

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ



Карактеристика на пренатално дијагностицирани тешки конгенитални малформации и прекин на бременост

Докторска дисертација

д-р Афродита Стомнароска Јованоски

Ментор

Проф. д-р Розалинда Исјановска

Скопје, 2025 година

„SS. CYRIL AND METHODIUS” UNIVERSITY IN SKOPJE

MEDICAL FACULTY-SKOPJE



Characteristic of prenatally diagnosed severe congenital malformations and termination of pregnancy

Doctoral Dissertation

Dr Afrodita Stomnaroska Jovanoski

Mentor

Prof. Dr Rozalinda Isjanovska

Skopje, 2025

Благодарност

Огромна благодарност до мојата менторка, Проф. д-р Розалинда Исјановска, за несебичната поддршка, професионализмот, ангажираноста и посветеноста во целиот процес на изработка на мојата докторската дисертација. Вистински ме водеше по патот на едукацијата, и се гордеам што ја имав за прав ментор.

Благодарност до моето семејство за мотивацијата и поддршката, иницијативата на мојата сестра Орхидеја, бодрењето и безотказноста на мојата мајка, и најмногу за безрезервното разбирање и грижа на мојот сопруг Марјан без кое што со нашите прекрасни мали ангели Илин и Јаков немаше да успеам.

Благодарност до мојата институција ПЗУ “Ремедика“, до сите мои колеги и целиот тим за безпрекорната професионалност и колегијалност.

Му благодарам на Бога за вербата, силата, трпението и секојдневната љубов и радост во моето срце!

Посветено на моите две синчиња Илин и Јаков без чија љубов животот би немал смисла, и на мојот татко и колега Илија кој сигурна сум дека се радува и гордее на небото !

Листа со најчесто употребувани кратенки :

- КМ - Конгенитални малформации
- УЗ - Ултразвук
- НТ - Нухална транслуденција
- CVS - Chorionic villus sampling
- АЦ - Амниоцентеза
- NIPT - Noninvasive prenatal testing
- ПБ - Прекин на бременост
- ICD - International Classification of Disease
- ФМ - Фетална малформација
- ISUOG - International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
- ДНТ - Дефекти на невралната туба
- КВС – Кардио-васкуларен систем
- ВСД - Вентрукален септален дефект
- ГИТ – Гастро-интестинален тракт
- ГУС - Генито-уринарен систем
- ВСМ - Вродени срцеви малформации
- ЦНС - Централен нервен систем
- TOPFA – Termination of pregnancy for fetal anomaly
- ГВ - Гестациска возраст
- ГН – Гестациска недела
- ПД – Пренатална дијагностика
- DNA – Deoxyribonucleic acid
- СР – Слободни радикали
- ОС – Оксидативен стрес
- РВК - Реактивни видови кислород
- БА – Билијарна атрезија
- TOPFA – Termination of pregnancy for fetal anomaly
- EUROCAT – European surveillance of congenital anomalies

Содржина

1. Вовед	1
1.1 Епидемиологија.....	1
1.2 Дефиниција.....	4
1.3 Етиологија	5
1.4 Оксидативен стрес и патогенеза на конгетиланите малформации.....	8
1.5 Пренатален ултразвучен скрининг	12
1.6 Прекин на бременост	19
1.7 Аргументи за абортусот.....	24
1.8 Критериуми за дефинирање и класификација на тежината на КМ	25
1.9 EUROKAT индикатори за здравје.....	30
2. Мотив за изработка на студијата.....	33
3. Цели на трудот.....	35
3.1 Примарни цели.....	35
3.2 Секундарни цели.....	35
4. Дизајн на студијата.....	36
5. Методологија на истражувањето.....	38
6. Статистичка анализа.....	41
7. Резултати.....	42
7.1 Ултразвучни аномалии детекција.....	42
7.2 Прекин на бременост поради детекција на конгенитални аномалии.....	77

8. Дискусија.....	104
8.1 Пренатална дијагностика.....	104
8.2 Прекин на бременост.....	117
9. Заклучоци.....	122
10. Клиничка апликативност.....	124
11. Референци.....	125

1. Вовед

1.1 Епидемиологија

Вродените абнормалности познати како **конгенитални малформации** се дефинираат како структурни или функционални малформации идентифицирани пренатално, после абортус, при раѓање или post mortem (1,35). Вродена аномалија е развоен дефект кој постои при раѓање и дефинира абнормално отстапување од стандардниот тип за време на морфогенезата на дел од структурата, видот и функциите на фетусот (61). Структурните аномалии на фетусот може да се гледаат како дефекти на органогенезата каде што се засегнати изолирани органи, како и дефекти на бластогенезата кои зафаќаат голем дел од телото, при што вродените малформации се делат на **изолирани или мултипни** дефекти на органи или органски системи (3,62).

Вродените дефекти се загрижувачки за родителите, придонесуваат за долготрајна попреченост и имаат значително влијание врз семејството, општеството и здравствениот систем (60).

Вродените аномалии се главна причина за раните спонтани абортуси, а некои малформации се некомпатибилни со преживување in utero (40).

Пренаталното откривање и оптималното управување со овие абнормалности се клучни за да се обезбеди оптимална здравствена заштита како за мајката така и за фетусот, а откривањето на фетуси со голема вродена аномалија е една од главните цели на антенаталната нега.

Конгениталните малформации (КМ) се разликуваат во смисла на ефектот врз живородените, при што може да резултираат со физичка или ментална попреченост или да бидат фатални. Класифицирани се како **големи/мајорни** или **мали/минорни** конгенитални абнормалности (1,31).

Како големи конгенитални малформации се дефинирани било кои вродени дефекти поврзани со физичко или козметичко оштетување, и големите вродени аномалии се оние кои се смртоносни и носат висока смртност или имаат други сериозни медицински или функционални последици (1,40).

Минорна аномалија се дефинира како структурна абнормалност присутна при раѓање, има минимален ефект врз клиничката состојба, но може да има козметички ефект, додека мајорните КМ се состојби кои се доволно тешки за да го редуцираат очекуваниот животниот век или да ја компромитираат нормалната функција на органите. Мајорните малформации се тешки доколку новороденчето не може да преживее без медицинска или хируршка интервенција или резултира со летален исход на новороденото/мртвородено (14).

Инциденцата на вродените малформации се менува според расите, кое е можно да се објасни со генетски/епигенетски варијации и ефекти на специфични фактори на ризик за одредени раси или популации. Сепак, во тековните студии стапката на вродените малформации се проценува околу 2-4% по живородени (1,50,63). Различни извори ја проценуваат распространетоста на КМ во опсег од 1%–3% од сите живородени бебиња, а проценките се значително повисоки за неонатуси кои се мртвородени или спонтано абортирани (10). Затоа треба да се има во предвид кога бројките за аномалии се цитирани по однос на живородени деца дека фактичката преваленца може да биде потценета со тоа што многу фетуси со големи КМ може да бидат абортирани пред породувањето, па дури и ако спонтан абортус се случи подоцна во бременоста, аномалијата може да биде недијагностицирана (14). За да се процени вкупната преваленца на случаи на КМ, сите случаи откриени кај живородени доенчиња, мртвородени деца и прекинати бремености со засегнати фетусите треба да бидат опфатени (67). За жал, немаме целосни податоци за КМ.

Мајорните КМ покажуваат значителни варијации низ целиот свет со преваленца која се движи од < 1% до 8 % и тие предизвикуваат 20 % и 30 % од перинаталните смртни случаи (14). Распространетоста на вродените дефекти е споредлива низ целиот свет, околу 3% во САД, 2,5% во Индија, 2% до 3% во Обединетото Кралство итн. Најраспространетите состојби вклучуваат вродени срцеви мани, орофацијални расцепи, Даунов синдром и дефекти на невралната туба. Во Индија, на пример вродените аномалии се одговорни за 15% од перинаталната смртност и 10 % до 15 % од неонаталните смртни случаи. Во Обединетото Кралство, вродените аномалии сочинуваат 21 % од перинаталните и смртни случаи на доенчиња (31).

Феталните абнормалности се една од главните причини и придонесуваат за значителен дел од феталната и неонаталната смртност, и значително придонесуваат за траен инвалидитет и хоспитализација кои наметнуваат голем здравствен товар (9,10).

Приближно 21-25% од смртноста на доенчињата се проценува дека е поврзана со КМ (65,66).

Извештајот March of Dimes покажува дека околу 7,9 милиони деца (6% од вкупните раѓања) се раѓаат со сериозни вродени дефекти ширум светот секоја година, а 94% од нив се случуваат во средните и нискоекономските земји. Вродените дефекти сочинуваат 7% од вкупната неонатална смртност и 3,3 милиони смртни случаи во светот на деца на возраст под 5 години, а 3,2 милиони од преживеаните може да бидат со ментален и/или телесен инвалидитет (64,31).

СЗО процени дека 260.000 новороденчиња починале во светот (7% од сите неонатални смртни случаи) поради вродени аномалии во 2004 година. Најчестите сериозни вродени нарушувања препознаени од СЗО вклучуваат срцеви мани, дефекти на невралната туба и Даунов синдром. Овие аномалии може да предизвикаат долгорочни попречености кои влијаат на здравствените системи ширум светот (34).

Регистрацијата и следењето на видот и бројот на вродени аномалии е од витално значење за да се идентификуваат можните кластери и трендови, и да се одговори на загриженоста за признати тератогени во животната средина (31).

Воведувањето на пренаталниот ултразвучен скрининг за аномалии во развиените земји длабоко ја подобри стапката на откривање на КМ пренатално. Тоа допринесува за намалување на перинаталниот морбидитет и морталитет со овозможување на родителите и клиничарите да донесат информирани одлуки за управувањето со бременоста како што се продолжување на бременоста, прекин на бременоста, ефикасно планирање со цел спречување на компликации кои можат да настанат при породувањето и по раѓањето, како и во идентификувањето на потенцијалните фактори на ризик за идните бремености.

Околу 53% од КМ во денешно време можат да бидат детектирани во поран гестациски рок до (14.г.н.) од искусен сонографист и помеѓу 60% и 90% од аномалиите во зависност од нивната природа, исто така, можат да бидат детектирани за време на деталното фетално анатомско скенирање помеѓу 18 и 22 г.н. Со воведување на фетална ехокардиографија во

пренаталниот ултразвучен скрининг, срцевите аномалии сега се дијагностицираат *in utero* со висока специфичност и сензитивност (14).

Улогата на ултразвукот (УЗ) во секојдневната практика е многу важна за да се донесат одлуки при следењето на бременоста и породувањето. Употребата на УЗ во бременоста е за скрининг и дијагностички цели.

Скринингот и дијагнозата се две поврзани, но различни практики. Целта на скринингот е да се определи ризикот во однос на хромозомските аномалии, додека дијагностички УЗ се користи за откривање на големи структурни аномалии. Во многу земји, скрининг во втор триместар се прави рутински кај бремености со ниски и високи ризици со цел да се процени феталната анатомија (21).

Скринингот, дијагнозата и менаџментот на феталните аномалии во бременоста им овозможува на родителите да се соочат со ситуацијата и да донесат одлука за во иднина (16).

Фактот дека во повеќето случаи, причината за аномалија е непозната, уште повеќе им ја отежнува на родителите да ја прифатат и разберат ситуацијата (68). За време на бременоста, жените не само што доживуваат промени на физичко ниво, туку се подложени и на процес на психолошко структурирање и прилагодување, преку кое мислите и перцепциите за женственоста и мајчинството се на прв план. На клиничката релација лекар-пациент може да влијаат проблемите во комуникацијата како што се перцепциите на пациентите за оскудната емоционална вклученост од акушерите, слабата психосоцијална поддршка за време на прекинот на бременоста и недоволното следење по исписот од болница (8).

1.2. Дефиниција

Конгениталните малформации, инаку познати како вродени дефекти, вродени нарушувања или вродени малформации, се дефинираат како структурни или функционални абнормалности детерминирани од фактори кои дејствуваат во голема мера пред зачнувањето или за време на бременоста и можат да бидат идентификувани пренатално, при раѓање или подоцна во животот, *post abortem* или *post mortem* (1,35).

Тие обично се поделени во две групи: минорни и мајорни аномалии.

1.3. Етиологија

Ризикот за вродени аномалии е најакутен во текот на ембрионалниот период, од третата до осмата гестациска недела. Феталниот период започнува на крајот на осмата недела и продолжува до раѓање. Во покасниот период, ризикот од големи структурни абнормалности се намалува, но мозокот продолжува да се диференцира и во покасниот период, и изложеноста на токсични материи во тој период може да предизвика пречки во учењето или интелектуална попреченост (69). На било која возраст, ризикот од хромозомски абнормалности е поголем кај мултипна бременост отколку кај единична бременост (70).

Етиолошките фактори варираат во голема мера кај бремености со конгенитални малформации. Етиолошките фактори може да бидат јасно дефинирани кај некои вродени малформации како што е врска помеѓу дефекти на невралната туба и недостаток на фолна киселина, додека некои други вродени малформации немаат јасно дефинирани етиолошки фактори (1). Неколку рандомизирани контролирани студии ја покажаа ефикасноста на суплементацијата на фолна киселина пред бременоста за намалување на дефектите на невралната туба. Од друга страна сепак, студија заснована на популациско ниво покажа дека преваленцата на дефектите на невралната туба не се намалила во Европа во последните две децении (11). Некои одредени фактори на ризик како што се прегестациски дијабетес, неконтролиран дијабетес, повозрасни жени, жени со медицинска историја како што се хипотироидизам, плацентарна инсуфициенција, мултипна бременост, олигохидрамнион, тератогени лекови и различни типови на епигенетски фактори се пријавени дека се тесно поврзани со вродени малформации и овие пациентки имаат поголем ризик од големи КМ отколку кај општата популација (1,10).

Улогата на загадувачите на животната средина, лековите и инфективните агенци во предизвикувањето на вродени дефекти претставува голема глобална загриженост. После 30 години на мониторинг и надзор само неколку нови тератогени агенти се идентификувани.

Талидомидот на пример предизвика голема епидемија на некои илјадници дисмелични редукциски деформитети во Западна Германија пред неговиот причински однос да биде признат од Ленц во 1961 година. Претпоставено е дека лекот делува на мезодермот или

мезенхимот на ембрионот за да ги објасни мултипните малформации во мезодермалните органи, но точниот механизам на делување на лекот останува мистерија.

Сепак, етиологијата на многу КМ останува непозната и сè уште има загриженост за еколошките причини, а мултифакторското наследување се верува дека е основната етиологија на повеќето вообичаени вродени аномалии (7,31,92).

Причините за вродените аномалии може да бидат **генетски, еколошки или комбинација** од фактори. Поточно, хемиски токсини вклучувајќи и пушење, алкохол и наркотици, инфекциозни агенси (како рубеола), лекови (како антиепилептици), болести на мајката (како дијабетес и обезитет), исхрана (како ниска нивоа на периконцепциски внес на фолна киселина), и екстрацелуларни фактори како што се рендгенски зраци или хемиско загадување и периконцепциско хормонално нарушување се меѓу факторите на животната средина кои доведуваат до вродени аномалии. Вродените аномалии некогаш се исто така поврзани со асистирана репродукција. Ризикот од Даунов синдром е силно поврзан со напредната возраст на мајката (3,40). Многу истражувачи го проучувале ефектот на возраста на мајката врз појавата на вродени дефекти и дошле до заклучок дека старосната група под 19 и над 35 години го зголемува ризикот од малформации (48).

Важно е да се имаат информации за епидемиологијата на вродените конгенитални аномалии, и трендовите со текот на времето. Ова овозможува евалуација базирана на знаење за можните идни промени во преваленцата и придружните аномалии, кои би можеле да бидат поврзани со појавата на нови тератогени. На пример, се признава дека инфекцијата со вирусот Зика кај мајката го зголемуваат ризикот од појава на микроцефалија кај фетусот (121).

Генетските фактори се генетски хромозомски неправилности (3). Генетските абнормалности може да бидат хромозомски аномалии како анеуплоидии (на пр. трисомии како Даунов синдром), микроделеции, мутации на еден ген (моногени синдроми) или нарушувања на генетско втиснување. Многу од моногените синдроми се наследени од родителите, но некои се нови мутации каде што можеби биле вклучени фактори на животната средина. Сепак, сè уште нема убедливи докази дека разликите во изложеноста на радијација или мутагените хемикалии се поврзани со разликите во распространетоста на синдромите на генетска конгенитална аномалија кај луѓето (40).

Madi и сор. пријавиле роднински брак во 68% од случаите со вродена аномалија (71).

Дополнително, влијаат и социо-економските фактори, репродуктивното здравје преку диференцирање на изложеноста на другите фактори на ризик, како и пристапот до превентивни мерки (3). Многу од овие фактори може да се спречат. Широк спектар на превентивни и интервентни пристапи вклучуваат вакцинација против рубеола, администрација на фолна киселина од периодот пред зачнувањето, збогатување на микронутриенти на основната храна (јод), превенција и третман на сифилис, соодветна антенатална грижа и предконцепцијално советување и грижа за различни генетски и системски заболувања (60). Исто така во примарните превентивни мерки во моментот се вклучуваат и добра дијабетична контрола и избегнување на познати тератогени лекови како што се некои антиепилептични лекови и изотретиноин, а неодамнешните препораки вклучуваат избегнување контакт со грип и фебрилни болести и избегнување изложеност на органски растворувачи (120).

Се проценува дека околу 15% до 25% од вродените аномалии се должат на признати генетски состојби, 10% на вирусни инфекции, 8% до 12% на фактори на животната средина, а 20% до 25% на мултифакториално наследување, додека 40 до 60% се необјаснети (31,91). На глобално ниво, се проценува дека има 8 милиони бебиња кои сочинуваат околу 6% од вкупните раѓања, кои се раѓаат со тешка вродена малформација. Речиси сите тешки вродени дефекти и смртни случаи поради вродени дефекти кај децата се случуваат во земјите со ниски и средни ресурси (3).

Нови области на развојната биологија се проучувани поради доказите дека надворешните еколошки агенси можат да ги променат нормалните модели на генска експресија преку ДНК метилација и други епигенетски механизми. Епигенетиката е дефинирана од Waddington (1940) како „...интеракциите на гените со нивната околина кое води од фенотип во битие“, а се однесува на наследна модификација на генската експресија и клеточниот фенотип во отсуство на алтерација на секвенцата на ДНК. Епигенетскиот контролен механизам е одговорен за мултипли клеточно сигнални процеси и може да биде ранлив на дерегулација од фактори на животната средина. Потребни се епигенетски процеси во текот на развојот и модификацијата на епигенетската единица за да има капацитет да создаде нов фенотип. Синдромот Beckwith-Wiedemann е репрезентативно

нарушување на втиснувањето кое се карактеризира со макрозимија, макроглосија и дефекти на абдоминалниот сид и има predisпозиција за туморогенеза (7).

Инкриминирани фактори на ризик за КМ се факторите од околината (5% до 10%), генетските причини (30%-40%) од кои хромозомските абнормалности сочинуваат 6%, single gene нарушувањата 25%, и мултифакторијални 20%–30%, но од претходни студии е нотирано дека 40%–60% од КМ имаат непознати ризик фактори. Фактори на ризик за аномалии може да се поврзат и со религијата и етничката припадност (14).

Има потреба од специфични стратегии за претконцепционална грижа за примарна превенција на вродени аномалии. Тие може да се комбинираат со пристапи кон целото население, како што се вакцинација против рубеола, збогатување на храната со фолна киселина, регулирање на фармацевтската, професионалната и еколошката изложеност и мерки за справување со употребата на рекреативни супстанции.

Последните неколку децении не е забележан зголемен успех во превенцијата на вродени аномалии, како што е потврдено од недостатокот на опаѓање на вкупната преваленца (40).

1.4. Оксидативен стрес и патогенеза на конгетиланите малформации

Едно од неодговорените прашања на медицинската наука е она за патогенезата на вродените малформации. Ова се однесува на уште едно големо неодговорено прашање во биолошката наука, диференцијацијата во ембрионот. Хирурзите кои успешно корегираат расцеп на непце, вродена срцева мана или спина бифида, ресекција на вродена интестинална атрезија или издолжување на тетивите за дете со talipes equinovarus се соочуваат со загатката за тоа како дошло до такви грешки во развојот. А како што веќе беше наведено погоре повеќе од 60 проценти од случаите се спорадични и со необјаснета етиологија (92).

Оксидативниот стрес (ОС) е вклучен во патофизиологијата на вродените малформации поврзани со бременоста. Пред се, самата бременост е состојба на оксидативен стрес. Нормалната концентрација на реактивни видови кислород (РВК), заедно со ефикасен антиоксидативен капацитет, подразбира физиолошки развој на ембрионот. Инаку,

алтерацијата на електронски трансфер во метаболички пат со висок флукс со последователен неуспех на системот со низок флукс за време на ембриолошкиот период може да има важни токсични ефекти кај фетусот. Феталните ткива се особено чувствителни на оксидативно оштетување поради брзо растечката природата на нивните клетки и ОС може да биде вклучен во феталните малформации (29).

Ембриогенезата е сложен процес кој се регулира со специфични сигнални патишта. Овие патишта мора да се појават во точното време и на точното место за да се регулира клеточната пролиферација и диференцијација, и се неопходни за да се изгради здрав ембрион. Рамнотежата помеѓу производството на РВК и концентрацијата на антиоксиданси е од суштинско значење за развојот на фетусот, почнувајќи од транспортот на ембрионот во матката и неговата имплантација до последните фази на органогенезата (72). Нерамнотежата помеѓу производството на реактивни видови кислород (РВК) и антиоксидантната одбрана може да се појави на почетокот на бременоста и да продолжи во постнаталниот живот, создавајќи ОС. Тоа може да ги уништи сигналните патишта потребни за правилна ембриогенеза што доведува до вродени дефекти. Всушност, клеточните функции, особено за време на ембриогенезата, имаат потреба од специфични сигнални патишта за да го регулираат развојот. Веќе е докажано дека ОС е поврзан со плацентарни оксидативни нарушувања и имунолошки нарушувања и состојби кај новороденчиња (73).

Овие патишта се чувствителни и на ендогени и на егзогени фактори и затоа, тие можат да предизвикаат структурни промени на фетусот во развој. РВК вклучуваат не само супероксид (O_2^-), туку и други слободни радикали (СР), како што се хидроксил ($OH^\bullet$), азотен оксид ($NO^\bullet$), пероксил ($ROO^\bullet$) и неслободни радикални оксигенирани молекули, како што се водород пероксид (H_2O_2), озон, хипохлорна киселина, азотна киселина, пероксинитрит, динитроген триоксид и липиден пероксид. Резултирачката нерамнотежа го зголемува производството на СР, ОС и липидна пероксидација (74). Нивните извори се и ендогени и егзогени. Ендогените СР не произлегуваат само од воспаление, активирање на имуните клетки, исхемија и инфекции, туку и од стареење, прекумерно вежбање и рак. Егзогените СР се произведуваат од загадување, чад, алкохол, дрога, готвење, растворувачи и зрачење. РВК може да имаат и позитивни и негативни ефекти. При ниски концентрации, тие покажуваат позитивни ефекти врз клеточните функции и развојот на ембрионот, како

што се регулирање на фосфорилацијата на протеините, активноста на киназата и фосфатазата и активирањето на факторот на транскрипција на гените. При висока концентрација, тие генерираат ОС на различни начини, загрозувајќи ги на крајот клеточните функции и предизвикувајќи апоптоза или некротична клеточна смрт. РВК може да ја нарушат трансдукцијата на сигналот и тие можат да предизвикаат макромолекуларни оштетувања (ДНК, протеини и липиди) (29).

ОС игра важна улога, особено за време на клучните рани фази на ембрионалниот развој, и особено во текот на првиот триместар од бременоста постои нормално зголемено производство на супероксидни анјони што доведува до воспалителен одговор. Понатаму, во текот на вториот триместар од физиолошката бременост, ОС се зголемува поради митохондријалното производство на липидни пероксиди, СР и витамин Е во плацентата. Неурамнотежениот ОС ја нарушува хомеостазата на ембрионот неопходна за нормален раст и функција, што резултира со дисморфогенеза, тератогенеза и вродени малформации. Во раните гестациски фази, ембрионот расте во физиолошка хипоксична средина додека мајчините артерии не стигнат до интервилозниот простор на плацентата. Последователното зголемување на кислородот доведува до зголемување на РВК, а со тоа и до ОС. Сепак, секој фактор што влијае на рамнотежата помеѓу РВК и антиоксидансите пред зачнувањето и за време на имплантација и созревање на ембрионот може да предизвика компликации кај мајката и фетусот (75).

Во мајчиниот и неонаталниот период, ОС е вклучен во неколку болести како што се прееклампсија и еклампсија, мисед аборт во рана бременост, терминско и предвремено породување и вродени малформации. Дури и раѓањето е момент на важен оксидативен предизвик. Бременоста е состојба која го фаворизира ОС. РВК се генерираат од митохондријалниот метаболизам, а плацентата е богата со митохондрии. Од друга страна, антиоксидативниот систем се чини дека се намалува за време на бременоста, на пример, активноста на супероксид дисмутаза (СОД) во еритроцитите и плазма витаминот А се пониски (76).

За време на органогенезата, ОС може да дејствува на различни начини, може да го промени макромолекуларното производство и да ги модифицира редокс-регулираните фактори на транскрипција, што доведува до промени во генската експресија во ембрионот.

Прикажана е силна врска помеѓу ОС и машките фетуси: се чини дека машките се почувствителни на ОС од женските.

Опишана е улогата и можните ефекти на ОС во развојот на конгенитални малформации како срцеви вродени малформации, езофагеална атрезија, билијарна атрезија, дијафрагмална хернија и автозомно доминантна полицистична бубрежна болест. ОС ја зголемува липидната пероксидација, која веројатно е вклучена во патогенезата на езофагеалната атрезија. Улогата на ОС кај ВСМ е проучена во поврзаноста со дијабетесот кај мајката. Гестацискиот дијабетес е важен фактор на ризик за срцеви ембрионални малформации и дефекти на кардиоваскуларниот тракт. Хипергликемијата делува преку различни механизми, го зголемува производството на РВК и го намалува антиоксидантниот одбранбен систем со важни последици врз срцевата органогенеза. Еден од најважните аспекти вклучен во патогенезата на билијарната атрезија е митохондријалната дисфункција поради ОС. Тие се местото на производство на РВК. Се чини дека е директна корелација помеѓу митохондријалната дисфункција, ОС и билијарната атрезија. РВК се вклучени и во патогенезата на вродена дијафрагмална хернија и пулмонална хипертензија, тие се физиолошки производи на клеточните патишта кои учествуваат во клеточната редокс хомеостаза. Нивното прекумерно производство и/или дефицит на антиоксидативниот систем предизвикува ОС вклучен во развојот на дијафрагмална хернија со хиперплазија на мазни мускулни клетки, хиперконтрактиленост и ендотелијална дисфункција (29).

Новите откритија во патомеханизмот на вродените малформации поврзани со ОС претставуваат основа за можните клинички апликации во скрининг, превенција и терапии. Всушност, ако се земат предвид сите овие докази за улогата на ОС во патогенезата на езофагеална атрезија, ВСМ, БА и дијафрагмална хернија, редокс хомеостазата може да се смета како терапевтска цел кај овие вродени малформации. Неспецифични антиоксиданси се користени за лекување на различни болести поврзани со ОС бидејќи се претпоставува дека администрацијата на антиоксиданси дава корист во секое време. Дефинитивно, антиоксидансите можат и да заштитат или да ја зголемат повредата во зависност од состојбата. Менадион, идебенон, коензим Q10, рибофлавин, тиамин се способни да ја обноват и да ја регулираат функцијата на електроните, да го контролираат преносот на електрони, да ги модулираат респираторните параметри на митохондриите и редокс

хомеостазата во митохондријалните одделенија и истите може да бидат потенцијални терапевтски стратегии (77,78).

1.5. Пренатален ултразвучен скрининг

Иако пренаталната дијагноза се користи во клиничката пракса повеќе од 40 години, во текот на последните две децении напредокот во неинвазивните тестови како што е ултразвучната технологијата и инвазивните техники како што се амниоцентезата или земање примероци од хорионски ресички - хорионбиопсијата за бремености со зголемен ризик на хромозомски аномалии или генетските болести почнаа почесто да се користат (48).

Ултрасонографскиот скрининг за фетални аномалии е значајна алатка за пренатална дијагноза на вродени аномалии, што овозможува пренатално откривање на повеќето вродени аномалии. Додека чувствителноста на рутинскиот ултрасонографски скрининг за големи аномалии е 74%, тоа е 46% за помали аномалии. Додека чувствителноста на ултрасонографијата има повисоки вредности со стапки од 83% во главните аномалии на централниот нервен систем (ЦНС) и 85% во главните аномалии на уринарниот систем, таа е 38,8% во аномалиите на кардиоваскуларниот систем (КВС) (79).

Феталниот УЗ скрининг се спроведува со голема прецизност во сите недели на бременоста сега, а времето потрошено за скрининг, квалитетот на употребениот уред и експертизацијата на специјалистот влијае на нивото на откривање на аномалии.

Доколку аномалиите бидат дијагностицирани во по ран гестациски рок, можат да бидат понудени побезбедни опции за терминирање на бременоста при присуство на фатални или тешки аномалии, а раната дијагноза дава можност и за лекување на некои фетални болести што води до намалување на морталитетот и морбидитетот (21,35).

Пренаталната дијагноза на вродените аномалии овозможува соодветно советување на родителите и подобра прогноза и неонатална нега, а истата значително го подобри нашето разбирање за вродените хируршки аномалии. Тоа ни овозможува да го планираме местото, начинот и времето на породување на бебето, да понудиме пренатален хируршки третман и да разговараме за опциите за прекинување на бременоста за малформации со лоша прогноза или квалитет на живот (34,37).

Во сегашноста подобрената проценка на феталниот развој и феталните аномалии во текот на бременоста можат да се извршуваат со користење на напредни трансвагинални ултрасонографски техники и/или рутинско трансабдоминално пренатално скенирање во комбинација со 3Д и 4Д технологија (слика 1 а,б,в). Во прилог на УЗ преглед, инвазивни генетски анализи како хорионбиопсија и/или амницентеза (karyotyping, microarray, clinical exome sequencing) и/или пренатални неинвазивни скрининг тестови (NIPT) можат да бидат употребени како скрининг за фетални аномалии (18,80).



Слика 1. а)

б)

в)

УЗ скрининг во првиот триместар од 11+0 - 13+6 гестациска недела широко се користи за проценка на гестациската возраст, дијагноза на повеќеплодна бременост и хорионицитет, скрининг на фетални анеуплоидии и определување на нехромозомски аномалии, како и за скрининг на прееклампсија кај високоризични бремености (21). *Мерење на дебелината на феталната нухална транслуценција (НТ) со УЗ и комбиниран биохемиски двоен скрининг тест* (PAPP-A and free β -HCG) се користат во рутинското следење во овој рок од бременоста (16) (слика 2).



Слика 2.

