Uloga obojenoga doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti

Večeк, Nenad

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:176209

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nenad Veček

Uloga obojenoga doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nenad Veček

Uloga obojenoga doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Branko Radaković

Ovaj rad posvećujem obitelji, mojoj učiteljici života. Iako svi ljudi po prirodi teže k znanju, samo ga najhrabriji i najuporniji uspijevaju otkriti. To je jedna od prvih, ali i najtežih lekcija.

Zahvaljujem mentoru, profesoru Radakoviću, na bezuvjetnoj podršci i vjeri koja ne priznaje nijekanje znanstvene istine i po cijenu težeg puta do cilja.
Najiskrenije zahvaljujem profesorici Jasni Miličić, mojem svjetioniku u mraku ove znanstvene odiseje, na nesebičnoj pomoći pri izradi ovog rada.
Zahvaljujem profesoru Izetu Aganoviću na istinskoj potpori.
Posebnu zahvalu upućujem majci i sestri koje su me u svemu oduvijek podupirale.
Hvala Vam svima.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Prirođene nakaznosti 2

1.2. Epidemiologija prirođenih mana 3

1.3. Etiologija prirođenih mana 7

1.3.1. Fizikalni čimbenici 9

1.3.2. Kemijski čimbenici 9

1.3.3.1. Antagonizam folne kiseline 10

1.3.2.2. Poremećaj stanica neuralnog grebena i djelovanje derivata vitamina A 10

1.3.2.3. Endokrini poremećaji: spolni hormoni 11

1.3.2.4. Oksidativni stres 11

1.3.2.5. Vaskularna oštećenja 11

1.3.2.6. Teratogeneza posredovana receptorima ili enzimima 12

1.3.3. Teratogeni lijekovi 13

1.3.4. Biološki čimbenici 16

1.3.5. Bolesti i stanja majke povezane s povišenim teratogenim rizikom 18

1.3.6. Potencijalno teratogeni postupci 19

1.4. Dijagnostika prirođenih mana 21

1.4.1. Uspješnost ultrazvučne dijagnostike 22

1.4.2. Poteškoće ultrazvučne dijagnostike 24

1.4.3. Dijagnostičke dvojbe uzrokovane nepovoljnim čimbenicima 25

a) Otežano dobivanje referentnog presjeka 25

b) Smanjenje kakvoće slikovnog prikaza 26

1.4.3.1. Pretilost 26

1.4.3.2. Količina plodove vode 28

1.4.3.3. Čimbenici trudnoće 29

1.4.4. Metode nadvladavanja ograničenja crno-bijelog ultrazvuka 29

1.4.4.1. Magnetna rezonancija 29

1.4.4.2. Nadvladavanje pojednostavljivanja građe sa CB-UZV-om 30

1.4.4.3. Nadvladavanje suboptimalnog slikovnog prikaza 32

1.4.4.4. Dijagnoza nakaznosti nevidljivih sa CB-UZV-om 33

1.4.4.5. Dijagnostička točnost 35

1.4.5. Tro dimenzionalni ultrazvuk 36
1.4.6. **Doplerske metode 38**
1.4.6.1. Tehnika prikupljanja doplerskih signala za 2D-UZV 39
1.4.6.2. Spektralna analiza 39
1.4.6.3. Obojeni dopler 40
1.4.6.4. Energijski dopler 41
1.5. Primjena obojenog doplera 41
1.5.1. Primjena obojenog doplera kod kardiovaksularnih nakaznosti 41
1.5.1.1. Nakaznosti srca 41
1.6. Samostalne anomalije krvnih žila i žilnog sustava 43
1.6.1. Anomalije fetalnog venskog sustava 43
1.6.1.1. Kardinalne vene 44
a) Složene nakaznosti-heterotaksije 44
b) Izdvojene nakaznosti šupljih vena 44
1.6.1.2. Umbilikalna vena 45
1.6.1.3. Viteline vene 46
1.6.1.4. Anomalije plućnog venskog utoka 46
1.7. Primjena obojenog doplera kod nesrčanih nakaznosti 48
1.7.1. Nadvladavanje pojednostavljivanja slikovnog prikaza CB-UZV-a 48
1.7.2. Dopuna jednoznačnih ultrazvučnih nalaza 50
1.7.2.1. Prekobrojna krvna žila 50
1.7.2.2. Nepostojanje standardne krvne žile 50
1.7.2.3. Izmještanje krve žile 52
a) Pomak žilne mreže zbog ektopije organa 52
b) Pomak žilne mreže zbog prekomjernog nakupljanja tekućine 54
c) Promjene u protezanju žile 55
1.7.4. Primjena spektralna analize u dijagnostici felanih nakaznosti 55
1.7.5. Značaj obojenog doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti 55

2. HIPOTEZE 57

3. CILJEVI RADA 59

4. ISPITANICI I METODE 61
4.1. Ispitanici 62

4.2. Metoda pregledavanja CB-UZV-om i OD-om 63
4.3. Metode obrade nalaza 64
4.3.1. Mjere uspješnosti dijagnostičkog sagledavanja nakaznosti i nakaznog fetusa 65
4.3.2. Mjere doprinosa OD-a sagledavanju nakaznosti i nakaznog fetusa 66
4.3.3. Način opisivanja organizacije nakaznosti u fetusu 66
4.3.4. Mjere procjenjivanja okolnosti za ultrazvučni pregled fetusa 67
4.4. Statistička analiza 68

5. REZULTATI 69
5.1. Odlike istraživanog uzorka 70
5.2. Uspješnost dijagnoze fetalnih nakaznosti prema ultrazvučnoj metodi 70
5.3. Doprinos dopunskog pregleda OD-UZV razrješavanju „radnih“ dijagnoza 73
5.4. Doprinos OD-UZV-a sagledavanju nakaznosti 76
5.4.1. Odlike nakaznosti s preuređenjem žilne mreže 76
5.5. Nakaznosti s otkrivenim preuređenjem žilne mreže s OD-UZV-om po MKB-10 nazivu 76
5.6. Organi i krvne žile pogođeni preuređenjem žilne mreže 81
5.7. Organizacija nakaznosti s preuređenjem žilne mreže u istraživanim fetusima 83
5.8. Uspješnost cjelovitog sagledavanja fetusa prema broju nakaznosti 85
5.9. Osobitosti organizacije nakaznosti 86
5.10. Uspješnost cjelovitog sagledavanja fetusa prema težinskim rangovima 86
5.11. Uzroci neuspjeha cjelovitog sagledavanja sa OD-UZV 88
5.12. Organska pripadnost neuočenih nakaznosti 90
5.13. Značaj organizacije nakaznosti promatrana na razini organa 97
5.14. Značaj načina provjeravanja nalaza nakon rođenja 98
5.15. Ostali čimbenici uspješnosti dijagnosticiranja 103

6. RASPRAVA 105
6.1. Doprinos u dijagnozi nakaznosti 107
6.2. Dobit dopunskog pregleda obojenom doplerom 113
6.3. Doprinos razumijevanju organizacije nakaznosti 120
6.4. Značenje načina provjere nalaza nakon rođenja za studiju 126
6.5. Budućnost predložene metode 129

7. ZAKLJUČCI 131

8. SAŽETAK 135

9. SUMMARY 137

10. POPIS LITERATURE 139

11. ŽIVOTOPIS 164

POPIS KRATICA

3D UZV	trodimenzionalni ultrazvuk
ASD	atrijski septalni defekt
BMI	indeks tjelesne težine (engl. body mass index)
CB-UZV	crno-bijeli ultrazvuk sa sivom skalom
CMV	citomegalovirus
DAVU	djelomična anomalija utoka plućnih vena
DDP	dodatni dijagnostički podaci
DS	Downov sindrom
EFS	Eurofetusova smjernica
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
FE	fetalna ehokradiografija
FFTA	Brza Furierova transformacijska analiza podataka (engl. fast Fourier transformation analysis)
GABA receptori	Gama-amninomaslačni receptori
GŠV	gornja šuplja vena
Gy	Jedan grey je apsorpcija jednog joula energije, u obliku ionizirajućeg zračenja, po kg tvari
$HbA1_C$	glikozilirani hemoglobin
HMG-CoA reduktaza	hidroksimetilglutaril-koenzim A reduktaza
IAPE	Inhibitori angiotenzin pretvarajućeg enzima
ICSI	intracitoplazmatska injekcija sjemene stanice
IVF	in vitro fetrtilizacija (izvantjelesna oplodnja)
MKB-10	medicinska klasifikacija bolesti, 10 revizija
MPO	medicinski potpomognuta oplodnja
MR	magnetna rezonancija
NPC	neural progenitor cells
OD	obojeni dopler
OH	oligohidramnij
UZV	ultrazvuk

PAVU	potpuna anomalija utoka plućnih vena
PGŠV	perzistentna gornja šuplja vena
SŽS	središnji živčani sustav
TUC	tercijarni ultrazvučni centar
UPF	ultrazvučni pregled fetusa
VSD	ventrikularni septalni defekt
ZUN	zajednički ultrazvučni nalaz
ŽM	žilna mreža
ŽO	žilni otklon

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Prirođene nakaznosti

Poremećaji u građi tijela djeteta nastali prije rođenja dijele se u tri vrste: nakaznosti, displazije i izobličenja. Nakaznost, razvojna mana i malformacija su nazivi za poremećaj organogeneze koji uzrokuje nepravilnu građu organa, odnosno anatomske regije. Primarne nakaznosti uzrokuju unutarnji čimbenici remeteći oblikovanje primordijalnih tkiva. Sekundarne nakaznosti uzrokuju vanjski čimbenici oštećenjem pravilno oblikovanog primordijalnog tkiva putem embriopatije. Tako djeluju talidomid i rubela. Displazije i izobličenja nastaju tijekom fetalnog razdoblja. Displaziju odlikuje nepravilna organizacija stanica u tkivo prouzročena poremećenim međudjelovanjem primordijalnih tkiva. Ovako nastaju tuberozna skleroza i koštane displazije. Izobličenja su mehanički prouzročene promjene pravilno oblikovanih organa kao skolioza i skvrčeno stopalo.

Zbog različitog utjecaja na zdravlje fetusa definirane su velike i male nakaznosti. Velika nakaznost toliko ugrožava zdravlje zahvaćenog djeteta da ga je nužno liječiti, a mala uzrokuje tek beznačajne funkcionalne smetnje. Ova podjela zadovoljava potrebe procjenjivanja životne ugroženosti samo u djece s jednom nakaznosti jer zajednička pojava više malih nakaznosti može biti nespojiva sa životom kao na primjer u obostrane ageneze bubrega. Pri procjeni životne ugroženosti u djeteta s višestrukim nakaznostima treba dodatno voditi računa i o odlikama nakupljanja. Postoje dva oblika nakupljanja nakaznosti na razini fetusa: žarišno i raspršeno. U žarišnom obliku više pojedinačnih nakaznosti pogađa isti organ i čini složenu nakaznost poput ageneze žuljevitog tijela s agirijom ili Fallotove tetralogije. Raspršeni oblik nakupljanja nakaznosti odlikuje raspodjeljivanje nakaznosti po raznim fetalnim organima. Težina zdravstvene ugroženosti rangira se po tome posjeduje li fetus pojedinačnu ili višestruke jednostavne, odnosno složene nakaznosti. Mogućnost orijentacijske prognoze za fetuse sa višestrukim nakaznostima bez potrebe podvođenja pod jedan od poznatih malformacijskih sindroma je bitna prednost ovog pristupa.

Nakaznosti su značajan zdravstveni problem. Velike nakaznosti su drugi po važnosti uzrok perinatalnog mortaliteta i najčešći uzrok ranih neonatalnih smrti u

Republici Hrvatskoj (RH) u 2006. i 2007. godini.[1,2] U 2006. godini velike nakaznosti bile su odgovorne za 15,8 % perinatalnih i 26,1 % neonatalnih smrti.[3]

1.2. Epidemiologija prirođenih mana

Učestalost prirođenih mana, ovisno o načinu prikupljanja podataka i istraživanoj populaciji, kreće se od 3 - 4 % do 6 - 8 % živorođene djece.[4,5] Aktivno prikupljanje podataka u cijelosti vrši ista osoba obrazovana za pregled novorođenčeta, dijagnosticiranje, klasificiranje, šifriranje i prijavljivanje nakaznosti. U pasivnom prikupljanju prijavljivač prosljeđuje postavljene dijagnoze iz medicinske dokumentacije u središnju banku podataka. Neujednačena obrazovanost i motiviranost prijavljivača u raznim ustanovama dovodi do nepreciznijih prijava iz kojih se dobivaju i niže procjene. Drugim riječima, više procjene dobivene aktivnim prikupljanjem podataka proizlaze iz uspješnijeg otkrivanja i preciznijeg prijavljivanja jer čitav postupak obavlja ista osoba. Na tomu počiva registar poroda u Mainzu zbog čega se njegove procjene drže stvarnijim, ali i s ograničenim značenjem za područje Savezne Republike Njemačke.[6]

Učestalost prirođenih nakaznosti novorođenčadi prati više projekata. Pod pokroviteljstvom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od 1974. godine u svijetu djeluje International Clearinghouse for Congenital Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), a u Europi od 1979. godine European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) kao zajednička inicijativa zemalja Europske zajednice.[7,8] Europski projekt pasivno prikuplja podatke, i u razdoblju od 1980. do 1999. godine obuhvatio je 11.002.048 novorođenčadi od kojih je u njih 235.245 nađena barem jedna velika nakaznost, pa je učestalost nakazne novorođenčadi za Europu tada iznosila 2,2 %.

Registar poroda u Mainzu ustanovljen je na aktivnom prikupljanju podataka. Za živu novorođenčad podatke prikupljaju pedijatri obrazovani za područje kliničke genetike i neonatologije nakon što novorođenčad rutinski klinički i ultrazvučno pregledaju. A za mrtvorođenu djecu podatke prijavljuju patolozi obrazovani za perinatalnu obdukciju. U razdoblju od 1990. do 2001. godine od 40.083 uključene novorođenčadi njih 2560 posjedovalo je barem jednu veliku nakaznost, pa je učestalost 6,4 %. S obzirom da su EUROCAT-ov i Mainzov registar populacijski s istovjetnom definicijom nakaznosti suvisla je njihova usporedba.

Tablica 1. Učestalost velikih nakaznosti prema organskim sustavima:usporedba Registra poroda u Mainzu i EUROCAT-a

Organski sustav (na 10.000 poroda)	**Registar poroda u Mainzu** aktivni sustav prikupljanja 1990.-2001.	**EUROCAT** pasivni sustav prikupljanja 1980.-1999.
mišićno-koštani	237	62
kardio-vaskularni	147	54
unutarnji uro-genitalni	108	30
središnji živčani	69	26
probavni	55	26
kromosomopatije	51	29
vanjski uro-genitalni	46	13
rascjepi lica	39	15
oko	10	5
uho	9	6

U tablici 1. prikazane su učestalosti poremećaja pojedinih organskih sustava dobivene aktivnim i pasivnim prikupljanjem podataka. U oba registra, preko 60% nakaznosti pripada mišićno-koštanom, unutarnjem uro-genitalnom i kardio-vaskularnom sustavu. Najveća je razlika zapažena za unutarnji uro-genitalni sustav. Učestalost dobivena aktivnim prikupljanjem je visoka i u skladu je s pedijatrijskom literaturom prema kojoj 1,1 % djece nosi nakaznost mokraćnog sustava.[9] U EUROCAT-ovom registru učestalost tih nakaznosti iznosi 0,3 %. Zapažena razlika posljedica je obveznog ultrazvučnog probira na unutarnje nakaznosti i načina prikupljanja podataka, a ne iz stvarne razlike u učestalosti ovih nakaznosti između dva uzroka.

Od 1982. godine u RH postoji registar za novorođenčad s prirođenim manama otkrivenim tijekom kliničkog pregleda, odnosno obdukcije kod smrti novorođenčeta ili mrtvorođenja.[10] Njime se godišnje obrađuje do 12 % (oko 5700) poroda u RH raspodijeljenih u četiri regije: dvije u kontinentalnom (Varaždin, Koprivnica) i dvije u obalnom dijelu RH (Rijeka, Pula). Reprezentativnost uzorka je upitna jer ne obuhvaća Zagreb, Slavoniju i Dalmaciju. Unatoč tome, on daje službenu procjenu učestalosti nakazne novorođenčadi u RH koju uvažava i dalje obrađuje EUROCAT. U razdoblju od

1980. do 2002. godine učestalost novorođenčadi s prirođenom manom u RH iznosila je 1,66 %.[11] Razlici u korist Europe nad RH za isto razdoblje (2,2 % vs. 1,66 %) pridonosio je razvijeniji program ultrazvučne skrbi trudnica u europskim zemljama. On povećava učestalost nakazne novorođenčadi jer se prije rođenja otkrivaju nakaznosti koje promiču u prvim danima života poput nakaznosti bubrega i srca. To potkrepljuje zagrebačka studija.

Učestalost djece s prirođenom manom među ultrazvučno pregledanom djecom prije rođenja zagrebačkom rodilištu „Sveti Duh" kao tercijarnom ultrazvučnom centru (TUC) iznosila je 2,15 %.[12] Iznos je izračunat za razdoblje od 1983. do 1987. godine na 16.272 ultrazvučno pregledanih plodova, čija se trudnoća završila u njih, 15.885 živorođenjem, 167 mrtvorođenjem i 220 pobačajem u dobi od 13. do 28. tjedna trudnoće. Razlika naspram hrvatskog registra 2,15 % vs. 1,66 % nije objašnjiva učinkom uključivanja pobačenih ispitanika mlađih od 15. tjedana trudnoće jer je i po izuzeću svih pobačenih plodova učestalost nakazne djece iznosila 1,86 % te je i dalje premašivala procjenu hrvatskog registra za opću populaciju ($\chi^2 = 3,75$: DF = 1: $p < 0,05$). Zato je prihvatljivije objašnjenje kako je veća učestalost rodilišne studije prouzročena uspješnijim dijagnosticiranjem unutarnjih nakaznosti po porodu zato što su se one prethodno uočile na ultrazvučnom pregledu prije rođenja. To se prvenstveno odnosi na nakaznosti mokraćnog sustava, koje su ujedno bile najučestalije u studiji. Ovo tumačenje je u skladu sa spoznajama iz registra u Mainzu po kojem su nakaznosti mokraćnog sustava znatno učestalije nego što kazuju registri utemeljeni na pasivnom prikupljanju podataka. Niže procjene potonjih ne proizlaze samo iz slabije uspješnosti u otkrivanju unutarnjih mana razvoja nego i iz neujednačenog prijavljivanja podataka na što upućuje albansko iskustvo.

Uspostava nacionalnog registra za nakaznosti u Republici Albaniji (RA) pokazala je da je dopunska izobrazba liječnika za dijagnosticiranje i prijavljivanje živorođene nakazne djece povećala učestalost novorođenčadi s registriranim prirođenim manama. Za potrebe registra dodatno su obrazovani neonatolozi, pedijatri i ginekolozi za dijagnosticiranje i prijavljivanje nakazne živorođene djece reproduktivnom inspektoru. Tako se ujednačila kakvoća prijavljivanja nakaznosti u svim albanskim okruzima. Nakon toga registrirana učestalost živorođene nakazne djece u RA rasla je s 0,79 % u 2003., 0,85 % 2006., 0,82 % 2009. godine na 0,9 % 2010. godine. No usprkos zabilježenom povećanju stvarna učestalost nakazne žive novorođenčadi u RA je i dalje je podcijenjena. To dokazuje rodilišna studija Čanaku i suradnika kojom su obuhvaćena sva živorođena

djeca tijekom 2009. godine u dva tiranska sveučilišna rodilišta „Kraljica Geraldine“ i „Kočo Glozheni“. Svu novorođenčad klinički su pregledali neonatolozi uz praćenje njihovog stanja do izlaska iz rodilišta. Od 10.559 živorođene djece, njih 251 posjedovalo je nakaznost i učestalost žive nakazne novorođenčadi iznosila je 2,37 %.[13] Pobačeni plodovi s nakaznostima nisu bili uključeni u studiju. Velika je razlika u broju rodilišne prema populacijskoj procjeni (2,37 % vs. 0,9 %), a objašnjava se boljom obrazovanošću rodilišnih liječnika za dijagnosticiranje i prijavljivanje nakazne novorođenčadi. Oslanjanje na medicinski stručne osobe u svim koracima pruža stvarniju procjenu učestalosti, no ograničenog dometa bez ultrazvučnog pregleda djece prije i nakon rođenja.

Glavna metodološka razlika između zagrebačke i tiranske rodilišne studije je obvezni ultrazvučni pregled djeteta prije rođenja u zagrebačkom rodilištu oslonjenom na TUC. Različiti pristup odrazio se na zastupljenost organskih sustava zahvaćenih nakaznostima. U zagrebačkoj studiji raspodjela nakaznosti je utvrđena ovim redom: mokraćni, središnji živčani, fetusi sa višestrukim nakaznostima, kromosomopatije, probavni, kardio-vaskularni i mišićno-koštani sustav, a u tiranskoj studiji: mišićno-koštani, genitalni, kardio-vaskularni, središnji živčani, probavni, dišni i mokraćni sustav. Razlike postoje za mokraćni, mišićno-koštani i kardio-vaskularni sustav, pri čemu visoka učestalost nakaznosti mokraćnog i središnjeg živčanog sustava (SŽS) u zagrebačkoj studiji odražava uspješnost fetalnog ultrazvuka u njihovom otkrivanju prije rođenja. Nasuprot tomu, velika zastupljenost mišićno-koštanih istodobno, te niska zastupljenost nakaznosti mokraćnog sustava u rodilištu bez tercijarnog ultrazvučnog centra pokazuje učinak izostanka ultrazvučnog pregleda na učestalost nakaznosti. Zastupljenost kardio-vaskularnih nakaznosti u zagrebačkoj studiji, gdje su bile pete, a u tiranskoj treće po brojnosti, posljedica je uvrštavanja novorođenčadi sa srčanim manama u višestruke nakaznosti i kromosomopatije i nerazvijenosti fetalne ehokardiografije u doba provođenja zagrebačke studije.

Raspodjela učestalosti nakaznosti prema organskim sustavima u EUROCAT-ovom izvješću za RH slična je tiranskoj rodilišnoj studiji, što ukazuje na zanemariv učinak prenatalne ultrazvučne skrbi u rodilištima uključenih u hrvatski registar. U izvješću za RH prednjače prirođene mane udova:polidaktilija, sindaktilija, redukcijske anomalije udova, prirođena dislokacija kuka i malformacije stopala. Te su anomalije činile 32,0 % nakaznosti.[14] Druge po važnosti bile su srčane mane s udjelom 26,5 %, a anomalije

unutarnjeg urogenitalnog sustava s udjelom od 6,2 % bile su tek sedme po brojnosti. U zagrebačkoj studiji prednjačile su nakaznosti mokraćnog sustava 89/351 (25,36 %): opstruktivna uropatija, hidronefroza, multicistični i policistični bubrezi, hipoplazija i ageneza bubrega. Druge po brojnosti bile su nakaznosti SŽS-a s udjelom 65/351 (18,51 %) i to: anencefalija i spina bifida. Nakaznosti srca i velikih krvnih žila bile su pete po brojnosti nakaznosti s udjelom 23/351 (6,5 %).

Praćenje djece do druge godine života u RA odrazilo se na zastupljenost poremećenih organskih sustava.[15] Vodeći položaj mišićno-koštane nakaznosti u novorođenčadi ustupile su kardio-vaskularnim nakaznostima u djece. Pogođeni sustavi bili su zastupljeni ovim redom: kardio-vaskularni 22,8 %, mišićno-koštani 17,2 %, probavni i viscero-kranijalni 15,9 % te središnji živčani 11,4 %.[16,17] To je objašnjivo prirodom srčanih mana da se klinički očituju tijekom prve godine života. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), EUROCAT-ovom izvješću za Europu i u Izraelu, najučestalije su nakaznosti srca.[8,18,19] Međutim, u EUROCAT-ovom izvješćima za RH do 2002. godine nakaznosti srca su druge po učestalosti iza anomalija udova zbog zanemarivog učinka fetalne i neonatalne ehokardiografije u centrima uključenim u hrvatski registar. To dokazuje zasebna epidemiološka studija po kojoj učestalost srčanih nakaznosti u žive novorođenčadi u RH u razdoblju od 2002. do 2007. godine iznosi 0,72 %.[20] U tom razdoblju je od 205.051 živorođene djece, u njih 1480 dijagnosticirana srčana mana. Dobivena procjena u suglasju je sa studijama utemeljenim na sličnim kriterijima. [21,22] S druge strane, Malčićeva procjena znatno odskače od procjene EUROCAT-ovog registra za RH u razdoblju od 1980. do 2002. godine koja iznosi 0,44 % i realno je preniska.[11] To je u konačnici potvrdio i EUROCAT registar-Zagreb za razdoblje od 2007. do 2011. godine u kojem stoji da učestalost srčanih nakaznosti iznosi 0,642 %.[23]

1.3. Etiologija prirođenih mana

Stvarni uzrok nakaznosti nije poznat za 65 - 75 % slučajeva. Ovim su obuhvaćene nakaznosti za koje se pretpostavlja poligenski ili multifaktorijelni uzrok. Genski i okolišni čimbenici dokazano uzrokuju oko trećine nakaznosti. Genski čimbenici, u vidu poremećaja pojedinačnog gena uzrokuju 15 - 20 %, a u obliku kromosomskog poremećaja 5 %

nakaznosti. Okolišni čimbenici, poznatiji kao teratogeni agensi, uzrokuju 10% svih nakaznosti. [24]

Analiza Registra za nadzor zdravlja (engl. Health Surveillance Registry-HSR) upućuje na to da je genetska podloga povezana s pojavom 43 % prirođenih mana djece i odraslih osoba. [25] Na povezanost upućuje javljanje nakaznosti među potomcima u prvom i drugom koljenu i krvnim srodnicima prema poznatim pravilima nasljeđivana: Mendelov, spolni i multifaktorijelni način nasljeđivanja. Geni s prevladavajućim i potisnutim izražavanjem kodirane odlike, odlikuju Mendelovo nasljeđivanje. S prvotnim načinom Mendelovog nasljeđivanja nasljeđuju se postaksijalna polidaktilija, holoprozencefalija, policistična bolest bubrega u odraslih, jednostrana ageneza bubrega i neki sindromi: ahondroplazija i kampomelična displazija. Mendelovim nasljeđivanjem prenosi se 3 % prirođenih srčanih nakaznosti, policistični bubrezi, bubrežna tubularna disgeneza i sindromi kao Meckel-Gruberov. Pojava nakaznosti, pretežito među dječacima, odlikuje spolni način nasljeđivanja, kojim se prenose X-vezana hidrocefalija potaknuta stenozom akvedukta te Golzov sindrom. Multifaktorijelno nasljeđivanje nakaznosti odlikuje postajanje poremećaja u obitelji koji se prijenosi na iduće koljeno tako što je izražavanje poremećaja rezultat zajedničkog učinka brojnih gena na različitim lokusima pod utjecajem okoliša. Tako se prenosi 85 % kardiovaskularnih nakaznosti, Hiršprungova bolest, rascjep usne i nepca, skvrčena stopala, stenoza pilorusa i defekti neuralne cijevi.

Čak 11 % nakazne djece nosi kromosomski poremećaj, pri čemu je rizik za kromosomopatiju dvostruko veći u djece sa višestrukim nego s pojedinačnim nakaznostima (18,8 % vs. 9,3 %).[26,27] Kako većina njih ili spontano umre ili se namjerno pobaci, našlo se da 38 % nakazne mrtvorođenčadi nosi kromosomski poremećaj.[28] Živa nakazna novorođenčad uglavnom boluje od Downog sindroma (DS) s manom srca. SZO procjenjuje kako između 40-45 % ljudi s DS nosi manu srca.[29] S obzirom da je rizik rađanja živog djeteta s DS-om u SAD-u i EU (0,11%) onda ondje udjel srčanih mana povezanih DS iznosi 0,044 %. Neznatan udjel srčanih mana povezan s DS među svim srčanim manama ukazuje da kromosomopatije nisu najvažniji uzročnik prirođenih mana u živorođene djece.

Čimbenici okoliša koji uzrokuju prirođene nakaznosti, smanjen rast, trajan poremećaj funkcije ili smrt fetusa, odnosno zametka nazivaju se teratogeni. Oni izazivaju oštećenja ako su ispunjena tri uvjeta: djelovanje na plod u točno određenoj razvojnoj fazi,

u dovoljnoj dozi i pravim putem pa se češće govori o teratogenom izlaganju (engl. teratogenic exposure) koje objedinjava teratogeno sredstvo, dozu, put i dob trudnoće.[30] Izlaganje tijekom blastogeneze dovodi do opsežnih promjena koje zahvaćaju velike dijelove tijela, a tijekom organogeneze do promjene ograničenih na jedan ili više organa. Okolišni čimbenici koji uzrokuju nakaznosti dijele se na: teratogena sredstva, teratogena stanja i teratogene postupke. Teratogena sredstva dijele se fizikalne, kemijske i biološke čimbenike.

1.3.1. Fizikalni čimbenici

Fizikalni čimbenici poistovjećuju se s ionizirajućem zračenjem. Ono uzrokuje nakaznosti na dva načina: izravnim uništavanjem stanica i stvaranjem kromosomskih poremećaja. Za oštećenje djeteta prvim mehanizmom najosjetljivije je razdoblje između 8. i 16. tjedna trudnoće, kada nastaje mikrocefalija.[31,32] Kasnije izlaganje dovodi do zastoja u rastu i duševne zaostalosti jer se organogeneza i histogeneza velikog mozga odvijaju i tijekom fetalnog razdoblja. Porastom apsorbirane doze zračenja raste rizik od razvoja potomaka sa smanjenom inteligencijom. Nakon izlaganja 1 i 1,5 Gy udio duševno zaostale djece iznosi 40 %, odnosno 60 %.[33]

1.3.2. Kemijski čimbenici

Lijekovi su najznačajniji kemijski čimbenici. U SAD-u do polovine trudnoća dođe neplanirano zbog čega su plodovi pod značajnim rizikom da nehotično budu izloženi djelovanju lijekova.[34] Također, bolesne trudnice svjesno uzimaju lijekove. Procjenjuje se da u europskim zemljama od 44 do 70 % trudnica uzima barem jedan lijek.[35] Unatoč tomu, lijekovi nisu važan uzročnik prirođenih nakaznosti.

Van Gelder i suradnici prepoznali su šest glavnih mehanizama kojima lijekovi ostvaruju teratogeni učinak.[36] To su: antagonizam folne kiseline, poremećaj stanica neuralnog žlijeba (engl. neural crest cell disruption), poremećaj spolnih hormona, oksidativni stres, oštećenje krvnih žila, posredstvo posebnih receptora i enzima. Ovdje su u bitnome prikazani dijelovi preglednog rada Van Geldera i suradnika.

1.3.2.1. Antagonizam folne kiseline

Derivati folne kiseline su koenzimi u biokemijskim reakcijama sinteze purina, pirimidina i metilacije DNA. Budući da je sinteza DNA u brzo proliferirajućim tkivima izdašna, povećavaju se zahtjevi za folnom kiselinom u trudnoći te reakcije postaju veoma važne za rast i razvoj ploda.

Dvije skupine lijekova remete metabolizam folne kiseline. Jedni inhibiraju metilaciju folata i sprječavaju djelovanje dihidrofolat reduktaze i nastanak tetrahidrofolata. To su metotreksat, sulfasalazin, triamteren, trimetoprim i aminopterin.[37] Drugi antagoniziraju preostale enzime uključene u metabolizam folne kiseline, smanjuju apsorpciju ili povećaju razgradnju folata. Tako djeluju antiepileptici: valproična kiselina, karbamazepin i fenitoin. Učinci niske razine folata u krvi trudnice i dohranjivanja trudnice folnom kiselinom oko začeća dokazuju značaj folne kiseline za razvoj živčane cijevi.[38,39,40] Točan mehanizam nastanka pogreške u njezinom zatvaranju još nije razjašnjen. Izgleda da poremećaj metabolizma folne kiseline ima ulogu i u nastanku rascjepa lica i usnice, mana srca, atrezije anusa, redukcije udova i anomalija mokraćnog sustava.[41,42,43,44,45,46]

1.3.2.2. Poremećaj stanica neuralnog grebena i djelovanje derivata vitamina A

Stanice neuralnog grebena sudjeluju u razvoju kraniofacijalne regije, membranoznog dijela ventrikularnog septuma, razdvajanju izlaznog trakta srca i nastanku timusa, tiroidne i paratiroidne žlijezde.[47,48] Srčane mane prouzročene poremećajem ovih stanica zahvaćaju spomenute dijelove srca u vidu septalnih, konotrunkalnih defekta i poremećaja luka aorte. Oni se pojavljuju kao pojedinačne ili složene mane srca, a ponekad popraćene s poremećajem timusa i kraniofacijalnim nakaznostima.[49,50,51]

Vitamin A i njegovi derivati , uz bosentan, međudjeluju sa signalnim mehanizmom koji upravlja razvojem nerualnog grebena čime uzrokuju nakaznosti.[52,53] Na ulogu homeostaze signalne molekule vitamina A za razvoj ploda ukazuju retinoidi poput treonina, isotreonina i etretinata, koji ometaju homeostazu pri čemu uzrokuju slične nakaznosti kao i derivati vitamina A.[54]

1.3.2.3. Endokrini poremećaji: spolni hormoni

Djelovanje lijekova koji oponašaju ili sprječavaju djelovanje spolnih hormona ovisi o njihovom afinitetu ili specifičnosti za estrogenske ili/i androgene receptore i o sposobnosti aktiviranja ili zaprečavanja reakcija posredovanih tim receptorima. Dietilstibestrol (DES) negativno utječe na razvoj reproduktivnog sustava potomstva jer u djevojčica povećava rizik od adenokarcinoma rodnice, a u dječaka od reproduktivnih poremećaja.[55,56,57] U potonjih, snažniji učinak DES-a proizlazi iz veće osjetljivosti razvitka muškog reproduktivnog sustava na endokrine poremećaje i poremećaj procesa maskulinizacije posredovanog testosteronom rezultira s hipospadijom i kriptorhizmom.[58]

1.3.2.4. Oksidativni stres

Redukcijsko-oksidacijski procesi (ROP) s kisikom dovode do stvaranja reaktivnih metabolita kisika (RMK) poput hidrogen-oksida, peroksida i raznih radikala poput hidroksila i superoksida.[59] Unutarnji i vanjski agensi potiču ROP-e. Unutarnji su djelovanje fagocita i enzima citokrom P-450 mono-oksidaze, a vanjski su ionizacijsko zračenje i kemijski spojevi. Zametak je osjetljiv na djelovanje visokih razina RMK-a.[60] Ovom mehanizmu pripisuje se nastanak širokog spektra nakaznosti: koštanih, defekta udova, defekta živčane cijevi, rascjepa usnice i nepca te kardio-vaskularnih defekata. [61,62,63,64,65,66,67] Lijekovi s ovakvim učinkom su: talidomid, fenitoin, valproična kiselina, antiaritmici III. skupine, nadomjesci željeza i kemoterapeutici.[68,69,70,71,72,73]

1.3.2.5. Vaskularna oštećenja

Nakaznosti krvnih žila nastaju njihovim nepravilnim oblikovanjem ili naknadnim oštećenjem. Do oštećenja krvne žile dovodi vanjski pritisak, embolijski incidenti, prerano nestajanje embrionalne krvne žile i izlaganje lijekovima s dugotrajnim vazokonstrikcijskim učinkom. Tako djeluju misoprostol, aspirin, ergotamin, pseudoefedrin, koji zadržavaju svoj teratogeni potencijal tijekom cijele trudnoće. Oni oštećuju krvnu žilu putem smanjenja ili prekida njezine samoopskrbe. Nastupom oštećenja krve žile narušava se opskrba snabdijevanih tkiva ploda što dovodi do njihovog gubitka i nastanka nakaznosti. Uz prekid opskrbe u početnim fazama pokreće se i mehanizam oksidativnog stresa.

Vrstu nakaznosti određuje dob trudnoće u trenutku oštećenja, mjesto i stupanj oštećenja tkiva te reakcija oštećenog tkiva. Tijekom embriogeneze, oštećenje krvne žile

dovodi do poremećene diferencijacije ili gubitka tkiva, organa i regije koje obično pogađa završne dijelove žilne mreže u distalnim dijelovima udova i crijevu uzrokujući redukciju krajnjih dijelova udova, hidranencefaliju, porencefaliju, gastroshizu, atreziju tankog crijeva i Polandovu anomaliju.

1.3.2.6. Teratogeneza posredovana receptorima ili enzimima

Ovi lijekovi djeluju teratogeno poticanjem ili zaprečavanjem receptora ili enzima: inhibitori angiotenzin pretvarajućeg enzima, antagonisti receptora za angiotenzin II, hidroksimetilglutaril-koenzim A reduktaze, ciklo-oksigenaze-1, receptora za N-metil-D-aspartat, receptora i prijenosnika za 5-hidroksitriptamin te receptora za γ-aminomaslačnu kiselinu.

Inhibitori angiotenzin pretvarajućeg enzima (IAPE) i antagonisti receptora za angiotenzin II remete fetalni angiotenzin-reninski sustav i utječu na funkciju bubrega. Učinak ostvaruju putem fetalne hipotenzije i smanjenja tonusa bubrežnih krvnih. Tako djeluju nakon prvog tromjesečja što dovodi do disgeneze bubrežnih tubula i hipokalvarije.[74,75] U prvom tromjesečju lijekovi uzrokuju nakaznosti srca i SŽS-a.[76]

Inhibitori hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze ometaju pretvorbu u HMG-CoA u mevalonat, bitan za sintezu kolesterola. Kolesterol je potreban za aktivaciju Hedgehogeovog morfogena, koji utječe na oblikovanje osnova udova, diferencijaciju somita, podjelu primitivnog crijeva te na indukciju i ustrojavanje živčane cijevi.[77,78] Poremećaji u metabolizmu te bjelančevine uzrokuju širok spektar nakaznosti.[79,80]

Inhibitori ciklooksigenaze (COX), enzima koji katalizira pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine, povećavaju rizik od defekta lica i kardiovaskularnih nakaznosti, osobito ventrikularnog septalnog defekta.[81,82,83] Njihov teratogeni učinak pripisuje se inhibiciji I-izooblika ciklooksigenaze.

Inhibitori N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora remete migraciju neurona, oblikovanje i nastajanje sinapsi.[84] U ljudi su NMDA receptori najizraženiji oko 22. tjedna trudnoće, kada je fetus osjetljiv na ovaj teratogen.[85] Inhibitori receptora NMDA su: amantadin, dekstrometorfan, ketamin. Oni izazivaju male nakaznosti mozga.[86,87,88]

Serotoninski (5-hidroksitriptamin, 5-HT) receptori i prijenosnici su posrednici u djelovanju serotonina. Serotonin nastaje u majci i prenosi se u zametak gdje sudjeluje u procesu morfogeneze kraniofacijalnih struktura, migraciji stanica neuralnog grebena i proliferaciji stanica. Pojačano poticanje ili zaprečavanje 5-HT receptora dovodi do razvoja nakaznosti. Na 5-HT receptore djeluju ovi lijekovi: sumatripan, buspiron, risperidon, granisteron i quetiapin. Djelovanje 5-HT-a izostaje prekidom njegovog prijenosa inhibitori prijenosnika serotonina potiču razvoj nakaznosti. Tako djeluju: fluoksetin, paroksetin te sertalin. Rizik od nastanka prirođenih nakaznosti uslijed korištenja inhibitora prijenosnika 5-HT-a malen. Potvrđena je povezanost između parokstina i prirođenih nakaznosti te fluokstina i mana srca.[89]

Gama-amninomaslačni receptori (GABA) imaju ulogu u razvoju testisa, jajnika, jajovoda, pankreasa i nepca, ali točan mehanizam nije poznat. Benzodijazepini pojačavaju učinak GABA receptora, dovode do sindroma mlohavog novorođenčeta i njegovog apstinencijskog sindroma. Proturječja su oko primjene u prvom tromjesečju i izazivanja nakaznosti usta i lica, atrezija probavnog sustava te mana srca.

Karboanhidraza je metaloenzim koji katalizira povratnu hidraciju ugljičnog dioksida CO_2 u ion bikarbonata i vodikov proton. Reakcija je važna za održavanje homeostaze pH-a. U različitim embrionalnim tkivima postoje citoplazmatski i membranski izoenzimi karboanhidraze. Acetazolamid, ihibitor karboanhidraze, povećava rizik od defekta udova, a taj učinak postiže putem smanjenja staničnog pH-a, koji nadzire ili je povezan sa staničnom funkcijom sinteze proteina.

1.3.3. Teratogeni lijekovi

Teratogeni učinak dokazan je za mali broj lijekova. Preduvjet teratogenosti lijeka je njegova sposobnost prolaska kroz uteroposteljičnu membranu i pristup zametku. Tablica 2. sažeto prikazuje teratogene lijekove i nakaznosti koje izazivaju. Ovdje se navodi pregledni rad od Običan u bitnome.[30]

Talidomid izaziva redukcijske anomalije udova (fokomeliju), hemangiome lica, atreziju jednjaka i dvanaesnika, anomalije vanjskog uha i kranijalnih živaca. Do 20 % trudnoća nakon uzimanja talidomida od 12 i 36. dana po začeću rezultira nakaznim djetetom. Talidomid djeluje teratogeno mehanizmom oksidativnog stresa. IAPE izazivaju displaziju

Tablica 2. Popis najvažnijih dokazano teratogenih lijekova i nakaznosti koje uzrokuju

Naziv lijeka	Vrsta nakaznosti
talidomid	fokomelija, hemangiomi lica, atrezije jednjaka i dvanaesnika te anomalije vanjskog uha i kranijalnih živaca
ACE inhibitori	displazije bubrega, hipoplazija kalvarije
vitamin A	kraniofacijalne nakaznosti: male i nisko položene uške, mikrognatija, mali i uleknuti korijen nosa, konotrunkalne nakaznosti i hidrocefalija
metotreksat/ aminopterin **aminopterin**	lubanja poput lista djeteline, makrocefalija, nisko položene uške, izbočene oči, širok nosni korijen meningoencefalocela, hidrocefalija, anencefalus, rascjep nepca, anomalije udova, nepostojanje parijetalne kosti, nepotpuna osifikacija lubanje
varfarin	konstelacija nakaznosti u varfarinske embriopatije: hipoplazija nosa, hipoplazija distalnih udova, nakaznosti središnjeg živčanog sustava, oka, donje čeljusti, mokraćnog sustava
fenitoin	kratak nos, uleknut ili širok korijen nosa, epikantus, hipertelorizam, mikrocefalija, nepravilnost uški, široka usta, rascjepi usta, hipolazija distalnih falangi, palac nalik na kažiprst, kratak vrat te poremećeni motorički i duševni razvoj
karbamazepin	spina bifida (2 x češće)
valproična kiselina	spina bifida (20 x češće), septalni defekt, rascjep nepca, hipospadija, kraniosiostoza, aplazija radijusa i zaostajanje u razvoju
lamotrigin	orofacijalnih rascjepa (10 x češće) izdvojeni rascjep nepca (21 x češće)
topiramat	rascjep usnice
penicilamin	mlohavost kože, hiperrefleksibilnost zglobova, nezacjeljivanje rana i ingvinalna hernija
misoprostol	defekti udova i kranija, Möbiusov sindrom, mikrocefalija, meningomijelocela, skvrčeno stopalo i sindaktilija
dietilstibestriol	adenokarcinom rodnice, nakaznosti maternice kriptorhizam, epididimalne ciste i orhitis
Mikofenolat	mikofenolatna embriopatija: anomalije uha, rascjepi lica i konotrunkalne mane srca
etanol	anomalije lica, mikrocefalija i septalni defekti srca

bubrega i hipoplaziju kalvarije u 2. i 3. tromjesečju, dok je dvojbeno povisuju li tijekom 1. tromjesečja rizik za mane srca i nakaznosti SŽS-a. Isotreonin i oblici vitamina A izazivaju nakaznosti kranija i lica, konotrunkalnog dijela srca, timusa i hidrocefaliju. Kranio-facijalne nakaznosti uključuju male i nisko položene uške, mikrognatiju te mali i uleknuti korijen nosa. Do teratogenog učinka dolazi prije 28. dana trudnoće putem poremećaja stanica živčanog grebena. Aminopterin izaziva nakaznosti SŽS-a: meningoencefalocelu, hidrocefaliju, anencefaliju, agenezu parijetalne kosti te rascjep nepca i anomalije udova. Učinak nastaje između 4. i 12. tjedna trudnoće. Metotreksat je teratogen, ali o tome postoje oskudni podaci. Prema zbirci prikaza slučajeva njegove primjene u trudnoći i usporedbe s učincima aminopetrina našlo se da oba lijeka izazivaju lubanju poput lista djeteline (engl. cloverleaf skull), makrocefaliju, nisko položene uške, izbočene oči te širok korijen nosa. [90] Metotreksat je teratogen od 6. do 8. tjedna nakon začeća djelujući mehanizmom antagonizma folne kiseline. Varfarin uzrokuje embriopatiju određenu konstelacijom hipoplazije nosa, hipoplazije distalnih udova, nakaznostima SŽS-a, oka, donje čeljusti i mokraćnog sustava. Učestalost rađanja bolesne djece u izloženih trudnica iznosi 6,4 %.[91] Teratogenost varfarina najizraženija je od 6. do 9. tjedna trudnoće, a kasnije uzrokuje razaranje živčanog tkiva putem mikrokrvarenja u njega. Fenitoin izaziva fenitoinski sindrom određen ovim poremećajima: kratak nos, uleknut ili širok korijen nosa, epikantus, hipertelorizam, mikrocefalija, nepravilne uške, široka usta, rascjepi usnice, hipoplazija distalnih falangi, palac poput kažiprsta, kratak vrat, poremećeni motorički i mentalni razvoj. U trudnice liječene fenitoinom učestalost rađanja bolesnog djeteta je 10 %.[92] Valproična kiselina povećava rizik za spinu bifidu za 20 puta, a manje za atrijski septalni defekt (ASD), rascjep nepca, hipospadiju, kraniosinostozu, aplaziju radijusa.[93,94] U trudnica liječenih valproičnom kiselinom učestalost rađanja bolesnog djeteta je 6 - 18 %.[30] Karbamazepin, lamotrigin i topiramat nose niži rizik od rađanja bolesne novorođenčadi. Karbamazepin izaziva spinu bifidu u 1 % izloženih trudnoća. Lamotrigin povećava učestalost orofacijalnih rascjepa i izdvojenih rascjepa nepca, 10 i 21 puta. [95] Topiramat izaziva rascjep usnice.[96] Teratogeni učinak antiepileptika ostvaruje se putem antagonizma folne kiseline, a valproična kiselina i fenitoin još i kroz oksidativni stres. Penicilamin izaziva mlohavu kožu, hiperrefleksibilnost zglobova, nezacjeljivanje rana i ingvinalnu herniju. Kod izloženih trudnica učestalost poremećaja u novorođenčadi iznosi 4,36 %. Penicilamin kelacijom cinka i bakra smanjuje njihovu razinu u plodu i time remeti razvoj vezivnog tkiva. Misoprostol oštećuje razvoj embrionalnih krvnih žila i uzrokuje defekte udova i kranija, Möbiusov sindrom, mikrocefaliju, meningomijelocelu, skvrčeno stopalo i

sindaktiliju.[97,98] Učestalost poremećaja novorođenčadi u trudnica izloženih od 5. do 8. tjedna je 4,24 %. Prava pojavnost je veća jer se Möbiusov sindrom izražava kasnije u životu.[99] Dietlistilbestrol (DES) izaziva adenokarcinom rodnice i anomalije maternice u ženskih potomaka, a u muških kriptorhizam, epididimalne ciste i orhitis.[100]

Mikofenolat uzrokuje mikofenolatnu embriopatiju karakteriziranu širokim spektrom nakaznosti, u kojem prevladavaju anomalije uha, rascjepi lica te konotrunkalne srčane nakaznosti.[101] Etanol izaziva fetalni alkoholni sindrom određen konstelacijom anomalija: anomalije lica, mikrocefalija, septalni defekti srca te usporeni rast. Njegova učestalost kreće se u djece alkoholičarki od 4,3 % i 40 %.

