањем амнионских трака. Ту могућност треба имати на уму када постоје и друге неправилности главе, нарочито расцепи непца или дизморфизам лица. Акумулација мање количине течности у везивном ткиву задње стране врата је уобичајен налаз. Када се нађе нешто већа количина течности, поред детаљне аутопсије, потребна је и кариотипизација и молекуларна испитивања. У студији из 2009. г. хромозомски поремећаји су били присутни у око 8% плодова са задебљањем нухалне транслуценце у првом тромесечју и у око 5% плодова са у другом тромесечју. У случају цистичних хигрома, у истој студији, око 48% плодова у првом и 54% плодова у другом тромесечју је имало неку хромозомску аномалију (тризомија 21, тризомија 18, тризомија 13 и *Turner* синдром.). Диференцијално дијагностички, мањи степен постнухалне акумулације може постојати и код плодова код којих је дошло до спонтаног побачаја, али у одсуству других урођених дефеката.

1.9.2. Дефекти трбушног зида

Омфалоцела је дефект предњег трбушног зида у средњој линији са хернијацијом абдоминалног садржаја у базу пупчане врпце. Трбушни органи се налазе затворени у мембранску кесу коју чине амнион и перитонеум, а пупчана врпца се наставља на врх кесе. Гастрошиза је тежи дефект и подразумева

параумбиликално оштећење (обично са десне стране), са евисцерацијом абдоминалних органа у амнионску шупљину [92]. Повезана је са трудницама млађег животног доба и малом порођајном тежином. Већина случајева је изолована, за разлику од омфалоцеле. У великој студији која је обухватила више од 3.300 случајева примећено је да је учесталост удружених КА са гастрошизом била 14,1%, док подаци за омфалоцелу варирају у широком распону (55-75% *versus* 5-17%). Тежи облик гастрошизе захвата горњи део трбуха и предњи зид грудног коша али такви случајеви су знатно ређи [93, 94]. Пролапс органа, укључујући срце у амнионску дупљу смањује запремину шупљина тела. Осим тога, могу бити присутне и структурне срчане мане.

Синдром амнионских трака је малформација нејасне етиологије, а у патофизиологији настанка је неколико теорија: рана руптура амниона, васкуларна оклузија и поремећај у раном развоју тзв. ембрионалног диска. Већина случајева је спорадична и описан је широк спектар оштећења: асиметрични дефекти удова, оштећење зидова телесних дупљи, краниофацијалне аномалије, висцерална оштећења, оштећења кичме, сколиоза и спирализација пупчане врпце [95, 96].

Хромозомске абнормалности су највећа категорија узрока смрти уопште у људској популацији. Сматра се да абортуси до друге недеље гестације имају 78% вероватноће за присуство неке од хромозомских аномалија, а уколико до побачаја дође између 4. и 20. недеље вероватноћа је 62%. Овај проценат опада континуирано, тако да само 6% терминске мртворођених неонатуса има неки хромозомски дефект. Абнормалности укључују више минор и мајор малформације. Мајор малформације се уочавају пренатално, са постнаталним развојем менталне ретардације. Минор малформације су честе у анеуплоидним синдромима. Најчешћи анеуплоидни синдроми су тризомије 21 (*Down*), 18 (*Edwards*) и 13 (*Patau*). Фетуси са тризомијом 21 имају карактеристичну морфологију која се може препознати већ од 14. недеље гестације. Обдукциони налаз може бити карактеристичан, цистична и калцификована Хасалова телашца у тимусу су константан налаз, мозак карактерише брахицефалија (кратак антеро-постериорни пречник), отворен оперкулум и танак горњи темпорални гирус.

Типичне фенотипске карактеристике плода са тризомијом 13 су хипоплазија и дефекти лица у средишњој линији и хипотелоризам, дисплазија

мрежњаче и полидактилија, холопросенцефалија и дефекти коже главе. Код тризومیје 18, фенотип се лако препознаје од 13. недеље гестације. Преклапање кажипрста преко средњег прста је карактеристика тризومیје 18, као и деформитети стопала, тзв. конгенитални вертикални талус (*Rocker-Bottom feet*). Присутна је перзистенција феталног валвуларног ткива са септалним вентрикуларним дефектима у преко 95% случајева [5, 19].

1.10. Абнормалности и поремећаји постељице и пупчане врпце

1.10.1. Поремећаји постељице

Током извођења фетално/неонаталних обдукција обавезан је макроскопски и микроскопски преглед плаценте, пупчане врпце и плодових овојака. Постељица је привремени орган, чија тежина нормално износи једну шестину порођајне тежине новорођенчета. Абнормалности постељице могу бити у распону од структурних аномалија, поремећаја функције, или абнормалности места имплантације [97]. **Абнормална имплантација постељице:** *accreta*, *increta* и *percreta* су варијанте клиничких термина, односно адхерентна плацента или „абнормално инвазивна плацента“ (*AIP*). Ако се не дијагностикује пре порођаја, *AIP* може довести до фаталних постпорођајних крварења, са компликацијама опасним по живот. Фактори ризика укључују повећану старост мајки, претходни царски порођај или миомектомија, мултипаритет и претходни интраутерине интервенције (нпр. хистероскопија и вишеструка дилатација и киретажа) [98]. Када се постељичне ресице вежу за миометријум, а не за децидуу, то је плацента *accreta*; ако хорионске ресице продру у миометријум, назива се плацента *increta*, док плацента *percreta* захвата у материчну серозу или суседне органе. *Vasa praevia* је ретко стање, у којем фетални крвни судови прелазе доњи сегмент материце испред предњачећег дела плода. Ова патолошка структура може проузроковати губитак крви фетуса, са значајним неонаталним морбидитетом или смрти у случају спонтаног пуцања овојака или амниотомије. Такође, може доћи до успоравања срца и брадикардије фетуса ако се појави компресија ових крвних судова због притиска предњачећег дела. Ово стање се сусреће у трудноћи 1: 2500–5000. Пренатални дијагноза се поставља ултразвучно са високом тачношћу и

осетљивошћу до 100% и специфичношћу од 99–99,8%, ако се користи трансвагинални колор доплер преглед [99].

Структурне аномалије постељице: билобарна плацента (*placenta bilobata s. bipartita, duplex*), када је плацента предвојена на два режња приближно једнаке величине, одвојене мембранама. Ако има више од два режња, тада се плацента назива мутилобуларна плацента. Инциденца ове аномалије је 2–8% од свих постељица, у основи појаве је локализована атрофија плаценте, као резултат лоше децидуализације или васкуларизација дела материце. Такође наводи се и генетско порекло, јер је ризик од билобарне плаценте већи код жене са већ позитивном историјом бипартитне плаценте. У случају дупле постељице не постоји повећани ризик од аномалија фетуса.

- *placenta circumvalata*, представља врсту екстрахоријалне плаценте, која се дефинише као прстенаста постељица у облику уздигнутих ивица састављена од двоструког набора хориона, амниона, дегенерисане децидуе и наслага фибрина. Дијагноза се поставља најчешће након порођаја, прегледом плаценте. Ово стање не носи ризик за појаву деформација код фетуса. Клинички значај се огледа у томе јер може представљати високо ризичну трудноћу.

- *placenta membranacea*, необична морфолошка варијација, у којој се плацента развија као танка структура, заузимајући читаву периферију хориона. Ова абнормалност може бити као дифузна плацента мембранацеа (са хорионским ресицама које у потпуности прекривају феталне мембране) и парцијална [97].

- *placenta succinata*, у мембранама се развија мањи додатни режањ плаценте, поред главног диска постељице. Може бити више од једног сукцинатног режња.

Инфекције постељице: поједини инфективни агенси могу прећи на постељицу из циркулације мајке. Међутим, специфични агенс ретко се дијагностикује прегледом плаценте. Најчешћи инфективни агенси: *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, *Malaria*, *Streptococcus*. Цитомегаловирус је најчешћа урођена вирусна инфекција, углавном субклиничка на рођењу, може довести до *IUGR* и мртворођености [100]. Класични хистопатолошки налаз на плаценти су вирусне инклузије, које се могу открити само ако се користе имунохистохемијске технике. Хориоамнионитис, инфекција плодових мембрана, најчешће је

полимикробна, а хистопатолошки је резултат асцедентне трансцервикалне инфекције и јавља се и код симптоматских и код тихих инфекција. Тачна дијагноза и лечење хориоамнионитиса су најважнији, јер је важан узрок перинаталног морбидитета и mortalитета. Главне патолошке последице хориоамнионитиса могу укључивати превремену руптуру мембрана, превремени порођај, продужени порођај, инфекције фетуса и новорођенчета и ендомиометритис.

1.10.2. Поремећаји и абнормалности пупчане врпце

Пренаталним ултразвучним прегледом пупчане врпце могуће је дијагностиковати морфолошке карактеристике током феталног живота, од ране до касне фазе гестације. Током другог тромесечја могу се проценити четири карактеристике пупчане врпце: површина, процена броја крвних судова, процена места инсерције и одређивање образаца спирализације.

Малформације пупчане врпце: на пупчаној врпци могу се јавити аномалије у које спадају абнормално присуство једне умбиликалне артерије (*single umbilical artery – SUA*), варијације броја крвних судова (четири крвна суда – по две вене и артерије или једна вена и три артерије, пет и више крвних судова код спојених близанаца), перзистентна пупчана вена, веламентозна инсерција пупчаника, присуство алантоиса који је централно постављен, присуство маргиналног омфаломезентеричног канала. *SUA* је најчешћа абнормалност пупчане врпце, углавном недостатк леве пупчане артерије. У трудноћи са једном пупчаном артеријом, хромозомске абнормалности пронађене су у 8-11% фетуса, чешће тризомија 13 и 18 и ређе тризомија 21, а осим тога повезана је са *IUGR*, превременим порођајем, аномалијама плаценте и перинаталним mortalитетом [101]. Повећана је учесталост озбиљних малформација повезаних са *SUA*, утицајем на каудални део тела (*sirenomelia*, *omphalocele*, *anus imperforatus*, спинални дефекти), или уроректалне малформације попут екстрофија мокраћне бешике, аналне атрезије или урогениталне агенезије. Код трудноћа са једном пупчаном артеријом повезаном са различитим малформацијама, две трећине смрти се дешавају пре рођења. Што се тиче друге трећине постнаталних смртних случајева, утврђена је повећана учесталост *IUGR* и мала величина плаценте [102]. Ако се не појаве додатне хромозомске или структурне абнормалности,

појединачна пупчана артерија се дефинише као изолована *SUA (iSUA)*; више од 90% случајева са *SUA* су изоловане аномалија, без повећања ризика од хромозомских абнормалности [103]. Појединачна пупчана артерија може се дијагностиковати у првом тромесечју помоћу ултразвучног колор доплера. Феталне аномалије које могу бити повезане са *SUA* су нпр. дефекти вентрикуларне преграде, хидронефрозе, расцепи усне, дефекти трбушног зида, атрезије једњака, спина бифида, хидроцефалија, холопросенцефалија, дијафрагмална хернија, цистични хигроми, полидактилија или синдактилија. Ипак, појединачна пупчана артерија се често налази код здравих новорођенчади, нормалне величине и развоја. У ствари, обично не постоје специфичне абнормалности фетуса које су повезане са једном пупчаном артеријом.

Место инсерције – у 99% случајева инсерција пупчане врпце локализована је у ткиву плаценте. Инсерција се најбоље види на ултразвуку у првом триместру трудноће. Касније је визуализација инсерције отежана, посебно ако је постељица постериорно постављена. Веламентозна инсерција пупчаника (*insertio velamentosa funiculi umbilici*) је стање у којем су пупчани крвни судови постављени између амниона и хориона пре него што дођу до плаценте на хориоамнионској мембрани. Јавља се у 1-2% једноплодним трудноћама, а у вишеплодним учесталост је 10 пута већа. Пренатална дијагноза је важна јер постоји већи ризик за неповољан перинатални исход попут *IUGR*, превремени порођај, абрупција плаценте, васа превиа, низак Апгар скор, неонатална смрт, урођене аномалије, и фетално крварење. Аномалије које могу бити повезане са овим стањем су: тризомија 21, спина бифида, коморни септални дефекти, атрезија једњака, опструктивне уропатије, урођена ишчашења кука и асиметрични облик главе [104].

Морфолошке абнормалности укључују и појаву чворова на пупчанику. За разлику од правих чворова који имају несумњив клинички значај јер могу непосредно угрозити живот плода због опструкције крвотока, лажни чворови су релативно чест налаз на пупчанику, којих може бити неколико у низу али немају већи клинички значај у смислу утицаја на циркулацију и исход трудноће. Такође, постоји кратак и дугачак пупчаник у односу на нормалну вредност од 50 до 55 cm код терминског новорођенчета. Хематоми унутар пупчане врпце, хориона или плаценте могу бити повезани са инвазивним пренаталним процедурама или

постнаталним манипулацијама. Таква подручја се могу патохистолошки анализирати ради утврђивања порекла и старости оштећења [19, 96].

1.11. Време смрти умирања плода

У свим случајевима смрти фетуса, а нарочито код интрапарталних смрти, важно је утврдити што је тачније могуће период када је плод умро у односу на време порођаја. Прецизно време наступања смрти је некада веома тешко утврдити, али се могу дати апроксимативне одреднице. Ако је смрт наступила мање до осам сати пре порођаја, у спољашњем налазу биће врло мало промена. Почетне трулежне промене се јављају отприлике око 12 и више сати у односу на интраутерино присуство мртвог плода и те промене су пропорционалне дужини боравка плода због последичне аутолизе ткива. Немацерисани свежи плод, са трулежно непромењеном кожом и неекспандираним плућима и осталим карактеристикама мртворођености је готово увек последица интрапарталне смрти. Мацерација је постмортална промена која се односи на промене које настају код мртвог плода, а који бива неко извесно време задржан у материци. Процес је обично стерилан, постепен и прогресивног тока. Брзину развоја мацерације може убрзати интраутерина инфекција [105]. Груба процена времена смрти фетуса може се донекле извршити, али увек треба узети у обзир могуће модификационе факторе околине и времена које је протекло између порођаја и обдукције. Када се одређује гестациона старост мацерисаног фетуса, најпоузданији параметар је дужина стопала јер је најмање подложна аутолитичним променама. У већини клиничких обдукција када је фетална старост на рођењу позната, модификације треба обавити у складу са протеклим временом мртвог плода у материци. Органи се услед мацерације мењају и макроскопски, тако да су сви сличне боје после отприлике три дана након интраутерине смрти. Неки органи су осетљивији од других, посебно јетра и мозак. Комбиновање карактеристика мацерације са аутолизом ткива помаже у одређивању гестацијске старости у тренутку смрти плода. На крају процеса, прогресивни губитак течности ће довести до стадијума познатог као фетус папирацеус (*foetus papyraceus*), са компримованим ткивима и органима. Углавном се јавља у вишеплодним трудноћама, када један од фетуса престане да се развија. Некада, након вишегодишњег боравка фетуса у материци може настати комплетна калцификација са формирањем литопедиона

(*lithopedion*). Дужина стопала таквих фетуса, уз остале антропоморфометријске и клиничке параметре ће дати поуздану процену гестацијске старости у моменту смрти. [5, 19].

1.12. Општи значај урођених анормалија

Образац и дистрибуција анормалија могу варирати током времена или у односу на географски положај и време, указујући на тај начин на комплексне интеракције познатих и непознатих генетичких фактора и фактора спољашње средине, укључујући социо-културалне, расне и етничке карактеристике [9, 41]. Развој техника асистирање репродукције, али и касније животно доба када се жене одлучују на потомство, могло би да утиче на пораст глобалног повећаног броја анормалија у последњим деценијама, мада тачну инциденцу није могуће поуздано утврдити због значајног броја спонтаних побачаја у првом триместру трудноће, као и ектопичних и анембрионалних (*blighted ovum*) трудноћа, када није могуће детектовати потенцијалне урођене анормалије [40]. Малформације могу бити значајан фактор перинаталне смртности, нарочито мајор анормалије, а истовремено добар показатељ нивоа перинаталне здравствене заштите. Њихово збрињавање захтева мултидисциплинарни клинички приступ. Имајући у виду да је смртност плодова са мајор анормалијама висока, улога фето/неонаталних обдукција је од изузетног значаја у разјашњењу морфолошких промена и патофизиолошких механизма, што може имати велики допринос у савременој неонатолошкој медицини. Прогностички аспекти код преживелих плодова са мајор анормалијама су врло деликатни, уз значајан ангажман уско стручног медицинског особља и издвајања значајних финансијских средстава. У развијеним земљама анормалије остају доминантан урок перинаталног морталитета [24].

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. На основу ретроспективног истраживања (јануар 2009 – децембар 2018. године), испитати учесталост урођених аномалија у узорку порођених неонатуса.
2. Утврдити да ли постоји удруженост урођених аномалија са животним добом мајке, претходно постојећим болестима мајке, поремећајима постељице или пупчаника.
3. Одредити да ли постоји разлика у дистрибуцији урођених аномалија по полу.
4. Анализирати које су најчешће аномалије по системима органа и колико често доводе до смртог исхода код новорођенчади.
5. Утврдити време постављања дијагнозе урођених аномалија (пре- или постнатално).
6. Установити подударност клиничких дијагноза и обдукционих налаза.
7. У случајевима обдукованих плодова из секције порођаја и секције спонтаних побачаја, испитати учесталост и дистрибуцију узрока смрти.
8. Испитати да ли постоји разлика у учесталости урођених аномалија међу обдукованим случајевима из секције порођаја и секције спонтаних побачаја.
9. Анализирати колико су често урођене аномалије узрок смрти међу обдукованим случајевима у секцији порођаја и секцији спонтаних побачаја и да ли постоји разлика у њиховој дистрибуцији.
10. Утврдити стопу урађених обдукција у случају мртворођености и постпартално, у случају преминулих неонатуса.

3. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ

На основу досадашњих студија и савременог дефинисања проблема у сврху овог истраживања поставили смо следеће радне хипотезе:

- На основу постављених циљева и прегледа литературе очекујемо да ће доћи до континуираног тренда раста аномалија.
- Учесталост урођених аномалија у смртном исходу новорођенчади је значајна.
- Учесталост урођених аномалија код мртворођенчади и преминулих неонатуса је значајна.
- Старост мајке је повезана са повећаним ризиком за појаву аномалија.
- Ризик мртворођених фетуса се повећава се са повећањем старости мајки.
- Постоји тенденција побољшања пренаталне дијагностике конгениталних поремећаја.
- Корелација клиничких дијагноза и обдукционих налаза је неподударна.
- Проценат извршених фетално/неонаталних обдукција у нашој служби (секундарни ниво здравствене заштите) значајно је висок.
- Пренатална дијагностика конгениталних аномалија је ниска.
- Информације добијене феталном обдукцијом могу изменити клиничку дијагнозу у значајном броју случајева.
- Неонатуси из вишеплодних трудноћа су у повећаном ризику за појаву аномалија.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Према подацима Републичког завода за статистику, процењен број становника за град Нови Пазар у 2019. г. је 107.071, од тога мушког пола 53.371 (49,8%), женског 53.700 (50,2%), док је стопа природног прираштаја позитивна и износи +6,7 %.

Истраживање је спроведено у Општој болници у Новом Пазару која у организацији здравствене службе припада секундарном нивоу здравствене заштите. На гинеколошко-акушерском одељењу ове болнице роди се око 2.000 одојчади годишње (живорођених и мртворођених), тако да је ово породилиште према броју новорођенчади у односу на број становника на првом месту у Србији, а по укупном броју порођаја на четвртом. Студија је ретроспективна, а испитивање је обављено у две велике групе: групу порођаја и групу побачаја. Основни критеријум за укључивање у ово истраживање било је постојање комплетних медицинских извештаја трудница: историја болести, протоколи порођаја и протоколи побачаја где су посебно анализирани подаци по календарским годинама у којима су евидентирани урођене аномалије. По посебном протоколу су анализирани случајеви где је обдукцијом утврђено постајање аномалија у случају феталне смрти, мртворођености или неонаталне смрти.

Подаци о урођеним мајор и минор аномалијама код феталних смртних случајева и живорођених, без обзира да ли су дијагностиковане антенатално или не, прикупљене су из више извора, укључујући, у највећој мери из обдукционих записника, протокола порођаја и гинеколошких историја болести (антенатални ултразвук). Код живорођених подаци су добијени из протокола и извештаја одељења неонатологије, дечије кардиологије, дечије хирургије, док су у електронској форми извештаји о мајор и минор аномалијама добијени из *ИЗИС*-а (Интегрисани здравствени информациони систем Републике Србије). У индикованим, ређим случајевима прикупљани су и подаци о цитогенетичким анализама.

Сви прикупљени подаци увршћени су у одвојене рачунарске базе, посебно дизајниране за ово истраживање. Подаци везани за трудницу и новорођенче као и подаци добијени из обдукованих случајева удружени су у једну обједињену базу,

док су случајеви побачаја селектирани у другу, посебно дизајнирано и донекле модификовану базу података. База порођаја била је знатно обимнија од базе побачаја, са већим бројем карактера и више јединица посматрања. Ово је из разумљивих разлога јер је порођаја било знатно више, уз дигресију да су подаци из протокола и историја болести у секцији порођаја нешто другачије дефинисани, са детаљније разрађеним рубрикама и секцијама који се односе на параметре трудноће и новорођенчади. Обе базе су јединствене, конципиране на тај начин што бројеви у колонама одговарају нумерацији новорођенчади, тако да је свака од 19.500 породиља која је заведена у рачунарској бази обележена арапским бројем за сваку календарску годину посебно, тако да је редни број породиље у бази података идентичан редном броју порођаја тј. броју идентификације на пластичној наруквизи која се додељује новорођенчету. Ово је значајно са становишта истиности и проверљивости унетих података.