Постојат сè повеќе докази дека раната ултрасонографија е корисна алатка за скрининг за структурни абнормалности на фетусот кај популации со низок ризик. Пријавените стапки на откривање на структурни абнормалности на фетусот во првиот триместар варираат помеѓу 22,3 и 64,7%. Исто така, постојат широки докази дека скринингот за хромозомални абнормалности, со употреба на мерење на нухална просирност (НТ), во првото тримесечје од бременоста идентификува 76% од фетусите со трисомија 21 - Down syndrom (39).

Денес, со ултрасонографскиот преглед кој се врши во 11-14 недела од бременоста, може да се откријат многу аномалии на фетусот во текот на првиот триместар. 53% од аномалиите на централниот нервен систем, 75% од аномалиите на гастроинтестиналниот систем и абдоминалниот сид, 25% од големите уринарни аномалии, 69% од главните скелетни аномалии, 99% при фетален хидропс и 49% од главните структурни аномалии вкупно може да бидат дијагностицирани во првиот триместар (81).

Беше предложено од **Persico и соп.** (82) дека огромното мнозинство на мајорните ВСМ може да се детектираат за време на феталното ултразвучно скенирање во првиот триместар ако скенирањето го вршат искусни фетални сонографисти. Дијагностицирањето на ВСМ во првиот триместар покажа висока чувствителност и специфичност за откривање на која било срцева аномалија, но слаба предиктивна вредност на сериозноста на лезијата поради природната прогресија на некои видови дефекти со текот на времето (32). Ехокардиографијата во првиот триместар е изводлива и се чини дека овозможува

значително порано откривање на големи вродени срцеви заболувања. Сепак, треба да се има во предвид дека иако повеќето форми на срцеви мани може да се дијагностицираат рано во бременоста, некои може да се развијат и да станат очигледни подоцна во бременоста (36).

Комбиниран биохемиски троен скрининг тест (free β -HCG, AFP, и uE3) со УЗ преглед се врши во 16 - 18 г.н. од бременоста кај секоја трудница која не можела да направи двоен скрининг тест порано и која би сакала да има направен скрининг.

Врз основа на резултатите од двојниот скрининг тест, може да се понуди опционално земање на примероци од хорионски ресички-хорионбиопсија (CVS) кога скринингот покажува висок ризик за фетална аномалија. Алтернативно, амниоцентеза (АЦ) може да се изврши кај трудници кога тројниот скрининг укажува на висок ризик за фетални аномалија. Бремените жени почесто прифаќаат инвазивни процедури во првите недели од бременоста. Како што напредува бременоста, така трудниците помалку прифаќаат инвазивни процедури, најверојатно поради нивните мајчински инстинкти (16).

УЗ скрининзи во вториот и третиот триместар се важни за точна дијагноза при евалуација на бремености кои не се рутински следени (21).

Главната цел на **УЗ фетален скрининг во вториот триместар** (18-22 г.н) е да обезбеди точна дијагноза, информации за испорака на оптимизирана антенатална нега со најдобри можни резултати за мајката и фетусот. Скринингот се користи за одредување на гестациската старост и да се вршат мерења на плодот за навремено откривање на абнормалности на растот подоцна во бременоста, за откривање на вродени малформации и мултипли бремености. Фетална ехокардиографија се прави во склоп на феталниот скрининг во втор триместар.

Пренаталниот скрининг преглед вклучува евалуација на следново:

- срцева активност;
- фетален број (и хорионитет при повеќеplодна бременост);
- возраст/големина на фетусот;
- основна анатомија на плодот;
- изглед и локација на плацентата;
- состојба и количина на амнионска течност.

Иако може да се идентификуваат многу малформации, сепак се признава дека некои може и да се пропуштат, дури и со најдобрата сонографска опрема во најдобрите раце, или тие може да се развијат подоцна во бременоста. Пред да се започне со прегледот, специјалистот треба да ја советува пациентката во врска со потенцијалните придобивки и ограничувања од рутинското ултразвучно скенирање на фетусот во вториот триместар на бременоста (23).

Стапките на откривање за фетални малформации со ултразвучен скрининг варираат од 8,7 до 85%. Оваа широка варијација се должи на различни фактори, вклучувајќи ја испитуваната популација, распространетоста на некои аномалии во популацијата, болничкиот амбиент, стручноста и вештините на операторите, стандардизираните протоколи за ултрасонографија, абдоминален или трансвагинален преглед итн (34,39).

Воспоставување на систематски протоколи за ултразвучна евалуација на феталните органи и системи се ефективни за откривање на аномалии на плодот во раните гестациски недели.

Потребно е да бидат разјаснувани причините за пропуштање на дијагнози на вродени малформации со ултразвук. **Raupach и Zimmermann** покажаа дека најголем дел од пропуштените случаи биле срцеви и скелетни аномалии (83). Примарни причини за пропуштените случаи вклучуваат неповолна положба на плодот, олигохидрамнион и многуплодна бременост. Скенирањето во гестациски период кој не е препорачан за скрининг, како и непочитувањето на листата за проверка, се одговорни за 20% од сите пропуштени дијагнози, додека ултразвучната опрема не е идентификувана како главен проблем (19).

Понатаму, гестациската возраст при дијагноза на абнормалностите на ЦНС исто така може да биде одложена поради тековниот развој на ЦНС во текот на бременоста. Сепак, новите технички модалитети, вклучително и 3Д сонографијата како и снимањето со магнетна резонанца (МР) може да дадат шанса за порано и правилно дијагностицирање за одредени аномалии на централниот нервен систем како што се corpus callosum agenesis, posterior fossa cystis, cerebral cleft, и lissencephaly (1,34).

Во текот на изминатите 30 години, методите за скрининг како што се пренатален ултразвучен скрининг, генетско тестирање и биохемиско тестирање се повеќе им се нудат на трудниците. Овие скрининг мерки ја зголемуваат стапката на откривање на фетални

аномалии, а во овој контекст, зголемената свест кај пациентките и здравствените професионалисти можеби водат до зголемени стапки на откривање на структурни аномалии кај фетусот во пораните гестациски недели (15).

Значителен број од феталните аномалии се хируршки коректабилни, оттука и потребата за навремена, прецизна и сигурна пренатална дијагноза со мултидисциплинарен пристап е максимално усвоена и *in utero* хируршка корекција се нуди онаму каде што е изводливо (14).

Претходни студии ги опфаќаат подобрените технички и лични вештини за ултразвучен скрининг за постојано зголемување на стапките на откривање на фетални абнормалности во последните години. Воведувањето на пренатален ултразвучен скрининг во средината на 1980-тите и континуираните контроли на квалитетот од соодветните надзорни органи во перинаталната медицина, ни овозможуваат да негираме каков било ефект во однос на подобрените стапки на откривање (18).

Додека дијагнозите на феталните аномалии варираат според триместарот на бременоста, аномалиите може точно да се детектираат во пораните гестациски недели благодарение на технолошкиот развој на ултразвучните уреди во денешно време (21).

Syngelaki и сор. ги класифицираа аномалиите на фетусот во три групи во првиот триместар како аномалии кои секогаш можат да бидат откриени, потенцијално откриени и незабележливи аномалии. Според оваа класификација, *body-stalk* аномалиите, аненцефалија-акранија, алобарна холопрозенцефалија, омфалоцела, гастрошиза и мегацистис секогаш се откриваат. Микроцефалијата и агенезата на корпус калозум се аномалии кои не можат да се откријат во првиот триместар, но може да се дијагностицираат во вториот триместар. Ехогени белодробни маси, дуоденални и интестинални атрезии, фетални тумори и опструктивни патологии кои можат да предизвикаат хидронефроза може да се дијагностицираат во вториот и третиот триместар, додека цистите на јајниците можат обично да се откријат во третиот триместар. Аномалии на задната мозочна јама, расцеп на непце и усна, спина бифида, срцеви и бубрежни аномалии и дијафрагмална хернија може да се занемарат во првиот триместар. Аномалии на екстремитетите може да се откријат обично во првиот триместар (84).

Пренаталниот УЗ обично детектира изолирани системски аномалии на солидни органи, но одредени генетски наследни комплексни аномалии со висок ризик од повторување може

да се пропуштат каде што феталната аутопсија ја игра крајната улога. Како што веќе споменавме фактори кои може да ја отежнат или пропуштат пренаталната дијагноза на фетални абнормалности со УЗ вклучуваат тежок олигохидрамнион, гестациска возраст, положба на фетусот, телесниот хабитус и обезитет на мајката, неискуство во толкување на УЗ и погрешното толкување на УЗ карактеристики, времето на испитувањето (скенирање направено пред да се развијат абнормалности што може да се детектираат) и фетална смрт *in utero*. Друг важен фактор за неточна пренатална дијагноза е неуспехот да се изврши целосен преглед, особено кога веќе е откриена голема абнормалност. На пример бубрежните цистични заболувања е тешко да се дефинираат на скенирање поради поврзаниот олигохидрамнион (30).

Корелациите помеѓу обдукцијата и УЗ антенатални наоди се рапортирани во 11-годишна студија за перинатална обдукција во одделот за патологија на терциерен центар во Северна Индија. Чувствителноста на УЗ при откривање на големи КМ била 54,47%. УЗ најпрецизно ги идентификува абнормалностите на ЦНС вклучително и дефектите на невралната туба, черепот и ребетот во (87,5% и 73,5%). Сепак, аномалии на останатите органски системи ултразвучно биле откриени кај помалку од 40% од случаите. УЗ пропуштил максимум (87,5%) изолирани аномалии на скелетниот систем проследено од аномалии на ГИТ (76,92%), ГУТ (68,75%), респираторниот систем (60%), КВС (57,14%) и промашени најмалку аномалии во ЦНС (23,8%). Најчесто промашените мајорни КМ од страна на УЗ кај ЦНС биле менингоенцефалоцела, во скелетниот систем биле club foot, поли и олигодактилија, кај ГИТ била омфалоцела, кај ГУТ биле бубрег во вид на потковица со двоен уретер, агенеза на бубрезите и мултицистични диспластични бубрези, кај срцевите аномалии биле перзистентен truncus arteriosus и хипопластични преткомори и комори. УЗ пропуштил главно трахеални аномалии во респираторниот систем и повеќето помали аномалии на лицето, папочната врвца и вратот. Лажно-позитивни наоди на УЗ вклучуваат езофагеална атрезија, билатерален мултицистичен бубрег, аненцефалија и цистична хигрома.

Комплетно совпаѓање помеѓу наодите од обдукцијата и наодите на УЗ било забележано во 32,5% и делумно совпаѓање кај 42,5% фетуси додека обдукцијата целосно ја променила антенаталната дијагноза кај 25% од фетусите. Мајорни аномалии биле детектирани на ЦНС, ГУТ, екстремитетите, респираторниот систем, КВС и гастроинтестиналниот систем.

Минорни аномалии детектирани со аутопсија вклучувале деформитети на лице (ниско поставени ушни школки, макроглосија, хемангиом, отсутни брадавки на градите, билатерална катаракта) (30).

Во голема европска мултицентрична студија рапортирано е дека само 44% од КМ се дијагностицирани пред 24 гестациска недела (34).

1.6. Прекин на бременост

Големите структурни аномалии се поврзани со високи стапки на прекинување на бременоста (45).

Прекилот на бременоста (ПБ) е критична медицинска процедура поради нејзината мултидисциплинарна природа (85,86). Тоа е повеќе од медицинска процедура и бара посебно внимание во однос на медико-легалните права во општествата и променливите општествени и етички вредности на заедниците (17).

Кога конгениталните малформации (КМ) се поврзани со лоша прогноза, прекин на бременоста (ПБ) е опција за родителите во зависност од многу фактори вклучувајќи ги законите и здравствениот систем, религиозните и културните верувања, видот и сериозноста на КМ, социоекономските размислувања и образованието на родителите, меѓу другото. ПБ е контроверзна тема во многу земји според законските одредби, како и легалниот гестациски лимит за ПБ, кои варираат од земја до земја. Приближно во една третина од земјите во Европа има легален гестациски лимит за ПБ, додека ПБ не е законски достапен во други земји како на пример во Уругвај (15,19).

На пример до неодамна, Ирска и Малта беа единствените европски земји што го забранија ПБ под какви било околности. Во 2020 година, Полската влада вовеле нови ограничувања на законот за абортус, дозволувајќи медицински прекини само во случаи на силување или инцест и тежок мајчински компромис, без оглед на благосостојбата на фетусот. Во остатокот од Европа, индуцираните абортуси се дозволени за индикации поврзани со физичко и/или ментално и/или социоекономско здравје, главно помеѓу 10 и 18 гестациска недела со различна инциденца. Највисоката преваленца за доцни ПБ е одржана од Франција (18).

Во Германија ПБ е законска опција во било која гестациска недела (2). ПБ може да се изведува до краен термин ако се потврди присуство на сериозни или фатални аномалии на плодот во Франција, Англија, Израел, Велс, Белгија, Австрија, Данска, Швајцарија, Русија, Турција, Финска, Норвешка (под ограничени услови) и Шведска (по одобрување од страна на Националниот одбор за здравје и благосостојба). Дополнително, некои држави на САД и некои европски земји дефинираа задолжителни правни периоди за преиспитување на одлуката откако пациентите се информирани за ПБ од страна на лекарите. Македонија сè уште нема таква практика. Во земјите каде е дозволен ПБ после 23 г.н. и доколку се смета дека фетусот може да живее по 23-та недела од бременоста, неонатална реанимација и хоспитализација во неонатална интензивна нега може да бидат индицирани доколку се роди жив фетусот. Затоа, прекините на бременоста се вршат со интраутерина процедура за фетицид (9,11,16,19,20).

Сепак, во клиничката пракса, засегнатите жени и семејства често поставуваат прашања во врска со зачестеноста на нивната состојба и одлуките донесени од жените во слични ситуации (2).

Инциденцата на гестациски прекин поврзан со фетална малформација е пријавена како 5,2 на 10.000 живородени деца и нејзината инциденца се зголемува (87).

Најчести причини за ПБ во вториот триместар се: *foetus mortus*, конгенитални малформации, тешка интраутерина ретардација на плодот, олигохидрамнион, предвремена руптура на мембраните (PPROM), цервикална инсуфициенција, инкомплетен абортус. Докажано е дека исходот при ПБ на мртов фетус е различен од оној при ПБ на жив фетус. За ПБ на абнормални фетуси, гестациската старост нема ефект врз можноста за абортус во тек на 24 часа (22,103,104,105,106). Повеќе од една третина од сите бремености ширум светот се несакани и 20% завршуваат со прекин на бременост, а 25% од нив се прекини поради фетални аномалии (13).

Пријавено е дека вродените абнормалности се најчестите причини за ПБ и меѓу овие абнормални состојби, малформациите на централниот нервен систем и хромозомските абнормалности се најчесто забележани (17).

Оваа студија има за цел да даде преглед на застапеноста на ваквите случаи со соодветна дијагноза и индикација за ПБ.

Доколку КМ се дијагностицираат од експерт, тој ја информира бремената жена за импликациите и прогнозата, како и достапните опции за третман. Бремената жена може да избере или ПБ или продолжување на бременоста независно од тежината на КМ. Доколку трудницата избира ПБ, што се смета за медицинска интервенција, се пристапува кон постапка за одобрување и вршење на прекин на бременост (15).

Министерството за Здравство на Република Северна Македонија има донесено Закон за уредување на условите под кои може да се изврши прекин на бременост, објавен во Службен весник на РМ бр. 101/2019 од 22.5.2019 година.

Член 2 : Прекинување на бременоста е посебна медицинска интервенција за која слободно одлучува бремената жена.

Член 3 : (1) Прекинување на бременоста може да се изврши до истекување на 12. г.н., со писмена согласност од бремената жена.

Член 4 : ПБ може да се изврши по барање и со писмена согласност од бремената жена, и по истекот на 12. г.н. во случаи кога :

- врз основа на медицински индикации ќе се утврди дека бременоста претставува опасност по животот или ќе доведе до тешко нарушување на здравјето на жената за време на бременоста, породувањето или по породувањето.

- врз основа на научни сознанија може да се очекува дека детето ќе се роди со тешки телесни или душевни недостатоци

- до зачнување дошло во врска со извршување кривично дело

- ќе се утврди дека во текот на бременоста или по породувањето би можела жената да дојде во лични, семејни, материјални или други прилики што ќе имаат одраз врз нејзиното здравје

Постапката за одобрување и вршење на ПБ при детектирани КМ според законот на РМ може да се изврши и по 12. г.н. до 22.г.н. од бременоста по поднесено писмено барање од бремената жена/односно старателот и изјава за согласност за прифаќање на спроведување на интервенцијата за ПБ, или по одлука на првостепена комисија доколку е потребен ПБ над 22. г.н. (24).

Во оваа студија, терминот ПБ според сегашните упатства е користен кога се однесува на ПБ < 22 г.н.

Како резултат на широко воведување на програми за пренатален скрининг, инциденцата на ПБ во вториот триместар се зголемува на глобално ниво (88). Зголемувањето на чувствителноста на програмите за пренатален скрининг исто така, доведува до зголемување на дел од овие бремености сега се прекинуваат порано во бременоста (89). Сепак, се уште не е познато дали медицинскиот ПБ за фетални абнормалности порано во вториот триместар е поврзан со подобри резултати, во смисла со пократко траење на прекилот и помали компликации и несакани ефекти, отколку прекилот подоцна во вториот триместар, и реферирано е дека сепак пред 17-та гестациска недела од бременоста ПБ е поврзан со помалку значајни странични ефекти, но значително се зголемува ризикот од инкомплетен абортус. Сензитивноста на утерусот кон простагландини се зголемува со гестациската возраст. Како што матката станува почувствителна на утеротоници со зголемување на гестациската старост, дозата на простагландини дадена во почетокот на вториот триместар може да не биде толку ефикасна како истата доза дадена доцна во вториот триместар. Алтернативно, други механизми може да бидат во игра, како што е гестацискиот ефект врз механиката на одвојување на плацентата кои не се поврзани со простагландините (6).

Влијанието на раниот хромозомски/генетски скрининг придонесува за рани ПБ, додека скринингот за аномалии во средниот триместар од бременоста и кардиолошкиот фетален скрининг значително придонесуваат за доцните ПБ (9).

Информации за преваленцата на ПБ по гестациска старост и индикацијата е важна за меѓународни споредби на индикатори за перинатално здравје. Сепак, податоците на национално ниво за ПБ се ретки и повеќето постоечки студии се фокусирани на ПБ за вродени аномалии, додека ПБ исто така се спроведува и при други компликации на бременоста. Во една неодамнешна студија, Франција објави најголем дел за ПБ од сите мртвородени во или по 22-та недела од бременоста во Европа, 23,1% од сите предвремени единечни раѓања и 54,3% од мртвородените деца биле прекини а најмногу прекини се направени поради фетална аномалија, главно за хромозомски абнормалности (22,6%) и изолирани дефекти на неврална туба (22,1%). Студии во Канада сугерираат дека зголемувањето на прекините за вродена аномалија помеѓу 2000 и 2010 година, особено во 20-21 недела, води до намалување на стапката на неонатална смртност и преваленцата на живородени доенчиња со вродена аномалија (11). Влијанието на високата стапка на

прекинување на бременоста води до намалување на преваленцата на живородени деца погодени со тешки малформации до 20-30% (34).

Исклучително е важно да се воспостави јасна комуникација помеѓу жената, семејството и интердисциплинарниот тим во текот на дијагностицирањето на конгенитална малформација, со појаснување за прогнозата и терапевтските можности. Визуелизирана е важноста на комуникацијата и третманот кој го дава мултипрофесионалниот здравствен тим, затоа што тоа може да има идни реперкусии врз жената. Веста за конгенитална абнормалност може да предизвика кај пациентката различни проблеми и реакции на депресија, отфрлање и прекин на приврзаноста, без разлика дали се транзиторни или перманентни, предизвикувајќи голем физички и емоционален стрес, каде потребата за сочувство станува присутна. Сеопфатна и висококвалитетна примарна и терциерна заштита која обезбедува ефикасна поддршка, може да биде голема помош за жените кои го доживуваат ова (12,55).

Советувањето често бара значително време за дискусии и консултации со генетичарите, педијатриските кардиолози, педијатриските хирурзи, акушерите, акушерските ултрасонографисти, па дури и психолозите за да се едуцираат родителите за развојот на фетусот и влијанието на КМ врз преживувањето и квалитетот на животот како и можностите за подложност на третман (15).

Една студија од Франција објави дека процентот на оние пациентки кои не прифатиле прекин на бременоста е помеѓу 6,6-15%. Причината за зголемувањето на одбивањето на прекин на бременоста може да се објасни со зголемувањето на бројот на хируршки интервенции и третмани кои ја зголемуваат шансата за преживување на некои аномалии на плодот. Сепак, тешките аномалии најчесто доведуваат до повторливи интервенции и зголемен морбидитет и морталитет (16).

Доцниот ПБ над 23та гестациска недела е редок во Европа и варира во распространетоста помеѓу земјите. Во споредба со раниот, доцниот ПБ почесто се изведува при нехромозомски изолирани големи структурна аномалии и поретко за фетуси со хромозомски синдроми или мултипни аномалии.

Француска студија го опишува ПБ по 12 г.недели од бременоста од 1989 до 2000 година за сите фетални и мајчински индикации. Во 74% од сите прекини, индикацијата била аномалија на плодот (39% со структурни малформации и 35% со хромозомски аномалии).

Иако процентот на ПБ по 24 г.н бил стабилен со текот на времето, зголемената преваленца на доцниот ПБ одразува зголемување на преваленцата на сите ПБ (90). Една Британска студија од 1995 до 2004 година покажува дека 8,4% од ПБ биле изведени во 24 г.н. или повеќе (91).

Студија на EUROCAT од 2000 до 2005 година опишува 6,6% ПБ над 24 г.недела во 12 европски земји во кои ПБ е легален, со преваленца 0,25 на 1000 раѓања со варијации од 0,1/1000 раѓања во Холандија, Данска и Норвешка до 2,65/1000 раѓања во Франција, додека стапката на ПБ пред 24 г.н била 3,4/1000 раѓања со највисока преваленца во Франција и Швајцарија 6,8 и 7,1/1000 раѓања, соодветно (46).

1.7. Аргументи за абортусот

Во одговор на Твитер во 2014 година на жена која се прашувала што да направи ако дознае дека нејзиниот фетус има Даунов синдром, биологот Richard Dawkins сметал дека има морална должност за абортус. “Прекинете го и обидете се повторно“, напишал Докинс на Твитер. „...Би било неморално да го донесете на свет ако вие имате избор...”

Тука се тврди дека најдобриот аргумент за прескрипцијата на Докинс се повикува на квалитетот на животот на луѓето со ова вродено нарушување, заедно со утилитарниот принцип дека правилната акција за родителите и здравните професионалци е дека ќе се зголеми вкупната благосостојба над штетата за сите засегнати. Иако овој аргумент не успева, не успева и новиот аргумент за должноста да не се вршат селективни абортуси во релевантно аналогни околности. Бидејќи и двата аргументи се фрлени во однос на моралната обврска, нивната неубедливост индиректно поддржува пристап од случај до случај во согласност со посебната морална тежина на прокреативна слобода (5).

1.8. Критериуми за дефинирање и класификација на тежината на КМ

Постојат воспоставени регистри за конгенитални аномалии, првенствено за да се идентификува неочекувана појава на КМ која може да се должи на дејствување на различни тератогени агенси. Способноста на регистрите за вродени аномалии да идентификуваат случаи на конзистентен и стандардизиран начин даваат можност за спроведување на епидемиолошки и етиолошки студии. Комплетноста и точноста на пријавување на случаите треба да биде релевантна и е особено важна за мониторирање на комбинации на дефекти кои се јавуваат кај различни категории на малформативни случаи (7).

Постои имплементиран компјутерски алгоритам развиен од страна на EUROCAT за класификација на случаи на конгенитални аномалии проследен со рачна ревизија на случаите од страна на генетичари, кој се базира на Меѓународната класификација на болести верзија 10 (ICD-10) (93,94).

EUROCAT - European Surveillance of Congenital Anomalies (Европски надзор на вродени аномалии) е мрежа на регистри за вродени аномалии засновани на популациско ниво во Европа, со заеднички протокол и преглед на квалитетот на податоците, што опфаќа 1,5 милиони годишни раѓања во 22 земји (40).

Базата на податоци EUROCAT содржи околу 800.000 случаи на КМ при живородени, мртвородени деца и прекини на бременост и користи стандардизирана класификација (50). EUROCAT врши епидемиолошки надзор на вродените аномалии и е основан во 1979 година како последица на епидемијата на талидомид. Желбата да се спречи уште една трагедија со талидомид, со откривање на кој било нов тератоген лек или тератогени хемикалии за животната средина (EUROCAT,2004) е поврзан со целите на EUROCAT. Статистичкиот мониторинг е една од активностите што придонесуваат за надзор на тератогените изложувања. Примарно се изведува за да се детектираат какви било претходно непризнаени или невообичаени промени во фреквенцијата на вродени аномалии и на краток и на долг рок, што може да укаже на потенцијална причина за загриженост каде што нема конкретна претходна хипотеза за изложеност. Централниот регистар EUROCAT врши годишен статистички мониторинг за кластерите во најкраток 2-

годишен период, краткорочните трендови (5 години) и долгорочните трендови (10 години), со протокол и процес на известување за прелиминарна истрага на кластерите и трендовите (25).

Регистрите на EUROCAT се засновани на популациско ниво со користење на повеќе извори на информации, вклучувајќи болнички досиеја, изводи од раѓање и смрт, и post mortem анализи, и вклучуваат информации за живородени, фетални смртни случаи над 20та гестациска недела и прекин на бремености после пренатална дијагноза за фетална аномалија (TOPFA). Сите структурни малформации, синдроми и хромозомски аномалии се вклучени во базата на податоци освен за минорни и слабо специфични аномалии кои се наведени во список за исклучување (7).

Целите на EUROCAT се:

- Да обезбедат суштински епидемиолошки информации за вродени аномалии во Европа.
- Да се олесни раното предупредување за нови тератогени експозиции.
- Да дејствува како информативен и ресурсен центар за населението, здравствените работници и менаџерите во врска со кластерите или изложеноста или факторите на ризик.
- Да се оцени ефикасноста на примарната превенција.
- Да се процени влијанието на развојот на пренаталниот скрининг.
- Да се обезбеди подготвена колаборативна мрежа и инфраструктура за истражувања поврзани со причините и спречувањето на вродени аномалии и третман и грижа за засегнатите деца.
- Да дејствува како катализатор за воспоставување регистри низ цела Европа кои собираат споредливи, стандардизирани податоци.

Класификацијата на EUROCAT за случаите на КМ е како што следува (еден случај може да припаѓа само на една група):

(а) **Хромозомски синдроми:** Сите случаи кога е дијагностицирана неурамнотежена хромозомска аномалија, без оглед на типовите на анатомски дефинирани аномалии.

(б) **Генетски и еколошки синдроми:** Сите случаи поради single gene дефект или познат тератоген на животната средина, без оглед на типовите на анатомски дефинирани аномалии.

(в) **Изолирани аномалии:** Сите случаи со една вродена аномалија или аномалии кои се јавуваат само во една подгрупа на органи или со позната секвенца каде што се појавуваат повеќе вродени аномалии како последица на една примарна аномалија.

(г) **Мултипни аномалии:** Случаи со две или повеќе големи вродени аномалии во различни органски системи, каде што моделот на аномалии не е препознаен како дел од синдром или секвенца.

Деталниот опис на регистрите, методите на утврдени случаи, собирањето и обработката на податоците е достапна на [www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT Guide-1.3.pdf](http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT%20Guide-1.3.pdf), (95,96).

Класификација според EUROCAT Листа на сите вклучени аномалии	
Nervous system	✚ Neural Tube Defects – Anencephalus and similar , Encephalocele, Spina Bifida ✚ Hydrocephalus ✚ Severe microcephaly ✚ Arhinencephaly/holoprosencephaly
Eye	✚ Anophthalmos/microphthalmos ✚ Congenital cataract ✚ Congenital glaucoma
Ear, face and neck	✚ Anotia
Congenital heart defects	✚ Severe CHD ✚ Common arterial truncus ✚ Double outlet right ventricle ✚ Transposition of great vessels ✚ Single ventricle ✚ Ventricular septal defect (VSD) ✚ Atrial septal defect (ASD) ✚ Atrioventricular septal defect (AVSD) ✚ Tetralogy of Fallot ✚ Tricuspid atresia and stenosis ✚ Ebstein's anomaly ✚ Pulmonary valve stenosis ✚ Pulmonary valve atresia

✚ Aortic valve atresia/stenosis ✚ Mitral valve anomalies ✚ Hypoplastic left heart ✚ Hypoplastic right heart ✚ Coarctation of aorta ✚ Aortic atresia/interrupted aortic arch ✚ Total anomalous pulm venous return ✚ PDA as only CHD in term infants (≥ 37 weeks)
Respiratory ✚ Choanal atresia ✚ Cystic adenomatous malf of lung
Oro-facial clefts ✚ Cleft lip with or without palate ✚ Cleft palate
Digestive system ✚ Oesophageal atresia with or without tracheo-oesophageal fistula ✚ Duodenal atresia or stenosis ✚ Atresia or stenosis of other parts of small intestine ✚ Ano-rectal atresia and stenosis ✚ Hirschsprung's disease ✚ Atresia of bile ducts ✚ Annular pancreas ✚ Diaphragmatic hernia
Abdominal wall defects ✚ Gastroschisis ✚ Omphalocele
Urinary ✚ Bilateral renal agenesis including Potter syndrome ✚ Multicystic renal dysplasia ✚ Congenital hydronephrosis ✚ Bladder exstrophy and/or epispadia ✚ Posterior urethral valve and/or prune belly
Genital ✚ Hypospadias ✚ Indeterminate sex

Limb - Limb reduction defects - Club foot - talipes equinovarus - Hip dislocation and/or dysplasia - Polydactyly - Syndactyly
Other anomalies/syndromes - Skeletal dysplasias - Craniosynostosis - Congenital constriction bands/amniotic band - Situs inversus - Conjoined twins - Congenital skin disorders - VATER/VACTERL - Vascular disruption anomalies - Lateral anomalies - Teratogenic syndromes with malformations - Fetal alcohol syndrome - Valproate syndrome - Maternal infections resulting in malformations - Genetic syndromes + microdeletions
Chromosomal - Down Syndrome - Patau syndrome/trisomy 13 - Edward syndrome/trisomy 18 - Turner syndrome - Klinefelter syndrome

Резултатите од мониторингот на 10-годишните трендови од секој регистар за секоја од 96-те независни подгрупи на вродени аномалии на EUROCAT, во пан-европската анализа ги комбинира податоците од сите регистри (дваесет и еден регистар) кој опфаќа над 4 милиони раѓања. Во периодот од 1999 до 2008 година значајни трендови на зголемување биле откриени во 5 подгрупи за аномалии, (на абдоминалниот сид, гастрошиза, хипоспадија, трисомија 18/Edwards sy. и бубрежна дисплазија) во Паневропската анализа, додека 68 трендови на зголемување биле идентификувани во поединечни регистри. Стапката на зголемување на 2-годишен интервал се движела од 2 до 6%. Трендот на намалување бил откриен кај повеќе од една третина од подгрупите на аномалии во Паневропската анализа со најголем тренд на аномалиите на невралната туба, spina bifida, дислокација на колкот, аноректална атрезија и тешки срцеви аномалии со стапка на намалување на 2-годишен интервал од 2 до 17% (25).