Lijekovi ponekad opsežnije oštete plod i uzrokuju spontani pobačaj ili smrt djeteta. S pobačajem su povezani isotreonin, aminopterin, metotreksat, varfarin, misoprostol, etanol, a sa smrću djeteta u maternici inhibitori angiotenzin pretvarajućeg enzima, varfarin te mikofenolat.

1.3.4. **Biološki čimbenici**

Biološki teratogeni posjeduju niz posebnosti. Učinak postižu uglavnom u majčine primoinfekcije, naročito nakon embrionalnog razdoblja. Posteljica im je relativna prepreka određena trajanjem trudnoće. Zajednička im je patogena sklonost prema živčanom i retikuloendotelnom sustavu. Biološki teratogeni dovode do spontanog pobačaja, mrtvorođenja i razvoja nakaznosti. Tablica 3. prikazuje najbitnije biološke teratogene i nakaznosti koje uzrokuju.

Toksoplazmoza izaziva spontani pobačaj, smrt ploda, hidrocefaliju, mikrocefaliju, korioretinitis i hepatosplenomegaliju. Stopa prijenosa kroz posteljicu je 10 % u prvom i 60 % u trećem tromjesečju trudnoće. Infekcija u 1. tromjesečju je najrizičnija za razvoj trajnih posljedica. Citomegalovirus (CMV) izaziva spontani pobačaj, smrt ploda, gluhoću, mikrocefaliju, nakaznosti kore mozga, korioretinitis, hepatosplenomegaliju i duševnu zaostalost. Stopa prijenosa infekcije kroz posteljicu ovisi o obliku infekcije. U primoinfekciji stopa je 40 %, a u povratnoj 1 %. Infekcija CMV-om uzrokuje trajne posljedice u 15 % zaraženih plodova, a rizik je i veći u zaraze u 1. tromjesečju.

Tablica 3. popis bioloških teratogena i nakaznosti koje uzrokuju

UZROČNIK	DOB TRUDNOĆE (tjedni)	TERATOGENI UČINAK
TOXOPLASMA GONDII	8 - 28	mikrocefalija, hidrocefalija korioretinitis, duševna zaostalost i hepatosplenomegalija
RUBELLA	0 - 12 12 - 14	srčane bolesti, mikrocefalija, mikroftalmija, katarakta, gluhoća, zastoj rasta, trombocitopenija, korioretinitis, mentalna retardacija, hepatosplenomegalija smetnje ponašanja, motorna i mentalna retardacija
CITOMEGALOVIRUS	4 - 28	mikrocefalija, korioretinitis, hepatosplenomegalija, gluhoća, mentalna retardacija, intrakranijalne kalcifikacije i nakaznosti moždane kore
VARICELA ZOSTER VIRUS	0 - 20	mikrocefalija, kortikalna atrofija, ventrikulmegalija, porencefaličke ciste, duševna zaostalost i epilepsija, mikroftalmija i korioretinitis, veliki kožni ožiljci udova, hipoplazija udova, atrofija mišića i kontraktura

Mikrocefaliju i nakaznosti moždane kore uzrokuje propadanje živčanih prastanica (**NPC** engl. neural progenitor cells) u subventrikularnom području mozga pa ih premalo polazi prema kori velikog mozga.[102,103,104,105] Vrstu kortikalne nakaznosti određuje starost ploda u trenutku infekcije. U ranoj trudnoći smanjuju se sve vrste stanica i nastaje lizencefalija, a nakon 22. tjedna smanjuje se samo astroglija i nastaje polimikrogirija. U 3. tromjesečju nastaju poremećaji moždane bijele tvari i mijelinizacije. Varičele izazivaju mikrocefaliju, kortikalnu atrofiju, ventrikulomegaliju, porencefaličke ciste, duševnu zaostalost i epilepsiju, mikrooftalmiju i korioretinitis, velike kožne ožiljke udova, hipoplaziju udova, atrofiju mišića te kontrakture. Stopa prijenosa kroz posteljicu iznosi manje od 3 % do 10. tjedna, 14 % između 10. i 20. tjedna trudnoće. Pojavnost zaraženih plodova s trajnim posljedicama iznosi oko 2 %. Rubela izaziva spontani pobačaj i Greggov sindrom određen kataraktom, poremećajem unutarnjeg uha, srčanom greškom (obično perzistirajući duktus arteriosus Botalli), mikrocefaliju uz oligofreniju, hepatosplenomegaliju i trombocitopeniju. Stopa prelaska virusa kroz posteljicu ovisi o dobi trudnoće pri zaražavanju i iznosi oko 85-90 % do 12. tjedna, oko 10 % do 17. tjedna trudnoće, a kasnije oko 4 %. Svi plodovi zaraženi od 3. do 6. tjedna trudnoće ostaju trajno oštećeni.

1.3.5. Bolesti i stanja majke povezane s povišenim teratogenim rizikom

Dugotrajno izlaganje zametka hiperglikemiji dovodi do razvoja nakaznosti pa su ugrožene trudnice sa šećernom bolesti nastalom prije trudnoće.[106] Rizici od razvoja nakaznog djeteta u trudnica s preegzistentnim dijabetesom otkrivenim prije i u trudnoći su slični (6,1 % vs. 4,8 %), kao rizici trudnica s gestacijskim dijabetesom bez preegzistentnog dijabetesa i opće populacije (1,2 % vs. 1,6 %). Reguliranost glikemije utječe na učestalost mana. U slabo reguliranih, s glikoziliranim hemoglobinom ($HbA1_C$) iznad 8,5 mg%, učestalost nakazne djece iznosi 20 %, a u dobro reguliranih s HbA1c ispod 6 mg% je podjednaka onoj u općoj populaciji.[107]

Mane najčešće pogađaju SŽS i kardio-vaskularni, a rjeđe koštani i mokraćni sustav. U razvoju SŽS-a hiperglikemija remeti proces dorzalne i ventralne indukcije te nastaje anencefalija, akranija, spina bifida, arinencefalija, mikrocefalija i holoprozencefalija. Prevladava poremećaj dorzalne indukcije, a u njemu anencefalija prema spini bifidi u omjeru 8 : 1.[108] U kardio-vaskularnom sustavu česti su ventrikularni septalni defekt (VSD), transpozicija krvnih žila, koartkacija aorte, jedan ventrikul, hipoplastični lijevi ventrikul i pulmonalna valvularna atrezija. Među nakaznostima koštanog sustava pretežu hipoplastični udovi i sindrom kaudalne disgeneze koji se javlja 200 do 400 puta češće dijabetičarki tipa I. Ageneza bubrega, multicistični bubreg, dvostruki ureter i hidronefroza su najčešći poremećaji mokraćnog sustava.

Žene oboljele od epilepsije bez terapije i epileptičkog napada tijekom trudnoće nemaju povišen rizik od rođenja nakaznog djeteta.[109] Kako nije dokazan teratogeni učinak epileptičkog napada tijekom prvog tromjesečja, dva puta veći rizik od rađanja nakaznog djeteta u žena oboljelih od epilepsije pripisuje se djelovanju antiepileptika. [110,111,112,113,114]

Teratogeni mehanizam u pretilosti nije do kraja razjašnjen. Važna uloga pridaje se neprepoznatoj šećernoj bolesti i promjenama u metabolizmu folne kiseline. Prekomjerna težina trudnice prije zanošenja povećava rizik od razvoja prirođenih nakaznosti. Učestalost rađanja nakazne djece u trudnica s BMI $\geq$ 30 po registru u Mainzu iznosi 11,1 % .[115] Velike nakaznosti bile su 1,3 puta češće nego u općoj populaciji. Meta-analiza i registar poroda u Mainzu suglasni su oko povećanja rizika za defekte živčane cijevi, mane srca te rascjepa nepca i usnice.[116] Međutim, registar u Mainzu ukazuje i na povećanje rizika za

poremećaje urogenitalnog sustava i Potterov sindrom koji su se pojavili 1,7 puta i 6,3 puta češće nego u općoj populaciji.

1.3.6. Potencijalno teratogeni postupci

U razvijenim zemljama neprekidno raste udio živorođene djece začete postupkom medicinski potpomognute oplodnje (MPO). U SAD-u 2005. godine prelazi 1 %, a 2006. godine u Welsu i Engleskoj 1,7 % živorođene djece začeto je MPO-om. Meta-analiza 46 radova pokazala da je rizik za posjedovanje nakaznosti u te djece povišen za 1,7 puta u usporedbi sa spontano začetom djecom te da povećanje učestalosti zahvaća sve organske sustave, a naročito SŽS.[117] Od pojedinačnih nakaznosti prednjače: VSD i spina bifida.[118,119] Niti jedna metoda liječenja, izuzev ICSI, nema sklonost prema pojedinom sustavu i ravnomjerno su povezane s nastankom kardio-vaskularnih, mišićno-koštanih nakaznosti i defektima živčane cijevi.[120] Iako je nađena podjednako povećana sklonost k razvoju nakaznog djeteta nakon in vitro fertilizacije (IVF) i intracitoplazmatske injekcije sjemene stanice (ICSI), druga meta-analiza pokazuje veću sklonost k manama uro-genitalnog sustava, odnosno hipospadije u djece začete uz ICSI.[120]

Australska studija pronašla je veću učestalost rađanja nakazne djece u žena koje su spontano zanijele nakon razdoblja steriliteta.[121] Time je otvorena rasprava je li do povećanja učestalosti rađanja nakazne djece u tim trudnoćama doveo teratogeni učinak liječenja, tj. MPO ili ono proizlazi iz genske predispozicije substerilnih parova. Zbog toga se liječenje putem MPO-e smatra potencijalno teratogenim postupkom.[119,122,123,124,125, 126,127, 128,129,130] To potkrepljuje spoznaja da teratogeni mehanizam liječenja steriliteta nije u potpunosti razjašnjen. Jedan od poznatih čimbenika je proces razdvajanja jednojajčanih blizanca, ali i ako izuzmemo višeplodovne trudnoće, i dalje postoji povišeni rizik. Drugi čimbenici su okolišni i genetski jer se primjenjuju brojni lijekovi, zigote se izlažu djelovanju medija i izrazito niskim temperaturama. Nasuprot tome, subfertilni parovi nose veću učestalost preinačenih gena.[131]

Drugi oblik mogućeg teratogenog učinka MPO-e je poremećaj genskog upisa (engl. imprinting disorders). [132,133,134] Do toga obično dolazi uslijed manjka genskog materijala nakon odlamanja dijela kromosoma kada se gube geni i nastaje sindrom mikrodelecije kromosoma ili susjednih gena. Na to mjesto upisuje se kopija gena s drugog kromosoma,

pa su pojedini aleli ispunjeni s dvije kopije gena od istog roditelja. Rjeđe dolazi do izražavanja obiju kopija poteklih od istog roditelja bez mikrodelecije.

U djece začete postupkom MPO češća je pojava triju sindroma uzrokovana poremećajem genskog upisa. To su: Beckwith-Wiedermannov, Silver-Russelov te Willi-Praderov, odnosno Angelmanov sindrom. Epidemiološke studije pokazuju da je pojava Beckwith-Wiedermannovog sindroma snažno povezana, a Silver-Russelovog sindroma vjerojatno povezana s korištenjem MPO-a, dok se pojava Willi-Praderovog i Angelmanovog sindroma primarno povezuje s genskom dispozicijom proizašlom iz substeriliteta para. [135]

Beckwith-Wiedermannov sindrom je najčešći poremećaj genskog upisa i zbiva se zbog mikrodelecije kromosoma 11p15. Silver-Russelov sindrom uzrokuju dvije kopije majčinih gena na 7. kromosomu. Willi-Praderov i Angelmanov sindrom proizlaze iz mikrodelecije dugog kraka kromosoma 15 (15q11-15q13). Upisom očeve kopije gena na mikrodeleciju nastaje Angelmanov sindrom, dok upisom majčine genske kopije na mikrodeleciju, nastaje Willi-Praderov sindrom. U djece s Beckwith-Wiedermannovim i Angelamovim sindromom začetih uz MPO utvrđena je veća učestalost epigenetskih preinaka. Unatoč epidemiološkim studijama, ipak nije u potpunosti rasvijetljeno proizlazi povezanost MPO-a s povišenim rizikom za rođenje djeteta s poremećajem genskog upisa iz genske predispozicije substerilnih parova ili/ i teratogenog djelovanja postupka liječenja neplodnosti.

Tablica 4. Najučestalije prirođene nakaznosti u djece začete postupkom MPO-e i višekratnik pojavnosti u usporedbi sa spontano začetom djecom

OBLIK DEFEKTA	Približna vrijednost višekratnika povećane vjerojatnosti od pojave nakaznosti u djeteta začetog MPO vs. spontano	KOMENTAR
Sve nakaznosti	1,7	podjednake stope u ICSI-a i IVF-a *
Kardio-vaskularni sustav	2 - 4	septalni defekti
Defekti živčane cijevi	5	
Rascjepi lica	2	
Uro-genitalni defekti	2 - 5	hipospadija kod ICSI-a*
Poremećaj genskog upisa	3 - 9	Beckwith-Wiedemannov sindrom

* Iako su stope rađanja djece s prirođenim nakaznostima podjednake u novorođenčadi začete IVF-om i ICSI-em, ipak je nađena snažnija povezanosti između pojave hipospadije u djece začete pomoću ICSI-a.

1.4. Dijagnostika prirođenih mana

Za slikovni prikaz građe ploda u maternici koriste se ultrazvučni stroj i stroj za magnetnu rezonanciju. Njihova upotreba standardizirana je u vidu niza pretraga s postupnikom pregleda. Ovakav pristup omogućio je otkrivanje fetusa s poremećenom građom i njezino definiranje prije rođenja.

Ultrazvučni stroj stvara, odašilje, prihvaća i obrađuje zvučne valove frekvencije iznad 20 kHz. Visinu frekvencije uvjetuje veličina čestice u tijelu koju se želi izlučiti jer se zasebna refleksija s dvije susjedne čestice zbiva kada je vrijednost između njihove udaljenosti i valne duljine zvuka jednaka. Brzina širenja zvuka kroz ljudsko tijelo je postojana i iznosi oko 1500 m/s, a željena veličina razlučenih tjelesnih čestica iznosi 2 mm, što uvjetuje frekvenciju zvučnih valova iznad 20 kHz, tzv. ultrazvučne valove.

Crno-bijeli ultrazvuk (CB-UZV) sa sivom skalom slikovno prikazuje tjelesne čestice (reflektore) koristeći svjetlinu odjeka za opis njihovih odlika. Mjesta u tijelu s reflektorom oboje se nijansom sive boje razmjerno jačini njihovih odjeka, a mjesta bez reflektora crnom bojom. Svaka točka ultrazvučnog polja stvorenog u ljudskom tijelu predstavljena je mjestom na zaslonu, po načelu da se rubovi i središte polja prikazuju na

rubnom ili središnjem dijelu zaslona. Organiziranim prikazom reflektora po snazi i mjestu odjeka u ultrazvučnom polju na zaslonu nastaje slikovni prikaz unutrašnjosti ljudskog tijela.

Primjena CB-UZV-a za oslikavanje ploda u maternici nakon 10. tjedna trudnoće naziva se fetalni ultrazvuk, a pretraga ultrazvučni pregled fetusa (UPF). Pretraga UPF je standardizirana postupnikom koji propisuje organe i referentne presjeke koje treba prikazati tijekom pretrage. Za svaki referentan presjek opisani su normalni i patološki ultrazvučni nalazi, a potonji su dalje razrađeni i razvrstani prema nakaznosti koju predstavljaju.

1.4.1. Uspješnost ultrazvučne dijagnostike

Ultrazvučni pregled fetusa je temeljna pretraga za otkrivanje nakaznih fetusa i određivanje vrste nakaznosti po 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) prije rođenja. Tom pretragom trudnice se pregledavaju s globalnim ili ciljanim pristupom. Prvi uvjetuje traženje nakaznog fetusa u svake trudnice, dok se potonji ograničava na rizične trudnice. U zemljama zapadne Europe preteže globalni pristup jer se nakaznosti javljaju većinom u nerizičnih trudnica.[136,137] U rizičnih trudnica učestalost nakaznog ploda iznosi od 3 do 5 %.[26,138] U tu skupinu spadaju trudnice izložene teratogenu ili s nakaznim plodom u prethodnoj trudnoći. U potonjih rizik od ponavljanja u narednoj trudnoći je 7,6 puta veći za istu, a 1,6 puta veći za drugu nakaznost. [139] Globalni pristup proširuje skupinu rizičnih trudnica na one čiji plodovi nose, povećani nuhalni nabor, otklon u količini plodove vode, zastoj u rastu i disritmiju srca. U takvih trudnoća UPF-om otkriva se nakaznost u 55-60 % plodova, a među njima je značajan udio fetusa sa višestrukim nakaznostima i do 20 %.

Uspješnost UPF-a u otkrivanju nakaznih fetusa prije 24. tjedna trudnoće izražava osjetljivost i specifičnost pretrage. U objavljenim studijama nalazi se značajna varijacija u osjetljivosti i suglasje oko specifičnosti pretrage. Varijacija u osjetljivosti ima veliki raspon od 16,6 % do 84,3 %. Ona je prouzročena neujednačenom vještinom i iskustvom pretraživača jer su studije izvođene u lokalnim bolnicama i TUC-ima od časa utemeljenja do etabliranja. Stopa otkrivanja nakaznih fetusa u lokalnoj bolnici i TUC-u, iznosi 13 - 36 %, odnosno od 35 - 77 %. Poboljšanje vještine i iskustva uključenog osoblja stečeno od utemeljenja do etabliranja ustanove povećava osjetljivost s 21 % (1984.-1989.)

na 41% (1990.-1992.) u lokalnoj bolnici, odnosno 8,8 % (1970.-1974.) na 84 % (1990.-1999.) u TUC-u.[140,141]

Meta-analiza, na temelju 658 246 fetusa pregledanih globalnim pristupom, nalazi osjetljivost otkrivanja nakaznih plodova prije rođenja u iznosu od 51,4 %.[142] Osjetljivost pretrage u studijama provedenim u 1990-ima je znatno veća i iznosi 74 %. Visoka specifičnost UPF-a i to iznad 99 % nalazi se za svako razdoblje provođenja istraživanja. Analiza lažno negativnih nakaznih plodova našla je da većina njih nosi jednu jednostavnu malu nakaznost, što dokazuje da nakupljanje nakaznosti u plodu olakšava njegovo otkrivanje, ali i otežava njegovo cjelovito sagledavanje, tj. otkrivanje i definiranje svih postojećih poremećaja.[143,144] Cjelovitost sagledavanja UPF-a u TUC-u u živorođenčadi iznosi 93,6 %.[145] Međutim, u obducirane djece cjelovitost UPF-a je znatno niža i kreće se od 24 % do 78 %.[146] Utvrdilo se da varijacija ovisi o načinu smrti djeteta. U mrtvorođenih ona se kreće od 25 % do 72 %, u neonatalno umrlih od 19 % do 88 %, a u pobačenih iz terapijskih razloga od 51 % do 88 %. U potonjih, stopa cjelovitog sagledavanja u euploidne djece je od 77 % do 88 %, a uključivanjem aneuploidne opada i do 49 %. [147,148] To se objašnjava promicanjem srčanih mana koje pogađaju čak 38,1 % djece s DS.[149] Pribrajanjem perinatalno umrle djece stopa cjelovitog sagledavanja iznosi oko 48 %.[150,151] Kako se ultrazvučno-patoanatomska korelacija za dijagnosticirane nakaznosti kreće u rasponu od 87 % do 100 %, proizlazi da je necjelovitost sagledavanja posljedica neuočavanja mana jer se skoro sve uočene mane točno definiraju po MKB-10. Drugi autori nalaze da je previd male nakaznosti prepoznatljive sa CB-UZV-om uzrok skoro trećine necjelovito sagledanih fetusa, no većinu neuspjeha u sveobuhvatnom sagledavanju uzrokuje previd nakaznosti s niskim osjetljivosti otkrivanja i nevidljivih sa CB-UZV-om, dok je preinaka definicije nakaznosti prema MKB-10 nakon rođenja izuzetno rijetka.[152]

Uz razinu opremljenosti suvremenim strojevima, iskustvu i vještini pretraživača te dijagnostičku razinu pregleda, uspješnost cjelovitog sagledavanja uvjetovana je i drugim čimbenicima.

1.4.2. Poteškoće ultrazvučne dijagnostike

Crno bijeli ultrazvuk pojednostavljeno prikazuje građu fetalnog tijela tako da solidna tkiva oslikava kao kompaktne mase u tonu sive boje prema fizikalnim svojstvima tkiva. Ton sive boje odražava raspored, gustoću i veličinu ultrazvučnih reflektora u tkivu. Slična fizikalna svojstva raznih tkiva u istom i susjednom organu dovode do njihovog jednolikog prikaza i gubitka anatomskih detalja. Zbog toga se podjednako slikovno prikazuju raznovrsne nakaznosti što otežava njihovu dijagnozu ili klasifikaciju. To su nakaznosti s tzv. zajedničkim ultrazvučnim nalazom (ZUN), kod kojih se UPF-om samo prepoznaje poremećeni organ, dok je za definiranje nakaznosti potrebna diferentnija pretraga ili dodatno tehničko sredstvo: obojeni dopler (OD), trodimenzionalni ultrazvuk (3D UZV) ili magnetna rezonancija (MR).

ZUN-ovi i nakaznosti koje se tako izražavaju prikazani su u tablici 4. Intrakranijalne cistične tvorbe javljaju se u prednjoj i stražnjoj lubanjskoj jami. Prednjolubanjske cistične tvorbe mogu biti smještene u središnjoj liniji i u postraničnim polutkama velikog mozga. Cista u središnjoj moždanoj liniji je ZUN za prošireni cavum vergae, cavum veli interpositi te aneurizmu Galenove vene.[153] Postranična cistična lezija velikog mozga je ZUN za arahnoidalne, glioependimalne i porencefaličke ciste te tumore.[154] Spektar nalaza u moždanih tumora kreće od potpuno cističnih do solidnih tvorbi. Prekomjerno nakupljanje likvora u stražnjoj lubanjskoj jami je ZUN za cistu Blakeove vrećice, megacisternu magnu, Dandy Walkerovu nakaznost te hipoplaziju donjeg dijela vermisa.[155,156] Referentan presjek za dijagnozu nakaznosti središnje linije obje lubanjske jame je mediosagitalan presjek. On ne ulazi u UPF-a, već u diferentnu pretragu tzv. neurosonografiju čija je uspješnost u razlučivanju četiri nakaznosti stražnje lubanjske jame 90%.[156] Sa ZUN-om četiri krvne žile na presjeku triju žila prikazuju se perzistirajuća gornja šuplja vena i suprakardijalni oblik potpune anomalije utoka plućnih vena u srce. Njihovo razlučivanje zahtijeva diferentniju pretragu tzv. fetalnu ehokardiografiju (FE). ZUN pomaka srčane osi javlja se u sklopu nakaznosti srca, ošita i bronhopulmonalnog stabla. Pravilan razmještaj i građa okolnih solidnih organa usmjerava dijagnostiku na srčane mane. Srčanu os, prema lijevo pomiču Fallotova tetralogija, koarktacija aorte, Ebsteinova anomalija, a prema desno dvostruki desni izlaz iz desnog ventrikula, atrio-

ventrikularni septalni defekt i zajednički atrij. Klasifikaciju tih nakaznosti omogućava FE. Nepravilna građa plućnog tkiva, kod ZUN-a pomaka srčane osi, upućuje na nakaznost bronhopulmonalnog trakta. Hiperehogena solidna tvorba u plućnom tkivu je ZUN za sekvestraciju pluća i mikrocistični oblik prirođene adenomatoidne nakaznosti pluća i njihovih hibrida, opstruktivne lezije dišnih puteva te prirođeni emfizem.[157,158,159] Poremećaj u rasporedu okolnih organa udružen sa ZUN-om pomaka srčane osi upućuje na dijafragmalnu herniju. Istovjetan slikovni prikaz jetrenog i plućnog parenhima sprječava njihovo razlikovanje sve do trećeg tromjesečja kada plućni parenhim postaje znatno ehogeniji. Dotada se za dijagnozu hernijacije jetre u prsište koriste druge tehnike poput OD-a ili MR-a.[160]

ZUN cistične lezije u maloj zdjelici javlja se u anomalije kloake, duplikacije crijeva, ciste jajnika te prednje sakralne meningocele.[161] Crijevna cista i anomalija kloake izlučuju se sa CB-UZV-om. Crijevna cista kreće u fetalnom trbuhu zajedno s peristaltikom, dok se u anomalije kloake mijenja oblik cistične tvorbe prilikom pražnjenja mokraće. Na cistu jajnika kod ženskog fetusa iz ZUN-a upućuje njezina glatka stjenka.[162,163] Sa CB-UZV-om moguće je tek posumnjati na nju, a za dijagnozu je potreban OD ili MR. Prednja sakralna meningokela je hernijacija meningealne vrećice u presakralni retroperitonealni prostor kroz defekt prednje stijenke sakruma. Ona se razlučuje od anorektalne nakaznosti i nakaznosti urorektalne pregrade pregledom perianalnog mišićnog kompleksa. [164,165,166,167] Nakon isključenja opisanih nakaznosti, CB-UZV-om se postavlja sumnja na prednju sakralnu meningokelu, a konačna dijagnoza MR-om.

1.4.3. Dijagnostičke dvojbe proistekle iz nepovoljnih čimbenika za provođenje ultrazvučnog pregleda

Na uspješnost UPF-a utječu čimbenici povezani sa osobitostima trudnice, nakaznosti i trudnoće. Oni mogu dovesti do nemogućnosti prikazivanja referentnog presjeka ili iščitavanja očekivanih bitnih podataka iz referentnog presjeka.

a) Otežano dobivanje referentnog presjeka

Nemogućnost prikazivanja referentnog presjeka proizlazi iz ograničenih mogućnosti postavljanja trbušne sonde. Taj problem dolazi do izražaja kod pregleda vanjske anatomije

fetusa okrenute ka kralješnici majke pri čemu se vanjske mane veoma teško dijagnosticiraju i klasificiraju poput spine bifide u dorzposteriornom namještaju i nakaznosti prednje trbušne stjenke u dorzoanteriornom namještaju ploda.[168,169] Nedohvatljivost mediosagitalnog presjeka kroz lubanjske jame kod uzdužnog položaja ploda postavljenog na glavicu je značajno ograničenje trbušnog pristupa, koje otežava klasifikaciju intrakranijalnih poremećaja. Vaginalni pristup, 3D UZV ili MR osigurava njihovu klasifikaciju za razliku od površinskih nakaznosti gdje je odnos površinske strukture ploda prema prednjoj trbušnoj stijenci majke nepredvidiva okolnost pa otkriće i klasifikacija površinskih nakaznosti može promaknuti unatoč upotrebi više dijagnostičkih sredstava.

b) Smanjenje kakvoće slikovnog prikaza

Suboptimalni slikovni prikaz je naziv za smanjenu kakvoću slikovnog prikaza koju odlikuje stapanje anatomskih struktura u jedinstvenu masu uz gubitak detalja te pad preciznosti i informativnosti prikaza. Pogoršanje se kreće od težeg iščitavanja do nerazaznavanja lako raspoznatljivih anatomskih struktura. Nepovoljni čimbenici s ovim učinkom su pretilost trudnice, otkloni u količini plodove vode i osobitosti trudnoće. Pretilost trudnice je nepredvidiva osobina koja otežava otkrivanje i klasificiranje lako prepoznatljivih poremećaja.

1.4.3.1. Pretilost

Kakvoća slikovnog prikaza fetalnih organa obrnuto je razmjerna debljini masnog sloja trudnice.[170,171] Masni sloj kvari kakvoću slikovnog prikaza jer produljuje put do fetalnog tijela i oslabljuje ultrazvučni snop apsorpcijom energije. Oba učinka zbivaju se dva puta, pri ulasku i izlasku snopa iz tijela, što prigušuje razliku u jačini odjeka između reflektora i smanjuje ili poništava kontrast. Optimizacija slike donekle ublažava taj učinak fokusiranjem i svekolikim pojačavanjem kontrasta (engl. gain). No, time se pojačava svjetlina prikaza svakog reflektora, ali ne i kontrast među njima.

Nepovoljan utjecaj pretilosti trudnice na kakvoću slikovnog prikaza fetusa predočava odnos između težinskog razreda i iscrpnosti prikaza građe fetalnog srca i kraniospinalnih struktura.[172,173] Trudnice su razvrstane u IV težinska razreda. Prvi razred činile su normalno teške BMI < 30 kg/m^2, dok su preostala tri razreda činile pretile trudnice:

Tablica 5. Popis ultrazvučnih nalaza s nakaznostima

Zajednički ultrazvučni nalaz	Nakaznosti prezentirane nalazom
Cistična lezija u velikom mozgu **Intrakranijalne ciste**	arteriovenske fistule (Galenova aneurizma) arahnoidalna/glioependimalna cista porencefalička cista moždani tumori
Prekomjerno nakupljanje tekućine u stražnjoj lubanjskoj jami	cista Blakeove vrećice megacisterna magna Dandy Walkerova nakaznost hipoplazija donjeg dijela vermisa
Solidnocistična lezija plućnog parenhima	sekvestracija pluća prirođena adenomatoidna nakaznost pluća opstruktivne lezije dišnih puteva sindrom turske sablje prednja meningocela
Pomak srčane osi	srčane nakaznosti
Pomak srca	solidnocistične lezije pluća hipoplazija pluća sindrom turske sablje desnostrana dijafragmalna hernija
Prekobrojna krvna žila na prikazu 3 žile	perzistentna gornja šuplja vena vertikalna vena i potpuna anomalija utoka plućnih vena
Cistična lezija trbuha	crijevna cista cista bubrega cista slezene
Cistična lezija male zdjelice	cista crijeva cista jajnika cista mezenterija ili omentuma prednja sakralna meningocela anorektalne nakaznosti nakazosti urorektalne pregrade

umjereno pretile BMI ≥ 30 kg/m^2 do < 35 kg/m^2, pretile BMI ≥ 35 i 40 kg/m^2 te izrazito pretile BMI ≥ 40 kg/m^2. Optimalan slikovni prikaz podrazumijevao je iščitavanje svih pojedinosti koje treba pružiti referentan presjek. U protivnom, prikaz je bio suboptimalan.

S povećanjem težinskog razreda rasla je i stopa suboptimalnog prikazivanja građe fetalnog srca i kraniospinalnih struktura.[174] Te strukture prikazane su suboptimalno u 18,7 %, odnosno 29,5 % trudnica s BMI < 30 kg/m^2, te u 49,3 %, odnosno 53,4 % trudnica s BMI ≥ 40 kg/m^2. Razina pretilosti utječe i na dinamiku opadanja stope suboptimalnog prikaza struktura s napredovanjem trudnoće. U trudnica s BMI do < 35 kg/m^2 opadanje se zbiva do 24. tjedna trudnoće, a u preostalih taj proces prestaje nakon 18. tjedna trudnoće. Odnos težinskog razreda i kakvoće slikovnog prikaza 10 organa zajedno i svakog pojedinačno, u skladu je s gornjim rezultatima. U referentnim presjecima pregledani su: atriji moždanih ventrikula, stražnja lubanjska jama, mediosagitalni prikaz lica, prikaz četiri komore srca, kralješnica, prednja trbušna stijenka, žile pupkovine, želudac, bubrezi i mokraćni mjehur. Optimalni prikaz bio je jednako definiran kao i u prethodnoj studiji. Porastom BMI razreda trudnice, stopa optimalnog slikovnog prikaza svih 10 organa opadala je sa 72 % preko 68 %, 57 %, 41 % na 30 %.[175] Organi s najčešćim suboptimalnim prikazom u pretilih trudnica su srce, kralješnica, mediosagitalni presjek kroz lice i prednja trbušna stijenka. Pretilost smanjuje osjetljivost otkrivanja nakaznosti. U pretilih se otkriva 30 %, a u normalno teških u 73 % nakaznosti.[176,177]

1.4.3.2. Količina plodove vode

Količina plodove vode utječe na uspješnost UPF-a. Oligohidramnij (OH) smanjuje prostor između fetusa i stijenke maternice. Plodova voda u prostoru između fetalnog tijela i stijenke maternice olakšava prikaz izbočenih struktura fetusa pa se sa njezinim gubitkom taj prostor smanjuje ili nestaje te se koža fetusa izravno prisloni na stijenku maternice. To otežava dijagnostiku protrudirajućih nakaznosti. Oligohidramnij, također, kvari kakvoću slikovnog prikaza unutarnjih organa kroz pad rezolucije i meko-tkivnog kontrasta.[178,179] Od 16 fetusa u OH-u, bubrezi i mokraćni mjehur optimalno su prikazani u njih 9 (56,6 %). Utjecaj oligohidramnija na kakvoću prikaza drugih organa pokazuje učinak amnioinfuzije nakon koje se poboljšala stopa optimalno prikazanih organa s 50,98 % na 76,79 % i otkrivanja udruženih nakaznosti s 11,8 % na 31,3 %.[180] Nasuprot tome, Levine i suradnici

osporavaju utjecaj OH-a na uspješnost dijagnosticiranja fetalnih nakaznosti.[181] Trudnice su podijelili u dvije skupine: u skupinu s normalnom količinom plodove vode i u skupinu s OH-em prouzročenu prijevremenim prsnućem plodovih ovoja. U obje skupine našli su podjednaku stopu dijagnosticiranja nakaznosti 77,3 % vs. 68 %. Zbog obuhvata širokog spektra nakaznosti, a ne isključivo bubrežnih nakaznosti, autori zaključuju da je učinak oligohidramnija bitan samo za dijagnostiku bubrežnih nakaznosti, što posredno potvrđuje amnioinfuzija koja je razjasnila bubrežno podrijetlo OH-a u 13 % slučajeva.[182]

Polihidramnij remeti slikovni prikaz jer udaljuje fetus od sonde na trbuhu majke. Udaljavanjem organa od sonde opada oštrina prikaza i gube se detalji. To je posljedica povećavanja ogiba ultrazvučnog snopa. Međutim, polihidramnij i zbog ograničene dubine prodora ultrazvučnog snopa može učiniti dijelove tijela fetusa nedostupnim prikazivanju, naročito one smještene bliže kralješnici majke.

1.4.3.3. Čimbenici trudnoće

Razvoj trudnoće utječe na uspješnost UPF. Rast fetusa utječe povoljno jer anatomske strukture postaju jasno vidljive golim okom na zaslonu. Međutim, rastu i razvijaju se organi poput posteljice i kalote lubanje koji remete kakvoću slikovnog prikaza kada se nađu na putu ultrazvučnog snopa ispred fetalnih organa koje se želi prikazati.

Prolaskom ultrazvučnog snopa kroz posteljicu slabi kakvoća slikovnog prikaza. Učinak se povećava usporedno s rastom i kalcifikacijom posteljice. Mineralizacija kalote također smanjuje kakvoću slikovnog prikaza intrakranijalnih struktura. Zaobilazak mineraliziranog koštanog tkiva kroz fontanele i strelasti šav pruža optimalan slikovni prikaz u mediosagitalnom presjeku. Taj presjek je referentan za određivanje stupnja poremećaja žuljevitog tijela i klasifikaciju poremećaja stražnje lubanjske jame.

1.4.4. Metode nadvladavanja ograničenja crno-bijelog ultrazvuka

Tehnička sredstva za rješavanje dvojbi proisteklih iz ultrazvučnog pregleda fetusa (UPF) su: magnetna rezonancija (MR) i ultrazvučna sredstva poput trodimenzionalnog ultrazvuka (3D UZV) i doplerskih metoda: obojeni dopler (OD), energijski dopler i spektralna analiza.

1.4.4.1. Magnetna rezonancija

MR pomoću radiovalova nastalih djelovanjem magnetskog polja stvara detaljni slikovni prikaz fetalnih anatomskih struktura, na kojem se lako razlučuju svi organi osobito pluća, jetra, bubrezi, crijeva, te siva i bijela tvar mozga. Razlozi koji ograničavaju slikovni prikaz fetusa sa CB-UZV-om ne utječu na kakvoću pregleda fetusa MR-om, pa on služi za razrješavanje problema vezanih za pojednostavljenje građe, suboptimalni slikovni prikaz i nedohvatljivost presjeka. Zbog toga je MR povećala uspješnost u definiranju nakaznosti prije rođenja i naročito SŽS-a, vrata, prsišta i genito-urinarnog sustava. Također je proširila spektar nakaznosti koje se dijagnosticiraju prije rođenja i unaprijedila otkrivanje udruženih nakaznosti nevidljivih sa CB-UZV-om, naročito SŽS-a.

1.4.4.2. Nadvladavanje pojednostavljivanja građe sa CB-UZV-om

Podrobniji uvid u građu solidnih struktura omogućava razrješenje ZUN-ova i dijagnozu udruženih nakaznosti neprepoznatljivih sa CB-UZV-om. Intrakranijalne cistične lezije i prekomjerno nakupljanje tekućine u stražnjoj lubanjskoj jami su ZUN-ovi kojima optimalan i iscrpniji prikaz svih dijelova mozga u željenim presjecima MR-om pruža pouzdanu dijagnozu.

S MR-om razlučuje se ZUN postranične intrakranijalne ciste po odlikama stijenke na porencefaličku, shizencefaličku te arahnoidalnu/glioependimalnu cistu. Stijenka porencefaličke ciste okružena je bijelom, a shizencefaličke ciste sa sivom moždanom tvari s polimikrogiričnom i displastičnom naravi. Stijenka arahnoidalne i glioependimalne ciste naslanja se na pravilno oblikovanu sivu moždanu tvar. U tumorima fetalnog mozga MR izlučuje stanične elemente presudne za dijagnozu, a ZUN središnje intrakranijalne ciste razlučuje se na cistu cavuma vergae, cavum velum interpositum te aneurizmu Galenove vene. Na mediosagitalnom presjeku kroz veliki mozak prikazuje se anatomska granica između cavum vergae i cavum velum interpositum. Prva je smještena ispod tijela i splenija žuljevitog tijela i iznad forniksa, a druga ispod forniksa i iznad tela choroidea III ventrikula. Prema konveksnim rubovima i promjeru cavum vergae iznad 1 cm razlikuje se cista od proširenja cavuma vergae. Isključenjem nabrojanih entiteta postavlja se sumnja na aneurizmu Galenove vene. ZUN nakupljanja tekućine u stražnjoj lubanjskoj jami, prema prostornom odnosu torculuma Herophilli (confluens sinuum) i hvatišta mišića šije, razlučuje se na cistu Blakeove vrećice i megacisternu magnu s jedne te Dandy Walkerove

nakaznosti i hipoplazije donjeg dijela vermisa s druge strane. U prvih je torculum u razini hvatišta, a u drugih je pomaknut prema kranijalno.[155]

Mase nejasnog podrijetla u prsištu u sklopu ZUN-a pomaka srčane osi zdravog srca moguće je po odlikama prsnih i trbušnih solidnih organa na MR-u diferencirati na plućne nakaznosti i dijafragmalnu herniju. Plućne nakaznosti izražene kao tkivne mase u prsištu su cistična adenomatoidna nakaznost pluća, bronhopulmonalna sekvestracija te atrezija bronha. One sadrže poremećaj u građi plućnog parenhima, bronha, arterijske i venske žilne mreže. Javljaju se u čistim i hibridnim oblicima. Prirođenu nakaznost pluća odlikuje poremećaj u grananju nezrelih bronhiola i izostanak razvoja alveola s nastankom solidno-cistične tkivne mase. Na MR-u, prirođena nakaznost pluća prikazuje se kao homogena ili heterogena masa s žilnom opskrbom iz plućne arterije. Postoji više klasifikacija prema patološkim odlikama.[183,184] Bronhopulmonalnu sekvestraciju odlikuje plućno tkivo nepovezano s traheobronhalnih stablom sa zasebnom žilnom opskrbom iz sustavnog krvnog optoka. Zbog istovjetnog slikovnog prikaza s mikrocističnim oblikom prirođene nakaznosti na CB-UZV-u one se njime ne razlučuju. Ključ za dijagnozu sekvestracije pluća je prikaz krvne opskrbe iz sustavnog optoka krvi. Bronhalna atrezija je naziv za atreziju ili stenozu veće grane bronha sa slijepim završetkom proksimalnog bronha koji dovodi do proširenja dišnog puta zbog nakupljanja sluzi, tj. mukokele.[185] Prije rođenja, plućni parenhim distalno od mukokele, puni se tekućinom koja se ne drenira zbog opstrukcije. Ta tekućina daje T-2 hiperintenzan signal u plućnom parenhimu presudan za dijagnozu poremećaja.[186] Na dijafragmalnu herniju, kod ZUN-a pomaka srčane osi, ukazuje poremećaj u rasporedu unutarnjih organa. Ipak, zajednička hernijacija kolabirane vijuge crijeva i režnja jetre istovjetno se prikazuju na CB-UZV-u kao i mikrocistični oblik prirođene nakaznosti pluća.[187] Ti poremećaji razlučuju se s MR-om prema kakvoći signala. Hiperintenzan T-2 signal prouzročen znatnijom količinom tekućine odlikuje mikrocistični oblik prirođene nakaznosti pluća, dok je T-2 signal jetrenog parenhima hipointenzan. Znatne razlike u intenzitetu T-2 signala između plućnog i jetrenog parenhima omogućava njihovo razlučivanje, odnosno dijagnozu desnostrane dijafragmalne hernije. Iz ZUN-a cistične strukture u trbuhu prednja sakralna meningokela izlučuje se jedino s MR-om jer uspijeva prikazati kanal koji povezuje cistu sa spinalnim kanalom kroz otvor na sakrumu.

1.4.4.3. Nadvladavanje suboptimalnog slikovnog prikaza

MR zadržava kakvoću slikovnog prikaza građe fetalnog tijela sa snažnim mekotkvinim kontrastom neovisno o debljini sloja masnog tkiva trudnice, količini plodove vode, stupnju kalcifikacije fetalne kosti i smještaju fetalne strukture pa je koristan kod suboptimalnog slikovnog prikaza. Njegova dodatna prednost je neupitna dostupnost svakog postojećeg referentnog presjeka.

MR nadvladava ograničenja CB-UZV-a vezana za središnji živčani sustav. To su suboptimalni prikaz dijela velikog mozga smještenog bliže abdominalnoj sondi i stražnje lubanjske jame. Prvo ograničenje proizlazi iz reveberacije, a drugo iz apsorpcije ultrazvučnog snopa u mineraliziranim tkivima.

Fetalne vratne strukture su prije kraja drugog tromjesečja veoma sitne zbog čega se njihova građa otežano pregledava sa CB-UZV-om. Flektirani ili izrazito ispružen položaj glavice dodatno remeti prikaz cjevastih organa. Kada vratne strukture narastu, tada pregled vratne regije otežava kalcifikacija okolnih kosti koje ga akustički zasjenjuju. Ulazak glavice u zdjelicu dodatno usložava pregled. Zbog toga je građa vratne regije često nedovoljno rasvijetljena prije rođenja. Naknadni pregled vratne regije MR-om dopunio je informacijom o njezinoj građi u 6 od 8, tj. u 75 % fetusa.[188] Veća osjetljivost u pregledu građe vratne regije proizlazi iz sposobnosti podrobnijeg prikazivanja građe mekih tkiva nazo, -oro, -hipofarniksa, dušnika, jednjaka i kože vrata koju ne ometa stupanj mineralizacije okolnih kosti.

Nakaznosti urotrakta često rezultiraju s oligohidramnijem koji smanjuje kakvoću slikovnog prikaza fetalnih bubrega i daje istovjetan prikaz zdravih i displastičnih bubrega.[189] Potonje izlučuje tek razlika u intenzitetu signala na MR-u.[160] Pregled drenažnog dijela mokraćnog sustava i određivanje stupnja opstrukcije moguć je tek iznimno sa CB-UZV-om.[179,190] Zbog toga se opstruktivni i neopstruktivni uzroci povećanog mokraćnog mjehura lako razlučuju sa CB-UZV-om, za razliku od određivanja mjesta i stupnja opstrukcije. Potonje je veoma važno jer do opstrukcije donjeg dijela mokraćnog sustava može dovesti više uzroka: sindrom stražnjeg zaliska, atrezija uretre, anomalije kloake i sindrom mikrokolona s velikim mokraćnim mjehurom, od kojih su prva dva najčešća.[191] Izložena ograničenja potkrepljuje dopunski pregled fetusa s nalazom anomalije urotrakta koji je pokazao da se poremećaj u potpunosti sagledava sa

CB-UZV-om u 58 %, a MR-om u 96 % fetusa.[192] Najviše dopunskih informacija odnosilo se na određivanje mjesta i stupnja suženja uretera, uretre i postojanje stražnjeg zaliska uretre.