Ради репрезентативности узорка и што већег броја јединица посматрања, узет је период од 10 година, где су у секцији порођаја анализирани подаци за 19.242 порођаја и 19.500 новорођенчади са више од 20 обележја посматрања за сваки порођај, што укупно износи више стотина хиљада унетих карактера само у овој секцији. Број од 19.500 новорођенчади се односи на број живорођених и мртворођених плодова. У групи побачаја, у базу су унети подаци за 3.748 јединица свих побачаја, од којих је издвојено 2.136 спонтаних побачаја који су детаљно анализирани. С обзиром на огроман број унетих података могуће је извесно минимално нумеричко одступање, толеранција у распону од ± 2 за поједине јединице посматрања, што је занемарљиво у односу на величину узорка.

4.1. Секција (група) порођаја

Овом, већом, групом обухваћене су све труднице порођене у периоду од 10 година (јануар 2009 - децембар 2018. г.), као и подаци са обдукција. Анализиране су трудноће, порођаји и новорођенчад (мртворођена и живорођена) где су јединице посматрања биле у опсегу од 19-42. недеље гестације. Подаци везани за породиље укључивали су следећа обележја: године живота, недељу гестације тј. време порођаја (термински, пре- и пост термински порођај), врсту порођаја, паритет, присуство ЕПХ-гестозе или пратећих обољења (дијабетес, порфирија,

хипо-хипер функција штитасте жлезде, васкуларни поремећаји, тромбофилија), исход трудноће (живорођеност са или без аномалија; и мртворођеност са или без аномалија), пренатална дијагностика урођених аномалија (ултразвук, биохемијски тестови, инвазивне методе).

У односу на новорођенче, у овој групи посматрана су следећа обележја: гестацијска зрелост, пол, апгар скор, положај тј. презентација, основни антропометријски параметри плода (телесна тежина, укупна дужина од главе до пете и обим главе), пратећа стања (*IUGR*, *PX*-инкомпатибилност, комбинација претходна два стања и асфиксија).

Обележја посматрања везана за постељицу (хипо/хипертрофија, абнормалности, абрупција, атонија), пупчаник (дужина, абнормалности у васкуларизацији, присуство правог или лажног чвора, инсерција), плодове овојке (инфекције, абнормалности), као и стање плодове воде (олиго- и полихидрамнион).

У односу на утврђено присуство урођених аномалија анализиране су следеће варијабле: исход трудноће (живорођеност са или без аномалија, и мртворођеност са или без аномалија), дијагностика и време детекције аномалија (пре-или постпартално, или током обдукције), начин постављања дијагнозе аномалија, као и подударност клиничких и обдукционих дијагноза.

Такође, посебно су издвојени и анализирани случајеви близаначких порођаја у односу на учесталост присуства аномалија као и у односу на мртворођеност близанаца, уз ограничење да није могуће било анализирати наведене варијабле у односу на клинички и хистолошки тип близанаца, јер у медицинским и УЗ извештајима нису постојали подаци који одређују тип близанаца (моно или дизиготни, детерминисање хорионичитета).

Аномалије које су утврђене на било који начин (клинички или обдукцијом), разврстане су по колонама система органа, у складу са кодирањем Q-одељка МКБ-10, у једну од седам група. Хромозомопатије, метаболички и ретки синдроми завођени су одвојено, у посебну групу зато што је за дијагностику тих поремећаја нужно спровести специфично софистицирано тестирање, а не само класичан танатолошки налаз.

Анализирани су случајеви у којим је вршена фетално/неонатална обдукција, посебно када су откривене аномалије, како у случају мртворођености тако и постнатално. У случајевима феталне смрти праћене су варијабле које се односе на укупан број мртворођених плодова у целокупном узорку, да ли се ради о мртворођенчету са или без аномалија, као и стању плода тј. врсти постморталних промена (интраутерина мацерација или фетус папирацеус). У односу на узрок смрти, обдуковани случајеви су разврстани у пет категорија: фетоплацентарна инсуфицијенција (инфаркти постељице), асфиксија/аспирација плодове течности, интравентрикуларно крварење, присуство урођених аномалија и инфекција плодових овојака и пупчане врпце. Иначе, обдукције су вршене према детаљном протоколу који укључује спољашњи преглед, унутрашњи преглед грудне и трбушне дупље, преглед главе и врата, мозга и кичмене мождине, као и преглед плаценте и пупчане врпце, укључујући патохистолошки преглед органа.

Корелација између пренаталне ултрасонографске дијагнозе и налаза на обдукцији су категорисани на један од следећих начина: подударност тј. усаглашеност између ултразвучног и обдукционог налаза, односно обдукцијом је потврђен налаз ултразвука; допунски налаз – обдукцијом су потврђени налази ултразвука, али су откривене и друге малформације које нису уочене или забележене на ултразвуку; непотврђен (неусаглашен) налаз – налази откривени на ултразвуку нису потврђени на обдукцији. Референтни стандард ове корелације била је дијагноза постављена обдукцијом.

4.2. Секција (група) побачаја

Ово је мања група у односу на претходну, где су на основу гинеколошких медицинских података одвојено вођени ови протоколи и историје болести, у којима су јединице посматрања биле све труднице које су за посматрани десетогодишњи период имале један од побачаја: спонтани, артефицијални или медицински. Као индикације за вршење побачаја у медицинској документацији је наведено следеће: изложеност лековима са тератогеним ефектима, изложеност рентгенским зрацима, инфекције вирусима са тератогеним потенцијалом, постојање тешких неуропсихијатријских и карциноматозних обољења, трудноћа

преко апликоване спирале. Куриозитет је у чињеници, да ниједан случај аномалија у медицинској документацији није наведен као разлог за вршење артефицијалних побачаја, а могући разлози за то ће касније бити анализирани. У складу са предметом овог истраживања, узета је у обзир и детаљно анализирана само група спонтаних побачаја, друге две нису биле предмет овог истраживања, али су ипак из разлога релевантности заведене у базу података и регистроване као такве у виду нумеричких вредности. Дакле, из групе су издвојени и посебно анализирани спонтани побачаји, а они су у медицинским гинеколошким извештајима завођени као побачаји у термину од 1. до 25. недеље гестације. Коришћени су подаци из медицинске документације (историја болести, протоколи и картони трудноће), у којима су наведене врсте спонтаних побачаја: комплетан, некомплетан, задржани, претећи или започети побачај; моларна, анембрионална (*blight ovum*) или ванматерична трудноћа.

Очигледно постоји извесно неслагање у судскомедицинској и клиничкој дефиницији побачаја и порођаја. Тако је нпр. у медицинској документацији је на више места наведено, да је обављен „превремени порођај пре 28. недеље трудноће“, што је у супротности судскомедицинској терминологији и што је заправо период који је по дефиницији побачај. Према томе, постоји очигледно преклапање у недељама гестације између секције порођаја и секције побачаја. Тако се дешавало да се спонтани побачај обављен пре 28. недеље нађе у групи порођаја. Ово преклапање се може објаснити различитим патофизиолошким механизмима завршетка трудноће и започињања изласка плода из материчне дупље. У складу са клиничким параметрима природни порођај се одвија постепено и пролази кроз четири фазе: дилатација грлића материце, експулзија плода, рађање постељице и хемостаза. Насупрот њему, спонтани побачаји нарочито они код мањих трудноћа, одвијају се нагло, често само са боловима и вагиналним крварењем, тако да нпр. у почетку трудноће симптоми побачаја могу личити на менструалне тегобе. Дакле, подела на две секције је искључиво гинеколошка, више дидактичка, лимитирана самом структуром и дизајном протокола у обе групе тако да је и медицинска документација која се односи на порођаје и побачаје засебна. Због тога се одвојено воде протоколи порођаја и побачаја, све у зависности од процене гинеколога по којем механизму се трудноћа

завршава. Према томе, на основу података из протокола и на основу гинеколошких критеријума порођај може бити евидентан, терминолошки и по механизму одвијања природног порођаја као превремени порођај нпр. у 25. недељи трудноће. Са друге стране, у истој недељи трудноћа се може завршити и као класични побачај, што искључиво зависи од процене акушера. Дакле, као што је већ претходно речено, постоји извесно неслагање у клиничкој и судскомедицинској дефиницији превременог порођаја и побачаја, што је онемогућило потпуно спајање ове две групе. Ово свакако није утицало на егзактност унетих података везаних за аномалије. Међутим, постојање засебних протокола, као и детекција параметара везаних како за исход трудноће тако и за порођај и плод, условило је извесно неслагање, у смислу немогућности спајања природних порођаја и спонтаних побачаја у једну, јединствену базу и њихову једновремену статистичку анализу. Сам дизајн базе побачаја је условио инсуфицијентност података у смислу ограничења (нпр. ненавођење пола плода у секцији побачаја). Ово је донекле и оправдано с обзиром да у раној фази трудноће није могуће одредити пол детета конвенционалним методама нпр. ултразвуком, а поуздано је то могуће тек након 16. недеље трудноће. То је ограничило могућност статистичке анализе урођених аномалија у секцији побачаја у односу на пол детета. Такође, један од пропуста је непостојање информација о ранијим спонтаним побачајима и њиховом броју, као и подаци везани за евентуално претходно дијагностиковане урођене аномалије, а ово није дато ни у једној од секција. Такви подаци нису евидентирани у медицинској документацији од стране здравствених радника иако су постојале јасно обележене колоне и поља у картонима трудница који су се односили како на претходне побачаје тако и на детектоване урођене аномалије у претходним трудноћама.

Све аномалије су груписане у складу са МКБ-10 (*Q-code*), тј. према захваћеном анатомском систему органа, док су одвојено анализиране хромозомске аберације и генетички поремећаји.

Из медицинске документације су анализиране варијабле које се односе на године живота трудница, гестацијску старост, присуство/одсуство урођених аномалија. Компатибилност између пренаталне ултрасонографске дијагнозе и налаза на обдукцији су категорисани на начин наведен у претходној секцији

(група порођаја), а референтни стандард ове корелације била је дијагноза постављена обдукцијом.

Као што је наглашено више пута, приликом израде ове базе података у обе секције (порођаји и побачаји), постојали су одређени лимитирајући фактори. Очигледна је била инсуфицијентност медицинске документације. Такође, нису постојали ни подаци о дејству потенцијалних тератогена на трудницу, утицају нутритијената из земљишта, воде, ваздуха, социоекономском статусу, затим врсти и квалитету исхране, и сл. Посебно је било упадљиво одсуство података у секцији побачаја који се односе на пол плода. Пренатална дијагностика није рађена рутински (у скрининг облику) и била је индикована само у оним трудноћама са дијагностикованим урођеним аномалијама, када су труднице упућиване у терцијарне здравствене центре ради контроле и одржавања трудноће. Није било посебних протокола нити евиденција о праћењу ових трудноћа, а такве појединачне информације су добијене усменим путем.

4.3. Обједињени узорак

У односу на све обдуковане плодове и учесталости аномалија у свим тим случајевима из групе порођаја и побачаја, јединице посматрања су спојене у јединствени узорак који је даље статистички анализиран као обједињен, у односу на следеће варијабле (доступне у обема групама): према животном добу трудница, недељи гестације, заступљености свих аномалија у обдукованим случајевима и учесталости урођених аномалија као узрока смрти. Скупљени обједињени узорак у обе групе се састојао од укупно 241 обдукованог случаја (126 из групе порођаја и 115 из групе побачаја).

4.4. Статистичка обрада података

Добијени подаци су представљени у табелама, уз пратећу дискусију, у зависности од природе посматраних променљивих. Опис нумеричких карактеристика у раду врши се класичним методама дескриптивне статистике, односно аритметичком средином, а од мера варијабилности стандардном

девијацијом, као и минималном и максималном вредношћу у нумеричким подацима.

У свим табелама коришћени су и апсолутни и релативни бројеви. У анализи резултата, у зависности од природе променљивих, коришћен је Пирсонов (*Pearson*) χ^2 тест, у облику подударних тестова и непредвиђених табела, за поређење разлике између учесталости непараметријских карактеристика за једну или две карактеристике. Фишеров тест вероватноће примењен је на нумеричка ограничења из табеле 2 пута 2.

Студентов т-тест за две групе података коришћен је за поређење просечних вредности параметарских карактеристика (расподеле свих нумеричких променљивих тестиране су Колмогоров-Смирнов (*Kolmogorov-Smirnov*) тестом за нормалну расподелу, као критеријум за даљу употребу параметарских тестова). Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест зброја ранг-ова примењен је као непараметријски додатак за независне узорке. У анализи корелације примењене су појединачне и вишеструке корелације и регресионе методе. За процену корелације коришћен је Спирманов (*Spearman*) коефицијент корелације, када су променљиве показале непараметријску расподелу. Логистичка регресија коришћена је за анализу предиктора настанка аномалија.

У свим примењеним аналитичким методама ниво значајности је био 0,05. У обради податка коришћен је статистички рачунарски програм *IBM SPSS Statistics 24*.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. УЗОРАК (ГРУПА) ПОРОЂАЈА

Дистрибуција посматраних варијабли у групи порођаја дата је у табели 1. Просечна старост породиља је била $27,7 \pm 5,5$, опсег од 12 до 53 године, просечна гестацијаска старост (недеља гестације–НГ) $39,2 \pm 1,7$ недеља, опсег од 19 до 42. недеље; просечна тежина свих неонатуса 3423 ± 539 g., опсег од 180 до 5900 g.; просечна телесна дужина свих неонатуса је $56,0 \pm 3,3$ cm, опсег од 19 до 69 cm, просечан обим главе $35,4 \pm 2,0$ cm, опсег од 12 до 67cm.

Табела 1. Расподела целог узорка у односу на антропометријске мере
(N – број, mean – средња вредност, SD – стандардна девијација)

	N	Min	Max	Mean	SD
старост мајке	19245	12	53	27,73	5,498
недеља гест. плода	19245	19	42	39,18	1,662
телесна тежина (g)	19500	180	5900	3423,19	538,677
телесна дужина (cm)	19500	19	69	55,96	3,265
обим главе (cm)	19500	12	67	35,40	1,956
N	19244				

Расподела у односу на врсту порођаја: природних (вагиналних) је било 14513 (75,4%), док је оперативним путем (царским резом) завршено 4731 (24,6%) порођаја.

У целом узорку, од свих трудница, прворотки 6112 (31,8%), вишеротки 12452 (64,7%), млађих прворотки 408 (2,1%), и старијих прворотки је било 272 (1,4%).

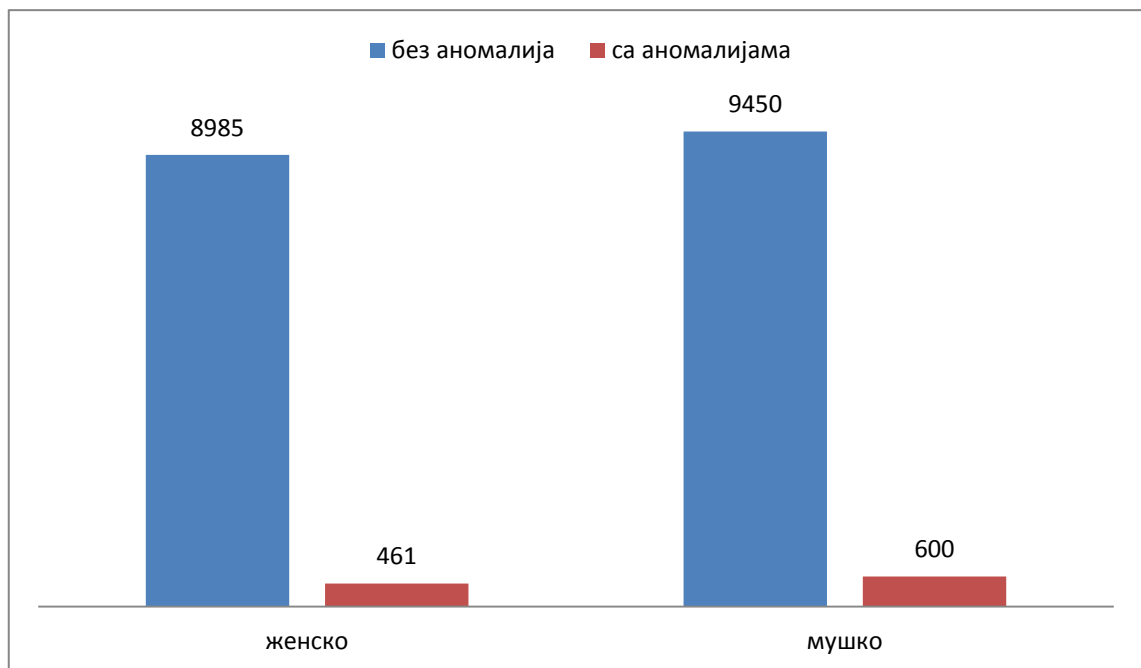
Од укупно 19244 порођаја, било је 18987 порођаја са једним плодом (98,6%) и 256 (1,4%) вишеплодних трудноћа од којих 255 двојки и једне тројке.

У целом узорку укупно је било 10050 мушких и 9446 женских новорођенчади, тј. постоји статистички високо значајна разлика у дистрибуцији по полу ($\chi^2 = 18,712$, $df=1$, $p < 0,001$, Табела 2.).

Табела 2. Дистрибуција аномалија по полу

	присуство аномалија		укупно
	не	да	
женско	8985	461	9446
мушко	9450	600	10050
Total	18435	1061	19496

Од 19496 неонатуса, било је 1061 (5,44%) са неком од мајор или минор аномалија (Графикон 1.)



Графикон 1. Дистрибуција аномалија у узорку по полу

Ако укрстимо ове податке по полу, добија се да аномалије има 600 мушког (5,97%) и 461 женског пола (4,87%). Анализа показује да се урођене аномалије статистички значајно чешће јављају код мушког пола ($\chi^2 = 11,238$, $df=1$, $p=0,001$), при чему ово није у корелацији с тим што у узроку има више мушког пола (odds ratio 1,237, интервал поверења је 1,092-1,402). Логистичка регресија је показала да мушки пол има 5,1% већи ризик за присуство неке од урођених аномалија ($B = -2,970$, $Wald = 3867,753$, $Exp(B) = 0,051$, $OR\ 1,237$, $CI = 1,092-1,402$, $p < 0,001$, Табела 3.).

Табела 3. Ризик за испољавање аномалија по полу

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
žensko/muško	-2,970	0,048	3867,753	1	0,000	0,051	1,092	1,402

Од укупно 1061 аномалија у целом узорку, само 3 су препознате препартално (0,3%), а остале углавном постпартално (1047) или на обдукцији (11 случајева).

Анализа корелације показује са високом статистичком значајношћу да је присуство аномалија удружено са нижим Апгар скором у првом минути (*Spearman's* $\rho = -0,037$, $p < 0,001$).

Анализиран је однос мртво- или живорођености у односу на присуство аномалија. Број мртворођених са аномалијама је 8 (6,6% свих мртворођених), живорођених са аномалијама 1052 (5,4% свих живорођених), мртворођених без аномалија 113, а живорођених без аномалија је 18326. Овде нема статистичке значајности у дистрибуцији ($\chi^2 = 0,3243$, $p = 0,569$).

Присуство аномалија, свих заједно, не корелира статистички значајно са старошћу мајке, гестацијском старошћу у тренутку рођења, врстом порођаја (вагинални/царски рез) и бројем плодова (у свим случајевима $p > 0,05$).

Мртворођеност корелира са болешћу мајке (*Spearman's* $\rho = 0,100$, $p < 0,001$), болешћу плода (присуство *IUGR* и *RH inkompatibilija*, *Spearman's* $\rho = 0,033$, $p < 0,001$), поремећајима пупчаника (*Spearman's* $\rho = 0,211$, $p < 0,001$) и поремећајима постељице (*Spearman's* $\rho = 0,029$, $p < 0,001$). Такође, чешћа је код ниже гестацијске старости што је донекле и очекивано (*Spearman's* $\rho = -0,078$, $p < 0,001$), као и код близаначких трудноћа (*Spearman's* $\rho = 0,033$, $p < 0,001$).

Старост трудница, тј. мајке живорођенчади статистички су високо значајно млађе од мајки мртворођенчади ($27,7 \pm 5,5$ vs. $30,2 \pm 6,6$ godina, $t = -4,706$, $df = 19243$, $p < 0,001$).

Гестацијска старост мртворођених фетуса статистички је високо значајно мања од гестацијске старости живорођенчади ($34,9 \pm 5,1$ vs. $39,2 \pm 1,6$ недеља, $t = 28,813$, $df = 19243$, $p < 0,001$).

Анализом близаначких трудноћа утврђено је 510 близанаца од укупно 19500 новорођенчади (2,6%, из 255 случаја близаначких трудноћа), као и један

случај триплодне трудноће. Међу обдукованим, било је 16 близанаца од 126 обдукованих случајева (12,7%). То је значајна разлика, тј. значајно чешће се близаначке трудноће завршавају смртним исходом ($\chi^2=50,181$, $df=1$, $p<0,001$), односно близанци имају око пет пута већи ризик за смртни исход од неблизанаца ($OR=5,525$, $CI\ 3,246-9,404$).

У нашем узорку проценат аномалија међу близанцима (5,3%) приближно је исти као међу неблизанцима (5,4%) ($\chi^2=0,032$, $df=1$, $p>0,05$), тј. близаначка трудноћа није фактор ризика за појаву аномалија (Табела 4.).

Табела 4. Присуство аномалија код близанаца

		присуство аномалија		Укупно
		не	да	
близанци	Не	17953	1034	18987
	Да	486	27	513
Укупно		18439	1061	19500

5.2. Обољења и стања мајке, плода, постељице и пупчаника

Анализирано је присуство следећих стања и обољења код трудница: дијабетес, порфирија, хипер- и хипофункција штитасте жлезде, проширене вене, анемија, епилепсија, схизофренија, тромбофилија; затим анализа стања на плаценти чија је дијагноза постављена клиничким путем од стране гинеколога. У односу на цео узорак, патолошка стања и поремећаји плаценте су постојали у 783 случаја (4%). Најчешће су постојали поремећаји плаценте (плацента превија/абрупција и атонија плаценте, поремећаји плацентације), са високом статистичком значајношћу у односу на цео узорак ($\chi^2= 810,723$, $df=10$, $p <0,001$). У односу на најчешћа хронична обољења у трудноћи, добијене су следеће вредности: проценат трудница са дијабетесом, порфиријом и епилепсијом је по 0,2% (редоследом 41, 42 и 43 случаја), тромбофилија 0,3% (63 случаја), проширене вене 0,4% (74 случаја).