1.9 EUROCAT индикатори за здравје

Преваленцата на пренаталната дијагноза е клучен показател за јавното здравје што се користи од страна на EUROCAT бидејќи овозможува засилени споредби на стапките на пренатална дијагноза за разлика од употребата на пропорции за пренатална дијагноза (35).

Индикаторите за јавно здравје се повеќе се предлагаат за различни болести или групи на болести и за различни фактори на ризик и здравствени исходи. Терминологијата „индикатор за јавно здравје“ не е прецизно или доследно дефинирана, но генерално се однесува на квантитативно резиме за да ја води политиката за јавно здравје и да го измери во бруто израз ефектот од интервенциите на полисите. Според Европската комисија „индикатор“ е квантитативна или квалитативна мерка за тоа колку сме блиску до постигнување на одредена цел. Здравствените индикатори засновани на сигурни, споредливи податоци се од суштинско значење за дизајнирање стратегии и политики за подобрување на здравјето на европските граѓани, а потоа и за следење на нивната имплементација.

1. Перинатална смртност поради вродена аномалија.

Перинатална смртност асоцирана со конгенитална аномалија (на 1000 раѓања), дефинирана како смртен случај во првата недела од раѓање, плус доцни фетални смртни случаи или мртвородени од 20-та недела од бременоста (со исклучок на прекините на бременост за фетални аномалии). Ова служи како показател за товарот на смртност.

2. Преваленца на пренатално дијагностицирани вродени аномалии.

Преваленца (на 1000 раѓања) на пренатално дијагностицирани случаи на вродена аномалија. Индикаторот е поделен на хромозомски и нехромозомски бидејќи тие имаат различни методи на скрининг. Ова служи како показател за степенот со кој службите за пренатален скрининг откриваат случаи на вродена аномалија.

3. Прекин на бременост поради вродена аномалија.

Преваленца (на 1000 раѓања) на прекини на бременост поради фетална аномалија (TOPFA). Индикаторот е поделен на хромозомски и нехромозомски бидејќи тие имаат различни методи на скрининг и различен дел од пренатално дијагностицираните случаи кои водат до TOPFA. Ова служи како показател за степенот со кој прекините на бременост

се избор по пренаталната дијагноза и степенот со кој прекинувањето на бременоста може да влијае на перинаталната смртност и преваленцата на живородени.

4. Преваленца на живородени со Даунов синдром .

Случаи на живородени со Down синдром (на 1000 раѓања). Бидејќи во многу европски земји се воспоставени специфични програми за пренатален скрининг за оваа аномалија, овој специфичен индикатор го дава комбинираниот ефект од одложено раѓање и пренатален скрининг и прекинување на бременоста.

5. Педијатриска хирургија за конгенитални аномалии .

Преваленца на избрани аномалии кои обично бараат оперативен третман (на 1000 раѓања). Бидејќи вродените аномалии кај живородените се разликуваат по сериозноста и последиците, овој индикатор се однесува на влијанието на јавното здравје во однос на потребата од операција. Вкупната преваленца е дадена и поделена според типот на раѓање (живородени, фетални смртни случаи и TOPFA) за да се покаже, особено, влијанието што TOPFA може да го има врз бројот на живородени хируршки случаи.

6. Вкупна преваленца на дефекти на невралната туба.

Вкупна преваленца на дефекти на невралната туба (ДНТ) на 1000 раѓања.

Бидејќи многу земји ги насочија своите примарни превентивни напори на спречување на ДНТ со дополнување на фолна киселина, овој индикатор овозможува да се измери успехот на овие превентивни програми.

Според EUROCAT регистрите помеѓу 2004-2008 година **вкупната перинатална смртност** била приближно **1,0 на 1000 раѓања** со речиси една половина поради фетална смрт, а другата половина поради смртни случаи во првата недела. Детектирани се големи варијации во перинаталната смртност со највисоки стапки забележани во Даблин и Малта, земјите каде TOPFA се нелегални и во Украина. Целокупната **преваленца на пренатална дијагноза** за регистрите на EUROCAT била приближно **9 на 1000 раѓања**. Нехромозомските аномалии сочинуваат околу две третини од случаите пренатално дијагностицирани. **Преваленцата на TOPFA** била прилично стабилна на околу **4 на 1000 раѓања** со речиси половината од TOPFA поради хромозомски и половината поради нехромозомски аномалии. Највисока стапка на TOPFA е регистрирано во Париз, а нема регистрирано во Ирска, Малта и Полска каде TOPFA е нелегално. Свкупната **преваленца на живородени деца со Даунов синдром** била приближно **1 на 1000** со околу половина

од случаите родени кај жени на возраст од 35 години и постари. Имало варијации во **преваленцата на живородени случаи кои обично бараат операција**, и тоа 6 аномалии а имено тешки срцеви аномалии, орофациални цепнатини, малформации на гастроинтестиналниот систем, гастрошиза, омфалоцела и кранисиностоа и оваа преваленца била помеѓу **3 и 5 на 1000 раѓања**. **Преваленцата на ДНТ** се намалила за околу 10% од 1,05 во 2004 година на **0,94 на 1000** во 2008 година (28).

Во периодот од 2003-2007 година EUROCAT забележува **вкупна преваленца на големи вродени аномалии од 23,9 на 1.000 раѓања**. 80% биле живородени, 2,5% од живородените деца со вродени аномалии починале во првата недела од животот, 2,0% биле мртвородени или фетални смртни случаи над 20 гестациска недела. 17,6% од сите случаи биле прекини на бременост по пренатална дијагноза (TOPFA). Така, вродените аномалии претежно ги засегаат децата кои го преживуваат раниот неонатален период, кои од друга страна имаат сериозни медицински, социјални или образовни потреби.

Преваленцата на **хромозомските аномалии** била **3,6 на 1.000 раѓања**, што претставува 28% од мртвородените/феталните смртни случаи од 20-та недела од бремености со вродена аномалија и 48% од сите TOPFA. Просечната вкупна преваленца на **Даунов синдром** регистрирана 2003-2007 година била **2,1 на 1.000 раѓања**.

Вродените срцеви мани (ВСМ) биле најчеста нехромозомска подгрупа, со **6,5 на 1.000 раѓања**, проследени од дефекти на екстремитетите (3,8 на 1.000), аномалии на уринарниот систем (3,1 на 1.000), дефекти на нервниот систем (2,3 на 1.000), расцепот на непцето и расцепот на усните (1,4 на 1.000), гастрошиза и омфалоцеле (0,24 на 1.000).

Во истиот период, **перинаталната смртност** поврзана со конгенитални аномалии била **0,93 на 1.000 раѓања** со највисока стапка во Ирска и Малта, а **TOPFA 4.4 на 1.000 раѓања**, со значителна варијација во земјите(40).

Додека пак **преваленцата на VACTERL била 1 на 20.000 раѓања** во периодот од 2012-2016 година според EUROCAT. **VACTERL (вертебрални аномалии, анална атрезија, срцеви малформации, трахео-езофагеална фистула, бубрежни аномалии, абнормалности на екстремитетите)** е неслучајна појава на најмалку три од овие вродени аномалии без фенотипски или генетски докази за алтернативна дијагноза (41).

2. Мотив за изработка на студијата

1. Разликите помеѓу студиите најмногу се објаснуваат според критериумите за вклучување на студиите и според карактеристиките на вклучените институции. Така, студиите кои ја прикажуваат стапката и карактеристиките на вродените малформации се од суштинско значење за обезбедување дополнителни информации за литературата и здравствените политики. Затоа ја спроведеме оваа студија за да го покажеме искуството во ПЗУ ”Ремедика”, Скопје со големи вродени абнормалности во периодот 2019-2022г.
2. Специјалниот менаџмент и внимателната антенатална грижа се од суштинско значење за бременостите со големи вродени абнормалности за да се рационализираат исходите на бременостите и феталните исходи. Овие бремености мора да се следат во институции кои се состојат од мултидисциплинарен тим за да се обезбеди подобра здравствена грижа .
3. Прекилот на бременоста е сериозна и тешка одлука за родителите. Раното и прецизно дијагностицирање е од есенцијална важност за оваа процедура обострано од легален и етички аспект.
4. Вклучувањето на социјалните медиуми во вакви популарни медицински теми и опортунистичките пристапи на политичарите ширум светот создаваат тешкотии во рутинската пракса. Лекарите мора да бидат повнимателни во нивната практика и имаат потреба од поддржувачки научни препораки и протоколи од медицинските организации за храбро одлучување.
5. Сметаме дека со оглед на етичките, социјалните, психолошките, економските и правни аспекти за ПБ и нејзино спроведување во соработка со семејствата и лекарите ќе бидат ефективни во развојот на стандардни пристапи за оваа работа.

6. Одлуката да се избере ПБ се смета за приватна работа на парот. Паровите може да бидат исплашени од потенцијалните негативни исходи дури и од помалку тешки КМ така што тие не се подготвени да преземат какви било ризици, дури и ако веројатноста од негативен исход е мал. Дополнително, иновацијата и популаризацијата на пренатално дијагностичките технологии доведоа до дијагностицирање во по ран гестациски рок, соодветно и ПБ може да биде поприфатлива кога се прави во пораните рокови.
7. Досега во Р.С.Македонија нема клиничко истражување и доволно податоци на оваа тема.
8. Конгениталните малформации е голем предизвик да се препознаат рано.
9. Предизвик е да се направи правилна проценка.

3. Цели на трудот

3.1 Примарни цели

1. Да се детерминира инциденцата и дистрибуцијата на тешките фетални малформации пренатално дијагностицирани со ултразвучен скрининг во прв и втор триместар на Клиниката за гинекологија и акушерство во ПЗУ “Ремедика”- Скопје.
2. Исход и карактеристика на тешките ФМ кај терминирани бремености во крајот на првиот и вториот триместар на Клиниката за гинекологија и акушерство во ПЗУ “Ремедика”-Скопје.

3.2 Секундарни цели

1. Да се класифицираат и да се одреди карактеристиката по системски органи на откриените ФМ, за проценка на тежината на ФМ.
2. Да се спореди инциденцата на откриените ФМ и ПБ со други популации.
3. Да се одредат најзначајните демографски карактеристики на бремените жени кај кои е откриена фетална малформација (ФМ).

4. Дизајн на студијата

Ретроспективно-проспективна моноцентрична студија во тек на 4 години, на Клиниката за Гинекологија и Акушерство, при ПЗУ “Ремедика”, во Скопје. Студијата го опфаќа периодот од 01 Јануари 2019г. до 31 декември 2022г.

Во ретроспективниот дел на студијата со проспективен пристап на анализа, беа анализирани сите колектирани база податоци со помош на електронскиот систем на нашата болница (BIRPIS) на бремени пациентки кај кои е спроводен рутински ултразвучен пренатален скрининг во првиот триместар (11-13+6 г.н) и вториот триместар од бременоста (18-22 г.н) во согласност со препораките дадени во тековните упатства на International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) во периодот од 2019-2021г.

Бременостите со детектирана мајорна фетална аномалија беа идентифицирани и вклучени во студијата.

Откриените конгенитални малформации беа класифицирани како, **хромозомски абнормалности и генетски абнормалности**, во тешки и летални категории.

Конгениталните малформации исто така беа поделени во подгрупи според инволвираните главни органски системи.

Големите вродени малформации дополнително беа класифицирани како **изолирани**, со само еден голем вроден дефект, додека пациентките со повеќе од еден инволвиран систем беа евидентирани како **мултипни аномалии**.

Конгениталните малформации со абнормална кариотипизација беа вклучени во групата на хромозомски абнормалности.

Во проспективниот дел од студијата беа анализирани ултразвучно детектираните мајорни конгенитални малформации во период од месец 01.2022 – месец 12.2022 г.

Тековната студија во идентичните периоди ги опфати сите жени кои биле подложени на прекин на бременост поради фетални абнормалности во нашето одделение за акушерство и гинекологија помеѓу 12-22 гестациска недела и податоците беа колектирани од

акушерската евиденција на пациентите и медицинските досиеа вклучувајќи ги сите дијагностички податоци.

Инклузиони критериуми:

- Сите бремености кај кои е откриена пренатално мајорна конгенитална малформација од 12-22 г.н.
- Сите прекинати бремености поради КМ од 12-22 г.н.

Ексклузиони критериуми:

- Фетуси само со меки маркери како на пример хиперехогени црева, пиелектазија, цисти на plexus choroideus или интракардијален ехоген фокус без препознатлива аномалија беа исклучени од студијата.
- Несаканите бремености
- Случаите со мртов плод in utero
- Случаите со предвремено прснат воденик во времето на прием во болница
- ПБ под 12 г.н.

Беа анализирани демографските карактеристики, клиничките карактеристики, асоциирани фактори на ризик, типот и дистрибуцијата на феталните аномалии по органски системи.

Добиените резултати од случаите со конгенитални аномалии беа групирани системски, а нивната инциденца и дистрибуција беа споредени со литературата.

Критериумите за вклучување на КМ, нивната тежина и класифицирањето им е според упатствата на EUROCAT.

Во студијата беа анализирани следните независни варијабли:

1. Гестациска возраст (ГВ) при откривање на КМ,
2. Гестациска возраст (ГВ) при ПБ,
3. Пол на фетусот,
4. Абортна тежина (АТ),

5. Мајчина возраст,
6. Ризик-фактори кај мајката: никотин, алкохол, наркотици, лекови, инфекции, дијабет и други коморбидитети, етницитет, фамилијарна анамнеза,
7. Претходни бремености со аномалии, гравидитет, паритет
8. Единечна / повеќеплодна бременост,
9. Спонтанa бременост / Асистирана репродукција
10. Ултрасонографски скрининг наоди
11. Кариотипизација (NIPT, хорионбиопсија, амниоцентеза) - таму каде е направена
12. Фетална аутопсија - онаму каде е направена

Зависни варијабли - се мајорна вродена малформација и прекин на бременост

5. Методологија на истражувањто

Кај нас се спроведува програма за антенатален скрининг според меѓународните и националните упатства. На сите бремени пациентки кои се следат во нашата институција им е понуден комбиниран скрининг тест во првиот триместар помеѓу 11-та и 13+6 гестациска недела (PRISCA) и фетален скрининг за аномалии со ултрасонографија помеѓу 18-та и 22-та гестациска недела. Фетална ехокардиографија се прави во склоп на феталниот скрининг во втор триместар. Кариотипизирање на фетусот се нуди во неопходни случаи и се применува при добивање на информирана согласност.

Детален пренатален ултразвучен скрининг се извршува трансабдоминално или трансвагинално, од тројца искусни специјалисти со специјалистичка обука за скенирање на аномалии кај фетусот.

УЗ испитување се извршува со употребата на General Electric Voluson E10 со 3,5 Mhz конвексна сонда.

Ултразвучниот скрининг во прв и втор триместар се спроведува според упатствата на Меѓународното здружение за ултразвук по акушерство и гинекологија (ISUOG).

При феталната ехокардиографија се оценува 4 коморен пресек, излезните трактови на десната и левата комора, вкрстувањето на големите артерии, погледот на трите садови и трахеа и абдоминалната положба со 2-димензионална сонографија и мапирање со color flow.

Гестациската недела се одредува според последната менструација кај трудниците со редовен менструален циклус. Кај другите бремени жени, гестациската недела беше одредена според мерењето на должината на CRL (crown-rump length) на фетусот во првиот триместар, или на друг начин според мерењето на бипариеталниот дијаметар (BPD) и/или обемот на главата (HC) или должината на бедрената коска (FL) во вториот триместар. Феталните BPD, HC, обемот на абдоменот (AC) и FL беа мерени за фетална биометрија.

Фетусите беа систематски испитувани и беа одбележани движењата на фетусот и растот и развојот на фетусот. Пресметана е и проценетата тежина на фетусот. Покрај тоа, плацентата, грлото на матката и папочната врвца беа евалуирани во однос на други патологии кои може да се занемарат. Количината на плодовата вода беше пресметана со преглед на AFI (amniotic fluid index) или максимален вертикален џеб. При евалуација на фетусите беше оценет и доплерот на двете утерини артерии за скрининг на прееклампсија.

Три опции за генетски скрининг за хромозомски аномалии се можни.

Во првата, трудниците кои се подложени на комбиниран скрининг во првиот триместар и кај оние со идентификуван висок ризик им е понудена инвазивна пренатална дијагностика (ПД) за хромозомски аномалии.

Во втората опција, бремените жени со висок ризик идентификувани од скринингот во првиот триместар би можеле да одлучат да подлежат на cell-free DNA неинвазивен пренатален скрининг, а абнормалните резултати би биле потврдени со инвазивна ПД за хромозомски аномалии.

Во третата опција, трудниците кај кои е извршен cell-free DNA скрининг, и имаат позитивни резултати ќе бидат исто потврдени со инвазивна ПД за хромозомски аномалии. Исто така, сите бремени со УЗ детектирани фетални малформации се консултирани за достапноста на ПД за хромозомски аномалии или достапноста на дополнителна MRI дијагностика.

Користен е компјутерскиот алгоритам за класификација на случаите со големи конгенитални аномалии во базата на податоци на EUROCAT за класификација на случаите.

По завршувањето на прегледите кај пациентите кај кои се идентификувани мајорни фетални малформации, се информирани, земајќи ја во предвид сериозноста на абнормалноста и веројатната сериозност на хендикеп, за постапката за прекин на бременост. ПБ се применува кај пациенти со големи вродени малформации со висок ризик од смртност или тежок хендикеп според законот за ПБ. Сите ПБ се извршуваат по поднесено барање за одобрување на ПБ со детална информирана согласност од пациентката и после стекнато одобрување за ПБ од страна на медико-етичка комисија составена од тројца специјалисти по Акушерство и Гинекологија. Гестациската возраст на абортусот е врз основа на денот кога е започната постапка на абортусот.

Во краен прв триместар и ран втор триместар како метод за ПБ се користи дилтација и вакум киретажа.

Вагинална или интрамускулна парентерална индукција со простагландини, со или без окситоцин, генерално се користи како главна процедура во вториот триместар за ПБ.

Пациентите кои се подложени на индукција за ПБ во вториот триместар поради големи фетални малформации со употреба на интравагинален PGE треба да се советуваат дека дозата на лекот е поголема и дека процедурата може да трае подолго отколку кај бремености комплицирани со претходна фетална смрт.

Оптималната доза и интервалот на дозирање се избираат врз основа на гестациската старост, акушерска историја, клиничките упатства, праксата, прегледите и клиничката состојба. Крвен притисок, пулс и температурата се следеше на секои 3 часа.

По потреба беа ординирани аналгетици или епидурална аналгезија. Несаканите ефекти како повраќање и дијареа беа следени со строго прикажување на внес и излез.

После експулзија на плодот во краткотрајна и.в. анестезија беше извршена мануална и/или инструментална ревизија на утерусот за отстранување на задржаната или парциално задржаните делови на плацентата. Ниту еден од породените фетуси не беа живи.

Пренатално дијагностицираните структурни малформации се потврдени после прекиноот на бременоста со физички преглед на плодот и/или патохистолошки обдукциски наод или кариотипизирање од ткивен дел.

6. Статистичка анализа

Базите на податоци се формираа со примена на компјутерски програми (Статистички програм 7.1 Windows и SPSS 23.0) за таа намена. Беа употребени стандардни дескриптивни и аналитички методи.

- Атрибутивните статистички серии беа анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичка значајност меѓу откриените разлики, значајност меѓу откриените процентуални разлики се тествани со Тест на разлики-Difference тест.
- Статистичката сигнификантност на разликите меѓу атрибутивните серии се третираа со χ^2 -квадрат тест, а меѓу нумеричките серии со помош на Student-ов t-тест.
- Веројатноста за асоцијацијата меѓу дистрибуциите на фреквенциите на две атрибутивни варијабли се проценува со χ^2 -квадрат тестот.
- Анализа на структурата на нумеричките статистичките серии со помош на мерките на централна тенденција /просек и медијана/ и мерките на дисперзија /стандардна девијација/.
- Корелативните односи помеѓу варијаблите се реализираа со помош на Spearman-овиот тест на корелација(R).
- Со Shapiro-Wilk`s тест е испитувана нормалната расподелба на варијаблите
- За CI (confidence интервал $\pm 95\%$ CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Користени се епидемиолошките показатели инциденца и поинт преваленца.
- Преваленциите со 95% интервали на доверба беа пресметани по препораката во упатствата на EUROCAT.

7. Резултати

7.1. Ултразвучни аномалии детекција

Табела 1. Приказ на бројот на ултразвучни антенатални скрининзи во првиот и вториот триместар во тек на испитуваниот период 2019-2022г.

година	УЗ антенатален скрининг прв триместер	УЗ антенатален скрининг прв триместер + PRISCA скрининг прв триместар	УЗ антенатален скрининг втор триместар	вкупно
2019	275	194	834	1303
2020	300	180	845	1325
2021	299	126	901	1326
2022	319	108	840	1267
вкупно	1193	608	3420	5221

График 1а. Приказ на бројот на ултразвучни антенатални скрининзи во првиот и вториот триместар во тек на испитуваниот период 2019-2022г.

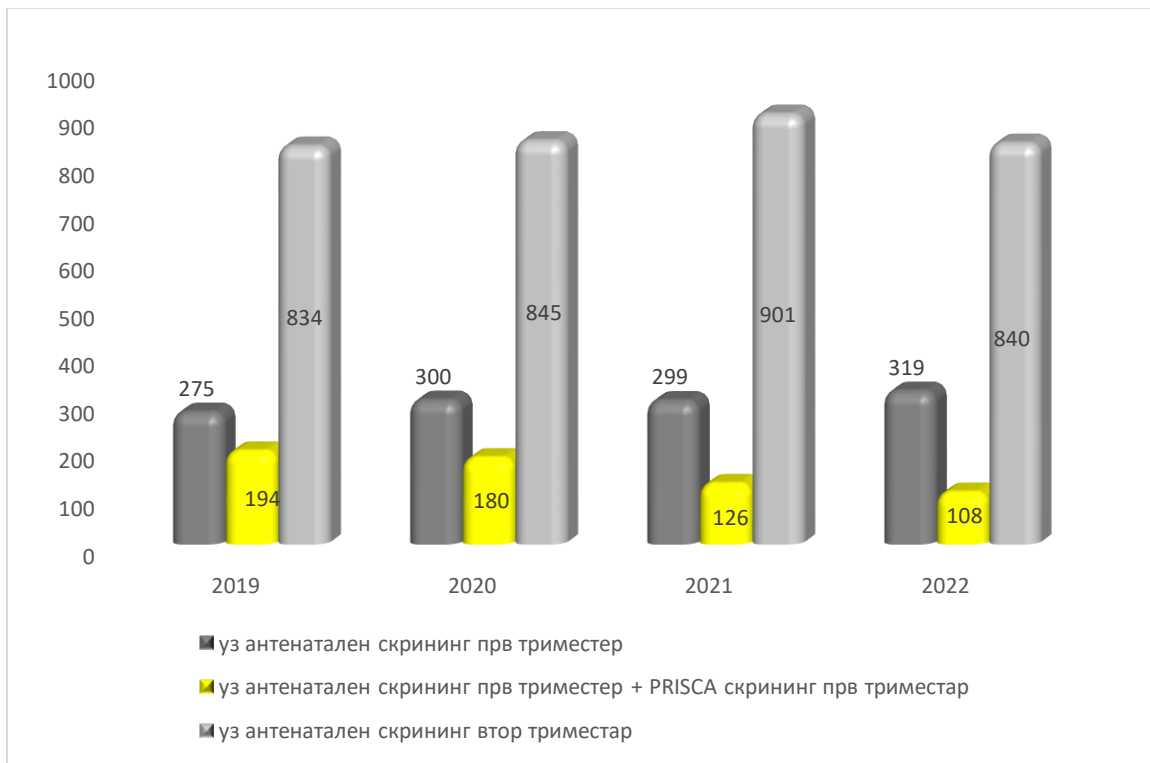
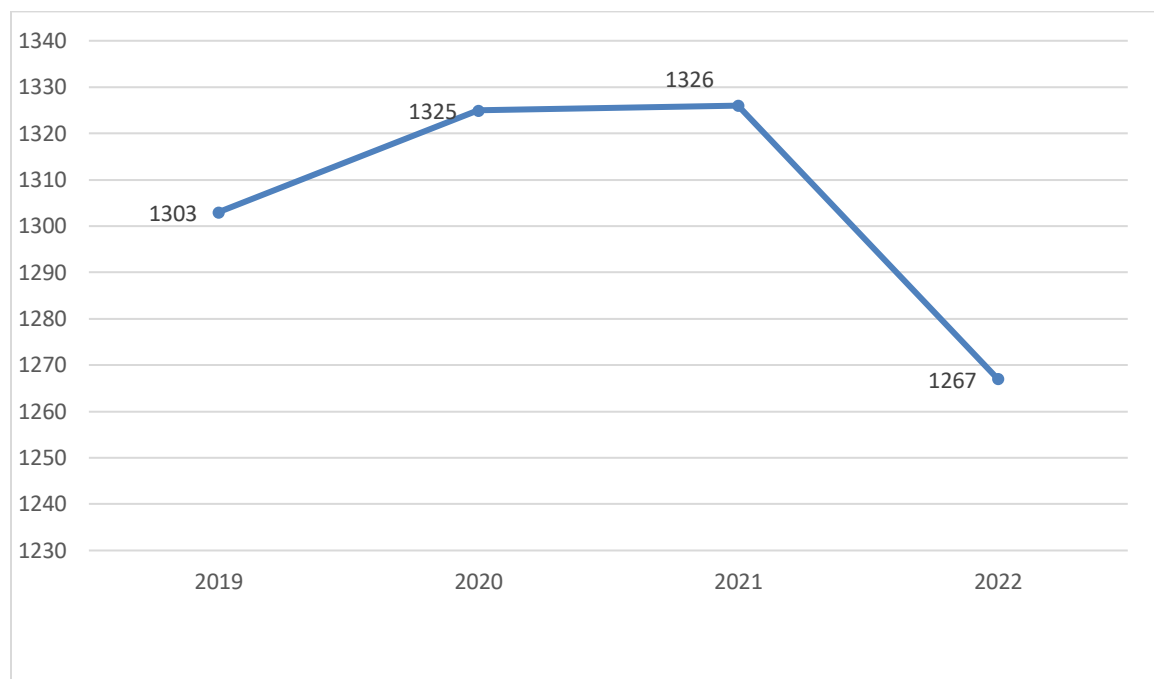


График 16. Приказ на бројот на ултразвучни антенатални скрининзи во тек на испитуваниот период 2019-2022г.



Во испитуваниот четиригодишен период 2019-2022г. во првите два триместри направени се вкупно 5221 ултразвучни (УЗ) антенатални скрининзи и тоа 1193 ултразвучни или во комбинација со PRISCA антенатални скрининзи во прв триместер, и 3420 ултразвучни антенатални скрининзи во втор триместар (табела и график 1).

Конгениталните аномалии се регистрираат кај 3.0% во однос на вкупниот број на ултразвучни скрининзи.

Во испитуваниот четиригодишен период 2019-2022г. во првите два триместри со ултразвучни антенатални скрининзи откриени се 155 аномалии.

Во испитуваниот период се регистрираат конгенитални аномалии 6% на 100 живородени. Во текот на 2019-2022г се регистрираат вкупно 2593 живородени во болницата.

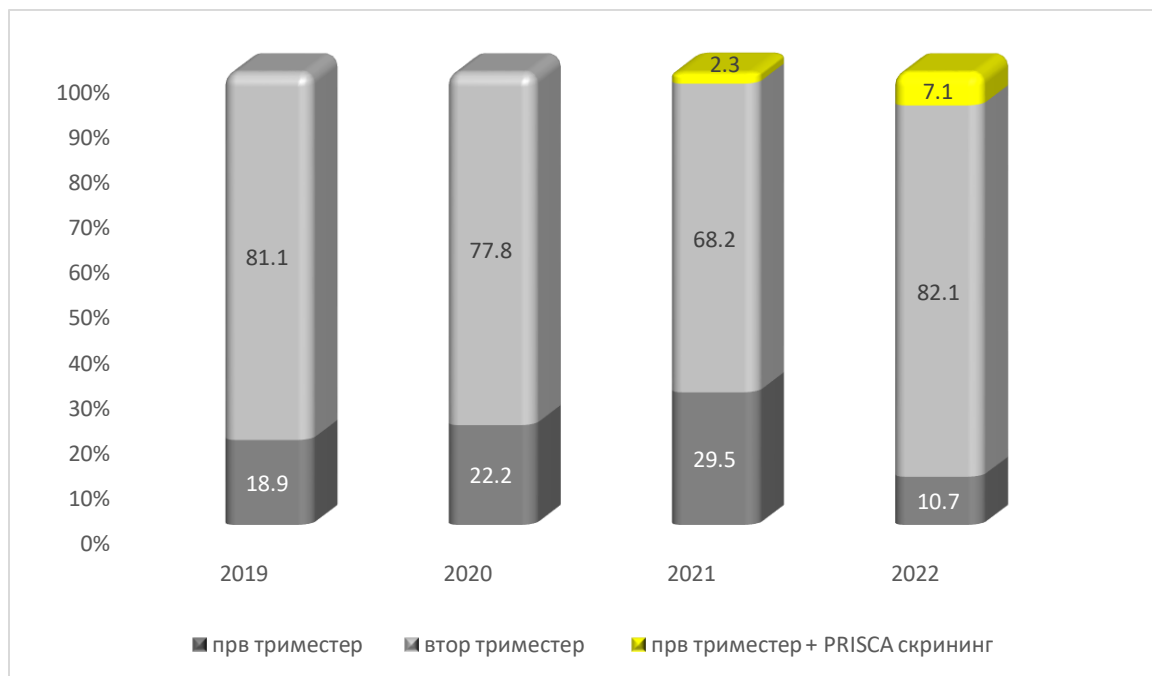
Аномалиите во најголем сигнификантен процент во испитуваниот период се регистрирани во вториот триместар кај 77.4%, и 19.4% во првиот триместар, процентуалната разлика е сигнификантна (Difference test, $p=.0000$).

Застапеноста на регистрираните аномалии во втор триместер со ултразвук по години се 82.1% во 2022г, 81.1 % во 2019г, 77.8% во 2020г. и 68.2% во 2021г. (табела и график 2).