1.4.4.4. Dijagnoza nakaznosti nevidljivih sa CB-UZV-om

Neupitna dostupnost optimalnog slikovnog prikaza u referentnom presjeku i o najsuptilnijim anatomskim strukturma omogućava podrobnije sagledavanje poremećaja. Iščitavaju se dodatni podaci o nakaznostima najčešće SŽS-a pa se otkrivaju udružene nakaznosti u središnjoj moždanoj liniji, periventrikularnom području, moždanom parenhimu, moždanoj kori, pericerebralnom prostoru, moždanim komorama te stražnjoj lubanjskoj jami. Brojne udružene nakaznosti su neprepoznatljive sa CB-UZV-om. To je bitno za nakaznosti koje su obično dio složene nakaznosti poput ageneze žuljevitog tijela, ventrikulomegalije i nakaznosti stražnje lubanjske jame. Učestalost nalaza udruženih nakaznosti mozga iznosio je, 93 % za agenezu žuljevitog tijela, 50 % za ventrikulo-megaliju i 57 % za anomalije stražnje lubanjske jame. [193,194,195]

Fetusima sa sumnjom ili dijagnozom poremećaja žuljevitog tijela potrebno je izravno i cjelovito optimalno prikazati područje središnje moždane linije i ostalih dijelova velikog mozga. To se postiže s MR-om. Tako se povećava uspješnost dijagnosticiranja anomalija žuljevitog tijela uz mogućnost nijansiranja i otkrivanja pridruženih nakaznosti velikog mozga nevidljivih sa CB-UZV-om. Nijansiranje razlikuje djelomičnu agenezu, hipoplaziju, hipogenezu te disgenezu žuljevitog tijela. Ventrikulomegalija povezana je povišenim rizikom za postojanje ovih pridruženih nakaznosti: ageneze žuljevitog tijela, hipoplazije malog mozga, meningocele, nakaznosti moždane kore, destruktivnih lezija mozga. Potonje uzrokuju hidrocefalije zbog prekida protoka likvora. Većina tih popratnih poremećaja otkriva se tek s MR-om.

Podroban slikovni prikaz MR-om proširuje uvid u građu ovih dijelova fetalnog mozga: hijazmu vidnog živca, olfaktorni bulbus, hipofizu, stijenku postranične komore, moždani parenhim, moždanu površinu i stražnju lubanjsku jamu. Ti dijelovi mozga su uredno građeni u izdvojene nakaznosti.

Subependimalna heterotopija je nakupina neorganiziranih neurona i stanica glije u blizini stijenke postraničnih moždanih ventrikula.[196] To je suptilna anomalija na koju se može posumnjati sa CB-UZV-om, no za razlučivanje od tuberozne skleroze i

subependimalnog krvarenja potrebna je MR.[197] Izointenzan signal između moždane kore i čvorića koji protudiraju duž stijenke postraničnih moždanih ventrikula izlučuje heterotopiju. Ona se često javlja kao dio složene nakaznosti mozga. Najčešće udružene nakaznosti su: ageneza žuljevitog tijela, Chiarijeva nakaznost, megacisterna magna, polimikrogirija, bazilarna encefalocela.[198,199]

Prepoznavanje krvarenja u germinativni matriks otežavaju žilne strukture u matriksu jer daju hipointenzan signal. No odlike, asimetrija i veličina hipointenznog signala te širenje iz matriksa prema postraničnoj komori i parenhimu izlučuju krvarenje. Iscrpan prikaz čitavog moždanog parenhima omogućava otkrivanje niza ultrazvučno nevidljivih promjena poput ishemijskih promjena, laminarne nekroze, glioze i edema bijele tvari. Odlike leukomalacije ovise o obliku gubitka bijele moždane tvari. Kod difuznog oblika je otkrivanje gubitka bijele tvari izuzetno teško, a nalaz potvrđuje napredujuće proširenje postraničnih moždanih komora. Kod žarišnog oblika razvijaju se ciste uzduž zidova postraničnih moždanih komora, a ispod njihove gornje granice. Razlučivanje od žarišnih cista u germinativnom matriksu uzrokovanih krvarenjem, intrauterinom infekcijom i metaboličkim sindromom vrši se po smještaju i odlikama rubova. U leukomalacije ciste su smještene superolateralno u odnosu na postranične moždane komore.[200] U germinolitičke i subependimalne ciste su glatkih rubova i smještene uzduž zida postranične moždane komore.[201]

Redoslijed pojavljivanja moždanih sulkusa (primarnih, sekundarnih, tercijarnih) može se pratiti s MR-om i za svaki girus i sulkus poznata je dob trudnoće kada se prikazuje.[202] Opisane su ove nakaznosti moždane kore: lizencefalija, polimikrogirija i shizencefalija. Moždana kora u liznecefalije sastoji se iz četiri sloja, a njezino nabiranje u giruse je poremećeno je u rasponu od agirije do pahigirije. Agirija je potpuni izostanak stvaranja girusa i sulkusa u potpune lizencefalije. Djelomična liznecefalija udružena je s pahigirijom i za nju je svojstven: predebeli sloj moždane kore i mali broj plitkih sulkusa. Nalaz na CB-UZV-u preduboke Silvijeve fisure ukazuje na lizencefaliju, no za njezino definiranje nužna je MR.[203] Polimikrogiriju karakterizira prekomjerno nabiranje kore. Zbog slabog razgraničavanja između odjeka kalote i površine mozga na CB-UZV ne prikazuje se taj međuprostor pa se na anomaliju posumnja po ventrikulomegaliji. S MR-om jasno se prikazuje međuprostor s korom velikog mozga i postavlja se dijagnoza. Na osjetljivost MR-a utječe dob trudnoće tijekom pregleda i stupanj težine poremećaja.

1.4.4.5. Dijagnostička točnost

Dijagnostičku točnost nalaza CB-UZV-a i MR-a za nakaznosti SŽS-a obrađuje 9 prospektivnih i 6 retrospektivnih studija. Studije se mahom usredotočuju na nepodudarne dijagnoze i nalaze, a njihova učestalost ovisi o vrsti obrađivane nakaznosti i izvođenju ultrazvučnog pregleda u TUC-u prije MR-a. Ageneza žuljevitog tijela teže se dijagnosticira sa CB-UZV-om nego, MR-om pa se i udio nepodudarnih dijagnoza kretao od 20 % do 58 %.[204,205] Ultrazvučni pregled prije MR-a smanjio je udio nepodudarnih dijagnoza na svega 6,2 %.[206]

Nepodudarne nalaze prvenstveno uzrokuje pogrešna klasifikacija poremećaja, potom otkriće dodatnih nakaznosti nevidljivih UZV-om, a tek na trećem mjestu otežano razlučivanje pravilne i poremećene građe. Lažno pozitivni ultrazvučni nalazi nakaznosti SŽS-a su rijetkost.[207,208,209] Iako je MR najiscrpnija metoda slikovnog prikaza velikog mozga, ona ne jamči točnu dijagnozu nakaznosti. [210,211,212] Sumnja na kraniosinostozu i pridružene nakaznosti otklonila se MR-om u 6/15 (40 %) djeteta, no njihovo praćenje nakon rođenja u jednog djeteta otkrilo je defekt SŽS-a na koji se posumnjalo sa CB-UZV-om.[211] Dijagnoza hipoplazije vermisa postavljena s MR-om prije rođenja u 19 fetusa potvrđena je samo u njih 13 (68 %) nakon rođenja. U preostalih je opovrgnuta. Preciznost MR-a ovisi o vrsti nakaznosti i najslabija je u hipoplazije vermisa.[212]

Utjecaj MR-a fetalnog mozga na liječenje obrađuje se u više radova.[204,206,213] Griffiths i suradnici izvijestili su o 10/50 (20 %) nepodudarnih dijagnoza CB-UZV-a i MR-a. Svaka od 10 dijagnoza bila je indikacija za prekid trudnoće. U 9 fetusa MR je promijenila liječenje jer je u 8 opovrgnula, a u jednom ublažila dijagnozu. Visoki udio lažno pozitivnih nalaza proizašao je iz pristranog odabira fetusa jer je većina indikacija za MR bila sumnja na mijelomeningocelu. To je vanjska nakaznost čija dijagnoza sa CB-UZV-om ovisi o orijentaciji te regije prema kralješnici majke što je razlog tolikog broja lažno pozitivnih nalaza. Iz tog razloga važno je ponovo pregledati u TUC-u sve fetuse upućene na MR. Ovim pristupom Levine i suradnici isključili su poremećaj ili sumnja na njega u 69/214 (32 %) pregledanih fetusa i na koncu izbjegli precjenjivanje učinka MR-a na promjenu liječenja.[206] Od 145 preostalih fetusa, pregled MR je doveo do promjene u njih, 46 (31,7 %) u dijagnozi, 73 (50,3 %) u savjetu, 27 (18,6 %) u liječenju. Dob trudnoće utječe na promjenu u dijagnozi i savjetu. Značajno veća prosječna dob trudnoće češće

dovodi u fetusa do promjene dijagnoze (26,3 % vs. 23,3 %) i savjeta (25,9 % vs. 22,6 %). Podjednaka dob trudnoće je u onih s i bez promjene u liječenju.

Dodatne obavijesti dobivene MR-om sagledane kroz učestalost preinaka dijagnoze i otkrivenih pridruženih poremećaja obrađene su samo za jedan specifičan poremećaj ventrikulomegaliju.[209] Značaj ventrikulomegalije u odnosu je s veličinom promjera atrija stražnjeg roga postranične komore. Promjer do 12 mm povezan je s malim rizikom od pridružene patologije. Pregled 185 takvih fetusa s MR-om, u njih 43/185 (23,2 %) isključio je poremećaj, a u njih 5 (4,7 %) pronašao pridruženi poremećaj. Od 36 fetusa s promjerom ventrikula iznad 12 mm, u njih 6 (16,67 %) nađen je pridruženi poremećaj. Od 11 fetusa kojima je nađena pridružena patologija dijagnoza se samo se njih 6 potvrdila obdukcijom.

Usporedba dijagnostičke točnosti za nakaznosti SŽS-a između UZV-a i MR-a.[214] pokazala je kako je MR-a osjetljivija (85 % vs. 55 %), specifičnija (80 % vs. 20 %) i s većom pozitivnom prediktivnom (88 % vs. 55 %) i negativnom prediktivnom vrijednošću (75 % vs. 20 %). Međutim, to ne vrijedi za neurosonografiju prema kojoj MR nije toliko premoćna. Kappa vrijednosti podudarnosti nalaza neurosonografije, MR-a i pregleda nakon rođenja to dokazuju. Kappa vrijednost ($\kappa = 0,842$) neurosonografskog nalaza i nalaza nakon rođenja pokazuje gotovo savršeno slaganje, a vrijednost ($\kappa = 0,642$) nalaza MR-a i pregleda nakon rođenja govori o solidnom slaganju.[215]

1.4.5. Trodimenzionalni ultrazvuk

Trodimenzionalni ultrazvuk (3D UZV) ozvučuje tijelo prostornim snopom iz kojeg se konstruiraju željeni presjeci i stvaraju specifični slikovni prikazi. Mogućnost rekonstrukcije željenog presjeka iz ozvučenog snopa neovisno o odnosu fetalnog smještaja i položaja sonde tijekom ozvučivanja osigurava sve željene presjeke unutarnjih organa, ali ne nadilazi ultrazvučni mrtvi kut zbog čege su površinske strukture orijentirane prema kralješnici majke i dalje nedohvatljive.

Prikazivanje odlikuje slikovni prikaz fetalnih površinskih struktura (engl. surface rendering) i višepresječni prikaz. Slikovni prikaz fetalnih površinskih struktura prikazuje vanjsku anatomiju fetusa stvarajući utisak prostornosti osjenčavanjem površina prema udaljenosti od sonde. Najudaljenije strukture su najtamnije osjenčane. Dio površine tijela koja se prikazuje mora biti okrenuta prema sondi i okružena s dovoljnom količinom

plodove vode. U suprotnom, prikaz nije moguć ili je loše kakvoće. Višepresječni prikaz istodobno prikazuje tri međusobno okomita presjeka s crno-bijelim slikovnim prikazom. Treći presjek je okomit na ultrazvučni snop i naziva se koronarni presjek, a stvara se računarski.

Neupitan referentni presjek svakog unutarnjeg organa je dobit ovog tehničkog sredstva, ali se računarskim stvaranjem presjeka smanjuje kakvoća njegovog slikovnog prikaza. Unatoč tomu, 3-D UZV donio je napredak u dijagnostici nakaznosti glave. Dvodimenzionalni (2D) CB-UZV uz transabdominalni pristup ne daje cjelovit uvid u anatomiju središnje linije mozga u fetusa prezentiranog na glavicu jer pruža aksijalni presjek dovoljan tek za sumnju na agenezu žuljevitog tijela. Nadilaženje ograničenja omogućuje 2D transvaginalni pristup kroz fontanelu, MR te 3D UZV transabdominalni ultrazvuk. No, prikazivanje referentnog presjeka ne znači i sigurnu dijagnozu nakaznosti središnje moždane linije jer se optimalna kakvoća slikovnog prikaza struktura središnje moždane linije postiže s transabdominalnim pristupom 2D UZV-om u 3 %, a s 3D UZV-om u 78 % slučajeva.[216]

Neupitna dostupnost niza referentnih presjeka kroz lice unaprjeđuje dijagnostiku rascjepa nepca. Rascjep usnice prepoznaje se 2D UZV-om, ali je otežana ocjena njegovog opsega. Opseg kazuje o zahvaćenosti nepca i kreće se od alveolarnog grebena preko tvrdog do mekog nepca. Niz međusobno paralelnih i ujednačeno razmaknutih referentnih presjeka, što daje 3D UZV, omogućuje određivanje opsega. Goncalves i suradnici su pronašli, kako 3D UZV upotpunjuje početnu dijagnozu rascjepa usnice korisnim spoznajama u sedam studija, a u četiri bez ikakve dobiti.[217]

Za određivanje prvog i posljednjeg kralješka sa rascjepom stražnjeg luka 3D UZV je koristan, ali ne i nužno neophodan. Točnost u određivanju opsega zahvaćanja kralježnice postignuta je u 8/9 fetusa sa 3D UZV-om, a 6/9 sa 2D UZV-om. Slikovni prikaz fetalnih površinskih struktura olakšava kategorizaciju koštanih displazija, ali nema nekog posebnog dijagnostičkog značenja.

Kako računarski stvoreni željeni presjeci nastaju na osnovu crno-bijelog slikovnog prikaza, razlozi koji dovode do suboptimalnog slikovnog prikaza ne nadvladavaju se 3D UZV-om, već računsko stvaranje presjeka dodatno smanjuje kakvoću slikovnog prikaza.

1.4.6. Doplerske metode

Satomura je 1956. godine otkrio da eritrociti u pokretu, kada odbijaju ultrazvučni val, ujedno mu i mijenjaju frekvenciju, tj. s valom se događa doplerski pomak.[218] Veličina doplerskog pomaka ovisi o brzini kretanja eritrocita i kutu između ultrazvučnog snopa te smjera gibanja krvi. To je Doplerov kut. Poznavanje anatomije krvne žile ili srčane komore omogućava podešavanje smjera i kuta pristupanja ultrazvučnog snopa s pregledavanom strukturom. To je preduvjet za pouzdano izračunavanje brzine toka krvi i određivanje njezinog smjera.

Pulsirajući dopler je tehnika otkrivanja doplerskog pomaka na definiranom području ultrazvučnog snopa. To omogućava izbor krvne žile ili dijela tijela za pregled doplerskim metodama. Definiranje područja je podešavanje njegovih granica prema zahtjevu pregleda. Aparat automatski izračuna vrijeme potrebno za dolazak, prolazak od početka do kraja ograničenog područja te povratak do sonde i sonda s automatskom izmjenom funkcija služi kao odašiljač i prijemnik. Veličina doplerskog polja (engl. sample volume) ili dubina doplerskog polja (engl. Doppler box) određuje dužinu trajanja prijema tzv. doplerskog signala.

Ograničenje pulsirajućeg doplera je definirana brzina protoka krvi iznad koje mjerenja postaju netočna. Najveća točno mjerljiva brzina određena je brojem ultrazvučnih impulsa odaslanih u tijelo, a broj je uvjetovan trajanjem putovanja ultrazvučnog vala do željene točke i nazad. Što je udaljenost do zadane točke veća, to je moguće u jedinici vremena odaslati manje impulsa u tijelo. Stoga se u dublje smještenim krvnim žilama točno mjere sporije brzine protoka. Broj odaslanih impulsa u sekundi naziva se pulsirajuća opetovana frekvencija (engl. pulse repetition frequency). Odnos između najvećeg točno mjerljivog doplerskog pomaka i veličine pulsirajuće opetovane frekvencije naziva se Nyquistova granica i iskazana je formulom (1).

Čim brzina protoka prekorači Nyquistovu granicu, javlja se artefakt tzv. frekvencijsko prebacivanje (engl. aliasing).

$$\Delta F_{max} = PRF / 2 \quad (1)$$

1.4.6.1. Tehnika prikupljanja doplerskih signala za 2-D UZV

Istodobna analiza protoka s više mjesta postiže se obradom doplerskog signala iz doplerskih točaka (engl. range gates) posloženih unutar doplerskog polja. Doplersko polje organizirano je u niz doplerskih linija (engl. scan line), od kojih svaka posjeduje 100 - 200 doplerskih točaka. Iz svake točke u doplerskoj liniji izdvaja se doplerski signal. Kada obrada dosegne zadnju doplersku točku doplerske linije, prelazi na susjednu doplersku liniju sve dok ne obradi cijelo doplersko polje. Prema načinu određivanja područja i njegove obrade razlikuju se tri doplerske metode: spektralna frekvencijska analiza, obojeni dopler i energijski dopler.

1.4.6.2. Spektralna analiza

Spektralna frekvencijska analiza (engl. spectral flow velocity waveform analysis) je metoda kojom se doplerski signali razlažu na frekvencijske sastavnice i kvantificiraju. Grafičkim prikazom frekvencijskih sastavnica na vremenskoj skali dobiva se kumulativna frekvencijska raspodjela za pulsni ciklus. Razlaganje ultrazvučnog signala u 128 frekvencijskih sastavnica 160 puta u sekundi obavlja računarski sustav provodeći brzu Furierovu transformacijsku analizu podataka (engl. fast Fourier transformation analysis-FFTA). Frekvencijske sastavnice prikazane su u stvarnom vremenu, na način da se na vertikalnoj osi iščitavaju frekvencije koje predstavljaju doplerske pomake u kilohercima (kHz) iz kojih se automatski izračunavaju i prikazuju brzine. Preduvjet valjanosti izračunate brzine je izvršena kutna korekcija jer dobivena brzina ovisi o kutu. Na horizontalnoj skali prikazano je vrijeme, a prikazani rezultat spektralne analize naziva se spektralni doplerski zapis. Premaši li frekvencijski pomak Nyquistovu granicu, javlja se artefakt, koji se razrješuje povećanjem pulsirajuće opetovane frekvencije.

Spektralnim doplerskim zapisom procjenjuje se količina protoka kroz krvnu žilu i njezino opskrbno područje tijekom srčanog ciklusa. Ovom metodom pregledavaju se krvne žile koje opskrbljuju životno važne organe za fetus, tj. njegovu posteljicu i mozak, a to su: uterina, pupčana te središnja moždana arterija. Spektralan doplerski zapis služi za procjenu stupnja ugroženosti djeteta kod zastoja u rastu, određivanje rizika od nastupa preeklampsije prije 32. tjedna trudnoće te procjenu stupnja anemije kod imunizacije. U potonjem, analizom spektralnog doplerskog zapisa određuje se brzinu protoka u središnjoj

moždanoj arteriji. Kod fetalne ehokradiografije temeljem brzine protoka u velikim krvnim žilama potvrđuju se pojedine srčane, odnosno nakaznosti velikih krvnih žila.

1.4.6.3. Obojeni dopler

Broj osvježenja prikaza u sekundi (engl. frame rate) ograničava vrijeme obrađivanja doplerske točke. Ono je prekratko za spektralnu analizu zbog čega se samo analiziraju doplerski pomak i amplituda signala. Iz toga se procjenjuje srednja brzina, smjer protoka i ukupni intenzitet protoka. Rezultati se prikazuju u dvije dimenzije u stvarnom vremenu na crno-bijeloj slici sa sivom skalom. Protoci su obojeni nijansama crvene i plave boje ovisno o srednjoj brzini i smjeru protoka. Crvena boja označava kretanje krvi k sondi, a plava u suprotnom smjeru. Visoke srednje brzine protoka označene su svijetlim, a niske tamnim tonovima odgovarajuće boje. Područja bez doplerskog signala prikazuju se sa sivom skalom. Za prikaz protoka u stvarnom vremenu sliku je potrebno osvježiti s dovoljnim brojem prikaza u sekundi. U svakom osvježenju slike doplerska analiza ne odvija se posve iz početka, već nadogradnjom tzv. autokorelacijom. Postupak se sastoji u prikupljanju i uspoređivanju doplerskih signala sa istim doplerskim točkama iz prethodne slike. Dalje se obrađuju samo doplerske točke otkrivenim promjenama, čime se smanjuje broj potrebnih računskih operacija, uz očuvanje sposobnosti prikaza vrtložastog protoka.

Frekvencijsko prebacivanje prikazuje se kao obrat boje u dijelu žile, po kojem je smjer protoka suprotan od stvarnog. Artefakt se nadvladava povećanjem pulsirajuće opetovane frekvencije. Kod OD-a ne izvodi se kutna korekcija, a izračunate brzine predmnijevaju da je kut ozvučivanja 0°.

.

1.4.6.4. Energijski dopler

Doplerski signal iz doplerske točke sadrži dvije sastavnice: frekvenciju i amplitudu. Snaga signala izračunata iz amplitude doplerskog pomaka procjenjuje broj putujućih eritrocita u pojedinoj doplerskoj točki. Spomenuta snaga signala izračunava se kvadriranjem razlika u amplitudi između odaslanog i primljenog vala. Boja i svjetlina razmjerna je broju eritrocita unutar osjetljivog volumena. Ova doplerska metoda osjetljivija je od obojenog doplera za otkrivanje sporog protoka u malim krvnim žilama i manje ovisna o kutu između krvne žile i ultrazvučnog snopa te ju ne pogađa frekvencijsko prebacivanje. Nedostatak joj je u tomu što ne obilježava smjer kretanja krvi, vrtložasti protok ni brzinu protoka krvi. Energijski dopler (engl. power Doppler) dvo-diomenzionalno prikazuje kretanje krvi kroz žile zajedno s prikazom okolnog tkiva i organa utemeljenog na sivoj skali.

1.5. Primjena obojenog doplera

Obojeni dopler proširuje uvid u fetalni kardio-vaskularni sustav. U srcu i velikim krvnim žilama prikazuje smjer i prosječnu brzinu protoka krvi, a u regijama i organima iz tkivne mase izlučuje stopljene krvne žile s odlikama protoka kroz njih. To omogućava iscrpniju karakterizaciju nakaznosti srca i velikih krvnih žila i otkrivanje anomalija manjih krvnih žila.

1.5.1. Primjena obojenog doplera kod kardio-vaskularnih nakaznosti

1.5.1.1. Nakaznosti srca

Fetalna ehokardiografija je diferentna pretraga namijenjena iscrpnom pregledu građe srca i velikih krvnih žila. Njome se pobliže definiraju nakaznosti uočene na UPF-a. Uvidom u protok krvi kroz fetalno srce s OD-om potvrđuje se pravilna građa i dijagnosticira spektar nakaznosti i to osobito anomalije izlaznog trakta srca i nedostatnosti srčanih zalistaka. OD doprinosi otkrivanju, karakterizaciji i klasificiranju: stenoze ili atrezije plućne arterije i aorte, zajedničkog arterijskog stabla, Fallotove tetralogije te anomalije luka aorte. Nezamjenjivu ulogu ima u otkrivanju i stupnjevanju nedostatnosti

srčanih zalistaka. Te mogućnosti odredile su mu namjenu za prepoznavanje složenih srčanih grešaka.

Stenoza zaliska ili početnog dijela izlaznog trakta uzrokuje porast brzine protoka kroz takve dijelove aorte ili plućne arterije. Previsoke brzine protoka kroz te dijelove otkriva OD prikazom frekvencijskog prebacivanja ili vrtložastog protoka, a potvrđuje spektralna analiza previsokim iznosom vršne brzine protoka. Atrezije izlazne arterije uzrokuje protok u obratnom smjeru u njenim distalnim dijelovima. Atreziju aortnog zaliska s hipoplastičnim lijevim srcem ili atreziju plućnog zaliska s hipoplazijom desnog srca odlikuje nalaz obrnutog protoka kroz aortu, odnosno plućnu arteriju. Krv zaobilazi začepljeni dio žile i prolazi kroz pretok (engl. shunt) prilazeći srcu iz suprotnog smjera. Preusmjeravanje toka krvi u velikim krvnim žila otkriva se OD-om, koji umjesto udaljavanja krvi od srca u obje velike izlazne krvne žile, to nalazi samo jednoj dok u drugoj krv teče k srcu pa se arterije naposljetku različito oboje.

Jašuću aortu i zajedničko arterijsko stablo razlikuje broj polazećih žila. Iz aorte polaze brahiocefaličke žile, dok iz zajedničkog arterijskog stabla još i plućne arterije. Svaka od spomenutih krvnih žila prikazuje se OD-om i nakaznosti se razlučuju brojenjem. OD omogućuje klasifikaciju zajedničkog arterijskog stabla. U prvog oblika kratko plućno stablo polazi iz trunkusa i grana se, a drugi i treći odlikuje nepostojanje plućnog stabla i zasebno polazište plućnih arterija, blizu ili dalje jedna od druge. Četvrti oblik odlikuje grananje arterijskog stabla na plućni trunkus i aortu s prekinutim lukom pa se silazna aorta snabdijeva iz plućnog trunkusa kroz Botalijev vod. Razlučivanje 2 i 3 oblika zajedničkog trunkusa od Fallotove tetralogije s OD-om postiže se izlučivanjem Fallotove tetralogije dokazom ulaska krvi iz obje klijetke u aortu uz nalaz male plućne arterije na presjeku tri žile.

Anomalije luka aorte su: lijevostrani luk aorte s desnom aberantnom potključnom arterijom, desnostrani luk aorte s lijevim duktusom arteriozusom, desnostrani luk aorte s desnim arterijalnim vodom i dvostruki aortni luk. Svaki od tih poremećaja prepoznaje se i klasificira s OD-om. U aberantne desne potključne arterije, iz lijevog aortnog luka polaze četiri krvne žile ovim redom od proksimalno prema distalno: desna zajednička karotidna arterija, lijeva zajednička karotidna arterija, lijeva potključna arterija te aberantna desna potključna arterija. Aberantna desna potključna arterija polazi iz završnog dijela aortnog luka i pruža se od lijeve strane prsnog koša prolazeći iza jednjaka do desnog ramena i

otkriva se jedino s OD. Referentan presjek za njezino otkrivanje je prikaz triju žila. Za njezino prikazivanje potrebno je podesiti raspon brzina boje između 10 i 15 cm/s. Razlike u toku žile omogućuju razlučivanje između vene azigos i desne potključne arterije. Spektralna analiza otkriva narav žile što je korisno pri necjelovitom prikazu toka žile. Kod dvostrukog luka aorte, aortni luk pruža se desno od dušnika, no dijeli se u razini dušnika na dvije žile koje ga ovijaju s obje strane te se iza njega straga spajaju u silaznu aortu. Dvostruki aortni luk nalikuje na grčko slovo lambda vidi se sa CB-UZV-om, a potvrđuje OD-om. U desnostranog luka aorte s lijevim arterijskim vodom dušnik je ovijen žilama poput slova u, što se uočava na CB-UZV i potvrđuje s OD-om kao tzv. U-znak. Desni luk aorte s desnim arterijskim vodom prepoznaje prema desnom V znaku koji se vidi sa CB-UZV-om, a potvrđuje s OD-om.

1.6. Samostalne anomalije krvnih žila i žilnog sustava

Fetalni venski sustav funkcionira zajedno s fetoposteljičnim krvotokom. Nakon rođenja njegovi se dijelovi pretvaraju u vezivne tračke. OD daje uvid in vivo u taj sustav i njegove anomalije.

1.6.1. Anomalije fetalnog venskog sustava

Anomalije fetalnog venskog sustava potječu iz poremećenog razvoja jednog ili više njegovih pretečih podsustava: pupčanog, žumnjčanog, kardinalnog i plućnog sustava. Njihov razvoj uzrokuju dva mehanizma: a.) izostanak razvoja sustava ili oblikovanja anastomoza b.) naknadno preuranjeno propadanje oblikovanih struktura. Prema podrijetlu poremećene podjedinice predložena je klasifikacija anomalija fetalnog venskog sustava.[219,220] U preglednom radu Yagel i suradnici istakli su kliničku upotrebljivost klasifikacije. Ovdje se navodi taj rad i klasifikacija.[221]

Klasifikacija anomalija venskog sustava

A. Kardinalne vene

a.) Složene nakaznosti-heterotaksije

b.) Izdvojene nakaznosti velikih vena

B. Pupčana vena

a.) Izostanak anastomoziranja: abnormalni spoj pupčane vene s agenezom venoznog voda (s intrahepatalnim ili ektrahepatalnim pretokom umbilikalne vene)

b.) Perzistentna desna pupčana vena s ili bez lijeve pupčane vene

c.) Variksi pupčane vene

C. Viteline vene

a.) Primarni izostanak anastomoziranja

1. Poptuna ageneza portalnog sustava (portosustavni pretok)

2. Djelomična ageneza lijeve ili desne portalne grane (portohepatositemski pretok)

D. Anomalije plućnog venskog utoka

a.) Potpuna nepravilnost plućnog venskog utoka

1.6.1.1. Kardinalne vene

a) Složene nakaznosti-heterotaksije

Heterotaksija je naziv za nepravilan razmještaj organa proizašao iz poremećene desno-lijeve orijentacije embrionalnih struktura. Pogreške lateralizacije su asplenija i polisplenija. Aspleniju odlikuju nepostojanje slezene i obostrana desnostranost (engl. right-sidedness). Fetalna lijeva strana tijela je zrcalna slika njegove desne strane pa obje pretklijetke imaju odlike desne. Asplenija je udružena, s visokim rizikom od teške prirođene srčane nakaznosti i anomalija venskog sustava poput perzistentne lijeve gornje šuplje vene, anomalije plućnog venskog utoka te lijevostrane donje šuplje vene. Posljednju anomaliju odlikuje pomak donje šuplje vene prema aorti, odnosno jukstapozicija s aortom, što se lako otkriva sa CB-UZV-om. OD je važan pri neprikazivanju slezene jer omogućava otkrivanje prateće anomalije arterije lijenalis. Polispleniju odlikuje postojanje više malih slezena i obostrana lijevostranost (engl. left-sidedness). Fetalna desna strana je zrcalna slika lijeve strane pa obje pretklijetke imaju osobine lijeve. Polisplenija je udružena s niskim rizikom od atrioventrikulatnog septalnog defekta s potpunim blokom provođenja i prati je postojanje vene azigos. U te anomalije prekinut je tok donje šuplje vene pa krv iz donjih dijelova tijela zaobilaznim putem kroz venu azigos preko gornje šuplje vene stiže u desni atrij. Vena azigos otkriva se sa CB-UZV-u kao prekobrojna vena na UPF-u, a na sagitalnom presjeku kroz prsište kao prekobrojna žila usporednog toka s aortom. Nalaz oprečnog smjera toka krvi, u aorti od srca, a u veni azigos prema srcu, s OD-om potvrđuje dijagnozu.

b) Izdvojene nakaznosti šupljih vena

Izdvojene nakaznosti šupljih vena su: perzistentna lijeva gornja šuplja vena, prekinuta donja šuplja vena te perzistentna lijeva donja šuplja vena. Najčešća je prezistentna lijeva gornja šuplja vena, a javlja se u 0,3 % zdravih i 4 % ljudi sa srčanom manom.[222] Ona je ostatak proksimalnog dijela lijeve prednje kardinalne vene koji nije atrofirao nakon oblikovanja kose anastomoze s desnom kardinalnom venom (eng. inominate vein). Perzistentna lijeva gornja šuplja vena obično se ulijeva u koronarni sinus i na CB-UZV-u daje istovjetan nalaz kao i suprakardinalni oblik potpune anomalije utoka plućnih vena u srce. Obojeni dopler omogućava pouzdano razlučivanje tih dviju nakaznosti.

1.6.1.2. Pupčana vena

Anomalije pupčane i portalnih vena su najčešći venski poremećaji. Oni uključuju agenezu venoznog voda s umbiliko-sustavnim pretokom ili umblikointrahepatičnih pretokom, perzistentnu desnu pupčanu venu te aneurizmu pupčane vene.

Izostanak razvoja anastomoze pupčane vene i venoznog voda uzrokuje agenezu duktalnog voda. Tada krv iz pupčane vene kroz pretok stvoren od aberantnih žila ulazi u ekstrahepatične vene poput ilijačne vene, donju šuplju venu, gornju šuplju venu, desnu pretklijetku i koronarni sinus ili u hepatične vene (engl. umbilicohepatic shunt hrv. pupčanojetreni pretok) bilo kroz portalni sustav ili izravno u desnu pretklijetku. Nesrazmjer u veličini lumena donje šuplje vene i aorte na CB-UZV-u upućuje na tu anomaliju, a potvrđuje je prikaz necjelovitosti umbiliko-hepatalno-sustavnog toka venske krvi s OD-om ili nepostojanje trifazičnog spektralnog zapisa na mjestu pretoka. U embrionalnom razvoju desna pupčana vena obliterira. U suprotnom, nastaje perzistentna desna pupčana vena koja u potpunosti preuzme funkciju lijeve ili je prekobrojna vena bez bitne funkcije. Na ovu anomaliju upućuje nalaz CB-UZV-a prikazom duguljaste strukture koja se proteže desno od žučnog mjehura, a potvrđuje je kontinuitet protoka krvi sa izvantrbušnim dijelom vene iz smjera posteljice prikazan s OD-om.

Aneurizma pupčane vene je žarišno proširenje lumena vene, najčešće njezinog trbušnog dijela. Anehoična cistična struktura smještena između trbušnog zida i donjeg ruba jetre na CB-UZV-u upućuje na ovu anomaliju, a potvrđuje je OD s prikazom protoka u

čitavoj strukturi i u kontinuitetu s izvantrbušnim dijelom pupčane vene, čime se aneurizma razlučuje od ciste jetre s kojom se prezentira ZUN-om na CB-UZV-u.[223,224]

1.6.1.3. Viteline vene

Anomalije vitelinih vena su izuzetno rijetke. Predložena je klasifikacija portalne ageneze u dvije vrste: I. oblik odlikuje potpuni pretok portalne krvi u donju šuplju venu (engl. portosystemic shunt - portosustavni pretok) i II. oblik u kojem ne postoje portalne vene pa se dio portalne krvi pretače u donju šuplju venu (engl. portohepatic shunt portohepatički pretok).

Potpuni nedostatak portalnog venskog sustava nastaje izostankom pretvorbe vitelinih vena u portalni sustav, tj. greškom u oblikovanju anastomoza s jetrenim sinusoidima ili umbilikalnim venama. To dovodi do poremećaja enterohepatičke cirkulacije i portalna krv se pretače sustavno. Mezenterička i slezenska venska krv drenira se izravno u donju šuplju venu, a renalne ili jetrene vene kroz meduzinu glavu (caput medusae) u srce. Djelomični nedostatak portalnog venskog sustava ili djelomičan izostanak stvaranja anastomoza je povoljnija inačica poremećaja vitelinih vena, a dovodi do ageneze desnostranog portalnog sustava, s očuvanom lijevom vitelinom venom spojenom izravno na jetrenu venu (engl. portohepatic shunt - portojetreni pretok) uz očuvani ili nepostojeći venozni vod. Na CB-UZV nalazi se nesrazmjer između promjera donje šuplje vene i aorte, a poremećaje vitelinih vena prikazom odlika jetrene žilne mreže otkiva se OD-om.

1.6.1.4. Anomalije plućnog venskog utoka

Anomalije plućnog venskog utoka su rijetke anomalije. Pojavljuju se u potpunom i djelomičnom obliku. Potpunu anomaliju venskog utoka (PAVU) odlikuje nepostojanje izravnog venskog toka između plućnih vena i lijeve pretklijetke. Sve plućne vene izlijevaju se u desnu pretklijetku ili sustavne vene. Djelomičnu anomaliju venskog utoka (DAVU) odlikuje izostanak ulijevanja tri ili manje plućnih vena u lijevu pretklijetku ili njegovu pritoku.

PAVU se klasificira u četiri oblika:

Tip I: nepravilan spoj iznad razine srca

Tip II: nepravilan spoj u razini srca

Tip III: nepravilan spoj ispod razine srca

Tip IV: spoj dviju ili više plućnih vena iznad razine, u razini i ispod razine srca

Na CB-UZV u PAVU se izražava s prerazmaknutim stražnjim zidom stijenke pretklijetke i silazne aorte i neprikazivanjem insercije plućnih vena na lijevu pretklijetku. Za dijagnozu i klasifikaciju potreban je OD.

ZUN četvrte krvne žile na presjeku triju žila odlikuje perzistentnu gornju šuplju venu i suprakardijalni oblik PAVU. Fetalna ehokardiografija omogućava razlučivanje. Prezistentnu GŠV odlikuje prošireni koronarni sinus i izgled lijeve pretklijetke, a dijagnozu potvrđuje OD prikazom žilnog kontinuiteta prekobrojne žile s lijevom jugularnom venom iz koje krv teče prema srcu. U suprakardijalnog oblika PAVU u srce smjer toka krvi suprotan i kreće se prema gornjem prsištu.[225]

DAVU se klasificira u tri oblika:

1) desna plućna vena ulijeva se gornju šuplju venu

2) desne plućne vene ulijevaju se u desnu pretklijetku: sve vene iz desnog pluća ulijevaju se u desnu pretklijetku, koja je uslijed toga izrazito proširena

3) desna plućna vena ulijeva se u donju šuplju venu: svi ili neki režnjevi pluća se dreniraju u DŠV. Vene desnog pluća tvore „znak jelke“. Ovaj tip anomalije venskog utoka postoji kod sindroma turske sablje (engl. scimiter syndrome), kojeg karakterizira hipoplazija desnog donjeg režnja pluća i dekstrapozicija srca.

Uloga obojenog doplera u prepoznavanju anomalije plućnog utoka i njezine dalje klasifikacije je nezamjenjiva.

1.7. Primjena obojenog doplera kod nesrčanih nakaznosti

Otkriće patologa da nakazne organe i regije opskrbljuje prilagođena žilna mreža, imalo je u početku veću važnost za kirurge i radiologe, no ne i za ultrasoničare, iako ultrazvučni strojevi daju slikovni prikaz fetalne cirkulacije.[226,227,228,229,230] Obojeni dopler daje uvid u preuređenje žilne mreže nakaznog organa i regije izgrađene od žila s manjim promjerom lumena nevidljivih na klasičnom crno-bijelom slikovnom prikazu. Tu sposobnost OD zadržava i u suboptimalnom slikovnom prikazu.

Patoanatomija nakaznih organa i regija uvjetuje prilagodbu pripadajuće žilne mreže, koja se može formulirati s nekoliko načela. Nepostojeći organ nema potrebu za krvnom opskrbom, a dodatna nestandardna anatomska struktura ima potrebu za dopunsku i prekobrojnu krvnu opskrbu. Kod atopije organa, skupa s njime, izmješta se i njegova pripadajuća žilna mreža. Slično izmještanje uzrokuje pritisak cističnih anomalija na susjedne anatomske strukture. Sama žila može sa svojom nakaznošću utjecati na građu okolnih organa. Definirana su četiri oblika žilnog otklona: prekobrojna krvna žila, nepostojanje krvne žile, izmještanje žilne mreže te samostalni žilni poremećaj. Pregled OD-om dopunjuje sliku o poremećaju građe pojedinog organa i regije s uvidom u njegovu žilnu mrežu što omogućava definiranje ili potvrđivanje definirane nakaznosti.

1.7.1. Nadvladavanje pojednostavljivanja slikovnog prikaza CB-UZV-a

Patogeneza nakaznosti odražava se na preuređenje pripadajuće žilne mreže pa određivanje oblika preuređenja s OD-om omogućava jednoznačno tumačenje ZUN-a. Prikazani su ZUN-ovi sa svojstvenim oblikom otklona za pojedinačnu nakaznost.

ZUN postranične intrakranijalne ciste nakon pregleda s OD-om razlučuje se na porencefaličku, arahnoidalno/glioependimalnu cistu te tumor velikog mozga. Porencefaličku cistu odlikuje nedostatak, arahnoidalno/glioependimalne ciste pomak, a tumor velikog mozga prekobrojnost žilne mreže.[231,232,233,234] ZUN intrakranijalne ciste u središnjoj liniji razlučuje se na Galenovu aneurizmu i cavum veli interpositi. U Galenove aneurizme cista se kao samostalni poremećaj žile u cijelosti ispuni protokom, a u cavum velum interpositum samo se duž njezinog donjeg ruba prikazuje izmještena žila.[235,236] Iz

ZUN-a hiperehogene tvorbe u velikom mozgu OD prikazom prekobrojne krvne žile izlučuje tumor velikog mozga od ugruška.

ZUN pomaka srčane osi s pravilnom građom srca s prikazom mase tkiva u prsištu nejasnog podrijetla se OD-om razlučuje na prirođenu adenomatoidnu nakaznost pluća, sekvestraciju pluća i desnostranu dijafragmalnu herniju. Prirođenu adenomatoidnu nakaznost pluća i desnostranu dijafragmalnu herniju odlikuje izmještena žilna mreža, ali različitog podrijetla: u prve plućnog, a u druge iz jetrenog ishodišta. Sekvestraciju pluća odlikuje nalaz prekobrojne krvne žile s ishodištem u sustavnom krvnom optoku. U plućnih adenomatoidnih nakaznosti postoje prijelazni (hibridni) oblici, zbog čega je razlučivanje s OD-om manje pouzdano. Hiperehogena solidna tvorba u plućnom tkivu je ZUN za sekvestraciju pluća i mikrocistični oblik prirođene adenomatoidne nakaznosti pluća. Njihovi čisti oblici razlikuju se po podrijetlu žilne opskrbe pa se sekvestrirano pluće snabdijeva krvlju iz aorte, a mikrocistični oblik prirođene adenomatoidne nakaznosti pluća iz plućnog optoka, tj. grane plućne arterije.[237] Hibridni oblici tih nakaznosti utvrđeni su čak u 50 % zajedničkih nalaza, te su u sekvestriranog pluća nađeni histološki elementi svojstveni za prirođenu adenomatoidnu nakaznost pluća, a u prirođene adenomatoidne nakaznosti pluća opskrba krvlju iz sustavnog optoka. To smanjuje pouzdanost razlučivanja OD-om.[238,239] Jednake odlike snabdijevanja hipoplastičnog donjeg desnog dijela pluća nalaze se kod sindroma turske sablje.[240] Ipak, drenaža poremećenog dijela pluća u donju šuplju venu je presudna za dijagnozu, usprkos snabdijevanju iz sustavnog krvnog optoka. Cistične tvorbe u prsištu je ZUN za makrocistični oblik prirođene adenomatoidne nakaznosti pluća i rascjep prednjeg dijela kralješnice s prolapsom meningi u području prsišta.[241] Njihovo razlučivanje postiže se OD-om jer je u prve vezano za plućnu cirkulaciju. Važeća klasifikacija plućnih anomalija temelji se na odlikama plućnog parenhima, arterijskoj opskrbi i venskoj drenaži pluća, a razlikuje u 5 kategorija: I ageneza pluća, II normalna pluća s abnormlanim krvnim snabdijevanjem, III abnormalna pluća s abnormalnim snabdijevanjem, IV abnormalna pluća s normalnim snabdijevanjem te V razno. Kategorizacija plućnih displazija provodi se analizom snabdijevanja i drenaže pluća s OD.

Iz ZUN-a cistične strukture u trbuhu s OD-om izlučuje se cista jajnika. Kupešić i Kurjak primijetili su da se na rubu i u okolici funkcionalnih cista u odraslih žena stvaraju

nove krvne žile.[242] To je potvrđeno u fetalnih cista, pa otkriće prekobrojne krvne žile potvrđuje dijagnozu prije rođenja.[243]

1.7.2. Dopuna jednoznačnih ultrazvučnih nalaza

Većina ultrazvučno prepoznatljivih nakaznosti predstavlja se s jednoznačnim nalazom na CB-UZV-u. U povoljnim okolnostima za ultrazvučni pregled prikaz oblika otklona u žilnoj mreži je od akademskog značenja jer se dijagnoza postavlja sa CB-UZV-om. Međutim, pri suboptimalnoj kakvoći slikovnog prikaza ili nepovoljnom smještaju djeteta u maternici, uvid u patogenezu nakaznosti ponekad je presudan za dijagnozu. Naime, dopunski pregled OD otkrivanjem oblika preuređenja pripadajuće žilne mreže nadvladava ograničenja suboptimalnog prikaza. Ovdje su prikazane lako prepoznatljive nakaznosti s preuređenjem žilne mreže prema njezinom obliku.

1.7.2.1. Prekobrojna krvna žila

Postojanje protoka na nepripadajućem mjestu u anatomskoj regiji pri sumnji na prekobrojnu anatomsku strukturu, uz jasno opovrgnutu sumnju na nepravilno smješteni organ, dokazuje se OD-om. Po ishodištu takve žilne mreže razlučuje se novostvorena i ektopična standardna krvna žila čime se potvrđuje prekobrojna anatomska struktura i isključuje nepravilno smješteni organ.

Patogenetski mehanizam potvrđuje dijagnozu tumora velikog mozga i potkovičastog bubrega. Tumori velikog mozga predstavljaju se kao intrakranijalne solidno-cistične moždane mase. Nalaz novostvorenih krvnih žila potvrđuje dijagnozu. Kut bubrežnih nakapnica (engl. renal pelvic angle) je kut koji zatvaraju pravci povučeni iz bubrežnih nakapnica na aksijalnom presjeku kroz fetalni trbuh. Vrijednost kuta ispod 140° isključuje potkovičasti bubreg.[244] U suprotnom, potrebno je pregledati odnos donjih polova i istmusa oba bubrega u koronarnom presjeku.[245] Taj presjek je teško dohvatljiv. Anomaliju odlikuju prekobrojne krvne žile koje opskrbljuju istmus i koje teže međusobnom spajanju ispred aorte što se otkriva OD-om i potvrđuje dijagnozu.[246]

1.7.2.2. Nepostojanje standardne krvne žile

Nepostojanje protoka u standardnom anatomskom položaju krvnih žila pri sumnji na nedostatak anatomske strukture ili njezinog dijela dokazuje se OD-om. Važno je pri

tome uskladiti doplerske parametre aparata s očekivanom brzinom protoka u istraživanoj žilnoj mreži i ozvučiti pod nultim kutom u odnosu na njezin tok u tijelu, a dobivene signale pojačati s pojačalom boje (engl. color gain). Ovim pristupom izbjegavaju se lažno pozitivni nalazi proistekli iz nepropisnog kuta, neprilagođenog doplerskog raspona brzina i pojačanja signala što je važno za krvne žile sa sporim protokom unutar parenhimatoznog organa. Ovaj oblik otklona rasvjetljuje patogenezu nakaznosti mozga, pluća, slezene i bubrega.