У 2889 случајева постоји нека (неконгенитална) болест плода (14,8%), најчешће *IUGR* (538), *PX*–инкомпатибилна (1823) или њихова комбинација (77 случаја), као и перинатална асфиксија (313 случајева) ($\chi^2=4847,146$, $df=5$, $p<0,001$). Присуство аномалија јесте удружено са застојем у расту и развоју плода (*IUGR*), (Spearman's $\rho=0,024$, $p=0,001$).

У 429 случајева постојао је поремећај пупчаника (2,2%), најчешће присуство правог чвора, у 276 случаја, што је статистички значајно ($\chi^2=944,410$, $df=6$, $p<0,001$). Остале анализирани варијабле у односу на клиничке поремећаје пупчане врпце су: кратак (74 случаја), дугачак пупчаник (55), тромбоза (49) и амнионска циста на пупчанику (1), једна пупчана артерија (*SUA*).

Клинички поремећаји на постељици постојали су у 40 случајева (0,2%), најчешће хипотрофија (23 случаја), статистички значајно ($\chi^2=10,786$, $df=2$, $p<0,05$). Нотиране су и макроскопске дијагнозе инфаркта и дупле постељице (5 и 12 случајева).

5.3. Учесталост појединих врста аномалија (по системима)

Од 1061 случаја аномалија, у 1012 присутне су абнормалности једног система, а у 49 случајева два и више система, укључујући и хромозомске аберације.

5.3.1. Централни нервни систем

Аномалије на ЦНС-у су нотиране у 34 од 1061 укупног броја свих аномалија у узорку, а најчешће *hydrocephalus* (11) и *spina bifida aperta* и *oculta* (7 и 5 случајева), заједно више од пола аномалија, са статистичком значајношћу ($\chi^2=15,000$, $df=7$, $p=0,0360$). Није утврђена разлика по полу ($p>0,05$). Осим ових, утврђене су још и следеће аномалије у овој групи: *acrania*, *anencephalia*, *encephalomyelocella*, *ventriculomegalia* (конгенитални хидроцефалус), аномалије корпуса калозума.

5.3.2. Орофацијални систем

Утврђено је 146 орофацијалних аномалија у узорку, а најчешћа је била (хируршки лако коректабилна) анкилоглосија– 97, са високом статистичком значајношћу ($\chi^2= 323,640$, $df=6$, $p<0,001$). Аномалије из ове групе чешће се јављају код плодова чије мајке имају неку пратећу болест или стање ($\chi^2= 4,726$, $df=1$, $p=0,03$). Чешће су код мушких неонатуса ($\chi^2= 5,215$, $df=1$, $p=0,022$). У оквиру ове врсте аномалија, утврђене су још следеће абнормалности: *labium leporinum* (3), *cheliopalatoschisis* (13), фистуле и цисте лица и врата (7), малформације ока (9), малформације ушију (8).

5.3.3. Кардиоваскуларни систем

Дијагноза аномалија на срцу и крвним судовима је постављена у 168 случајева, најчешће преткоморни септални дефект – *ASD* (44) и коморни септални дефект– *VSD* (75), са високом статистичком значајношћу ($\chi^2= 136,214$, $df=6$, $p<0,001$). Ове аномалије су удружене са нижом недељом гестације у тренутку порођаја, тј. доводе до превременог завршетка трудноће (*Spearman's* $\rho=- 0,03$, $p<0,001$; без аномалија $39,2\pm1,6$, са аномалијом $38,3\pm2,7$, $t=6,894$, $p<0,001$; тест корелације и Т-тест показују исти резултат). Није утврђена разлика по полу ($p>0,05$). Осим ових, утврђене су још и друге: *Tetralogia Fallot* (19), перзистентни артериозни трункус и транспозиција великих крвних судова (24 случаја).

5.3.4. Респираторни систем

Свега 6 случајева је забележено у оквиру аномалија респираторног система. Врло су ретке, па није било индиковано радити статистичку анализу у односу на величину узорка. Није било разлике по полу ($p>0,05$). Дијагностиковане су следеће аномалије у оквиру ове групе: хипоплазија и агенезија плућа, трахеомалација, трахеоезофагеална фистула.

5.3.5. Гастроинтестинални систем

Гастроинтестиналних аномалија је детектовано у 27 случајева, и то нешто чешће случајеви стеноза црева (7) и дијафрагмална хернија (5), али без

статистичке значајности ($\chi^2 = 5,167$, $df=7$, $p>0,05$). Због мале нумерације, податке добијене у овој групи треба тумачити са опрезом. Аномалије ГИТ-а су биле чешће код мајки са гестационом хипертензијом (ЕПХ-гестоза) (Фишеров тест, $p=0,032$, што је статистички значајно: 0,6% код ЕПХ-гестозе, и 0,1% код мајки без ЕПХ-гестозе). Није утврђена разлика по полу ($p>0,05$). Забележене су следеће аномалије у оквиру овог система органа: атрезација једњака (4), Хиршпрунгов (*Hirschsprung*) мегаколон (4), *gastroshisis/omphalocele* (по 2 случаја), аномалије јетре и жучних путева (2), Мекелов дивертикулум (1).

5.3.6. Мишићно-коштано-зглобни систем

Укупно је било 517 случајева из ове групе, а уједно су то и најчешће аномалије у целом узорку од 1061 свих аномалија (48,7%). Од тог броја, 284 случаја биле су аномалије стопала, 129 деформитети кука и колена (урођено ишчашење), 41 аномалије грудног коша – *pectus excavatus* и *carinatus* (са статистичком значајношћу, $\chi^2 = 1403,624$, $df=9$, $p<0,001$). Ове су аномалије биле чешће код женског (од њих -3,1%), него код мушког пола (од њих -2,3%) ($\chi^2=11,791$, $df=1$, $p=0,001$). Из ове групе описане су још следеће аномалије: аплазија и агенезија удова или дела екстремитета (6 случајева), полидактилија (6), синдактија (12), артрогрипоза (8), краниосиностозе (6), и остали појединачни ређи облици аномалија.

5.3.7. Урогенитални систем

Аномалије у оквиру урогениталног система су биле честе – 202 случаја, од тога доминантно најчешћа аномалија је крипторхизам (190 случајева, са статистичком значајношћу, $\chi^2=506,949$, $df=3$, $p<0,001$). Као врста хируршки лако коректабилне аномалије код дечака, разумљиво је да су аномалије у овој групи чешће код мушког пола ($\chi^2=130,989$, $df=1$, $p<0,001$). Поред поменуте, у веома малим случајевима забележене су још: конгенитална хидронефроза, хипо- и еписпадија и друге малформације унутрашњих полних органа.

5.3.8. Хромозомске аберације, дизморфизми и остали ређи малформациони синдроми

Било је релативно мало аномалија у овој групи, свега 43 случаја. Од тога најчешће је *Down* синдром (12 случајева), са статистичком значајношћу ($\chi^2=18,650$, $df=9$, $p=0,0283$ или $p<0,05$). Нема разлике по полу код ових абнормалности ($p>0,05$). Хромозомске аберације су чешће код мајки које имају неку болест ($\chi^2=6,480$, $df=1$, $p=0,011$ или $p<0,05$). Присуство хромозомских аберација удружено је са нижом недељом гестације у тренутку порођаја, тј. доводе до превременог завршетка трудноће (Spearman's $\rho=-0,026$, $p<0,001$; без аберација $39,2\pm1,7$, са аномалијом $37,5\pm3,6$, $t=6,389$, $p<0,001$; корелације и Т-тест показују исте вредности). Такође имају и нижи Апгар скор ($7,2\pm3,0$) од дојенчади без аберација ($8,8\pm1,0$). У групи је детектовано и још 7 случајева делеције хромозома, 3 случаја неимуног феталног хидропса, 2 случаја *Sy Edwards*, 2 – *Sy Patau*, 10 – неурофиброматозе и других аномалија коже, 1 случај спојених близанаца и друге вишеструке удружене аномалије и дизморфизми –6 (куриозитет у овом истраживању је да код двоје мушке деце, иначе рођене браће, био дијагностикован синдром фрагилног X (икс) –хромозома).

5.4. Анализа обдукција

У групи порођаја било је урађено 126 обдукција, од којих су код 17 плодова установљене аномалије, док је 109 обдукованих било без аномалија. Најчешћи узрок смрти била је фетоплацентарна инсуфицијенција у оквиру које су увршћени сви облици поремећаја (патологија) постељице и пупчаника (72 случаја, 57,1%) ($\chi^2=167,810$, $df=5$, $p=0,011$ или $p<0,001$). Од укупно 17 обдукованих плодова са аномалијама, оне су биле узрок смрти у 11 случајева (8,7%). Дакле, аномалије нису чест узрок смрти плодова код порођаја (тј. рочних). Овде је вероватно потцењена незрелост као узрок смрти јер се незрели живорођени неонатуси преводе у установе терцијарног типа на даље лечење, где се вероватно и обдукују у случају смртног исхода. Дистрибуција осталих узрока смрти у овој групи је: незрелост (6 случајева), асфиксија/аспирација плодове течности (28), интравентрикуларно крварење (3), хориоамнионитис (6).

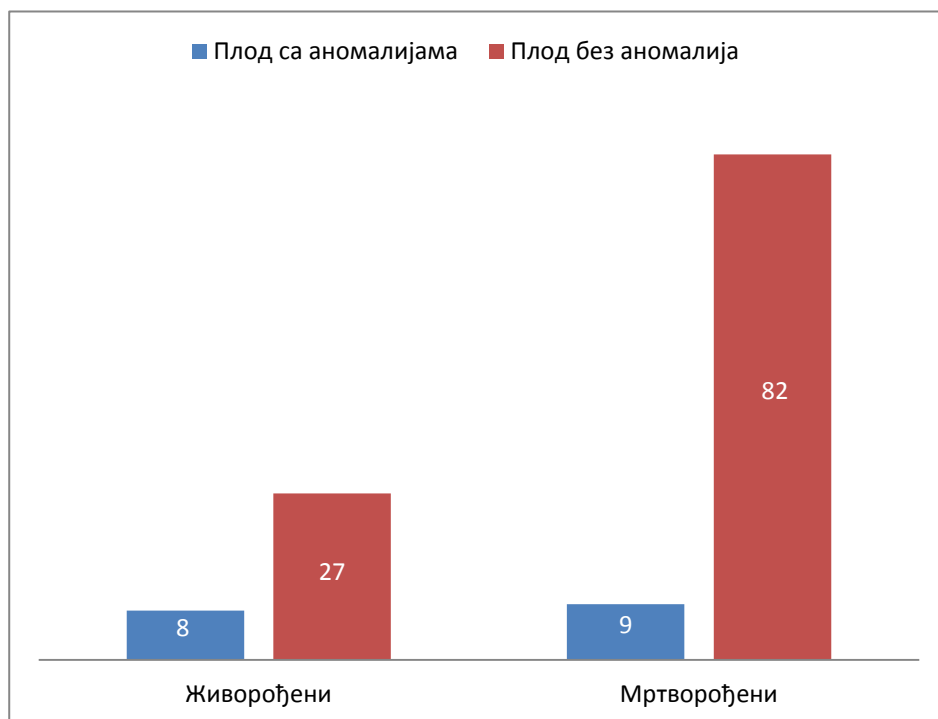
Од 121 смртна случаја (и фетуса и неонатуса заједно), било је 91 мртворођена фетуса и свима је рађена обдукција (100%), а у 9 обдукованих констатоване су аномалије (Табела 5; Графикон 2.). Од 121, обдукована су 35 преминула неонатуса, са напоменом да статистичком анализом нису била обухваћена још четворо новорођенчади којима није рађена обдукција јер је родбина категорички била против аутопсије (уз потпис), што су надлежни у центру и одобрили.

Проценат обдукција од 100% за мртворођенчад, и 90% за преминуле неонатусе заправо представља стопу извршених обдукција у нашем центру (секундарни ниво здравствене заштите), што је изузетно висок просек урађених постмортем прегледа, посебно када се има у виду чињеница да се у неким у развијеним државама бележи тренд пада перинаталних обдукција. Могући разлози за то ће бити детаљно даље изложени. Од 121 мртворођенчета, без мацерације је било 62, са мацерацијом 37, и два случаја фетуса папирацеуса. Од обдукованих 35 живорођених, у 8 случајева су утврђене аномалије.

Табела 5. Однос живорођеност/мртворођеност према обдукцији

	обдукција да/не		Укупно
	обдукција плода са аномалијама	обдукција плода без аномалија	
Живорођеност	8	27	35
Мртворођеност	9	82	91
Укупно	17	109	126

Када се анализира дистрибуција аномалија међу обдукованим случајевима, има се утисак да је проценат аномалија већи код живорођених плодова, али је тај резултат на граници статистичке значајности ($\chi^2 = 3,642$, $df=1$, $p=0,056$) (графикон 2.).



Графикон 2. Расподела аномалија код обдукованих према живорођености

Међу обдукованим случајевима, од 17 случајева са аномалијама, код 10 су присутне аномалије једног система, док су у 7 случајева присутне аномалије два или више система органа. У 9 случајева јављају се аномалије коштанозглобног система, у 8– гастроинтестиналног, у 5– хромозомске аберације, у 5– кардиоваскуларног система, у 4– централног нервног система, у 3– респираторног и у 2– генитоуринарног система.

Од обдукованих случајева, само у 5 случајева је било слагање између клиничке и обдукционе дијагнозе (потпуна компатибилност), тј. пренатално је постављена дијагноза која је и потврђена на обдукцији, од тога 4 ултразвуком и у једном случају биопсијом хорионских чулица. У 12 случајева аномалије нису препознате пренатално, већ су утврђене само путем обдукције.

Учесталост појединих аномалија међу обдукованим случајевима: у оквиру централног нервног система – четири случаја, аномалије орофацијалне групе – један случај, кардиоваскуларне аномалије – пет случајева, респираторне аномалије три случаја, генитоуринарне – два случаја, гастроинтестиналне– девет случајева, коштанозглобне – осам случајева и хромозомске аберације – пет случајева.

5.5. Узорак (група) побачаја

Старост жена у овој посматраној групи је $31,3 \pm 6,5$ године, опсег од 14 до 58 година. Просечна гестацијска старост плодова је $7,8 \pm 2,8$ недеља, опсег од 1 до 25 недеља. Очекивано, у складу са општом дефиницијом побачаја гестацијска старост је овде много мања него код порођаја.

Укупно је било 2136 спонтаних побачаја (57%), а у медицинској документацији наведени су следећи варијетети тј. узроци побачаја (*missed, intractu, imminens, completus, incompletus, blighted ovum, mola hydatitosa*). Било је 1279 (34,1%) артефицијалних (намерних, легалних) побачаја, и 333 (8,9%) побачаја из медицинских разлога, у оквиру којих су наведене следеће индикације или стања: изложеност лековима са тератогеним дејством, изложеност рентгенском зрачењу, заражавање вирусним инфекцијама (варичела, херпес зостер) током трудноће, стање менталне ретардације, депресија, постојање фармакорезистентне епилепсије, трудноћа преко спирале, претходно дијагностиковани тешки малигнитети, године живота труднице, и др.

Када се упореди старост жена са спонтаним побачајима у односу на старост жена са изнесеним трудноћама (без обзира на то да ли су родиле живо или мртворођене плодове), труднице са побачајима су статистички високо значајно старије: $30,3 \pm 6,6$ година насупрот $27,7 \pm 5,5$ година ($t=19,793$, $df=21379$, $p<0,001$).

У групи побачаја обдуковано је 115 случајева, од тога 17 са аномалијама (Табела 6.).

Табела 6. Однос плодова са или беза аномалија према урађеној обдукцији

	Учесталост	%
без обдукције	3633	97,0
обдукција са аномалијама	17	,4
обдукција без аномалија	98	2,6
Укупно	3748	100,0

Осим обдукцијом, другим методама, процедурама или на неки други начин нису констатоване дијагнозе аномалија, због чега није било могуће реално утврдити учесталост аномалија у целом овом узорку тј. у групи побачаја. Према доступним подацима ниједна аномалија није била узрок за намерни или медицински побачај.

Од 115 обдукованих случајева мацерација је била присутна у 17 случајева, 96 обдукованих плодова је било без мацерације, док је обдукциона дијагноза *fetus papyraceus* постављена у два случаја, подразумева се у близаначкој трудноћи (Табела 7.).

Табела 7. Расподела посморталних промена код обдукованих случајева (FMU–fetus mors in utero)

		Учесталост	%
FMU без мацерације		96	2,6
FMU са мацерацијом		17	,4
fetus papyraceus		2	,1
Укупно		115	3,1
Остали	случајеви	3633	96,9
Укупно	побачаја	3748	100,0

Анализирајући детаљно поремећаје постељице и пупчаника (у складу са методологијом анализе која је наведена у групи порођаја), расподела узрока смрти у групи побачаја је: најчешће незрелост плода – 61 случај (53%), фетоплацентарна инсуфицијенција – 39 случајева (34%), урођене аномалије су биле узрок у 14 случајева (12%), и хориоамнионитис један случај (1%) ($\chi^2=72,553$, $df=3$, $p<0,001$). У свим случајевима обдукција је извођена према протоколу, са патохистолошким анализом органа, макроскопским прегледом и патохистолошким анализом плаценте и пупчаника.

Анализирана је компатибилност тј. подударност између обдукционих и клиничких дијагноза у групи побачаја, па је добијен следећи резултат: 10 дијагноза је постављено клинички и потврђено обдукцијом (око 59%), 6 је постављено само обдукцијом (око 35%), а у једном случају (6%) постављено клинички а није потврђено обдукцијом. Иако су бројеви релативно мали, указују на неопходност обдукције у оваквим случајевима.

Пренатална дијагноза постављена је ултразвуком у 11 од 17 случајева (није постављена ни једном другом методом), а само у једном случају као што је поменуто ова дијагноза није потврђена обдукцијом.

Варијетети аномалија са комбинацијом изолованих случајева у узорку побачаја је: централни нервни систем– 10 случајева (аненцефалија, конгенитални хидроцефалус, *spina bifida aperta*, *craniorachishisis*), кардиоваскуларних–1 случај (заједничка комора), гастроинтестиналних– 6 случајева (гастрошиза и омфалоцела), хромозомских аберација– 2 случаја (Turner sy) и коштаних аномалија– 2 (агенезија стернума, агенезија и фузија ребара). Из групе орофацијалних, гениторутинарних и респираторних није било детектованих аномалија. Овако релативно мали број аномалија могуће је објаснити бројним разлозима, што ће даље бити анализирано у поглављу о дискусији.

5.6. Обједињени узорак (порођаји и побачаји заједно)

Укрштени су и анализирани подаци из обе групе, тако да је било укупно 241 обдукован случај (126 из групе порођаја и 115 из групе побачаја). Нема разлике у старости жена из групе порођаја ($30,5 \pm 6,7$ година), и оних из групе побачаја ($30,1 \pm 6,1$ година) ($t = 0,427$, $df=240$, $p>0,05$). Разлика је сасвим очекивано у гестацијској старости, па је код порођаја износила $33,4 \pm 6,0$ недеље, док је код побачаја $18,0 \pm 2,7$ недеља ($t= 24,822$, $df=240$, $p<0,001$).

Учесталост аномалија се не разликује значајно међу обдукованим: у групи порођаја је било 17 аномалија од 126 обдукованих, (13,5%), и 17 од 115 обдукованих у групи побачаја (14,8%) ($\chi^2=0,083$, $df=1$, $p>0,05$), тј. заступљеност аномалија је скоро иста међу анализираним случајевима порођаја и побачаја. Овде треба поново нагласити да није било могуће анализирати учесталост аномалија простом сублимацијом обе групе, јер у групи побачаја осим обдукцијом на други начин нису утврђене аномалије.

Аномалије су узрок смрти у 14 од 115 случајева побачаја (12,2%) и у 11 од 126 случајева (8,7%) порођаја (Табела 8.). Статистичка анализа је показала да овде нема разлике ($\chi^2=0,767$, $df=1$, $p>0,05$). То значи да су урођене аномалије једнако често узрок смрти и код порођаја и код побачаја.

Табела 8. Аномалије као узрок смрти по групама

		<u>узрок смрти аномалије</u>		Укупно
		не	да	
група	порођај			
		115	11	126
	% унутар групе	91,3%	8,7%	100,0%
	побачај	101	14	115
		87,8%	12,2%	100,0%
Укупно		216	25	241
	% унутар групе	89,6%	10,4%	100,0%

6. ДИСКУСИЈА

6.1. Анализа основних демографских података

У нашем узорку за посматрани десетогодишњи период било је 10.050 мушке и 9.446 женске деце, тј. постоји статистички високо значајна разлика у дистрибуцији по полу, у корист мушких неонатуса. Већа заступљеност мушког пола вероватно није последица чињенице да се трудноће чешће завршавају побачајима када труднице и родбина сазнају да је плод женског пола, што је била одлика крутих традиционалних ставова у неким неразвијеним и непросвећеним срединама бивших република, али се ни та могућност не може искључити, будући да не постоји могућност праћења артефицијелних намерних побачаја јер не постоји њихов централни регистар. Поред тога, како смо и навели у методологији и резултатима, код артифицијелних побачаја, најчешће није ни регистрован пол фетуса у медицинској документацији.