Табела 2. Приказ на бројот на откриени аномалии при ултразвучни антенатални скрининзи во првиот и вториот триместар

уз антенатален скрининг	вкупно		2019		2020		2021		2022	
	број	%	број	%	број	%	број	%	број	%
прв триместер	30	19.4	7	18.9	4	22.2	13	29.5	6	10.7
втор триместер	120	77.4	30	81.1	14	77.8	30	68.2	46	82.1
прв триместер + PRISCA скрининг	5	3.2					1	2.3	4	7.1
вкупно	155	100.0	37	100.0	18	100.0	44	100.0	56	100.0

График 2. Приказ на бројот на откриени аномалии при ултразвучни антенатални скрининзи во првиот и вториот триместар



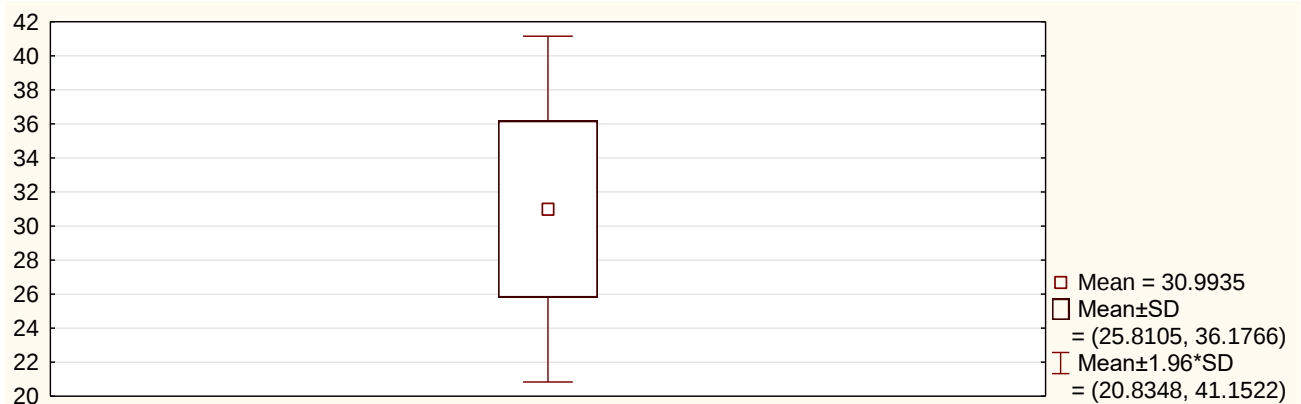
Просечната возраст на пациентките изнесува 31.0 ± 5.2 , во ранг од 20 до 46г.

50.0% од пациентките се постари од 31г. (Me= 31.0, IQR 27 – 34) (табела и график 3).

Табела 3. Приказ на просечната возраст на пациентките во испитуваниот период

број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев.	Me	Lower	Upper
155	30.99355	20.0	46.0	5.183010	31.0	27.0	34.0

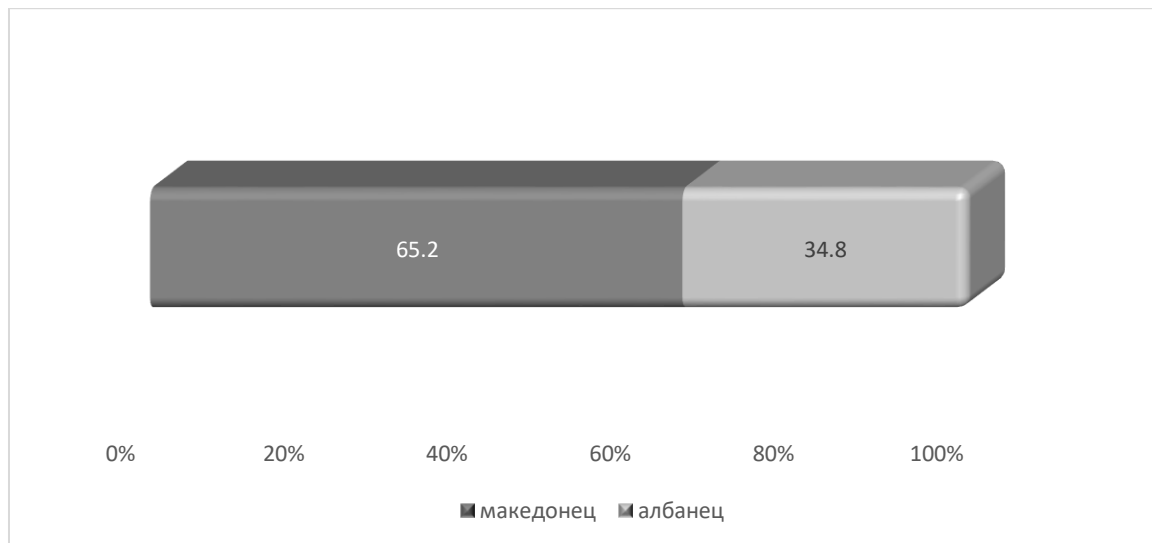
График 3. Приказ на просечната возраст на пациентките во испитуваниот период



Табела 4. Приказ на застапеноста на националноста на пациентките во испитуваниот период

националност	број	%
македонка	101	65.2
албанка	54	34.8

График 4. Приказ на застапеноста на националноста во испитуваниот период

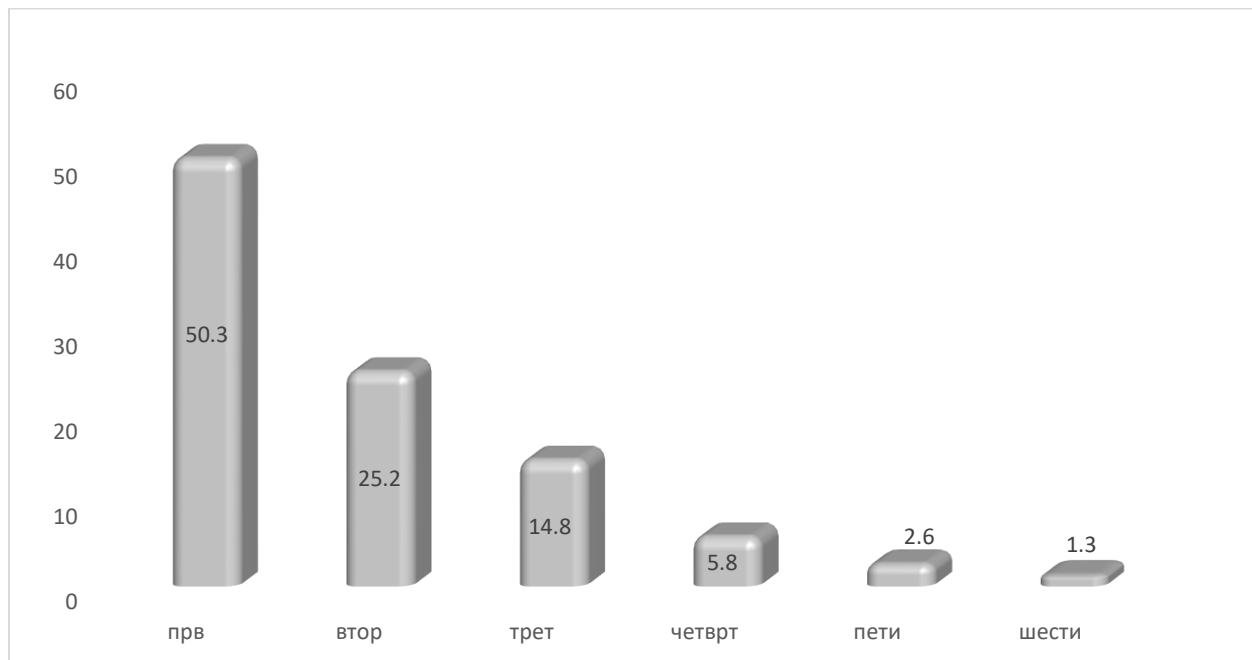


Според националноста, сигнификантно во поголем процент застапени се македонките (65.2%), а 34.8% албанките (Difference test, $p=.0000$). (табела и график 4).

Табела 5. Приказ на застапеноста на гравидитет (број на бремености) на пациентките во испитуваниот период

гравидитет	број	%
прв	78	50.3
втор	39	25.2
трет	23	14.8
четврт	9	5.8
пети	4	2.6
шести	2	1.3

График 5. Приказ на застапеноста на гравидитет на пациентките во испитуваниот период



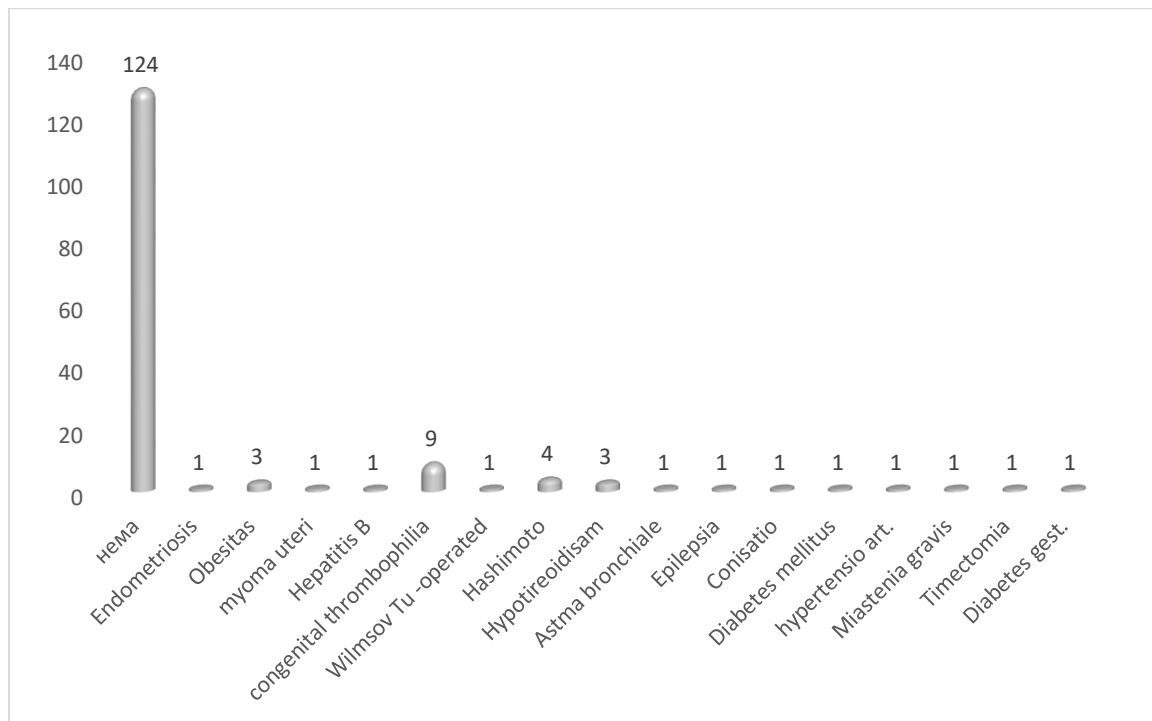
50% од пациентките имаат прва бременост. Процентот на застапеност на бременостите во однос на зголемувањето на бројот на бременостите се намалува. Процентуалната разлика помеѓу прва бременост верзус останатите е сигнификантен за $p < .05$ Difference test, $p = .0000$ (табела и график 5).

Кај 80% од пациентките не се регистрира присутен коморбидитет. Кај 5.8% од пациентките се регистрира хетерозиготно или хомозиготно носителство на вродена тромбофилија, m.Hashimoto кај 2.6%, обезитет и хипотиреоидизам кај 1.9%, останатите заболувања се регистрираат кај по еден пациент. (табела и график 6).

Табела 6. Застапеност на коморбидитетот кај пациентките

коморбидитет	број	%
нема	124	80
Endometriosis	1	0.6
Obesitas	3	1.9
myoma uteri	1	0.6
Hepatitis B	1	0.6
congenital thrombophilia	9	5.8
Wilmsov Tu -operated	1	0.6
Hashimoto	4	2.6
Hypotireoidisam	3	1.9
Astma bronchiale	1	0.6
Epilepsia	1	0.6
Conisatio	1	0.6
Diabetes mellitus	1	0.6
hypertensio art.	1	0.6
Miastenia gravis	1	0.6
Timectomia	1	0.6
Diabetes gest.	1	0.6

График 6. Застапеност на коморбидитетот кај пациентките

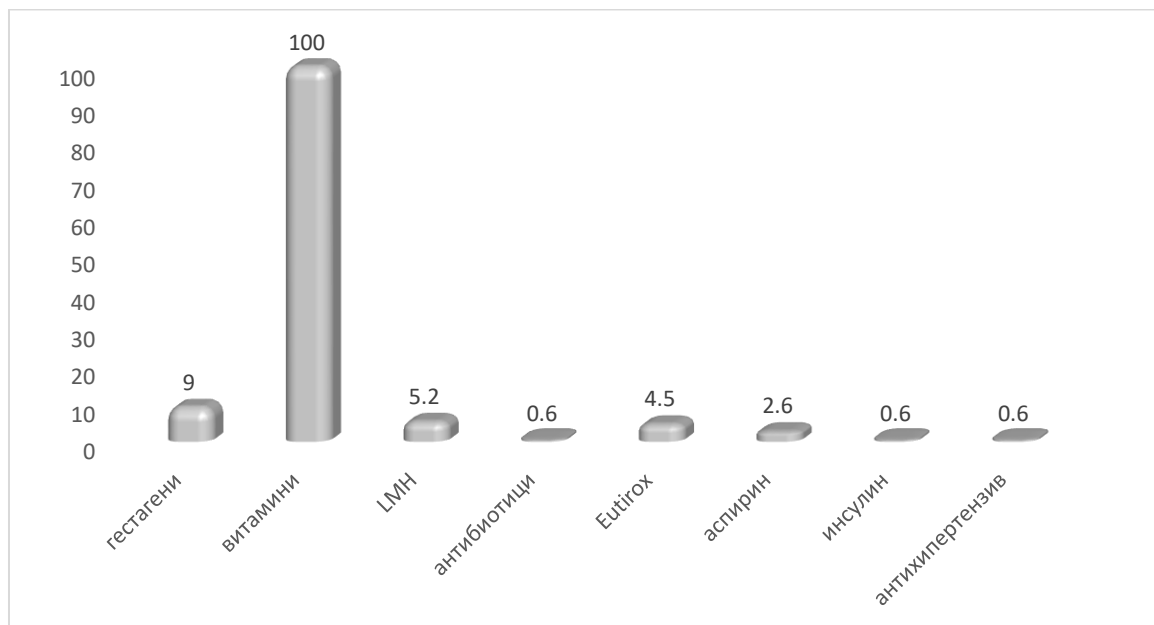


Сите пациентки земале субституционална витаминска терапија за време на бременоста, а последователно 9.0% земале и гестагени (хормони). Тромбопрофилактична терапија со LMH (low molecular heparin) земале 5.2%, Eutirox е застапен кај 4.5%, а аспирин земале 4 (2.6%), додека антибиотици, инсулин и антихипертензив земале по една (0.6%) пациентка (табела и график 7).

Табела 7. Приказ на медикаменти кои пациентките ги земале за време на бременост

медикаменти	број	%
гестагени	14	9.0
витамини	155	100.0
LMH	8	5.2
антибиотици	1	0.6
Eutirox	7	4.5
аспирин	4	2.6
инсулин	1	0.6
антихипертензив	1	0.6

График 7. Приказ на медикаменти кои пациентките ги земале за време на бременост

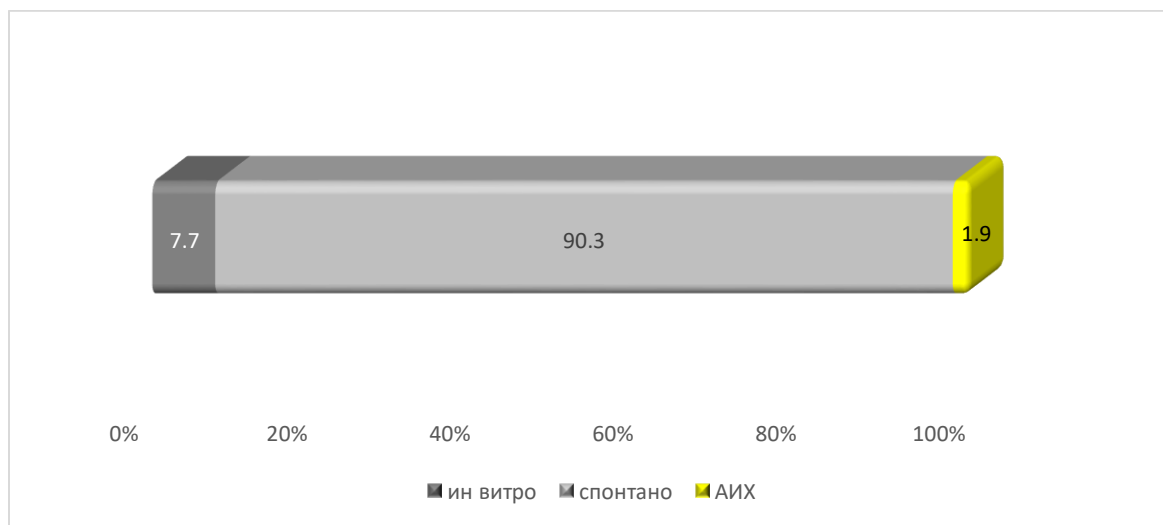


90.3% од пациентките забремениле спонтано, 7.7% со in vitro процедура и 1.9% со АИИ (homologous arteficial insemination). (табела и график 8)

Табела 8. Приказ на начин на забременување

	број	%
In vitro fertilizatio	12	7.7
спонтано	140	90.3
Артифицијална инсеминација (АИИ)	3	1.9

График 8. Приказ на начин на забременување



Табела 9. Кариотипизација (идентификација на хромозомски абнормалности)

кариотипизација	број	%
NIPT- negativ	39	70.9
Amnioncentesis -negativ	2	3.6
CVS - negativ	1	1.8
Down Sy (Trisomia 21)	2	3.6
Edward Sy (Trisomia 18)	2	3.6
Patau Sy (Trisomia 13)	1	1.8
Turner Sy	1	1.8
Klinefelter Sy (47 XXY)	1	1.8
Deletio 10q26	1	1.8
Duplicatio 19 chromosoma	1	1.8
Satelits 14 и 15 chromosoma	1	1.8
47 XY, satelits 21 chromosoma	1	1.8
Triploidia 13, 18, 21, X	1	1.8
46 XX, inversio 9(p11,q12)	1	1.8
вкупно направена	55	35.4
нема податоци за направена	100	64.5

Кариотипизација е направена кај 55 (35.4%) пациентки, а кај 100 (64.5%) не е познато дали е направена кариотипизација.

Во најголем сигнификантен процент од 70.9% се регистрира негативна кариотипизација со неинвазивен пренатален тест -NIPT, негативна амниоцинтеза се регистрира кај две (3.6%) пациентки, а кај една пациентка негативна хорионбиопсија, при што во **76.3% од случаите има негативна кариотипизација.**

Edward Sy (Trisomia 18) и Down Sy (Trisomia 21) се регистрира кај по две (3.6%) пациентки. Останатите детектирани хромозомски аномалии како Turner Sy (45 X), Patau Sy (Trisomia 13), Klinefelter Sy (47 XXY), deletio 10q26, duplicatio 19 chromosoma, satelits 14 и 15 chromosoma, 47 XY (satelits 21 chromosoma), Triploidia 13, 18, 21, X и 46 XX (inversio 9(p11,q12)) се регистрираат кај по една пациентка (табела 9).

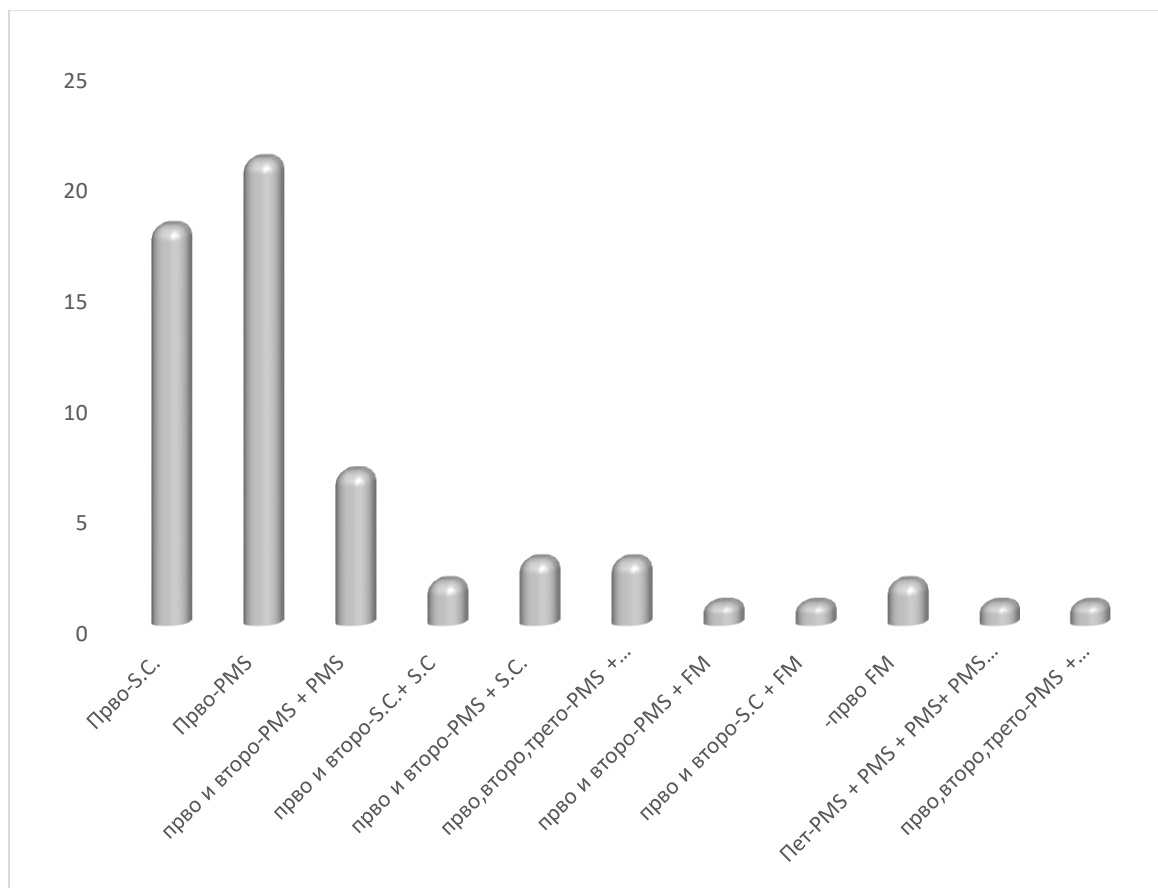
И покрај тоа да со кариотипизацијата се регистрирани аномалии 46 XX (inversio 9 (p11,q12)) и Duplicatio 19 chromosoma, родени се здрави бебиња.

97.4% од пациентките не пушат и не замаат наркотици, додека 2.6% не даваат одговор.

Табела 10. Паритет и начин на претходни породувања на пациентките

породување		број	%
прво	S.C.	18	30.0
прво	PMS	21	35.0
прво и второ	PMS + PMS	7	11.7
прво и второ	S.C.+ S.C	2	3.3
прво и второ	PMS + S.C.	3	5.0
прво,второ,трето	PMS + PMS + PMS	3	5.0
прво,второ,трето	PMS + PMS + S.C	1	1.7
пет	PMS + PMS + PMS+ PMS + PMS	1	1.7
прво и второ	PMS + FM	1	1.7
прво и второ	S.C + FM	1	1.7
прво	FM	2	3.3
вкупно		60	100.0

График 10. Паритет и начин на претходно породување на пациентките



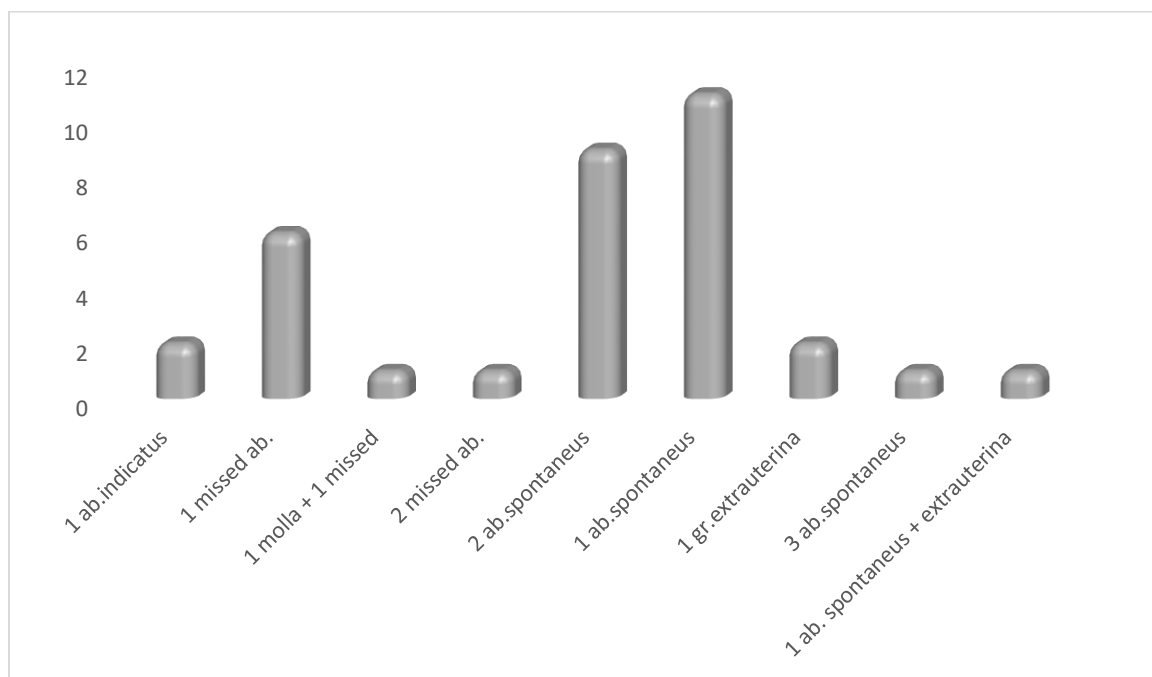
Претходно породување се регистрира кај 60 (38.7%) пациентки, а 95 пациентки немаат претходни породувања (61.3%).

Во најголем сигнификантен процент се регистрира вагинално спонтано породување (PMS). Мртвороденост се регистрира кај три пациентки, кај две при второто породување и кај една при првото породување (табела и график 10).

Табела 11. Приказ на бројот и типот на претходни абортуси кај пациентките

	број	%
1 ab.indicatus	2	1.3
1 missed ab.	6	3.9
1 molla + 1 missed	1	0.6
2 missed ab.	1	0.6
2 ab.spontaneus	9	5.8
1 ab.spontaneus	11	7.1
1 gr.extrauterina	2	1.3
3 ab.spontaneus	1	0.6
1 ab. spontaneus + extrauterina	1	0.6
нема	121	78.1

График 11. Приказ на бројот и типот на претходни абортуси кај пациентките



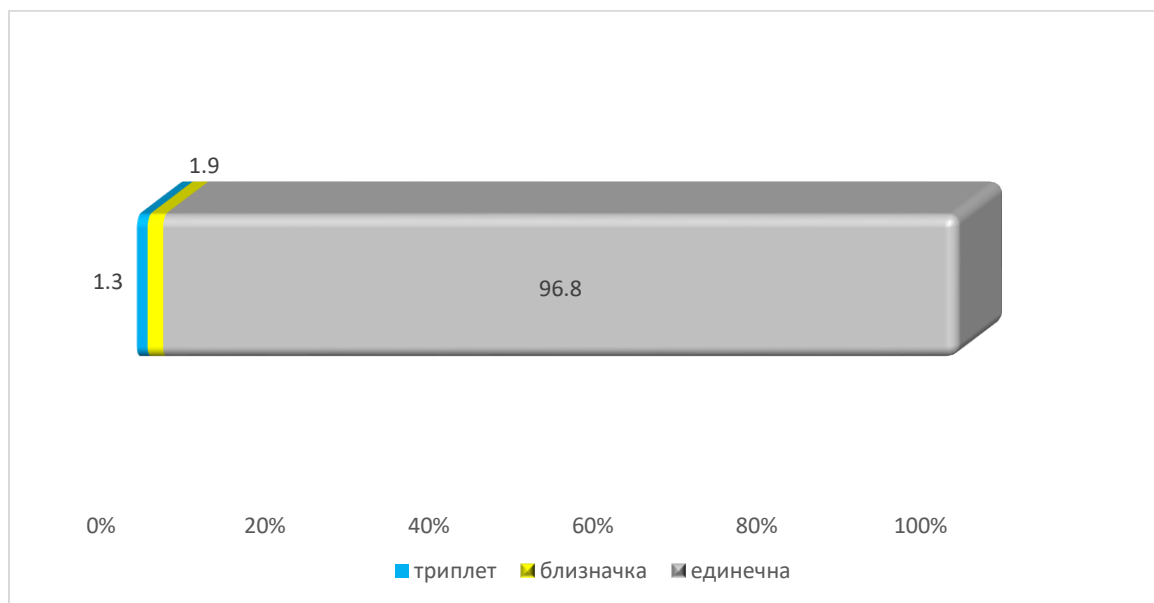
Кај 21.9% (34) од пациентките се регистрираат претходни абортуси, а во 78.1% немаат претходни абортуси .

Во најголем дел се спонтани абортуси и се регистрираат 33 пати, па следат missed abortion 9 пати, abortus inductus indicatus два пати и т.н. (табела и график 11).

Табела 12. Приказ на хорионицитет на сегашна бременост

	број	%
единечна	150	96.8
близначка	3	1.9
тројки	2	1.3

Графикон 12. Приказ на хорионицитет на сегашна бременост

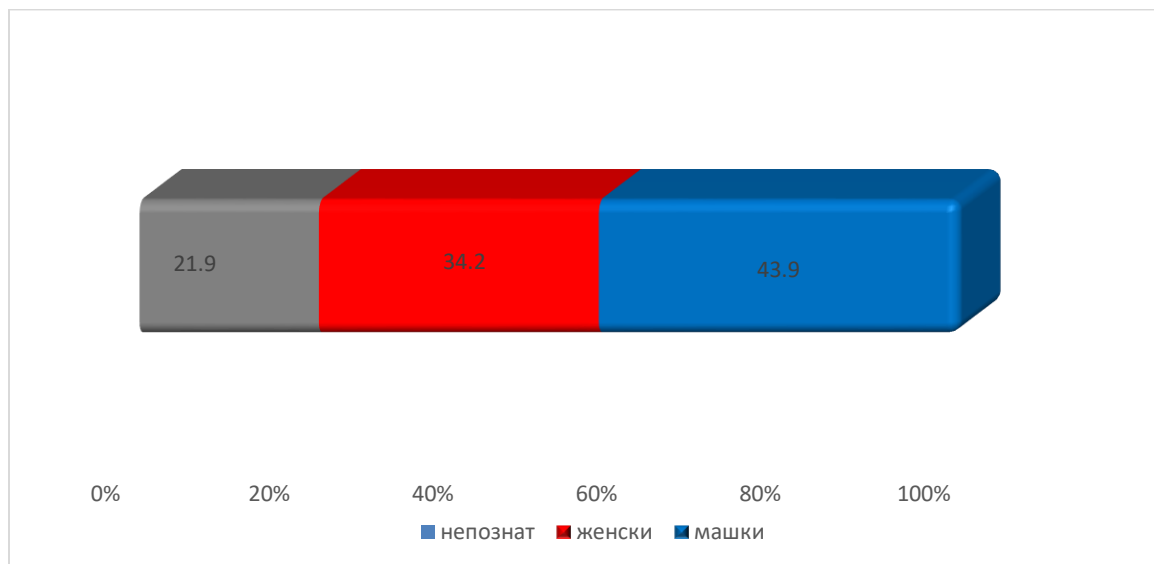


Кај сегашната бременост единечна бременост се регистрира кај 96.8%, близначка бременост кај 1.9% и кај 1.3% се регистрираат тројки (табела и график 12).