Nepostojanje cijelog ili dijela velikog mozga prati nedostatak pripadajuće žilne mreže. U anencefalije nedostaju koštani svod lubanje i moždane polutke umjesto kojih se nalazi bezlično tkivo izgrađeno od primitivnih živčanih stanica i žila mikroskopskih razmjera bez oblikovanog Willisovog kruga i njegovih elemenata na bazi lubanje, pa se OD-om ondje ne nalazi nikakav protok. Uspješnost CB-UZV-a za dijagnozu anencefalije je idealna i OD-om se potvrđuje dijagnoza. U hidranencefalije ne postoji veliki mozak, ali je očuvan koštani svod lubanje. Nju uzrokuje obostrano začepljenje karotidnih arterija. Osjetljivost CB-UZV-a za dijagnozu je veoma visoka, a potvrđuje se OD-om prikazom nepostojanja Willisovog kruga. Destruktivne lezije manjeg opsega zahvaćaju samo ograničeni dio velikog mozga. U shizencefalije na CB-UZV nalazi se kontinuitet defekta moždanog tkiva od postraničnog ventrikula do subarahnoidalnog prostora. Dijagnostička osjetljivost CB-UZV-a je veoma visoka. S OD-om se potvrđuje dijagnoza nalazom nepostojanja čitave ili dijela krvne žile što opskrbljuje područje manjka mozgovine.

Agenezu plućnog krila odlikuje neprikazivanje plućnog tkiva u odgovarajućoj regiji prsišta na CB-UZV-u, a OD potvrđuje dijagnozu prikazom nepostojanja drenažnog sustava čitavog plućnog krila. Agenezu plućnog režnja odlikuje neprikazivanje dijela plućnog krila uz preuređenje drenažnog sustava. U ageneze donjeg režnja pluća ne postoji drenažni sustav vena koja se ulijeva u lijevi atrij, već se oblikuje zaobilazni put kojim se krv ulijeva u donju šuplju venu, a zatim u desni atrij. Prikazom zaobilaznog puta s OD-om potvrđuje se dijagnoza ageneze plućnog režnja, tj. sindroma turske sablje.

Aspleniju odlikuje neprikazivanje slezene sa CB-UZV-om u standardnom anatomskom položaju. Tu anomaliju prati skraćen tok lijenalne arterije koja se ne proteže iza želuca. Stapanje slezene s okolnim tkivom može otežati njezino izlučivanje, pa se spomenuta anomalija kod desnog izomerizma ne samo potvrđuje nego i dijagnosticira s OD-om. U ageneze bubrega, nepostojeći bubrezi se ne prikazuju u standardnim

anatomskim položajima. Ageneza bubrega udružena je s nepostojanjem pripadajuće bubrežne arterije. Prateći poremećaji, poput oligohidramnija ili hipertrofije postojećeg bubrega iako upućuju ne potvrđuju nakaznost, a manjak plodove vode, dovodi još i do suboptimalne kakvoće slikovnog prikaza bubrežne regije. Zbog toga se OD-om ovaj poremećaj češće dijagnosticira nego potvrđuje. Nepostojanje bubrega i njegove arterije na anatomskom mjestu ne isključuje postojanje ektopično smještenog bubrega, niti potvrda bubrežne arterije ne potvrđuje funkcionalno uredan bubreg, odnosno ne isključuje postojanje mase nediferenciranog vezivnog tkiva u strukturi nalik na bubreg, tj. displastičan bubreg. Zbog toga jednostrana ageneza bubrega, bez hipertrofije suprotnog bubrega, zahtijeva dodatni pregled duž aorte i njezinih ogranaka u svrhu isključenja ektopičnog bubrega. Kada se kod sumnje na izmješteni bubreg OD-om nađe izmještena njegova žila hranilica, i spektralna analiza dodatno potvrđuje dijagnozu.

Jednostruka pupčana arterija se u pravilu dijagnosticira sa CB-UZV-om i potvrđuje OD-om. Ipak ovijanje pupkovine oko vrata ili nemogućnost prikazivanja slobodno plivajućeg konvoluta pupkovine onemogućuje dijagnozu sa CB-UZV-om pa je OD neophodan za dijagnozu.

1.7.2.3. Izmještanje krve žile

Postojanje protoka na neodgovarajućem anatomskom mjestu pri sumnji na nepravilno smješteni organ, uz jasno opovrgnutu sumnju na prekobrojnu anatomsku strukturu, postavlja se OD-om. Dobiveni nalaz proizlazi iz izmještanja organa, odnosno promjena anatomskih odnosa u organu ili regiji prouzročenih napredujućim nakupljanjem tekućine.

a) Pomak žilne mreže zbog ektopije organa

Napredovanje trudnoće olakšava dijagnozu ektopije jer porast tlaka postupno izgurava organe iz manjkavo omeđene intrakranijalne i trbušne šupljine.

Encefalocelu odlikuje manjak kosti lubanje kroz koji izlaze dijelovi velikog mozga s pripadajućom žilnom mrežom. Područje koštanog manjka prekriveno je durom i kožom. Manjak kosti javlja se posvuda po lubanji pa nije izdvojiv dio velikog mozga ni odrediva

krvna žila na koje se odražava ova anomalija. Dijagnoza postraničnih lezija lubanje s pomakom mozga jednostavna je sa CB-UZV-om, a OD-om se samo potvrđuje prikazom pomaka i izmještanja žilne mreže. Manjak zida prednje stijenke prsišta odlikuje izlazak prsnih organa. Izlazak srca je očit na CB-UZV-u zbog dinamičke naravi srca, a OD-om se potvrđuje dijagnoza prikazom protoka kroz srce smješteno izvan tijela. U manjka dijafragme, trbušni organi ulaze u prsište zbog nadjačavanja trbušnog tlaka.

Manjak prednjeg zida trbušne stijenke uzrokuje izlazak crijeva. Karakterizacija insercije pupkovine kategorizira poremećaj na gastroshizu koju odlikuje insercija pupkovine na trbušnu stijenku i omfalocelu sa insercijom pupkovine na potrbušnicu koja ovija izašle trbušne organe. Dijagnoza izašlih crijeva i kategorizacija poremećaja ostvaruje se veoma uspješno sa CB-UZV-om, a OD dopunjuje sliku prikazom pomaka gornje mezenterične arterije i insercije pupkovine. Izmještena crijeva opskrbljuje ektopična gornja mezenterična arterija. OD je presudan za dijagnozu i kategorizaciju kod okrenutosti djetetovog trbušnog zida prema kralješnici majke ili prsnuća potrbušnice. Manjak gornjeg zida trbušne stijenke, dijafragme, nakon porasta trbušnog tlaka dozvoljava izlazak njegovih organa u prsište. U lijevostranog defekta dijafragme, tj. Bochdalekove hernije u prsište ulaze želudac, slezena i crijeva. Sa želucem u prsište ulaze lijenalna arterija pa i slezena. Podrijetlo cistične strukture u prsištu prepoznaje se sa CB-UZV-om, a OD potvrđuje prikazom izmještene lijenalne arterije. Ipak, OD je presudan za dijagnozu dijafragmalne hernije uz prirođenu adenomatoidnu nakaznost ili sekvestraciju pluća. U desnostranog defekta dijafragme jetra ulazi u prsište. Razlučivanje tkiva jetre i pluća po razlici u ehogenosti parenhima, moguće je tek u trećem tromjesečju kada parenhim pluća postaje ehogeniji. Dotada se hernija prepoznaje po žučnjaku u prsištu ili OD-om nakon prikaza izmještene portalne cirkulacije i venoznog voda. Defekt prednje trbušne stijenke javlja se ili proteže ispred mokraćnog mjehura i uzrokuje njegov izlazak iz tijela, tzv. ekstrofiju mjehura. Zajedno s mjehurom iz tijela se izmještaju i vezikalne arterije koje ga ovijaju. Izdvojena ekstrofija mokraćnog mjehura predstavlja se kao cistična struktura smještena ispred tijela u razini njegove male zdjelice. To se lako prepoznaje sa CB-UZV-om, a OD-om se potvrđuje dijagnoza prikazom izmještenih vezikalnih arterija. Međutim, kod opsežnih defekata trbušne stijenke dolazi do nakupljanja trbušnih organa izvan fetusa među kojima je mokraćni mjehur koji se teško prepoznaje sa CB-UZV-om, pa se s OD-om po nalazu ovijenih i izmještenih vezikalnih arterija dokazuje ekstrofija mokraćnog mjehura.

b) Pomak žilne mreže zbog prekomjernog nakupljanja tekućine

Prekomjerno nakupljanje tekućine u organu mijenja mu građu i izmješta pripadajuću žilnu mrežu. Patogenetska osnova ove promjene je poremećaj drenaže tekućine, a zahvaća veliki mozak, pluća, bubrege i želudac.

Poremećaj u prometu likvora izražava se kao intrakranijalna cista. ZUN ciste u postraničnoj moždanoj polutci odlikuje više nakaznosti, od kojih je samo arahnoidalna/ glioependimalna cista patogenetski povezana s postupnim nakupljanjem tekućine zbog čega posjeduje spaciokompresivni učinak koji pomiče obližnje krvne žile. Stoga se OD-om izlučuje nalazom pomaka obližnjih krvnih žila. ZUN-om ciste u pinealnom području predstavlja se više poremećaja, od kojih se cista veli interpositi odlikuje protezanjem unutrašnje vene mozga kaudalnim rubom ciste pa se OD-om izlučuje ovaj poremećaj.[236] Prekomjerni rast adenomatoidnog tkiva u završnim bronhiolima prekida razvoj bronhiola i alveola, a započinje s nakupljanjem tekućine u makrocističnog oblika. U tom obliku prirođene nakaznosti pluća plućne ciste sa svojim pritiskom pomiču grane plućne arterije. Dijagnoza se postavlja sa CB-UZV-om, a potvrđuje s OD-om.

Prekomjerno nakupljanje mokraće u drenažnom sustavu bubrega proširuje bubrežne nakapnice i čašice i čini hidronefrozu. Ta promjena pomiče i bubrežnu arteriju i njezinu pripadajuće žilnu mrežu. Promjene drenažnog sustava vide se sa CB-UZV-om, a OD-om se potvrđuje dijagnoza prikazom izmještanja bubrežne arterije i njenih grana. U multicističnog bubrega prošireni sabirni kanalići s vremenom prelaze u izdvojene ciste koje potom svojim učinkom pomiču prve grane bubrežnih arterija. Osjetljivost dijagnosticiranja sa CB-UZV-om je veoma visoka pa OD s prikazom izmještenih prvih grana bubrežne arterije potvrđuje dijagnozu.

Krajnosti u veličini volumena fetalnog želuca utječu na njegovu žilnu mrežu. Prekomjerno nakupljanje tekućine u lumenu želuca pomiče žilnu mrežu prema zidu trbušne stijenke, što se događa u atrezije dvanaesnika s lijenalnom arterijom. Suprotno tomu, kolaps želučanog lumena udaljava njegovu žilnu mrežu od zida trbušne stijenke, što se susreće u atrezije jednjaka s arterijom lijenalis. S OD se potvrđuje dijagnoza jer se prekomjerno nakupljanje ili kolaps želučanog lumena dijagnosticira sa CB-UZV-om.

c) Promjene u protezanju žile

Manjak potporne strukture utječe na protezanje krvne žile. U ageneze žuljevitog tijela poremećena građa njegovog koljena uvjetuje prenagli prijelaz perikalozne arterije iz uzlaznog u poprečni dio svog toka. Potpuna ageneza žuljevitog tijela dijagnosticira se na aksijalnom presjeku fetalne glavice po izgledu cavuma septi pelucidi i stražnjih rogova.[247] Unatoč tomu, potrebno je izravno prikazati žuljevito tijelo u mediosagitalnom presjeku što se rijetko uspijeva trbušnim pristupom, no ni tada obično nije moguće pregledati žuljevito tijelo zbog suboptimalnog prikaza, pa se OD-om prema kutu perikalozne arterije postavlja dijagnoza.

Blizina fetusa i stijenke maternice, krivudava narav pupkovine i nepredvidivost njezinog prostiranja, otežava dijagnozu kratke pupkovine sa CB-UZV-om. S OD-om pupkovina se u cijelosti prikazuje pa se može procijeniti njezina dužina i dijagnosticirati kratka pupkovina.

1.7.3. Primjena spektralne analize u dijagnostici fetalnih nakaznosti

Namjena spektralne analize je stupnjevanje fetalne ugroženosti kod poremećenog rasta i hemolitičke anemije, a u dijagnostici fetalnih nesrčanih nakaznosti razlučivanje vena i arterija po svojstvima doplerskog zapisa. Tako je rasvijetljena narav cistične strukture u blizini velikih krvnih žila i plućnog parenhima jer je obojeni dopler snažno ukazivao na podrijetlo, no blizak odnos žila je iziskivao potvrdu. Spektralna analiza je zapisom potvrdila podrijetlo ciste i dijagnozu aneurizme plućne arterije.[248]

1.7.4. Značaj obojenog doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti

Uvid u građu pripadajuće žilne mreže nakaznog organa iscrpnije karakterizira poremećaj. To je presudno za izlučivanje nakaznosti sa ZUN-om na CB slikovnom prikazu i dijagnozu nakaznosti jednoznačno definiranih pri nepovoljnom položaju i suboptimalnom slikovnom prikazu.

Značenje OD-a u dijagnostici fetalnih nakaznosti, izuzev srčanih nakaznosti, nije u potpunosti rasvijetljeno. Uloga OD-a u dijagnostici ekstrakardijalnih fetalnih nakaznosti procijenjena je tek prikazima pojedinačnih ili niza slučajeva zbog nepostojanja sustava tumačenja preuređenja žilne mreže.[231-240,243] U ovom radu predložen je sustav tumačenja koji povezuje prilagodbu žilne mreže i oblik patoanatomske promjene te je ocijenjen značaj njegove sustavne primjene na dijagnostiku fetalnih nakaznosti.

2. HIPOTEZE

Pretpostavljam da zajednička uporaba CB-UZV-a i OD-a:

1) povećava točnost dijagnosticiranja nakaznosti prije rođenja;

2) smanjuje učestalost „radnih“ dijagnoza;

3) pruža dodatni dijagnostički podatak u znatnom broju nakaznosti;

4) pruža dodatni dijagnostički podatak u znatnom broju nakaznih fetusa.

3. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je ocijeniti učinkovitost rutinskog pregledavanja žilne mreže nakaznog organa obojenim doplerom na poboljšanje dijagnoze fetalnih nakaznosti i sveobuhvatno sagledavanje nakaznog fetusa. Na osnovu dobivenih saznanja definirati indikacije za pregled i predložiti ulogu tog postupka u prenatalnoj ultrazvučnoj skrbi. Način pregledavanja nakaznog organa i tumačenje nalaza su ključni dijelovi postupka i predstavljaju izvorni pristup.

1. Glavni cilj istraživanja je istražiti doprinos dopunskog pregleda nakaznih organa s OD-om dijagnozi nakaznosti te izlučiti nakaznosti i organe za koje je postupak učinkovit.

2. Sekundarni cilj je istražiti utjecaj organizacije nakaznosti na učinkovitost metode pomoću predloženog matematičkog modela brojanja nakaznosti i modela opisivanja organiziranja nakaznosti u fetalnom tijelu u odnosu na postojeću metodu CB-UZV.

3. Tercijarni cilj je pomoću predloženog modela opisivanja organiziranja nakaznosti istražiti osobitosti preminule i preživjele nakazne djece.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Ispitanici su bile trudnice za koje se nakon pregleda sa CB-UZV-om posumnjalo da nose živi nakazan fetus. Živim nakaznim fetusom smatrao se plod u maternici u dobi s 16 i više tjedana sa srčanom akcijom i najmanje jednim nakaznim organom. Nakaznim organom smatrao se njegov nedostatak ili makroskopski poremećaj u građi.

Nakaznost je naziv za poremećaj u anatomiji organa određen po MKB-10 klasifikaciji i kategoriziran u skupinu Q (0-89). Nakaznosti su podijeljene na dva načina, odnosno prema načinu javljanja i po Eurofetusnim smjernicama. Prema načinu pojavljivanja nakaznosti u organu razlikovale su se jednostavne i složene nakaznosti. Nakazni organ sadržavao je jednu nakaznost u prvih, a više njih u potonjih. Kategorizacija nakaznosti na velike i male slijedila je Eurofetusovu smjernicu.[249] U složenih nakaznosti svaka se sastavna nakaznost smatrala velikom nakaznosti ako su sinergistički djelovale u funkcionalnom smislu. Pod potonjim podrazumijevalo se doprinos svake nakaznosti funkcionalnom manjku organa kroz zajedničku nakaznost. U suprotnom, kada su se nakaznosti samo nalazile jedna pored druge u istom organu bez funkcionalne interakcije, tada se za svaku posebno poštovala Eurofetusova smjernica. Organska i sustavna pripadnost nakaznosti usklađene su s MKB-10 klasifikacijom. Izuzetak su činile nakaznosti lica, vrata, srca i krvnih žila. Nakaznosti vrata izdvojene su u posebnu skupinu, dok su u nakaznosti lica uključeni rascjepi usnice i nepca koje inače čine posebnu skupinu u MKB-10. Skupina cirkulacijskih nakaznosti Q 20-28 razdvojena na žilne i srčano-žilne nakaznosti. Nakaznosti koje su zahvaćale samo velike krvne, pa i žile koje polaze ili ulaze u srce izvan prsne šupljine ili njihove ogranke u prsnoj šupljini kategorizirane su kao žilne nakaznosti. Ostale su kategorizirane kao kardio-vaskularne nakaznosti.

Prospektivna studija provedena je u razdoblju od 1. listopada 2007. do 1. siječnja 2013. i obuhvatila je 117 trudnica sa živim nakaznim fetusom, koje su pregledane sa CB-UZV-om i OD-om u Klinici za ženske bolesti i porode. Trudnice su bile u dobi od 19 do 45 godina. Sve su trudnice svojevoljno pristupile daljnjim pregledima. Njihove trudnoće su dovršene u Klinici gdje su po porodu mrtva djeca obducirana, a živa pregledana po

kliničkom protokolu, a po potrebi upućena u odgovarajući Zavod u sklopu Kliničkog bolničkog centra Zagreb na daljnju dijagnostičku obradu. Nakon svakog pregleda sastavljeni su nalazi iz kojih su se oblikovale dvije skupine.

Nalazi dobiveni prije rođenja činili su istraživanu, a nakon rođenja poredbenu skupinu. Istraživana skupina podijeljena je u dvije podskupine, prvu označenu sa „CB-UZV“ koju su činili nalazi dobiveni sa CB-UZV-om, a drugu označenu s „OD“ nalazi od nadovezanog pregleda s OD-om. Poredbena skupina sadržavala je nalaze dobivene ovim pretragama: obdukcija, radiološke, kirurške i klinički pregled djeteta. Poredbena skupina podijelila se na dvije podskupine, prvu koju su činili obdukcijski nalazi, a drugu nalazi dobiveni dijagnostičkim pretragama predviđenim za živu djecu.

4.2. Metoda pregledavanja crno-bijelim ultrazvukom i obojenim doplerom

Trudnice je pregledavao jedan ultrasoničar sa CB-UZV-om i OD-om na ultrazvučnom stroju Voluson 730 ili Accuvix V20 s trbušnom sondom od 5 MHz-a. Pretraga CB-UZV-om slijedila je preporuke Europske udruge za perinatalnu medicinu, Međunarodnog udruženja za ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu te Australskog udruženja za ultrazvuk u medicini po kojima se fetus pregledavao u referentnim presjecima radi uočavanja poremećenih organa.[250,251,252] Svakom takvom organu odredio se broj i vrsta nakaznosti, što se preispitalo pregledom s OD-om. Pretraga s OD-om sastojala se iz prelaženja doplerskim poljem veličine 3 x 3 cm kroz promijenjeni organ ili regiju radi sagledavanja žilne mreže (ŽM), i to žile hranilice ili i njezinih grana prvog i drugog naraštaja. Doplersko polje postavljalo se tako da kut između očekivanog toka žilne mreže i ozvučivanja bude što bliži 0°.

Sagledavanje doplerskog nalaza ŽM usredotočilo se na otkrivanje i tumačenje žilnog otklona (ŽO). Povećanje ŽM-e smatra se prikaz postojanja usporedne ŽM-e ili prikazivanje prekobrojne žile unutar standardne ŽM-e. Ovaj nalaz označava postojanje prekobrojne anatomske strukture. Smanjenje ŽM-e smatra se neprikazivanje standardne ŽM-e ili barem jedne njezine grane. Taj nalaz označava nepostojanje standardne anatomske strukture. Izmještanje ŽM-e smatra se prikazivanje standardne ŽM ili žile u nepripadajućoj anatomskoj regiji, odnosno dijelu organa. Ovaj nalaz tumači se kao biljeg ektopije organa, odnosno povećanja tlaka tekućine u lumenu organa ili same patološke

strukture. Naime, prošireni ili suženi lumen organa oprečno djeluje na položaj žile, dok patološka struktura sklona širenju pomiče susjedne krvne žile iz svog anatomskog položaja. Samostalnom anomalijom žile smatra se prikaz nepravilnog protezanja žile ili promijenjenih prostornih odnosa susjednih dijelova iste. Samostalna anomalija krvne žile označava da je promjena u građi organa usredotočena na žilnu mrežu s neznatnim sekundarnim učinkom na parenhim organa. Temeljem opisane veze između oblika ŽO i patoanatomske promjene, revidirale su se dijagnoze dobivene CB-UZV-om.

U nalazu su se naveli nakazni organi i organski sustavi, opisala promjena u građi organa i njihovoj ŽM-i. Svakom opisu pridružila se dijagnoza vrste nakaznosti prema MKB-10 postavljena po kriterijima koji su usvojeni za CB-UZV i predloženi za OD.[253,254] Kada nije bilo moguće odrediti vrstu nakaznosti za organ ili regiju za koje je utvrđen poremećaj u građi, postavila se „radna“ dijagnoza. U nalazu OD-a odredio se broj ŽO kao i broj nakaznosti s ŽO-om.

Po dovršenju trudnoće, djeca su pregledana kliničkim pregledom propisanim za pouzdanu dijagnozu posumnjane nakaznosti. U preminule djece to je bila obdukcija, a u žive jedna ili više kliničkih pretraga iz radiološke, kirurške ili propedeutičke djelatnosti. Konačni nalaz sadržavao je opis četiri obilježja nakaznog fetusa: broj nakaznosti, vrstu svake nakaznosti prema MKB-10 klasifikaciji, zahvaćeni organ i organski sustav. Konačni nalaz nakon rođenja služio je kao poredbeni za nalaze dobivene sa CB-UZV-om i OD-om.

4.3. Metode obrade nalaza

Broj nakaznosti pokazuje koliko se nakaznosti otkrilo sa CB-UZV-om, OD-om i obradom nakon rođenja. Za određivanje vrijednosti tog pokazatelja izrađen je matematički model izlučivanja i brojanja nakaznosti. Model polazi od organa kao nositelja nakaznosti, uz uvažavanje organizacije njihova pojavljivanja. Iznos broja nakaznosti izračunavao se u 3 koraka. U prvom su se izdvojili svi fetalni nakazni organi, a u drugom su se tim organima izdvojile i izbrojale nakaznosti definirane po MKB-10 i njihov zbroj je činio izlazni zbroj nakaznosti organa. Smisao drugog koraka je uočavanje nakupljanja nakaznosti u organima radi ispravnog brojanja. Izdvojenim nakaznim organima odredio se naziv nakaznosti prema MKB-10, a kod nakupljanja raznih nakaznosti u istom organu, odnosno nalaza dviju ili više nakaznosti opisanih u MKB-10 ili jedne raščlanjive na dvije

ili više pojedinačnih nakaznosti, izlazni zbroj nakaznosti organa odgovara zbroju prepoznatljivih nakaznosti prema MKB-10. U trećem koraku zbrojili su se svim nakaznim organima njihovi izlazni zbrojevi nakaznosti organa i dobio se ukupan broj nakaznosti u fetusu. Smisao trećeg koraka je uočavanje raspršenog nakupljanja nakaznosti u fetusu i njihovo zbrajanje. Ukupan broj nakaznosti dobije se zbrajanjem svih izlaznih zbrojeva nakaznosti organa.

Iz konačnog nalaza, nakon rođenja, svakom djetetu izbrojale su se nakaznosti i odredila njihova vrsta po MKB-10 i učinak na zdravlje. Na osnovu tih vrijednosti odredila se za svaki fetus uspješnost sagledavanja njegovog poremećaja za svaku ispitivanu podskupinu (CB-UZV i OD), a usporedbom dobivenih vrijednosti doprinos nadovezanog pregleda OD-om dijagnozi nakaznosti i cjelovitom dijagnostičkom sagledavanju nakaznog fetusa.

4.3.1. Mjere uspješnosti dijagnostičkog sagledavanja nakaznosti i nakaznog fetusa

Uspješnost dijagnostičkog sagledavanja nakaznog fetusa prije rođenja opisana je sa četiri pokazatelja: broj neuočenih nakaznosti sa CB-UZV-om, broj otkrivenih nakaznosti, broj potpuno točno određenih nakaznosti te točnost nalaza.

Broj neuočenih nakaznosti pokazuje broj neuočenih poremećaja u građi organa definiranih u MKB-10 kao nakaznost. Pod neuočenom nakaznošću smatrala se nakaznost koja je promakla zapažanju. **Broj otkrivenih nakaznosti** pokazuje broj zapaženih poremećaja. Pod otkrivenom nakaznošću smatrala se zapažena nakaznost, neovisno o stupnju njezine određenosti po MKB-10, čije je postojanje potvrđeno nakon rođenja u poredbenom nalazu. „Radna“ dijagnoza smatrala se kao otkrivena nakaznost. Brojanjem potvrđenih nakaznosti dobio se broj, čija vrijednost odgovara vrijednosti obilježja broja otkrivenih nakaznosti. **Broj potpuno točno određenih vrsta** nakaznosti pokazuje kod koliko je nakaznosti sasvim ispravno određena vrsta nakaznosti po MKB-10. Pod potpuno točno određenom vrstom nakaznosti podrazumijevala se podudarnost u dijagnozi vrste nakaznosti po MKB-10 između poredbenog i istraživanog nalaza. Brojanjem podudarnih dijagnoza vrsta nakaznosti dobio se broj, čija vrijednost odgovara vrijednosti obilježja broja potpuno točno određenih vrsta nakaznosti. **Točnost nalaza** pokazuje je li nakazan fetus dijagnostički cjelovito sagledan na način da je svim postojećim nakaznostima potpuno točno određena vrsta po MKB-10. Nalaz se smatrao točnim kad je postojala

potpuna podudarnost između poredbenog i istraživanog nalaza u broju i vrsti nakaznosti. Nesklad u broju ili vrsti nakaznosti između ispitivane i poredbene skupine smatrao se netočnim nalazom. Točnost nalaza mogao je poprimiti vrijednosti: točan i netočan.

4.3.2. Mjere doprinosa OD-a u sagledavanju nakaznosti i nakaznog fetusa

Doprinos sagledavanju nakaznosti i nakaznog fetusa, neovisno o stupnju njihove dijagnostičke određenosti po MKB-10, ocijenio se s dva pokazatelja: brojem dodatnih dijagnostičkih podataka i brojem nakaznosti s dodatnim dijagnostičkim podatkom. **Broj dodatnih dijagnostičkih podataka** (DDP) pokazuje koliko OD doprinosi sagledavanju nakaznosti. Pod postojanjem DDP podrazumijevao se prikaz ŽO-a. Brojanjem otkrivenih ŽO-a dobio se broj čija vrijednost odgovara vrijednosti obilježja broj DDP-a. U slučaju neprikazivanja ŽO-a vrijednost obilježja bila je nula. **Broj nakaznosti s DDP-om** pokazuje koliko OD doprinosi sveobuhvatnom sagledavanju nakaznog fetusa, a odgovara broju nakaznosti s prikazanim ŽO-om u pojedinom fetusu. Brojanjem nakaznosti s otkrivenim ŽO u istog fetusa dobio se broj čija vrijednost odgovara vrijednosti obilježja broja nakaznosti s DDP-om. Vrijednosti ovih pokazatelja određivane su u podskupini nalaza dobivenih OD-om.

4.3.3. Način opisivanja organizacije nakaznosti u fetusu

Za ocjenu učinka organiziranja nakaznosti u fetalnom tijelu na dijagnostički doprinos i doprinos sagledavanju nakaznosti i nakaznih fetusa, razrađen je sustav koji predočava suodnos između težine malformiranosti, prosječnog broja nakaznosti i težine cjelovitog sagledavanja. Sustav se temelji na četiri kategorije s gradacijskim međuodnosom tzv. težinskim rangovima. Tako su fetusi I. ranga najblaže malformirani i najlakše se cjelovito sagledavaju zbog posjedovanja samo jedne nakaznosti, za razliku od fetusa IV. ranga koji su najteže malformirani i najteže se cjelovito sagledavaju jer prosječno nose najveći broj nakaznosti. Rangiranje fetusa vrši se temeljem broja i rasporeda nakaznosti dobivenih iz nalaza nakon rođenja tijekom brojanja nakaznosti. Broj nakaznosti određuje se ranije opisanim matematičkim modelom. Raspored nakaznosti pokazuje razmještaj nakaznosti u fetalnom tijelu, a dobiva se usporedbom broja izdvojenih nakaznih organa i broja nakaznosti. Objedinjavanjem iznosa vrijednosti broja i rasporeda dobiva se rang dijagnostičke težine.

Dijagnostičke težine rangirane su ovim redom:

I. jednostruka jednostavna nakaznost,

II. jednostruka složena nakaznost,

III. višestruka jednostavna nakaznost,

IV. višestruka složena nakaznost.

Fetusi s jednostrukom nakaznošću posjeduju jedan poremećeni organ koji nosi, jednu nakaznost ili u II. rangu više nakaznosti jednog organa u obliku složene nakaznosti. Prema tomu, u prva dva ranga postoji samo jedan nakazan organ, s jednom izlaznom nakaznosti u prvih, odnosno više izlaznih nakaznosti u drugih. Fetusi sa višestrukom nakaznošću posjeduju više zahvaćenih organa. U jednostavnih, svaki zahvaćeni organi nosi samo jednu nakaznost, a u složenih najmanje jedan od zahvaćenih organa posjeduje dvije ili više nakaznosti. Prema tomu, u III. i IV. rangu broj nakaznih organa je viši od 1, s jednakim brojem izlaznih nakaznosti u prvih, dok u drugih taj broj premašuje broj nakaznih organa.

4.3.4. Mjere procjenjivanja okolnosti za ultrazvučni pregled fetusa

Okolnosti za ultrazvučni pregled ocijenjene su ovim pokazateljima: visina tijela trudnice, masa tijela trudnice, indeks tjelesne mase trudnice (BMI) te dob trudnoće u vrijeme dijagnostičke obrade. Svakoj trudnici izmjerene su ili izračunate njihove vrijednosti. **Visina tijela trudnice** podrazumijevala je udaljenost između vrha tjemena i donjeg ruba pete. Mjerila se čeličnim metrom učvršćenim na vagu s pomičnim trokutom koji se postavljao na vrh tjemena. Ispitanice su stajale na ravnoj podlozi vage, bez cipela, skupljenih peta i potpuno ispruženih stopala. Vrijednosti su se izražavale u centimetrima (cm). **Masa tijela trudnice** podrazumijevala je tjelesnu težinu. Mjerila se vagom. Točnost njezinog mjerenja određena je na 1 dkg, i to s rasponom mjerenja do 130 kg. Ispitanice su se vagale bez cipela. Vrijednosti su se izražavale u kilogramima (kg). **Indeks tjelesne mase trudnice** (BMI) izračunavao se iz visine i težine prema formuli u kojoj je brojnik bila vrijednost visine u metrima, a nazivnik kvadrat vrijednosti mase tijela. Dobivena vrijednost izražavala se u kilogramima po metru kvadratnom (kg/m^2). **Dob trudnoće** predstavlja starost trudnoće u času uključivanja u studiju. Računala se prema prvom danu zadnje mjesečnice, a preispitala se prema najranijem ultrazvučnim pregledom u trudnoći. Vrijednosti su se izražavale u tjednima.

4.4. Statistička analiza

Za svaku ispitivanu podskupinu izračunala se frekvencija točne dijagnoze vrste nakaznosti i točnog nalaza. Frekvencija točne dijagnoze vrste nakaznosti zapravo je odgovarala udjelu ispravnih dijagnoza, a razlike su testirane s Wilcoxonovim testom. Frekvencija točnog nalaza odgovara udjelu sveobuhvatno sagledanih fetusa, a razlike su testirane McNemarovim testom. Programom za izračun veličine uzorka uz $\alpha = 0,05$ i power = 0,80 veličina uzroka za točnost nalaza iznosi 70 nakaznih fetusa.[255] Podudarnost u točnosti nalaza između pregleda CB-UZV-om i OD-om izmjerila se kappa testom. Razlika između broja točno otkrivenih nakaznosti i točne dijagnoze vrste nakaznosti odgovara broju „radnih" dijagnoza. Odnos između frekvencija „radnih" dijagnoza u obje istraživane podskupine izlučuje dijagnostički doprinos predložene doplerske metode. Razina značajnosti statističkog zaključivanja ($\alpha < 0,05$).

Prikazan je udio nakaznih fetusa, odnosno nakaznosti s DDP-om. Iz nalaza sa zabilježenim dodatnim dijagnostičkim podatkom izdvojile su se i popisale nakaznosti, organi i organski sustavi kod kojih dopunski pregled OD doprinosi u dijagnostici nakaznosti. Suodnos rangova i uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja fetusa predočit će utjecaj organizacije fetalnih nakaznosti na učinkovitost dijagnosticiranja. Prikazat će se utjecaj povećanja težine sveobuhvatnog sagledavanja poremećaja na doprinos pregleda OD određivanjem frekvencije točnih nalaza za svaki dijagnostički zahtjevni rang. Usporedba organizacije nakaznosti u obduciranih i neobduciranih fetusa prikazat će moguće razlike među njima.

Za svaku poredbenu podskupinu izračunala se frekvencija točnog nalaza, a razlike su se testirale s χ^2 testom. Potom su za svaku podskupinu izračunate aritmetička sredina i medijan za broj nakaznosti, težinu i BMI trudnica te vrijeme dijagnoze. Razlike između obduciranih i neobduciranih fetusa, vezano za spomenute pokazatelje, ispitane su testovima za neovisne varijable s kontinuiranim obilježjem ovisno o obliku raspodjele. Kod simetrične raspodjele to je bio Studentov t test, a kod asimetrične Man Witneyev test uz razinu značajnosti ($\alpha < 0,05$).

5. REZULTATI

5.1 . Odlike istraživanog uzorka

Nađene osobitosti istraživanih trudnica i fetusa sažeto su prikazane u tablici 6. Vrijednosti aritmetičke sredine i medijana za tjelesnu težinu, BMI-a, trajanje trudnoće u vrijeme pregleda i broj nakaznosti iznosile su 75,6 kg, 26,9 kg/m^2, 29 tjedana i 3 nakaznosti, odnosno 75,2 kg, 26,8 kg/m^2, 29,2 tjedana i 2 nakaznosti. Uzorak se sastojao od uredno uhranjenih trudnica u kasnom drugom tromjesečju s fetusima s 2 do 3 nakaznosti.

Istraživanje je provedeno na 117 fetusa koji su ukupno posjedovali 376 nakaznosti, koje su prikazane u tablici 7. prema zastupljenosti organskih sustava i vrsti.

Nakaznosti su najčešće pogađale SŽS 18,1%, a zajedno s mišićno-koštanim, kardio-vaskularnim, ličnim, probavnim i mokraćnim sustavom činile su 85,3 % istraživanog uzorka. Nađeno je da su najučestalije velike nakaznosti pripadale kardio-vaskularnom sustavu s udjelom 12,76 % (48/376), a male nakaznosti licu 14,62 % (55/376). Male nakaznosti su prevladavale i činile 61,17 % (230/376) uzorka.

5.3. Uspješnost dijagnoze fetalnih nakaznosti prema ultrazvučnoj metodi

Iz tablice 8. se vidi kao je od 376 nakaznosti, sa CB-UZV potpuno točno određena vrsta nakaznosti po MKB-10 u njih 229 (60,09 %), a uz dopunski pregled OD-om u njih 251 (66,7 %) uz značajnu razliku (Wilcoxon $z = -3,989$: $p < 0,001$). Za velike nakaznosti nađeno je kako je učestalost točno određene vrste nakaznosti po MKB-10 iznosila 68,48 % (100/146) nakon pregleda sa CB-UZV-om, a 74,6 % (109/146) uz značajnu razliku (Wilcoxon $z = -2,714$: $p = 0,007$) nakon dopunskog pregleda s OD-om. Za male nakaznosti nađeno je kako je učestalost točno određene vrste nakaznosti po MKB-10 iznosila 56,08 % (120/210) nakon pregleda sa CB-UZV-om, a 61,7 % (131/210) uz značajnu razliku (Wilcoxon $z = -3,3357$: $p = 0,001$) nakon pregleda s OD-om.

Tablica 6. Osobitosti trudnica, fetusa i trajanje trudnoće u vrijeme pregleda

osobitost	X	M	SD	IQ
tjelesna težina trudnice (kg)	75,6	75,2	13,0	20,0
BMI trudnice (kg/m^2)	26,9	26,8	4,3	5,3
vrijeme dijagnoze (tjedni)	29,0	29,2	8,1	14,0
broj nakaznosti fetusa	3,2	2,0	3,6	3,0

Legenda - X: aritmetička sredina; M: medijan; SD: standardna devijacija; IQ: interkvartilni razmak

Tablica 7. Nakaznosti prema vrsti (EFS) i zahvaćenim organskim sustavima

organski sustav po MKB-10	velike		male		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
središnji živčani	34	50,0	34	50,0	68	18,1
mišićno-koštani	6	10,3	52	89,7	58	15,4
kardio-vaskularni	48	85,7	8	14,3	56	14,9
lica	0	0,0	55	100,0	55	14,6
probavni	38	86,4	6	13,6	44	11,7
mokraćni	12	30,0	28	70,0	40	10,6
spolni	2	10,5	17	89,5	19	5,1
dišni	5	29,4	11	70,6	17	4,5
krvnih žila	0	0,0	8	100,0	8	2,1
vrata	1	16,6	5	83,4	6	1,5
pupkovine	0	0,0	6	100,0	6	1,5
Ukupno	146	38,8	230	61,2	376	100,0

Legenda - EFS: Eurofetusova smjernica

Tablica 8. Broj i udio potpuno točno određenih vrsta nakaznosti po MKB-10 prema ultrazvučnoj metodi i vrsti po utjecaju na zdravlje (EFS)

Vrsta nakaznosti po EFS-i	ultrazvučna metoda				Ukupan broj nakaznosti po porodu
	CB-UZV		OD		
	N	%	N	%	
velika	100*	68,49	109*	74,6	146
mala	129**	56,08	142**	61,7	230
Ukupno	229***	60,09	251***	66,7	376

Wilcoxonov test:*z = -2,714, p = 0,007;** z= -3,3357, p = 0,001;***z = -3,989, $p < 0,001$

Legenda - CB-UZV: crno-bijeli ultrazvuk; OD: dopunski pregled s obojenim doplerom; EFS: Eurofetusova smjernica

Tablica 9. broj i udio nakaznosti s izuzetkom točnog određenja vrste po MKB-10 prema ultrazvučnoj metodi i po utjecaju na zdravlje (EFS)

Vrsta nakaznosti po EFS-i	ultrazvučna metoda				Ukupan broj nakaznosti po porodu
	CB-UZV		**OD**		
	N	%	N	%	
velika	13*	8,9	3*	2,05	146
mala	15**	6,52	2**	0,55	230
Ukupno	28***	7,44	5***	1,32	376

Wilcoxonov test:* z = -3,162, p = 0,002;** z = -2,840, p = 0,005; ***z = -4,119, $p < 0,001$

Legenda - CB-UZV: crno-bijeli ultrazvuk; OD: dopunski pregled s obojenim doplerom EFS: Eurofetusova smjernica

5.3. Doprinos dopunskog pregleda OD-UZV razrješavanju „radnih“ dijagnoza

Iz 8. i 9. tablice uočava se kako je od 147 neprepoznatih nakaznosti sa CB-UZV-om, njih 119 nije ni uočeno, dok se njih 28 otkrilo, ali s izostankom točnog određenja vrste nakaznosti po MKB-10. Udio potonjih, tzv. „radnih“ dijagnoza među nakaznostima iznosio je 28/376 (7,44 %). Raspodjela učestalosti „radnih“ dijagnoza po vrsti nakaznosti i ultrazvučnom metodi pregleda prikazana je u tablici 9.

Iz tablice 9. vidi se da je nakon dopunskog pregleda OD-om nađeno značajno manje „radnih“ dijagnoza (7,44 % vs. 1,32 %: $p < 0,001$). Nakon dopunskog pregleda OD-om nađeno je značajno manje „radnih“ dijagnoza i u velikih (8,9 % vs. 2,05 %: $p = 0,001$) i malih (6,52 % vs. 0,95 %: $p = 0,005$) nakaznosti.

Pregled OD-om razriješio je dijagnostičke dvojbe u 23 nakaznosti i to 10 velikih i 13 malih. A u preostalih 5 nakaznosti, 2 male i 3 velike, pregled nije doveo do bitnog dijagnostičkog pomaka.

Tablica 10. prikazuje nakaznosti po MKB-10 klasifikaciji, kvalificirane s „radnom“ dijagnozom nakon pregleda sa CB-UZV-om skupa s učinkom dopunskog pregleda OD-UZV-om. Od velikih nakaznosti razriješene su: desnostrana dijafragmalna hernija, 3 slučaja gastroshize, 3 slučaja arahnoidalne ciste i po jedan slučaj ekstrofije mokraćnog mjehura, kongenitalne cistične adenomatoidne nakaznosti i ageneze bubrega. Gotovo sve, njih 9 od 10 (90 %), razriješene su nalazom izmještanja žilne mreže. Jedino se, ovisno o nakaznom organu, mijenjala zahvaćena žila: venozni vod, gornja mezenterična arterija, središnja moždana arterija, pupčana arterija te grana plućne arterije. U ageneze bubrega dijagnoza je postavljena nakon nalaza nepostojanja bubrežne arterije.

Većina točno određenih vrsta nakaznosti po MKB-10 nakon dopunskog pregleda s OD-om bile su jednostavne nakaznosti, njih 17/23 (73,91 %), dok su u 3 slučaja arahnoidalne ciste, te u slučaju ekstrofije mokraćenog mjehura bile sastavnice složene nakaznosti. Izmješteni mokraćni mjehur plivao je u plodovoj vodi zajedno s drugim trbušnim organima sličnog izgleda pa nije bilo moguće njegovo pouzdano prepoznavanje pomoću CB-UZV-a.

Tablica 10. Doprinos OD-UZV-a razrješavanju „radnih“ dijagnoza prema MKB-10 nazivu

N	%	Naziv nakaznosti po MKB-10	ultrazvučna metoda OD „radna“ dijagnoza
3	10,6	gastroshiza	-
3	10,6	arahnoidalna cista	-
3	10,6	cista jajnika	-
3	10,6	aneurizma pupčane vene	-
2	7,2	ageneza žuljevitog tijela	-
1	3,6	ekstrofija mokraćnog mjehura	-
1	3,6	cistična adenomatoidna nakaznost	-
1	3,6	desnostrana dijafragmalna hernija	-
1	3,6	aneurizma Botalijevog voda	-
1	3,6	perzistentna gornja šuplja vena	-
1	3,6	kratka pupkovina	-
1	3,6	hidronefroza	-
1	3,6	ageneza bubrega	-
1	3,6	ageneza duktalnog voda	-
2	7,2	cista Blakeove vrećice	+
2	7,2	displazija bubrega	+
1	3,6	cistični higrom	+
Ukupno		**Broj različitih nakaznosti**	**Ukupno**
28	100	17	**5**

Legenda - +: postoji „radna“ dijagnoza; -: ne postoji „radna“ dijagnoza; OD: dopunski pregled s obojenim doplerom; N: broj slučajeva; %: udjel

Od tri slučaja gastroshize, u 2 slučaja fetus je bio dorzoanteriorno namješten, a u trećem se ukliješteno hernirano crijevo predstavljalo atipično.

Pregled OD-om razriješio „radne“ dijagnoze u ovih malih nakaznosti: 3 ciste jajnika, 3 aneurizme trbušnog dijela pupčane vene, 2 ageneze žuljevitog tijela te po jedan slučaj kratke pupkovine, perzistentne lijeve gornje šuplje vene, aneurizme Botalijevog voda, ageneze venoznog voda te hidronefroze. Razrješavanju „radnih“ dijagnoza pridonijeli su svi oblici preuređenja žilne mreže i to ovim redom po učestalosti: samostalna anomalija žile u 7/13 (53,8 %) slučaja, 4/13 (30,8 %) prekobrojna krvna žila te jedan slučaj izmještanja krvne žile (7,7 %) i nepostojanja krvne žile (7,7 %). Samostalna anomalija krvne žile nađena je u 3 slučaja aneurizme trbušnog dijela pupčane vene, u 2 slučaja ageneze žuljevitog tijela te jednog slučaja aneurizme Botalijevog voda i kratke pupkovine. Prekobrojna krvna žila nađena je u 3 slučaja ciste jajnika i kod perzistentne lijeve gornje šuplje vene. Izmještanje krvne žile nađeno je u slučaju hidronefroze. Nepostojanje krvne žile nađeno je u ageneze venoznog voda. Od 13 nakaznosti njih 8 pojavilo se skupa s drugim nakaznostima u istom fetusu i u 6 njih pridružene nakaznosti nalazile u drugim, a u 2 slučaja u istom organu. Preostalih 5 nakaznosti pojavilo se kao samostalna nakaznost.

Nađeno je kako dopunski pregled s OD-om nije uspio razriješiti 5 „radnih“ dijagnoza. U 2 slučaja ciste Blakeove vrećice, kod kojih je sa CB-UZV-om nađen cjelovit vermis, normalna udaljenost između zatiljne kosti i malog mozga te anehogena cistična tvorba ispod vermisa. Pregled OD-om ni sa čime nije dopunio nalaz. U cističnog higroma, sa CB-UZV-om uočio se septirani tumor cistične strukture koji se protezao od vrata preko lica sve do temporalnog područja. Iako je OD upotpunio nalaz s prikazom izmještanja temporalne arterije, to se nije uspjelo suvislo patoanatomski protumačiti. U 2 slučaja displastičnih bubrega, jedan od njih bio je u zdjelici, nalaz bubrežne arterije dokazivao je postojanje uredno smještenog i ektopičnog bubrega bez pobližeg određenja njegove funkcionalnosti.

5.4. Doprinos OD-UZV-a sagledavanju nakaznosti

5.4.1. Odlike nakaznosti s preuređenjem žilne mreže

Dopunskom pretragom s OD-UZV-om pronađeno je 89 preuređenja žilnih mreža među 376 istraživanih nakaznosti. Prema tomu u 23,6 % istraživanih nakaznosti otkriven je žilni otklon. Tablica 11. predočava da su među njima prevladavale velike nakaznosti (15,95 % vs. 7,7 %: $\chi^2 = 11,494$: $p < 0,0001$). K tomu, žilni je otklon znatno češće uočen u velikih nakaznosti (41,09 % vs. 12,6 %: $\chi^2 = 38,569$: $p < 0,0001$).