На основу студије УН из 2015.г, у Србији је сваке године за 6% већи број рођених дечака од девојчица, што одговара и подацима из нашег истраживања. Међутим жена је за 5% више него мушкараца, а то је европски просек, због дужег животног века жена. Подаци Пописа становништва, домаћинстава и станова из 2011. г. показују да жене чине 51,3% од укупног броја становника Републике Србије [106, 107]. Стопа природног прираштаја у Републици Србији, за 2019.г. износила је минус (-) 5,3‰. Од укупног броја градова/општина у Републици Србији, стопа природног прираштаја у 2019. г. била је позитивна само у седам градова/општина, а један од њих је Нови Пазар са стопом од +6,7‰ [108]. Број деце које рађају мајке старе од 15 до 24 године знатно је опао у последњих пет година, док се повећао број деце које рађају мајке после 35. године старости.

Стопа укупног фертилитета, тј. укупан број живорођене деце по једној жени у Р. Србији, порасла је са 1,4, колико је износила 2006. године, на 1,5 у 2016. г., а такође у 2019.г. износила је 1,5. Стопа фертилитета за град Нови Пазар у 2019. била је 2,0, што је изнад просека за Србију али и за Европу. Иначе, уопште највећи демографски проблем Европе је низак фертилитет. Он је у свим европским земљама у 2015.г. испод нивоа потребног за одржавање истог броја становника на дужем периоду, а то је просечно 2,1 дете по жени. У већини случајева то већ траје деценијама, а у Србији око пола столећа. Пројекције

предвиђају да ће фертилитет у Европи порасти са 1,5 деце по жени (2019.) на 1,8 (2045-2050) [107-9]. Релативно висока стопа фертилитета на територији Новог Пазара је условљена начином живота и васпитања жене под утицајем конзервативне свести и традиционалних норми које се одржавају путем породичних ауторитета.

6.2. Године живота трудница као фактор ризика за аномалије и интраутерину смрт фетуса

На основу података Републичког завода за статистику, просечна старост жена уопште при рођењу детета у 2019.г. је 30,1 годину, док је просечна старост при рођењу првог детета 28,7 година [108], што је у ширем опсегу упоредиво са резултатима нашег истраживања, где је анализом добијена просечна вредност за прворотке и вишеротке од $27,7 \pm 5,5$ година. Старост жена у групи побачаја, на основу нашег истраживања је нешто већа, око 31 године. Овај податак индиректно би могао да указује на већу учесталост урођених аномалија код старијих жена које се завршавају раном смрћу плода, међутим то наше истраживање није могло да потврди, али ни да искључи.

Старија прворотка (примигравида) се дефинише као жена која први пут затрудни у доби од 35 година или више. То је постепено постајало уобичајено у савременом друштву и традиционално се таква трудноћа сматра мање плодном али и високо ризичном са акушерског аспекта, са потенцијално већим компликацијама током трудноће. У једној од студија у којој је испитиван исход трудноће код старијих прворотки, наводи се статистички повећана инциденца различитих поремећаја мајке и/или плода: анемије, антепартум крварења, хиперемезе гравидарум, малпрезентације, интраутерини застој раста, фетални дистрес, гестацијски дијабетес. Поред болести мајке и/или плода, код старијих прворотки значајно су повећани ризици од акушерских компликација и интервенција као што су цефалопелвична диспропорција, продужено друго порођајно доба и примарна постпартална хеморагија, као и царски рез и стопе епизиотомије [110]. У другој студији се описује да је већа старост мајки (>35 година) повезана са ризиком од компликација у трудноћи и порођају, укључујући спонтани побачај, ектопичну трудноћу, хромозомске абнормалности, учесталост

близанаца, хипертензивне поремећаје, антепартум и интрапартум фетални губитак и неонатални морталитет [111]. Иако су ове студије утврдиле неповољне исходе код старијих примигравида, постоје друга истраживања која нису пронашла значајну разлику у исходима [112]. Старосна доб је повезана са ризиком смањења плодности, а о смањеној плодности са повећањем старости мајки сведочи не само пад резерве, већ и пад квалитета јајних ћелија са повећањем броја ановулационих циклуса [113]. Пад квалитета ооцита повезан је са повећаним ризиком од анеуплоидија, хромозомских абнормалности и спонтаних побачаја код ове групе жена које се у неким земљама рутински прегледају у оквиру скрининг програма [114]. Просечна старост жена у нашем истраживању била је 27,7 ($\pm 5,5$) година и представља животно доба жене које спада у активни период репродуктивности. Присуство свих аномалија у целокупном узорку (мајор и минор), није у корелацији са старошћу жене, тако да није утврђена значајна статистичка повезаност између нехромозомских малформација фетуса и старости жене, односно рађање у каснијем животном добу није имало утицаја на појаву малформација код плода. Узимајући у обзир опсег старости (12-52 године) и величину узорка, тј. без обзира на малу дисперзију узрока, број старијих породиља није био мали, те стога овакав закључак има реалног основа

Постоје опречни подаци у студијама које су утврђивале везу између животног доба мајки и инциденце нехромозомских аномалија. Поједина истраживања су процењивала старост жене као важан параметар у рођењу фетуса са конгениталним малформацијама, а нека истраживања су чак указивала на пораст учесталости урођених малформација са старијим годинама живота трудница, посебно код оних старијих од 35 година [20]. Једна од наше две студије које су истраживале расподелу урођених аномалија (из 2020. године) утврдила је да старије труднице имају висок ризик од комбинованих вишеструких феталних малформација [75]. У седмогодишњој студији на гинеколошко-акушерском одељењу у Тексасу (1988-1994.г.), било је анализирано око 103 000 порођаја након чега је утврђено да је учесталост новорођенчади са урођеним малформацијама прогресивно расла већ од 25. године живота породиље. У великој проспективној кохортној студији *Hollier-a* утврђено је да код жена старијих од 35 година постоји додатни старосни ризик од појаве урођених аномалија плода за 1%, а иста студија

показала је и да су веће шансе за појаву срчаних мана код жена старијих од 40 година у поређењу са женама старости од 20–24 године. Такође, ризици за криво стопало (*club foot*) и дијафрагмалну хернију су се повећали како се старост жене повећавала [115]. Студија обављена у Турској показала је код око 5,2% жена старијих 35 година учесталост урођених аномалија код плода 8,7%, међутим без статистичке значајности у односу на млађе жене [116]. Гинеколошка наука заступа научно заснован став да су године живота труднице свакако несумњив фактор ризика за хромозомске абнормалности, услед грешака у мејотичкој деоби које се јављају са старењем ооцита.

Насупрот претходно наведеним студијама, *Baird* и сарадници нису пронашли везу између учесталости урођених малформација и веће старости трудница [117], а што је у складу и са резултатима нашег истраживања. Штавише, неке новије студије сугеришу да млађе животно доба (млађе жене) заправо може бити већи фактор ризика за одређене нехромозомске аномалије у односу на старију животну доб трудница [118, 119]. Сличне резултате добили су *Goetzing* и сарадници у студији у којој су ултразвучно анализирали 76.156 еуплоидних фетуса, где је у 2,4% дијагностикована нека од нехромозомских мајор аномалија. Према томе, дошло је до значајног смањења учесталости феталних аномалија са повећањем старости жена (до прага од 35 година), односно старост жене је била значајно повезана са укупним смањеним ризиком за појаву аномалија фетуса [40]. Објашњења за овако опречне резултате у различитим студијама могу бити следећа: у појединим истраживањима је био релативно мали број случајева са процентом жена старијих од 35 година. Ограничења појединих студија је ослањање на податке из извода из матичних књига рођених, који су често били непотпуни. Осим тога, већина доступних студија није успела да прикупи информације о мртворођенчадима и побачајима, чиме је значајан удео аномалних фетуса вероватно неевидентан. Коначно, постојеће студије углавном нису могле да објасне вишеструке, потенцијално штетне утицаје спољашње средине који могу независно повећати ризик од урођених аномалија. Такође, биолошки механизми могу утицати на смањење ризика за појаву урођених аномалија са напредовањем доба материнства. У том смислу поменути феномен „све или ништа“ може имати снажну улогу у ембрионалном развоју са напредовањем

старости јајних ћелија, при чему је већа вероватноћа да ће анатомски нормални фетуси преживети, а они аномални резултати ембрионалном или раном феталном смрћу.

С обзиром на сва ова ограничења и опречне податке у различитим студијама, и ово наше истраживање је имало за циљ да се проценити ризик од појаве нехромозомских урођених аномалија код жена у поодмаклој доби, међутим статистичком анализом ова веза није утврђена тј. није била у корелацији. Свакако то не умањује значај саветовања жена у ери доступности неинвазивне пренаталне дијагностике и скрининга на анеуплоидије, а што је могуће већ од 9-10. недеље трудноће.

Испитивана је и старост жена у групи свих облика побачаја која је била већа од старости у групи порођених жена (31,3 наспрот 27,7 година). Међутим, гинеколошка историја претходних трудноћа није била доступна тако да због недостатака података у медицинској документацији није било могуће анализирати број и врсту претходних побачаја нити евентуалне случајеве мртворођености у односу на животно доба.

Позната је чињеница да су спонтани побачаји један од најчешћих абнормалних исхода трудноће, чешће се јављају са повећањем старости жена. У нашем истраживању упоређивана је старост жена са спонтаним побачајима у односу на старост жена са изнесеним трудноћама, без обзира на то да ли су жене у групи порођаја родиле живо или мртворођену децу. Добијен је резултат да су труднице које су имале спонтани побачај статистички високо значајно старије: $30,3 \pm 6,6$ година наспрот $27,7 \pm 5,5$ година старости жена у групи порођаја. Ово се може протумачити и као својеврсни старосни ризик од спонтаних побачаја. Другим речима, постоји повезаност између феталне смрти и старости жене. То опет индиректно може указивати на могућност настанка аномалија инкомпатибилних са животом код старијих жена, али ни овај закључак не можемо ни потврдити, ни искључити на основу резултата нашег истраживања. Из студије *Andersen-a* и сар. утврђено је да се 13,5% трудноћа завршило губитком фетуса. Ризик од спонтаних побачаја био је 8,9% код жена старих од 20-24 године и 74,7% код оних које су старије 45 година или више. У овој је студији, старија животно доб жена била је значајан фактор ризика за спонтани побачај, без обзира на број

претходних побачаја или паритет, а ризик од ектопичне трудноће и мртворођености такође се повећавао са повећањем старости жена [120].

Новије студије су показале прецизније податке. *Magnus* и сар. су анализирали у свом узорку преко 420 хиљада трудноћа (2000-2013.г), проценат побачаја био је 12-15% код трудноћа до 20. недеље гестације. Ризик од побачаја био је најнижи код жена старости 25-29 година (10%), а брзо је порастао после 30. године, достигавши 53% код жена старих 45 и више година [121]. Иако је узрок већине побачаја непознат, претпоставља се да су они резултат комплексних интеракција између животног доба родитеља, затим генетских, хормонских, имунолошких и фактори околине. Генетски фактори, укључујући рекомбинације родитељских хромозома и абнормалне ембрионалне генотипове или кариотипе, могли би бити основа за више од половине рецидивантних побачаја [122].

Иако су промене у социјално-економској сфери и развој асистираних репродуктивних технологија довели до померања ка рађању детета у каснијем животном добу жена, овај нови тренд потенцијално ствара одређени клинички ризик. Постоје егзактни извештаји низом епидемиолошких студија да је старије животно доба жене повезано са низом компликација у трудноћи, укључујући: *IUGR*, прееклампсију, абрупцију постељице, превремено рођење и мртворођеност, и што је најважније чини се да су ови повећани ризици независни од коморбидитета жена [123]. Поред тога, мета-анализе су показале да су године старости жене повезане са повећаним ризиком од царског реза и да су такође фактор ризика за мртворођеност. Међутим, студије су биле ограничене недостатком података у вези са узрочно-последичном повезаношћу мртворођених код старијих трудница, а мртворођеност су посматрали као изоловано стање [124]. Преовлађујући став у научним круговима у развијеним земљама је да је појава мртворођености највероватније у вези са дисфункцијом постељице, а не постојањем коморбидитета трудница [17].

Анализом нашег узорка утврђено је да су жене живорођене деце статистички високо значајно млађе од мајки мртворођене деце ($27,7 \pm 5,5$ vs. $30,2 \pm 6,6$ година). У литератури је старосна доб мајки (>35 година) од раније испитивана и повезивана са различитим факторима и утицајима. Савремени трендови доводе у везу мртворођеност са годинама живота трудница. Утицај

старости на исход трудноће испитивана је мета-анализом у студији *Lean SC* и сар., а добијени закључак је показао да су године старости жене повећавале ризик од мртворођености [125], како су показали и резултати нашег истраживања. Друге студије су показале нешто другачије резултате. Већа старост жене фактор ризика је за већ поменута стања (спонтани побачај, прееклампсију, *IUGR*, гестацијски дијабетес, царски рез), али не и за следећа стања: мртворођеност, гестациону хипертензију, спонтани превремени порођај или феталну макрозомију [126].

Стопе мртворођености у земљама са високим дохотком драстично су опале од средине прошлог века, али је тај пад успорен или заустављен током новијег доба. Прекомерна тежина, гојазност и пушење жене у току трудноће су идентификовани као важни фактори ризика за мртворођеност [127]. У нашем истраживању ови подаци су били недоступни, јер у регистрима и протоколима нису били предвиђени упитници у гинеколошкој анамнези о ризицима и исходима претходних трудноћа. Регистри о узроку и систематизацији података мртворођености су углавном неадекватни, не само у неразвијеним, већ и у развијеним земљама, тако да је потребна боља евиденција о броју и потенцијалним штетним узроцима мртворођености. То свакако укључује детаљан *post-mortem* преглед и макроскопску и хистопатолошку анализу плаценте у свим случајевима мртворођености. Осим тога, потпуно разјашњење феномена мртворођености укључује процену клиничког тока трудноће, процену функције плаценте, перинаталну обдукцију, а свакако и генетско тестирање. Због тога би акушери требали родитељима да дају адекватне савете у вези са могућношћу перинаталне обдукције у настојању да сагледају све аспекте и могуће узроке мртворођености.

Мртворођенче, дефинисано према критеријумима САД је смрт фетуса у материци након 20. недеље гестације. У великој студији *Holms*-а и сарадника, у оквиру америчког програма праћења аномалија (*AMSP-Active Malformations Surveillance Program*), анализирано је око 290 000 порођаја (1972-2012), од којих је било 1496 случајева мртворођености (0,5 %), и 127 (0,04%) мртворођенчади са урођеним аномалијама [91]. У нашем узорку био је 91 мртворођени фетус (0,46%), што је на први поглед слично резултатима наведене америчке студије. Међутим, анализирајући врсте и дистрибуцију аномалија, резултати нашег истраживања се

од наведене студије значајно разликују. У нашем узорку било је укупно 17 (13,5%) фетуса са једном или више малформација, у поређењу са 8,5% из ове велике студије, тако да је проценат аномалија у нашем истраживању очигледно већи, скоро за половину, али овде треба узети у обзир мању величину узорка и краћи посматрани период у нашем истраживању у односу на америчку студију (око 20 хиљада за десетогодишњи период у нашем узорку, насупрот 290 хиљада за четрдесетогодишњи период), као и чињеницу да су у нашем узорку анализиране све (мајор и минор) аномалије, док су у америчкој студији анализиране само мајор аномалије код мртворођених фетуса и преминулих новорођенчади. Друге пак студије, анализирале су учесталост аномалија само у случају мртворођености, где се учесталост аномалија кретала у опсегу до чак 20% [128].

6.3. Проценат аномалија у целом (обједињеном) узроку

Почетком 19. века, учесталост урођених аномалија у узроцима смрти новорођенчади био је релативно низак. Могуће је да је то делом било због тога што превентивна медицина није била развијена, а имунологија и антибиотици се нису користили, па су у то време већу учесталост у узроцима смрти новорођенчади имале инфекције, метаболичке аномалије, ендокрини поремећаји и друго. Несумњиво је узрок томе и одсуство адекватних дијагностичких метода за детекцију аномалија које су данас доступне, како пре- тако и постнатално, укључујући и обдукције, а које нису биле масовно доступне пре једног или два века. У модерном добу, број смртних случајева од инфекција, метаболичких и ендокриних поремећаја драстично се смањио, па су урођене мане као узрок перинаталне смртности дошле у први план. Примећено је да боља нега мајки и већи животни стандард имају врло мало утицаја на укупну учесталост урођених малформација [129].

На основу извештаја Светске здравствене организације, око 3 милиона фетуса и новорођенчади роди се сваке године са неком од мајор аномалија. Малформације су утврђене код приближно 3% новорођенчади [130]. Светска истраживања су показала да се преваленца урођених аномалија у великој мери разликује од земље до земље. Извештаји показују да је у Јапану учесталост 1,07%,

а на Тајвану 4,3% [131]. Према извештају *CDC-a*, око 3% свих живорођених у САД имају неку од урођених малформација [132]. У *New York-u* забележена је преваленца урођених аномалија од 5,1% живорођене деце [133]. Општа преваленца урођених аномалија у Енглеској износи 2%, а у Велсу је значајно већа – 5,1%, док је у Јужној Африци 1,49% [10, 134]. У различитим областима Индије спроведена су истраживања преваленце аномалија, резултати су слични и крећу се око 1,2% [135].

Резултати наведених истраживања тј. преваленце малформацијасе односе на учесталост мајор аномалија на рођењу. Друге поједине студије су обухватиле детекцију свих аномалија, не само мајор већ и минор, тј благих. Тако нпр. у великој чилеанској студији анализирано је око 283.000 порођаја за десетогодишњи период (2001-2010.г.), где је утврђено да је учесталост мајор и минор аномалија била 3,9%, док је мртворођеност износила 0,75% [136]. Скоро идентични резултати су добијени у једногодишњој студији у Вијетнаму, где је утврђено да 551 од 14 335 регистрованих живорођених има урођене аномалије (3,8%) [137]. У студији из наше земље, спроведеној на територији Новог Сада 2006. године, учесталост аномалија код новорођенчади износила је 3% [138].

Регистри европских земаља које су укључене у ЕУРОКАТ мрежу, забележили су укупну преваленцију мајор урођених аномалија од 23,9 на 1.000 рођених (2,39%), за период 2003-2007., док је мртворођених (феталних смрти након 20. недеље трудноће) било 2,0%. Преваленца хромозомских аномалија била је 3,6 на 1.000 рођених [45]. У нашем узорку, преваленца анеуплоидија била је нижа у односу на податке ЕУРОКАТ регистар, и износила је 2,2 на 1.000 рођених. Могући разлог за то је мања просечна старост породиља у нашем узорку, будући да је старија животна доб породиља у вези са појавом хромозомских аберација.

Изражене варијације у стопи преваленце малформација у различитим студијама настају због разлика у популацији студија, анализираним географским подручјима, дефиницији и класификацији случајева, дијагностичком протоколу и примењеном статистичком прорачуну [139].

Учесталост аномалија у нашем узорку је била изнад наведених просека, износила је 54,4 на 1.000 рођених (5,44%) за период 2009-2018., са напоменом да су у ово истраживање биле укључене све аномалије, како оне изоловане и тешке –

мајор, тако и минор аномалије. Дефиниција коришћена за малформације у нашој студији била је структурна абнормалност са хируршким, медицинским или козметичким значајем. Поред тога, укључивање у студију осим аномалија код мртворођених и побачених фетуса као и широк спектар аномалија од леталних преко тешких, затим хируршки коректабилних до оних благих код неонатуса, могли су повећати укупну преваленцу деце са урођеним аномалијама у нашем истраживању. Хромозомске аномалије су издвојене из ове групе и посебно су анализиране, као што је већ раније напоменуто. Опште је позната чињеница да многе малформације укључујући малформације на срцу, уринарном и коштанозглобном систему нису видљиве током трудноће и одмах на рођењу, оне постају очигледне са одрастањем детета, а сходно томе и преваленца урођених малформација може бити различита тј. мања на рођењу у односу на ону у каснијем добу одрастања детета. Према томе, разлика у односу на светске анкете, односно већа преваленца аномалија у нашој студији може бити последица ових претходно наведених методолошких критеријума који су примењени у анализи целог узорка. Осим тога, већа заступљеност аномалија у нашем узорку може бити последица одсуства адекватне пренаталне дијагностике (УЗ, амниоцентеза, цитогенетика и др.).

6.4. Дистрибуција аномалија по полу

Теоретски, аномалије које потичу из органа који се слично развијају код мушкарца и жена треба да се јављају сличном брзином код оба пола. Међутим, од раније је познат и забележен несклад између преваленце аномалија код мушкараца у односу на жене [140]. Иако је забележена укупна преваленца аномалија код жена 2,8%, ова стопа је за 40% већа (укупна преваленца—3,9%) код мушкараца [141]. *Cui* и сар. су објавили да мушкарци имају 29% већи ризик од аномалија у поређењу са својим сестрама близнакињама [142]. Полне разлике у неколико специфичних малформација документовани су још 1940-их. Према резултатима појединих студија, стања попут расцепа усне и полидактилије могла би бити чешћа код мушког пола [140], док дефекти неуралне цеви и расцепа непца су наводно чешћи код жена. Међутим, ова почетна посматрања су била

ограничена на једну или неколико специфичних дијагноза унутар малих одабраних група пацијената [144].

У нашем истраживању, урођене аномалије биле су чешће код мушке деце, него код женске, у односу 1,2:1, и то узимајући у обзир и већи проценат мушке деце у целом узроку ($p=0,001$, oddsratio 1,237, интервал поверења 1,092-1,402), а логистичка регресија показала је да ризик за појаву урођених аномалија већи код мушке деце за 5,1% у односу на женску ($p<0,001$).

Од аномалија ЦНС-а (34 случаја) најчешће су биле *hydrocephalus i spina bifida (aperta и oculta)* са статистичком значајношћу, међутим није било разлике по полу. У односу на појединачне малформације, хидроцефалус је била најчешћа аномалија у централном нервном систему, чинећи 35,83% свих аномалија ЦНС-а. Ови наши резултати су упоредиви са резултатима сличних студија *Shawky-a* и *Sadik-a* (2011) и *Mohammed-a* и сар. (2011.г.) [143].