Табела 13. Приказ на полот на фетусот

пол	број	%
непознат	34	21.9
машки	68	43.9
женски	53	34.2

График 13. Приказ на полот на фетусот

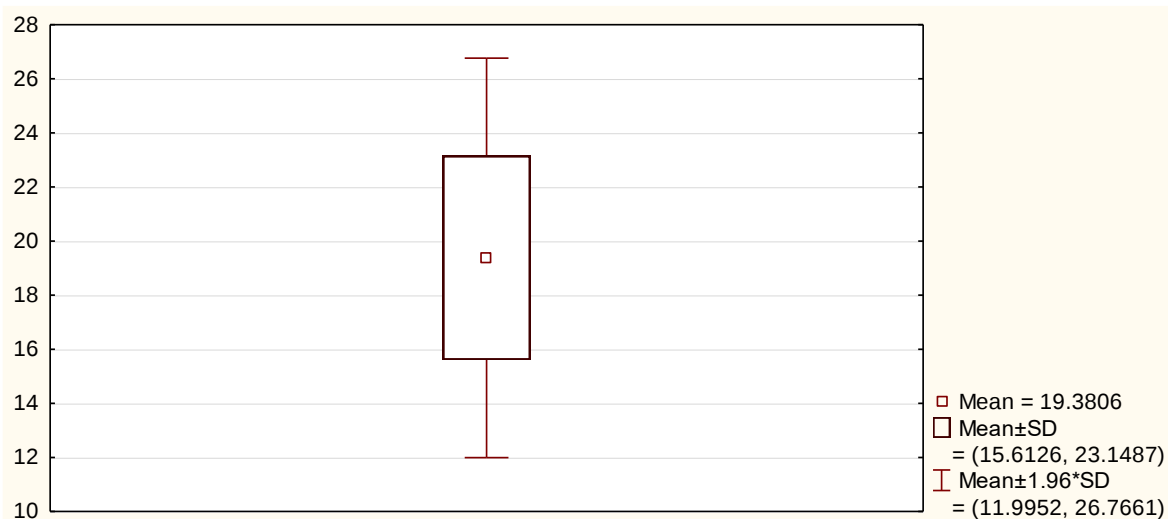


Според полот кај 43.9% е машки, 34.2% е женски пол и кај 21.9% не е одреден полот. Процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу машки пол верзус непознат за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$) и женски пол верзус непознат за $p < .05$ (Difference test, $p = .0159$). (табела и график 13)

Табела 14. Приказ на просечната гестациска недела на детекција на аномалиите

број	просек	Ме	минимум	максимум	Долен квартил	Горен квартил	Стд.Дев
155	19.4	21.0	12.0	25.0	18.0	22.00	3.768066

График 14. Приказ на просечната гестациска недела на детекција на аномалиите



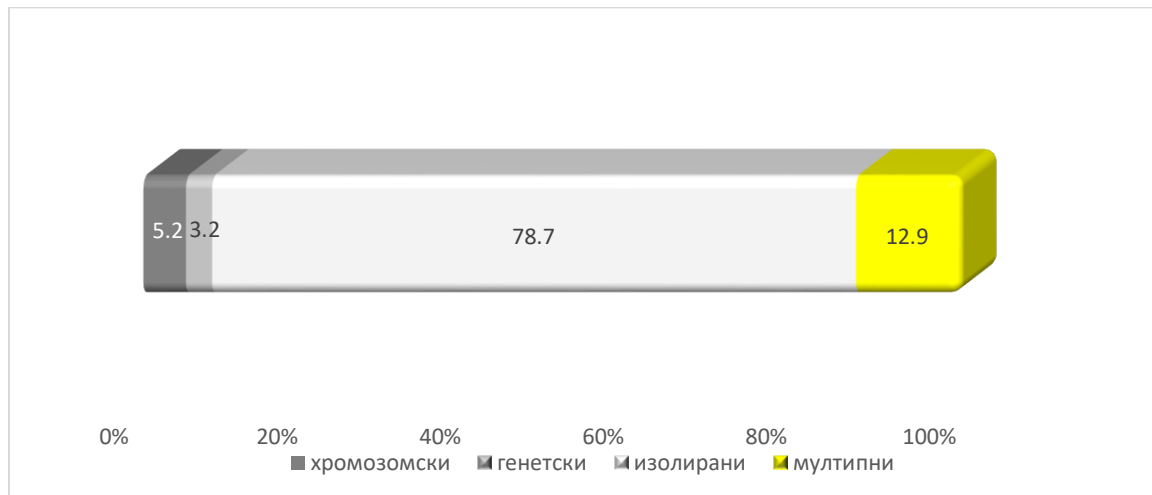
Просечната гестациска недела на детекција на аномалиите со ултразвучен скрининг изнесува 19.4 ± 3.8 недели, во ранг од 12 до 25 недела. Кај 50% од случаите гестациската недела на детекција е помала од 21 недела (Me= 21 IQR(18-22)). (табела и график 14)

Од откриените аномалии 78.7% одпаѓа на **изолираните**, 12.9% се **мултипни**, 5.2% се **хромозомски** и 3.2% се **генетски и еколошки**, процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу изолирани верзус останатите аномалии за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$). (табела и график 15)

Табела 15. Приказ на типот на откриените аномалии со ултразвук

аномалии	број	%
хромозомски	8	5.2
генетски и еколошки	5	3.2
изолирани	122	78.7
мултипни	20	12.9
вкупно	155	100.0

График 15. Приказ на типот на откриените аномалии со ултразвук



Табела 16. Класификација на типот и системот на откриените аномалии со ултразвук

Изолирани N=122		Мултипли N=20	
Нервен систем 9		Нервен систем 5	
Spina bifida	4	Ventriculomegalia cerebri+Hydronephrosis billateralis	2
Megacysterna magna	1	Spina bifida+Ventriculomegalia+Pes valgus billateralis	1
Ventriiculomegalia severe	1	Agnesio/hypoplasio vermis+AVSD+agnesio aortae+polydactilia	1
Holoprosencephaly	1	Holoprosencephalia+Polydactilia	1
Agnesio corpus callosum	2	Срцеви аномалии 5	
Лице и врат 19		VSD minor+Micromelia	1
Hygroma colli, NT > 95 th centile	18	VSD minor+polydactilia	1
Micrognatia	1	VSD + sandal gap	1
Срцеви аномалии 54		VSD minor+Hydronephrosis unilateralis	1
Ventricular septal defect (VSD)	43	Hypoplastic right heart,DOLV(doble outlet left ventricle)	1

		,cheilognathopalatoschisis	
Transposition of great vessels	1	Респираторен систем	2
Tetralogy of Fallot	2	Hydrothorax+ Hydrops foeti +Hygroma colli+Micromelia	1
Tricuspid atresia and stenosis	1	Hydrothorax+Hygroma coll	1
Aortic valve atresia/stenosis	2	Орофацијални расцепи	2
Hypoplastic left heart	4	Palatoschisis+VSD minor	1
Hypoplastic right heart	1	Cheilognatopalatoschisis + VSD	1
Респираторен систем	1	Дигестивен систем	2
Hydrotorax	1	Hernia diaphragmalis+Cystis hepatis	1
Орофацијални расцепи	2	Cystis hepatis multilocunaris+cystis mesenterialis	1
Cleft lip with or without palate	1	Дефекти на абдоминален зид	1
Cleft palate	1	Gastroschisis + Spina bifida	
Дигестивен систем	3	Екстремитети	2
Ano-rectal atresia and stenosis	1	Polydactilia + Hygroma colli	1
Cystis hepatis	1	Sandal gap+Hydronephrosis bill.	1
Cystis mesenterialis	1	Други аномалии	1
Дефекти на абдоминален зид	3	Skeletal dysplasia + VSD	1
Omphalocele	1	Хромозомски	N= 8
Diaphragmatic hernia	2	Down Syndrome	2
Уринарен систем	17	Patau syndrome/trisomy 13	1
Bilateral renal agenesis including Potter syndrome, unilateral agenesis	2	Edward syndrome/trisomy 18	2
Multicystic renal dysplasia	4	Turner syndrome	1
Congenital hydronephrosis	5	Klinefelter syndrome XXY	1
Renis duplex ,pyelon duplex	4	Triploidia 13,18,21,X	1
Megacystis	2	Генетски	N= 5
Генитален систем	1	47XY,satellites 21	1
Hypospadias	1	46XX,inversio9(p11;q12)	1
Екстремитети	9	satellites 14,15	1
Club foot - talipes equinovarus	7	deletio 10q26	1
Sandal gap	2	duplication19	1
Други аномалии	4		
Skeletal dysplasias	4		

Најчесто вклучени системи во **мултипни аномалии** е пронајдено кај аномалии на **нервниот систем** и кај **срцеви аномалии** со по 5 (25.0%) случаи, и како што следи откриени се следните **аномалии кај нервниот систем**:

- Ventriculomegalia cerebri + Hydronephrosis billateralis (во 2 случаи),
- Spina bifida + Ventriculomegalia + Pes valgus billateralis,
- Agenesio/hypoplasio vermis + AVSD + agenesio aortae + polydactilia,
- Holoprosencephalia + Polydactilia.

Кај **вродените срцеви мани** следните 5 (25.0%) случаи се откриени:

- VSD minor + polydactilia,
- VSD minor + Micromelia,
- VSD + sandal gap,
- VSD minor + Hydronephrosis unilateralis
- Hypoplastic right heart + DOLV (doble outlet left ventricle) + cheilognathopalatoschisis.

По 2 (6,1%) случаи на мултипни аномалии кај **респираторен систем, оро-фацијални расцепи, дигестивен систем и екстремитети**:

- Hydrothorax + Hydrops foeti + Hygroma colli + Micromelia; Hydrothorax + Hygroma coll;
- Palatoschisis + VSD minor; Cheilognatopalatoschishis + VSD;
- Hernia diaphragmalis + Cystis hepatis; Cystis hepatis multilocunaris + cystis mesenterialis;
- Polydactilia + Hygroma colli; Sandal gap + Hydronephrosis bill.

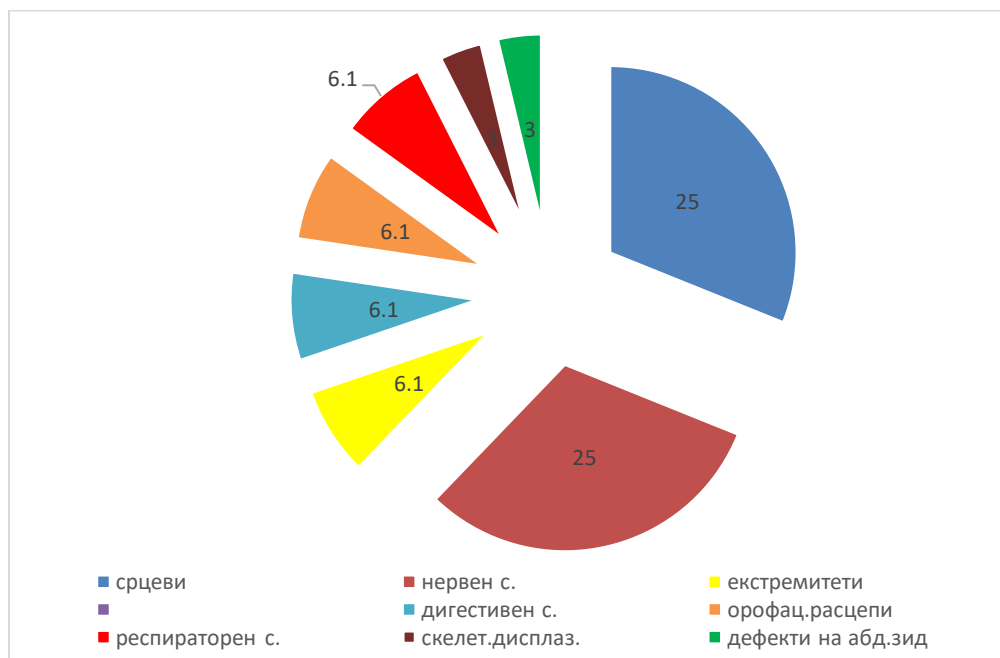
Останатите се по еден (3%) случај на :

Gastroschisis + Spina bifida и Skeletal dysplasia + VSD.

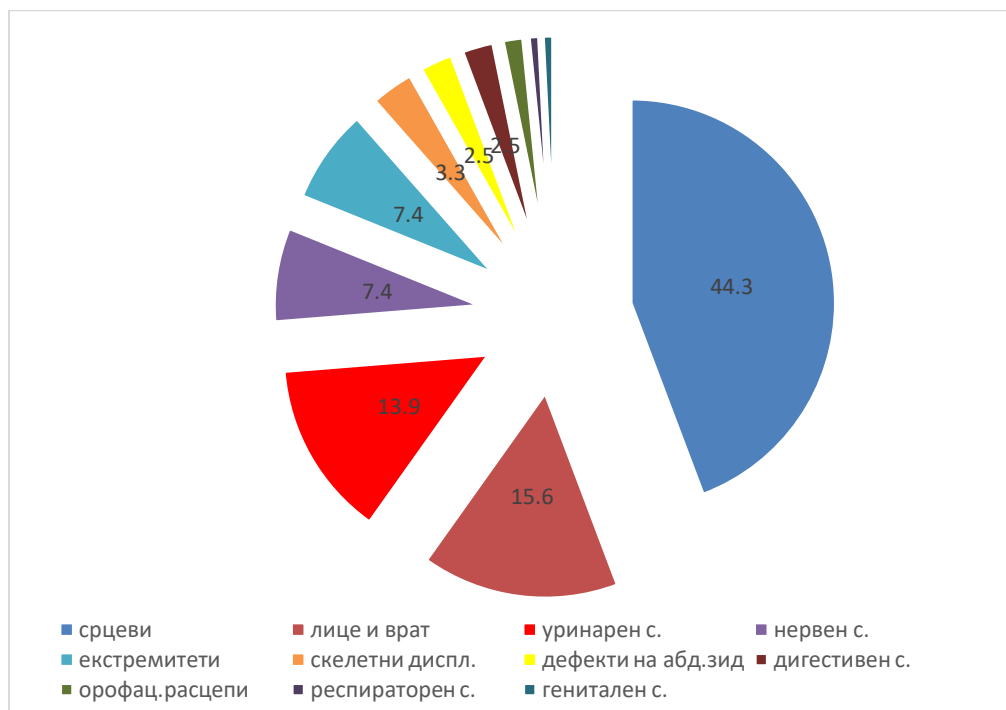
Изолираните во најголем процент се **срцеви аномалии** 44.3% (54), **лице и врат** 15.6% (19), **уринарен систем** со 17 (13.9%) случаи, следат **нервен систем и екстремитети** со по 9 (7.4%) случаи, **скелетни дисплазии** со 4 (3.3%) случаи, **дефекти на абдоминален зид и дигестивен систем** со по 3(2.5%) случаи, **орофацијални расцепи** 2(1.6%) случаи. **Респитаторниот и гениталниот систем** се застапени со по 1(0.8%) случај (табела 16).

График 16. Графички приказ

16 а. мултипни аномалии



16 б . изолирани аномалии



Табела 17. Приказ на Класификација според EUROCAT/листа на сите вклучени аномалии според системи

Класификација според EUROCAT Листа на сите вклучени аномалии	
Nervous system	
Neural Tube Defects – Anencephalus and similar , Encephalocele, Spina Bifida	5
Hydrocephalus	
Severe microcephaly	
Megacysterna magna	1
Ventriculomegalia	3
Arhinencephaly/holoprosencephaly	2
Agenesio/hypoplasio vermis	1
Agenesio corpus callosum	2
Eye	
Anophthalmos/micropthalmos	
Congenital cataract	
Congenital glaucoma	
Ear, face and neck	
Anotia	
Micrognathia	1
Hygroma colli ,NT > 95 th centile	18
Congenital heart defects	
Severe CHD	
Common arterial truncus	
Double outlet right ventricle	
Transposition of great vessels	1
Single ventricle	
Ventricular septal defect (VSD)	47
Atrial septal defect (ASD)	
Atrioventricular septal defect (AVSD)	
Tetralogy of Fallot	2
Tricuspid atresia and stenosis	1
Ebstein's anomaly	
Pulmonary valve stenosis	
Pulmonary valve atresia	
Aortic valve atresia/stenosis	2
Mitral valve anomalies	
Hypoplastic left heart	4
Hypoplastic right heart	2
Coarctation of aorta	
Aortic atresia/interrupted aortic arch	
Total anomalous pulm venous return	
PDA as only CHD in term infants (>=37 weeks)	
Respiratory	
Choanal atresia	
Cystic adenomatous malf of lung	
Hydrothorax	3

Oro-facial clefts	
✚ Cleft lip with or without palate	2
✚ Cleft palate	2
Digestive system	
✚ Oesophageal atresia with or without tracheo-oesophageal fistula	
✚ Duodenal atresia or stenosis	
✚ Atresia or stenosis of other parts of small intestine	
✚ Ano-rectal atresia and stenosis	1
✚ Hirschsprung's disease	
✚ Atresia of bile ducts	
✚ Cystis hepatis	2
✚ Cystis mesenterialis	1
✚ Annular pancreas	
Abdominal wall defects	
✚ Gastroschisis	1
✚ Omphalocele	1
✚ Diaphragmatic hernia	3
Urinary	
✚ Bilateral renal agenesis including Potter syndrome, unilateral agenesis	2
✚ Multicystic renal dysplasia	4
✚ Congenital hydronephrosis	5
✚ Bladder exstrophy and/or epispadia	
✚ Posterior urethral valve and/or prune belly	
✚ Renis duplex ,pyelon duplex	4
✚ Megacystis	2
Genital	
✚ Hypospadias	1
✚ Indeterminate sex	
Limb	
✚ Limb reduction defects	
✚ Club foot - talipes equinovarus	7
✚ Hip dislocation and/or dysplasia	
✚ Polydactyly	1
✚ Syndactyly	
✚ Sandal gap	3
Other anomalies/syndromes	
✚ Skeletal dysplasias	5
✚ Craniosynostosis	
✚ Congenital constriction bands/amniotic band	
✚ Situs inversus	
✚ Conjoined twins	
✚ Congenital skin disorders	
✚ VATER/VACTERL	
✚ Vascular disruption anomalies	
✚ Lateral anomalies	
✚ Teratogenic syndromes with malformations	
✚ Fetal alcohol syndrome	
✚ Valproate syndrome	

✚	Maternal infections resulting in malformations	
✚	Genetic syndromes + microdeletions (47XY,satellites 21)(46XX,inversio 9(p11;q12))(satellites 14,15)(deletio 10q26)(duplication 19)	5
Chromosomal		
✚	Down Syndrome	2
✚	Patau syndrome/trisomy 13	1
✚	Edward syndrome/trisomy 18	2
✚	Turner syndrome	1
✚	Klinefelter syndrome XXY	1
✚	Triploidia 13,18,21,X	1

Во табела 17 е вклучен бројот и типот на откриени анамолии со помош на ултразвук според класификацијата на EUROCAT,при што еден случај припаѓа во една група.

Во испитуваниот период со ултразвучен скрининг во најголем сигнификантен процент се откриени **конгенитални срцеви дефекти** кај 59 (38.1%) фетуси за $p < 0.5$ во однос на останатите анамолии според системите (Difference test, $p = 0.0000$). Конгениталните срцеви дефекти се регистрираат 227.5 на 10.000 живородени (**слика 3 а,б,в, слика 4 а,б**) .



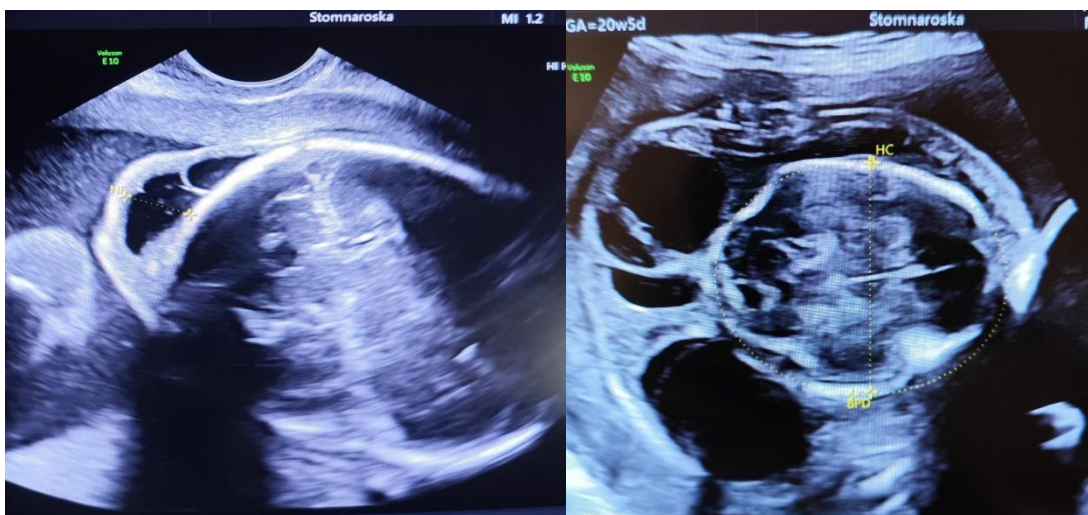
Слика 3. а) ВСД

б) и в) АВСД со хипоплстично лево срце



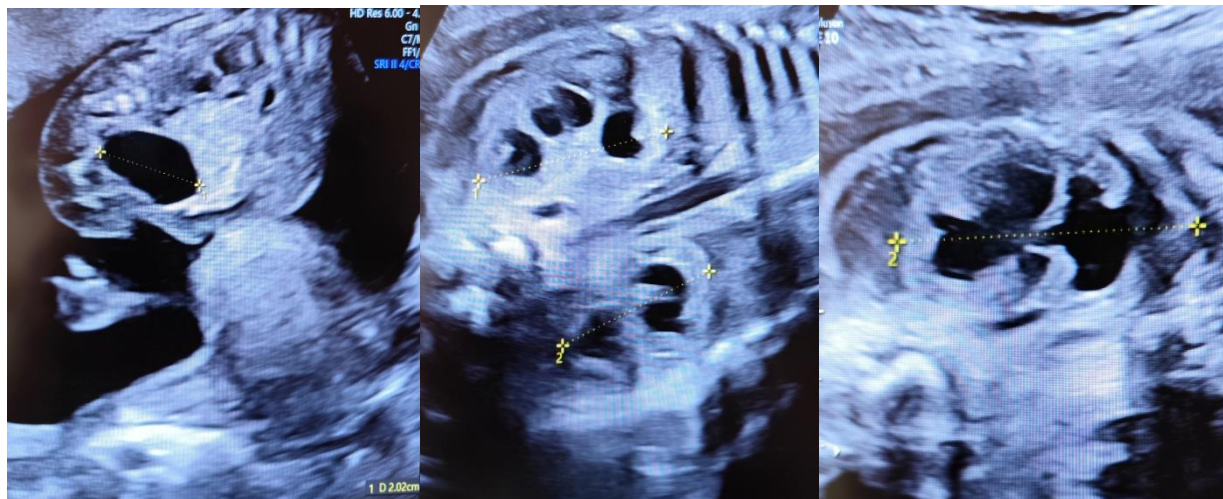
Слика 4. а) и б) хипопластично лево срце со транспозиција на големи артерии

На *уши, лице и врат* откриени вкупно аномалии со ултразвучен скрининг се кај 19 (12.3%) фетуси. Се регистрира кај 73.3 на 10.000 живородени (слика 5 а,б).

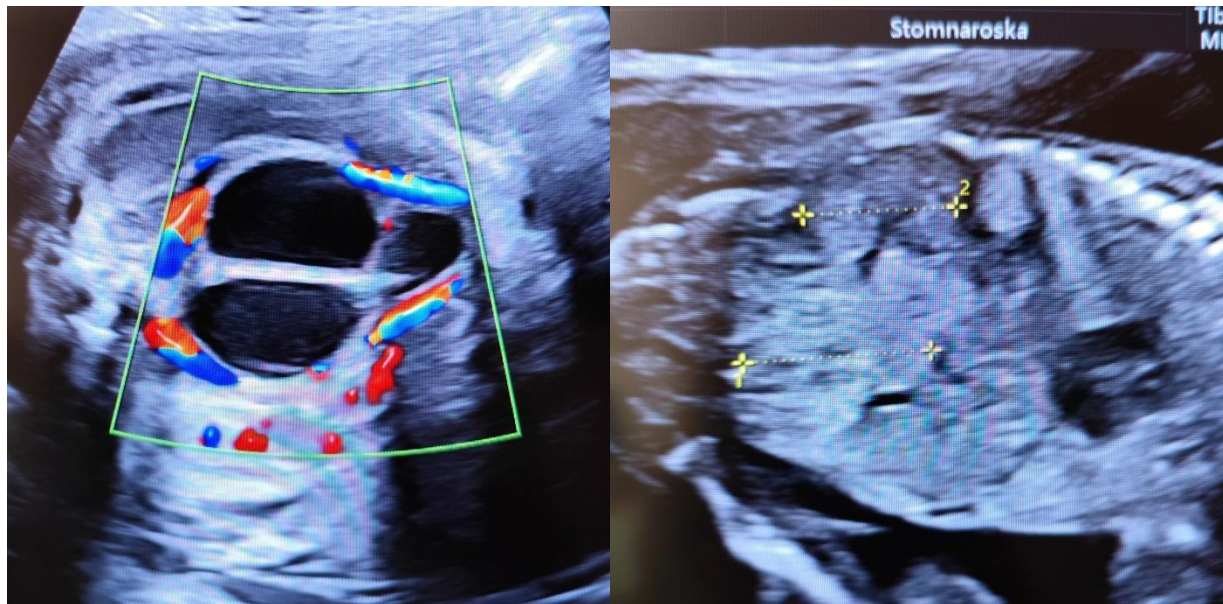


Слика 5. а) и б) цистичен хигром

На *уринарен систем* кај 17 (11.0%) фетуси. Аномалиите на уринарниот систем се регистрираат 65.6 на 10.000 живородени (слика 6 а,б,в, и слика 7 а,б).

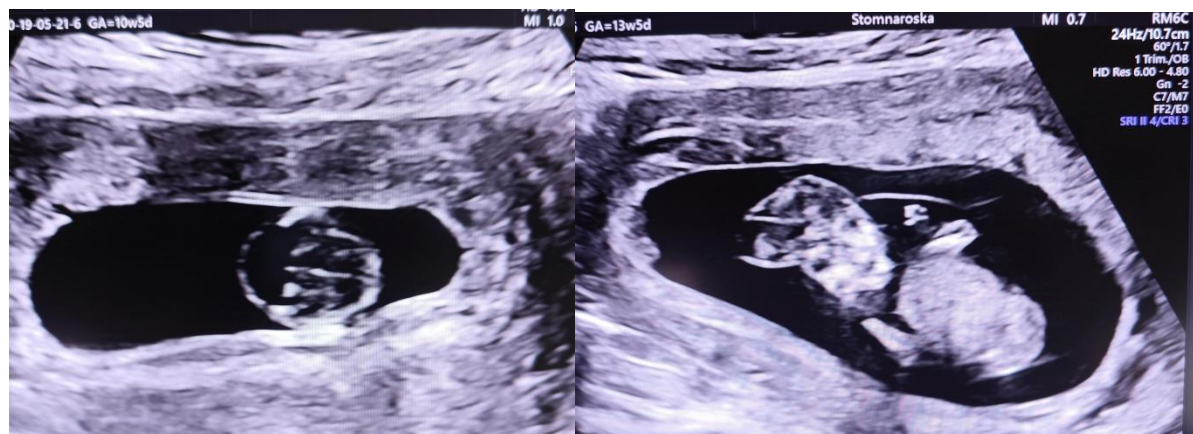


Слика 6. а) мегацистис б) и в) хидронефроза

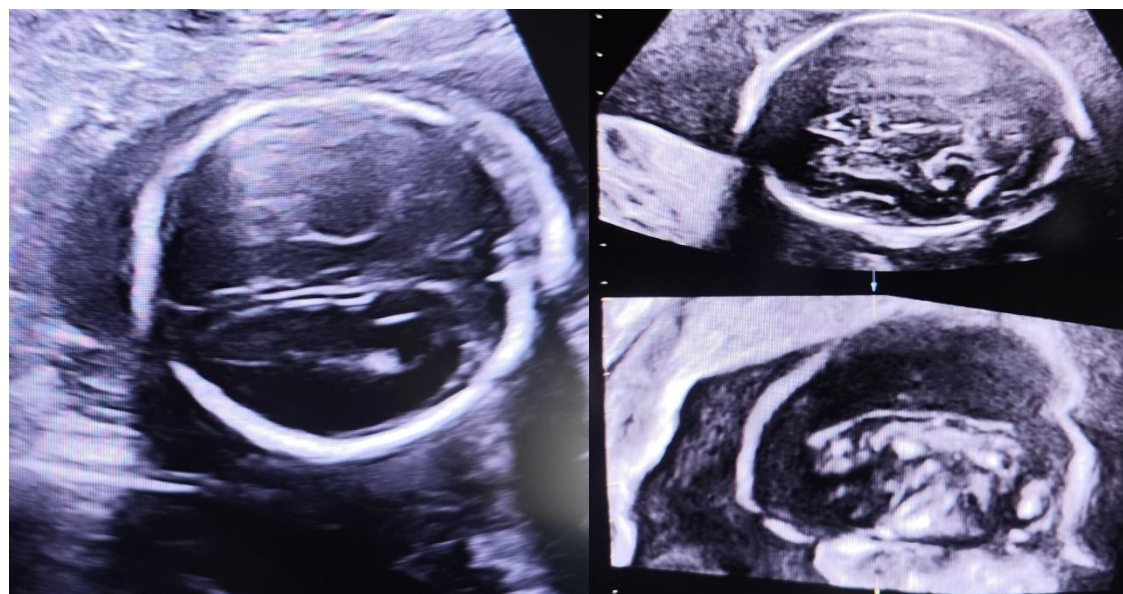


Слика 7. а) септиран мегацистис б) полицистични бубрези

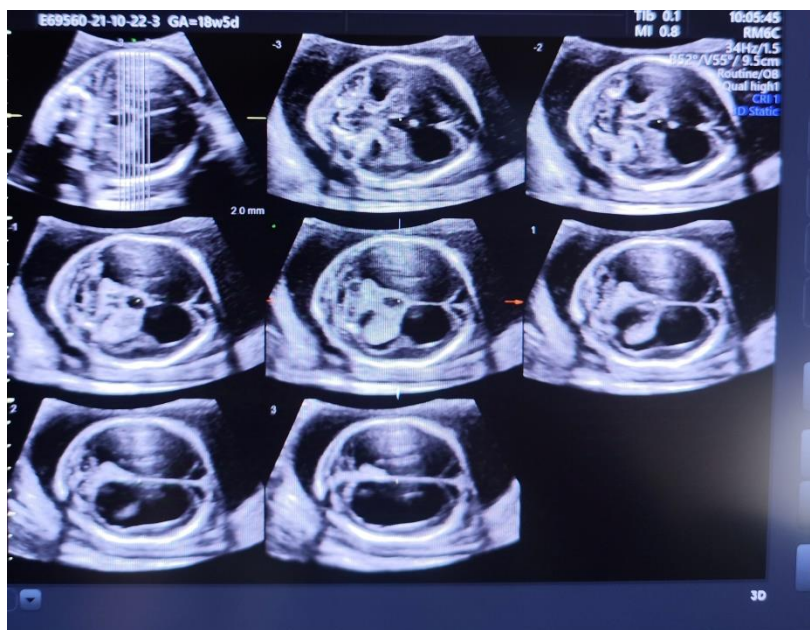
На *нервниот систем* откриени вкупно аномалии со ултразвучен скрининг се кај 14 (9.03%) фетуси. Се регистрира кај 54 на 10.000 живородени (слика 8 а,б, 9 а,б, 10, и 11 а,б,в).