Najčešći oblik otklona u otkrivenih nakaznosti bio je izmještanje žilne mreže. Iz tablice 12. vidi se da je njegov udio iznosio čak 71,9 % (64/89) svih otklona. On je prevladavao u velikih i malih nakaznosti, sa 2 puta većom učestalosti i značajnom razlikom u prvih ((50/60) 83,3 % vs. (14/29) 48,27 %: $\chi^2 = -5,93$: $p = 0,014$).

5.5. Nakaznosti s otkrivenim preuređenjem žilne mreže s OD-UZV-om po MKB-10 nazivu

U tablici 13. prikazane su velike nakaznosti s izmještenom žilnom mrežom po MKB-10 nazivu, pogođenim organima i krvnim žilama. U tablici je predočena važnost prepoznavanja ishodišne krvne žile čija se mreža prilagođavala jer su se nakaznosti iz iste skupine poremećaja s istim oblikom preuređenja žilne mreže često razlučivale tek prema pogođenoj krvnoj žili. To je pokazalo izlučivanje nakaznosti iz skupine defekata prednje trbušne stijenke odlikovanih izmještanjem gornje mezenterične arterije. Omfalocelu od gastroshize razlikovalo je udruženo izmještanje žila pupkovine. Isto načelo vrijedilo je za skupinu dijafragmalnih hernija jer se u lijevostrane izmještala lijenalna, a desnostrane venozni vod. Prepoznavanje krvne žile ipak nije bilo dovoljno za suvislu dijagnozu jer su dvije različite velike nakaznosti istog organa dijelile isti oblik žilnog otklona iste krvne žile što su pokazale nakaznosti velikog mozga i bubrega, odnosno encefalocela i arahnoidalna cista te hidronefroza, ektopija bubrega i multicistični bubreg. Zbog toga je predložena metoda bila učinkovita nakon osnovnog pregleda s CB-UZV-om. Isto je važilo za male nakaznosti s izmještenom žilnom mrežom, koje se može sažeti u načelo da je pojedini oblik otklona žilne mreže istog organa bio povezan s određenom nakaznosti, nedostajuća pupčana arterija u jednostruke pupčane arterije i samostalna anomalija žile u kratke

Tablica 11. Broj i udio nakaznosti prema vrsti i postojanju žilnog otklona

Vrsta nakaznosti po EFS	žilni otklon				
	DA		NE		Ukupan broj nakaznosti
	N	%	N	%	
velika	60	41,1	86	56,8	146
mala	29	12,6	201	87,6	230
	89		**287**		**376**

Legenda - EFS: Eurofetusova smjernica; ŽO: žilni otklon; N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

Tablica 12. Broj i udio nakaznosti prema vrsti po EFS i tipu žilnog otklona

Tip otklona	vrsta nakaznosti po EFS				
	velika		mala		Ukupan broj žilnih otklona
	N	%	N	%	
povećanje ŽM	1	1,6	4	15,4	5
smanjenje ŽM	8	13,3	4	19,2	12
izmještanje ŽM	50*	84,3	14*	42,3	64
samostalna anomalija žile	1	1,6	7	23,7	8
	60		**29**		**89**

Legenda - EFS: Eurofetusova smjernica; ŽM: žilna mreža; N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

Tablica 13. Velike nakaznosti po EFS-i s izmještenom žilnom mrežom po nazivu, zahvaćenom organu i krvnoj žili

Naziv nakaznosti po MKB-10	N	%	zahvaćeni organ	zahvaćena krvna žila
gastroshiza	**11**	**22,0**	trbušna stijenka	GMA
atrezija dvanaestnika	**6**	**12,0**	dvanaesnik	lijenalna a.
omfalocela	**5**	**10,0**	trbušna stijenka	pupčana a. i v.+ GMA
arahnoidalna cista	**3**	**6,0**	mozak	središnja moždana a.
hidronefroza	**3**	**6,0**	bubreg	bubrežna a.
holoprozencefalija	**2**	**4,0**	mozak	perikalozna* a.
multicistični bubreg	**4**	**8,0**	bubreg	bubrežna a.
transpozicija aorte	**2**	**4,0**	velika krvna žila	aorta
transpozicija plućne a.	**2**	**4,0**	velika krvna žila	plućna a.
ekstrofija mokraćnog mjehura	**1**	**2,0**	trbušna stijenka	pupčana a.
cistična adenomatoidna nakaznost	**2**	**4,0**	pluća	plućna a.
zajedničko stablo-aorta	**2**	**4,0**	velika krvna žila	aorta
zajedničko stablo-plućna a.	**2**	**4,0**	velika krvna žila	plućna a.
higrom	**1**	**2,0**	lice	temporalna a.
encefalocela	**1**	**2,0**	mozak	središnja moždana a.
dijafragmalna hernija desna	**1**	**2,0**	ošit (jetra)	venozni vod i jetreno žilje
dijafragmalna hernija lijeva	**1**	**2,0**	ošit (želudac)	lijenalna a.
izmješteni displastični bubreg	**1**	**2,0**	bubreg	bubrežna a.
Ukupno	**50**	**100**	**8 različitih organa**	**10 različitih žila**

Legenda - EFS: Eurofetusova smjernica; N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; a.: arterija; v.: vena; GMA: gornja mezenterična arterija

pupkovine. No, iznimno isti oblik preuređenja žilne mreže u istoga organa može se javiti i u dvije različite male nakaznosti, hidronefroza i ektopija bubrega.

U tablici 13. predočen je odnos između nakaznog organa i njegove izmještene krvne žile. Izmještanje je pronađeno u 8 organa i 6 organskih sustava ovim redom po učestalosti: trbušna stijenka 19/50 (38,0 %), bubreg 8/50 (16,0 %), cirkulatorni-velike krvne žile 8/50 (16,0 %), veliki mozak 6/50 (12,0 %), dvanaesnik 6/50 (12,0 %), ošit 2/50 (4 %) te vrat 1/50 (2 %). Pogođenost organskih sustava išla je ovim redom po učestalosti: probavni 24/50 (48,0 %), mokraćni 10/50 (20,0 %), krvožilni 8/50 (16,0 %), SŽS 6/50 (12,0 %) te sporadično dišni i limfni. Izmještanje žilne mreže zahvatilo je 10 krvnih žila i to ovim redom po učestalosti: gornja mezenterična arterija (23,9 %), bubrežna arterija (13,6 %), lijenalna arterija (13,6 %), pupčana arterija (10,0 %). Plućna arterija, aorta, perikalozna arterija, temporalna arterija te venozni vod bili su pogođeni sporadično. Smanjenje ŽM uočeno je u 5 slučaja anencefalije i 2 slučaja holoprozencefalije te u slučaju ageneze bubrega. U anencefalije nije nađen ni jedan element Willisovog kruga, a u 2 slučaja prozencefalije zbog nedostatka prednjih grana Willisov krug bio otvoren. U ageneze bubrega nije nađena bubrežna arterija. Povećanje žilne mreže nađeno je kod tumora mozga gdje su uočene novostvorene žile, a samostalna anomalija žile kod stenoze plućne arterije.

Tablica 14. predočava međuodnos nakaznih organa, njihovih krvnih žila s oblikom otklona u malih nakaznosti. Nađeno je kako je preuređenje žilne mreže pogađalo 7 organa i 5 organskih sustava ovim redom po učestalosti: bubreg 13/29 (44,8 %), pupkovina 4/29 (13,7 %), jajnik 3/29 (10,3 %), veliki mozak 3/29 (10,3 %), pupčana vena 3/29 (10,3 %), te po jedan Botalijev vod i gornja šuplja vena. A po organskim sustavima: mokraćni 13/29 (44,8 %), cirkulatorni-velike krvne žile 6/29 (20,6 %), spolni 3/29 (10,3 %), SŽS 3/29 (10,3 %) te pupkovinu 4/26 (13,7 %). Nakaznosti su dovele do preuređenja 6 standardnih krvnih žila i nastanka jedne nove. Standardne žile bile su zahvaćene po učestalosti ovim redom: bubrežna arterija 13/29 (44,8 %), pupčana arterija 4/29 (13,7 %), perikalozna arterija 3/29 (10,3 %), pupčana vena 3/29 (10,3 %), te po jedan slučaj Botalijevog voda, lijeve gornje šuplje vene i venoznog voda.

Tablica 14. Male nakaznosti po EFS-u sa žilnim promjenama prema obliku otklona, MKB-10 nazivu, pogođenom organu i krvnoj žili

Tip otklona	Naziv nakaznosti po MKB-10	N	%	zahvaćeni organ	zahvaćena krvna žila
Povećanje ŽM	cista jajnika	3	10,4	jajnik	novostvorena
	perzistentna GŠV	1	3,4	GŠV	GŠV
Smanjenje ŽM	SUA	3	10,4	pupkovina	pupčana a.
	ageneza venoznog voda	1	3,4	venozni vod	venozni vod
Izmještanje ŽM	hidronefroza	12	41,4	bubreg	bubrežna a.
	izmješetni bubreg	1	3,4	bubreg	bubrežna a.
Samostalna anomalija žile	aneurizma umbilikalne vene	3	10,4	pupčana vena	pupčana v.
	aneurizma Botalijevog voda	1	3,4	Botalijev vod	Botalijev vod
	ageneza žuljevitog tijela	3	10,4	veliki mozak	perikalozna a.
	kratka pupkovina	1	3,4	pupkovina	pupčana a.
Ukupno	10 različitih nakaznosti	29	100	8 različitih organa	8 različitih žila

Legenda - ŽM: žilna mreža; EFS: Eurofetusova smjernica; N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; v.: vena; a.: arterija; SUA: jednostruka pupčana arterija; GŠV: gornja šuplja vena

Tablica 15. Raspodjela zastupljenosti organa nositelja nakaznosti s otkrivenim ŽO prema vrsti nakaznosti po EFS

Nakazan organ	Vrsta nakaznosti po EFS				Ukupno	
	velika otklon ŽM		mala otklon ŽM			
	N	%	N	%	N	%
bubreg	10	43,6	13	56,4	23	25,9
trbušna stijenka	17	100,0	0	0	17	19,2
veliki mozak	13	81,3	3	19,7	16	18,0
velika krvna žila	9	60,0	6	40,0	15	16,9
dvanaestnik	6	100,0	0	0	6	6,8
pupkovina	0	0	4	100,0	4	4,4
jajnik	0	0	3	100,0	3	3,3
pluća	2	100,0	0	0	2	2,2
želudac	1	100,0	0	0	1	1,1
jetra	1	100,0	0	0	1	1,1
vrat	1	100,0	0	0	1	1,1
Ukupno	60	77,5	29	22,5	89	100

Legenda - EFS: Eurofetusova smjernica; ŽM: žilna mreža; N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

5.6. Organi i krvne žile pogođeni preuređenjem žilne mreže u sklopu nakaznosti

Nađeno je ukupno 10 različitih organa nositelja nakaznosti s preuređenjem žilne mreže. Ti su organi predočeni prema vrsti nakaznosti po EFS-i u tablici 15. Iz te tablice je očito da je na bubreg, trbušnu stijenku, veliki mozak i velike krve žile otpadalo 71/89 (80 %) nađenih ŽO. Među njima najznačajnija su bila prva dva organa jer je bubreg bio nositelj četvrtine 23/89 (25,9 %), a prednja trbušna stijenka petine 17/89 (19,2 %) nađenih ŽO.

Utvrđeno je kako su se velike nakaznosti po EFS javile u 8, a male u 7 različitih organa. Tablica 15. pokazuje da su pojedini organi nosili isključivo velike ili male nakaznosti s preuređenjem žilne mreže. Isključiva sklonost prema velikim nakaznostima nađena je kod trbušne stijenke, želuca, ošita, vrata i pluća, a prema malim u jajnika i pupkovine. Sklonost za obje vrste nakaznosti pokazali su veliki mozak, velike krvne žile i bubreg.

Učestalost zahvaćanja organa išla je ovim redom: bubreg, trbušna stijenka, veliki mozak, velike krvne žile, želudac, jajnik i ošit. Sklonost organa prema velikim i malim nakaznostima s preuređenom žilnom mrežom vidljiva je iz tablice 15. Vrsna sklonost utjecala je i na redoslijed zastupljenosti pa je ona u velikih išla ovim redom: prednja trbušna stijenka, veliki mozak, velike krvne žile, bubreg i dvanaesnik, a u malih: bubreg, velike krvne žile, veliki mozak, jajnik i pupkovina.

Nađeno je ukupno 16 različitih krvnih žila s preuređenom žilnom mrežom u sklopu nakaznosti. Te žile su predočene prema vrsti nakaznosti po EFS-i u tablici 15. Iz tablice je razvidno kako je preuređena žilna mreža 15 standardnih krvnih žila. Gotovo polovina otklona 44/89 (49,4 %) nađena je u žilnoj mreži ovih triju arterija: renalne, gornje mezenterične i pupčane. Među otkrivenim žilnim otklonima preuređenje žilne mreže bubrežne arterije bilo je najzastupljenije s udjelom od 23/89 (25,9 %), a drugo po važnosti preuređenje žilne mreže gornje mezenterične arterije 11/89 (12,4 %).

Nađeno je da je preuređenje žilne mreže zahvatilo 12 različitih žila u velikih i 7 žila u malih nakaznosti. Tablica 16. predočava sklonost pojedinih žila k preuređivanju žilne mreže prema vrsti po EFS. Isključivu sklonost k preuređenju u sklopu velikih nakaznosti pokazala je gornja mezenterična, lijenalna, Willisov krug, plućna arterija, središnja

Tablica 16. Raspodjela zastupljenosti krvnih žila s otkrivenim preuređenjem njihove ŽM prema vrsti nakaznosti koja je prouzročila ŽO i po EFS-i

Naziv zahvaćene krvne žile	vrsta nakaznosti po EFS-i				Ukupno	
	velika		mala			
	otklon ŽM		otklon ŽM			
	N	%	N	%	N	%
bubrežna a.	10	43,5	13	56,5	23	25,9
gornja mezenterična a.	11	100,0	0	0	11	12,4
pupčana a.	6	60,0	4	40,0	10	11,2
lijenalna a.	7	100,0	0	0	7	7,9
plućna a.	7	100,0	0	0	7	7,9
Willisov krug	6	100,0	0	0	6	6,9
perikalozna a.	2	40,0	3	60,0	5	5,6
središnja moždana a.	4	100,0	0	0	4	4,4
aorta	4	100,0	0	0	4	4,4
novostvorena	1	25,0	3	75,0	4	4,4
pupčana v.	0	0	3	100,0	3	3,3
temporalna a.	1	100,0	0	0	1	1,1
venozni vod	1	100,0	0	0	1	1,1
Botalijev vod	0	0	1	100,0	1	1,1
lijeva gornja šuplja v.	0	0	1	100,0	1	1,1
duktalni vod	0	0	1	100,0	1	1,1
Ukupno	60		29		89	100,0

Legenda - EFS: Eurofetusova smjernica; ŽM: žilna mreža; N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; a.: arterija; v.: vena

moždana arterija, aorta, temporalna arterija i venozni vod, a u malih Botalijev vod, pupčana vena i perzistentna lijeva gornja šuplja vena. Bubrežna, pupčana i perikalozna arterija i novostvorene krvne žile preuređivale su se u obje vrste nakaznosti.

Od 15 standardnih krvnih žila, njih 12 bile su arterije i 3 vene. U velikih nakaznosti zahvaćene krvne žile po učestalosti išle su ovim redom: gornja mezenterična arterija, lijenalna, renalna, pupčana, Willisov krug, plućna arterija, središnja moždana arterija, aorta, perikalozna arterija, temporalna arterija, venozni vod i novostvorena. Od 12 nabrojenih krvnih žila, 11 su bile arterije i jedna vena. U malih nakaznosti, zastupljenost krvnih žila išla je ovim redom: bubrežna arterija, pupčana arterija, perikalozna arterija, novostvorena arterija, pupčana vena, Botalijev vod te lijeva gornja šuplja vena. Od 7 zahvaćenih krvnih žila, 4 su bile arterije i 3 vene. Novostvorene krvne žile javile su se kod tumora velikog mozga i cista jajnika.

Tablica 16. pokazuje da se u velikih nakaznosti preuređivao širi spektar krvnih žila (12 vs. 7) te da su se dominantno preuređivale različite krvne žile u velikih i malih nakaznosti. U velikih su to bile gornja mezenterična arterija, lijenalna, bubrežna i pupčana, dok su u malih bubrežna, pupčana, perikalozna i novostvorene krvne žile.

5.7. Organizacija nakaznosti s preuređenjem ŽM u istraživanim fetusima

Način organizacije nakaznosti s otkrivenim preuređenjem ŽM unutar fetusa rasvijetljen s OD-om i predočen je u tablici 17. Našlo se kako preko polovine 64/117 (54,5 %) fetusa posjeduje nakaznost s otkrivenim ŽO, od kojih većina nosi jednu veliku nakaznost s preuređenjem ŽM u 35/64 (54,7 %). Drugi po zastupljenosti bili su fetusi 8/64 (12,5 %) s dvije velike nakaznosti sa ŽO. Iz tablice 16. se vidi da su se u 19/117 (16,32 %) fetusa nakaznosti sa ŽO nakupljale. U 8 fetusa (6,8 %) nađeno je nakupljanje samo velikih, a u 6 fetusa (5,1 %) samo malih nakaznosti sa ŽO, dok su se u 5 fetusa (4,27 %) nakupljale obje vrste nakaznosti po EFS-i sa ŽO. Prema tome, fetusi su pokazali veću sklonost nakupljanju velikih nakaznosti.

Tablica 17. Raspodjela zastupljenosti fetusi prema broju nakaznosti s otkrivenim ŽO i vrsti nakaznosti po EFS-i

Fetusi po brojnosti velikih nakaznosti sa ŽO	Fetusi po brojnosti malih nakaznosti sa ŽO			
	0 **N**	***1*** **N**	***2*** ***N***	**Ukupno**
0	53	10	6	69
1	35	2	1	38
2	8	1	0	9
3	0	0	1	1
Ukupno	**96**	**13**	**8**	**117**

Legenda - ŽO: žilni otklon; fetusi po brojnosti nakaznosti-0: bez nakaznosti s ŽO; 1: jedna nakaznosti s ŽO; 2: dvije nakaznosti s ŽO; 3: tri nakaznosti s ŽO; EFS: Eurofetusova smjernica

Tablica 18. Broj i udio točnih nalaza prema broju nakaznosti i ultrazvučnoj metodi

broj nakaznosti u istraživanom fetusu	ultrazvučna metoda				**Ukupan broj fetusa**
	CB-UZV	**OD**	McNemar	Kappa	
	N %	N %	**p**	**κ**	
1	43 79,6	52 96,3	0,012	0,097	54
2	16 80,0	18 90,0	0,5	0,615	20
3	6 60,0	6 60,0	1	1	10
4	5 45,5	6 54,6	1	0,82	11
5	2 40	2 40	1	1	5
≥ 6	4 23,5	5 29,4	1	0,85	17
Ukupno	76 64,9*	89 76,1*	0,001*	0,696*	117

Legenda - CB-UZV: crno-bijeli ultrazvuk; OD: obojeni dopler; McNemarov test*; Kappa test*; Broj nakaznosti u istraživanom fetusu -1: s jednom nakaznošću ; 2: sa dvije nakaznosti; 3: sa tri nakaznosti ; 4:sa četiri nakaznosti; 5: s pet nakaznosti; ≥6: sa šest ili više nakaznosti;

Našlo se, kako je od 48 fetusa s velikom nakaznošću, njih 43 sadržavalo isključivo velike i to 35 jednu, a 8 dvije nakaznosti. Od 20 fetusa s malom nakaznošću, njih 16 posjedovalo je isključivo male i to 10 jednu, a 6 dvije. U 5 fetusa javile su se skupa velike i male nakaznosti u raznim kombinacijama. U 2 fetusa po jedna velika i mala, u jednog fetusa 2 velike i 1 mala, u jednog fetusa 1 velika i 2 male te konačno u jednom fetusu 3 velike i 2 male nakaznosti. Iz tablice 12. je očito da su gotovo svi fetusi s preuređenjem žilne mreže sadržavali manje od 3 nakaznosti sa ŽO 60/65 (92,30 %), dok su 3 fetusa sadržavala po 3 i jedan fetus nosio je 5 nakaznosti.

5.8. Uspješnost cjelovitog sagledavanja fetusa prema broju nakaznosti

Utvrđeno je kako je od 117 fetusa, njih 63 (53,9 %) nosilo više nakaznosti, od kojih je trećina njih 20/63 (31,8 %) sadržavala je 2, a petina njih 17/63 (27 %) više od 6 nakaznosti. Tablica 18. predočava ovisnost cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa, izraženu kroz točnost nalaza, o broju nakaznosti i UZV metodi. Uočava se da je učestalost točnog nalaza obrnuto razmjerna broju fetalnih nakaznosti za obje metode pregleda. Učestalost točnog nalaza sa CB-UZV-om iznosi 64,9 %, a nakon dopunskog pregleda OD-om 76,1 % uz značajnu razliku po McNemaru $p = 0,001$. Iznos kappa testa $\kappa = 0,696$ kazuje o solidnom slaganju nalaza.

Podskupina s najvećim doprinosom točnosti nalaza, su fetusi s jednom nakaznošću, s gotovo polovičnom zastupljenošću (46,1 %) 54/117 među istraživanim fetusima. U njih je dopunski pregled OD-om značajno povećao uspješnost. Učestalost točnog nalaza nakon pregleda sa CB-UZV-om iznosio je 79,6 %, a nakon dopunskog pregleda 96,3 % uz $p = 0,012$ po McNemaru. Pored toga nađeno je i slabo slaganje nalaza ($\kappa = 0,097$) što potvrđuje značajnost razlike u točnosti nalaza između pregleda sa CB-UZV-om i OD-om.

Nađen je znatan udjel (23,5 % sa CB-UZV-om i 29,4 % s OD-om) točnih nalaza u fetusa s više od 6 nakaznosti. To ukazuje da postoji organizacija nakupljanja nakaznosti koja utječe na uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja nakaznog fetusa s obje metode.

5.9. Osobitosti organizacije nakaznosti

Organizacija nakaznosti u fetusu opisivala se sa 4 težinska ranga. Iako se fetusi rangiraju po načelu odnosa broja nakaznih organa i broja nakaznosti neovisno o njihovom značenju za zdravlje, pripadnost nakaznog fetusa pojedinom rangu neraskidivo nosi sa sobom uz dijagnostičko i prognostičko značenje. Zbog toga su prikazani udjeli velikih i malih nakaznosti u svakom rangu skupa s njihovim mjerama središnjih vrijednosti u tablicama 18. i 19. Tablica 18. predočava zastupljenost nakaznosti prema vrsti po EFS-i za svaki težinski rang. Našlo se da su u fetusa I. težinskog ranga prevladavale velike nakaznosti s udjelom od 72,2 %, a u viših težinskih rangova male nakaznosti. Udjel malih nakaznosti među fetusima II., III. i IV. težinskog ranga iznosio je 54,2 %, 70,3 %, odnosno 62,6 %.

Utvrđeno je, da su istraživani fetusi nosili u prosjeku 3,21 nakaznosti i to 1,25 veliku, odnosno 1,96 malu nakaznost. Prema pojedinom rangu srednja vrijednost broja fetalnih nakaznosti iznosila je 1, 3, 4,5 i 9 za fetuse I., II., III. i IV. težinskog ranga. Povećavao se prosječni broj velikih i malih, no iz tablice 20. vidljivo je da se prosječni broj malih nakaznosti snažnije povećavao u usporedbi s velikim. Izraženiji porast malih nakaznosti potvrdio je relativni rizik za pojedinu vrstu nakaznosti prema rangu, gdje se prosječni broj nakaznosti za svaku vrstu uzima kao temeljna vrijednost. Nađeno je da je prosječan broj malih nakaznosti fetusa III. i IV. ranga 1,63 i 2,88 puta premašivao temeljnu vrijednost (3,19 i 5,66 vs. 1,96). Za velike nakaznosti našlo se da je prosječan broj velikih nakaznosti fetusa III. i IV. ranga premašivao 1,08 i 2,68 puta temeljnu vrijednost (1,36 i 3,34 vs. 1,25).

5.10. Uspješnost cjelovitog sagledavanja fetusa prema težinskim rangovima

Značaj organizacije nakaznosti na cjelovito sagledavanje fetusa kao i na doprinos dopunskog pregleda s OD-UZV-om predočava tablica 21. Uspješnost cjelovitog sagledavanja izražena je kroz točnost nalaza. Potonja se pratila prema težinskom rangu i ultrazvučnoj metodi. Dokazano je kako su više rangirani fetusi bili rjeđe sveobuhvatno sagledani neovisno o UZV metodi. U fetusa III. i IV. težinskog ranga točnost nalaza iznosila je 56,8 % i 0 % sa CB-UZV-om, odnosno 63,3 % i 9 % nakon pregleda s OD-om. Izraženiji učinak za CB-UZV je zbog dopunskog pregleda s OD-om.

Tablica 19. Broj i udjel nakaznosti prema težinskom rangu i vrsti po EFS-i

Težinski rang	N fetusa	N nakaznosti	velika N	velika %	mala N	mala %
I.	54	54	39	72,2	15	27,8
II.	8	24	11	45,8	13	54,2
III.	44	199	59	29,7	140	70,3
IV.	11	99	37	37,4	62	62,6
Ukupno	**117**	**376**	**146**		**230**	

Legenda - N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; EFS: Eurofetusova smjernica

Tablica 20. Svojstva fetusa pojedinog težinskog ranga prema broju i vrsti nakaznosti po EFS-i

Težinski rang	X nakaznosti	X velikih	X malih	M velikih	M malih
I.	1	0,72	0,28	1	0
II.	3	1,36	1,64	0	0
III.	4,5	1,36	3,19	1	2
IV.	9	3,34	5,66	3	6,5
Ukupno	**3,21**	**1,25**	**1,96**	**1**	**1**

Legenda - Mjere središnje vrijednosti - X: aritmetička sredina; M: medijan

U tablici 21. pokazano je da je organizacija nakaznosti bila bitna za doprinos sveobuhvatnom sagledavanju fetusa s OD-UZV-om. Nađeno je kako je dopunski pregled OD-om značajno povećao uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja fetusa. Učestalost točnog nalaza sa CB-UZV-om iznosila je 64,9 %, a nakon dopunskog pregleda s OD-om 76,1 %, uz značajnu razliku (McNemar; p = 0,001). Značajan dijagnostički učinak dopu-nskog pregleda s OD-a potvrdilo je i umjereno slaganje njegovih nalaza s nalazima CB-UZV-a ($\kappa = 0,696$). Ukupnom povećanju učestalosti točnog nalaza presudno su doprinijeli fetusi I. težinskog ranga, u kojih je točnost nalaza nakon pregleda sa CB-UZV-om iznosila 79,6 %, a 96,3 % nakon pregleda s OD-om sa značajnom razlikom (McNemar; p = 0,012). Kappa testom ($\kappa = 0,012$) pronađena je veoma velika razlika među nalazima CB-UZV-a i OD-a.

Zapažen je i doprinos fetusa III. i IV. težinskog ranga sveobuhvatnom sagledavanju fetusa nakon dopunskog pregleda s OD-UZV-om, međutim on nije bio značajan. Naime, izuzećem fetusa I. težinskog ranga zadržava se porast uspješnosti s (33/63) 52,3 % na (37/63) 58,7 % , ali se gubi značajnosti razlike (McNemar p = 0,125) i razlika u slaganju nalaza jer se tada nalazi dobro slaganje nalaza ($\kappa = 0,872$). U fetusa II. težinskog ranga pregled s OD-om uopće nije utjecao na cjelovito sagledavanje.

5.11. Uzroci neuspjeha cjelovitog sagledavanja sa OD-UZV

Nakon pregleda s OD-om pronađeno je da je od 376 istraživanih nakaznosti nedijagnosticirano ostalo njih 124 (33%), od kojih su 5 bile „radne“ (4%), a njih 119 neuočene (96,0 %). Među potonjima udjel malih nakaznosti iznosio je n = 89 (74,4 %), a javile su se isključivo u visoko rangiranih fetusa što predočava tablica 22. Uočen je odnos između vrste nedijagnosticiranih nakaznosti i ranga kojem su pripadali fetusi njihovi nositelji. Nedijagnosticirane nakaznosti, u fetusa I. ranga bile su isključivo velike, a u fetusa III. i IV. ranga prevladavale su male s udjelom od 80 %, odnosno 70 %. Udjel malih nakaznosti među nedijagnosticiranim nakaznostima iznosio je 75 % i značajno je nadmašivao udjel malih nakaznosti među istraživanim nakaznostima 75 % vs. 61,2 % ($\chi^2 = 6,23$: DF = 1: p = 0,01). Sve postojeće male nakaznosti u fetusa I. i II. ranga točno su dijagnosticirane, dok je to bilo rjeđe u fetusa III. i IV. ranga.

Tablica 21. Broj i udio točnih nalaza po težinskom rangu i metodi pregleda

	ultrazvučna metoda						Ukupno po rođenju
	CB-UZV		OD		McNemar	Kappa	
Težinski rang	N	%	N	%	P		
I.	43	79,6	52	96,3	0,012	0,097	54
II.	8	100,0	8	100,0	1	1	8
III.	25	56,8	28	63,3	0,250	0,858	44
IV.	0	0	1	9	1	-	11
Ukupno	76*	64,9	89*	76,1	0,001	0,696	117

Legenda - CB-UZV: crno-bijeli ultrazvuk; OD: obojeni dopler; McNemarov test*;Kappa test*; N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

Tablica 22. Broj i udio nedijagnosticiranih nakaznosti nakon pregleda OD-om prema vrsti po EFS-i i rangu

	NAKAZNOSTI							
	postojeće	nedijagnosticirane		velike (EFS)		male (EFS)	
Težinski rang	N	N	%	N	%	N	%
I.	54	2	3,70	2	100	0	0
II.	24	0	0	0	0	0	0
III.	199	72	36,18	14	20	58	80
IV.	99	50	50,50	15	25	35	70
Ukupno	**376**	**124**	**33**	**31**	**25**	**93**	**75**

Legenda- N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; EFS: Eurofetusova smjernica

U potonjih su nađene beznačajne razlike u udjelima postojećih i nedijagnosticiranih malih nakaznosti i to 70 % vs. 80 % (χ^2 = 2,5 : DF = 1: p = 0,152) i 62,2 % vs. 70 % (χ^2 = 0,508 : DF = 1 : p = 0,470) u fetusa III. i IV. ranga.

Našlo se da su od 5 nakaznosti s „radnom“ dijagnozom, njih 4 bile male, a 1 velika. Dvije od njih su se javile u fetusa I. ranga, a preostale 3 u fetusa III. ranga. Jedina velika nakaznost javila se u fetusa I. ranga. Iz tablice 22. uočava se da se u fetusa višeg težinskog ranga češće nalazilo da nose nedijagnosticiranu nakaznost. Njihov udjel rastao je s 3,7 %, 0, 34,36 % i 50,50 % usporedo s porastom ranga I., II., III., IV. Čak trećina, odnosno polovina postojećih nakaznosti u fetusa III. i IV. ranga ostalo je nedijagnosticirano nakon pregleda s OD-om.

Učestalost nedijagnosticiranih nakaznosti iznosio je 124/376 (31,65 %). Udjel nedijagnosticiranih nakaznosti iznosio je 3,7 % u fetusa I. ranga i 50,5 % u fetusa IV. ranga. Udjel malih nakaznosti iznosio je 75 % i bio je podjednak među visoko rangiranim fetusima 75 % i 70 %.

5.12. Organska pripadnost nakaznosti neuočenih sa CB-UZV-om

Glavninu neuočenih nakaznosti sa CB-UZV-om (84,2 %) nosilo je 5 organskih sustava: lice, spolni, mišićno-koštani, mokraćni i probavni sustav. Čak 25,2 % neuočenih nakaznosti pripadalo je sustavu lica. Prema vrsti većina nakaznosti 89/119 (74,78 %) bile su male nakaznosti. Njihova prevaga nađena je u većine sustava i to lice, spolni, mišićno-koštani, SŽS i probavni sustav. U tablici 23. predočena je raspodjela po učestalosti organskih sustava nositelja neuočenih nakaznosti prema vrsti po EFS-i.

Fetalni organski sustavi nositelji neuočenih nakaznosti nađeni su ovim redom po učestalosti: lice 25,2 %, spolni 15,1 %, mišićno-koštani 13,5 %, mokraćni 11,8 %, probavni 10,1 %, kardio-vaskularni 9,3 %, dišni 5,9 %. Tri organska sustava, sustav lica, spolni i mišićno-koštani, nosili su većinu neuočenih nakaznosti 66/119 (53,8 %). Nađena je razlika u zastupljenosti organskih sustava prema vrsti nakaznosti. Velike nakaznosti nosili su ovi fetalni organski sustavi po učestalosti: kardio-vaskularni 8/30 (26,6 %), probavni 7/30 (23,3 %), dišni 5/30 (16,6 %), mokraćni 4/30 (13,3 %), SŽS 3/30 (10 %),

Tablica 23. Broj i udio neuočenih nakaznosti sa CB-UZV-om prema vrsti po EFS-i i pripadajućim organskim sustavima

Organski sustav	velike		male		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
lica	0	0,0	30	100,0	30	25,2
spolni	1	5,8	17	94,2	18	15,1
mišićno-koštani	0	0,0	16	100,0	16	13,5
mokraćni	4	28,6	10	72,4	14	11,8
probavni	6	45,5	6	54,5	12	10,1
kardio-vaskularni	8	72,7	3	27,3	11	9,3
dišni	5	71,4	2	38,6	7	5,9
središnji živčani	3	60,0	2	40,0	5	4,2
vrata	1	25,0	3	75,0	4	3,4
velikih krvnih žila	2	100,0	0	0,0	2	1,6
Ukupno	**30**		**89**		**119**	

Legenda - N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

Tablica 24. Broj i udio sa CB-UZV-om neuočenih anomalija lica po MKB-10 vrsti nakaznosti

Naziv anomalije	N	%
rascjep nepca	6	19,8
rascjep usnice	7	22,3
kose oči	4	13,2
spljošten korijen nosa	3	9,9
nisko položene uške	2	6,6
hipoplazija nosa	2	6,6
hipoplazija uške	2	6,6
hipertelorizam	1	6,6
nedostatak uške	1	3,3
hipoplazija mandibule	1	3,3
mala usta	1	3,3
Ukupno	**30**	**100**

Legenda - N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

velike krvne žile 2/30 (6,6 %), te vrat i spolni. Male nakaznosti zahvaćale su ove sustave po učestalosti: lice 31/89 (34,8 %), spolni 17/89 (19,1 %), mišićno-koštani 16/89 (17,9 %), mokraćni 10/89 (11,24 %), probavni 6/89(6,74 %), vrat 3/89 (3,37 %), kardio-vaskularni 2/89 (2,24 %), središnji živčani 2/89 (2,24 %), dišni 2/89 (2,24 %).

Najučestalije neuočene nakaznosti po MKB-10 vrsti bile su rascjep usnice i nepca, kose oči, kriptorhizam i sindaktilija. Raspodjele prema učestalosti neuočenih nakaznosti po MKB-10 vrsti za sve pogođene organske sustave predočene su u tablicama 23.-27. Nađeno je da se spektar neuočenih nakaznosti sastojao od 56 različitih vrsta nakaznosti prema MKB-10. Pretezale su male nakaznosti po EFS-i. Prevlast je bila snažno izražena u mišićno-koštanih nakaznosti te nakaznosti lica i spolnih nakaznosti, a slabije izražena među mokraćnim, vratnim i probavnim nakaznostima. Nasuprot tomu, u srčanim, plućnim te živčanim prevladavale su velike neuočene nakaznosti.

Tablica 24. predočava raspodjelu sa CB-UZV-om neuočenih anomalija lica po učestalosti. Spektar se sastojao od 11 vanjskih malih nakaznosti. Najčešće pojedinačne anomalije su rascjepi usnice 7/31 (22,6 %) i nepca 6/31 (19,3 %). Znatan udio kao skupina među anomalijama čine dismorfije lica 11/31 (35 %). One uključuju kose oči, spljošten korijen nosa, spuštene uške i hipertelorizam.

Tablica 25. predočava raspodjelu neuočenih sa CB-UZV-om nakaznosti spolnog sustava po učestalosti. Spektar je obuhvaćao 9 nakaznosti, 8 malih i 1 veliku. Našlo se da su od 9 različitih nakaznosti, njih 7 bile unutarnje. Od 18 nakaznosti, njih 12 ženskog, a 6 njih muškog spolnog sustava. Najčešće su bile kriptorhizam u dječaka i ageneza maternice u djevojčica. Veliku nakaznost činio je završetak rodnice u kloaku.

Tablica 26. prikazuje raspodjelu po učestalosti anomalija mišićno-koštanog sustava. Spektar se sastojao 6 malih nakaznosti i to dvije unutarnje i 4 vanjske. Najčešće među njima bile su sindaktilija i nedostatak prsta, koje su skupa činile 68,6 % anomalija tog sustava. U dva slučaja sindaktilija i nedostatak prsta javili su se zajedno u sklopu složene nakaznosti.

Tablica 25. Broj i udio sa CB-UZV-om neuočenih anomalija spolnog sustava po MKB-10 nazivu nakaznosti

Naziv anomalije	N	%
kriptorhizam	6	33,6
nepostojanje maternice	3	16,8
fibrozni tračak spolovila	2	11,2
fuzija usana	2	11,2
nepostojanje jajovoda	1	5,6
nepostojanje jajnika	1	5,6
uterus didelphis	1	5,6
hipoplazija jajnika	1	5,6
rodnica ulazi u kloaku	1*	5,6
Ukupno	**18**	**100**

Legenda - N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

Tablica 26. Broj i udio sa CB-UZV-om neuočenih anomalija mišićno-koštanog sustava po MKB-10 nazivu nakaznosti

Naziv anomalije	N	%
sindaktilija	6*	37,4
nedostatak prsta	5*	31,2
klinodaktilija	2	12,5
kontraktura zgloba	1	6,2
nedostatak fibule	1	6,2
nedostatak radiusa	1	6,2
Ukupno	**16**	**100**

Legenda - N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva

Tablica 27. predočava raspodjelu po učestalosti sa CB-UZV-om neuočenih nakaznosti mokraćnog, kardio-vaskularnog i probavnog sustava. Spektar nakaznosti mokraćnog sustava činilo je 7 nakaznosti, 5 malih i 2 velike. Najčešće od njih bile su displazija 21,4 % i hipoplazija 21,4 % bubrega. Spektar nakaznosti kardio-vaskularnog sustava sastojao se od 5 nakaznosti, od kojih su se 3 javile u sklopu složene srčane mane. Najčešće od njih bile su ASD 36,36 % i VSD 27,27 %. Spektar nakaznosti probavnog sustava sastojao se od 9 nakaznosti, 5 velikih i 6 malih. Najčešća među njima bila je atrezija anusa 18,18 % i kloaka 18,18 %, u sklopu složenih probavnih nakaznosti. U ta 3 sustava, nađena je 21 različita vrsta nakaznosti po MKB-10, od kojih su 20 bile nakaznosti unutarnjih organa, a 1 vanjskih.

Tablica 28. predočava raspodjelu po učestalosti neuočenih nakaznosti dišnog sustava, velikih krvnih žila, SŽS-a i vrata. U navedena 4 sustava prevladavale su velike nakaznosti i uzak spektar. Spektar nakaznosti dišnog sustava sastojao se od dvije nakaznosti, 1 male i 1 velike. Najčešća od njih bila je hipoplazija pluća 71,4 %. Spektar nakaznosti velikih krvnih žila svodio samo na jednu nakaznost perzistentnu gornju šuplju venu koja se javila u sklopu složene srčane mane. Spektar nakaznosti SŽS-a obuhvaćao je njih 3, 2 velike i 1 malu. Najčešće među njima bile su encefalocela 40 % i Dandy Walkerova nakaznost 40 %. Spektar nakaznosti vrata sastojao se od 3 nakaznosti, 2 male i 1 velike. Najčešća među njima bila je aplazija timusa 50 %.

Spektar neuočenih nakaznosti sa CB-UZV-om po MKB-10 vrsti, sadržavao je njih 56 i to 41 malu i 15 velikih nakaznosti. Od 119 neuočenih nakaznosti prema njihovoj organizaciji na razini organa, njih 102 (85,71 %) javilo se kao jedine nakaznosti pogođenog organa, dok su preostalih 17 činile jednu od više nakaznosti koje su zahvaćale isti organ. Potonje nakaznosti javile su se u 7 organa kao dio složenih nakaznosti.

Tablica 27. Broj u udio sa CB-UZV-om neuočenih nakaznosti mokraćnog, kardio-vaskularnog i probavnog sustava po MKB-10 nazivu

Organski sustav	velika	mala	Ukupno
Mokraćni	**4**	**10**	**14**
displazija bubrega	3	-	3
hipoplazija bubrega	-	3	3
spušten bubreg	-	2	2
hidronefroza	-	2	2
dvostruki ureter	-	1	1
potkovičasti bubreg	-	2	2
PUV	1		1
Kardio-vaskularni	**8**	**3**	**11**
ASD	2*	2	4
VSD	2*	1	3
displazija plućnog zaliska	1	-	1
stenoza plućne arterije	1	-	1
zajedničko arterijsko stablo	2*	-	2
Probavni	**5**	**6**	**11**
atrezija anusa	2**	-	2
kloaka	2**	-	2
malrotacija crijeva	1	-	1
ageneza trbušne stjenke	1	-	1
lobulirana jetra	-	1	1
atrezija žučnjaka	-	1	1
rascjep jezika	-	1	1
mikrokolon	-	1	1
malpozicija anusa	-	1	1

Legenda - N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; *: nakaznost u sklopu složene srčane mane; **: nakaznost u sklopu složene mane probavnog sustava

Tablica 28. Broj i udio neuočenih nakaznosti dišnog sustava, velikih krvnih žila i vrata po MKB-10 nazivu

Organski sustav	**Velika**	**Mala**	Ukupno
Dišni	5	2	7
hipoplazija pluća nelobulirano pluće	5	 2	
Velike krvne žile	2	0	2
perzistentna gornja šuplja vena	2*		
Središnji živčani	3	2	5
encefalocela prednja meningocela Dandy Walkerova nakaznost	2 1*	 2	
Vrat	2	2	4
aplazija timusa cistični higrom kratak vrat	 1	2 1	

Legenda - N: broj slučajeva; %:udjel slučajeva; *: nakaznost u sklopu složene srčane mane

Tablica 29. Nakazni organi prema uočavanju sa CB-UZV-om i broju nakaznosti

nakazni organi	**Broj nakaznosti**				**Ukupan broj nakaznih organa**
	n = 1		n > 1		
	N	%	N	%	
uočeni	215	67,8	15	68,2	230
neuočeni	102	32,2	7	31,8	109
Ukupno	317		22		339

Legenda - N: broj slučajeva, %: udjel slučajeva; n=1: organ s jednom nakaznošću; n>1: organ s više nakaznosti

5.13. Značaj organizacije nakaznosti na razini organa

Nađeno je da su nakaznosti sastavnice složenih nakaznosti, pojedinačno gledano, činile znatan udio neuočenih nakaznosti 17/119 (14,39 %). Međutim, njihovo organiziranje u istom organu u složenu nakaznost, koja sa svojim zbirnim izgledom na slikovnom prikazu na CB-UZV daje svojstvenu sliku, nalaže iscrpniju razradu. Uočavanje nakaznog organa sa CB-UZV-om prema broju njegovih nakaznosti predočava tablica 29. Iz nje je razvidno da su se nakazni organi uočavali podjednakom stopom bez obzira o broju nakaznosti koji su nosili.

Po rođenju je utvrđeno da su istraživani fetusi posjedovali ukupno 339 nakazna organa, od kojih je njih 317 samo s jednom, a preostala 22 s više nakaznosti definiranih po MKB-10. Među istraživanim nakaznim organima za njih 230 uočeno da nose poremećaj u građi. Od 317 organa s jednom nakaznošću, za njih 215 (67,8 %) uočeno da su nakazni, dok je od 22 organa s više nakaznosti, za njih 15 (68,2 %) uočeno da su nakazni. Dakle, nađena je podjednaka stopa uočavanja nakaznih organa s jednom i više nakaznosti 67,8 % vs. 68,2 % ($\chi^2 = 0,043$: DF = 1: p = 0,834).

Nakaznost koja se javila skupa s drugom nakaznošću u istom organu označena je kao sastavnica složene nakaznosti. Nađeno je da su se 22 nakazna organa s više nakaznosti javila u 19 fetusa, odnosno 19 fetusa nosilo je 22 složene nakaznosti, od kojih sa CB-UZV-om nije uočeno njih 7 (31,8 %) i to 3 mane srca, 2 mišićno-koštane mane, i 2 mane probavnog sustava. Među manama srca to je bio po jedan VSD-a s zajedničkim trunkusom, zatim ASD, VSD i perzistentna GŠV te konačno ASD s prezistentnom GŠV. Od lokomotornih nakaznosti to su bila dva slučaja sindaktilije s adaktilijom te od probavnih 2 slučaja kloake jedan s atrezijom anusa i završetkom rodnice u kloaku, i drugi s komunikacijom prednjom meningocelom uz atreziju anusa. Važno je uočiti podjednake stope neuočavanja nakaznosti općenito i složenih nakaznosti ((31,7 % vs. 31,8 %);$\chi^2 = 0,049$: DF = 1: p = 0,825).

Nakon rođenja nađeno je da je 22 organa nosilo složenu nakaznost raščlanjivu na više nakaznosti definiranih po MKB-10. Ukupan zbroj raščlanjenih nakaznosti iznosio je 59. Našlo se da je od 22 složenih nakaznosti točno uočeno sa CB UZV-om njih 15, od kojih je točno određena vrsta svih sastavnih nakaznosti u 8 njih (38 %) sa CB-UZV-om, odnosno u njih 12 (54,5 %) nakon dopunskog pregleda s OD-om uz značajnu razliku

(Wilcoxon z = -2,000: p = 0,045). A kappa testom zabilježena je dobra podudarnost nalaza $\kappa = 0,645$. Od 8 u potpunosti točno raščlanjenih složenih nakaznosti sa CB-UZV-om njih 7 bile su srčane i jedna SŽS-a. Među 4 nakaznosti koje su u potpunosti točno raščlanjene s OD-om 3 su bile SŽS-a i jedna mokraćnog sustava.