Са друге стране, 146 случајева орофацијалних аномалија из наше студије су биле чешће код мушког пола, а од њих најзаступљенија је била хируршки лако коректабилна анкилоглосија, а осим тога ове малформације су биле чешће код трудница са коморбидитетима.

Дефекти септума на срцу (атријални и вентрикуларни септални дефект), у нашем истраживању су били статистички високо значајно заступљенији у оквиру кардиоваскуларних аномалија; оне су доводиле до превремених порођаја али није уочена разлика у односу на пол. *Singh* и сар. су у студији из 2011. приметили да су аномалије кардиоваскуларног система једнако присутне код мушкараца и жена, што је слично са резултатима нашег истраживања [145].

У нашој студији, атрезија црева и дијафрагмална хернија су биле најчешће аномалије у гастроинтестиналном систему, али без статистичке значајности и без разлике у односу на пол. Међутим, малформације система за варење биле су статистички значајно чешће код трудница које су имале ЕПХ-гестозу (едем, протеинурија, хипертензија).

Деформације стопала, кука и колена су биле најчешће аномалија мишићно-скелетног система и чиниле су 79,8% свих аномалија овог система у нашој студији. Такође, ови резултати су упоредиви са резултатима других студија [146], а учесталост ових аномалија је била већа код женског пола.

Од малформација урогениталног тракта, хируршки коректабилна аномалија – крипторхизам била је најчешћа (94%), те је очекивано и учесталост аномалија уринарног система била далеко већа код мушког пола у поређењу са женским. *Lary и Paulozzi* такође су утврдили да су малформације урогениталног тракта уопште, значајно чешће код мушког пола, тј. мушка деца чине 62% ових малформација [141].

Постављене су бројне теорије које објашњавају примећене разлике у стопама аномалија међу половима, укључујући и друштвене и биолошке разлоге. Најједноставније објашњење које је заступљено у неким патријарханизм срединама и земљама са неразвијеним здравственим системом је да ће труднице са женским фетусима у неком моменту бити подвргнуте прекиду трудноће. Биолошке теорије (*Lubinsky и сар.*) сугеришу да су мушкарци током органогенезе подложнији аномалијама за разлику од жена које имају већу осетљивост током фазе бластоцисте, а вулнерабилност током ове фазе доводи до губитка трудноће, док вулнерабилност током органогенезе доводи до веће инциденце преживелих са мајор аномалијама [147].

Упркос доследности налаза у студијама о односу преваленце полова са аномалијама, остаје мало доказа из области физиолошких, генетичких или ендокринолошких истраживања која објашњавају ове полне разлике. Преживљавање мушких фетуса са дефекацијама неуронске цеви је мање у поређењу са женским, што резултира већим ризиком код жена при рођењу; интеракција полних хормона и развој система органа наведена је као могући узрок полних разлика у неким аномалијама, укључујући расцеп непца и усана [144]. Остале теорије о полним разликама објашњавају да је раније време гестације када се мушки репродуктивни органи развијају, и њихова осетљивост на вишак нивоа хормона може објаснити повећану учесталост мушких уринарних и репродуктивних малформација [141]. Ипак, мало је емпиријских доказа који подржавају ове теорије. Генерално, полне разлике могу бити последица промена у осетљивости на тератогене процесе или у пренаталном преживљавању након тератогенезе. Даља истраживања која испитују фундаменталну ембриологију ових аномалија несумњиво ће и даље откривати етиологију аномалија, њихову

заступљеност међу половима и можда смањити стопу експресије или побољшати исход трудноће.

У нашем узорку, много су чешће биле аномалије које непосредно нису биле витално угрожавајуће, нпр. аномалије стопала, кука, колена, анкилоглосија, итд. Оне, иако нису значајне у смислу угрожавања живота, ипак у значајној мери утичу на квалитет живота и развој како у раном детињству, тако и касније у одраслом добу, а истовремено представљају терет и могући оптерећујући фактор у односу на јавно здравствени систем.

Спроведене су поједине специфичне велике студије у САД (преко 1 200 000 испитаника) које су обухватиле само живорођену новорођенчад, док су искључени случајеви мртворођености и спонтаних побачаја; укупна преваленца аномалија у овој публикацији била је 28,9 на 1.000 живорођених (2,89%), а такође је показала знатно већи ризик од укупних малформација код превремено рођених новорођенчади [148].

6.5. Мултипле трудноће као фактор ризика за појаву аномалија

За разлику од наше студије у којој близаначка трудноћа није била фактор ризика за појаву аномалија, неке друге студије су известиле да вишеплодне трудноће, посебно монохорионске имају већи ризик од урођених малформација од једноплодних [149, 150]. Такође и студије из Велике Британије забележиле су повећану стопу урођених аномалија код близанаца у поређењу са једноплодним трудноћом за све мајор аномалије, изузимајући хромозомске аберације [149].

Иако је број студија у нашој држави које се баве расподелом КА мали, без обзира што су анализиране аномалије из преко 19 хиљада порођаја, ипак је ово наше истраживање имало своја извесна ограничења. Прво, иако је број анализираних новорођенчади у нашим условима релативно висок, он је мали када се упореди са неким претходно наведеном публикацијама у којима је анализирано вишеструко већи број трудноћа, мртворођених фетуса и преминулих неонатуса. Са тог аспекта ова студија има релативно мању репрезентативност, а такође је изостала детекција појединих мајор аномалија које нису дијагностиковане у нашем анализираном узорку (нпр. агенезија и цистична дисплазија бубрега, атрезија ануса, и сл), упркос развијености и доступности медицинске

дијагностике. Потенцијално лимитирајући фактор ове наше студије је анализа свих типова аномалија (мајор и минор), а не само мајор, тако да се овај фактор мора узети у обзир приликом упоређивања наших података о разликама учесталости урођених аномалија у односу на иностране публикације.

Но ипак, наше истраживање је за сада највећа и најопсежнија анализа преваленце аномалија у земљи. Верујемо да ће ове наше процене послужити као референтни водич за клиничаре и друге здравствене раднике, с тим у вези и до саветовања и планирања јавног здравља, а такође од значаја за популациону политику. У недостатку других студија које прате урођене аномалије у нашој земљи, она ипак може да буде полазна тачка за нека будућа истраживања и анализе, јер је неопходно имати процене засноване на репрезентативном узорку популације.

Свакако, у Републици Србији је потребно имплементирати посебан регистар за евиденцију урођених аномалија. Поред овога, постоји потреба за опсежнијим националним студијама како би се утврдила преваленца врсте и распрострањеност малформација у општој популацији на целој територији, и успостављање сталног система надзора над урођеним аномалијама.

6.6. Болести мајке и удруженост поремећаја плаценте и/или пупчаника са аномалијама

Подаци из литературе указују на утицај гестационе хипертензије (ЕПХ-гестоза) на повећан ризик за феталну смрт [151]. Према резултатима нашег истраживања хипертензија је била фактор ризика за појаву аномалија система за варење, односно аномалије гастроинтестиналног система чешће су се јављале код жена са гестационом хипертензијом.

Као што је преходно већ наведено, према подацима из литературе, утврђени матернални фактори за мртворођене фетусе са урођеним малформацијама укључују гојазност, гестациони дијабетес и друга ређа стања [127]. У нашем истраживању нисмо могли да дођемо до података којим бисмо ово потврдили, или негирали.

У студији која је спроведена у Финској, од 621.163 једноплодних трудноћа, било је 1644 случаја са плацентом превијом (2000-2010.), процењена преваленца

плаценте превије износила је 2,65 на 1.000 једноплодних трудноћа (0,265%). Утврђена је значајна повезаност између плаценте превије са већом преваленцом мајор урођених малформација [152], што је супротно резултатима нашег истраживања.

У нашем узорку, патолошких стања на плаценти било је у 4% случаја, од чега је био 241 случај плаценте превије, што је преваленца од 12 на 1000 случајева (1,26%), а то је око 4 пута више у односу на вредност у претходно наведеном истраживању у Финској.

У односу на абнормалности пупчане врпце, постоје извештаји да је појединачна пупчана артерија (*single umbilical artery* – *SUA*), придружени налаз код многих хромозомских абнормалности и урођених малформација. Неке студије указују на могућност анеуплоидије код фетуса са *SUA*, и то са тризомијама 13 и 18, две најчешће повезане анеуплоидије [153].

Међутим, *SUA* се такође може сматрати изолованим налазом, што показује и наше истраживање. У метаанализи 37 студија повезаних са *SUA*, закључено је да у случају постојања *SUA* као изоловане аномалије код иначе здраве новорођенчади, постоји благи пораст ризика од бубрежних малформација [154]. Иначе, пупчаници са једном пупчаном артеријом такође могу имати мањи пречник, а ови су повезани са повећаним ризиком од других компликација као што су веламентозна инсерција, фетална смрт, ограничење раста, и прематуритет [155]. У нашем истраживању случајеви *SUA* изузетно су ретко забележени.

6.7. Значај фетално/неонаталних обдукција у дијагностици аномалија

Перинаталне обдукције проучавају клиничко-патолошке и цитогенетске аспекте феталне смрти, који су изузетно важни у превенцији аномалија у будућим трудноћама. У нашем истраживању, обдукције су спроведене на индикованим случајевима побачених фетуса, свим мртворођеним фетусима и смрти у раном неонаталном периоду. У свим случајевима извршена је потпуна фетална обдукција према протоколу. Урађена је анализа 241 феталне обдукције на таквим случајевима (126 из групе порођаја и 115 из групе побачаја).

Вредност *post-mortem* прегледа фетуса добро је препозната у судско-медицинској пракси и теорији. Конгениталне малформације остају главна

карактеристика феталних смрти и крећу се од 10% до 25% у различитим студијама. Студија коју су 1995. урадили Saller и сар.[156], показала је да је обдукција значајно допринела клиничкој дијагнози у 44,7% случајева. У Србији су забележене свега две студије у вези са појавом и фреквенцом урођених малформација, и то истраживање Ристивојевића и сар. (2016) и студија Павловића и сар. (2020) [75, 138]. Осим наведених разматрања у овима два домаћа студијама, ово наше истраживање је спроведено са циљем да опише целокупни морфолошки спектар и утицај бројних варијабли на фетални губитак током трудноће а и касније, у неонаталном периоду.

Стопе обдукција у случају перинаталних смрти варирају између 16% и 100% (у просеку 38%) у различитим институцијама, а за мртворођене фетусе од 5% до 100% [157]. У многим студијама забележен је пад стопа извршених обдукција у последњим годинама [158, 159].

Проценат извршених обдукција у нашој студији је изузетно висок, за мртворођене фетусе 100%, и за преминуле неонатусе 90%. Иако у нашем законодавству није неопходно добити пристанак родитеља за вршење обдукције већ је то регулисано чл. 206. ст.3. *Закона о здравственој заштити* [160], произилази да је законска обавеза упућивања мртворођених фетуса и преминулих неонатуса на обдукцију искључиво у ингеренцији лекара клиничара (акушери, неонатолози, педијатри). Та процедура у пракси некада може бити проблематична и веома отежана због традиционалних схватања, верских и културолошких разлога, као и непросвећености становништва која не схвата значај обдукције. У нашим условима пракса је да се пре обдукције увек обавља информативни разговор са родитељима када је то могуће, и тада се узима детаљна породична и гинеколошка анамнеза. Конзервативна схватања у нашој средини некада представљају отежавајућу околност за теже прихватање и добијање пристанка за обдукцију, иако по нашем законодавству, како је већ речено, то није неопходно.

6.8. Учесталост аномалија у узорку обдукованих

Анализе нашег узорка показују да је учесталост аномалија међу обдукованим случајевима износила 13,5%.

Спектар малформација идентификованих код мртворођене деце описан је у неколико систематских студија. У једној студији од 124 случаја мртворођена фетуса и ране неонаталне смрти, чак 35% фетуса имало је структурне абнормалности. У другим истраживањима, хромозомске абнормалности првенствено тризомије, биле су најчешће дијагнозе. Неколико различитих смртоносних малформација са тешким хендикепом, као што су аненцефалија, тешке срчане мане, опструкције доњег уринарног тракта и компликације синдрома трансфузије близанаца, истакнути су као доминантни налази у овим студијама [161-163].

У другој студији, праћена су 127 мртворођена фетуса и било је 34,6% леталних аномалија од којих су наведене најчешће: хромозомске тризомије, 45X, триплоидије, аненцефалија, опструкција доњег уринарног тракта и цијанотичне срчане мане као што су синдром хипопластичног левог срца и тетралогичке *Fallot* са плућном атрезијом [91]. Ради поређења, у десетогодишњој студији која је пратила 1355 плода са малформацијама, проценат леталних аномалија био је знатно мањи –10,3% [164].

У нашем истраживању био је релативно мали број леталних аномалија, углавном случајеви аненцефалија, мултиплих аномалија унутрашњих органа и један случај сијамских близанаца. Од укупно 17 обдукованих плодова са аномалијама, оне су биле узрок смрти у 11 случајева (8,7%). Дакле, аномалије нису чест узрок смрти фетуса у групи порођаја (тј. рочних). Као тешке, поједине и потенцијално леталне малформације у нашем узорку су забележене следеће: атрезија једњака са трахеалном фистулом; аненцефалија са спином бифидом, случајеви гастрошизе, дијафрагмална хернија, неимуни фетални хидропс са тетралогичком *Fallot*, билатерална хипоплазија плућа, анеуплоидије са дизморфизмима, један тежак бизаран случај сијамских близанаца.

6.9. Учесталост аномалија у групи побачаја

Проценат аномалија у групи побачаја износио је 14,8% (17 случајева од 115 обдукованих), а њих 12% (14 случајева од 115 обдукованих) су уједно биле и узрок смрти. Овај проценат не говори у прилог одсуству аномалија, него неадекватној пренаталној дијагностици (поједине аномалије ЦНС-а могу се

ултразвучно дијагностиковати већ у 9. недељи трудноће). Од 17 случајева са аномалијама, у 11 случајева била је присутна једна аномалија, а у 6 случајева аномалије два или више система органа, што приближно исто као у секцији порођаја у којој је од 17 случајева, у 10 је била присутна само једна аномалија.

Дистрибуција аномалија и њихова комбинација у узорку побачаја била је следећа: централни нервни систем— десет случајева (аненцефалија, конгенитални хидроцефалус, *spina bifida aperta*, *craniorachishisis*), кардиоваскуларних— један случај (заједничка комора), гастроинтестиналних— шест случајева (гастрошизе и омфалоцеле), хромозомске аберације – два случаја (*Sy Turner*) и коштаних аномалија – 2 случаја (агенезија стернума, агенезија и фузија ребара). Из групе орофацијалних, гениторутинарних и респираторних није било детектованих аномалија. Овако релативно мали број аномалија објашњава се бројним разлозима. Током извођења обдукције лакше је уочити присуство аномалија на већим, него на мањим побаченим плодовима. Код одмаклих трудноћа, како се ближи термин порођаја чешћи су контролни прегледи трудница на којима је ултрасонографски такође лакше детектовати присуство неке од аномалија. Иначе, јединица посматрања у групи порођаја је било знатно више него код побачаја (око пет пута више). Осим тога, један од разлога може да буде и неадекватна и нередовна пренатална тј. ултразвучна дијагностика, а такође, труднице код којих су детектоване тешке и леталне аномалије упућују се на даље праћење у терцијарне центре где се труднице прате по типу ризичних трудноћа, или се пак трудноћа тамо прекида из еугеничких разлога.

6.10. Однос броја аномалија у групи побачаја и групи порођаја

Као што је већ истакнуто, анализа нашег узорка је показала да се учесталост аномалија не разликује значајно међу обдукованим код перинаталних смрти (13,5%) и спонтаних побачаја (14,8%).

Случајеви прекида трудноће због дијагностикованих аномалија у овој нашој студији у обе секције нису забележени. Вероватно су труднице са аномалним плодовима усмераване према терцијарним установама у којима се ради детаљна дијагностика након чега се врши прекид трудноће или се трудноћа води као високоризична са обавезном хоспитализацијом.

6.11. Учесталост других узрока смрти у узорку обдукованих и њихова структура

Обдукције 132 мртворођена фетуса и анализе постељице идентификовале су вилозну фиброзу постељице, абрупцију плаценте и поремећај пупчане врпце као честе узроке смрти [165]. Евалуација 310 обдукција мртворођенчади показала је да је утеро-плацентарна патологија била узрок смрти код 191 (61,6%) фетуса [166]. Поређења ради, утврђено је да су малформације узрок интраутерине смрти код 80 (25,8%) фетуса. У другој студији од 124 случаја мртворођена фетуса и ране неонаталне смрти, 35% фетуса имало је структурне абнормалности (*Mueller* и сар., 1983) [167].

Случајеви прекида трудноће због дијагностикованих аномалија у овој нашој студији у обе секције нису забележени. Вероватно су труднице са анормалним плодовима усмераване према терцијарним установама у којима се ради детаљна дијагностика након чега се врши прекид трудноће или се трудноћа води као високоризична са обавезном хоспитализацијом.

6.12. Поређење структуре узрока смрти код порођаја и побачаја

Најчешћи узрок смрти у групи порођаја била је фетоплацентарна инсуфицијенција са свим облицима поремећаја (патологија) постељице и пупчаника (72 случаја – 57,1%), асфиксија/аспирација плодове течности (28 случајева – 22,2%), урођене аномалије (11 случаја – 8,7%), незрелост (6 случајева – 4,8%), хориоамнионитис (6 случајева – 4,8%), интравентрикуларно крварење (3 случаја – 2,4%). Дистрибуција узрока смрти у групи побачаја је била: највише незрелост плода – 61 случај (53%), фетоплацентарна инсуфицијенција – 39 случајева (34%), урођене аномалије – 14 случајева (12%), и хориоамнионитис један случај (1%). У овој групи није било случајева аспирације плодове течности и интавентрикуларног крварења као непосредног узрока смрти. Дакле, према резултатима нашег истраживања, аномалије нису чест узрок смрти, нити у групи порођаја, нити у групи побачаја (Табела 9.).

Табела 9. Упоредна расподела узрока смрти у групи порођаја и побачаја

	Патологија постељице/ пупчаника	Асфиксија/ аспирација плодове течности	Урођене аномалије	Незрелост	Хориоамнионитис	Интравентрикуларно Крварење	Укупно (100%)
Порођај (%)	72 (57,1)	28 (22,2)	11 (8,7)	6 (4,8)	6 (4,8)	3 (2,4)	126
Побачај (%)	39 (33,9)	/	14 (12,2)	61 (53,0)	1 (0,9)	/	115

У групи порођаја, поред чињенице да аномалије нису чест узрок смрти (8,7%), уочљива је значајно мала учесталост опште незрелости као узрока смрти. Објашњење за то је чињеница да се незрели или превремено живорођени неонатуси шаљу у установе терцијарног типа на даље збрињавање, где се вероватно у случају смртог исхода тамо и обдукују. Такође, за потребе овог истраживања није био доступан податак колико је новорођенчади са дијагностикованим тешким и потенцијално леталним аномалијама било транспортовано и рођено у терцијарним здравственим установама, као и податак колико од њих је имало смртни исход. Стога постоји могућност да је и број оваквих неонатуса благо потцењен. Поређењем учесталости урођених аномалија у групи порођаја и побачаја, произилази да су оне приближно једнако често узрок смрти, односно анализа је показала да нема статистичке значајности.

Резултати нашег истраживања, када је реч о фетоплацентарној инсуфицијенцији као доминантном узроку смрти у групи порођаја, у потпуности су у складу са истраживањима аутора који су утврдили да су мртворођени фетуси повезани са дисфункцијом плаценте и превременим порођајем (мала гестациска старост), а који су иначе били препознати као главни доприносиоци фактори за мртворођеност у развијеним земљама [17]. Патохистолошки преглед плаценте је од суштинског значаја за разјашњавање узрока мртворођености, и смањењем стопе необјашњивих интраутериних смрти. У нашем истраживању случајеви када плацента није била доступна су били изузетно ретки, тако да је скоро у свим случајевим обдукционе дијагностике, као њен интегрални део била инкорпорирана патохистолошка анализа плаценте. Поједине студије извештавају

да је поремећај (патологија) плаценте и/или пупчане врпце узрок интраутерине смрти у преко 60% случајева [169]. Друге студије указују да је тај проценат још већи, чак код 88% мртворођених непосредни узрок или главни фактор смрти пронађен је у патологији постељице [170]. Једна велика студија спроведена у терцијарном центру у Лондону, у којој су анализиране 1064 интраутерине смрти, утврдила је да је поремећај функције плаценте, пупчаника или овојница присутан у 32% случајева, док је инфекција плаценте била узрок код 19% феталних смрти [171].

За разлику од групе порођаја, како се и види на претходној табели, незрелост плода најчешћи је узрок интраутерине смрти у групи побачаја – у преко половине свих случајева. Ова дијагноза постављена је искључењем свих других узрока смрти, при чему је у свим случајевима био урађен и детаљан макроскопски и патохистолошки преглед плаценте и пупчаника. Наведени проценат незрелости у извесном смислу заправо представља случајеве необјашњиве смрти јер доступним дијагностичким методама у нашим условима није било могуће утврдити морфолошки супстрат који би указао на несумњиви узрок смрти, па је необјашњива смрт уствари приписана незрелости плода. Многи ови смртни случајеви остају необјашњиви и из разлога што су хистолошке промене на плаценти биле на граници између физиолошког/патолошког налаза, односно нису имале несумњиву и убедљиву патолошку компоненту. И у другим студијама је изванредан број необјашњивих интраутериних смрти, па је тако у анализи 15.840 мртворођенчади у САД током 2014. године откривено да су највећи део (30%) биле необјашњиве, мада нису рађене обдукције у свим случајевима [168].