Слика 8. а) и б) холопрозенцефалија со акранија



Слика 9. а) и б) агенезија на corpus callosum



Слика 10.

Лобарна холопрозенцефалија



Слика 11. а), б), в) холопрозенцефалија со spina bifida

На *екстремитети* кај 11 (7.1%) фетуси. Аномалиите на екстремитетите се регистрираат 42.4 на 10.000 живородени (слика 12).

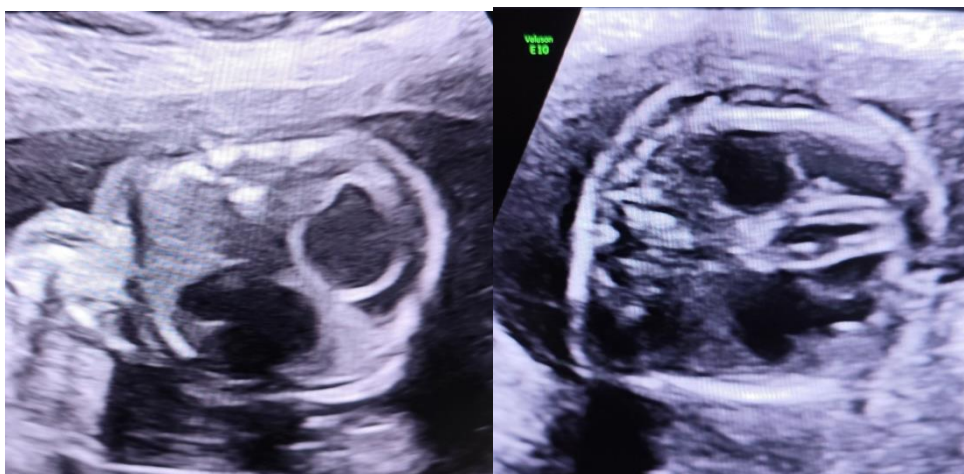


Слика 12. Pes equinovarus billateralis со палмарна хиперфлексија на шака

Абдоминални зидни дефекти кај 5 (3.2%) фетуси. Аномалиите на абдоминалните зидни дефекти се регистрираат 19.3 на 10.000 живородени (**слика 13 а,б, и 14 а,б**).



Слика 13 а) и б). Gastroschisis со екстравазација на црн дроб и тенки црева



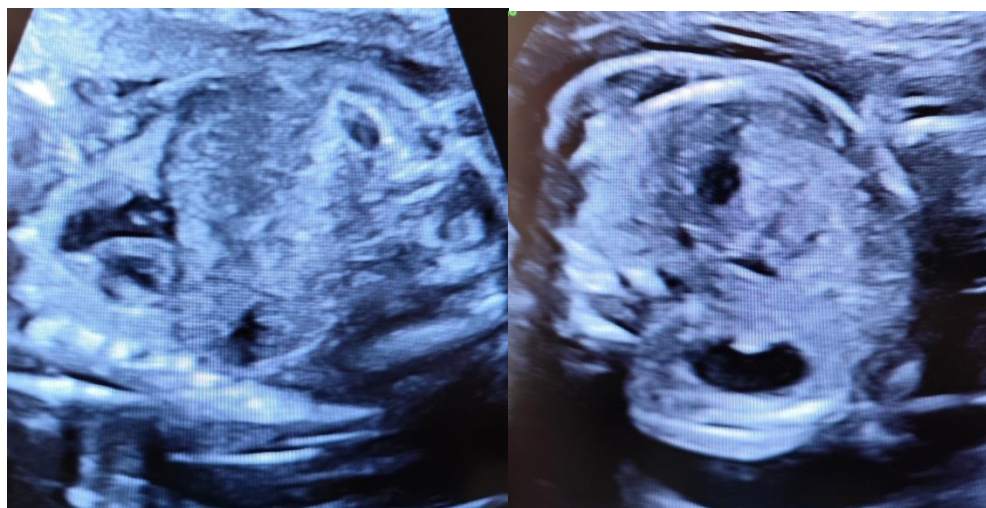
Слика 14 а) и б). Hernia diaphragmalis

Оро-фацијални расцепи кај 4 (2.6%) фетуси. Аномалиите на оро-фацијални расцепи се регистрираат 15.4 на 10.000 живородени (слика 15 а,б).

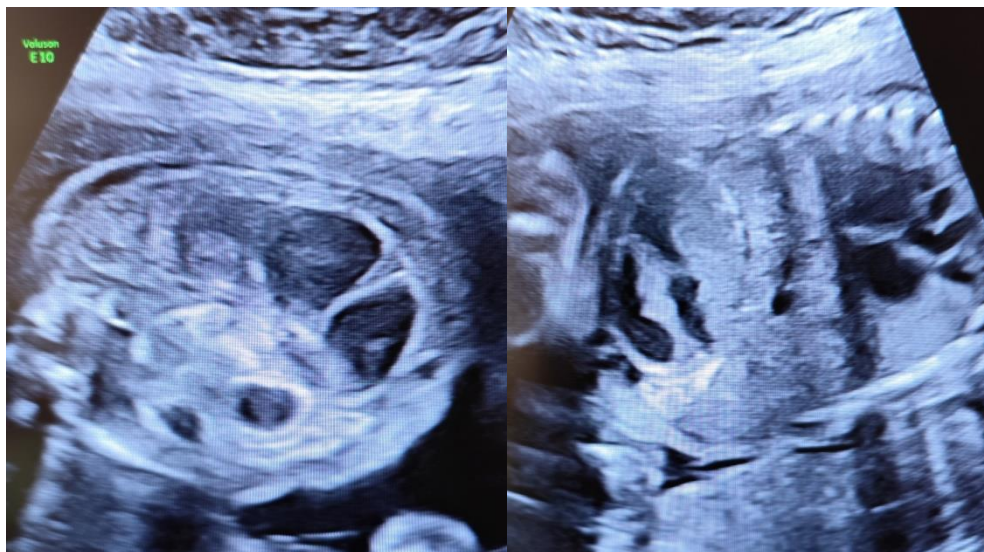


Слика 15 а) и б). Cheilognathopalatoschisis billateralis

На **дигестивен систем** кај 4 (2.6%) фетуси. Аномалиите на дигестивниот систем се регистрираат 15.4 на 10.000 живородени (слика 16 а,б, и 17 а,б)

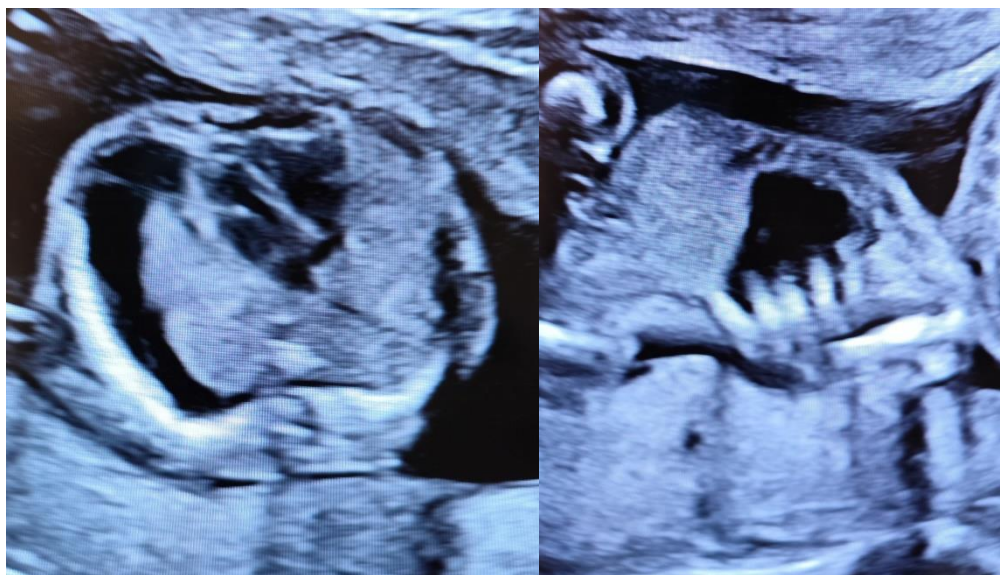


Слика 16 а) и б). Cystis hepatis

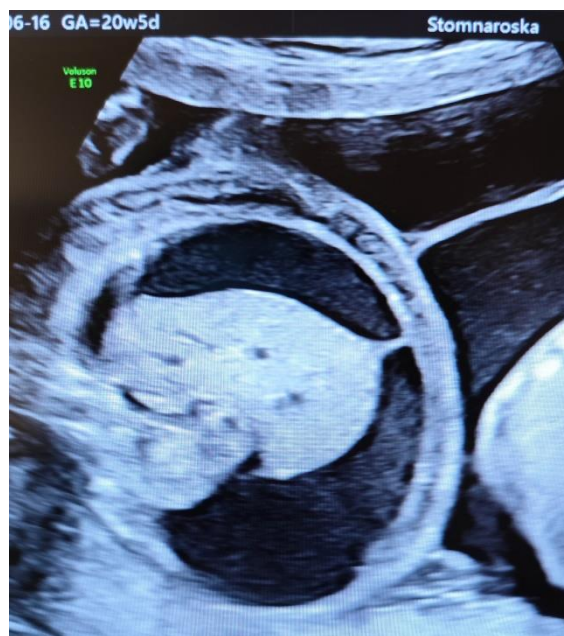


Слика 17 а) и б). Cystis mesenterialis multilocularis

Аномалии на *респираторен систем* кај 3 (1.9%) фетуси. Аномалиите на респираторен систем се регистрираат 11.6 на 10.000 живородени (слика 18 а,б, и 19).



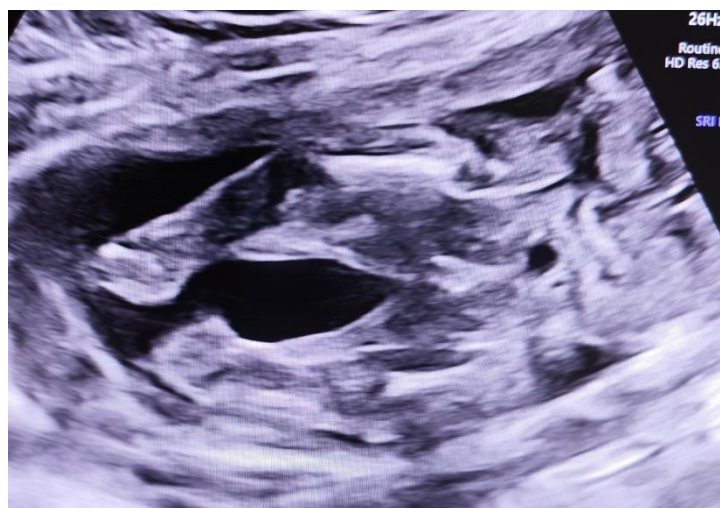
Слика 18 а) и б). Pleural efussion lat.sinistra



Слика 19. Hydrothorax

На *генитален систем* кај 1 (0.6%) фетус. Аномалиите на генитален систем се регистрираат 3.9 на 10.000 живородени.

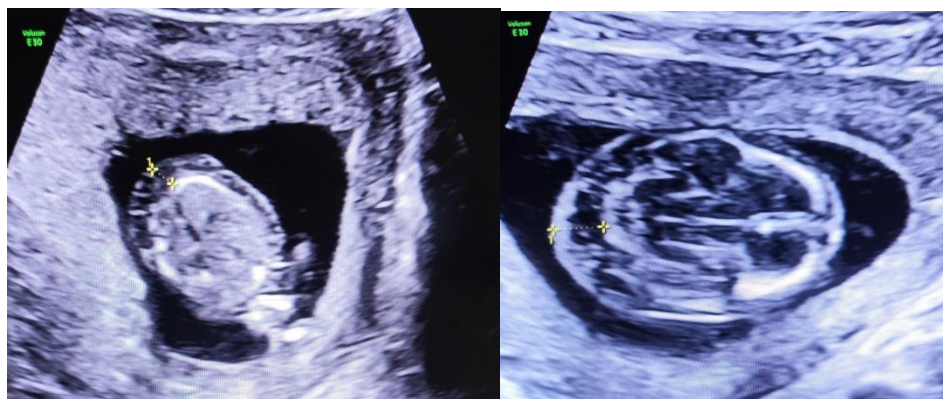
Во групата на *други аномалии и синдроми* со ултразвучен скрининг се откриени аномалии кај 10 (6.5%) фетуси и се регистрираат 38.6 на 10.000 живородени. Вклучуваат по 5 случаи на скелетни дисплазии (3.2%) (слика 20), и генетски синдроми (3.2%).



Слика 20. Дисплазија на долни екстремитети

Хромозомски аномалии се откриени кај 8 (5.2%) фетуси, при што Down Syndrome и Edward syndrome се еднакво застапени со по 1.3 %, додека останатите со по 0.6% (слика 21). Хромозомските аномалии се регистрираат 30.9 на 10.000 живородени во испитуваниот период .

Преваленцата на Даунов синдром и Едвард синдром изнесува 7.7 на 10.000 раѓања.



Слика 21. Случај на Lymphedem кај Patau Sy.

Во најголем сигнификантен процент е откриен вроден срцев дефект како **Ventricular septal defect (VSD)** кај 47 (30.3%) фетуси, процентуалната разлика е сигнификантна во однос на останатите поединечни аномалии за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$) (слика 22).



Слика 22. а) VSD

б) AVSD

в) color dopler VSD

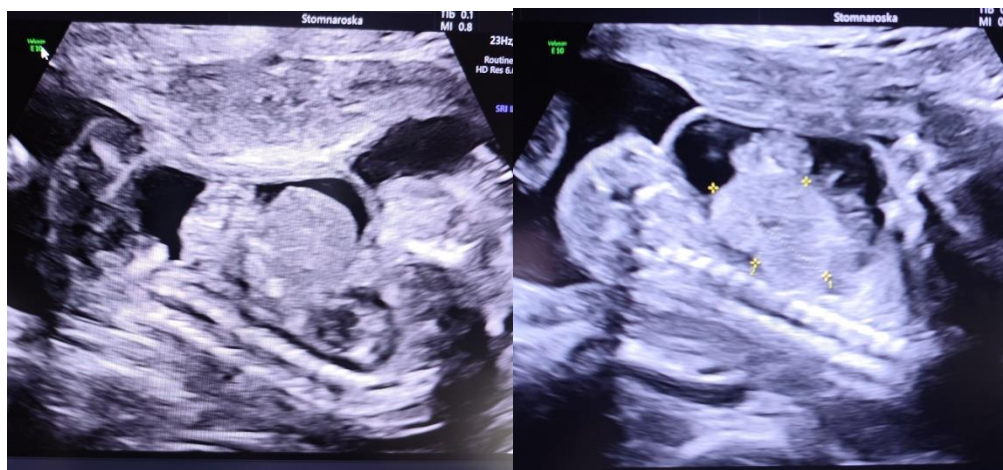
Hygroma colli, NT > 95th centile кај 18 (11.6%) фетуси; (слика 23)



Слика 23.

Потоа следи **Club foot** - talipes equinovarus кај 7 (4.5%) фетуси;

Genetic syndromes + microdeletions застапени со кариотип (47XY, satellites 21), (46XX, inversion 9(p11;q12)), (satellites на 14 и 15 хромозом, слика 24), (deletion 10q26), (duplication 19), **congenital hydronephrosis**, **skeletal dysplasias** и **neural Tube Defects – Spina Bifida** кај 5 (3.2%) фетуси;



Слика 24. Случај со мултипли аномалии (Ascites abdominis. Renis polycysticum bil. Cystic hygroma. Hypoplastic heart et pulmonis.)

Hypoplastic left heart, renis duplex/pyelon duplex, и multicystic renal dysplasia, кај 4 (2.6%) фетуси;

Sandal gap, ventriculomegalia , hydrothorax, diaphragmatic hernia кај 3 (1.9%) фетуси;

Edward syndrome/trisomy 18, Down Syndrome/trisomy 21, Megacystis, unilateral renal agenesis, Cystis hepatis, Cleft lip with or without palate, Hypoplastic right heart, Aortic valve atresia/stenosis, Tetralogy of Fallot, Cleft palate, Agenesio corpus callosum, Arhinencephaly/holoprosencephaly, кај 2 (1.3%) фетуси.

Останатите аномалии се регистрирани кај еден (0.6%) фетус (табела 17).

Табела 18. Приказ на Класификација според EUROCAT/листа на сите вклучени аномалии според системи и триместар

Класификација според EUROCAT Листа на сите вклучени аномалии	I tr	II tr
	број	Број
Nervous system		
✚ Neural Tube Defects – Anencephalus and similar , Encephalocele, Spina Bifida	3	2
✚ Megacysterna magna		1
✚ Ventriculomegalia		3
✚ Arhinencephaly/holoprosencephaly	2	
✚ Agenesio/hypoplasia vermis		1
✚ Agenesio corpus callosum		2
Ear, face and neck		
✚ Micrognatia		1
✚ Hygroma colli ,NT > 95 th centile	16	2
Congenital heart defects		
✚ Transposition of great vessels		1
✚ Ventricular septal defect (VSD)		47
✚ Tetralogy of Fallot		2
✚ Tricuspid atresia and stenosis		1
✚ Aortic valve atresia/stenosis		2
✚ Hypoplastic left heart		4
✚ Hypoplastic right heart		2
Respiratory		
✚ Hydrothorax	1	2

Oro-facial clefts		
✚ Cleft lip with or without palate		2
✚ Cleft palate		2
Digestive system		
✚ Ano-rectal atresia and stenosis		1
✚ Cystis hepatis		2
✚ Cystis mesenterialis		1
Abdominal wall defects		
✚ Gastroschisis	1	
✚ Omphalocele	1	
✚ Diaphragmatic hernia	1	2
Urinar		
✚ Bilateral renal agenesis including Potter syndrome, unilateral agenesis		2
✚ Multicystic renal dysplasia		
✚ Congenital hydronephrosis		4
✚ Renis duplex ,pyelon duplex	1	4
✚ Megacystis		4
	1	1
Genital		
✚ Hypospadias		1
Limb		
✚ Club foot - talipes equinovarus		7
✚ Polydactyly	1	
✚ Sandal gap		3
Other anomalies/syndromes		
✚ Skeletal dysplasias	1	4
✚ Genetic syndromes + microdeletions (47XY,satellites21),(46XX,inversio9(p11;q12)), (satellites14,15), (deletio 10q26),(duplicatio19)	1	4
Chromosomal		
✚ Down Syndrome	1	1
✚ Patau syndrome/trisomy 13	1	
✚ Edward syndrome/trisomy 18		2
✚ Turner syndrome	1	
✚ Klinefelter syndrome XXY	1	
✚ Triploidia 13,18,21,X		1

Вкупно

34

121

Од вкупно 155 регистрирани аномалии со ултразвук , 34 (21.9%) се во првиот триместер, 121 (78.1%) се во вториот триместар, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$).

Најзастапени во прв триместар се Hygroma colli NT > 95th centile кај 16 (47.1%) фетуси, spina bifida кај 3 (8.8%) фетуси, holoprosencephaly кај два (5.9%) фетуси, а останатите се по еден.

Во втор триместар најзастапени аномалии се вентрикуларен септален дефект кај 47 (38.8%) фетуси, следено од talipes equinovarus кај 7 (5.8%), и по 4 (3.3%) случаи на скелетна дисплазија, дефекти на уринарниот тракт како мултицистична ренална дисплазија, конгенитална хидронефроза и penis duplex и на срцеви дефекти како hypoplastic left heart.

3 (2.5%) случаи на sandal gap и ventriculomegalia.

По 2 (1.6%) случаи на spina bifida, агенезија на corpus callosum, цистична хигрома, Tetralogy of Fallot, Edward syndrome/trisomy 18, стеноза на аортна валвула, дијафрагмална хернија и унилатерална агенезија на бубрег.

Останатите се само по еден случај. (табела 18).

7.2. Прекин на бременост поради детекција на конгенитални аномалии

Во испитуваниот четиригодишен период 2019-2022г. извршени се 38 прекини на бремености поради конгенитални аномалии (табела и график 19).

Табела 19. Приказ на бројот на прекини на бременост во тек на 2019-2022г.

година	број	%
2019	13	34.2
2020	8	21.05
2021	8	21.05
2022	9	23.7
вкупно	38	100.0

График 19а. Приказ на процентот на прекини на бременост во тек на 2019-2022г.

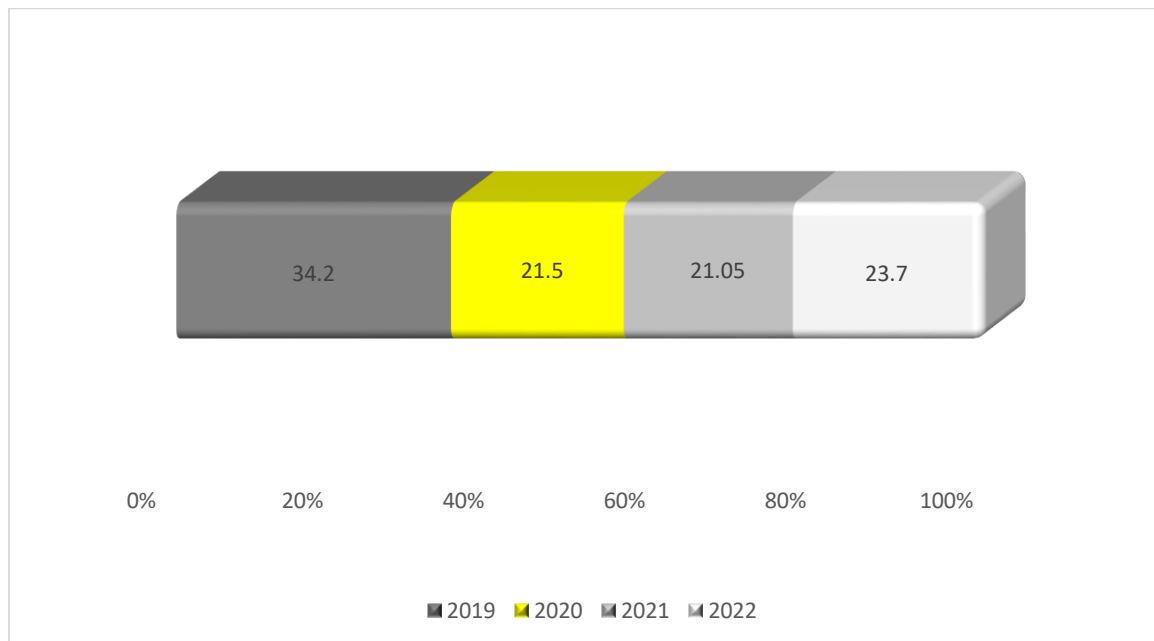


График 19б. Приказ на бројот на прекини на бременост во тек на 2019-2022г.

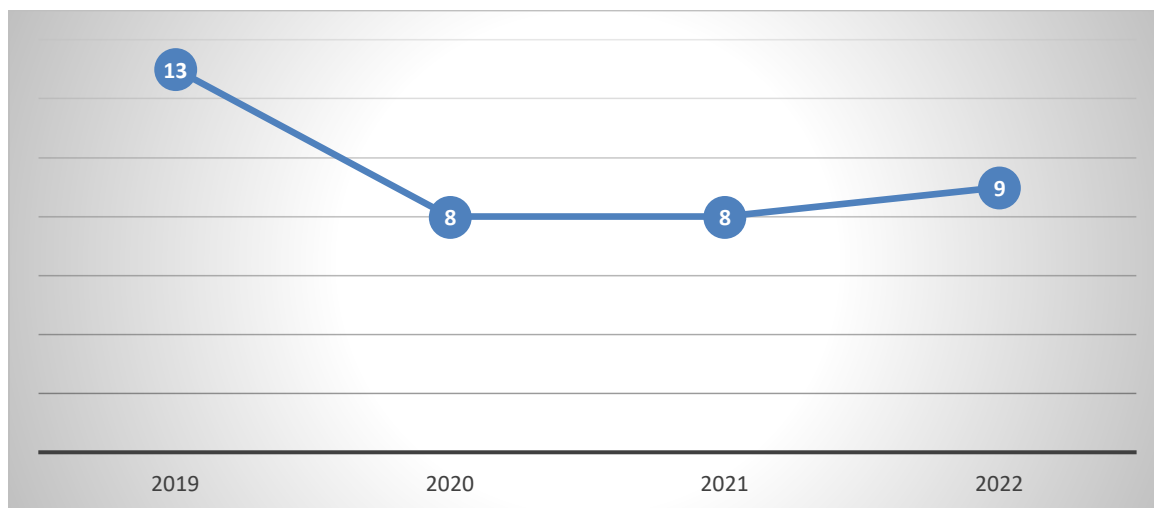


График 19в. Приказ на бројот на прекин на бременост во тек на 2019-2022г. во однос на бројот на породувања во Ремедика



Во испитуваниот четиригодишен период 2019-2022г. извршени се 38 прекини на бременост поради КМ (табела и график 19а,б,в).

Највисока инциденца на прекин на бременоста поради регистрирана аномалија се регистрира во 2019г. 1.9/100 раѓања.

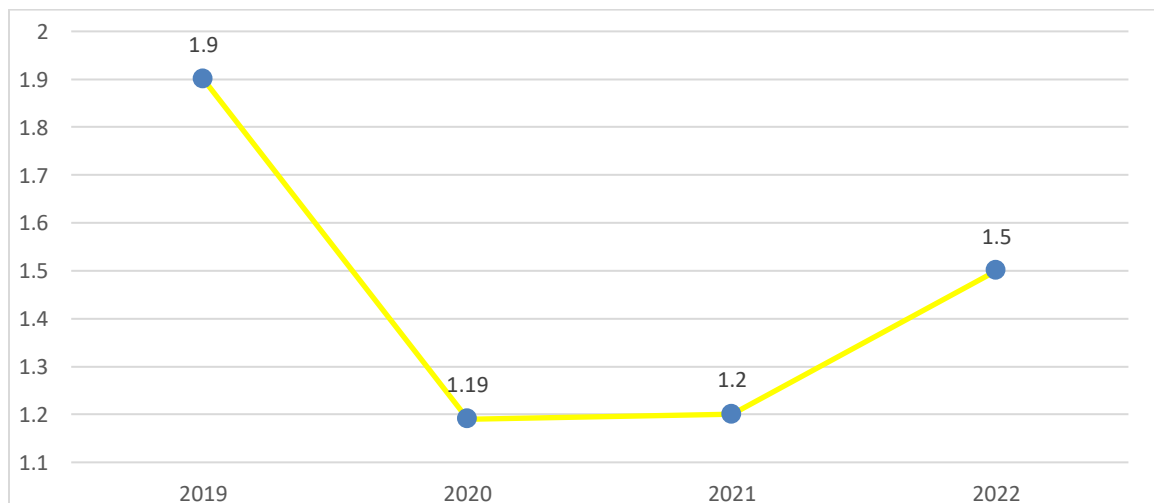
Поинт преваленцата, застапеноста на прекин на бременоста поради регистрирана аномалија во периодот 2019-2022г изнесува 14.6/1000 раѓања (табела и график 20).

Табела 20. Приказ на број на породувања и број на прекини во периодот 2019-2022г

Година	породувања	прекини	Инциденца/100 раѓања	2019-2022
2019	671	13	1.9	Преваленца / 1000 раѓања* 14,6/1000
2020	674	8	1.19	
2021	658	8	1.2	
2022	590	9	1.5	
2019-2022	2593	38		

*Во Ремедика

График 20. Приказ на инциденцата на прекини на бременост во однос на раѓања во периодот 2019-2022г.



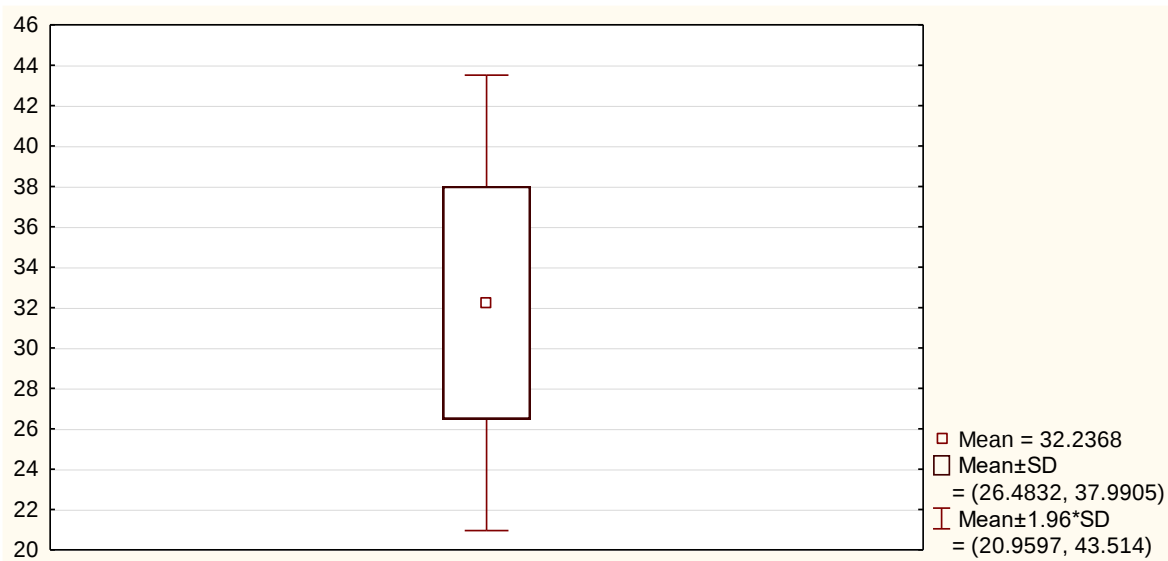
Просечната возраст на пациентките (мајките) со фетус со конгенитални аномалии, кај кои има прекин на бременоста изнесува 32.2 ± 5.6 , во ранг од 22 до 44г.