Učestalost točno određenih vrsta nakaznosti po MKB-10 dobivena raščlanjivanjem sa CB-UZV-om iznosila je 62,7 % (n = 37), a 71,18 % (n = 42) nakon dopunskog pregleda s OD-om uz značajnu razliku (Wilcoxon z = -2,000: p = 0,046). Od 5 nakaznosti kojima je dopunski pregled OD-om rezultirao s točno određenom vrstom nakaznosti, njih 4 su pogađale SŽS i 1 mokraćni sustav. Prema MKB-10 nazivu to su bile 3 arahnoidalne ciste i 1 ageneza žuljevitog tijela koja se javila skupa s cistom te jedan slučaj ekstrofije mokraćnog mjehura zajedno sa izašlim crijevima.

5.14 Značaj načina provjeravanja nalaza nakon rođenja

Točnost nalaza, dobivenih prije rođenja, od 117 istraživanih fetusa provjerena je u njih 45 (35,7 %) obdukcijom, 36 (30,8 %) pretragom slikovnog prikazivanja, 25 (21,4 %) kombinacijom više pretraga izuzev obdukcije, 10 (8,5 %) intraoperativnom pretragom te konačno u jednom slučaju (0,9 %) propedeutičkom pretragom.

Tablica 30. predočava odnos između načina provjere točnosti nalaza nakon rođenja i točnosti nalaza prije rođenja. U obducirane djece učestalost točnog nalaza iznosila je 44,4 % za CB-UZV te 51,1 % za OD-UZV. U žive djece do 7 dana života točnost nalaza se provjeravala s jednom ili kombinacijom više pretraga. Točnost nalaza u te djece je, ovisno o metodi provjere, za CB-UZV iznosila 90 %, 77,7 % i 76 % za intraoperativnu pretragu, za pretragu slikovnog prikazivanja i za kombinaciju kliničkih pretraga. Razlika u učestalosti točnog nalaza između različitih načina provjere je značajna za CB-UZV (Pearson $\chi^2 = 16,866$: DF = 4: p = 0,002). Nakon dopunskog pregleda s OD-UZV, točnost nalaza u žive djece je ovisno o metodi provjere iznosila 100 %, 94 % i 88 % za intraoperativnu pretragu, pretragu slikovnog prikazivanja i kombinaciju kliničkih pretraga. Razlika u učestalosti točnih nalaza između 5 različitih načina provjere nalaza bila je značajna (Pearson $\chi^2 = 30,304$: DF = 4: $p < 0,001$). Iz tablice se vidi da je najniža stopa točnih nalaza nađena u obducirane djece. Njihovim izuzimanjem, jer su značajan čimbenik za manje uspješno sagledavanje nakaznih fetusa, učestalost točnog nalaza iznosi

56/72 (77,7 %) za CB-UZV i 66/92 (91,6 %) za OD-UZV, a gore opisane varijacije gube značajnost za CB-UZV (Pearson $\chi^2 = 4,41$: DF = 3:p = 0,22), ali ne i za OD-UZV (Pearson $\chi^2 = 12,713$: DF = 3: p = 0,005). Razlika u ukupnoj točnosti između CB-UZV i OD-a je značajna (McNemar: p = 0,006) i uz malu podudarnost između nalaza ($\kappa = 0,379$).

Organizacija nakaznosti na razini fetusa u obduciranih i neobduciranih fetusa prikazana je u tablici 31. Uočena je veza između organizacijskih osobina i načina provjere dijagnoze nakon rođenja po kojoj se visokorangiranim fetusima dijagnoza provjeravala pretežito obdukcijom, a niskorangiranim neobdukcijskim pretragama.

Našlo se da je od 11 najviše rangiranih fetusa, u njih 9 (81,18 %) dijagnoza provjerena obdukcijom, kao i u njih 16 od 54 najniže rangiranih fetusa (29,63 %). Dobivene razlike su značajne za fetuse najvišeg i najnižeg ranga (81,18 % vs. 18,82 %; $\chi^2 = 6,779$: DF = 1: p = 0,009) i (29,63 % vs. 70,37 %; $\chi^2 = 16,383$: DF = 1: p = 0,0001). Učestalost visokorangiranih fetusa iznosila je, 62,2 % (28/45) u obducirane, odnosno 37,5 % (27/72) u neobducirane djece s značajnom razlikom ($\chi^2 = 5,827$: DF = 1: p = 0,015). Učestalost najniže rangiranih fetusa bila je 16/45 (35,5 %) u obducirane i 38/72 (52,8 %) u neobducirane djece bez značajne razlike ($\chi^2 = 2,6$: DF = 1: p = 0,104). Ukupno gledano, utvrđena je značajna razlika u učestalosti rangova prema načinu provjeravanja dijagnoze (Pearson $\chi^2 = 13,208$: DF = 3: p = 0,004).

Odnos načina organiziranja i opsega dijagnostičkih pretraga upotrebljenog za provjeravanje nalaza s neobdukcijskim pretragama predočen je u tablici 32. Nađena je povezanost između veličine opsega pretraga i visine rangiranosti fetusa po kojoj se niskorangiranim fetusima nalaz češće provjeravao s jednom pretragom. U većine preživjele djece, njih 47/72 (65,28 %) nalazi su provjereni samo s jednom pretragom. U najniže rangiranih fetusa u njih 28/38 (73,68 %), a u visoko rangiranih u njih 12/27 (44,44 %), odnosno jednog od dva (50 %) najviše rangiranih fetusa. Za najniže rangirane fetuse razlika je značajna ($\chi^2 = 15,205$: DF = 1:p = 0,001), ali ne i za visoko rangirane ($\chi^2 = 21,20$: DF=1: p = 0,19).

Tablica 30. Točnost nalaza prema načinu provjeravanja konačne dijagnoze nakon rođenja i metode postavljanja dijagnoze prije rođenja

Metoda provjere nakon rođenja	CB-UZV N	%	OD N	%	Ukupno	McNemar p	Kappa
obdukcija	20	44,4*	23	51,1*	45	0,250	0,867
propedeutički pregled	0	0	0	0	1	-	-
intraoprativno	9	90*	10	100*	10	-	-
slikovni prikaz	28	77,7*	34	94*	36	0,07	0,122
pregled, kirurgija, slikovni prikaz	19	76*	22	88*	25	0,25	0,603
Ukupno	76	64,9*	89	76,1*	117		

Legenda - N: broj točnih nalaza; %: učestalost točnih nalaza; CB-UZV: crno-bijeli ultrazvuk; OD: obojeni dopler; *: Pearson χ^2 test

Tablica 31. Organizacija nakaznosti na razini fetusa prema načinu provjere dijagnoze

	obducirani		neobducirani		
Težinski rang	**N**	**%**	**N**	**%**	**Ukupno**
I.	16	35,6	38	52,8	54
II.	1	2,2	7	9,7	8
III.	19	42,2	25	34,7	44
IV.	9	20	2	2,8	11
Ukupno	45	100,0	72	100,0	117

Legenda - N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; I.: fetusi s jednom jednostavnom nakaznosti; II.: fetusi s jednom složenom nakaznosti; III.: fetusi s više jednostavnih nakaznosti; IV.: fetusi s više nakaznosti od kojih je najmanje jedna složena

Učestalost visokorangiranih fetusa iznosila je 12/47 (25,54 %) i 15/25 (60 %) u djece kojoj je dijagnoza provjerena s jednom, odnosno s više pretraga nakon rođenja. Učestalost najniže rangiranih fetusa bila je 28/47 (59,6 %) i 10/25 (40,0 %) u djece kojoj je dijagnoza provjerena s jednom, odnosno s više pretraga. Nađena je značajna razlika u raspodjeli učestalosti rangova između djece kojoj je dijagnoza provjerena s jednom ili više pretraga (Pearson $\chi^2 = 10,18$: DF = 3: p = 0,0177).

U djece čija je dijagnoza provjerena s jednom pretragom, kako predočava tablica 33., prema vrsti pretrage to je najčešće bila jedna od metoda slikovnog prikazivanja u i to u njih 36/47 (76,59 %), a rjeđe u njih 10/47 (21,28 %) intraoperativni nalaz, a krajnje rijetko 1/47 (2,13 %) nalaz propedeutičkog pregleda.

Učestalost najniže rangiranih fetusa iznosila je 7/10 (70 %) i 21/36 (58,3 %) za intraoperativnu metodu i metodu slikovnog prikaza. Učestalost visoko rangiranih fetusa iznosila je 1/1 (100 %), 3/10 (30 %) i 8/36 (22,2 %) za propedeutički pregled, intraoperativni nalaz i metodu slikovnog prikazivanja. Nije nađena značajna razlika u raspodjeli između različitih metoda provjere dijagnoze (Pearson $\chi^2 = 6,166$: DF = 6: p = 0,404).

Tablica 32. Neobducirana djeca prema broju pretraga i načinu organiziranja nakaznosti

	Broj pretraga				
Težinski rang	**PR = 1**		**PR > 1**		**Ukupno**
	N	**%**	**N**	**%**	
I.	28	59,6	10	40,0	38 52,8
II.	7	14,9	0	0,0	7 9,7
III.	11	23,4	14	56,0	25 34,7
IV.	1	2,1	1	4,0	2 2,8
Ukupno	47	100,0	25	100,0	72

Legenda-N: broj slučajeva; % udjel slučajeva; PR=1:dijagnoza je provjerena s jednom kliničkom pretragom, PR>1:dijagnoza je provjerena s 2 ili više kliničkih pretraga; I.:fetusi s jednom jednostavnom nakaznosti; II.:fetusi s jednom složenom nakaznosti;III.:fetusi s više jednostavnih nakaznosti;IV. fetusi s više nakaznosti od kojih je najmanje jedna složena

Tablica 33. **Broj i vrsta pretraga prema organizaciji nakaznosti u djece čiji su nalazi provjereni s jednom pretragom**

	Vrsta neobdukcijske pretrage							
Težinski rang	**Kl**		**IO**		**MSP**		**Ukupno**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
I.	0	0,0	7	70,0	21	58,3	28	59,6
II.	0	0,0	0	0,0	7	19,4	7	14,9
III.	1	100,0	3	30,0	7	19,4	11	23,4
IV.	0	0,0	0	0,0	1	2,8	1	2,1
Ukupno	1	100,0	10	100,0	36	100,0	47	100,0

Legenda: N: broj slučajeva; %: udjel slučajeva; Kl: klinički pregled; IO: intraoperativni nalaz; MSP: metoda slikovnog prikaza; I.:fetusi s jednom jednostavnom nakaznosti**;** II.: fetusi s jednom složenom nakaznosti; III.: fetusi s više jednostavnih nakaznosti; IV.:fetusi s više nakaznosti od kojih je najmanje jedna složena

5.15. Ostali čimbenici važni za uspješnost dijagnosticiranja

Uvjeti za ultrazvučni pregled kao i ostali čimbenici važni za točnost nalaza prema načinu provjeravanja nalaza nakon rođenja prikazani su u tablici 34. Njih opisuju ova 4 pokazatelja: broj nakaznosti u fetusa, vrijeme pregledavanja fetusa, težina i BMI trudnice u trenutku pregleda. Tim pokazateljima izražene su srednje vrijednosti koje su razvrstane i predočene prema načinu provjeravanja nalaza, odnosno za obdukcijske i neobdukcijske pretrage.

Našlo se, kako predočava tablica 34., da preminula novorođenčad i mrtvorođenčad nose značajno veći broj nakaznosti X = 4,73 vs. 2,4 nakaznosti, odnosno M = 3 vs. 1 nakaznost, (ManWhitney U = 211: $p < 0,0001$). Obduciranim fetusima dijagnoza je postavljena značajno ranije X = 22,5 vs. 33 tjedana, odnosno M = 22,2 vs. 32,5 tjedana (ManWhitney U = 627: $p < 0,001$). Trudnice s obduciranom djecom bile su neznatno lakše X = 72,4 kg vs. 77,4 kg i M = 70 kg vs.77,2 kg (Student t = -1,906: p = 0,059), uz podjednak BMI s trudnicama čijim se fetusima dijagnoza provjeravala neobdukcijskim metodama X = 25,6 vs. 25,9, odnosno M = 26 vs. 26,3 kg/m^2 bez značajne razlike (Student t = - 1,785: p = 0,076).

Tablica 34. Odlike fetusa, trudnica trajanje trudnoće u vrijeme pregleda prema načinu provjeravanja dijagnoze nakon rođenja

	način provjere nalaza po porodu	*x*	*M*	*Raspon*	*IQ*	*skew*	*kurt*	*p*
BROJ NAKAZNOSTI	obducirani	4,73	3	1-16	5	1,242	0,392	* < 0,001
	neobucirani	2,4	1	1-19	2	4,230	19,800	
VRIJEME DIJAGNOZE	obducirani	22,5	22,2	14-38	12	0,618	-0,630	* < 0,001
	neobucirani	33	32,5	19-41	7	-1,060	0,52	
TEŽINA TRUDNICE	obducirani	72,4	70,2	51-97	23	0,004	-1,115	** = 0,059
	neobucirani	77,4	77,2	51-109	20	0,126	-0,100	
BMI TRUDNICE	obducirani	25,6	26,0	18,3-37,1	6,4	0,409	0,033	** = 0,076
	neobucirani	25,9	26,3	18-37	6,7	0,317	-0,129	

Legenda – srednje vrijednosti – X: aritmetička sredina; M: medijan;*: ManWhitneyev U test;**; Studentov t test; skew: skewness; kurt: kurtosis; IQ: interkvartilni razmak

6. RASPRAVA

Crno-bijeli ultrazvuk je standardna metoda za dijagnozu nakaznosti prije rođenja. Otkako su 1983. godine Campbell i Pearce dokazali različitu učinkovitost CB-UZV-a kod visokorizične i niskorizične skupine pregledavanih trudnica, istraživanja su krenula u dva smjera.[256] Prvi je otkrivanje nakaznosti, odnosno nakaznih fetusa u skupini niskorizičnih trudnica, a drugi je njihova naknadna obrada u sklopu visokorizičnih trudnoća u TUC-u.

O otkrivanju nakaznih fetusa, odnosno nakaznosti u niskorizičnoj skupini trudnica objavljene su brojne studije, čija meta-analiza rezultira s iznosom osjetljivosti od 51,4 %. [142] Najcitiranija studija u Europi od meta-analiziranih radova je Eurofetusova studija jer izvodi zaključke na veoma velikom uzroku. U njoj je osjetljivost otkrivanja nakaznih fetusa nadmašila meta-analizom dobivenu vrijednost jer je iznosila 61,4 %, dok je osjetljivost otkrivanja nakaznosti iznosila 56,2 %.[257]

Probirne studije određuju dva polazišta. To su niskorizičnost istraživanog uzorka i niži dijagnostički standard po kojem se dijagnostički zadatak ispunjava otkrićem nakaznosti neovisno o postignutom stupnju njezine definiranosti po MKB-10 sustavu. Te dvije polazišne osnove su ključne razlike prema studijama u kojima se prati dijagnostička točnost tercijarnog ultrazvučnog centra.

O uspješnosti naknadne dijagnostičke obrade sa CB-UZV-om provedene na visokorizičnoj skupini trudnica u TUC-o postoji mali broj studija. Njih odlikuje viši dijagnostički standard koji nalaže definiranje po MKB-10 svake postojeće nakaznosti pri čemu se razlikuje glavna i pridružena nakaznost. Kao glavna nakaznost smatra se probirom otkrivena nakaznost zbog koje se trudnica upućuje na daljnju obradu, a pod pridruženim nakaznostima sve ostale postojeće fetalne nakaznosti. Uspješnost TUC-a procjenjuje se usporedbom nalaza prije i nakon rođenja prema točnosti i dorečenosti dijagnoze po MKB-10 sustavu za sve postojeće nakaznosti. Nađena je velika podudarnost u točnosti dijagnoze za glavnu nakaznost, ali i znatan nesklad vezan za pridružene nakaznosti.[150,152,258,259]

Na nakaznim plodovima procijenila se uspješnost strožeg protokola pregleda sa CB-UZV-om u otkrivanju i određivanju nakaznosti po MKB-10 te doprinos uspješnosti od

dopunskog pregleda OD-UZV-a zasnovanog na predloženoj metodi. Doprinos OD-UZV-a se zatim sagledao na razini bolesnog fetusa usporedbom uspješnosti cjelovitog sagledavanja sa CB-UZV i OD-om. Kako je istraživanje obuhvatilo preživjelu i preminulu djecu za koju se koriste različite metode pri provjeri dijagnoze nakon rođenja, istražena je uspješnost cjelovitog sagledavanja prema načinu provjere dijagnoze.

6.1. Doprinos u dijagnozi nakaznosti

Dobivena osjetljivost CB-UZV-a za određivanje vrste nakaznosti po MKB-10, iznosila je 60,09 %, i to 68,49 % za velike i 56,08 % za male nakaznosti. Za suvislu usporedbu s Eurofetusovom probirnom studijom treba uvažiti razliku u dijagnostičkom standardu i osobinama istraživane skupine. U probirnim studijama dijagnostički zadatak zaključuje se otkrivanjem nakaznosti, neovisno o stupnju dorečenosti po MKB-10, pa bi osjetljivost otkrivanja nakaznosti trebala nadmašiti osjetljivost određivanja vrste nakaznosti po MKB-10. Probirne studije obrađuju niskorizične trudnice u trenutku UZV pregleda.[249]

Pregled visokorizične trudnice po strožem protokolu, unatoč kvalitativno zahtjevnijem standardu, ipak je dao bolji kvantitativni pokazatelj od Eurofetusove studije (60,09 % vs. 56,2 %).[257] Prikaz većeg broja referentnih presjeka doveo je povećanja broja otkrivenih nakaznosti, koje su zatim definirane po MKB-10. Najznačajniji napredak zapažen je u malih nakaznosti. Za velike nakaznosti, prema očekivanju, osjetljivost njihovog otkrivanja nadmašuje osjetljivost njihovog definiranja po MKB-10 (73,7 % vs. 68,49 %). Paradoksalno, u malih nakaznosti osjetljivost određivanja vrste po MKB-10 nadmašila je probirnu osjetljivost otkrivanja (56,08 % vs. 45,7 %). To pokazuje da se strožim protokolom uspješnije otkrivaju pridružene male nakaznosti, koje se zatim definiraju po MKB-10. Suprotno njima, velike nakaznosti veoma se uspješno uočavaju i s nižim tzv. probirnim standardom pregleda pa se strožim protokolom izuzetno rijetko otkriva pridružena velika nakaznost. To dovodi do razlika u funkciji TUC-a ovisno o vrsti nakaznosti. Za velike nakaznosti središnja uloga je usmjerena na određivanje vrste po MKB-10 ili barem povećanje stupnja njezine dorečenosti što pokazuje niža osjetljivost definiranja od otkrivanja, dok je za male uloga opsežnija jer obuhvaća i njihovo otkrivanje.

Zapažene razlike nisu posljedica različite kategorizacije nakaznosti ni primjene izvornog matematičkog modela brojanja nakaznosti. U obje studije koristi se istovjetna kategorizacija nakaznosti. Poboljšanje dijagnostičke osjetljivosti za male nakaznosti ne proizlazi iz primjene izvornog matematičkog modela brojanja nakaznosti. Predloženi model za anatomskog nositelja nakaznosti uzima organ, a ne fetus iz potrebe brojnog raspoznavanja opsega zahvaćanja parnih organa s istovjetnom nakaznosti, odnosno je li zahvaćen jedan ili oba parna organa. Nedostatak modela brojanja nakaznosti s fetusom kao anatomskim nositeljem nakaznosti je u tomu što se na broj nakaznosti ne odražava broj zahvaćenih parnih organa istom vrstom nakaznosti. Predloženi model nadvladava to ograničenje, ali istodobno dovodi u pitanje usporedivost apsolutnih vrijednosti. Budući da je osjetljivost relativna vrijednost kod koje se u brojniku i nazivniku nalaze apsolutne vrijednosti broja nakaznosti, dolazi do matematičkog poništavanja čime vrijednosti osjetljivosti postaju međusobno usporedive neovisno o načinu brojanja nakaznosti. To ujedno isključuje mogućnost da su razlike proistekle iz različitog modela brojenja nakaznosti.

Bolju uspješnost otkrivanja nakaznosti u TUC-u sa CB-UZV-om potvrđuju druge studije. Pomak se najčešće pripisuje boljom izobraženošću djelatnika ustanova višeg medicinskog ranga. U helsinškoj studiji osjetljivost je 2 puta veća u sveučilišnoj od gradske bolnice (77 % vs. 36 %), a u RADIUS-ovoj 2,7 puta veća u tercijarnom u usporedbi s centrima nižeg ranga (35 % vs. 13 %).[140,141] Međutim, Levi naglašava da su razlike u osjetljivosti otkrivanja nakaznosti između visoko- i nisko-rizičnih trudnoća (92 % i 55 %) dijelom proistekle i iz razlika u prevalenciji pridruženih nakaznosti.[260] Svijest o razlici u prevalenciji nakaznosti uvjetuje strogost standarda protokola, odnosno probirni ili stroži protokol.

Zajednički pregled CB-UZV i OD UZV-om je u jačoj mjeri nadmašio uspješnost Eurofetusove studije. Osjetljivost određivanja vrste nakaznosti po MKB-10 nakon dopunskog pregleda s OD-om iznosila je 66,7 % za sve nakaznosti, a 74,6 % za velike i 61,7 % za male nakaznosti. S obzirom da doprinos naknadnog pregleda s OD-UZV-om počiva na prethodnom otkrivanju nakaznosti, oni zajednički sagledavaju uspješnost otkrivanja i definiranja nakaznosti. Zato ne iznenađuje što se, kao i u izdvojenog pregleda sa CB-UZV-om, najveći napredak ostvaruje u dijagnostici malih nakaznosti. To pokazuje još izraženiji nesrazmjer prema Eurofetusovoj studiji (61,7 % vs. 45,7 %; χ^2 = 21,2:

DF = 1: p < 0,0001), bez obzira što se tu radi o usporedbi između različito definiranih malih nakaznosti po stupnju određenosti. Time se još jedanput potvrđuje središnja uloga tercijarnog centra vezana za dijagnozu pridruženih malih nakaznosti. Tomu u prilog govori podjednaka osjetljivost između probirnog otkivanja u Eurofetusovoj studiji i definiranja velikih nakaznosti u istraživanju (74,6 % vs. 73,7 %; χ^2 = 0,0195: DF = 1: p = 0,88). Usporedba ukazuje da se predloženom metodom gotovo sve uočene velike nakaznosti uspijevaju definirati po MKB-10. U prilog tomu govori i nalaz predmetne studije u kojoj se dopunskim pregledom za 0,9 % uočenih velikih nakaznosti nije uspjela razjasniti njihova vrsta po MKB-10. S druge strane, taj udio je nešto veći za male nakaznosti i iznosio je 2,7%. To ukazuje da se ne smije zanemariti veća uspješnost u definiranju velikih nakaznosti po MKB-10 u TUC-u.

Pri usporedbi ovog istraživanja s dvije studije provedene na visokorizičnoj skupini trudnica u TUC-ima valja uvažiti njihove razlike. Pored istovjetnosti u pogledu visokorizičnosti istraživane skupine i dijagnostičkog standarda kojim se dijagnoza zaključuje s definiranjem vrste nakaznosti po MKB-10, u potonjih postojala je bitna razlika. Njihov istraživani uzorak sastojao se isključivo od djece preminule u perinatalnom razdoblju bilo spontano ili zbog prekida trudnoće zbog nakaznosti.[261,262] Zbog čega je svoj istraživanoj djeci dijagnoza nakon rođenja provjerena isključivo obdukcijom. Suštinska razlika ovog istraživanja je u tome što je uključila i nakaznu djecu koja su preživjela perinatalno razdoblje zbog čega se svi nalazi nisu mogli provjeriti nakon rođenja isključivo obdukcijom.

Osjetljivost CB-UZV-a za određivanje nakaznosti po MKB-10 u te dvije studije u suglasju je s ovim istraživanjem. Njihove vrijednosti kretale su se u uskom rasponu od 61 % do 64 %. A dobivena ukupna osjetljivost CB-UZV-a bila podjednaka, a uz dopunski pregled s OD-UZV-om neznatno veća (60,09 % vs. 66,7 %). Unatoč razlici u istraživanim skupinama slična osjetljivost definiranja nakaznosti po MKB-10 između Yeovog i predmetnog istraživanja posljedica su podjednake zastupljenosti organskih sustava pogođenih s fetalnom nakaznosti. Učestalost nakaznosti SŽS (18,1 % vs. 11,8 %), lica (14,9 % vs. 15,5 %), nakaznosti srca (14,9 % vs. 10,8 %) te mokraćnog sustava (10,6 % vs. 11,2 %).

No, u istraživanju Yeo i suradnika zabilježen je golemi nesrazmjer u uspješnosti definiranja prema vrsti nakaznosti, pri čemu je osjetljivost za velike nakaznosti iznosila

75 %, a za male samo 13 %.[261] Vrlo niska osjetljivost za male nakaznosti osporava tezu da stroži protokol u visokorizične skupine trudnica dovodi do uspješnijeg otkrivanja i definiranja malih pridruženih nakaznosti. No, slična ukupna osjetljivost definiranja nakaznosti po MKB-10 ukazuje da golemi nesrazmjer u odnosu na ovu studiju oko malih nakaznosti (56,8 % vs. 13 %) nije posljedica razlike u sastavu istraživanih skupina zbog obuhvata žive djece s nakaznošću.

Bitna sustavna razlika između dviju studija bila je u načinu kategorizacije nakaznosti po kojoj se svrstavanje u male nakaznosti provodilo na osnovu dvije neusklađene definicije. To je uzrok nesrazmjera u raspodjeli velikih i malih nakaznosti. Kako su Yeo i suradnici koristili spornu definiciju malih nakaznosti, upitan je i njihov zaključak o doprinosu CB-UZV-a prema vrsti nakaznosti kao protuargument tezi da stroži protokol u visokorizičnih trudnica dovodi do uspješnijeg otkrivanja i definiranja malih pridruženih nakaznosti.

Opća definicija malu nakaznost opisuje kao promjenu u građi organa koja ne uzrokuje ni značajan hendikep niti iziskuje medicinsku intervenciju. No, Yeo i suradnici drukčije definiraju malu nakaznost i to kao promjenu u građi organa bez značajnog utjecaja na tok liječenja novorođenčeta koja se teško uočava s ultrazvukom prije rođenja. Ta dopunska odrednica teške ultrazvučne uočljivosti dovela je do suženja spektra malih nakaznosti jedino na nakaznosti vrata i lica, dok su se druge nakaznosti koje sa sobom ne nose značajan hendikep poput hidronefroze i septalnih srčanih defekta kategorizirale kao velike nakaznosti i to zbog ultrazvučno lake uočljivosti. Stoga su rezultati pristrani u smislu bolje uspješnosti dijagnosticiranja velikih i slabije uspješnosti određivanja malih nakaznosti. Budući da ultrazvučna uočljivost nema veze sa suštinom pojma male nakaznosti koju određuje neznačajnost njezinog utjecaja na zdravlje pogođene osobe, njezino ugrađivanje u definiciju nije opravdano.

Ni neonatološka Mehesova shema ne može argumentirati ugrađivanje sporne odrednice.[263] Shema popisuje 38 malih nakaznosti, koje su s ultrazvučnog stajališta izrazito teško ili uopće nisu uočljive no one zbog toga nisu svrstane u male. Pored toga, popis malih nakaznosti se iscrpljuje na vanjskim nakaznostima, čime unutarnje nakaznosti neizravno potpadaju pod velike nakaznosti što nije u skladu s općom definicijom ni epidemiološkim značenjem malih nakaznosti. Naime, prema registru nakaznosti u Mainzu najučestalije nakaznosti u općoj populaciji su male unutarnje nakaznosti poput

hidronefroze i septalnog defekta srca, koje se lako otkrivaju s ultrazvukom.[6] Eurofetusova kategorizacija postala je općeprihvaćena standardna klasifikacija nakaznosti u ultrazvučnim istraživanjima jer je primjenjiva neovisno o sijelu nakaznosti zbog čega njezin spektar malih nakaznosti obuhvaća vanjske i unutarnje promjene u građi organa. Druga bitna razlika prema Mehesovoj shemi u kategorizaciji rascjepa usnice i nepca, koja je po Eurofetusovoj klasifikaciji mala, a Mehesovoj velika nakaznost.[249,263]

Akgun i suradnici u prospektivnoj studiji obrađuju pobačenu djecu nakon 24. tjedna trudnoće zbog nakaznosti i nalaze veoma visoku osjetljivost određivanja nakaznosti po MKB-10. Opća osjetljivost iznosi 77 %, a za velike nevjerojatnih 100 %.[264] Razlika prema predmetnoj studiji (68,44 %) posljedica je drukčije strukture zastupljenosti fetalnih organskih sustava pogođenih s nakaznošću. Na nju upućuje prevaga u korist Akgunove studije u učestalosti pogađanja SŽS-a (49 % vs. 18,1 %) i mokraćnog sustava (23 % vs. 10,6 %). Dvostruko veća zastupljenost ova dva sustava dovela je do više opće osjetljivosti jer se njihove nakaznosti izuzetno uspješno definiraju po MKB-10. To potvrđuje i predmetno istraživanje u kojem je uspješnost definiranja nakaznosti SŽS-a iznosila je 91,7 % za velike i 94,11 % za male nakaznosti.

Yeova i Akgunova studija su proturječne vezano za značaj obuhvata djece do 24. tjedna trudnoće na zastupljenost fetalnih organskih sustava pogođenih s nakaznošću.[261,264] Yeova studija nalazi istovjetnu strukturu pogođenih sustava kao i ovo istraživanje koje dodatno uključuje djecu i iza 24. tjedna trudnoće. Iako Akgun i suradnici izvještavaju o drukčijoj raspodjeli zastupljenosti organskih sustava, njihovi su zaključci manje prihvatljivi zbog upitne reprezentativnosti uzroka. Naime, Akgunova studija bilježi idealnu osjetljivost u definiranju velikih nakaznosti po MKB-10. Izuzimanje djece iza 24. tjedna isključuje nakaznosti SŽS-a čija je dijagnoza moguća tek u odmakloj trudnoći poput nespecifičnih poremećaja stražnje lubanjske jame, poremećaja žuljevitog tijela i anomalija kore velikog mozga, čime neizravno povećava opću uspješnost i uspješnost dijagnosticiranja malih nakazosti. No, idealna osjetljivost za velike nakaznosti je upitna zbog tehničkog ograničenja CB-UZV-a koje uvjetuje slabiju kakvoću slikovnog prikaza moždane polutke bliže sondi. A lateralizacija pojedinih nakaznosti mogućnost točne dijagnoze stavlja u funkciju smještaja djeteta u maternici. Stoga je nalaz idealne osjetljivosti za velike nakaznosti, imajući u vidu opisanu teškoću pri dijagnosticiranju shizencefalije, bez MR-a i OD-a upitan i najvjerojatnije je proistekao iz

nereprezentativnog uzroka koji nije sadržavao tako preznetiranu ovu nakaznost. Zbog toga, za konačan odgovor o značenju ograničenog obuhvata do 24. tjedna trudnoće na zastupljenost organskih sustava pogođenih nakaznošću potrebne su dodatne studije.

Akgunova i Yeova studija koristile su istovjetan model brojanja nakaznosti koji zanemaruje opseg zahvaćanja parnih organa niti vode računa o konstitutivnim elementima složenih nakaznosti. Složene nakaznosti uvrštavale su se u velike nakaznosti i računale su se kao jedna nakaznost. Prema pogođenom organskom sustavu to su bile isključivo srčane mane koje općenito odlikuje veoma visoka točnost definiranja po MKB-10. Ezenberger i suradnici, provjeravajući dijagnozu s ultrabrzom MR-om, procijenili su da točnost dijagnoze srčanih mana nakon fetalne ehokardiografije u preživjele djece iznosi 83,7 %.[265] Na neuspjeh je utjecala vrsta nakaznosti. Male jednostavne nakaznosti promicale su uočavanju, a velike složene su se krivo definirale. Glavnina netočnih dijagnoza njih čak 75 % otpala je na neuočene septalne defekte manjeg opsega, odnosno male nakaznosti. U velikih složenih srčanih grešaka nesklad je bio rijedak, a svodio se na pogrešno određivanje vrste nakaznosti po MKB-10. I u perinatalno preminule djece obdukcijska provjera je pokazala veoma visoku točnost definiranja nakaznosti po MKB-10 s iznosom od 73 %.[266]

Dobivena točnost definiranja srčanih mana po MKB-10 u iznosila je 80,03 % i to 83,3 % za velike i 62,5 % za male nakaznosti. Bez obzira što je uzorak obuhvaćao perinatalno preminulu i preživjelu djecu rezultat je u suglasju s dvama navedenim studijama koje su odredile točnost zasebno u preživjele i preminule djece (83,7 % i 73 % vs. 80,3 %). U tim studijama složena mana srca računala se kao jedna velika nakaznost, a ne kao zbroj svojih konstitutivnih nakaznosti. Zbog toga suglasje vrijednosti ukazuje da način brojenja složenih nakaznosti bitno ne utječe na rezultate izražene kroz relativne vrijednosti.

Predloženi model brojanja nakaznosti daje precizniji uvid u stupanj poremećaja fetalne građe. Veća preciznost u jednostavnih nakaznosti dolazi do izražaja kod sagledavanja poremećaja parnih organa poput bubrega, udova, ušiju i očiju jer razlikuje zahvaćenost jednog ili oba parna organa. Izražavanje zbroja konstitutivnih nakaznosti u složenih nakaznosti služi za određivanje stupnja složenosti svake od njih: To omogućava njihovu međusobnu usporedbu prema stupnju složenosti. Pored svega toga, zadržava se mogućnost usporedbe relativnih pokazatelja poput osjetljivosti. Izložene prednosti su

neporeciv argument za usvajanje predloženog modela brojanja nakaznosti za daljnja istraživanja.

6.2. Dobit dopunskog pregleda obojenom doplerom

Dobit od predložene metode je upotpunjavanje nedorečenih nalaza dobivenih sa CB-UZV-om sa saznanjem o obilježju žilne promjene nakaznog organa. To je omogućilo dijagnozu s nedvojbeno definiranom nakaznosti po MKB-10 u 82,14 % uočenih i nepotpuno definiranih nakaznosti sa CB-UZV-om. No, promatrano na razini svih istraživanih nakaznosti, predložena metoda neznatno, no statistički značajno povećava osjetljivost definiranja nakaznosti po MKB-10 u odnosu na CB-UZV-a (60,09 % na 66,7 %; $p < 0,001$). Stoga predložena metoda, uz dvije postojeće metode (MR i 3D UZV), postaje dodatna dijagnostička opcija za upotpunjavanje nedorečenih nalaza po pregledu sa CB-UZV-om.

Magnetna rezonancija od svih postojećih metoda slikovnog prikazivanja najiscrpnije predočava građu fetalnog tijela prije rođenja. K tomu, nepovoljni uvjeti za ultrazvučni pregled poput nepogodnog fetalnog položaja, debljine trudnice i mineralizacije fetalne kosti neznatno utječu na kakvoću prikaza fetalnog tijela. Sve to čini MR-u najsuptilnijom pretragom od koje se očekuje razjašnjavanje dijagnostičkih dvojbi proistekle iz pregleda sa CB-UZV-om. Unatoč takvom statusu, prema mojim saznanjima, ne postoji studija koja bi procijenila koliko je dijagnostički osjetljivija MR-a od CB-UZV-a za fetalne nakaznosti općenito. Iz niza pojedinačnih studija saznaje se da MR dopunjuje s dijagnostički bitnim saznanjima između 25 % i 55 % pregledavanih fetusa.[209,267,268,269,270] Usporedbe radi, iako je predložena metoda dala dopunska saznanja u 23,7 % istraživanih nakaznosti i 54,5 % fetusa, no ta saznanja bila su bitna samo za 6,64 % nakaznosti i za 20,51 % fetusa. Usporedba prema gore navedenim literaturnim podacima ukazuje da predložena metoda zaostaje u konkurentnosti prema MR-u.

Veća osjetljivost MR-a od CB-UZV-a dokazana je jedino za nakaznosti SŽS-a.[271] Nađena je znatno manja osjetljivost za postavljanje dijagnoze po MKB-10 između probrinog pregleda sa CB-UZV-om i diferentnog pregleda s MR-om (55 % vs. 85 %), ali i podjednaka vrijednost između MR-a i neurosonografije ($\kappa = 0,842$ vs. $\kappa = 0,642$).[214,215] Ne iznenađuje nadmoć sofisticiranog pregleda velikog i malog mozga MR-

om nad probirnom pregledom koji se sastoji od prikaza 3 referentna presjeka fetalne glave i jednog presjeka kralješnice sa slabijim sredstvom prikazivanja fetalne građe i nižim standardom definiranja promjene. Međutim, diferentniji pregled tzv. neurosonografija koji se sastoji iz prikaza 5 dodatnih presjeka sa sredstvom bolje rezolucije zbog transvaginalne sonografije ipak konkurira nadmoći MR-a u rasvjetljavanju fetalne građe. Usporedbe radi, u ovom istraživanju tek je 10,3 % nakaznosti SŽS ostalo nedorečeno definirano po pregledu sa CB-UZV, od kojih se njih 71,42 % uspjelo razjasniti s predloženom metodom. Prema tome, za nakaznosti SŽS-a dopunski pregled zaostaje, ali donekle drži korak MR-om. Ipak uzorak je veoma mali i sastoji se od 7 nakaznosti zbog čega su potrebne daljnje studije.

U prilog većeg potencijala MR-a od predložene metode govori i pretpostavka da bi se 80 % nerazjašnjenih nakaznosti, preostalih nakon dopunskog pregleda s OD-UZV, moglo teoretski razriješiti s MR-om jer se radilo o displaziji bubrega i cisti Blakeove vrećice. No ipak, jedino područje gdje je predložena metoda najvjerojatnije konkurentna MR-u su uzak spektar nakaznosti prsne šupljine i samostalne anomalije žila poput aneurizme pupčane vene, aneurizme Botalijevog voda, perzistentne gornje šuplje vene i ageneze venoznog voda (ductus venosus).

Manja ovisnost prikazivanja referentnih presjeka o fetalnom položaju povećava uspješnost dijagnosticiranja uskog spektra nakaznosti poput rascjepa usnice i nepca te ageneze žuljevitog tijela sa 3-D UZV-om. Budući da se sa 3-D UZV-om stvaraju klasičnim 2D UZV-om nedohvatljivi presjeci računarskom obradom 2D crno-bijelih slika, isti razlozi koji kvare kakvoću izvorne 2D slike nepovoljno utječu na računarski stvorene presjeke. Zbog toga nije za očekivati da će 3D UZV poboljšati dijagnostičku uspješnost za unutarnje organe izgrađene od solidnih tkiva.

U literaturi postoje proturječna mišljenja o doprinosu 3D UZV-a u odnosu na klasični 2D UZV. Od 12 studija koje se bave tim pitanjem, kod njih 8 nađen je doprinos u vidu dopunske obavijesti. Među njima varira učestalost dopunske obavijesti u veoma širokom rasponu od 6 % do 92,7 %.[272,273,274,275,276,277,278,279] Ovolike varijacije vjerojatno su proizašle iz neujednačenosti studija. No, uz varijabilnost problem tih studija je i u neodređenosti značaja tih obavijesti, odnosno jesu li one uopće bitne za dijagnozu ili liječenje te djece ili samo dopunjuju već definiranu nakaznost po MKB-10. U kontekstu tih spoznaja, usporedba doprinosa predložene metode i 3D UZV u odnosu na 2D UZV je

upitna. Zbog toga je usporedba s podatkom iz predmetnog istraživanja, prema kojem se dopunski pregled s OD UZV-om dopunio podatkom 23,7% svih nakaznosti, izlišna.

Unatoč međusobnim proturječjima i razlikama između 12 citiranih studija zbog sličnosti s ovim istraživanjem, za izdvojiti je rad kineskih autora.[277] U oba rada ispitivana skupina sastojala se od nakaznih fetusa pregledavanih od 15. do 42. tjedna trudnoće, a dobiveni nalazi provjeravali su se nakon završetka trudnoće ovisno o sudbini djeteta i to obdukcijom u preminule, odnosno kliničkim pretragama u preživjele djece. Spomenuta studija nalazi da dopunski pregled sa 3D UZV-om značajno poboljšava točnost dijagnoze vrste nakaznosti i to sa 79 % na 94 %. Svakom fetusu površinske i koštane strukture su prostorno prikazane korištenjem površinskog prikaza (engl. surface rendering) i koštanog prikaza (engl. transparent mode).

Polazna osjetljivost, koja je ostvarena s 2D UZV-om, zbog sličnosti istraživane skupine usporediva je s ovom studijom i značajno je veća od nje (79 % vs. 60,09 %: χ^2 = 6,759: DF = 1: p = 0,009). Razlike su posljedica drukčije zastupljenosti pojedinih organskih sustava jer su prednjačile nakaznosti uro-genitalnog (19,3 %), SŽS-a (16 %), dišnog (11,2 %) i probavnog (11,2 %) sustava, a na začelju su se nalazile srčane mane (3,2 %). Dakle, u odnosu na ovo istraživanje kineski autori imali su dvostruko veću zastupljenost nakaznosti mokraćnog sustava i 4,5 puta manje srčanih mana što objašnjava takvu zapaženu razliku. No, dobivena osjetljivost nalazi se na gornjoj granici za obdukcijsku provjeru.

A visina osjetljivosti, postignuta dopunskim pregledom sa 3D UZV-om od 94 %, je ujedno najviši poznati domet u točnosti dijagnoze nakaznosti ostvaren uz obuhvat malih nakaznosti prema autorovim saznanjima. Viša točnost postignuta je samo za dijagnozu uputne nakaznosti u TUC-u koja iznosi i 97,8 %, ali se u čak do 40 % fetusa obdukcijom pronašla pridružena neprepoznata nakaznost.[150,152,258,259] Usporedbe radi, kineski autori su sve postojeće nakaznosti uočili sa 2D UZV-om u 78 %, a čak 93 % fetusa sa 3D UZV-om. Polazna uspješnost dobivena sa 2D UZV-om je viša, a konačna osjetljivost je izrazito visoka. Ovako visoke uspješnosti cjelovitog sagledavanja posljedica je izrazito niske zastupljenosti mana srca 2/62 (3,2 %) koje se često previđaju sa 2D UZV-om, a sa 3D UZV-om se ne postiže nikakav pomak.

Pođe li se od toga da su mane srca najučestalije u živorođene djece, njihova izrazito niska zastupljenost u kineskoj studiji dovodi u pitanje reprezentativnost uzorka.[8,18,19] U prilog tomu ide i njegova veličina jer su ga činili 41 fetus, koji su nosili 62 nakaznosti. Pribroji li se tomu da 3D UZV opće ne doprinosi dijagnostičkom poboljšanju mana srca, visoka točnost je najvjerojatnije posljedica je njihove podzastupljenosti. A nesrazmjer osjetljivosti između osnovnog 2D pregleda i ovog istraživanja (79 % vs. 60,09 %) također je najvjerojatnije proizašao iz drukčije zastupljenosti srčanih mana. U istraživanju su one bile treće po zastupljenosti, dok su se u studiji kineskih autora javljale tek sporadično, što je dovelo do veoma velikog doprinosa 3D UZV-a i još izraženijeg nesrazmjera između uspješnosti nakon dopunskog pregleda s 3D UZV-om i OD UZV-om (66,7 % vs. 93,5 % $\chi^2 = 17,13$: DF = 1: $p < 0,0001$).

Usporedba prema vrsti nakaznosti zapaža se da je sa 3D UZV-om i OD UZV došlo do poboljšanja u dijagnozi različitih vrsta nakaznosti. Poboljšanje u dijagnozi nakaznosti sa 3D UZV-om vezano je za pomak u dijagnozi nakaznosti vanjske anatomije, osobito lica te mišićno-koštanog sustava. S druge strane, OD UZV ostvario je dijagnostički pomak prvenstveno u nakaznosti žilnog sustava, potom SŽS-a, probavnog, spolnog i mokraćnog sustava. Iako kineski autori nisu našli pomake vezane za nakaznosti SŽS-a, ipak treba naglasiti značajan potencijal 3D UZV-a prema nakaznostima SŽS-a. U njih naknadni pregled s 3D UZV-om omogućuje dopunski podatak u 70,49 % dijagnoza postavljenih sa 2D CB-UZV-om.[279]

Među radovima koji osporavaju doprinos 3D UZV-a naspram klasičnog 2D UZV-a, najcitiraniji je rad Scharfa i suradnika iz 2001. godine, koji nalaze da se sa 2D UZV prikazuje 97,5 %, a s 3D UZV-om 68,3 % nakaznosti dovoljno iscrpno da se može postaviti jasna dijagnoza.[280] Autori izričito navode da je slabija uspješnost u dijagnosticiranju nakaznosti proistekla iz neučinkovitosti 3D UZV-a u dijagnozi srčanih nakaznosti. Upravo taj problem je potaknuo tehnički razvoj 2D/4D sonografije srca koja je još u pokusnoj fazi. A do njezine pune operativne sposobnosti savjetuje se uporaba 3D UZV-a kao komplementarne metode klasičnom 2D UZV-u.

Sve to pokazuje da su pri izboru dopunske metode za razjašnjavanje nedorečene dijagnoze nakaznosti dobivene sa CB-UZV-om važni zahvaćeni organ i uvjeti za UZV pregled. U solidnih unutarnjih organa i nepovoljnih uvjeta za UZV pregled dijagnostički doprinos daju MR i OD UZV. Oni tada upotpunjuju nedorečene dijagnoze nakaznosti

zaključno s određivanjem vrste po MKB-10. Do toga se dolazi izlučivanjem nakaznosti iz nespecifičnih nalaza tzv. ZUN-ova, nadvladavanjem suboptimalnog slikovnog prikaza i nedohvatljivog referentnog presjeka. Za globalni uspjeh predložene doplerske metode na tom polju, presudna je njezina učinkovitost u širokog spektra nesrčanih nakaznosti. Ona proizlazi iz prednosti OD-a da jasno prikazuje krvne žile s lumenom srednje veličine promjera kakve prožiljuju znatan broj fetalnih organa. Otkloni u njihovoj pripadajućoj žilnoj mreži nađeni su u 10 organa i 14 standardnih žila.

Dosadašnja primjena OD-a u dijagnostici nakaznosti ograničena je na srce i velike krvne žile.[281,282,283,284,285,286,287] Izvan toga njegova primjena je sporadična zbog čega je značaj OD-a u dijagnostici nakaznosti ostalih organa određen tek na razini prikaza slučajeva ili niza slučajeva.[240,288,289,290,291,292,293] Manjku ozbiljnije studije pridonosi nepostojanje razrađenog sustava tumačenja nalaza primjenjivog za nakaznosti šireg spektra organskih sustava, odnosno na raznorodne nesrčane nakaznosti. Predložen je sustav tumačenja nalaza zasnovan na razumijevanju odnosa između oblika otklona i patoanatomske promjene. Njime se upotpunjuje nalaz s patoanatomskim obilježjem poremećaja koji može biti od presudne važnosti za dijagnozu velikih i malih nakaznosti. Pregled tog obilježja razjasnilo je nespecifične nalaze više u velikih no u malih nakaznosti. Od velikih nakaznosti po MKB-10 nazivu to su bile: arahnoidalna cista, desnostrana dijafragmalna hernija, prirođena cistična adenomatoidna nakaznost pluća i ageneza bubrega. A od malih nakaznosti: aneurizma pupčane vene, cista jajnika, ageneza venoznog voda, aneurizma Botalijevog voda, kratka pupkovina te perzistentna gornja šuplja vena.