6.13. Утицај *IUGR/SGA* на испољавање конгениталних анормалија

Сваки застој раста фетуса побуђује сумњу на присуство анормалија. Новорођенче са интраутерусном рестрикцијом раста (*IUGR*) у трудноћи, није успело да достигне свој генетски детерминисан потенцијал раста, услед присуства генетских или фактора средине. По дефиницији спадају у новорођенчад мала за гестацијску старост (*SGA*- енг. small for gestational age) или хипотрофична новорођенчад чија је порођајна телесна маса испод 10. перцентила (2 *SD*) кривуље раста. Пондерални индекс (*PI*- однос *TM* и *TD*) има значајну прогностичку

вредност, нарочито код новорођенчади са асиметричним застојем у расту, а израчунава се по следећој формули: $PI = [\text{тежина (у g.)} \times 100] \div [\text{дужина (у cm.)}]^3$ [172].

Статистичка анализа нашег узорка утврдила је удруженост аномалија са застојем у расту и развоју плода (*IUGR*) и/или новорођенчад мала за гестацијску старост (*SGA*). Резултат нашег истраживања у којем је повећан ризик од аномалија код новорођенчади са *IUGR*, упоредив је са студијом *Lituania* и сар. (*Genova, Italy*), у којој су дошли до сугестије да антенатални *IUGR*, нарочито када се утврди да се јавља током раних фаза трудноће, може бити узрокован присуством малформација и хромозомских абнормалности [173]. *Khoury* и сар. показали су сличне резултате- преваленца *IUGR* већа је код новорођенчади са малформацијама него код нормалних неонатуса [174].

Друге студије су се фокусирале на повезаност новорођенчади са одређеним специфичним врстама нехромозомских (и хромозомских абнормалности) и *IUGR*-ом, попут урођених болести срца (транспозиција великих артерија, тетралогича *Fallot*, хипопластични синдром левог срца) [175], малформацијама урогениталног тракта (ренална хипоплазија, хипоспадија) [176], респираторног система [177], и гастроинтестиналног тракта [178].

Неке студије указују да је повезаност између урођених малформација и порођајне тежине за гестацијску старост слаба. Као део дијагностичког скрининга на малформације у неонаталном периоду, и ова студија упућује на закључак да би пондерални индекс могао бити бољи предиктор ризика од перцентила телесне тежине за појаву КА [179].

Такође, осим позитивне међузависности *IUGR* и аномалија у нашој анализи, урођене малформације су биле значајно повезане и са релативно ниским вредностима Апгар скорa, што је упоредиво са студијом *Rizk-a* и сар. [9].

С друге стране, наша студија је показала да присуство свих аномалија (заједно) осим што не корелира статистички значајно са старашћу мајке, такође ни друге варијабле као што су гестацијска старост, врста порођаја (вагинални/царски рез), тако ни број плодова (једнополне трудноће или близаначке), не представљају ризик за испољавање урођених аномалија.

6.14. Време постављања дијагнозе аномалија, могући узроци и решења

Податак из нашег истраживања који нарочито упада у очи јесте да су од свих конгениталних аномалија у групи порођаја, само три препознате препартално, а остале или постпартално (1047), или на обдукцији (11 случајева).

Други алармантни податак јесте да је међу обдукованим случајевима, само у пет случаја постојало слагање између клиничке и патоанатомске – обдукционе дијагнозе (потпуна компатибилност), тј. пренатално постављена клиничка дијагноза, била је и потврђена на обдукцији. Међу тих пет случајева, четири је постављено ултразвучним прегледом, а у једном случају биопсијом хорионских чупица. У дванаест случајева аномалије нису препознате пренатално, већ су утврђене *post-mortem* прегледом.

Као што је већ истакнуто, последњих деценија евидентан је пад стопе обдукција из културних, личних и верских разлога, а клиничари се често суочавају са потешкоћама у објашњавању *postmortem* прегледа као основног средства провере пренаталне дијагнозе. Међутим, ни сви клиничари, из разлитих разлога нису наклоњени извођењу *post-mortem* прегледу, који има важну улогу у контроли квалитета рада пренаталних сонографа. У случају неслагања могу настати судскомедицинска и кривична питања због разлике у дијагнози између пренаталног ултразвука и обдукције. Они се могу јавити након прекида трудноће са лажно позитивним налазом на фетусу или мање озбиљно израженом аномалијом него што је дијагностиковано пренаталним ултразвуком. Такође, може се десити лажно негативан налаз – потпун превид и изостанак сонографске дијагностике у случају изражених тешких чак леталних аномалија, што се и нашем истраживању не може искључити.

Мајор аномалије се пренатално релативно лако откривају ултрасонографијом, а искусни сонолози могу дијагностиковати аномалије са значајном прецизношћу [180]. Отприлике половина свих главних структурних аномалија може се открити у првом тромесечју, укључујући акранију или аненцефалију, дефекте трбушног зида, холопрозенцефалију и цистичне хигроме [181]. Осим ултрасонографије, пре- и постмортална магнетна резонанца (*MRI*) у последње време је постала додатно драгоцено средство у дијагностици и

верификацији сумње на аномалије, посебно на абнормалности мозга и кичме, а нарочито је примењива након двадесете недеље гестације [182].

У мета-анализи у којој је прегледана литература из базе података светски признатих научних часописа [183], наведено је да пренатални ултразвук открива 68% аномалија фетуса, што је и потврђено обдукцијом. Иста студија показала је да су аномалије ЦНС-а повезане са највишим слагањем пренаталне ултразвучне дијагнозе и обдукција, а слично томе, када се ради детаљан ултразвук због абнормалног кариотипа, 79% структурних аномалија може се тачно искључити ултразвуком. Насупрот томе, код постајања аномалија удова, најмање је слагање ултразвучног и обдукционог налаза (23%). Према резултатима ове мета-анализе, ултразвучна дијагностика пропусти приближно 22% аномалија фетуса, које могу бити откривене обдукцијом. Неслагање између пренаталне дијагнозе и обдукције је врло мало (9%), како за ултразвучне налазе који нису потврђени на обдукцији (4%), тако и за обдукционе налазе које ултразвук пропусти (5%). Разлози за несклад обдукционе и ултразвучне дијагностике могу бити бројни. Од утицаја се наводе: положај фетуса, количина плодове воде (тешки олигохидрамнион), телесни хабитус и гојазност мајки који могу замаскирати нормалну визуелизацију анатомских структура фетуса [183].

Претходно је наведено да је у нашем истраживању добијен резултат да је од обдукованих случајева, само у њих пет постојало слагање између клиничке дијагнозе и обдукционог налаза (потпуна компатибилност), тј. пренатално постављена дијагноза била је и потврђена на обдукцији. У дванаест случајева аномалије нису препознате пренатално, већ су откривене тек на обдукцији. Разлози за ово неслагање поред већ поменутих, могу бити због неискуства у сонографској интерпретацији или погрешном тумачењу сонографских карактеристика, или чак у квалитету апарата. Илустративан пример неслагања дијагноза из нашег истраживања био је у случају сијамских близанаца где су пренатално превиђене вишеструке аномалије, чак је трудноћа вођена као близаначка и нормална. У нашем другом случају трудница је уредно месечно контролисана са лекарским извештајима и да је „желудачни мехур на свом месту у трбушној дупљи“, међутим, превиђена је тешка дијафрагмална хернија утврђена на обдукцији, са израженом хипоплазијом плућа, пролапсом јетре, црева и желуца

у грудну дупљу. Дакле, рутински ултразвук у оба ова описана случаја није открио никакве аномалије, па последично, жена није била упућена на даље праћење. У питању су биле мајор аномалије које су морале бити пренатално препознате конвенционалним сонографским прегледом, посебно у другом и трећем триместру трудноће. У нашем истраживању, у групи анализираних побачаја ниједна урођена аномалија није била индикација за медицински прекид трудноће. Према томе, неслагање клиничких и обдукционих дијагноза у нашој студији је евидентан без обзира на гестацијску старост фетуса. Већ је дато могуће објашњење за ово, да је теже уочити аномалије раним ултразвуком у првом триместру трудноће, и да се поред тога изван број дијагностикованих аномалија вероватно упућује у терцијарне центре на даље праћење или прекид трудноће. Међутим, и поред тога ми смо у групи побачаја обдукцијом утврдили тешке и леталне аномалије чија је трудноћа вођена као контролисана и уредна. Очигледно се ради о превиђеним аномалијама, могуће из разлога недовољне пажње или неискуства или пак неадекватне едукације сонографа за област урођених аномалија. Због чињенице да се изван проценат феталних аномалија не открива пренаталним прегледом, требало би рутински предложити обдукцију у свим случајевима мртворођености или касних побачаја.

Ова студија показује да корелација пренаталне дијагнозе у поређењу са обдукционим прегледом мора бити у значајно већем проценту. Наши подаци показују да у свим случајевима није било потпуне сагласности између налаза ултразвука и налаза обдукције. Ово потврђује да је верификација аномалија вршењем *post-mortem* прегледа и даље важна, па и неопходна. Међусобна сарадња сонографа, гинеколога-акушера и обдуцента драгоцен је и доприноси побољшању укупне дијагностике конгениталних аномалија.

Изгледа да је присуство више аномалија повезано са већом стопом неусклађености између ултразвучних и обдукционих дијагноза. У извесној мери, то се можда може приписати прекомерној пажњи сонографа, што доводи до превиђања феталних аномалија. Са друге стране, када се налази ултразвука не потврде на обдукцији, то може бити последица не само ултразвучне нетачности већ и последица постморталних промена на фетусу, тј. интраутериној мацерацији [183].

Иако све урођене малформације не доводе до смрти фетуса, неке могу бити фаталне или интраутерино или у раном неонаталном периоду. Леталне аномалије су фаталне урођене малформације које представљају главни узрок феталне/неонаталне смрти. Не постоји универзално прихваћена дефиниција нити прецизна квантификација леталних аномалија. Леталне урођене аномалије могу бити инкомпатибилне са животом, али је свакако могуће и преживљавање неонатуса са леталним малформацијама. Новији подаци описују дуже стопе преживљавања новорођенчади са леталним малформацијама од претходно пријављених и ранијих извештаја [184]. У великој популационој студији на Флориди (USA) описана је болничка нега, медицинске и хируршке процедуре, преживљавање и коришћење здравствених ресурса у првој години живота за новорођенчад рођена са урођеним малформацијама за које се сматрало да су леталне: тризомија 18 и 13, аненцефалија, билатерална бубрежна агенезија, танатоформна дисплазија, хондрогенеза и новорођеначка летална *osteogenesis imperfecta*; у овој студији представљени су подаци о преживљавању до најмање шест месеци живота за сва ова наведена стања [185].

Како у Србији не постоји регистар за урођене аномалије уопште, тако не постоји ни за леталне аномалије. У нашем истраживању смо установили да су аненцефалија, тешка менингомијелоцела и њихова комбинација—краниорахишиза, неимуни фетални хидропси са великим срчаним манама заступљенији међу аномалијама за које се сматра да су леталне. Такође, забележили смо један случај изузетно ретке аномалије — сијамски близанци са мултиплим удруженим аномалијама унутрашњих органа [71]. Међутим, треба напоменути да нисмо утврдили случај тешког облика потенцијално леталних малформација као што су мултицистичне дисплазије бубрега или бубрежне агенезије, вероватно из раније поменутог разлога да су такве аномалије третиране у терцијарним здравственим установама, али прецизну потврду за ово нисмо успели да добијемо. У најновијој једногодишњој студији спроведеној у Индији, укупна преваленца урођених аномалија била је око 2,6% (256 на 10.000), од којих леталних –0,52% (52 случаја на 10.000), а у оквиру њих највише случајева аненцефалије (12,9%) и тешке менингомијелоцеле (7,5%), затим тешке дисплазије бубрега (6,1%), неимуни фетални хидропс са тешким срчаним дефектима (5,4%) [186].

Наша студија показује да постоји недовољна подударност између налаза ултразвука и обдукције, због тога би ову корелацију требало континуирано побољшавати. Ова недовољна кореспонденција би требала да буде јасан разлог за наставак праксе валидације дијагноза путем *post-mortem* прегледа. Извесно је да стопе откривања структурних аномалија највише варирају од система органа који се испитује, а такође зависе и од фактора као што су техничке могућности опреме тј. уређаја, али и знања и искуства сонолога. Такође, тежња ка побољшању дијагностичке тачности пренаталне сонографије треба да буде циљ свих који се баве сонографијом.

У Републици Србији не постоје подаци о истраживању комплементарности ултрасонографских дијагноза и обдукционих налаза. У нашој студији показало се да извештај број мајор и потенцијално леталних аномалија нису виђене пренатално, тако да су већи степен неусаглашености биле превиђене тј. лажно негативне од лажно позитивних дијагноза.

У форензичкој пракси, конгениталне аномалије су пре свега од интереса због тога што могу бити узрок изненадне смрти новорођенчади, коју увек прати интензивна пажња јавности. У случају пренатално непрепознатих тешких и леталних аномалија, чије се штетно дејство на здравље испољава тек након порођаја, њихова дијагноза треба бити благовремена и тачна, прво како би постојала могућност да се адекватно реагује и, уколико постоји могућност, помогне породици и плоду, али и како се касније не би поставило питање лекарске одговорности (неблаговремена, нетачна дијагноза). Збрињавање оваквих стања често представља ургентно стање, а одговорност лекара у периоду новорођености може бити у сфери потенцијалне кривичне одговорности због непредузимања адекватног лечења и терапије, које у основи има непрепознате аномалије.

Разумевање и утврђивање узрока интраутерине феталне смрти или губитака у неонаталном периоду је мултидисциплинаран процес који спада у надлежност перинатолога, обдуцента, педијатра и генетичара. Извођењем обдукције може се открити узрок смрти и помоћи у утврђивању могућих фактора ризика и компликација за будућу трудноћу. Упркос побољшањима у пренаталној дијагностици, феталне обдукције и данас остају важан дијагностички поступак,

доприносећи додатним информацијама у значајном броју случајева који потенцијално могу ревидирати клиничке дијагнозе. На њихов још увек огроман значај, указује практично занемарљив проценат урођених аномалија дијагностикован пренатално.

У нашим условима, на секундарном нивоу здравствене заштите, софистициране технологије (*MRI*) нису доступне за дијагностику урођених аномалија, јер су скупе, захтевају озбиљну болничку инфраструктуру и уско стручно знање и специјалну едукацију. Са друге стране потребно је побољшати квалитет доступне пренаталне дијагностике, пре свега ултразвучних прегледа, како у смислу квалитета опреме, тако и одговарајуће обучености лекара који њима рукују, уз редовно и адекватно клиничко праћење трудница, како се аномалије не би први пут дијагностиковале приликом обдукције. Клиничка обдукција и даље није превазиђена, напротив, од највеће је важности, посебно у центрима са организацијом здравствене службе сличне нашој. Ова студија поново наглашава потребу за фетално/неонаталним обдукцијама чак и у ери напредних имидинг техника.

6.15. Сумација

Наше истраживање спроведено на скоро 20 000 порођаја, показало је да се урођене аномалије јављају у око 5,4% порођене деце, превремено рођене или рочне. Према нашем истраживању урођене аномалије релативно су ретко узрок смрти неонатуса – у око 8,7% случајева, а најчешћи узрок смрти била је фетоплацентарна инсуфицијенција. Присуство аномалија било је удружено са застојем у расту и развоју плода. По бројности су доминирале аномалије коштанозглобног и урогениталног система, и то су већином минор аномалије које не угрожавају живот, али могу негативно да утичу на развој детета а касније и на квалитет живота. Од тежих аномалија доминирале су аномалије ЦНС-а и ГИТ-а. Мушка деца су под већим ризиком (око 5,1%) за настанак урођених аномалија од женске деце. Статистичком анализом нашег узорка утврђена је удруженост аномалија са застојем у расту и развоју плода (*IUGR*). Наше истраживање је показало да појава урођених аномалија код превремених и рочних неонатуса није

у вези са близаначком трудноћом, старошћу мајке, претходно постојећим обољењима мајке, као ни са болестима пупчаника или постељице.

Треба нагласити да овим истраживањем, иако је сублимирало податке и информације из више извора, нису обухваћене све тешке и леталне аномалије, посебно када се има у виду преваленца њиховог јављања у популацији новорођенчади. Ово је свакако не због тога што их није било, већ делом и из раније поменутог разлога недостатка јединственог националног протокола и регистра урођених аномалија. Због тога су неке од њих сигурно остале незабележене, посебно аномалије урогениталног система и хромозомске аберације, а вероватно и друге, али у мањем обиму. Према томе, детекција и регистрација урођених аномалија мора се обављати у свакој земљи, па чак и у различитим регионима исте земље како би се обезбедила преваленца и образац јављања урођених аномалија, идентификовали узроци и повезани фактори ризика и како би се спречио или смањио настанак мајор аномалија. Потребно је више истраживања и студија како би се утврдили фактори који леже у основи различитих врста урођених малформација.

Опште је позната чињеница да су аномалије и даље важан узрок смртности и морбидитета новорођенчади и деце, посебно у земљама у развоју. Иако је у свету па и у најразвијенијим земљама евидентан пад стопа обдукција уопште, па и перинаталних обдукција, ипак на нивоу здравствене организације као што је секундарни ниво, тај проценат је максималан за случајеве мртворођености (100%), а за преминуле неонатусе нешто нижи, али ипак изузетно висок (90%). Ови проценти уствари указују на висок степен сарадње између обдуцента и одговарајућих клиничких лекара, у нашем случају пре свега акушера и неонатолога. Улога клиничара веома је битна и у обавештавању родитеља и објашњавању значаја обдукције, у околностима које су за родитеље врло тешке, а за клиничаре са друге стране деликатне и непријатне, посебно у нашим условима када морају да балансирају између законских обавеза и верских убеђења. Међутим, и клиничари добијају повратне информације од посмортем прегледа, што би, када се узме у обзир овако висок степен урађених обдукција у нашем центру, као коначни резултат у будућности требало да има ефикасну дијагностику аномалија, те у вези са тим и адекватно клиничко реаговање и збрињавање.

7. ЗАКЉУЧЦИ

У односу на хипотезе и циљеве истраживања изведени су следећи закључци:

1. Проценат аномалија међу порођеним неонатусима на испитиваном узорку износи 5,44%.
2. Не постоји удруженост аномалија код плода са претходно постојећим болестима мајке, поремећајима постељице или пупчаника, нити са старијим животним добом мајке.
3. Новорођенчад мушког пола имају нешто већи ризик за појаву урођених аномалија (око 5,1% већи ризик у односу на женски пол).
4. Присутне аномалије најчешће не доводе до смртог исхода, а по системима су најчешће аномалије коштано-зглобног и урогениталног система.
5. Статистичка анализа нашег узорка утврдила је удруженост КА са застојем у расту и развоју плода (*IUGR*)
6. Највећи број аномалија био је препознат постнатално (клинички и/или на обдукцији), при чему су неке инкомпатибилне са животом.
7. Најчешћи узрок смрти обдуковане новорођенчади у секцији порођаја је фетоплацентарна инфузијенција, док је у случајевима обдукованих у секцији спонтаних побачаја то незрелост плода.
8. Учесталост аномалија не разликује се међу обдукованим случајевима у секцији порођаја (14%) и спонтаних побачаја (15%) (без статистички значајне разлике).
9. Урођене аномалије су узрок смрти у око 9% случајева обдуковане новорођенчади и у око 12% спонтаних побачаја (без статистички значајне разлике).
10. Проценат извршених обдукција код мртворођених фетуса је 100%, док је проценат пост-мортем прегледа у случајевима преминулих неонатуса 90%.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Rickert-Sperling S, Kelly RG, Driscoll DJ. Congenital Heart Diseases: The Broken Heart Clinical Features, Human Genetics and Molecular Pathways. Wien: Springer-Verlag Wien; 2016.
2. Collins KA, Byard RW. Forensic Pathology of Infancy and Childhood. New York: Springer Science; 2014.
3. Jauniaux E. The single artery umbilical cord: It is worth screening for antenatally? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5:75-76.
4. Stevenson ER, Hall JG, Everman DB, Solomon BD, editors. Human malformations and related anomalies. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2016.
5. Gilbert-Barness E, Spicer DE, Steffensen TS. Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. 2nd ed. New York: Springer International Publishing; 2014.
6. World Health Organisation. Congenital anomalies.
http://www.who.int/topics/congenital_anomalies/en/ (pristupljeno 01.04.2020).
7. Kumar V, Abbas A, Aster J, eds. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
8. Bari CFM. Spectrum of Congenital Anomalies among Children Attending the Pediatric Departments of Dhaka Medical College Hospital. *IOSR J Dent Med Sci.* 2014; 13(2): 20-46.
9. Rizk F, Salameh P, Hamadé A. Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors. *Universal Journal of Public Health.* 2014; 2(2): 58-63.
10. Biri A. Birth prevalence and distribution of congenital anomalies in a university hospital. *Perinatol Dergisi.* 2005;13:86-90.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 54(51):1301-5.
12. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology.* 2000; 61(5):342-6.
13. DeSilva M, Munoz FM, McMillan M, Kawai AT, Marshall H, Macartney KK, Joshi J, Onoko M, Rose AE, Dolk H, Trotta F, Spiegel H, Tomczyk S, Shrestha A, Kochhar S, Kharbanda EO; Brighton Collaboration Congenital Anomalies Working Group.

Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016; 34(49):6015-6026.