50.0% од пациентките се постари од 32г. (Me= 32.0, IQR 27 – 37) (табела и график 21).

Табела 21. Приказ на просечната возраст на пациентките во испитуваниот период

број	просек	медиана	минимум	максимум	Lower	Upper	Стд.Дев
38	32.2	32.0	22.0	44.0	27.0	37.0	5.753656

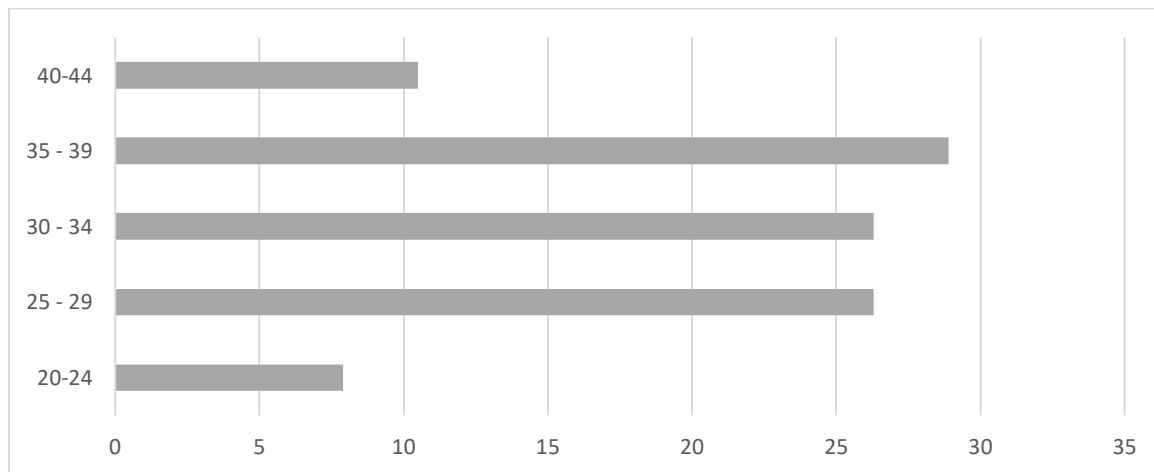
График 21 Приказ на просечната возраст на пациентките во испитуваниот период



Табела 22. Возрасна дистрибуција на мајките во испитуваниот период

Возраст од -до	број	%
20 - 24	3	7.9
25 - 29	10	26.3
30 - 34	10	26.3
35 - 39	11	28.9
40 - 44	4	10.5

График 22. Возрасна дистрибуција на мајките во испитуваниот период

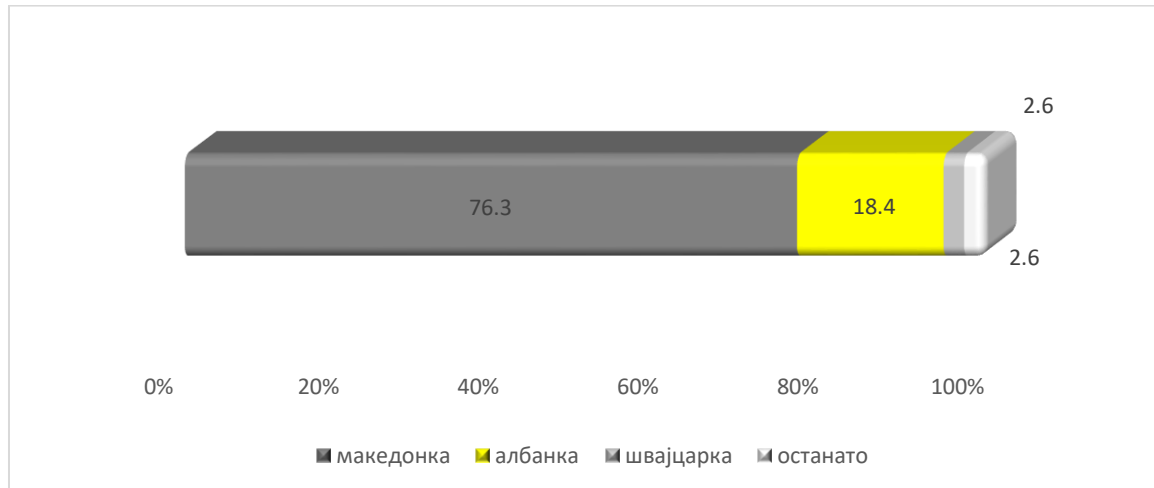


Над 34 години регистрирани се 15 (39,5%) мајки со фетус со конгенитални аномалии кај кои има прекин на бременоста, додека под 20 години не се регистрираат прекини на бременост. Во најголем сигнификантен процент од 52.6% мајките со фетус со конгенитални аномалии кај кои има прекин на бременоста се на возраст од 25 до 34г, наодот е сигнификантен верзус останатите возрасни групи за $p < .05$ (Difference test, $p = .03$). (табела и график 22).

Табела 23. Приказ на застапеноста на националноста на пациентките со прекин на бременост во испитуваниот период

националност	број	%
македонка	29	76.3
албанка	7	18.4
швајцарка	1	2.6
останато	1	2.6

График 23. Приказ на застапеноста на националноста на пациентките со прекин на бременост во испитуваниот период

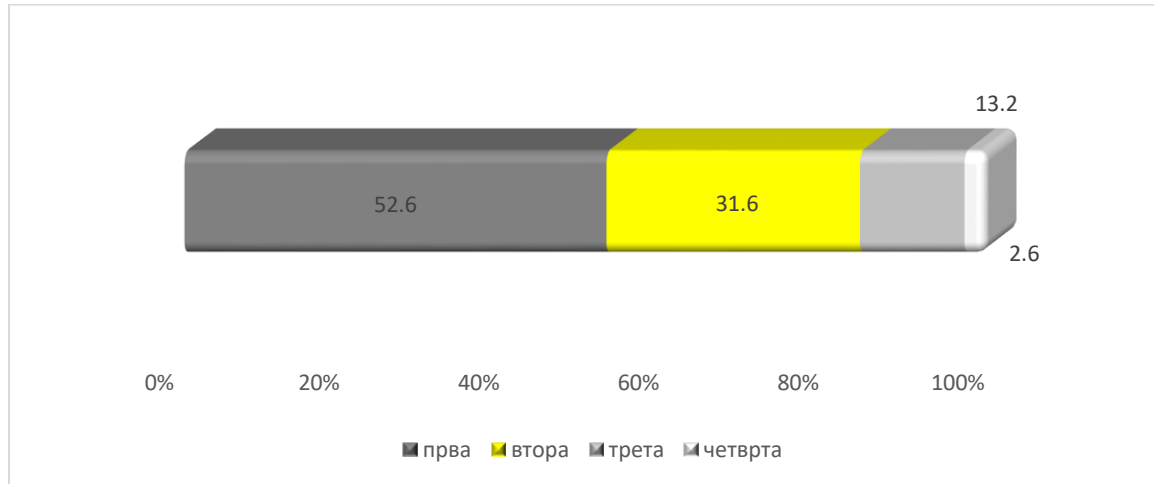


Според националноста, сигнификантно во поголем процент застапени се пациентките македонки (76.3%), потоа следат 18.4% албанките, а по една (2.6%) пациентка е од Швајцарија и останати националности (Difference test, $p=.0000$). (табела и график 23). Повеќе од 50% од пациентките имаат прва бременост. Втора бременост се регистрира кај 31.6% од пациентките, 13.2% имаат трета бременост. Процентуалната разлика помеѓу прва бременост верзус трета и четврта бременост кај мајките е сигнификантна за $p<.05$ Difference test, $p=.000$), останатите процентуални разлики се несигнификантни и се должат на случајност во нашиот примерок (табела и график 24).

Табела 24. Приказ на застапеноста на гравидитетот (број на бремености) во испитуваниот период

гравидитет	број	%
прв	20	52.6
втор	12	31.6
трет	5	13.2
четврт	1	2.6

График 24. Приказ на застапеноста на гравидитетот (број) во испитуваниот период

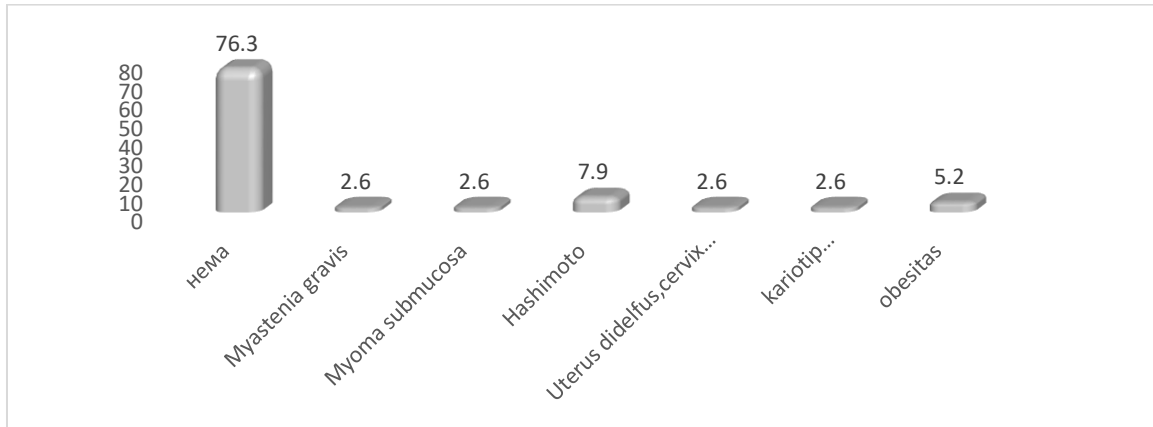


Кај 76.3% од пациентките сигнификантно не се регистрира присутен коморбидитет, (Difference test, $p=.0000$). Кај 7.9% од пациентките се регистрира m.Hashimoto, кај 5.2% обезитет и кај по една (2.6%) пациентка се регистрираат Myastenia gravis, Myoma submucosum uteri, Uterus didelfus cum cervix duplex et septum vagine и kariotip 45XX (13,14)(q10,q10) на мајката (табела и график 25).

Табела 25. Застапеност на коморбидитетот кај пациентките

Коморбидитет	број	%
нема	29	76.3
Myastenia gravis	1	2.6
Myoma submucosa	1	2.6
Hashimoto	3	7.9
Uterus didelfus,cervix duplex,septum vagine	1	2.6
kariotip 45XX(13,14)(q10,q10)	1	2.6
Obesitas	2	5.2

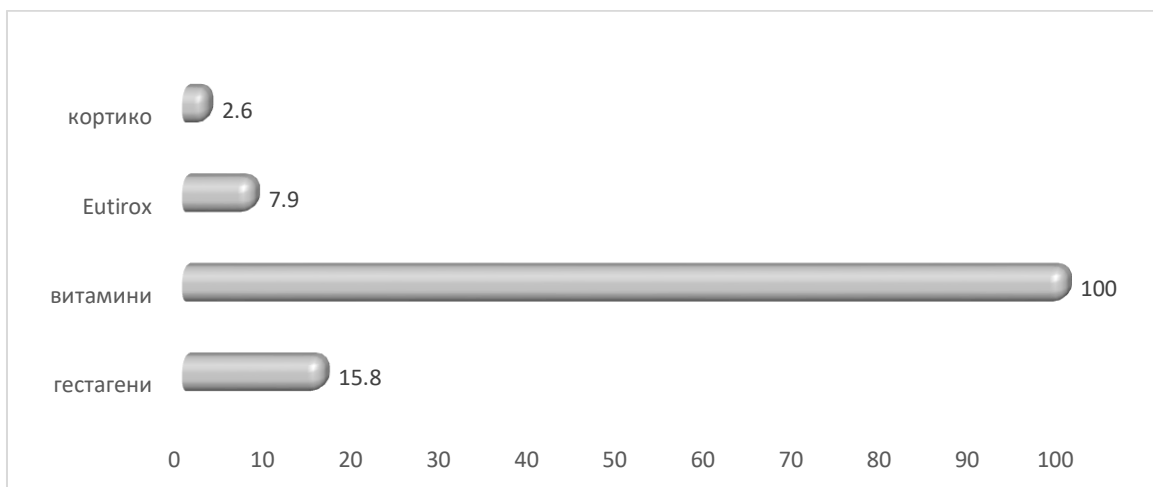
График 25. Застапеност на коморбидитетот кај пациентките



Табела 26. Приказ на медикаменти кои пациентките ги земале за време на бременост

медикаменти	број	%
гестагени	6	15.8
витамини	38	100.0
Eutirox	3	7.9
кортикостероиди	4	2.6

График 26. Приказ на медикаменти кои пациентките ги земале за време на бременост



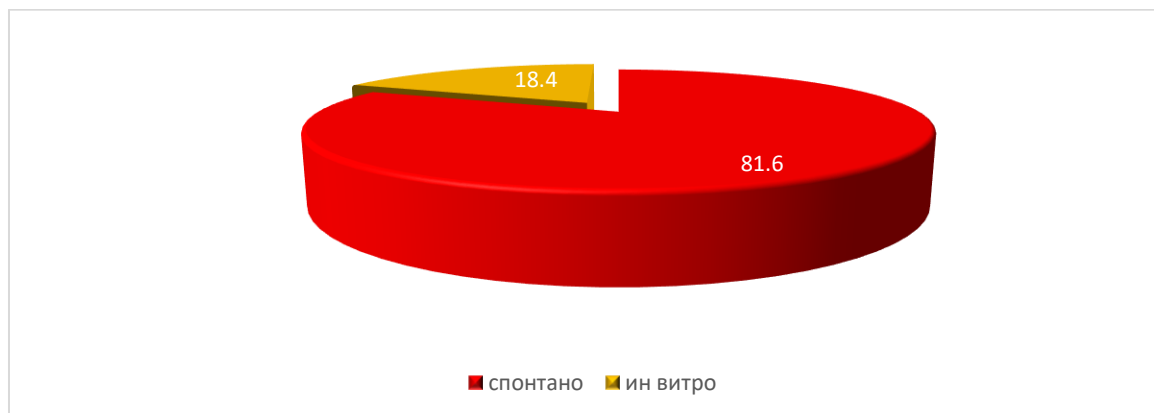
Сите пациентки за време на бременоста земале витамини, последователно 15.8% земале и гестагени хормони, Eutirox е застапен кај 7.9% од пациентките, а кортикостероиди земала една (2.6%) пациентка (табела и график 26).

81.6% од пациентките забремениле спонтано, 18.4% со in vitro процедура, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ Difference test, $p = .0000$ (табела и график 27).

Табела 27. Приказ на начин на забременување

	број	%
In vitro fertilizatio	7	18.4
спонтано	31	81.6

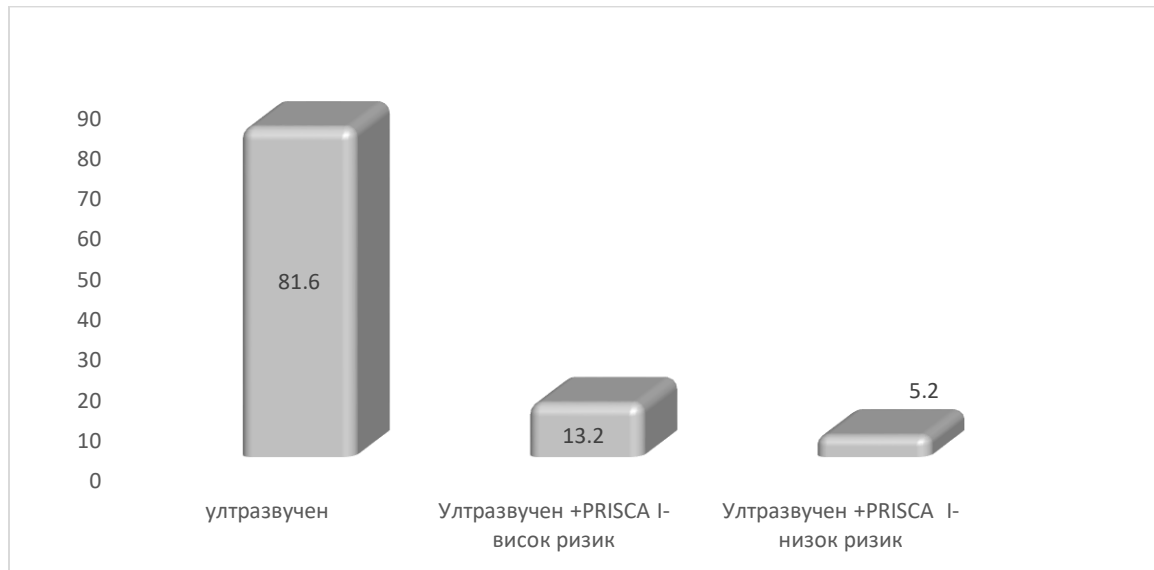
График 27. Приказ на начин на забременување



Табела 28. Приказ на претходно спроведен антенаталниот скрининг

антенаталниот скрининг	број	%
ултразвучен	31	81.6
Ултразвучен +PRISCA I-висок ризик	5	13.2
Ултразвучен +PRISCA I-низок ризик	2	5.2

График 28. Приказ на антенаталниот скрининг



Кај пациентките антенаталниот скрининг во најголем дел е направен како ултразвучен кај 81.6%, а кај 7 пациентки е во комбинација со PRISCA I, при што кај 5 (13.2%) е со висок ризик и кај две (5.2%) е со низок ризик (табела и график 28).

Табела 29. Кариотипизација (идентификација на хромозомски абнормалности)

	број	%
Chorionbiopsio	5	13.2
NIPT,chorionbiopsio	2	5.3
Amniocentesis	6	15.8
NIPT	8	21.1
Egzoma foeti	4	10.5
NIPT,egzoma foeti	3	7.9
NIPT,amniocentesis	1	2.6
Amniocentesis,egzoma foeti	2	5.3
Не е направена	7	18.4

Кариотипизација е направена кај 31 (78.9%) пациентки, а кај 7(18.4%) пациентки не е направена кариотипизација по избор на родителите.

Во најголем сигнификантен процент од 36.8% се регистрира извршена кариотипизација како NIPT изолирано или во комбинација со chorionbiopsio или amniocentesis, или со кариотипизација од egzoma foeti post abortem.

Амниоцентеза се регистрира кај 9 (23.7%) пациентки изолирано или во комбинација со NIPT или egzoma foeti.

Кариотипизација од egzoma foeti се регистрира кај 9 (23.7%) пациентки изолирано или во комбинација.

Хорионбиопсија се регистрира кај 7 (18.4%) пациентки изолирано или во комбинација со NIPT. (табела 29)

Табела 30. Приказ на кариотипот

	број	%
Trisomia 21 (Down sy)	9	23.7
Trisomia 18 (Edward sy)	4	10.5
Trisomia 13 (Patau sy)	2	5.3
Syndrom Tripple XXX(47 xxx)	1	2.6
Heterozygot of sequence NEK I	1	2.6
Turner sy. -Monosomia X	1	2.6
Disomia XYY	1	2.6
Deletio 5p(Cri-Du-chat sy)	1	2.6
Deletio 10q26 sy	1	2.6
satelits 14,15 chromozoma,no aneuploidia et triploidia	1	2.6
Triploidia 13.18.21.X	1	2.6
Не е направена	7	18.4
контаминација, нема резултати	1	2.6
негативни	7	18.4

Кај 7 (18.4%) фетуси не е направена кариотипизација .

Кај еден случај настанува контаминација и нема резултат.

7 (18.4%) од резултатите се негативни.

Во најголем не сигнификантен процент се регистрира Down Sy (Trisomia 21) кај 9 (23.7%) фетуси.

Edward Sy (Trisomia 18) се регистрира кај 4 (10.5%) фетуси.

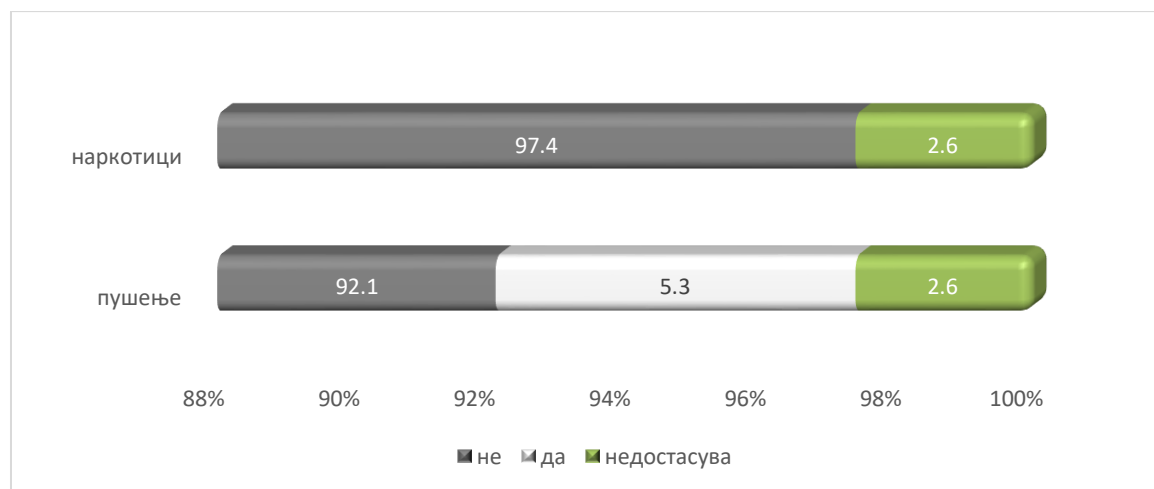
Patau Sy (Trisomia 13), се регистрира кај 4 (5.3%) фетуси .

Останатите аномалии како Turner sy. - Monosomia X, Syndrom Tripple XXX (47 xxx), Disomia XYY , heterozygot of sequence NEK I , Deletio 5p (Cri-Du-chat sy), Deletio 10q26 sy , satelits 14,15 chromozoma без присуство на анеуплоидија или триплоидја и Triploidia 13.18.21.X се регистрираат кај по една пациентка (табела 30).

Табела 31. Приказ на регистрација на пушење и наркотици кај пациентките

пушење	број	%
не	35	92.1
да	2	5.3
недостасува	1	2.6
наркотици		
не	37	97.4
недостасува	1	2.6

График 31. Приказ на регистрација на пушење и наркотици кај пациентките



Една пациентка на прашањето за пушење и земање наркотици не дава одговор.

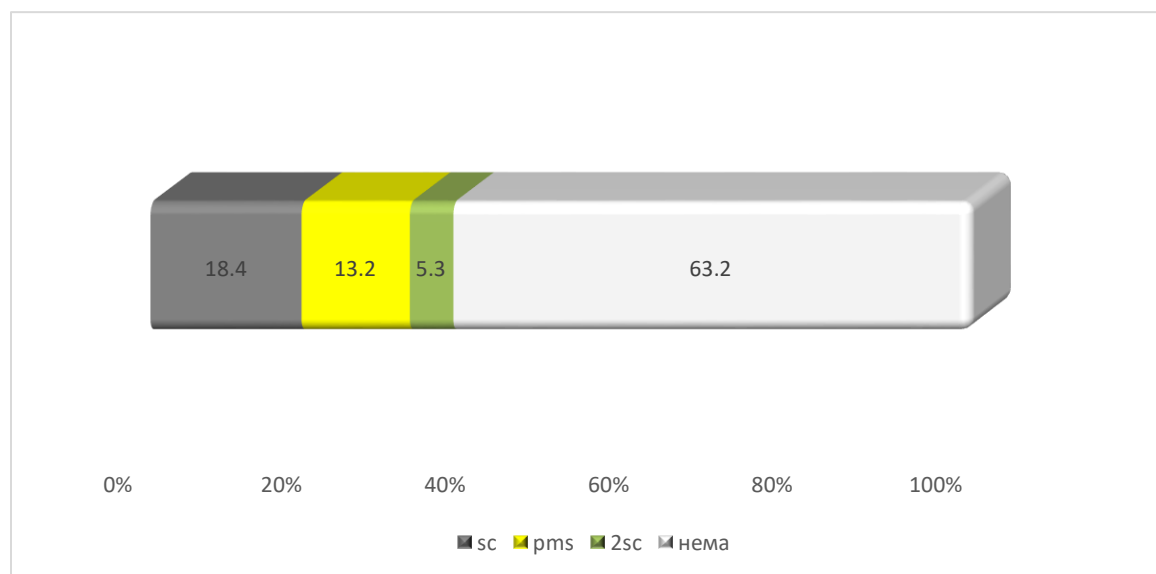
92.1% од пациентките не пушат и 97.4% не заемаат наркотици.

Од пациентките пушат само две (5.3%).(табела и график 31).

Табела 32. Претходни породувања на пациентките

породување	број	%
S.C.	7	18.4
1 PMS	5	13.2
Прв + втор S.C.	2	5.3
нема	24	63.2

График 32. Начин на породување на пациентките



Претходни породувања се регистрираат кај 14 (36.8%) пациентки, а немаат породувања 24 (63.2%) пациентки, додека кај 20 (52,6%) пациентки се работи за прва бременост.

Во најголем сигнификантен процент се регистрира претходен царски рез кај 23.7%, а спонтано вагинално породување (PMS) е застапено со 13.2%. (табела и график 32).

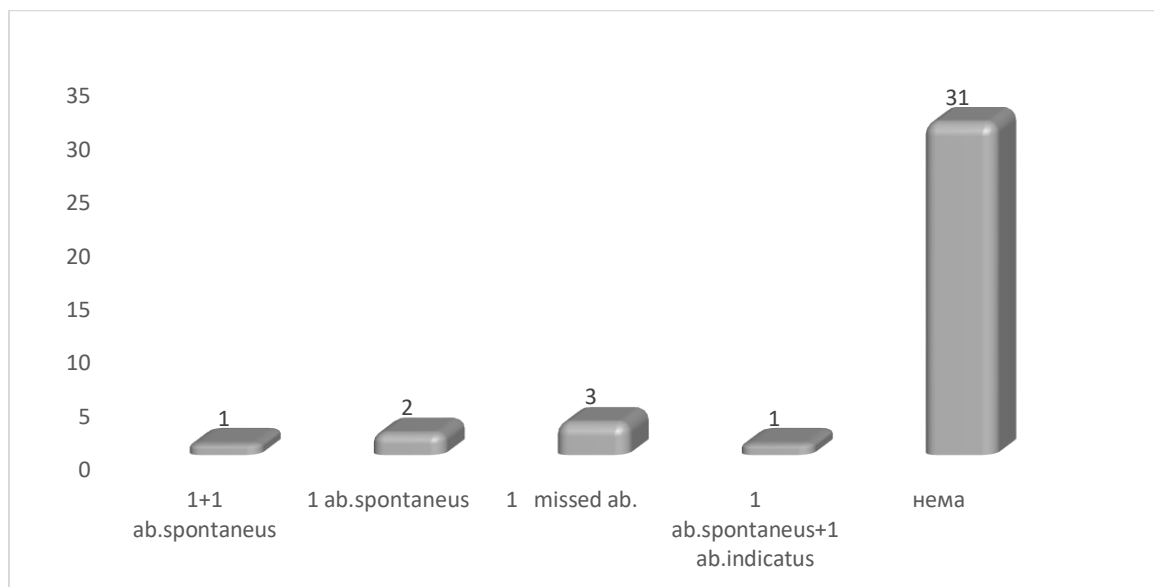
Кај 18.4% (7) од пациентките се регистрираат претходни абортуси, а кај 81.6% (31) не.

Во најголем дел се спонтани абортуси и се регистрираат 5 пати, па следат missed abortus 3 пати, и abortus indicatus еднаш.(табела и график 33).

Табела 33. Приказ на бројот и типот на абортуси кај пациентките

	број	%
2 ab.spontaneus	1	2.6
1 ab.spontaneus	2	5.3
1 missed ab.	3	7.9
1 ab.spontaneus+1 ab.indicatus	1	2.6
нема	31	81.6

График 33. Приказ на бројот и типот на абортуси кај пациентките



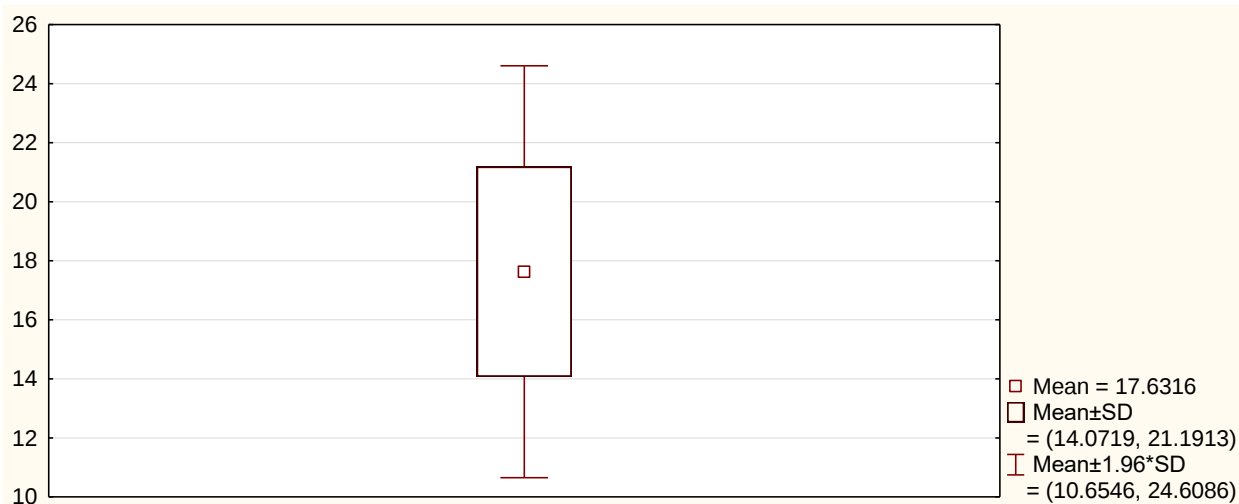
Кај сегашната бременост, единечна бременост се регистрира кај сите пациентки.