Preostale nakaznosti, iako prepoznatljive i jednoznačno definirane sa CB-UZV-om, nisu dijagnosticirane zbog nepovoljnih okolnosti za ultrazvučni pregled ili nerazumljivog ultrazvučnog nalaza proizašlog iz nakupljana nakaznosti. Od velikih nakaznosti to su bile gastroshiza i ekstrofija mokraćnog mjehura. U jednom slučaju gastroshize, prednji dio fetalnog trbuha nalazio se u ultrazvučnom mrtvom kutu, tj. okrenut prema leđima majke zbog čega nije bila jasna narav protrudirane mase. U drugom slučaju gastroshize, suboptimalni prikaz protrudiranog inkarceriranog crijeva sprječavao je kategorizaciju defekta prednje trbušne stijenke. Prikazom toka gornje mezenterične arterije s mjestom izlaska iz fetusa i insercije pupkovine na trbušnu stijenku, definirala se patoanatomska promjena. Ekstrofija mokraćnog mjehura bila je neraspoznatljiva zbog nakupljanja cističnih struktura ispred fetusa. Prikazom toka pupčanih arterija izvan tijela definirala se

patoanatomska promjena. Od malih nakaznosti to su bile su bile ageneza žuljevitog tijela i hidronefroza. U slučaju ageneze žuljevitog tijela i hidronefroze suboptimalni slikovni prikazi organa u referentnom presjeku onemogućili su dijagnozu. Prikazom oštrog kuta prelaska iz uzlaznog u vodoravni dio perikalozne arterije, odnosno izmještanja bubrežne arterije definirale su se patoanatomske promjene. U preostalom slučaju, ageneza žuljevitog tijela pojavila se zajedno s arahnoidalnom cistom čiji se rub prislanjao na područje očekivane projekcije žuljevitog tijela. Pojačani intenzitet odjeka s ruba ciste remetio je iščitavanje građe susjednih dijelova velikog mozga. Prikazom oštrog kuta i nepravilnog grananja perikalozne arterije i pomaka središnje moždane arterije potvrđene su dvije patoanatomske promjene i raščlanila se složena nakaznost.

Nakon uvođenja MR-a za razjašnjavanje dvojbenih nalaza CB-UZV kod poremećaja velikog mozga i trbušnih organa, proširen je spektar organskih sustava u kojima se rutinski dijagnosticiraju složene nakaznosti prije rođenja s kardiovaskularnog na SŽS i genitourinarni sustav.[294,295] Prepoznate su konstitutivne nakaznosti složene nakaznosti koji se lako uočavaju sa CB-UZV-om. To su ventrikulomegalija, ageneza žuljevitog tijela i anomalije stražnje lubanjske jame. One se doduše u znatnom udjelu javljaju same za sebe, no najčešće su gradivne nakaznosti složene nakaznosti. Tako da većina tih fetusa sadrži dodatnu nakaznost velikog mozga.[209,296,297,298] I u srčanih mana pokazala se potreba za učinkovitijom dijagnozom složenih mana zbog čega se započelo s razvojem 3D/4D ultrazvuka od kojeg se očekuje učinkovitije dijagnosticiranje gradivnih nakaznosti složenih srčanih mana, odnosno točniju dijagnozu složene mane srca kao sustava konstitutivnih mana.[299] Preliminarni rezultati njegove primjene u usporedbi s klasičnom ehokardiografijom, pokazuju da se dodatna obavijest ostvarila u 11 od 115 pregledavanih srčanih mana. To navještava značajan potencijal tog sredstva, te da će njegova primjena dovesti do kvalitativnog pomaka u dijagnozi zaključno s određenjem vrste složene nakaznosti po MKB-10.

Proširenje spektra organskih sustava, u kojima se dijagnosticiraju složene nakaznosti prije rođenja, stvorilo je problem međusobnog uspoređivanja uspješnosti. Predloženi sustav brojanja nakaznosti u sebi ima ugrađeni postupak raščlanjivanja svake složene nakaznosti na skup gradivnih nakaznosti po MKB-10. Taj postupak ujedno omogućuje stupnjevanje složenosti svake složene nakaznosti i unutar istog organskog sustava pa se razlikuju Fallotova tetralogija i pentalogija. A uz to, za svaku se složenu

nakaznost može odrediti u kojem opsegu je točno sagledana. Tako se na primjer netočna dijagnoza nekorigirane umjesto korigirane transpozicije krvnih žila, ne broji kao jedna netočna dijagnoza, već kao dvije točno i dvije netočno prepoznate gradivne nakaznosti. Naime, uvažava se da su točno prepoznata izlazišta aorte i plućne arterije iz krivog dijela srca, uz uvažavanje previda da su lijevi i desni ventrikul zamijenili mjesto. Konačno od 4 konstitutivne nakaznosti, dvije su točno definirane pa je i spomenuta nakaznost polovično točno definirana prema gradivnim nakaznostima. Spomenuti argumenti opravdavaju uvođenje ovakvog postupka brojanja složenih nakaznosti.

Koristeći prednost uspoređivanja složenih nakaznosti, neovisno o njezinoj pripadnosti organskom sustavu, na osnovu usporedbe uspješnosti točnog određivanja vrste gradivnih nakaznosti, određen je doprinos OD UZV. Sa CB-UZV-om točno je određena vrsta 62,7 % gradivnih nakaznosti složenih nakaznosti, a predložena doplerska metoda značajno je povećala uspješnost određivanja konstruktivnih elemenata složene nakaznosti na 71,18 % (Wilcoxon z = -2,000: p = 0,046). Složene nakaznosti, kojima je OD UZV povećao uspješnost točnog određivanja njihovih gradivnih nakaznosti, pripadale su velikom mozgu i mokraćnom sustavu. To su bile arahnoidalne ciste uz agenezu žuljevitog tijela, odnosno holoprozencefaliju te ekstrofija mokraćnog mjehura. U složenih srčanih nakaznosti, predložena metoda nije ostvarila nikakav dijagnostički pomak. To je na raskoraku s uvriježenom ulogom OD u dijagnostici ovih nakazanosti zato što se predložena metoda usredotočuje na anatomiju žilne mreže i zanemaruje hemodinamske informacije poput brzine i smjera toka krvi koje su svrha pregleda s OD-om u sklopu FE.[300,301,302]

Udio fetusa, koji nose nakaznost s otkrivenim preuređenjem žilne mreže (ŽO) iznosio je 54,7 %, a udjel nakaznosti sa ŽO s iznosio 23,8 %. To znači da su fetusi 2 puta češće nosili nakaznost s otkrivenim preuređenjem žilne mreže (ŽO), nego što se kod njihovih nakaznosti otkrivao ŽO. To dokazuje neravnomjerno nakupljanje nakaznosti sa i bez ŽO u fetusima uz veću sklonost za nakaznosti bez ŽO. Zbog toga predložena metoda nema potencijal za točno određivanje svih postojećih nakaznosti u fetusa sa višestrukim nakaznostima.

Izraženije nakupljanje nakaznosti bez ŽO posljedica je ubrajanja u tu kategoriju neuočenih nakaznosti. Neuočene nakaznosti činile su značajan udjel nakaznosti bez ŽO i to 119/287 (41,46 %). Njihova važnost je u tomu što se među njima nije ni moglo istražiti

postojanje ŽO. Zbog toga je potencijal predložene metode najvjerojatnije znatno veći od dopunjavanja nalaza u četvrtine nakaznosti. Na to ukazuje to što su gotovo sve nepotpuno definirane nakaznosti posjedovale ŽO 26/28 (92,9 %) i nesrazmjer između udjela nakaznosti sa ŽO i nepotpuno definiranih nakaznosti 23,67 % vs. 7,44 % (χ^2 = 36,442: DF = 1: p < 0,0001). Na spomenuti nesrazmjer utjecali su svi poznati nepovoljni čimbenici za ultrazvučni pregled osim pretilosti trudnica. Naime, prosječan BMI istraživanih trudnica iznosio je 26,9 kg/m^2 što je ispod granične vrijednosti za IOM za pretilost od 29 kg/m^2.[303]

Gledano prema vrsti nakaznosti, u velikih nakaznosti ŽO se znatno češće otkrivao 41,1 % vs. 12,6 % (χ^2 = 38,569: DF = 1: p < 0,0001). U obje vrste nakaznosti prevladavalo je obilježje pomaka anatomskih struktura izraženo u vidu izmještanja žilne mreže. U velikih nakaznosti najčešće se izmještala gornja mezenterična arterija kod izašlih crijeva, a u malih bubrežna arterija kod hidronefroze. Jasan je odnos između organa i zahvaćenih krvnih žila kod nakaznosti sa ŽO. Tako su se veoma često sa ŽO otkrivale nakaznosti crijeva, bubrega, velikog mozga, velikih krvnih žila i želuca. A navedeni pogođeni organi su uvjetovali zahvaćene krvne žile pa su to bile: bubrežna, gornja mezenterična, lijenalna, pupčana, Willisov krug, plućna te središnja moždana arterija.

Među nakaznostima s otkrivenim ŽO, prevladavale su velike nakaznosti u omjeru 3,2 : 1, a među neuočenim nakaznostima, male nakaznosti su prevladavale u omjeru 3 : 1. Stoga dobiveni rezultati ne znače da male nakaznosti rjeđe posjeduju žilni otklon, već da se u njih on rjeđe otkriva zbog slabije osjetljivosti njihovog prethodnog otkrivanja. Iz tog razloga je potencijal predložene metode veći za velike nakaznosti. No, i unatoč tomu što se u malih nakaznosti rjeđe otkriva ŽO, predložena metoda značajno poboljšava uspješnost njihove dijagnoze u odnosu na CB-UZV 56,08 % vs. 61,7 % (Wilcoxon: p = 0,001).

6.3. Doprinos razumijevanju organizacije nakaznosti

Manchester i suradnici su 1988. godine izvijestili da se po pregledu nakaznih fetusa u TUC-u u 37 % njih nakon rođenja pronašla pridružena neotkrivena ili nedefinirana nakaznost.[150] Takvu nepreciznost potvrđuje 1990. godine rad Clayton-Smitha sa suradnicima u kojem je nađeno potpuno suglasje između nalaza prije i nakon rođenja u 60,01 % djece.[152] Iduća istraživanja raslojavaju fetalne nakaznosti na glavne i pridružene pri čemu se za glavnu nakaznost uzima nakaznost zbog koje je trudnica upućena u TUC na pregled, a sve preostale smatraju se pridruženim. Tim pristupom utvrđena je veoma visoka uspješnost u postavljanju glavne dijagnoze i znatna nepreciznost u dijagnozi pridruženih nakaznosti. Točnost postavljanja glavne dijagnoze kreće se od 90 do 97,8 %.[258,259] Nasuprot tomu, uspješnost cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa kretala se u rasponu od 49 % do 84 %, što dokazuje da je uspješnost cjelovitog sagledavanja fetusa značajno uvjetovana dijagnostikom pridruženih nakaznosti.

Provjera cjelovitosti sagledavanja sa CB-UZV-om ravnala se po obdukcijskim nalazima. Zapažen je odnos između visine starosti preminule djece i uspješnosti cjelovitog sagledavanja. Potonja uspješnost iznosila je, 49 % u fetusa do 22. tjedna, 73 % nakon 22. tjedna te 84 % pri obuhvatu neonatalno preminule djece.[148,259,304] Povećanje opsega obuhvata preminule djece, po pitanju njihove starosti, odrazilo se na promjenu u strukturi zastupljenosti organskih sustava. Zastupljenost nakaznosti SŽS-a, kardio-vaskularnog i mokraćnog sustava bila je sljedeća: 16 %, 19 %, 0,66 % do 22. tjedna, 30,7 %, 10,7 %, 12,6 % nakon 22. tjedna te 38 %, 33 %, 24 % uključujući neonatalno preminulu djecu. Među porastom zastupljenosti svih triju organskih sustava, najizraženiji je za nakaznosti SŽS-a. To se zasigurno odražava i na povećanje cjelovitosti sagledavanja nakaznih fetusa, jer se smatra da se nakaznosti SŽS-a izuzev spine bifide i Dandy Walkerovog kompleksa najučinkovitije dijagnosticiraju sa CB-UZV-om.

Unatoč veoma velikom obuhvatu djece od 16. tjedna starosti do neonatalno preminule djece uz obuhvat i preživjele djece, točnost nalaza u predmetom istraživanju iznosila je 64,9 %. To je iznenađujuće niska uspješnost cjelovitog sagledavanja nakaznih fetusa, viša od one za fetuse obducirane do 22. tjedna, ali i niža od one za fetuse obducirane nakon 22. tjedna trudnoće. Struktura zastupljenosti organskih sustava u ovom istraživanju veoma je nalikovala na strukturu nađenu u fetuse pobačenih do 22. tjedna po

nakaznostima SŽS-a i kardio-vaskularnog sustava. No za razliku od njih, nađen je također i veoma veliki nesrazmjer u korist nakaznosti lica i mokraćnog sustava koje su bile 17 puta i 7,45 puta češće zastupljene u ovom istraživanju. Iako ovo istraživanje obuhvaća potpuni opseg nakaznih fetusa, ipak uspjeh cjelovitog sagledavanja i struktura nakaznosti u mnogome nalikuje na fetuse pobačene sa 22. tjedna. A znatan udjel nakaznosti lica ukazuje na značajnu zastupljenost kromosomski bolesnih fetusa u istraživanoj skupini. Tu leži i mogući odgovor zbog čega je ostvarena uspješnost cjelovitog sagledavanja nakaznosti fetusa, koja se nalazi u onom dijelu raspona vrijednosti u postojećih radova kod kojih je uzorak opterećen sa znatnijim udjelom kromosomski bolesne djece.

Naime, Vogtova studija koja je obuhvaćala svu pobačenu i preminulu djecu do 365. dana života analizirala je pročišćeniji uzorak vezano za kromosomopatije.[259] U Norveškoj se više provodi probir na trisomiju 21 s prekidom trudnoće zasnovan na biopsiji korionskih resica kada obdukcija još nije moguća, a i znatno rjeđe se obduciraju prenatalno dijagnosticirana kromosomski bolesna djeca. To rezultira s većom zastupljenošću euploidne djece među obduciranom djecom koja rjeđe nose teško uočljive male pridružene nakaznosti poput nakaznosti lica i malih srčanih mana. Značenje kromosomski bolesne djece na uspješnost cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa dokazuje njihovo izuzeće. Tada se uspješnost cjelovitog sagledavanja među pobačenom djecom do 22. tjedan kretala od 55 % do 63 %, a nakon 22. tjedna 73 %.[147,304,305] Nasuprot tomu, bez izuzeća kromosomski bolesne djece, dobiva se široki raspon vrijednosti cjelovitog sagledavanja u djece pobačene do 22. tjedna trudnoće od 49 % do 63 %.[147,148,306] Zbog toga je niža vrijednost cjelovitog sagledavanja najvjerojatnije posljedica veće prevalencije kromosomski bolesne djece među obduciranom djecom u RH, nego u Norveškoj.

Dobivena vrijednost cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa sa CB-UZV-om od 64,9 % je u rasponu vrijednosti postojećih radova koje se kreću od 49 % do 84 %.[148,303,307] Usprkos metodološkim razlikama, dobivena vrijednost usporediva je s vrijednostima radova čiji uzorci sadrže znatan udjel kromosomski bolesne djece. A značajna zastupljenost takve djece nosi sa sobom veću učestalost malih pridruženih nakaznosti koje se veoma često previđaju, a njihovo promicanje je najvažniji uzrok slabe uspješnosti cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa.

Dopunski pregled OD značajno povećava uspješnost cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa sa 64,9 % na 76,1 % (McNemar: $p = 0,001$). Presudni

doprinos tomu daju fetusi s jednom jednostavnom nakaznosti, koji su bili gotovo polovično zastupljeni s udjelom od 46,2 %, a odlikuje ih snažan porast uspješnosti cjelovitog sagledavanja, koja je kod njih značajno porasla sa 79,6 % na 96,3 % nakon pregleda s OD-om (McNemar: p = 0,012). Prema tomu, najniže rangirani fetusi ipak nadvladavaju negativan učinak nakupljanja i organiziranja nakaznosti u fetusu.

Negativan učinak organiziranja nakaznosti, na sagledavanje fetusa, predočava odnos broja nakaznosti i uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja sa CB-UZV-om, što je u skladu s važećim tezama. Vimercati i suradnici zapažaju da složene nakaznosti smanjuju uspješnost cjelovitog sagledavanja fetusa.[148,308] Međutim, to osporava ova studija jer ne nalazi da se složene nakaznosti lakše uočavaju niti da se slabije definiraju sa CB-UZV-om u usporedbi s jednostavnim nakaznostima. Naime, od 22 složene i 317 jednostavnih nakaznosti nije uočeno: 5 (22,72 %) složenih i 102 jednostavnih (32,17 %), no bez značajne razlike (χ^2 = 0,469: DF = 1: p = 0,493). Stope dijagnosticiranja nakaznosti sa CB-UZV-om su podjednake, za jednostavne 192/317 (60,5 %) i raščlanjene sastavne nakaznosti 37/59 (62,7 %). Međutim, doprinos OD-a je snažniji u raščlanjivanju složenih nego izlučivanju jednostavnih nakaznosti. Na to ukazuje razlika u uspješnosti razrješavanja „radnih“ dijagnoza, koja je za složene bila idealna 5/5, a znatno slabija za jednostavne 17/23 (73,92 %), a dokazuje značajno povećanje uspješnosti dijagnosticiranja u složenih 62,7 % vs. 71,8 % (Wilcoxon z = -2,000: p = 0,046), no u jednostavnih 60,05 % vs. 66,2 %.

Bez obzira na veći potencijal OD-a za raščlanjivanje složenih nakaznosti, porastom broja nakaznosti ipak opada uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja jer je sveobuhvatnost sagledavanja OD-om značajnije određena paralelizmom prethodnog uočavanja poremećaja s CB-UZV-om, nego učinkovitijem raščlanjivanjem složenih nakaznosti. To potkrepljuje razlika u zastupljenosti između složenih i jednostavnih u korist potonjih kao i zapažanje da ni jedan od fetusa s uspješno raščlanjenom složenom nakaznosti velikog mozga nije sveobuhvatno sagledan zbog dodatne nakaznosti koja je promakla prvotnom uočavanju na CB-UZV-u.

Iz izloženog proizlazi da istodobna pojava većeg broja nakaznosti u istom fetusu dvojako utječe na uspješnost dijagnosticiranja nakaznosti s OD-om. Nakupljanje u istom organu u složenu nakaznost povećava, dok raspršeno nakupljanje po raznim organima smanjuje uspješnost dijagnosticiranja pojedinačnih nakaznosti i cjelovitog

sagledavanja fetusa. U konačnici, prevladava učinak raspršenog nakupljanja jer porastom broja nakaznosti opada uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja. Unatoč tomu, uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja fetusa ne smije se promatrati kao isključiva funkcija broja nakaznosti, nego i organizacije pojavljivanja nakaznosti.

Organizacijski obrasci pojavljivanja nakaznosti proizlaze iz dva oblika nakupljanja nakazosti na razini fetusa s oprečnim učinkom na sveobuhvatno sagledavanje. To su koncentrirano i raspršeno nakupljanje. Koncentrirano nakupljanje nakaznosti zbiva se u istom organu što neznatno olakšava njegovo uočavanje, a potom raščlanjivanje nakaznosti s OD-om. Nasuprot tomu, raspršeno nakupljanje nakaznosti pogađa razne organe što značajno otežava njihovo uočavanje, zbog čega često izostaje njihov pregled s OD-om. Međudjelovanje ta dva organizacijska obrasca nakupljanja nakaznosti, uvjetuje težinu cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa. U studiji se predlaže tu težinu izraziti težinskim rangovima, čija je gradacija u pozitivnoj korelaciji s težinom sveobuhvatnog sagledavanja i stupnjem malformiranosti fetusa.

Gradacijsku sposobnost rangova u izražavanju zahtjevnosti sveobuhvatnog sagledavanja fetusa pokazuje odnos prema kojem skupa s porastom težinskog ranga opada stopa uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja i za CB-UZV i OD. Iznimku čine fetusi II. težinskog ranga, u kojih je idealna stopa sveobuhvatnog sagledavanja posljedica uspješnijeg raščlanjivanja jedine postojeće složene nakaznosti u njih. Paralelizam između povećanja prosječnog broja nakaznosti i porasta težinskog ranga pokazuje da gradacija težinskih rangova također odražava i razinu malformiranosti fetusa i broj nakaznosti, što znači da se rangiranjem uspostavlja suodnos između zahtjevnosti sveobuhvatnog sagledavanja i razine malformiranosti fetusa. Suodnos dokazuje paralelizam između porasta težinskog ranga i pada uspješnosti sagledavanja fetusa te porasta udjela neuočenih nakaznosti. Od postojećih nakaznosti, čak polovina (50,05 %), odnosno trećina (36,28 %) u fetusa IV., odnosno III. ranga uopće nije uočena prije rođenja.

Pridružene nakaznosti su 4 puta češće ostale neotkrivene nego nepotpuno definirane po MKB-10 (31,65 % vs. 7,44 %). Nesrazmjer je izraženiji za male (38,5 % vs. 6,08 %) nego za velike nakaznosti (20,5 % vs. 8,9 %). Izraženija je sklonost k promicanju malih nakaznosti 38,5 % vs. 20,05 % (χ^2 = 13,54: DF = 1: p = 0,0002) i podjednaku sklonost k nepotpunom definiranju nakaznosti za obje vrste. To dokazuje da su male nakaznosti središnji problem u cjelovitom sagledavanju nakaznog fetusa što potkrepljuje

udjel malih nakaznosti u iznosu od 74,78 % (89/119) među neuočenim nakaznostima. Prema tomu o zastupljenosti malih nakaznosti ovisi uspješnost cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa. S obzirom da kromosomski bolesna djeca nose znatno veći broj malih nakaznosti, njihovo isključivanje ili smanjivanje udjela povećava uspješnost cjelovitog sagledavanja. K tomu, pojedine nakaznosti poput epikantusa, kosih očiju i majmunske brazde uopće nisu uočljive na CB-UZV pa stoga uključenje djeteta s Downovim sindromom smanjuje uspješnost cjelovitog sagledavanja.

Neuočene nakaznosti išle su po učestalosti zahvaćanja organskih sustava ovim redom: lice, spolni, mišićno-koštani, mokraćni sustav, a istraživane: lice, mišićno-koštani sustav, SŽS, mokraćni i spolni sustav. Iz usporedbe se vidi da uz lice i mišićno-koštani, po neuočavanju iskaču nakaznosti spolnog i mokraćnog sustava. Od pojedinačnih nakaznosti to su rascjepi usnice i lica, dizmorfije lica, kriptorhizam, sindaktilija i nedostatak prsta. To su važni biljezi sindroma, a njihovo slabo uočavanje ne uvjetuje samo nisku učinkovitost CB-UZV-a u otkrivanju sindroma nego i nižu uspješnost cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa. Pored toga, značajna zastupljenosti tih malih nakaznosti ukazuje da je istraživani uzorak sadržavao znatan udjel kromosomski bolesne djece. Veća zastupljenost tih nakaznosti u odnosu na druge studije ukazuje i na veću zastupljenost kromosomski bolesne djece u istraživanom uzorku. Zbog toga su ostvareni niži iznosi cjelovitog sagledavanja nakaznih fetusa.

Szigeti i suradnici nisku stopu cjelovitog sagledavanja fetusa sa kromosomopatijama objašnjavaju sa slabom učinkovitošću CB-UZV-a za dijagnozu nakaznosti lica i udova.[309] U tih nakaznosti našli su dijagnostičku uspješnost definiranja po MKB-10 od 1,2 % i 4,4 %. U ovoj studiji slaba uspješnost proizašla je iz niske osjetljivosti za nakaznosti spolnog sustava 5,2% i nakaznosti lica 45,5%. Potonje nakaznosti proizvele su učinak svojom zastupljenošću jer su bile najučestalije među neuočenim nakaznostima.

Pad uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja, koji prati porast težinskog ranga fetusa, uz prihvaćanje rangova kao pokazatelja broja nakaznosti fetusa, je posljedica porasta prosječnog broja malih nakaznosti. Porast prosječnog broja nakaznosti izraženiji je za male nakaznosti. Iznos prosječnog broja nakaznosti za III. i IV. rang je 3,19 i 5,66 za male te 1,36 i 3,34 za velike nakaznosti. Prevaga u porastu malih nakaznosti bitno utječe na uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja jer se male nakaznosti dijagnosticiraju sa

znatno slabijim uspjehom, što potvrđuje i ova studija jer nalazi značajno manju uspješnost dijagnosticiranja malih 129/230 (56,8 %) naspram velikih nakaznosti 100/146 (68,49 %) (χ^2 = 4,665: DF = 1: p = 0,0308). Glavni razlog tomu bilo je njihovo neuočavanje pa pad uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja usporedno s porastom težinskog ranga, proizlazi iz porasta udjela malih neuočenih nakaznosti.

6.4. Značenje načina provjere nalaza nakon rođenja za studiju

Dokazan je odnos između načina provjere nalaza nakon rođenja i uspješnosti cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa. Udjel cjelovito sagledanih fetusa sa CB-UZV-om iznosio je 44,1 % za obduciranu, a 77,77 % za neobduciranu djecu (χ^2 = 12,33: DF = 1: p = 0,0004). Istovjetan odnos nađen je i za dopunski pregled s OD-UZV-om gdje je udjel cjelovitog sagledavanja iznosio 51,1 % za obduciranu, a 91,66 % za neobduciranu djecu (χ^2 = 22,832: DF = 1: p < 0,001). Značajni nesrazmjeri u uspješnosti cjelovitog sagledavanja zapaženi su bez obzira na tehniku kojom se fetus pregledavao, a moguće ih je objasniti različitom učestalosti nakaznosti u obducirane i neobducirane djece.

Na to ukazuje iznos uspješnosti cjelovitog sagledavanja nakaznih fetusa na donjoj granici raspona postojećih radova o korelaciji ultrazvučnih i obdukcijskih nalaza.[310] Taj dio raspona zauzimaju radovi sa značajnom pojavnošću kromosomopatija u uzorku koja dovodi do visoke zastupljenosti malih pridruženih nakaznosti. U neobducirane djece vrijednost pada u sredinu raspona, za neobduciranu djecu kojem donju granicu čini studija Bartholomeweje i suradnika s iznosom od 68,88 %, a gornju rad Kyle i suradnika s iznosom od 93,6 %.[145,311] Oba spomenuta rada odlikuje izuzetno niska, gotovo zanemariva učestalost djece sa višestrukim nakaznostima i to u iznosu od 2,2 %, odnosno 1,3 %. Niska učestalost pridruženih nakaznosti odgovorna je za visoku stopu cjelovitog sagledavanja nakaznih fetusa. Ona je posljedica otkrivanja i pobacivanja fetusa sa višestrukim nakaznostima tijekom drugog tromjesečja. K tomu, u neobducirane djece nađeni su znatno viši iznosi uspješnosti cjelovitog sagledavanja i izraženiji doprinos OD UZV-a u cjelovitom sagledavanju (77,77 % vs. 91,66 %). Taj nalaz dodatno ukazuje na slabiju zastupljenost djece sa višestrukim nakaznostima među neobduciranom djecom u ovom radu.

Tezu o različitoj učestalosti nakaznosti u obducirane i neobducirane djece izravno dokazuju ostali rezultati ovog istraživanja. Obducirani fetusi, nosili su značajno veći broj nakaznosti M = 3 vs. 1 (ManWhitney U = 211: $p < 0,0001$) i bili su manje zastupljeni među najniže rangiranim fetusima (35,6 % vs. 52,77 %) ($\chi^2 = 2,665$: DF = 1: $p = 0,001$) u odnosu na neobducirane. Budući da su fetusi I. ranga ključni za povećanje uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja, njihova veća zastupljenost među neobduciranom djecom je rezultirala s većom uspješnosti cjelovitog sagledavanja i izraženijim doprinosom OD-UZV-a.

Iz toga proizlazi da se obducirani fetusi manje uspješno cjelovito sagledavaju jer nose veći broj nakaznosti, zato što su među njima značajnije zastupljena teško malformirana djeca nesposobna za samostalan život koja zato ili umiru nakon rođenja ili se pobacuju. To osporava mogućnost da je slabija uspješnost posljedica premoći obdukcije nad drugim načinima provjere nalaza nakon rođenja. Iako je obdukcija jedina metoda kojom se pregledava unutrašnjost čitavog tijela, jer se ostale usredotočuju na pojedine organe ili regije, ipak kombinacija niza pretraga daje pouzdani uvid u unutrašnjost živog djeteta. Zato je širina spektra korištenih pretraga donekle razmjerna s brojem postojećih nakaznosti. No, širina spektra ni u kojem slučaju nije ekvivalent obdukciji već grubi orijentir o stupnju malformiranosti u preživjele djece. Razlog tomu je u ograničenju obrade žive djece jer je prema regijama u kojima se nalaze posumnjane nakaznosti, usmjeravaju simptomi djeteta, dok obdukciju odlikuje neizostavna pretraga svih organskih sustava. Poznato je da se nakaznosti pojedinih organskih sustava tek kasnije izražavaju. To važi za kardio-vaskularni, probavni, mišićno-koštani i mokraćni sustav. Ipak u žive djece, prevladavala je provjera nalaza ograničenim spektrom pretraga (65,27 % vs. 34,73 %) ($\chi^2 = 10,30$ DF = 1: $p = 0,0015$), što ukazuje da su ta djeca nosila mali broj malformacija. S tim je u skladu i značajna prevaga najviše rangiranih fetusa među fetusima čija se dijagnoza provjeravala s punim 15/25 (60 %) nego ograničenim spektrom pretraga 12/47 (25,5 %) ($\chi^2 = 6,883$: DF = 1: $p = 0,0087$).

Drugi poznati nepovoljni čimbenici za ultrazvučni pregled nisu objašnjavali uočenu razliku u uspješnosti cjelovitog sagledavanja obducirane i neobducirane djece. Obducirani fetusi pregledani su znatno ranije M = 22,2 vs. 32,5 tjedana (ManWhitney U= 627: $p < 0,001$). Vrijeme postavljanja dijagnoze je značajan čimbenik koji utječe na uspješnost dijagnosticiranja jer se točnost povećava odmicanjem trudnoće.[312,313] Ipak, medijan dobi

trudnoće od 22,2 tjedana pokazuje da su obducirana djeca pregledana sa CB-UZV i OD-om u najpoželjnijem razdoblju pa se slabija uspješnost ne može pripisati ranijem postavljanju dijagnoze. Prosječna tjelesna težina i BMI u istraživanih trudnica iznosili su 75,6 kg i 26,9 kg/m^2, odnosno trudnice nisu bile pretile. Vrijednosti BMI-a u trudnica s obduciranom i neobduciranom djecom bile su podjednake i iznosile su 25,6 i 25,9 kg/m^2, pa se razlika u uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja između te dvije podskupine nakaznih fetusa ne može pripisati ni razlikama tjelesnoj težini trudnica, niti je tjelesna težina trudnica nepovoljno utjecala na ukupnu stopu sveobuhvatnog sagledavanja fetusa.

Oblikovanje ispitivane skupine je nepovoljno djelovalo na uspješnost cjelovitog sagledavanja i razlog je niže stope. Naime, uzorak je obuhvatio obduciranu djecu s kromosomopatijama i perinatalno preminulu djecu u kojih je dokazano niža uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja. Njihov učinak je prevagnuo nad učinkom žive djece koja povećavaju uspješnost sveobuhvatnog sagledavanja. Međutim, ovako široki obuhvat ispitanika je pretpostavka za odgovor na pitanje općenite uspješnosti cjelovitog sagledavanja nakaznog fetusa sa UZV-om, dok su se ostale studije ograničavale na njegovu uspješnost kod terapijskih pobačaja. Izuzimanje preživjele djece je modificiralo rezultat, zbog čega se smatra da se njihovim obuhvatom ne dobiva samo stvarnija procjena uspješnosti sveobuhvatnog sagledavanja nakazne djece već i mogućnost orijentacije o učinku ultrazvučne dijagnostike na djecu koja nose nakaznosti spojive sa životom, iako to sa sobom s druge strane donosi poteškoću vezanu za oblikovanje kontrolne skupine. I usprkos tomu, smatram kako homogenost kontrolne skupine u ovom istraživanju nije upitna. Isto pristupa i Eurofetusova probirna studija čija je kontrolna skupina obuhvatila i živu nakaznu novorođenačad.[257] No, neovisno o tomu, značajan doprinos OD-a sveobuhvatnom sagledavanju nakazne djece ostvaren je u podskupini neobducirane djece kod kojih je uspješnost porasla sa 56/72 (77,7 %) na 66/72 (91,6 %) (McNemar: $p = 0,006$). To je osobito važno jer se tu radi o preživjeloj djeci što ukazuje na značaj i ulogu predložene metode za nakaznosti koje su spojive sa životom. Stoga primjena OD-UZV posredno povećava šansu ili kakvoću života u djece koje nose nakaznosti spojive sa životom.

6.5. Budućnost predložene metode

Prema SZO-i, 2005. godine u svijetu je živjelo 1,6 milijardi prekomjerno teških i 400 milijuna debelih ljudi, a predviđa se da će do 2015. godine broj prekomjerno teških narasti na 2,3 milijarde, a debelih 700 milijuna. Iznesena procjena dobivena je na osnovu sekularnog trenda koji pogađa sve kategorije stanovništva pa tako i žene u generativnoj dobi, odnosno trudnice. Predviđena situacija nepovoljno će djelovati na perinatalni morbiditet iz dva razloga. Prvo jer će nakaznosti dobiti na značenju zbog porasta njihove učestalosti do koje će dovesti porast pregestacijskog dijabetesa tipa-2.[314,315,316] Usporedo s time smanjit će se uspješnost dijagnosticiranja nakaznosti zbog čega će CB-UZV izgubiti na dijagnostičkoj preciznosti.

Iako predložena doplerska metoda s tehničke strane nadvladava nepovoljan učinak pretilosti, ona ipak ne obećava potpunu amortizaciju negativnih učinaka. Meta-analiza pokazuje da je u pretilih trudnica povećana učestalost nakaznosti za koje predložena metoda nije učinkovita.[116] To su poimenično: spina bifida, rascjepi usnice i nepca, nakaznosti srca, anorektalne atrezije te redukcijske anomalije. K tomu, zabilježen je pad učestalosti gastroshize gdje je metoda izuzetno uspješna. S druge strane, nalaz registra nakaznosti u Mainzu upozorava na veoma visoku pojavnost neprepoznatih nakaznosti mokraćnog sustava prije rođenja u općoj populaciji.[6] U tih nakaznosti predložena metoda značajno dopunjuje nalaz i obećava joj mjesto u dijagnostici nakaznosti svakako u općoj populaciji, a možda i u pretilih trudnica jer u meta-analizu nisu uključene neprepoznate nakaznosti prije rođenja. Stoga smatram da primjena predložene doplerske metode nosi potencijal za amortizaciju pada osjetljivosti do kojeg će neminovno doći zbog sekularnog trenda povećanja udjela pretilih žena u reproduktivnoj dobi u visoko i manje razvijenim zemljama.[317]

Ponavljanje pretrage sa CB-UZV-om obično se radi zbog suboptimalnog prikaza referentnog presjeka iz kojeg se ne može valjano prosuditi građa fetalnog tijela u prethodnom pregledu. U niskorizičnih trudnoća maleni je rizik da je neprikazani organ nakazan. Suprotno tomu, kod pregleda fetusa s već nađenom nakaznošću taj rizik je zasigurno znatno veći. U tom kontekstu, predloženi težinski rangovi daju okvirnu procjenu o značenju nepregledanog presjeka.

Naprednije ultrazvučne tehnike, 3D OD ili 3D PD olakšavaju prepoznavanje žilnog otklona jer prostorno prikazuju cjelovitu žilnu mrežu. To je od osobite važnosti za samostalne anomalije krvne žile poput nepravilanog toka žile i gdje se prostorni odnosi različitih dijelova krvne žile objektivno sagledavaju neovisno o ultrasoničarevom iskustvu i sposobnosti objedinjavanja niza slika. A kako se ti otkloni pojavljuju kod nakaznosti spojivih sa životom, izgledna je masovnija upotreba naprednih ultrazvučnih tehnika radi njihovih prepoznavanja.

7. ZAKLJUČCI

1. Za potrebe ovog istraživanja razvijen je matematički model brojanja nakaznosti utemeljen na izlučivanju elementarne nakaznosti definirane po MKB-10 i organa njenog nositelja. Njime je omogućeno opisivanje nakaznosti parnih organa i ravnopravna usporedivost elementarnih sa složenim nakaznostima. Polazište postupka brojanja od organa kao nositelja nakaznosti, omogućava jasno razlikovanje zahvaćenosti istovjetnim poremećajem jednog ili oba organa čime se rješava problem brojnosne nedorečenosti važećih kategorizacija kod poremećaja parnih organa. Raščlanjivanje složenih nakaznosti na njihove konstitutivne nakaznosti preduvjet je zajedničke analize s jednostavnim (elementarnim) nakaznostima pri čemu je svaka raščlanjena konstitutivna nakaznost jednakovrijedna sa samostalnom elementarnom nakaznosti, zato se složena nakaznost izražava kao zbroj njezinih konstitutivnih elementarnih nakaznosti. Ovako ujednačene složene i jednostavne elementarne nakaznosti, dalje se analiziraju, a svi izračunati parametri kazuju o elementarnim nakaznostima po MKB-10.

2. Primjenom standardne ultrazvučne tehnike obojenog doplera na novi način proširio se spektar prepoznatljivih nesrčanih nakaznosti i povećala se uspješnost dijagnosticiranja nakaznosti prije rođenja u odnosu na CB-UZV. Novina u primjeni OD-a su način pregledavanja fetalnih organa i sustav tumačenja otklona u žilnoj mreži kao biljega patoanatomske osobitosti nakaznosti. Spomenute novine ujedno su okosnica predložene metode dopunskog pregleda poremećenog organa.

3. Pregled s obojenim doplerom sastoji se od postavljanja doplerskog prozora veličine 3 x 3 cm na fetalni organ. Postavljanje doplerskog prozora ravna se prema pravilu da je predmnijevani kut između očekivanog toka žile hranilice i ultrazvučnog snopa što bliži 0°. Očekivani tok hranilice procjenjuje se prema standardnom anatomskom opisu krvne žile i zapaženoj promjeni na CB-UZV-u.

4. Sustavno tumačenje doplerskih nalaza zasniva se na postavljenom suodnosu između žilnog otklona i patoanatomske osobitosti nakaznosti. Definirana su četiri oblika žilnog otklona, odnosno biljega jedne od četiri patoanatomske promjene. Povećanje žilne mreže je biljeg postojanja prekobrojne anatomske strukture. Smanjenje žilne mreže je biljeg nepostojanja standardne anatomske strukture. Izmještanje žilne mreže tumači se kao biljeg ektopije organa ili širenja dijela poremećenog organa. Do širenja dijela poremećenog organa dolazi zbog povećanja tlaka tekućine u lumenu organa ili u njegovoj patološkoj strukturi. Samostalna anomalija žila je biljeg promjene ograničene na žilnu mrežu s neznatnim sekundarnim učinkom na okolne organe. Dopuna s oblikom žilnog otklona iscrpnije karakterizira poremećaj otkriven sa CB-UZV-om.

5. Iscrpnija karakterizacija poremećaja proširuje spektar elementarnih nakaznosti koje se zatim mogu definirati po MKB-10 prije rođenja za: cistu fetalnog jajnika, cističnu adenomatoidnu nakaznost pluća, arahnoidalnu cistu, desnostranu dijafragmalnu herniju, aneurizmu Botalijevog voda, aneurizmu umbiliklane vene i agenezu venoznog voda.

6. Detaljnija karakterizacija poremećaja povećava uspješnost dijagnosticiranja nakaznosti u odnosu na CB-UZV. Dopunski pregled s OD-UZV-om, zasnovan na predloženoj metodi, to postiže i zbog proširenja spektra prepoznatljivih nakaznosti i nadvladavanja nepovoljnih okolnosti za ultrazvučni pregled. Povećava se uspješnost dijagnosticiranja velikih i malih nakaznosti, ali sa izraženijim poboljšanjem u velikih. Pri tomu su svi postignuti dijagnostički pomaci proistekli iz dopunjavanja nedorečenih poremećaja po MKB-10 koji su prethodno bili uočeni sa CB-UZV-om. Indikacije za dopunski pregled predloženom metodom su višeznačni ultrazvučni nalazi tzv. ZUN-ovi i nepovoljne okolnosti za ultrazvučni pregled poput suboptimalnog slikovnog prikaza i nepovoljnog položaja fetusa. Posebna indikacija je raščlanjivanje složenih nesrčanih nakaznosti.

7. Povećanje uspješnosti dijagnosticiranja pojedinačnih nakaznosti povećava uspješnost dijagnoze svih nakaznosti koje pregledavani fetus nosi, odnosno cjelovitog sagledavanja nakaznih fetusa. Nakupljanje nakaznosti dvojako djeluje na uspješnost cjelovitog sagledavanja s predloženom tehnikom pri čemu kondenzirano povećava, a raspršeno smanjuje. Prevladava učinak raspršenog nakupljanja.

8. Oprečan učinak nakupljanja nakaznosti sprječava izravnu relaciju između njihovog broja i zahtjevnosti sveobuhvatnog sagledavanja nakaznog fetusa, a time i procjenu

doprinosa OD-a u fetusa s više nakaznosti. U tu svrhu stvoren je sustav težinskih rangova na osnovu uvažavanja organizacije pojavljivanja nakaznosti. Predloženi sustav rangova dopušta gradacijski suodnos s težinom sveobuhvatnog sagledavanja nakaznog fetusa, sa stupnjem malformiranosti fetusa i s prosječnim brojem nakaznosti.

9. Primjena sustava rangiranja u fetusa s više nakaznosti dokazala je značajan doprinos OD-a kod koncentriranja nakaznosti, naročito kod raščlanjivanja složenih nakaznosti velikog mozga. S druge strane, opovrgla je učinkovitost metode kod raspršivanja nakaznosti. Sustav rangiranja je pokazao da se obducirani fetusi sveobuhvatno sagledavaju s manjim uspjehom zbog višeg stupnja malformiranosti i većeg prosječnog broja nakaznosti, a ne zbog veće osjetljivosti obdukcije nad dijagnostičkim metodama dostupnim za živu djece.

10. Svaku otkrivenu nakaznost sa CB-UZV-om ne treba dopunski pregledati s OD-UZV-om. Izbor treba suziti na nepotpuno definirane nakaznosti nakon pregleda sa CB-UZV-om vodeći računa o organima i promjeni na koju se sumnja. U promjenama građe bubrega, velikog mozga, pluća, crijeva, jetre, jajnika i krvnih žila smisleno je određivanje patoanatomsko obilježje u svrhu dosezanja ili približavanja dijagnozi nakaznosti po MKB-10. Od predložene doplerske metode ne treba očekivati nikakav doprinos kod nakaznosti koštanog sustava, lica i kardio-vaskularnog sustava pa pri nedorečenoj dijagnozi nakaznosti tih sustava, metoda nije opće potrebna.

11. Predložena metoda nosi dijagnostički potencijal za nakaznosti spojive i nespojive sa životom, no njome ih je moguće samo u vrlo maloj mjeri međusobno razlučivati i to s određenjem točne dijagnoze po MKB-10, zato bi ona mogla više poslužiti kao za izlučivanje potencijalno smrtonosnih nakaznosti.

12. Metoda je teoretski primjenjiva na dijagnostiku unutrašnjih nakaznosti u novorođenčadi, no za nju nema potrebe nakon pregleda sa CB-UZV-om jer se činom poroda mijenja situacija. Nakaznosti smještene u trbušnoj šupljini postaju izrazito lako prikazljive pa u ektopije jetre ne postoji potreba za dopunom anatomske promjene patoanatomskim obilježjem radi postizanja potpune dijagnoze po MKB-10.

8. SAŽETAK

Svrha: Istražiti doprinos dopunskog pregleda obojenim doplerom (OD) u dijagnostici fetalnih nakaznosti i sveobuhvatno sagledavanje nakaznih plodova.

Uvod: Ograničenja u stvaranju slikovnog prikaza smanjuju dijagnostičku uspješnost crno-bijelog ultrazvuka (CB-UZV). Nakaznosti uvjetuju preuređenje pripadajuće žilne mreže zahvaćenog organa i regije određenu njihovom patoanatomskom promjenom. Ta preuređenja žilne mreže predočavaju se s OD-om, a njihovim tumačenjem upućuje se na oblik patoanatomske promjene. Određivanje patoanatomskog karaktera poremećaja dovodi do dijagnoze nakaznosti.

Ispitanici i metode: 117 nakaznih fetusa pregledano sa CB-UZV i OD prije rođenja, a potom obdukcijom, odnosno jednom ili više metoda za dijagnosticiranje nakaznosti u žive djece poput slikovnog prikaza, intraoperativnog i kliničkog pregleda. Za svaki plod odredio se broj i vrsta nakaznosti te cjelovitost sagledavanja sa CB-UZV i uz dopunski pregled OD-om.

Rezultati: Od 376 nakaznosti ispravno je dijagnosticirano njih 229 (60,09%) sa CB-UZV-om i njih 251(66,7%) uz OD (Wilcoxon $p<0,01$). Od 117 nakaznih fetusa sveobuhvatno je sagledano njih, 76 (64,9%) sa CB-UZV-om i njih 89 (76,1%) uz OD, (McNemar; $p=0,001$).

Zaključci: Dopuna dijagnostike poremećaja s patoanatomskom karakterizacijom značajno povećava uspješnost dijagnosticiranja nesrčanih fetalnih nakaznosti i sveobuhvatnog sagledavanja nakaznog fetusa prije rođenja. Stoga, dopunski pregled OD-om je kvalitetna opcija za razrješavanje nejasnih nalaza u građi fetalnog tijela uočenih sa CB-UZV-om.

9. SUMMARY

The role of color Doppler in diagnosis of fetal malfomation

Aim: To investigate the contribution of additional examination by color Doppler (CD) in the diagnosis of fetal malformations and comprehensive overview of malformed fetuses.

Introduction: Limitations in the creation and implementation of imaging examination reduce diagnostic performance gray scale ultrasound (BW-US). Malformations condition remodeling associated core network of the affected organs and certain regions determined by pathoanatomic change. This remodeling core networks can be recognized with CD, and their interpretation refers to a form of pathological changes. Determining pathoanatomical character disorders leads to the diagnosis of abnormalities.