14. Grover S, Garg B, Sood N, Arora K. Lethal Congenital Malformations in Fetuses- Antenatal Ultrasound or Perinatal Autopsy. *Fetal Pediatr Pathol*. 2017; 36(3):220-231.
15. Maternal, Perinatal and Infant Mortality Committee. Twenty-sixth report of the maternal, perinatal and post-neonatal death in 2011, including the South Australian protocol for investigation of Still birth. Adelaide: SA Health, Government of South Australia; 2013.
16. Hern WM. Fetal diagnostic indications for second and third trimester outpatient pregnancy termination. *Prenat Diagn*. 2014; 34(5):438-44.
17. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, Neilson J, Ezzati M, Koopmans L, Ellwood D, Fretts R, Frøen JF; Lancet's Stillbirths Series steering committee. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet*. 2011; 377(9778):1703-17.
18. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA*. 2011; 306(22):2459-68.
19. Khong TY, Malcomson RDG. Keeling's Fetal and Neonatal Pathology. 5th ed. New York: Springer International Publishing; 2015.
20. Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014. *Rev Paul Pediatr*. 2017; 35(1):33-38.
21. Moore KL, Persaud TV, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology. 10th ed. Philadelphia:Elsevier, Inc; 2016.
22. Carachi R, Doss SHE. Clinical Embryology, An Atlas of Congenital Malformations. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019.
23. Dudek RW. Embryology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
24. Stojanov L, Marjanović B, Branković DD. Neurologija novorođenčeta. Beograd: Službeni glasnik, Book; 2018.
25. Källén B. Maternal Drug Use and Infant Congenital Malformations. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2019.
26. Chung MH, Shin CO, Lee J. TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus) screening of small for gestational age and intrauterine growth

- restricted neonates: efficacy study in a single institute in Korea. *Korean J Pediatr.* 2018; 61(4):114-120.
27. Roguin A, Nair P. Radiation during cardiovascular imaging. *Br J Cardiol.* 2007; 14:289-92.
 28. Suarez L, Felkner M, Brender JD, Canfield M, Hendricks K. Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J.* 2008; 12(3):394-401.
 29. Canadian Pediatric Society. Fetal alcohol syndrome. *Pediatric Child Health.* 2002;7:161-74.
 30. Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. *Ann Clin Lab Sci.* 2010; 40(2):99-114.
 31. Wang G, Bieberich E. Prenatal alcohol exposure triggers ceramide-induced apoptosis in neural crest-derived tissues concurrent with defective cranial development. *Cell Death Dis.* 2010; 1(5):e46.
 32. van Gelder MM, Donders AR, Devine O, Roeleveld N, Reefhuis J. National Birth Defects Prevention Study. Using bayesian models to assess the effects of under-reporting of cannabis use on the association with birth defects, national birth defects prevention study, 1997-2005. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014; 28(5):424-33.
 33. Gilbert-Barness E, Debich-Spicer DE. *Handbook of pediatric autopsy pathology.* New Jersey: Humana Press Inc; 2005.
 34. Sadler TW. *Langman's medical embryology.* 14th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019.
 35. Maxwell JC, Rutkowski BA. The prevalence of methamphetamine and amphetamine abuse in North America: a review of the indicators, 1992-2007. *Drug Alcohol Rev.* 2008; 27(3):229-35.
 36. Gabbe, SG, Niebyl, JR, Simpson, JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, Driscoll DA, editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies,* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012.
 37. Greene ND, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017; 109(2):68-8.
 38. Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis. *Cell.* 2008; 134(6):921-31.

39. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia*. 2003; 44(3):4-13.
40. Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol*. 2017; 34(3):217-222.
41. McAteer JP, Hecht A, De Roos AJ, Goldin AB. Maternal medical and behavioral risk factors for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2014;49(1):34-8.
42. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H; EUROCAT Project Management Committee; EUROCAT Working Group. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91(Suppl 1):S16-22.
43. Walden RV, Taylor SC, Hansen NI, Poole WK, Stoll BJ, Abuelo D, Vohr BR; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Major congenital anomalies place extremely low birth weight infants at higher risk for poor growth and developmental outcomes. *Pediatrics*. 2007; 120(6):e1512-9.
44. Mostello D, Chang JJ, Bai F, Wang J, Guild C, Stamps K, Leet TL. Breech presentation at delivery: a marker for congenital anomaly? *J Perinatol*. 2014; 34(1):11-5.
45. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686:349-64.
46. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, Carey JC; Elements of Morphology Consortium. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov;161A(11):2726-33.
47. Kumar P, Burton BK. Congenital malformations. Evidence-Based Evaluation and Management. New York: Mc-Graw-Hill Inc; 2008.
48. World Health Organization. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Switzerland: WHO Press; 2014.
49. Barišić I, EUROCAT Working Group. EUROCAT – Epidemiological surveillance of congenital anomalies in Europe. *Zdrav Vestn*. 2009; 78: I-175-9.
50. Barišić I, Loane M, Curran RM, Garne E, Vrijheid M, Taruscio D et al. Joint Action EUROCAT 2011-2013 Funded by the Public Health Programme 2008-2013 of the European Commission. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*. 2012;8:25-32.
51. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2016. Beograd: Elit Medika; 2017.

52. Black AJ, Lu DY, Yefet LS, Baird R. Sex differences in surgically correctable congenital anomalies: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2020; 55(5):811-820.
53. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses—what should we be telling the parents? *Prenat Diagn.* 2010; 30:93–102.
54. Boyd PA, Armstrong B, Dolk H, Botting B, Pattenden S, Abramsky L, et al. Congenital anomaly surveillance in England - ascertainment deficiencies in the national system. *BMJ Clin Res Ed.* 2005; 330:27.
55. Rossi AC, Prefumo F. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecology.* 2014; 44:388-93.
56. Blaas HG. Detection of structural abnormalities in the first trimester using ultrasound. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(3):341-53.
57. Rottem S, Bronshtein M, Thaler I, Brandes JM. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of fetal anomalies. *Lancet.* 1989; 1(8635):444-5.
58. Jurkovic D, Jauniaux E, editors. *Ultrasound and early pregnancy.* New York–London: The Parthenon Publishing Group; 1996.
59. Long G, Sprig A. A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *J Med Screen.* 1998; 5:6-10.
60. Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawłowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, Norton ME, Currier RJ. Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(4):753-9.
61. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47:45-52.
62. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss following CVS. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(4):813-9.
63. Aminu M, Bar-Zeev S, van den Broek N. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 May;96(5):519-528.
64. Popović V, Atanasijević T, editors. *Sudska medicina. Udžbenik za studente medicine.* Treće izdanje. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2019.

65. Cohen MC, Scheimberg I. Forensic Aspects of Perinatal Deaths. *Acad Forensic Pathol.* 2018; 8(3);452-89.
66. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Pathologists. Joint working party report on fetal and perinatal pathology. London: RCOG Press; 1988.
67. Omoniyi-Esan GO, Omonisi AE, Bakare B, Kuti O, Adejuyigbe E. Perinatal autopsies in a tertiary health facility in southwestern Nigeria: a retrospective evaluation of 14 consecutive cases. *Niger J Med.* 2014;23:153-6.
68. Confidential enquiry into maternal and child health. Perinatal mortality 2008: England, Wales and northern Ireland. London: Centre for Enquiries into Maternal and Child Health; 2010.
69. Swinton CH, Weiner J, Okah FA. The neonatal autopsy: can it be revived? *Am J Perinatol.* 2013; 30:739-44.
70. Hickey L, Murphy A, Devaney D, Gillan J, Clarke T. The value of neonatal autopsy. *Neonatology.* 2012;101:68-73.
71. Juković F, Pećanin I, Juković A, Kalićanin-Milanović R, Matejić S, Nuković J, Numanović N. Sijamski blizanci - parapagus dithoracicus. *Srp Arh Cel Lek.* 2018; 146(7-8);456-9.
72. Siebert JR. Potter's pathology of the fetus, infant and child. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
73. Barber JL, Sebire NJ, Chitty LS, Taylor AM, Arthurs OJ. Lung aeration on post-mortem magnetic resonance imaging is a useful marker of live birth versus stillbirth. *Int J Legal Med.* 2015; 129(3):531-6.
74. Guddat SS, Gapert R, Tsokos M, Oesterhelweg L. Proof of live birth using postmortem multislice computed tomography (pmMSCT) in cases of suspected neonaticide: advantages of diagnostic imaging compared to conventional autopsy. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013; 9(1):3-12.
75. Pavlović I, Plećaš D, Plešinac S, Dotlić J, Stojanović N. Congenital anomalies: occurrence and potential risk factors. *Vojnosanit Pregl.* 2020; 77(3): 317-323.
76. Charles A. Khong YT. The pediatric and perinatal autopsy manual. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2014.

77. Beke A, Joó JG, Csaba A, Lázár L, Bán Z, Papp C, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in the presence of fetal subcutaneous oedema, such as nuchal oedema, cystic hygroma and nonimmune hydrops. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 25:83-92.
78. von Kaisenberg CS, Wilting J, Dörk T, Nicolaides KH, Meinhold-Heerlein I, Hillemanns P, Brand-Saberi B. Lymphatic capillary hypoplasia in the skin of fetuses with increased nuchal translucency and Turner's syndrome: comparison with trisomies and controls. *Mol Hum Reprod.* 2010; 16(10):778-89.
79. Scheimberg I. The genetic autopsy. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25(6):659-65
80. Vimercati A, Grasso S, Abruzzese M, Chincoli A, de Gennaro A, Miccolis A, Serio G, Selvaggi L, Fascilla FD. Correlation between ultrasound diagnosis and autopsy findings of fetal malformations. *J Prenat Med.* 2012; 6(2):13-7.
81. Griffin AC, Strauss AW, Bennett MJ, Ernst LM. Mutations in Long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase are associated with placental maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition. *Pediatr Dev Pathol.* 2012; 15:368-374.
82. Weinberg SM, Parsons TE, Fogel MR, Walter CP, Conrad AL, Nopoulos P. Corpus callosum shape is altered in individuals with nonsyndromic cleft lip and palate. *Am J Med Genet Part A.* 2013; 161A(5):1002-7.
83. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013; 112: 707-720.
84. Addison S, Sebire NJ, Taylor AM, Abrams D, Peebles D, Mein C, Munroe PB, Thayyil S. High quality genomic DNA extraction from postmortem fetal tissue. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(11):2467-9.
85. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, Pinar H, Willinger M, Stoll BJ, Heim-Hall J, Varner MW, Goldenberg RL, Bukowski R, Wapner RJ, Drews-Botsch CD, O'Brien BM, Dudley DJ, Levy B; NICHD Stillbirth Collaborative Research Network. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med.* 2012; 367(23):2185-93.
86. Wilders R. Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome. *ISRN Cardiol.* 2012; 2012:846171.
87. Yuan S, Zaidi S, Brueckner M. Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. *Curr Opin Genet Dev.* 2013; 23:352-359.

88. Kauferstein S, Kiehne N, Jenewein T, Biel S, Kopp M, König R, Erkapic D, Rothschild M, Neumann T. Genetic analysis of sudden unexplained death: a multidisciplinary approach. *Forensic Sci Int.* 2013; 229(1-3):122-7.
89. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet.* 2016; 387(10020):788-99.
90. Struksnæs C, Blaas HK, Vogt C. Autopsy Findings of Central Nervous System Anomalies in Intact Fetuses Following Termination of Pregnancy After Prenatal Ultrasound Diagnosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2019; 22(6):546-557.
91. Holmes LB, Nasri H, Beroukhi R, Hunt AT, Roberts DJ, Toufaily MH, Westgate MN. Stillborn Infants: Associated Malformations. *Birth Defects Res.* 2018; 110(2):114-121.
92. Giménez-Scherer JA, Davies BR, Reséndiz-Morán MA, Durán-Padilla MA. Abdominal wall defects: autopsy findings of distinct groups suggest different pathogenetic mechanisms. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(1):22-7.
93. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(10):1280-5
94. Corey KM, Hornik CP, Laughon MM, McHutchison K, Clark RH, Smith PB. Frequency of anomalies and hospital outcomes in infants with gastroschisis and omphalocele. *Early Hum Dev.* 2014; 90:421-4.
95. Barros M, Gorgal G, Machado AP, Ramalho C, Matias A, Montenegro N. Revisiting amniotic band sequence: a wide spectrum of manifestations. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 35:51-6.
96. Mihajlović D, Stojanović D. Osnovi pedijatrijske patologije. Niš: Prosveta; 2003.
97. Rathbun KM, Hildebrand JP. Placenta, Abnormalities. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
98. Sharma S, Singh C, Verma S, Rastogi H, Kaul A. Prenatal Diagnosis and Management of Morbidly Adherent Placenta. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(2): QJ01-QJ02.
99. Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, de Graaf IM, Mol B, Pajkrt E. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG.* 2016; 123(8):1278-87.
100. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1992; 326(10):663-7.

101. Ashwal E, Melamed N, Hiersch L, Edel S, Bardin R, Wiznitzer A, Yogev Y. The impact of isolated single umbilical artery on labor and delivery outcome. *Prenat Diagn.* 2014; 34(6):581-5.
102. Nalluri HB, Sirikonda P, Leela V. Origin, course and associated congenital anomalies of type 2 single umbilical artery: A fetal anatomic study *Int J Anat Res* 2016; 4(1):2041-2046.
103. Hildebrand E, Selbing A, Blomberg M. Comparison of first and second trimester ultrasound screening for fetal anomalies in the southeast region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(11):1412-9.
104. Eddleman KA, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Lapinski RH, Berkowitz RL. Clinical significance and sonographic diagnosis of velamentous umbilical cord insertion. *Am J Perinatol.* 1992; 9(2):123-6.
105. Cohen M, Scheimberg I. *The Pediatric and Perinatal Autopsy Manual.* Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
106. Republički zavod za statistiku. Popis stanovništva, domaćinstava i stanova u Republici Srbiji 2011. <https://www.stat.gov.rs/sr-latn/oblasti/popis/popis-2011/> (pristupljeno 01.05.2020. godine)
107. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables.* Working Paper No. ESA/P/WP.241.
108. Republički zavod za statistiku. Saopštenje SN40, statistika stanovništvam broj 173. Beograd; 2020. <https://publikacije.stat.gov.rs/G2020/Pdf/G20201173.pdf> (pristupljeno 01.05.2020.)
109. Republički zavod za statistiku. *Žene i muškarci u R. Srbiji.* Beograd: Igam; 2017.
110. Eleje GU, Igwegbe AO, Okonkwo JE, Udigwe GO, Eke AC. Elderly primigravidae versus young primigravidae: a review of pregnancy outcome in a low resource setting. *Niger J Med.* 2014; 23(3):220-9.
111. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. *High Risk pregnancy. Management Options.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Publishers; 2006.
112. Oboro VO, Dare FO. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 years and older. *West Afr J Med.* 2006; 25:65-8.

113. Center for Disease Control. Assisted Reproductive Technology (ART) Report: National Summary.CDC; 2002.
114. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 27: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(5 Pt 1):suppl 1-12.
115. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(5 Pt 1):701-6.
116. Okmen Ozkan B, K ro lu N, Turkgeldi LS, Cetin BA, Aslan H. Advanced maternal age and risk of non-chromosomal anomalies: data from a tertiary referral hospital in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(5):749-752.
117. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and birth defects: a population study. *Lancet.* 1991; 337(8740):527-530.
118. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J; National Birth Defects Prevention Study. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94(12):1010-18.
119. Csermely G, Czeizel AE, Veszpr mi B. Distribution of maternal age and birth order groups in cases with unclassified multiple congenital abnormalities according to the number of component abnormalities: a national population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103(2):67-75.
120. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320(7251):1708-12.
121. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, H berg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019; 364:l869.
122. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J.* 2015; 91:151-62.
123. Bahtiyar MO, Funai EF, Rosenberg V, Norwitz E, Lipkind H, Buhimschi C, Copel JA. Stillbirth at term in women of advanced maternal age in the United States: when could the antenatal testing be initiated? *Am J Perinatol.* 2008; 25(5):301-4.
124. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ.* 2008; 178(2):165-72.

125. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186287.
126. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42(6):634-43.
127. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, Coory M, Gordon A, Ellwood D, McIntyre HD, Fretts R, Ezzati M. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 377(9774):1331-40.
128. Serra-Juhe C, Rodriguez-Santiago B, Cusco I, Vendrell T, Camats N, Toran N, Perez-Jurado LA. Contribution of rare copy number variants to isolated human malformations. *PLoS One*. 2012; 7(10):1-8.
129. Gupta S, Gupta P, Soni J. A study on incidence of various systemic congenital malformations and their association with maternal factors. *Nat J Med Res*. 2012; 2(1):19-21.
130. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med*. 1983; 308(8):424-31.
131. Temtamy SA. A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 1998; 4:252-9.
132. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, Anderson P, Mason CA, Collins JS, Kirby RS, Correa A; National Birth Defects Prevention Network. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Dec;88(12):1008-16.
133. Center for Environmental Health, Bureau of Environmental and Occupational Epidemiology. (2013). Congenital Malformations Registry: Summary Report: Statistical Summary of Children Born in 2008 and Diagnosed through 2010. Albany, NY: New York State Department of Health.
134. Springett A, Budd J, Draper ES, Kurinczuk JJ, Medina J, Rankin J, Rounding C, Tucker D, Wellesley D, Wreyford B, Morris JK. Congenital Anomaly Statistics 2012: England and Wales. London: British Isles Network of Congenital Anomaly Registers. 2014.

135. Baruah J, Kusre G, Bora R. Pattern of Gross Congenital Malformations in a Tertiary Referral Hospital in Northeast India. *Indian J Pediatr.* 2015; 82(10):917-22.
136. Nazer HJ, Cifuentes OL. Prevalence of congenital malformations at birth in Chilean maternity hospitals. *Rev Med Chil.* 2014; 142(9):1150-6.
137. Giang HTN, Bechtold-Dalla Pozza S, Ulrich S, Linh LK, Tran HT. Prevalence and Pattern of Congenital Anomalies in a Tertiary Hospital in Central Vietnam. *J Trop Pediatr.* 2020; 66(2):187-193.
138. Ristivojević A, Lukić-Djokić P, Katani D, Dobanovački D, Jovanović Privrodski J. Epidemiology and structure of congenital anomalies of the newborns in the region of Novi Sad (Vojvodina, Serbia) in 1996 and 2006. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(5):411-510.
139. World Health Organization. World atlas of birth defects. 2nd ed. Geneva, Switzerland: International centre for birth defects of the international clearing house for birth defects monitoring systems in collaboration with the Human Genetics Programme of the World Health Organization; 2003.
140. Hay S. Sex differences in the incidence of certain congenital malformations: a review of the literature and some new data. *Teratology.* 1971; 4(3):277-86.
141. Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology.* 2001; 64(5):237-51.
142. Cui W, Ma C-X, Tang Y, et al. Sex differences in birth defects: a study of opposite sex twins. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73(11):876-80.
143. Shawky RM, Sadik DI. Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egyptian J Med Hum Genet.* 2011; 12:69-78.
144. Sokal R, Tata LJ, Fleming KM. Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014; 100(2):79-91.
145. Singh D, Wander GS, Singh RJ. Gender equality in India for children with congenital heart disease: looking for answers. *Heart.* 2011;97(23):1897-8.
146. Taksande A, Vilhekar K, Chaturvedi P, Jain M. Congenital malformations at birth in Central India: A rural medical college hospital based data. *Indian J Hum Genet.* 2010; 16(3):159-63.

147. Lubinsky MS. Classifying sex biased congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1997; 69(3):225-8.
148. Egbe A, Uppu S, Lee S, Stroustrup A, Ho D, Srivastava S. Congenital malformations in the newborn population: a population study and analysis of the effect of sex and prematurity. *Pediatr Neonatol.* 2015; 56(1):25-30.
149. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod.* 2008; 23(6):1306-11.
150. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, Schwartz M, Jørgensen C, Espersen G, Skajaa K, Bang J, Tabor A. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(5):517-26.
151. Shali AS, Feroze M. Analysis of foetal autopsy results in a tertiary health care delivery centre in South India. *J Evolution Med Dent Sci.* 2017; 6(24):2046-2049.
152. Kancherla V, Räisänen S, Gissler M, Kramer MR, Heinonen S. Placenta previa and risk of major congenital malformations among singleton births in Finland. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103(6):527-35.
153. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36(3):291-5.
154. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(4):580-5.
155. Kaplan C, August D, Mizrachi H. Single umbilical artery and cord accidents. *Mod Pathol.* 1990; 3(1):4P.
156. Saller DN Jr, Lesser KB, Harrel U, Rogers BB, Oyer CE. The clinical utility of the perinatal autopsy. *JAMA.* 1995; 273(8):663-5.
157. Kumar P, Angst DB, Taxy J, Mangurten HH. Neonatal autopsies: a 10-year experience. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154:38-42.
158. Gordijn SJ, Erwich JJ, Khong TY. The perinatal autopsy: pertinent issues in multicultural Western Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;132:3-7.
159. Adappa R, Paranjothy S, Roberts Z, Cartlidge PH. Perinatal and infant autopsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92:F49–50.