Patients and methods: 117 malformed fetuses examined with BW-US and CD before birth, and after birth by autopsy, or one or more methods for diagnosing malformations in children living like the imagery, intraoperative and clinical examination. For each fetus are determined the number and kind of malfomation and comprehensive consideration with the BW-US and with additional review from by CD.

Results: Of 376 malformations properly diagnosed, 229 of them (60.09%) with BW-US and 251 of them (66.7%) with CD (Wilcoxon, $p < 0.01$). Out of 117 malformed fetuses 76 (64.9%) was identified by using BW-US and 89 of them (76.1%) with CD; (McNemar, $p < 0.001$).

Conclusions: Addition in diagnostics of disorders with pathoanathomical character significantly increases the efficiency of diagnosing fetal noncardiac malformations and comprehensive review of the fetus before birth. Therefore, additional review with CD should be considered as an option for the unclear findings in the management of fetal body structure observed with BW-US.

In Zagreb, 2015. Nenad Večeк

10. POPIS LITERATURE

1. Rodin U, Kos M, Dražančić A. Razlike u klasifikacijskim sustavima pri određivanju uzroka perinatalne smrti. Gynaecol Perinatol 2008;18Suppl 1:91-103.
2. Juretić E, Rodin U, Pleša M, Vukelić V. Analiza ranih neonatalnih smrti u Republici Hrvatskoj u 2006. godini. Gynaecol Perinatol 2007;16Suppl 2: 44-8.
3. Dražančić A, Rodin U. Uzroci fetalne i perinatalne smrtnosti u Hrvatskoj u 2006. godini. Zanemaren usporeni rast djeteta. Gynaecol Perinatol 2007;16Suppl 2: 34-43.
4. Centers for Disease Control and National Birth Defects Prevention Network (NBDPN). Preventing Birth Defects. Available at http://www.nbdpn.org/current/2008pdf /PrevBDBroch.pdf. Accessed 1/15/2008.
5. Queißer-Luft A, Spranger J. Congenital Malformations. Dtsch Arztebl 2006;103:2464–71.
6. Edmonds LD, Layde PM, James LM, Flynt JW, Erickson JD, Oakley GP Jr: Congenital malformation surveillance: Two American systems. Int J Epidemiol 1981; 10: 247–52.
7. International clearinghouse for birth defects monitoring systems:Annual Report with data for 2000.The international center for birth defects, Rome,Italy, 2002 .
8. EUROCAT report 8. Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999. Eurocat central registry, University of Ulster, Northern Ireland 2002.
9. Riccipetitoni G, Chieri R, Tamisari L i sur.. Postnatal ultrasound screening of urinary malformations. J Urol 1992; 148: 604–5.
10. Ligutić I, Švel I, Beer Z i sur. Registriranje kongenitalnih anomalija u Hrvatskoj metodom EUROCAT od 1982 do 1987. godine. Arhiv ZMD 1989;33:169-82.
11. Barišić I. EUROCAT – epidemiologijsko praćenje prirođenih mana u Europi. HČJZ 2005;2:30-9.
12. Kupešić S. Epidemiološko istraživanje prirođenih nakaznosti prenatalno otkrivenih ultrazvukom. Magistarski rad, Zagreb. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1990.
13. Çanaku D, Toçi E, Merdani A, Kakarriqi E, Qirjako G, Roshi E. Vlerësimi i defekteve të lindura në rrethin e tiranës për vitin 2009 në kuadër të ngritjes dhe funksionimit të survejancës së defekteve të lindura në shqipëri. Medical Magazine of the Public Health Institute 2010;1:41-7.
14. Barišić I, Tokić V, Beer Z i sur. Desetogodišnje praćenje prirođenih mana u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Paediatr Croat 2004;48:suppl 2: 30-5.
15. Instituti i Shëndetit Publik, Ministria Shqiptare e Shëndetësisë, 2006-2011. (usmena komunikacija Çanaku D)
16. Çanaku D osobna komunikacija

17. Instituti i Shëndetit Publik, Ministria Shqiptare e Shëndetësisë, 2006-2011. (usmena komunikacija Çanaku D)
18. Zlotogora J, Haklai Z, Rotem N i sur. Relative prevalence of malformations at birth among different religious communities in Israel. AJ Med Genet 2003:122A:59–62.
19. Zlotogora J, Leventhal A, Amitai Y. The Impact of congenital malformations and, Mendelian diseases on infant mortality in Israel. IMAJ 2003;5:416-8.
20. Malčić I, Dilber D. Distribucija prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj i analiza ishoda liječenja Hrvatska epidemiološka studija (2002.-2007.) Liječ Vjesn 2011;133:81-8.
21. Greh V. Spectrum of congenital heart disease in Malta. Eur Heart J 1988;19:521-5.
22. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19 502 births with long term follow up. Am J Cardiol 1978;42:641-647.
23. EUROCAT Website Database:http://www.eurocatnetwork.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/Prevalence Tables (dana uploaded 16/04/2013).
24. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. Teratology 1999; 59:182-204.
25. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB.Genetic disorders in children and young adults: a population study. Am J Hum Genet 1988;42:677-93.
26. Wladimiroff JW, Sachs ES, Reuss A, Stewart PA, Pijpers L, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities in the presence of fetal structural defects. Am J Med Genet 1988;29:289-91.
27. Staebler M, Donner C, Van Regemorter Ni sur. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? Prenat Diagn 2005;25:567-73.
28. Koretweg FJ, Bouman K, Erwich JJ i sur. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. Obstet Gynecol 2008;111:865-90.
29. http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html (pristupljeno 2012)
30. Običan S, Scialli AR. Teratogenic exposure. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;1:1-20.
31. Barish RJ. In-flight radiation exposure during pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:1326-30.

32. Fattibene P, Mazzei F, Muccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects, and regulatory aspects. Acta Pediatr 1999;88:693-702.
33. Hal EJ. Scientific view of low-level radiation risks. Radiographics 1991;11:509–18.
34. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. Perspect Sex Reprod Health 2006;38:90–6.
35. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004–2006. Br J Clin Pharmacol 2008;65:653–60.
36. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update 2010;16:378-94.
37. Lambie DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. Drugs 1985;30:145–55.
38. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database Syst Rev 2001; doi:10.1002/14651858.CD001056.
39. Candito M, Rivet R, Herbeth B i sur. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case–control study. Am J Med Genet A 2008;146:1128–33.
40. Zhang HY, Luo GA, Liang QL i sur. Neural tube defects and disturbed maternal folate- and homocysteine-mediated one-carbon metabolism. Exp Neurol 2008;212:515–521.
41. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. BMJ 1993;306:1645–8.
42. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. Am J Epidemiol 1999;150:675–82.
43. van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ i sur. Does the interaction between maternal folate intake and the ethylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? Am J Epidemiol 2003;157:583–91.
44. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K i sur. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case–control study. BMJ 2007;334:464-80.
45. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. Am J Med Genet 1995;59:536–45.

46. Myers MF, Li S, Correa-Villasenõr A i sur. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. Am J Epidemiol 2001;154:1051–6.
47. Kirby ML, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. Circulation 1990;82:332–40.
48. Nishibatake M, Kirby ML, Van Mierop LH. Pathogenesis of persistent truncus arteriosus and dextroposed aorta in the chick embryo after neural crest ablation. Circulation 1987;75:255–64.
49. Otten C, Migliazza L, Xia H, Rodriguez JI, Diez-Pardo JA, Tovar JA. Neural crest-derived defects in experimental esophageal atresia. Pediatr Res 2000;47:178–83.
50. Morini F, Cozzi DA, Ilari M, Casati A, Cozzi F. Pattern of cardiovascular anomalies associated with esophageal atresia: support for a caudal pharyngeal arch neurocristopathy. Pediatr Res 2001;50:565–8.
51. Chai Y, Maxson RE Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. Dev Dynam 2006;235:2353–75.
52. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM i sur. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985;313:837–41.
53. Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. Am J Anat 1953;92:189–217.
54. Elmazar MMA, Rühl R, Reichert U, Shroot B, Nau H. RARa-mediated teratogenicity in mice is potentiated by an RXR agonist and reduced by an RAR antagonist: dissection of retinoid receptor-induced pathways. Toxicol Appl Pharmacol 1997;146:21–8.
55. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina:association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med. 1971;284:878–81.
56. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster META, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. Lancet 2002;359:1102–7.
57. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. Ann Intern Med 1995;122:778–88.
58. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006;20:91–110.

59. Kovacic P, Somanathan R. Mechanism of teratogenesis: electron transfer, reactive oxygen species, and antioxidants. Birth Defects Res C EmbryoToday 2006;78:308–25.
60. Zaken V, Kohen R, Ornoy A. The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos in vivo and in vitro. Early Pregnancy 2000;4:110–23.
61. Sahambi SK, Hales BF. Exposure to 5-bromo-2'-deoxyuridine induces oxidative stress and activator protein-1 DNA binding activity in the embryo Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006;76:580–91.
62. Yan J, Hales BF. Depletion of glutathione induces 4-hydroxynonenal protein adducts and hydroxyurea teratogenicity in the organogenesis stage mouse embryo J Pharmacol Exp Ther. 2006; 319:613–21.
63. Wellfelt K, Sköld AC, Wallin A, Danielsson BR. Teratogenicity of the class III antiarrhythmic drug almokalant. Role of hypoxia and reactive oxygen species. Reprod Toxicol 1999;13:93–101.
64. Fantel AG, Person RE. Involvement of mitochondria and other free radical sources in normal and abnormal fetal development. Ann N Y Acad Sci 2002;959:424–33.
65. Ishibashi M, Akazawa S, Sakamaki H i sur. Oxygen-induced embryopathy and the significance of glutathione-dependent antioxidant system in the rat embryo during early organogenesis. Free Radic Biol Med 1997;22:447–54.
66. Ryu S, Kohen R, Samuni A, Ornoy A. Nitroxide radicals protect cultured rat embryos and yolk sacs from diabetic-induced damage. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007;79:604–11.
67. Winn LM,Wells PG. Maternal administration of superoxide dismutase and catalase in phenytoin teratogenicity. Free Radic Biol Med 1999;26:266–74.
68. Hansen JM, Harris C. A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: redox misregulation of the NF-kB pathway. Antioxid Redox Signal 2004;6:1–14.
69. Liu L, Wells PG. In vivo phenytoin-initiated oxidative damage to proteins and lipids in murine maternal hepatic and embryonic tissue organelles: potential molecular targets of chemical teratogenesis. Toxicol Appl Pharmacol 1994;125:247–55.
70. Defoort EN, Kim PM, Winn LM. Valproic acid increases conservative homologous recombination frequency and reactive oxygen species formation: a potential mechanism for valproic acid-induced neural tube defects. Mol Pharmacol 2006;69:1304–10.
71. Danielsson BR, Sköld AC, Johansson A, Dillner B, Blomgren B. Teratogenicity by theh ERG potassium channel blocking drug almokalant: use of hypoxia marker gives evidence

for a hypoxia-related mechanism mediated via embryonic arrhythmia. Toxicol Appl Pharmacol 2003;193:168–76.

72. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. Am J Clin Nutr 2005;81:1218–22.
73. Kovacic P, Jacintho JD. Reproductive toxins: pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. Curr Med Chem 2001;8:863–92.
74. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. J Am Soc Nephrol 1993;3:1575-82.
75. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. Am J Med 1994;96:451-6.
76. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast P G i sur. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006; 354:2443-51.
77. Carr BR, MacDonald PC, Simpson ER.The regulation of de novo synthesis of cholesterol in the human fetal adrenal gland by low density lipoprotein and adrenocorticotropin. Endocrinology. 1980 ;107:1000-6.
78. Kelley RI, Herman GE. Inborn errors of sterol biosynthesis. Annu Rev Genomics Hum Genet 2001;2:299–341.
79. Helms JA, Kim CH, Hu D, Minkoff R, Thaller C, Eichele G. Sonic hedgehog participates in craniofacial morphogenesis and is down-regulated by teratogenic doses of retinoic acid. Dev Biol 1997;187:25–35.
80. Gofflot F, Hars C, Illien F i sur. Molecular mechanisms underlying limb anomalies associated with cholesterol deficiency during gestation: implications of Hedgehog signaling. Hum Mol Genet 2003;12:1187–98.
81. Ericson A, Källén BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371–5.
82. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61.
83. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case–control study. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2006;77:268–79.
84. Kumuro H, Rakic P. Modulation of neuronal migration by NMDA Receptors. Science 1993;260:95-7.

85. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M i sur. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Science 1999;283:70–4.
86. Kornhuber J, Bormann J, Hübers M, Rusche K, Riederer P. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. Eur J Pharmacol 1991;206:297–300.
87. Wong BY, Coulter DA, Choi DW, Prince DA. Dextrorphan and dextromethorphan, common antitussives, are antiepileptic and antagonize N-methyl-D-aspartate in brain slices. Neurosci Lett 1988; 85:261–6.
88. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. Br J Pharmacol 1983;79:565–75.
89. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D i sur. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. Br J Clin Pharmacol 2008;66:695–705.
90. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. Teratology 1993;47:533-9.
91. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000;160:191-6.
92. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH i sur. NEAD Study Group.In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. Neurology 2006 ;67:407-12.
93. Verloes A, Frikiche A, Gremillet C i sur. Proximal phocomelia and radial ray aplasia in fetal valproic syndrome. Eur J Pediatr 1990;149:266-7.
94. Ylagan LR, Budorick NE. Radial ray aplasia in utero: a prenatal finding associated with valproic acid exposure. J Ultrasound Med 1994;13:408-11.
95. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR i sur. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. Neurology 2008;70:2152-8.
96. Hernández-Día S., Smith C.R., Shen A i sur.Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Birth Defect Res 2010;88:408-18.
97. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. Am J Med Genet 1986;23:903-18.
98. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D i sur. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. Am J Med Genet 2000 ;95:302-6.

99. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA i sur. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. Lancet 1998;351:1624-7.
100. Melnick S, Cole P, Anderson D, Herbst A. Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update. N Engl J Med 1987;316:514-6.
101. Carey JC, Martinez L, Balken E, Leen-Mitchell M, Robertson J. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:63-8.
102. Tsutsui Y. Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. Congenit Anom (Kyoto) 2009 ;49:47-55.
103. Cheeran MC, Hu S, Ni HT i sur. Neural precursor cell susceptibility to human cytomegalovirus diverges along glial and neuronal differentiation pathway. J Neurosci Res 2005;82:839–50.
104. Luo M-H, Schwartz PH, Fortunato EA. Neonatal neural progenitor cells and their neuronal and glial cell derivatives are fully permissive for human cytomegalovirus infection. J Virol 2008;82: 9994–10007.
105. Odeberg J, Wolmer N, Falci S i sur. Human cytomegalovirus inhibits neuronal differentiation and induces apoptosis in human neural precursor cells. J Virol 2006;80: 8929–39.
106. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol 2002;100: 925–30.
107. Miller E, Hare JW, Cloherty JP i sur. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies and infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981;304:1331–4.
108. Kucera J, Chung CS. Myrianthopulos NC. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic mothers. J Repod Med 1971;7:61-70.
109. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA i sur. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med 2001. 2001;344:1132-8.
110. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malormations in offsprings of women with epilepsy. Neurology 2003;60:5:575-80.
111. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. Epilepsy Res 2003;52:147-87.

112. Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojarvi J, Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. Int J of Epidemiol 2006;35:280–7.
113. Kaneko S, Battino D, Andermann E i sur. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res 1999;33:145–58.
114. Canger R, Battino D, Canevini MP i sur. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia 1999;40:1231–6.
115. Queisser-Luft A, Kieninger-Baum D, Menger H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Does maternal obesity increase the risk of fetal abnormalities? Analysis of 20,248 newborn infants of the Mainz Birth Register for detecting congenital abnormalities. Ultraschall Med 1998;19:40-4.
116. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2009;301:636-50.
117. Wen J, Jiang J, Ding C i sur. Birth defects in children concieved by in vitro fertilisation and intracytopasmatic sprem injection:a meta-analysis. Fertil Steril 2012;97:1331-40.
118. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. BMJ 1997; 315: 1260–5.
119. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005;73:162–9.
120. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. Int J Epidem 2005; 34: 696–701.
121. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ i sur. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med 2012;366:1803-13.
122. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ 2004; 328: 261–4.
123. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A metaanalysis. Obstet Gynecol 2004; 103: 551–63.

124. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol 2004; 103: 1144–53.

125. Williams C, Sutcliffe A, Sebire NJ. Congenital malformations after assisted reproduction: risks and implications for prenatal diagnosis and fetal medicine. Editorial. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35: 255–59.

126. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V i sur. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). Hum Reprod 2002; 17: 671–94.

127. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2005. MMWR Surveill Summ 2008;57:1–23.

128. Human Fertilisation and Embryology Authority. A Long Term Analysis of the HFEA Register Data (1991–2006).http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest long term data analysis report 91-06.pdf [Accessed 10 February 2010].

129. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A metaanalysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. J Assist Reprod Genet 2004; 21: 437–43.

130. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. Hum Reprod 2005; 20: 328–38.

131. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. BMJ 2006; 333: 679–81.

132. Sutcliffe AG, Peters CJ, Bowdin S i sur. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders – apreliminary British survey. Hum Reprod 2006; 21: 1009–11.

133. Ludwig M, Katalinic A, Gross S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. J Med Genet 2005; 42: 289–91.

134. Maher ER. Imprinting and assisted reproductive technology. Hum Molec Genet 2005; 14: 133–8.

135. Vermeiden JP, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vistro fertililisation or intracytoplasmatic sperm injection? Fertil Steril 2013;99:642-9.

136. Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population. BMJ 1991;303:1165-9.
137. Clementi M, Stoll C. The Euroscan study. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 297–300.
138. Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, Ursem NT, Bijma H, Los FJ. Twenty years of experience in advanced ultrasound scanning for fetal anomalies in Rotterdam. Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147:2106–10.
139. Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R. A population based study of the risk of recurrence of birth defects. N Engl J Med 1994;331:1–4.
140. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality:controled trial of systematic one-stage sreening in pregnancy.The Helsinki Ultrasound trial. Lancet 1990;336:875-81.
141. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. Radius Study Group. N Engl J Med 1993;329:821-7.
142. Pajkrt E, Chitty LS. The routine fetal anomaly scan. U: Twining P, McHugo JM, Pilling DW ur. Textbook of fetal abnormalities. Philadelphia: Elsevier, 2007:17-40.
143. Ooki S. Multiple congenital anomalies after assisted reproductive technology in Japan. ISRN Epidemiol 2012;2013:1-8.
144. Carrera JM, Cusi V, Carrera M. Fetal necropsy. U: Carrera JM, Chervenak FA, Kurjak A ur. Controversies in Perinatal Medicine. London: The Pathenon Publishing Group; 2003, str. 107-29.
145. Kyle PM, Coghlan P, Matthews J, de Ryke R, Reid R. Accuracy of prenatal diagnosis in a tertiary fetal medicine unit. NZ Med J 2009;122:50-9.
146. Gordijn SJ, Erwich JJ, Khong TY Value of the perinatal autopsy: critique. Pediatr Dev Pathol 2002;5:480-8.
147. Boyd PA, Tondi F, Hicks NR, Chamberlain PF. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study. BMJ 2004;328:137–41.
148. Vimercati A, Grasso S, Abruzzese M i sur. Correlation between ultrasound diagnosis and autopsy findings of fetal malformations. J Prenat Med 2012;6:13-7.
149. Mahulja-Stamenković V, Peter B. Epidemiološko praćenje prirođenih malformacija u Riječkom rodilištu. Gynaecol Perinatol. 2013;22Suppl 1:26-34.

150. Manchester DK, Pretorius DH, Avery C i sur. Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspected fetal anomalies. Prenat Diagn 1988;8:109-17.
151. Keeling JW, Manning N, Chamberlain P. Accuracy of fetal anomaly scanning. Pediatr Pathol 1990;10: 653.
152. Clayton-Smith J, Farndon PA, Mc Keown C, Donnai D. Examination of fetuses after induced abortion for fetal abnormality. BMJ 1990;300:295-7.
153. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG i sur. Ultrasonographic differential diagnosis of fetal intracranial interhemispheric cysts. Am J Obstet Gynecol 1999;180:423-8.
154. Pilu G, Falco P, Perolo A i sur. Differential diagnosis and outcome of fetal intracranial hypoechoic lesions: report of 21 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:229-36.
155. Gandolfi Colleoni G, Contro E i sur. Prenatal diagnosis and outcome of posterior fossa fluid collections. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:625-31.
156. Paladini D, Quarantell M, Pastore G, Sorrentino M, Sglavo G, Nappi. Abnormal or delayed development of the posterior membranous area of brain: anatomy, ultrasound diagnosis, natural history and outcome of Blake's pouch cyst in fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:279-87.
157. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32:769-83.
158. King SJ, Pilling DW, Walkinshaw S. Fetal echogenic lung lesions: prenatal ultrasound diagnosis and outcome. Pediatr Radiol 1995;25:208-10.
159. Olutoye OO, Coleman BG, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema. J Pediatr Surg 2000;35:792-5.
160. Cannie M, Jani J, Dymarkowski S, Deprest J: Fetal magnetic resonance imaging: Luxury or necessity? Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:471-6.
161. Sumi A, Sato Y, Kakui K, Tatsumi K, Fujiwara H, Konishi I. Prenatal diagnosis of anterior sacral meningocele. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;37: 493–6.
162. Meizner I, Levy A. Fetal ovarian cysts: Prenatal ultrasonographic detection and postnatal evaluation and treatment. Am J Obstet Gynecol 1991;164: 874–8.
163. Nussbaum AR, Sanders RC, Hartman DS. Neonatal ovarian cysts: Sonographic — pathologic correlation. Radiology 1988; 168: 817–21.
164. Manson F, Comalli-Dillon K, Moriaux A. Anterior sacral meningocele: management in gynecological practice. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30:893-6.

165. Erdogmus B, Yazici B, Ozdere BA, Safak AA. Anterior sacral meningocele simulating ovarian cyst. J Clin Ultrasound 2006;34:244-6.

166. Ochoa JH, Chiesa M, Vildoza RP, Wong AE, Sepulveda W. Evaluation of the perianal muscular complex in the prenatal diagnosis of anorectal atresia in a high-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:521-7.

167. Warne S, Chitty LS, Wilcox DT. Prenatal diagnosis of cloacal anomalies. BJU Int 2002;89:78-81.

168. Brun M, Maugey-Laulom B, Rauch-Chabrol F, Grignon A, Diard F. Diagnostic prenatal ultrasonography of malformations of the fetal anterior abdominal wall. J Radiol 1998;79:1461-8.

169. Emanuel PG, Garcia GI, Angtuaco TL. Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. Radiographics 1995;15:517-30.

170. Rosenberg JC, Guzman ER, Vintzileos AM, Knuppel RA. Transumbilical placement of the vaginal probe in obese pregnant women. Obstet Gynecol 1995;85:132-4.

171. DeVore GR, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 1993;12:659-63.

172. Wolfe HM, Sokol RJ, Martier SM, Zador IE. Maternal obesity: a potential source of error in sonographic prenatal diagnosis. Obstet Gynecol 1990;76:339-42.

173. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E i sur. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:1607-11.

174. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overwieght and obesity in adults. NIH Publication No.98-4083.Department of Health and Human Services, National Institutes of Health:Bethesda, MD;1998

175. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Maternal obesity limits the ultrasound evaluation of fetal anatomy. J Ultrasound Med 2009; 28:1025–30.

176. Mikhail LN, Walker CK, Mittendorf R. Association between maternal obesity and fetal cardiac malformations in African Americans. J Natl Med Assoc 2002;94:695-700.

177. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. SourceMarch of Dimes Birth Defects Foundation, California Birth JAMA 1996;275:1093-6.

178. Barss VA, Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr. Second trimester oligohydramnios, a predictor of poor fetal outcome. Obstet Gynecol 1984; 64:608-10.
179. Poutamo J, Vanninen R, Partanen K, Kirkinen P. Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:65–71.
180. Pryde PG, Hallak M, Lauria MR i sur. Severe oligohydramnios with intact membranes: an indication for diagnostic amnioinfusion. Fetal Diagn Ther 2000;15:46-9.
181. Levine D, Goldstein RB, Callen PW, Damato N, Kilpatrick S. The effect of oligohydramnios on detection of fetal anomalies with sonography. AJR Am J Roentgenol 1997;168:1609-11.
182. Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Soliani A, Nicolini U, Vaughan J, Rodeck CH. Diagnostic and therapeutic transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios. Obstet Gynecol 1991;78:270-8.
183. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung. Clasification and morphologic spectrum. Hum Pathol 1977;8:155-71.
184. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg 2003;12:17-37.
185. Epelman M, Kreiger PA, Servaes S, Victoria T, Hellinger JC. Current imaging of prenatally diagnosed congenital lung lesions. Semin Ultrasound CT MR 2010;31:141-57.
186. Victoria T, Johnson AM, Chauvin NA, Kramer SS, Epelman M. Fetal MRI of common non-CNS abnormalities: A review. Aplied Radiology 2011;6:8-17.
187. Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005;29:69-76.
188. Poutamo J, Vanninen R, Partanen K, Ryynänen M, Kirkinen P. Magnetic resonance imaging supplements ultrasonic imaging of posterior fossa, pharynx and neck in malformed fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:327-34.
189. Mahoney BS, Filly RA, Callen PV, Hricak H, Globus MS, Harisson MR. Fetal renal dysplasia: sonographic evaluation. Radiology 1984;152:143-6.
190. Hill BJ, Joe BN, Quayyum A, Yeh BM, Goldstein R, Coakley F. Supplemental value of MRI in fetal abdominal disease detected on prenatal sonography:preliminary experience. AJR Am J Roentgenol 2005;184:993-8.
191. Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in nortern region of England. Prenatal Diagn 2005;25:1-13.

192. Lissauer D, Morris RK, Kilby MD. Fetal lower urinary tract obstruction. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:464-70.
193. Liu CX, Yin SW, Chen J.MRI diagnosis and analysis of 104 cases of fetal ventriculomegaly by ultrasonography. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2008;43:666-9.
194. Liu CX, Chen J, Yin SW. Fetal ventriculomegaly: diagnosis using magnetic resonance imaging and its prognosis.Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2010;45:22-5.
195. Manganaro L, Savelli S, Francioso A i sur. Role of fetal MRI in the diagnosis of cerebral ventriculomegaly assessed by ultrasonography. Radiol Med 2009;114:1013-23.
196. Friede RL. Developmental Neuropathology. 2 izd. Berlin: Springer-Verlag;1989, str. 2–20.
197. Mitchell LA, Simon EM, Filly RA, Barkovich AJ. Antenatal diagnosis of subependymal heterotopia. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:296-300.
198. Barkovich AJ. Pediatric Neuroimaging. 2 izd. New York: Raven Press; 1995, str.177–275.
199. Norman MG, McGillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. Congenital Malformations of the Brain. 1 izd. New York: Oxford University; 1995, str. 223–307.
200. Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV i sur. Ultrafast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. Am J Neuroradiol 2000;21:1688-98.
201. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. MR evaluation of fetal ventriculomegaly. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:429-43.
202. Garel C, Chantrel E, Brisse H i sur. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. Am J Neuroradiol 2001;16:407-13.
203. Garel C. Abnormalities of proliferation, neuronal migration and cortical migration. U: Garel C, ur. MRI of fetal brain. Normal development and cerebral pathologies. Berlin:Springer; 2004, str. 151-74.
204. Griffiths PD, Widjaja E, Paley MN, Whitby EH. Imaging the fetal spine using in utero MR: diagnostic accuracy and impact on management. Pediatr Radiol 2006;36:927-33.
205. Whitby EH, Variend S, Rutter S i sur. Corroboration of in utero MRI using post-mortem MRI and autopsy in foetuses with CNS abnormalities. Clin Radiol 2004;59:1114-20.
206. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. Radiology 2003;229:51-61.

207. Tilea B, Delezoide AL, Khung-Savatovski S i sur. Comparison between magnetic resonance imaging and fetopathology in the evaluation of fetal posterior fossa non-cystic abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:651-9.

208. Papadias A, Miller C, Martin WL, Kilby MD, Sgouros S. Comparison of prenatal and postnatal MRI findings in the evaluation of intrauterine CNS anomalies requiring postnatal neurosurgical treatment. Childs Nerv Syst. 2008;24:185-92.

209. Salomon LJ, Ouahba J, Delezoide AL i sur.Third-trimester fetal MRI in isolated 10- to 12-mm ventriculomegaly: is it worth it? BJOG 2006;113:942-7.

210. Ismail KM, Ashworth JR, Martin WL i sur. Fetal magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities: 3-year experience. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:185-90.

211. Fjørtoft MI, Sevely A, Boetto S, Kessler S, Sarramon MF, Rolland M. Prenatal diagnosis of craniosynostosis: value of MR imaging. Neuroradiology 2007;49:515-21.

212. Limperopoulos C, Robertson RL, Estroff JA i sur. Diagnosis of inferior vermian hypoplasia by fetal magnetic resonance imaging: potential pitfalls and neurodevelopmental outcome. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1070-6.

213. Whitby EH, Paley MN, Sprigg A i sur. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in 100 singleton pregnancies with suspected brain abnormalities. BJOG 2004; 111:784-92.

214. Malinger G, Ben-Sira L. Lev D, Ben-Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:333-40.

215. Chuang JH. Agreement between Categorical Measurements: Kappa Statistics [Internet]. Columbia University. 2001. Available from: http://www.dmi.columbia.edu/homepages/chuangj/kappa/ [Accessed 24th September 2007].

216. Wang PH, Ying TH, Wang PC, Shih IC, Lin LY, Chen GD. Obstetrical three-dimensional ultrasound in the visualization of the intracranial midline and corpus callosum of fetuses with cephalic presentation. Prenat Diagn 2000;20:518–20.

217. Gonçalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? J Ultrasound Med 2005; 24: 1599–624.

218. Satomura S. A study on examining the heart with ultrasonics. I Principles;II instrument. Jpn Cric J 1956;20:227-41.

219. Achiron R, Hegesh J, Yagel S, Lipitz S, Cohen SB, Rotstein Z. Abnormalities of fetal central veins and umbilico-portal system:prenatal ultrasonographic diagnosis and proposed classification. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:539-48.

220. Fasouliotis SJ, Achiron R, Kivilevitch Z, Yagel S. The human fetal venous system:normal embryonic, anatomic, and physiologic characteristics and developmental abnormalities. J Ultrasound Med 2002;21:1145-58.

221. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM i sur. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:93-111.

222. Biffi M, Boriani G, Frabetti L, Bronzetti G, Branzi A. Left superior vena cava persistence in patients undergoing pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation: a 10-year experience. Chest 2001;120:139–44.

223. Prefumo F, Thilaganathan B, Tekay A. Antenatal diagnosis of fetal intra-abdominal umbilical vein dilatation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:82-5.

224. Viora E, Sciarrone A, Bastonero S, Errante G, Campogrande M. Thrombosis of umbilical vein varix. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 212–3

225. Chaoui R, Lenz F, Heling KS. Doppler examination of the fetal pulmonary venous circulation. U: Maulik D, ur. Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology. Heidelberg:Springer Verlag; 2003, str. 451-63.

226. Lotina SL, Davidović LB, Kostić DM i sur. Surgery of abdominal aorta with horseshoe kidney. Srp Arh Celok Lek 1997;125:36-44.

227. Van Overbeeke JJ, Hillen B, Vermeij-Keers C. The arterial pattern at the base of arhinencephalic and holoprosecephalic brains. J Anat 1994;185:51-63.

228. Savic B, Birtel FJ, Tholen W, Funke HD, Knoche R. Lung sequestration: report of seven cases and riview of 540 published cases. Thorax 1979;34:96-101.

229. Pryce DM. Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of lung: a report of 7 cases. J Pathol 1946;58:457-67.

230. Osaka K, Matsumoto S. Holoprosencephaly in neurosurgical practice. J Neurosurg 1978;48:787-803.

231. Suchet IB. Schizencephaly: Antenatal and post natal assessment with color-flow doppler imaging. Can Assoc Radiol J 1994;45:193-200.

232. Rafferty PG, Britton J, Penna L, Ville Y. Prenatal diagnosis of a large fetal arachnoid

Cyst. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:358–61.

233. Sosa-Olavarría A, Díaz-Guerrero L, Reigoza A, Bermúdez A, Murillo M. Fetal craniopharyngioma: early prenatal diagnosis. J Ultrasound Med 2001;20:803-6.

234. Anselem O, Mezzetta L, Grange G i sur. Fetal tumors of the choroid plexus: is differential diagnosis between papilloma and carcinoma possible? Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:229–32.

235. Sepulveda W, Platt CC, Fisk NM. Prenatal diagnosis of cerebral arteriovenous malformation using color Doppler ultrasonography: case report and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:282-6.

236. Chen CY, Chen FH, Lee CC, Lee KW, Hsiao HS. Sonographic characteristics of the cavum velum interpositum. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:1631-5.

237. Sauerbrei E. Lung sequestration. Duplex Doppler diagnosis at 19 weeks' gestation. J Ultrasound Med 1991;10:101–5.

238. Achiron R, Hegesh J, Yagel S. Fetal lung lesions: a spectrum of disease. New classification based on pathogenesis, two-dimensional and color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:107–14.

239. Achiron R, Zalel Y , Lipitz S i sur. Fetal lung dysplasia: clinical outcome based on a new classification system. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24:127–33.

240. Bhide A, Murphy D, Thilaganathan B, Carvalho JS. Prenatal finding and differential diagnosis of scimitar syndrome and pulmonary sequestration. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35:398-404.

241. Kimya Y, Ozyurek E,Yalcinkaya U, Cengiz C, Alyamac Akpýnar F. Letters to the Editor. Prenatal diagnosis of the rarely observed split notochord syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29:712–6.

242. Kupešić S, Kurjak A. Normal and abnormal ovarian circulation. U: Kurjak A, ur. Ultrasound and ovary. New York-London:The Parthenon Publishing group;1994, str. 197-8.

243. Kupešić S, Kurjak A, Bauman R. Uloga obojenog dopelra u otkrivanju prirođenih nakaznosti. U: prenatalna dijagnostika i terapija U: Kurjak A, Stavljenić A, Pavelić K, ur. Varaždinske toplice:Tonimir; 2000, str. 39-60.

244. Cho JY, Lee YH, Toi A, Macdonald B. Prenatal diagnosis of horseshoe kidney by measurement of the renal pelvic angle. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 554–8.

245. Kovo-Hasharoni M, Mashiach R, Levy S, Meizner I. Prenatal sonographic diagnosis of horseshoe kidney. J Clin Ultrasound 1997;25:405-7.

246. King KL, Kofinas AD, Simon NV, Clay D. Antenatal ultrasound diagnosis of fetal horseshoe kidney. J Ultrasound Med 1991.;10:643–4.

247. Malinger G, Lev D, Oren M, Lerman-Sagie T. Non-visulization of the cavum septi pelicidi is not synonymous with agenesis corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:165-71.

248. Maulik D, Nanda NC, Hsuing MC, Youngblood JP. Doppler color flow mapping of the fetal heart. Angiology 1986;37:628-32.

249. Levi S, Montenegro NA. Eurofetus: An evaluation of routine ultrasound screening for the detection of fetal defects: aims and method. Ann N Y Acad Sci 1998;847:103-17.

250. Carrera JM, Di Renzo GC. Recommendations and Protocols for Prenatal Diagnosis: Screening of congenital defects, Repot of European (EAPM) Study Group on Prenatal Diagnosis. Prenat Neonat Med 1999;4:165-85.

251. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V i sur. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;37:116-26.

252. Bethune M, Alibrahim K, Davies B, Yong E. A pictorial guide for the second trimester ultrasound. AJUM 2013:16:98-113.

253. Twining P, McHugo JM, Pilling DW. Textbook of fetal abnoramalities, 2 izd. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007, str. 95-583.

250. Chaui R. Color Doppler sonography in the diagnosis of fetal abnormalities. U Nickolaides KH, Rizo G, Hecher K ur. Placental and fetal Doppler. New York-London: The Parthenon Publishing Group; 2000, str. 187-98.

255. Pograms for sample size estimation. http://amchang.net/StatTools/SSizMcNemar_Pgm.php [Pristupljeno 12 srpnja 2010].

256. Campbell S, Pearce JM.The prenatal diagnosis of fetal structural anomalies by ultrasound. Clin Obstet Gynaecol 1983;10:475-506.

257. Grandjean H, Larroque D, Levi S.The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. Am J Obstet Gynecol 1999;181:446-54.

258. Isaksen CV, Eik Nes SH, Blaas HG, Trop SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings. A ten year correlative study of fetuses and infants with congenital anomalies. Thesis.Norwegian Universisty of Science and Technology, Trondheim 2000.

259. Vogt C, Blaas HG, Salvesen KÅ, Eik-Nes SH. Comparison between prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with developmental anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:666-72.
260. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. Prenat Diagn 2002;22:285-95.
261. Yeo L, Guzman ER, Shen-Schwarz S, Walters C, Vintzileos AM.Value of a complete sonographic survey in detecting fetal abnormalities: correlation with perinatal autopsy. J Ultrasound Med 2002;21:501-10.
262. Chescheir NC, Reitnauer PJ. A comparative study of prenatal diagnosis and perinatal autopsy. J Ultrasound Med 1994;13:451-6.
263. Mehes K. Minor malformations in the neonate. Budapest: Akademiai Kiado, 1983.
264. Akgun H, Basbug M, Ozgun MT i sur. Correlation between prenatal ultrasound and fetal autopsy findings in fetal anomalies terminated in the second trimester. Prenat Diagn 2007;27:457-62.
265. Enzensberger C, Kawecki A, Degenhardt J i sur. Correlation between fetal cardiac diagnosis and comparison with postnatal findings. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40Suppl 1:68.
266. Isaksen CV, Eik-Nes SH., Blaas HG, Tegnander ES, Torp H. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with congenital heart defects. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:117–26.
267. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Li W, Edelman RR. Fetal central nervous system anomalies: MR imaging augments sonographic diagnosis. Radiology. 1997;204:635-42.
268. Wagenvoort AM, Bekker MN, Go AT i sur. Ultrafast scan magnetic resonance in prenatal diagnosis. Fetal Diagn Ther 2000;15:364-72.
269. Matsuoka S, Takeuchi K, Yamanaka Y, Kaji Y, Sugimura K, Maruo T. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the prenatal diagnosis of congenital thoracic abnormalities. Fetal Diagn Ther 2003;18:447-53.
270. Breysem L, Bosmans H, Dymarkowski S i sur. The value of fast MR imaging as an adjunct to ultrasound in prenatal diagnosis. Eur Radiol 2003;13:1538-48.
271. Wang GB, Shan RQ, Ma YX i sur. Fetal central nervous system anomalies: comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis.Chin Med J (Engl) 2006;119:1272-7.

272. Merz E, Bahlmann F, Weber G, Macchiella D. Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. J Perinat Med1995;23:213–22.

273. Merz E, Bahlmann F, Weber G. Volume scanning in the evaluation of fetal malformations: A new dimension in prenatal diagnosis Ultrasound Obstet Gynecol. 1995;5:222-7.

274. Platt LD, Santulli TJr, Carlson DE, Greene N,Walla CA. Three-dimensional ultrasonography in obstetrics and gynecology:Preliminary experience. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1199–206.

275. Baba K, Okai T, Kozuma S, Taketani Y. Fetal abnormalities: Evaluation with real time-processible three-dimensional US—Preliminary report. Radiology 1999;211:441–6.

276. Dyson RL, Pretorius DH, Budorick NE i sur. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:321–8.

277. Xu HX, Zhang QP, Lu MD, Xiao XT. Comparison of two-dimensional and three-dimensional sonography in evaluating fetal malformations J Clin Ultrasound 2002;30:515–25.

278. Merz E,Welter C. 2D and 3D ultrasound in the evaluation f normal and abnormal fetal anatomy in the econd and third trimesters in a level III center. Ultraschall Med 2005;26:9–16.

279. Yigiter EB, Kavak Z. Evaluation of fetal anomalies by two and three-dimensional ultrasound. Gynaecol Perinatol 2007;16:62–7.

280. Scharf A, Ghazwiny MF, Steinborn A, Baier P, Sohn C. Evaluation of two-dimensional versus three-dimensional ultrasound in obstetric diagnostics: a prospective study. Fetal Diagn Ther 2001;16:333-41.

281. DeVore GR, Horenstein J, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. VII. Doppler color flow mapping: a new technique for the diagnosis of congenital heart disease. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1054-64.

282. Sharland GK, Chita SK, Allan LD. The use of colour Doppler in fetal echocardiography. Int J Cardiol 1990; 28: 229–36.

283. Gembruch U, Chatterjee M, Bald R, Redel DA. Hansmann M. Color flow mapping of fetal heart. J Perinat Med 1991;19:27-32.

284. Copel JA, Morotti R, Hobbins JC, Kleinman CS.The antenatal diagnosis of congenital heart disease using fetal echocardiography: is color flow mapping necessary? Obstet Gynecol 1991;78:1-8.

285. DeVore GR. Color Doppler examination of the outflow tracts of the fetal heart: a technique for identification of cardiovascular malformations. Ultrasound Obstet Gynecol 1994;4:463-71.

286. Chaoui R, Bollmann R. Fetal color Doppler echocardiography. Part 1: General principles and normal findings. Ultraschall Med 1994 ;15:100-4.

287. Chaoui R, Bollmann R. Fetal color Doppler echocardiography. Part 2: Abnormalities of the heart and great vessels. Ultraschall Med 1994;15:105-11.

288. Sepulveda W, Stagiannis KD, Flack NJ, Fisk NM. Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second-trimester oligohydramnios. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1788–92.

289. DeVore GR. The value of color Doppler sonography in the diagnosis of renal agenesis. J Ultrasound Med 1995;14:443–9.

290. Prats P, Vasques A, Torrents M i sur. Management of complicated pulmonary sequestration in twin pregnancy. Gynaecol Perinatol 2007;164:16:185-90.

291. Ruano R, Benachi A, Aubry MC i sur. Prenatal diagnosis of pulmonary sequestration using three-dimensional power Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:128-33.

292. Botash RJ, Spirt BA. Color Doppler imaging aids in the prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. J Ultrasound Med 1993;12:359-361.

293. Kalache KD, Chaoui R, Paris S, Bollmann R. Prenatal diagnosis of right lung agenesis using color Doppler and magnetic resonance imaging. Fetal Diagn Ther.1997;12:360-2.

294. Chauvin NA, Epelman M, Victoria T, Johnson AM. Complex genitourinary abnormalities on fetal MRI: imaging findings and approach to diagnosis. Am J of Roentgenol 2012;199:222-31.

295. Messori A, Polonara G, Salvolini U. Prenatal diagnosis of a vein of Galen aneurysmal malformation with fetal MR Imaging Study. AJNR 2003;24: 1923-5.

296. Nicolaides KH, Berry S, Snijders RJ, Thorpe-Beeston JG, Gosden C. Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 1990;5:5-14.

297. Hetts SW, Sherr EH, Chao S, Gobuty S, Barkovich AJ. Anomalies of the corpus callosum: An MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. AJR Am J Roentgenol 2006;5:187-92.

298. Gupta JK, Lilford RJ. Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. Prenat Diagn. 1995;15:301-12.

299. Yagel S, Cohen M, Rosenak D, Messing B, Lipschuetz M, Valsky DV. Does 3D/4DUS improve diagnostic accuracy in congenital heart malformations? Ultrasound Obstet Gyneco. 2009; 34Suppl 1:162–76.

300. Chaoui R, McEwing R.Three cross-sectional planes for fetal color Doppler echocardiography. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:81-93.

301. Chaoui R. Fetal echocardiography: state of the art of the state of the heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:277-84.

302. Abuhamad A. Color and pulsed Doppler in fetal echocardiography. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ;24:1-9.

303. Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy. Institutes of Medicine. Nutrition during pregnancy. Washington, DC: National Academic Press, 1990.

304. Lučovnik M, Šinkovec J. Tul N, Writzl K. Prekinitve nosečnosti zaradi razvojnih nepravilnosti plodov - analiza 4-letnega obdobja. Zdrav Vestn 2009;78;91-5.

305. Dickinson JE, Prime DK, Charles AK. The role of autopsy following pregnancy termination for fetal abnormality. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:445 -9.

306. Kaasen A, Tuveng J, Heiberg A, Scott H, Haugen G. Correlation between prenatal ultrasound and autopsy findings: A study of second-trimester abortions. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28:925-33.

307. Sankar VH, Phadke SR. Clinical utility of fetal autopsy and comparison with prenatal ultrasound findings. J Perinatol 2006;26:224-9.

308. Vimercati A, Grasso S, de Gennaro A i sur. Correlation between ultrasound diagnosis and autopsy findings of fetal malformations in second trimester terminations of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36Suppl 1:281.

309. Szigeti Z, Csaba A, Pete B, Hajdú J, Papp Z, Papp C. Correlation of prenatal sonographic diagnosis and morphologic findings of fetal autopsy in fetuses with trisomy 21. J Ultrasound Med 2007;26:61-8.

310. Johns N, Al-Salti W, Cox P, Kilby MD. A comparative study of prenatal ultrasound findings and post-mortem examination in a tertiary referral centre. Prenat Diagn 2004;24:339-46.

311. Bartholomew ML, Shaha S, Millar L, Zalud I. Repeat detailed second trimester ultrasound:Hawaii experience. Donald J Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;4:29-34.

312. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Cluba CH, Muyadohira S, Zigaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. Prenat Diagn 2002;22:1-4.
313. Petrović O. Prenatalna dijagnostika malformacija. Gynaecol Perinatol 2013;22Suppl 1:15-25.
314. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:4-14.
315. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010;303:235-41.
316. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1189-93.
317. Vraneš-Soljačić H, Gall V, Jukić M, Vraneš Z. Secular changes in growth and obesity in perinatal population. Coll Antropol 2012; 36:549-54.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 21. prosinca 1971. godine u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu i srednju školu te Medicinski fakultet. Živim i radim u Zagrebu.

1997. polaganje državnog ispita
1998. odsluženje vojnog roka
1999. znanstveni novak pod mentorstvom profesora Kurjaka
2000. upisao poslijediplomski studij-Ultrazvuk u kliničkoj medicini
2005. specijalist ginekologije i porodništva
2007. zapošljavanje u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-Zagreb
2014. subspecijalist iz fetalne medicine i opstetricije

Do sada sam objavio 8 izvornih indeksiranih znanstvenih radova od kojih su njih 6 u CC-u, 9 indeksiranih preglednih radova, 21 kongresnih sažetaka, 11 poglavlja od kojih je jedno CC indeksirano. Uz to sam održao niz predavanja o primjeni obojenog doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti, među kojima su najznačajnija u Kairu 2010., Sidneyu 2013. i Barceloni 2014. godine. Aktivan sam član Međunarodnog udruženja za ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu (ISUOG) i Australskog društva za ultrazvuk u medicini (ASUM).