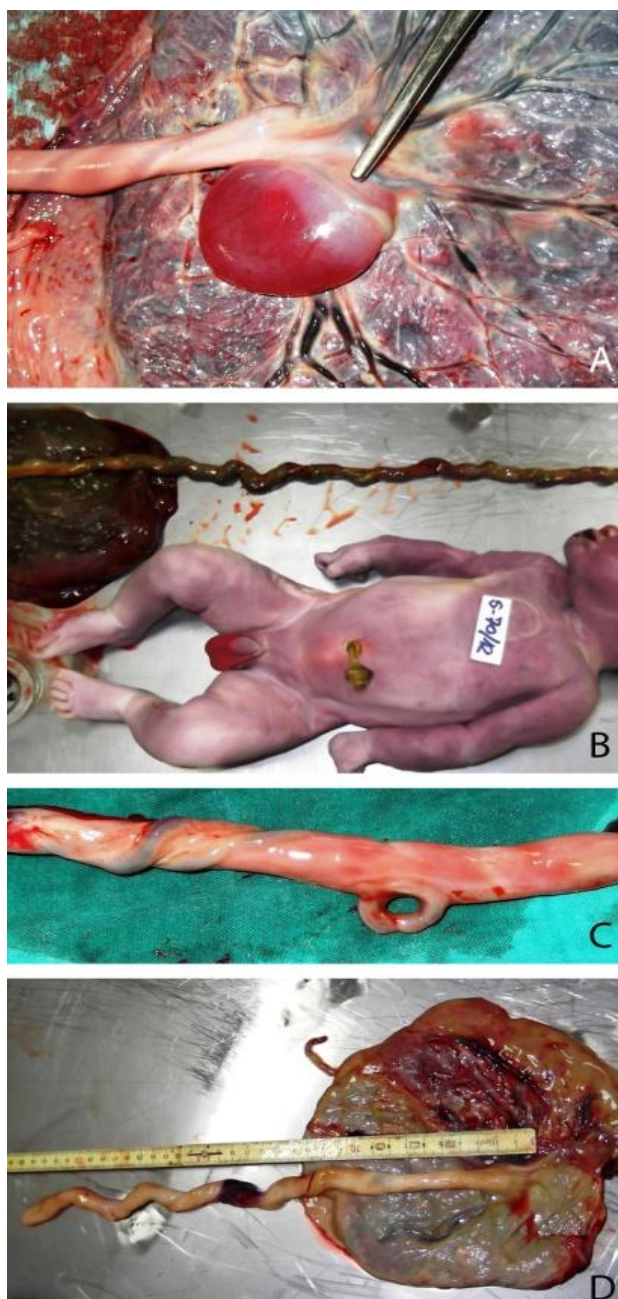
160. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Službeni glasnik RS. 2019; 25:40.
161. Botto LB, Feldman M, Opitz JM, Krikov S, Johnson J, Byrne JLB, Carey JC. Congenital anomalies and stillbirths: a population-based study, Utah 1999-2003. *Proc Greenwood Center*. 2007; 26:60.
162. Pinar H, Carpenter M, Martin BJ, Tantravahi U. Utility of fetal karyotype in the evaluation of phenotypically abnormal stillbirths. *Pediatr Dev Pathol*. 2009; 12:217-21.
163. Jorgensen M, McPherson E, Zaleski C, Shivaram P, Cold C. Stillbirth: the heart of the matter. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(3):691-9.
164. Thomas 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; 106(8):659-66.
165. Bonetti LR, Ferrari P, Trani N, Maccio L, Laura S, Giuliana S, Facchinetti F, Rivasi F. The role of fetal autopsy and placental examination in the causes of fetal death: a retrospective study of 132 cases of stillbirths. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283(2):231-41.
166. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 113(2):134-8.
167. Mueller RF, Sybert VP, Johnson J, Brown ZA, Chen WJ. Evaluation of a protocol for post-mortem examination of stillbirths. *N Engl J Med*. 1983; 309(10):586-90.
168. Hoyert DL, Gregory ECW. Cause of fetal death: data from the fetal death report, 2014. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2016.
169. Wright C, Cameron H, Lamb W. A study of the quality of perinatal autopsy in the former northern region. The Northern Perinatal Mortality Survey Steering Group. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(1):24-8.
170. Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation. *Placenta*. 2009;30(8):700-4.
171. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48(5):579-584.

172. Balchin I, Peebles D. Fetal growth, intrauterine growth restriction and small-for-gestational- age babies. In: Rennie JM. Rennie and Robertons Textbook of neonatology. Churchill Livingstone Elsevier London. 2012; 175- 188.
173. Lituania M, Passamonti U, Esposito V: Genetic factors and fetal anomalies in intrauterine growth retardation. *Journ Perinat Med* 1994, 22(1):79–83.
174. Khoury MJ, Erickson JD, Corsero JF, McCarthy BJ: Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988, 82:83–90.
175. Ferencz C, Villasenor AC, Loffredo CA, Wilson PD: Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimore-Washington Infant Study 1981–1989. Futura Publishing Co. Inc., New York, USA; 1997.
176. Ghirri P, Scaramuzzo RT, Bertelloni S, Pardi D, Celandroni A, Cocchi G, Danieli R, De Santis L, Di Stefano MC, Gerola O, Giuffrè M, Gragnani GS, Magnani C, Meossi C, Merusi I, Sabatino G, Tumini S, Corsello G, Boldrini A: Prevalence of hypospadias in Italy according to severity, gestational age and birthweight: an epidemiological study. *Ital J Pediatr.* 2009; 35:18.
177. Giuffrè M, Schierz IM, La Placa S: Newborn with prenatal diagnosis of CAM. *Area Pediatrica.* 2011; 12(1):25–26.
178. Schierz IAM, Giuffrè M, Piro E, Ortolano R, Siracusa F, Pinello G, La Placa S, Corsello G: Predictive factors of abdominal compartment syndrome in neonatal age. *Am J Perinatol.* 2013.
179. Puccio G, Giuffrè M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G. Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. *Ital J Pediatr.* 2013. 11;39:23.
180. Twining P, McHugo JM, Pilling DW, editors. Textbook of fetal abnormalities. Amsterdam: Elsevier; 2007.
181. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23(2):102-111.
182. Goncalves LF, Lee W, Mody S, Shetty A, Sangi-Haghpeykar H, Romero R. Diagnostic accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging for the detection of fetal anomalies: a blinded case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48:185–192

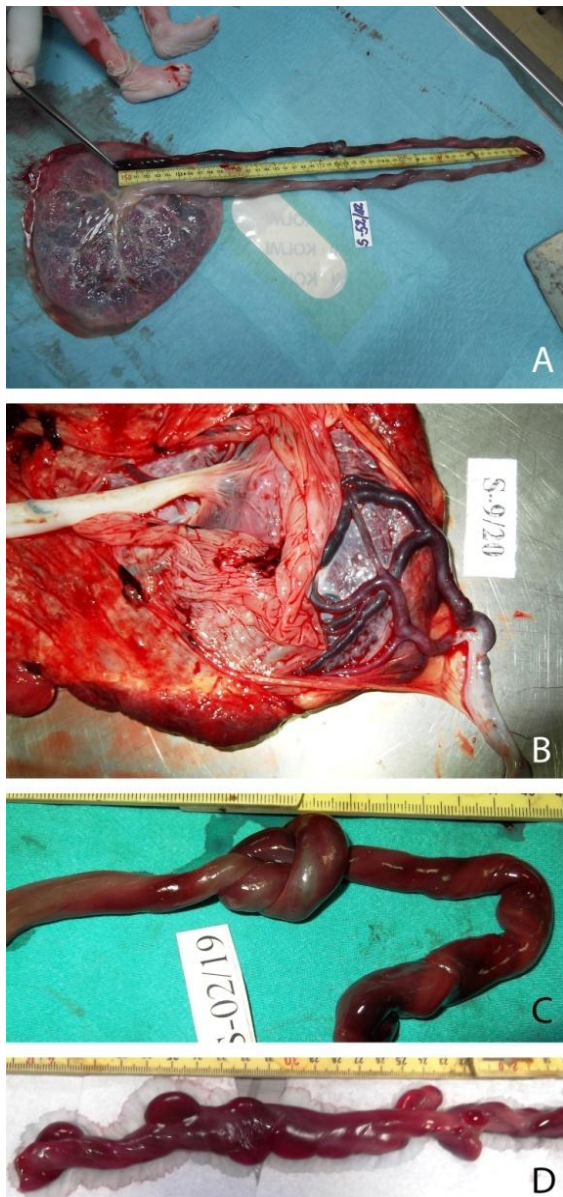
183. Rossi AC, Prefumo F. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 210:201-6.
184. Wilkinson D, de Crespigny L, Xafis V. Ethical language and decision-making for prenatally diagnosed lethal malformations. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19:306-11.
185. Nguyen JE, Salemi JL, Tanner JP, Kirby RS, Sutsko RP, Ashmeade TL, Salihu HM, Drach LL. Survival and healthcare utilization of infants diagnosed with lethal congenital malformations. *J Perinatol.* 2018; 38(12):1674-84.
186. Tiwari P, Gupta MM. Study of Lethal Congenital Malformations at a Tertiary-Care Referral Centre in North India. *Cureus.* 2020; 12(4):e7502.

ПРИЛОГ (ФОТОДОКУМЕНТАЦИЈА): Приказ најчешћих аномалија и поремећаја у нашем истраживању*

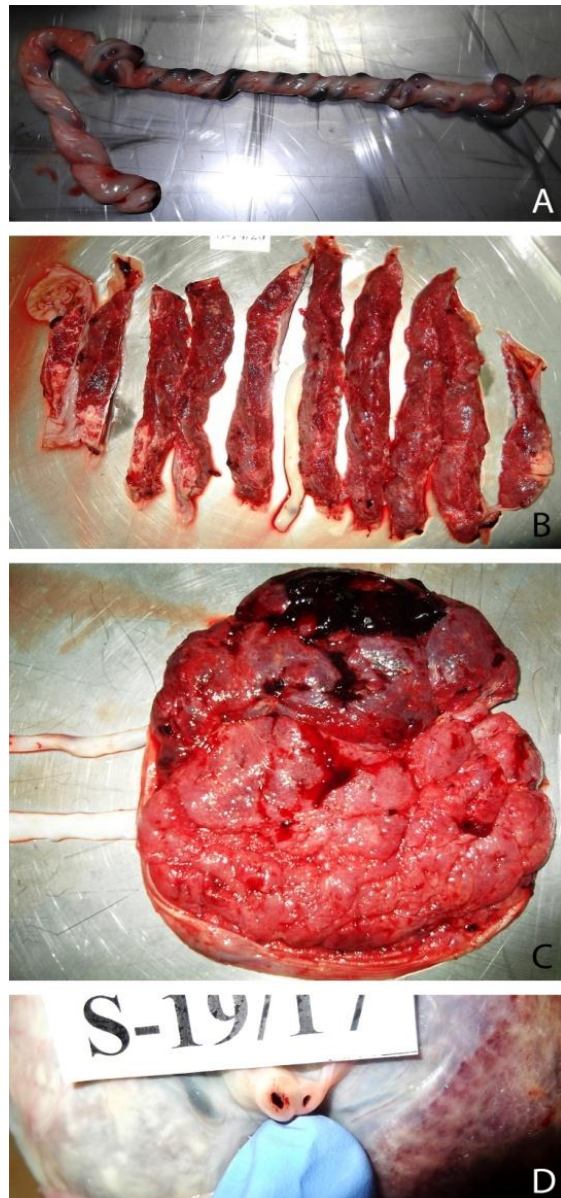
Абнормалности/поремећаји постељице и пупчаника



Слика 1. (A) амнионска циста, (B,D) *chorioamnionitis*, *funisitis*, (C) везивна врпца на пупчанику

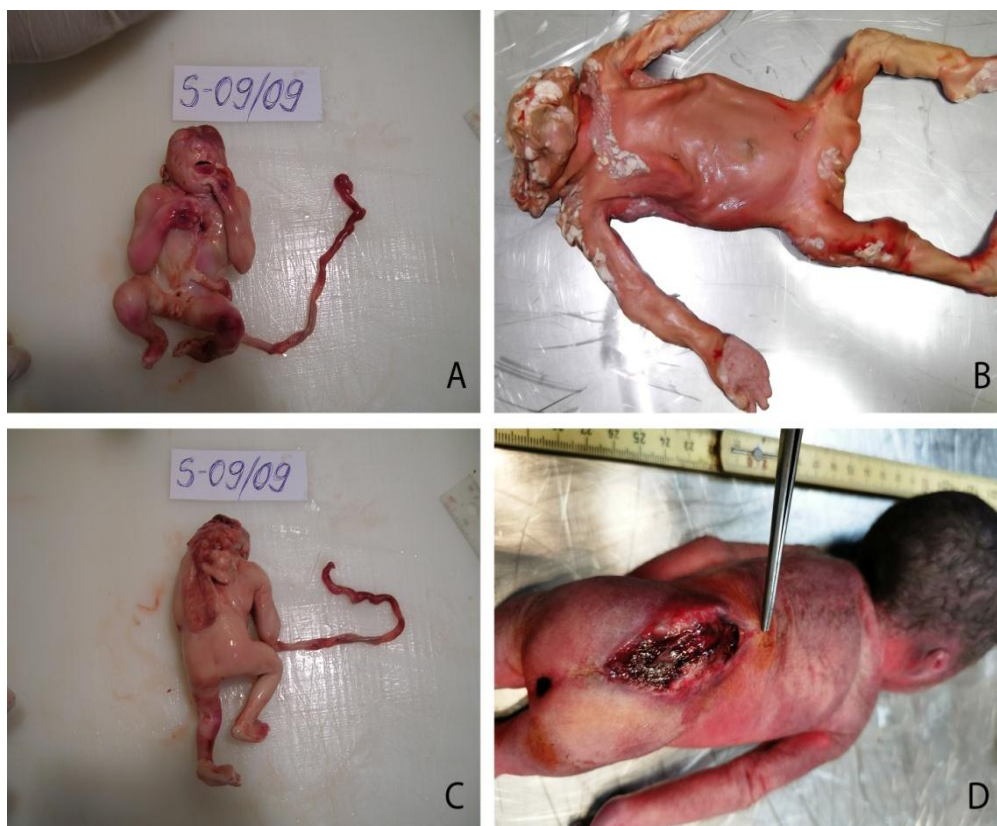


Слика 2. (A) дугачки пупчаник (100cm)
(B) *insertio velamentosa f. umbilici*,
(C) прави чвор, (D) више лажних чворова



Слика 3. (A) прави и лажни чворови на
пупчанику, (B) стари и свежи инфаркти
постељице, (C) *twin-to-twin transfusion
syndrome* (D) *single umbilical artery* (SUA)

Аномалије централног нервног система



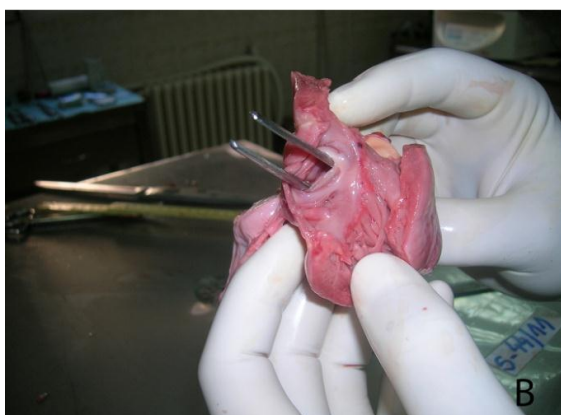
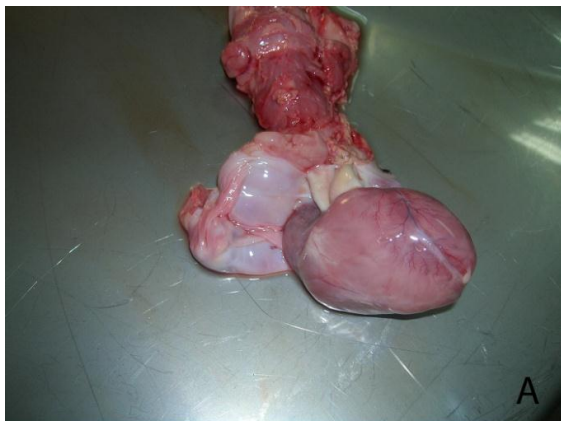
Слика 4. (A,C) *acrania, cranioraschisis* (B) *acrania, agenesis sterni, syndactyllia* (D) *spina bifida aperta*

Аномалије лица

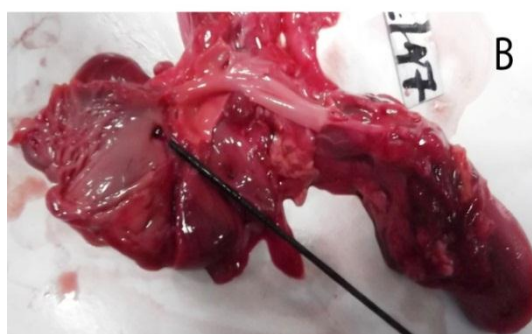


Слика 5. Расцеп усне

Аномалије кардиоваскуларног система



Слика 6. Одојче у 2. месецу живота А.
Dilatatio cordis В. Атријални септални
дефект (ASD)



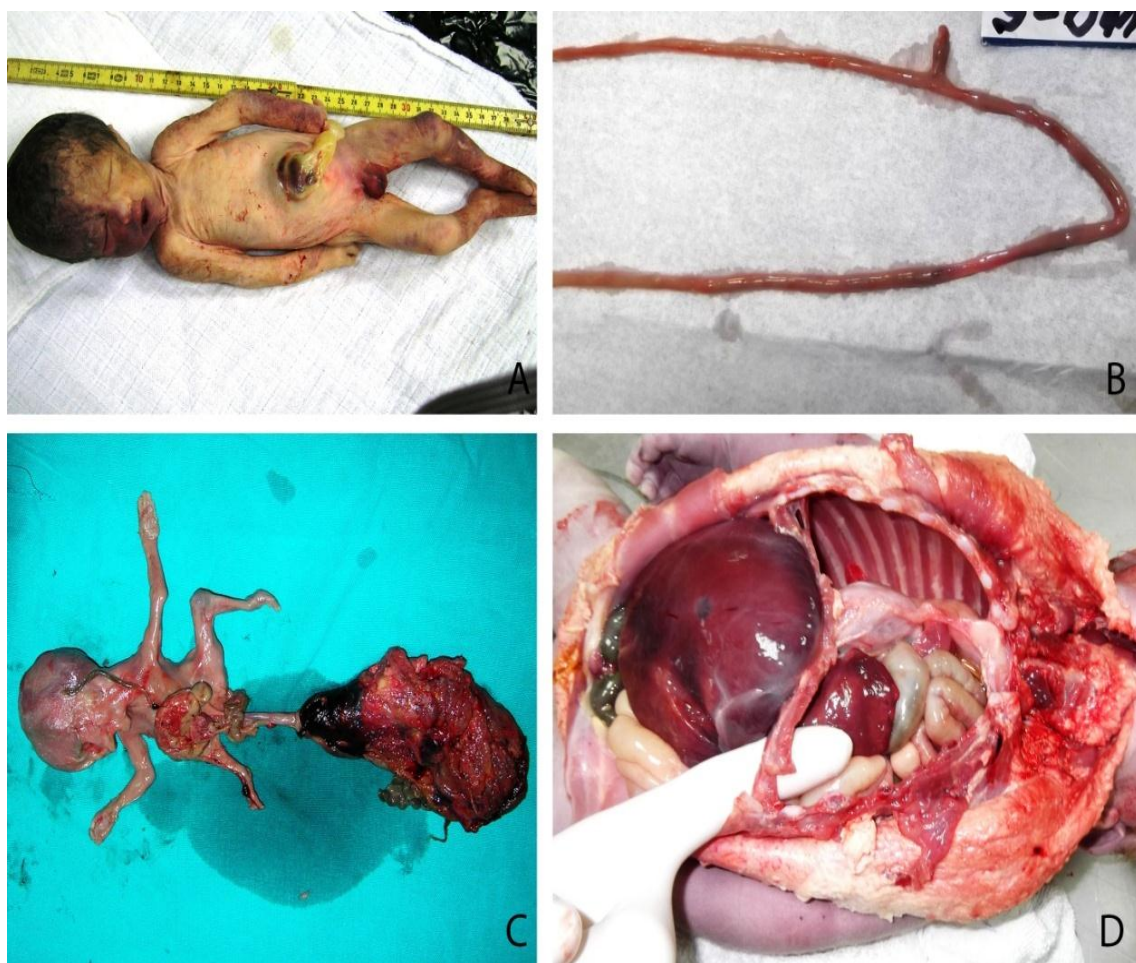
Слика 7. (А,В) Вентрикуларни септални
дефект (VSD)

Аномалије респираторног система



Слика 8. Хипоплазија десног и левог плућног крила

Аномалије гастро-интестиналног тракта и предњег трбушног зида



Слика 9. (A) *omphalocelae*, (B) *Meckel's diverticulum*, (C) *gastroschisis, syndactyllia*, (D) *hernia diaphragmalis*

Аномалије мишићно-коштано-зглобног система



Слика 10. (A) *syndactyllia bilateralis*, (B) *clubfoot, genua vara*, (C) *clubfoot*,
(D) *agenesio sterni*

Хромозомске аберације, дизморфизми и други ређи поремећаји и малформациони синдроми



Слика 11. (А) *Sy Turner*, (В) *anencephalia*, код истог фетуса



Слика 12. (A) *macrosomia foetalis* (5900 g), (B) *conjoined twins*, (C) диморфични хабитус
(D) *IUGR, syndactyllia*, (E, F) *amniotic band syndrome*

Fetus papyraceus



Слика 13. (А) *fetus papyraceus* /30 недеља гестације
(В) *fetus papyraceus* /38 недеља гестације

***Све приложене фотографије начињене су током израде докторске дисертације и представљају ауторско дело.**

БИОГРАФИЈА

Фехим К. Јуковић рођен је 1969. године у Новом Пазару где је завршио основну и средњу школу. На Медицинском факултету у Приштини са седиштем у Косовској Митровици дипломирао је 2001. године са просечном оценом 8,14. Радио је у Служби хитне медицинске помоћи у Новом Пазару од 2002. до 2006. године. Специјализацију из судске медицине уписао је 2006. године на Институту за судску медицину Медицинског факултета у Београду, а специјалистички испит положио 2009. године са одличним успехом. Од почетка специјалистичког стажа ради у Служби за патологију и судску медицину Опште болнице у Новом Пазару, где обавља функцију начелника. На списку је сталних судских вештака.

Аутор је и коаутор преко 30 стручних радова и публикација, од којих је 17 објављено у часописима индексираним у СС/SCI бази података.

Звање Примаријус стекао је 2016. године.

Члан је Секције за судску медицину Српског лекарског друштва и Лекарске коморе Србије.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а

Фехим К. Јуковић

број индекса

41/09

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

- 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 докторанда

Feliks Jurnovic

У Косовској Митровици, 10.05.2021.

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора _____ Фехим К. Јуковић _____

Број индекса _____ 41/09 _____

Студијски програм _____

Наслов рада Патофорензички значај конгениталих аномалија као узрока
феталне и неонаталне смрти

Ментор _____ проф. др Сузана Матејић _____

Потписани/а др Фехим К. Јуковић _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

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 Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда

Fehim Jukovic

У Косовској Митровици, 10.05.2021.

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Патофорензички значај конгениталих аномалија као узрока феталне и неонаталне смрти

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 Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

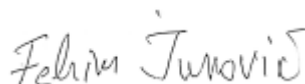
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

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 докторанда



У Косовској Митровици, 10.05.2021.