Просечната гестациска недела на прекин на бременоста изнесува 17.6 ± 3.6 недели, во ранг од 12 до 22 недела. 50% од прекините на бремености се под 18 гестациска недела (Me=18 IQR (14-22)). (табела и график 34)

Табела 34. Приказ на просечната гестациска недела на детекција

број	просек	медиана	минимум	максимум	Lower - Quartile	Upper - Quartile	Стд.Дев
38	17.6	18.0	12.0	22.0	14.0	22.0	3.559692

График 34. Приказ на просечната гестациска недела на детекција

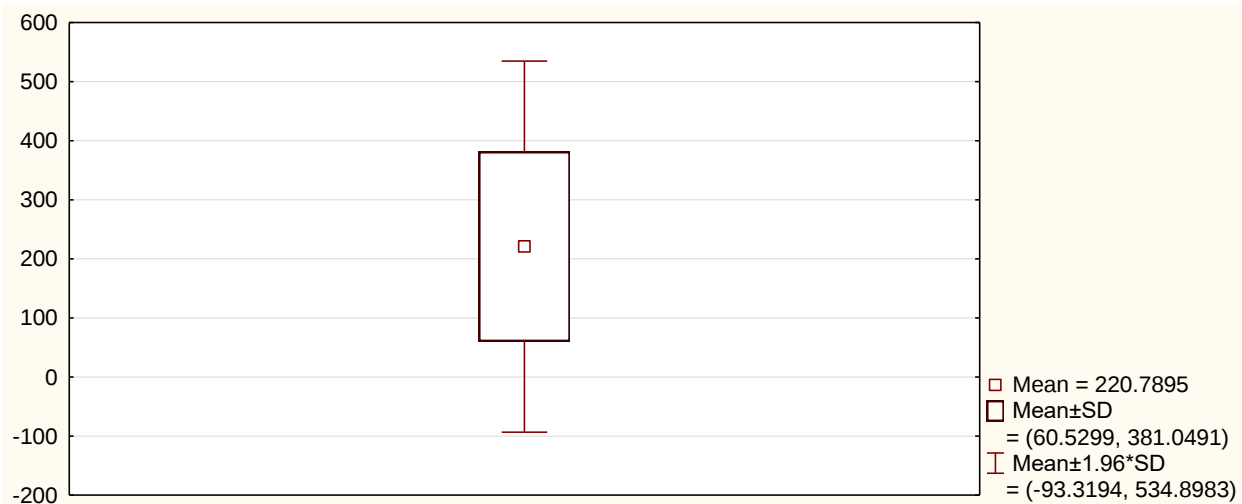


Просечната тежина на плодот изнесува 220.8 ± 163.3 гр., во ранг од 50 до 500гр. 50% од фетусите се со тежина под 175гр., (Me= 175.0 IQR(70-300гр). (табела и график 35)

Табела 35. Приказ на просечната тежина на фетусот во гр.

број	просек	медиана	минимум	максимум	Lower - Quartile	Upper - Quartile	Стд.Дев
38	220.8	175.0	50.0	500.0	70.0	300.0	160.2596

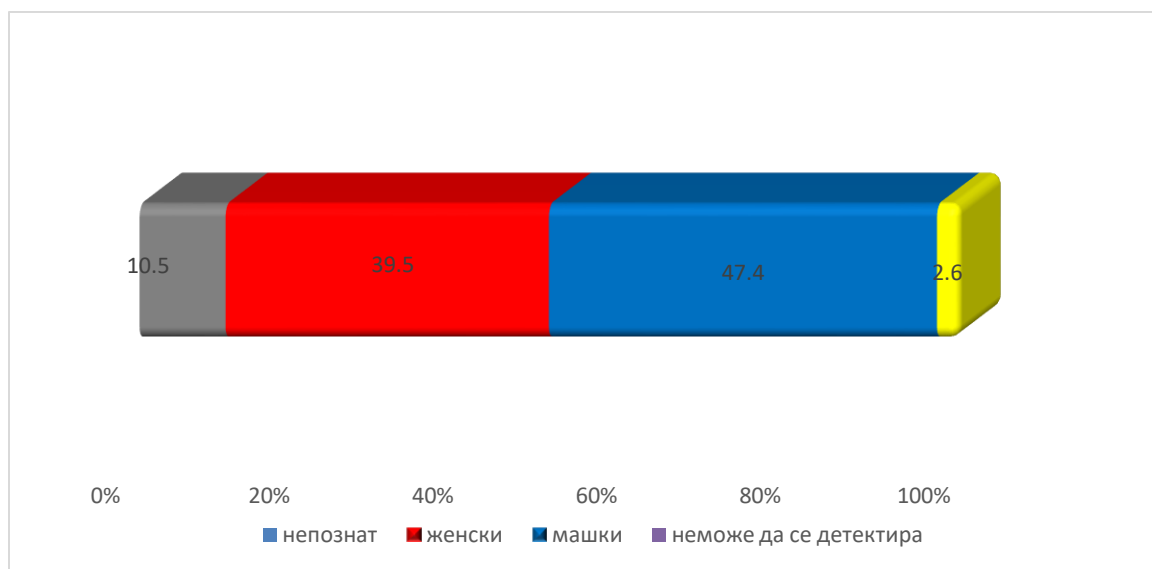
График 35. Приказ на просечната тежина на фетусот во гр.



Табела 36. Приказ на полот

пол	број	%
непознат	4	10.5
машки	18	47.4
женски	15	39.5
Не може да се детектира	1	2.6

График 36. Приказ на полот



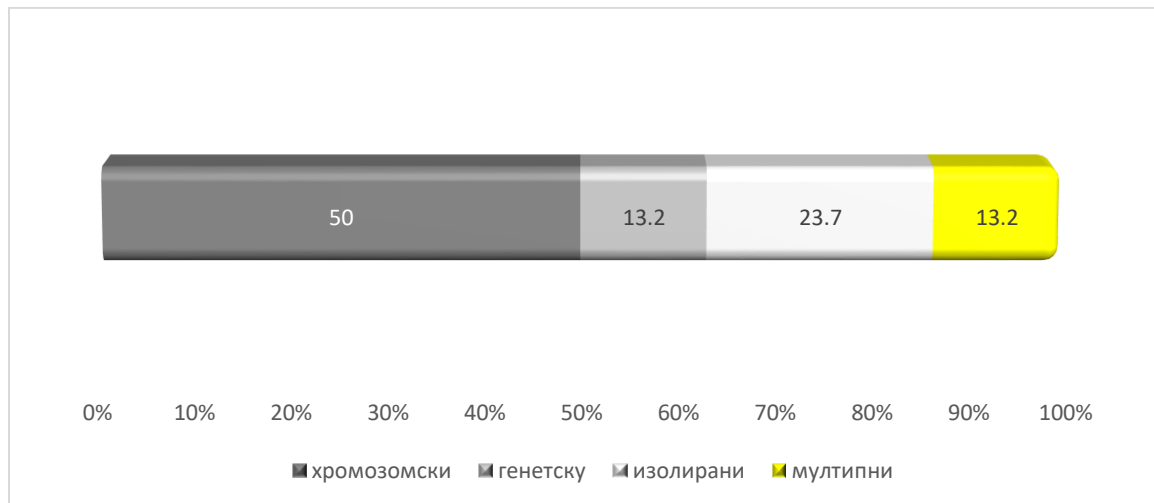
Според полот 47.4% е машки, 39.5% е женски пол, кај 10.5% непознат е полот, а кај еден неможе да се детектира. Процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (табела и график 36).

Феталните аномалии беа класифицирани како вродени малформации (мултипни и изолирани), хромозомски абнормалности и генетско еколошки абнормалности. Вродените малформации се дефинирани во подгрупи според засегнатите главни органски системи.

Табела 37. Приказ на типот на откриените аномалии кои се индикација за прекин на бременоста

аномалии	број	%
хромозомски	19	50.0
генетски и еколошки	5	13.2
изолирани	9	23.7
мултипни	5	13.2
вкупно	38	100.0

График 37. Приказ на типот на откриените аномалии кои се индикација за прекин на бременоста



Од откриените аномалии 50.0% се **хромозомски**, 23.7% се **изолирани** и 13.2% се **мултипли и генетски**, процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу хромозомските верзус останатите аномалии за $p < .05$ (Difference test, $p = .0175$) (табела и график 37).

Вродените малформации се дефинирани во подгрупи според засегнатите главни органски системи.

Табела 38. Класификација на типот и системот на откриените аномалии

Изолирани		N=9	Мултипли		N=5
Нервен систем		4	Нервен систем		4
Anencephalia		1	Cholprosencephalia alobata + Ascites + Megacystis		1
Cholprosencephalia bilobaris		1	Cholprosencephalia bilobaris + Pes equinovarus lat.dextra		1
Agenesio corpus callosum		1	Agenesio corpus callosum + Meningomielocelae + Dysmorphia faciei + hypoplasia cardii + pes equinovarus		1
Holoprosencephaly		1	Hydrocephalus + Meningocela lumbosacralis		1
Срцеви аномалии		1			
Hypoplastic left heart		1	Дефекти на абдоминален зид		1
Орофацијални расцепи		1	Gastroshisis + Cystic hygroma		1
Cheilognatopalatoschisis		1	Хромозомски		N= 19
Дефекти на абдоминален зид		1	Down Syndrome		9
Gastroshisis		1	Patau syndrome/trisomy 13		2
Уринарен систем		1	Edward syndrome/trisomy 18		4
Megacystis		1	Turner syndrome		1
Екстремитети		1	Tripple XXX syndrome		1
Talipes equinovarus		1	Triploidia 13,18,21,X		1
Генетски		N= 5	Disomia XYY		1
Deletio 5p-Cri-Du-chat syndrome		1			
Deletio 10q26 syndrome		1			
Heterozygot of sequence NEK I		1			
Satelites 14 i15 hromozoma		1			
Teratogenic syndromes with malformations		1			

Најчесто вклучен системи **кај мултипните аномалии е нервниот систем** со 4 (80%) случаи и еден случај на **дефект на абдоминалниот зид**.

- Кај аномалиите на нервниот систем како мултипни аномалии откриени се: Cholprosencephalia alobata + Ascites + Megacystis; Cholprosencephalia bilobaris + Pes equinovarus lat.dextra; Agenesio corpus calosum + Meningomielocelae + Dysmorphia faciei + hypoplasia cardii + pes equinovarus (слика 25 а,б,в) и Hydrocephalus + Meningocela lumbosacralis по еден случај.



Слика 25. а) Meningomielocoele б) Polydactyly в) pes equinovarus

- Еден случај на Gastroschisis + Cystic hygroma кај дефект на абдоминалниот зид.

Изолираните аномалии се 9 на број. Во најголем процент се исто аномалиите на **нервениот систем** со 4 (44.4%) случаи, потоа следат по еден случај конгенитален дефект на срце, орофацијален расцеп, екстремитети, уринарен систем и дефект на абдоминален зид (табела 38).

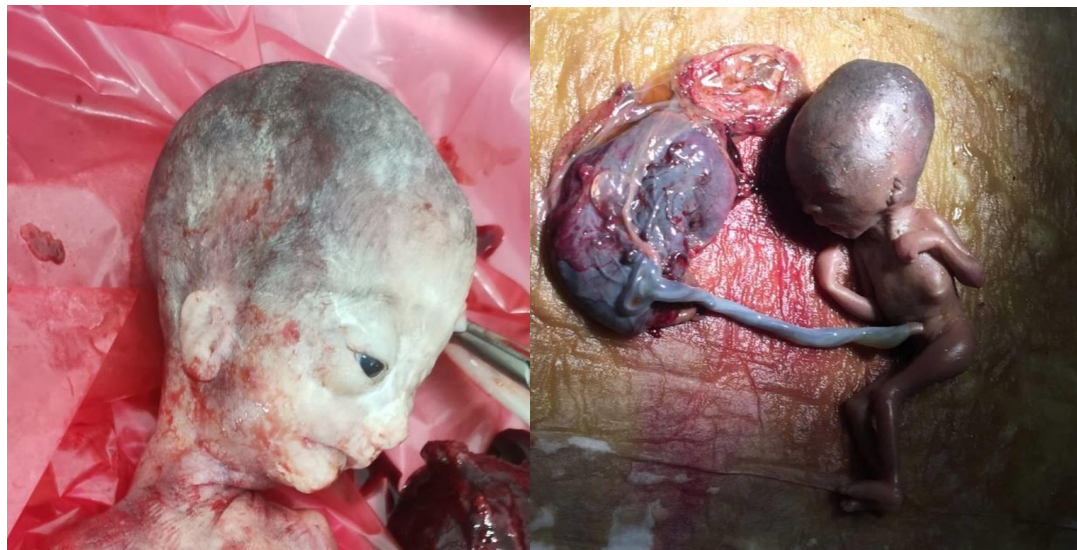
Табела 39. Приказ на Класификација според EUROCAT/листа на сите вклучени аномалии според системи

Класификација според EUROCAT	
Листа на сите вклучени аномалии	
Nervous system	
✚ Neural Tube Defects – Anencephalus and similar , Encephalocele, Spina Bifida	1
✚ Hydrocephalus	1
✚ Severe microcephaly	
✚ Arhinencephaly/holoprosencephaly	4
✚ Agenesio corpus callosum	2
Eye	
✚ Anophthalmos/microphthalmos	
✚ Congenital cataract	
✚ Congenital glaucoma	
Ear, face and neck	
✚ Anotia	
Congenital heart defects	
✚ Severe CHD	
✚ Common arterial truncus	
✚ Double outlet right ventricle	
✚ Transposition of great vessels	
✚ Single ventricle	
✚ Ventricular septal defect (VSD)	
✚ Atrial septal defect (ASD)	
✚ Atrioventricular septal defect (AVSD)	
✚ Tetralogy of Fallot	
✚ Tricuspid atresia and stenosis	
✚ Ebstein's anomaly	
✚ Pulmonary valve stenosis	
✚ Pulmonary valve atresia	
✚ Aortic valve atresia/stenosis	
✚ Mitral valve anomalies	
✚ Hypoplastic left heart	1
✚ Hypoplastic right heart	
✚ Coarctation of aorta	
✚ Aortic atresia/interrupted aortic arch	
✚ Total anomalous pulm venous return	
✚ PDA as only CHD in term infants (≥ 37 weeks)	
Respiratory	
✚ Choanal atresia	
✚ Cystic adenomatous malf of lung	
Oro-facial clefts	
✚ Cleft lip with or without palate	1
✚ Cleft palate	
Digestive system	
✚ Oesophageal atresia with or without tracheo-oesophageal fistula	
✚ Duodenal atresia or stenosis	
✚ Atresia or stenosis of other parts of small intestine	
✚ Ano-rectal atresia and stenosis	
✚ Hirschsprung's disease	

✦ Atresia of bile ducts	
✦ Annular pancreas	
✦ Diaphragmatic hernia	
Abdominal wall defects	
✦ Gastroschisis	2
✦ Omphalocele	
Urinary	
✦ Bilateral renal agenesis including Potter syndrome	
✦ Multicystic renal dysplasia	
✦ Congenital hydronephrosis	
✦ Bladder exstrophy and/or epispadia	
✦ Posterior urethral valve and/or prune belly	
✦ Megacystis, megaureter	1
Genital	
✦ Hypospadias	
✦ Indeterminate sex	
Limb	
✦ Limb reduction defects	
✦ Club foot - talipes equinovarus	1
✦ Hip dislocation and/or dysplasia	
✦ Polydactyly	
✦ Syndactyly	
Other anomalies/syndromes	
✦ Skeletal dysplasias	
✦ Craniosynostosis	
✦ Congenital constriction bands/amniotic band	
✦ Situs inversus	
✦ Conjoined twins	
✦ Congenital skin disorders	
✦ VATER/VACTERL	
✦ Vascular disruption anomalies	
✦ Lateral anomalies	
✦ Teratogenic syndromes with malformations (iatrogenic MRI radiation)	1
✦ Fetal alcohol syndrome	
✦ Valproate syndrome	
✦ Maternal infections resulting in malformations	
✦ Genetic syndromes + microdeletions (Deletio 5p-Cri-Du-chat syndrome),(Deletio 10q26 syndrom),(heterozygot of sequence NEK I)(Satelites 14i15 hromozoma)	4
Chromosomal	
✦ Down Syndrome	9
✦ Patau syndrome/trisomy 13	2
✦ Edward syndrome/trisomy 18	4
✦ Turner syndrome	1
✦ Klinefelter syndrome	
✦ Tripple XXX syndrome	1
✦ Disomia XYY	1
✦ Triploidia 13,18,21,X	1

Во табела 39 е вклучен бројот и типот на прекинати аномалии според класификацијата на EUROCAT.

На *Нервниот систем* прекинати се аномалии кај 8 (21.1%) фетуси (слика 26 а,б).



Слика 26. а) и б) Hydrocephalus, holoprosencephalia

Во групата на *други аномалии и синдроми* се регистрирани прекини кај 5 (13.2%) фетуси вклучувајќи ги **генетските и еколошките синдроми** (слика 27).



Слика 27. Short rib-polydactyly syndrom type II (Мајевски) – мутација на NEK I генот

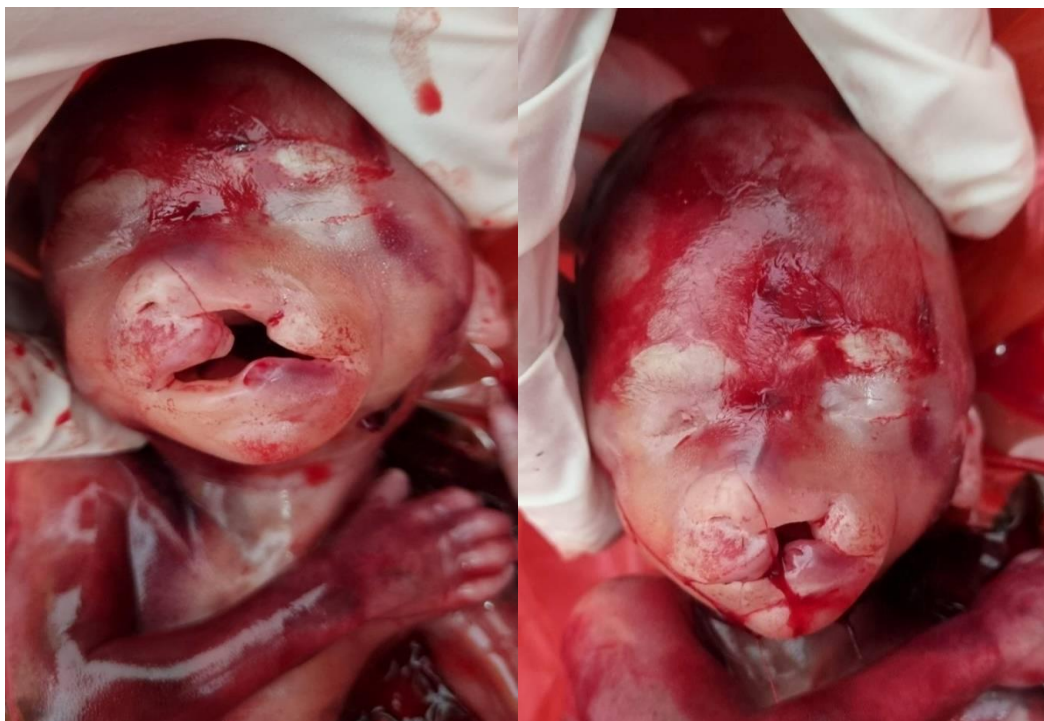
Абдоминални сидни дефекти кај 2 (5.2%) фетуси (слика 28).



Слика 28. Gastroschisis

Конгенитални срцеви дефекти кај еден (2.6%) фетус.

Оро-фацијални расцени кај еден (2.6%) фетус (слика 29 а,б).



Слика 29. а) и б) Cheilognathopalatoschisis

На *уринарен систем* кај еден (2.6%) фетус.

На *екстремитети* кај еден (2.6%) фетус (слика 30 а,б).



Слика 30. а) и б) Pes equinovarus billateralis

Во испитуваниот период во најголем сигнификантен процент се прекини на бременост кај *хромозомски аномалии* кај 19 (50.0%) фетуси за $p < 0.5$ во однос на останатите аномалии според системите (Difference test, $p = .0000$).

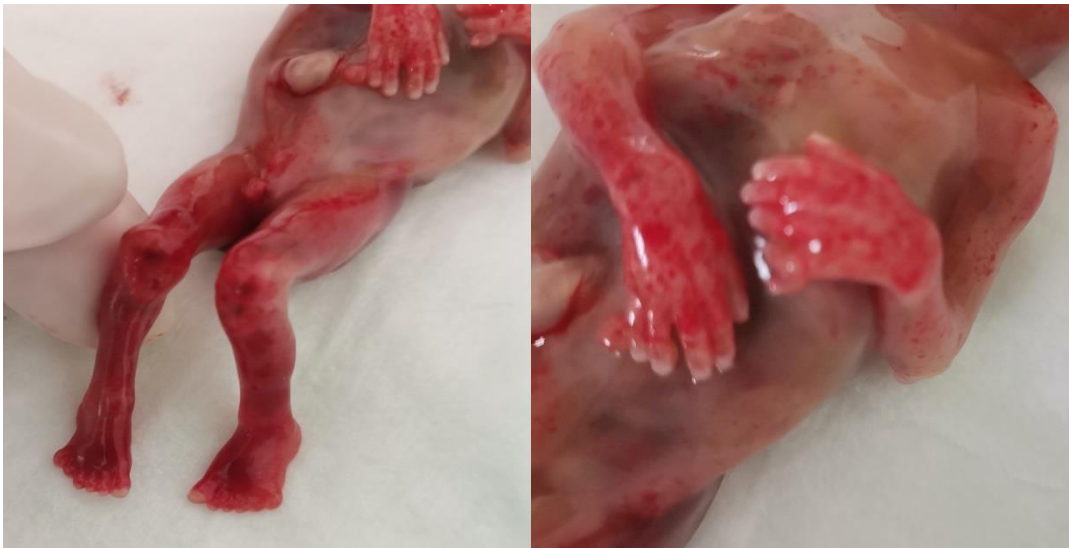


Слика 31. а) и б) Случај на Edwards Sy. со pes equinovarus, micrognathia, processus faciei cutaneus и Tetralogy of Fallot.

Во најголем сигнификантен процент е откриена **Down Syndrome** кај 9 (23.7%) фетуси, процентуалната разлика е сигнификантна во однос на останатите поединечни аномалии за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$);

Holoprosencephaly и Edward Sy/Trisomy 18 (слика 31 а,б) се прекинати кај по 4 (10.5%) фетуси.

Agenesio corpus callosum, Gastroschisis и Patau syndrome/trisomy 13 (слика 32 а,б, и слика 33) кај по 2 (5.2%) фетуси.



Слика 32. а) и б) Случај на Patau Sy. со полидактилија на горни и долни екстремитети



Слика 33. Случај на Patau Sy. исто со полидактилија на горни екстремитети

Останатите аномалии се регистрирани кај по еден фетус (2.6%) (табела 39).

Табела 40. Приказ на Класификација според EUROCAT/листа на сите вклучени аномалии според системи и триместар

Класификација според EUROCAT Листа на сите вклучени аномалии	I tr	II tr
	број	број
Nervous system		
✚ Neural Tube Defects – Anencephalus and similar , Encephalocele, Spina Bifida	1	
✚ Hydrocephalus		1
✚ Arhinencephaly/holoprosencephaly	1	3
✚ Agenesio corpus callosum		2
Congenital heart defects		
✚ Hypoplastic left heart		1
Oro-facial clefts		
✚ Cleft lip with or without palate		1
Abdominal wall defects		
✚ Gastroschisis	2	
Urinary		
✚ Megacystis ,megaureter		1
Limb		
✚ Club foot - talipes equinovarus		1
Other anomalies/syndromes		
✚ Teratogenic syndromes with malformations (iatrogenic MRI radiation)	1	
✚ Genetic syndromes + microdeletions (47XY,satellites21) (46XX,inversio9(p11;q12))(satellites14,15) (47XY,satellites21)(duplication19)		4
Chromosomal		
✚ Down Syndrome	4	5
✚ Patau syndrome/trisomy 13		2
✚ Edward syndrome/trisomy 18		4
✚ Turner syndrome	1	
✚ Triploidia 13,18,21,X		1
✚ Triple XXX drome		1
✚ Disomia XYY		1

Вкупно

10

28

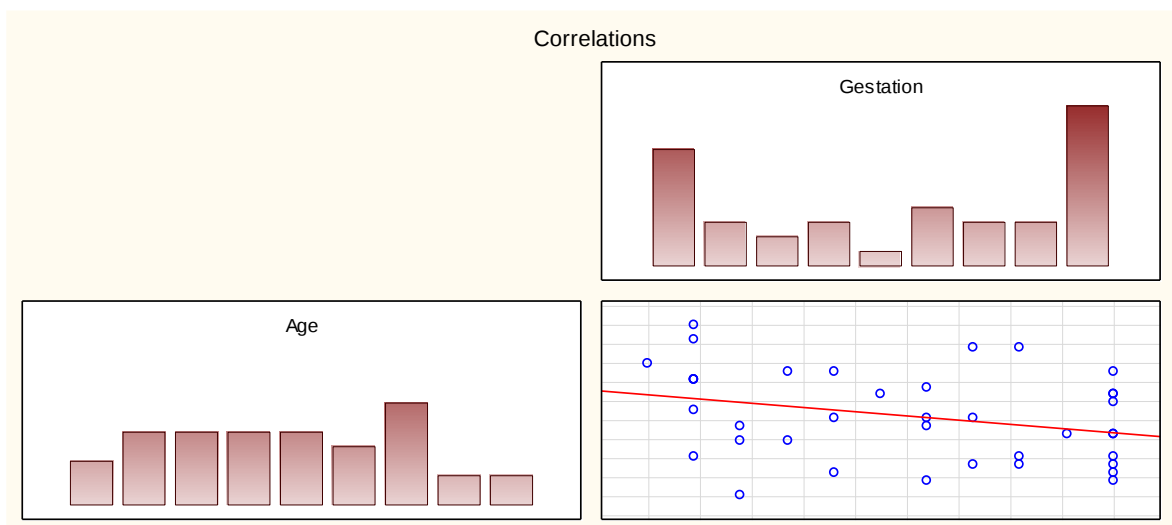
Од вкупно 38 регистрирани прекини на бременост поради аномалии, 10 (26.3%) се во првиот триместар, 28 (73.7%) се во вториот триместар, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$).

Најзастапени во прв триместар се прекините поради Down Syndrome кај 4 (10.5%) фетуси, Gastroschisis кај 2 (5.2%) фетуси, а останатите се по еден.

Во втор триместар најзастапени прекини поради аномалии се Down Syndrome кај 5 (13.2%) фетуси следено од Edward syndrome/trisomy 18 и Genetic syndromes + microdeletions кај по 4 (10.5%), 3 (7.8%) случаи на holoprosencephaly, по 2 (5.2%) случаи на Patau syndrome/trisomy 13 и Agenesio corpus callosum, останатите се само по еден случај (табела 40).

Според Spearman Rank Order Correlations се регистрира сигнификантна негативна умерена корелација помеѓу возрата на мајката и гестационата недела на прекин на бременоста за $p < .05$ ($R = -0.322577$) (график 41).

График 41. Приказ на Spearman Rank Order Correlations



8. Дискусија

8.1 Пренатална дијагностика

Треба да биде пред се напоменато дека болничките студии не ја мерат точно стапката на КМ, бидејќи тие не успеваат да го опфатат целиот спектар на КМ, а исто така при директни споредби треба да се земе предвид видот на студијата и мерките што се користат за прикажување на големината, и само широки сличности или разлики може да се забележат со собирање резултати. Мора да се запомни дека дури и слични студии строго не се директно споредливи поради различните методи кои се користат за пресметување на инциденцата. Стапката на вродените малформации во тековните студии се проценува околу 1-4% по живородени (1,10,50,63), додека во нашата студија во испитуваниот период се регистрираат вродени малформации 6% на 100 живородени, и кај 3.0% во однос на вкупниот број на ултразвучни скрининзи (вкупно 5221).

Податоци од 20 регистри за вродени малформации во 12 европски земји, детектираат вродени аномалии со вкупна стапка на пренатална детекција од 44,3%, а терминирање на бременоста е направено во 21,8%. Стапката на откривање на аномалии и стапката на ПБ се најниски за земјите без рутински скрининг Холандија, Данска и за Литванија, Украина и Хрватска. Највисока стапка на откривање е пронајдена во регистрите на европските земји со 3 рутински скенирања: Франција, Германија, Италија и Шпанија и во регистрите на Англија. Има значителни разлики во стапката на пренатална детекција и процентот на индуцирани абортуси помеѓу изолираните аномалии и асоцираните аномалии со значително повисока стапка кога се присутни асоцираните малформации. Стапката на индуцирани абортуси варира помеѓу регистрите на земјите дури и со иста стапка на откривање на вродени аномалии. Опишаната варијација може да се должи на културни и политички разлики. Стапката на откривање на структурни дефекти со рутински ултрасонографски преглед е од 62 до 97% за дефекти на невралната туба, од 11 до 48% за вродени срцеви заболувања, од 0 до 64% за недостатоци на екстремитетите, од 7 до 55% за расцеп на усна, од 16 до 45% за хромозомски аномалии, од 38 до 72% за

гастроинтестинални аномалии, од 46 до 100% за омфалоцела, од 50 до 100 % за гастрошиза и од 36 до 96 % за бубрежни аномалии (37).

Податоците од EUROCAT објавија преваленца на пренатална дијагноза од приближно 90 на 10.000 раѓања за сите вродени аномалии, и 24 на 10.000 раѓања за хромозомски аномалии помеѓу 2004 и 2008 година. Помеѓу 2008 и 2012 година, проценките на EUROCAT објавија преваленца на пренатална дијагноза која се движи 46-120 на 10.000 раѓања (129,130). Популациско базираната студија на EUROCAT вклучувајќи 19 европски држави која покрива 959.446 раѓања покажа преваленца на мултипни КМ од 15,8 на 10.000 раѓања. Оваа преваленца останала стабилна во 2004 и 2010 година (7).

Компарирано со други студии од европските земји покажуваат слични инциденци кои се 2,39 на 100 живородени (40). Помали студии за одредени области како што е Италија, исто така, покажува слични инциденци (98). Сепак, мора да се има во предвид дека инциденцата на одредени вродени малформации се менува во времето поради здравствените политики или изложеноста на животната средина. Исто така, постојат неколку студии кои покажуваат дека инциденците на вродени абнормалности имаат тенденција да се намалуваат во последната декада. Може да играат улога и етничките разлики во инциденцата на одредени вродени абнормалности (99,100).

Во нашата студија исто така во најголем процент 78.7% од ПД малформации се изолирани, 12.9% се мултипни, 5.2% се хромозомски и 3.2% се генетски и еколошки, кое што е во согласност со литературата.

Вкупната преваленца на вродени аномалии во Данска е 2,70%. Поголемиот дел од случаите имале изолирана вродена аномалија, 13,9% имале хромозомска аномалија и 7,7% имале мултипни вродени аномалии. Комбинираната смртност на фетусите и доенчињата значително се намалила со текот на времето за случаи со големи вродени аномалии, додека бројот и пропорцијата на TOPFA се зголемиле. Просечната ГН на TOPFA е намалена од 18та на 15та г.н., а во нашата студија просечна ГН на TOPFA е 17.6. Рапортирано е дека од случаите со вродена аномалија, 8% имале регистрирано една од овие хронични болести на мајката: дијабетес, епилепсија, ментално растројство, болест на тироидната жлезда, астма или воспалителна болест на цревата. Лековите за овие состојби сочинуваат 46% од употребата на лекарства кај мајките, а морбидитетот на мајката и

употребата на потенцијално тератогени лекови се зголемени кај случаите со вродени аномалии(49). Во нашата студија процентот на коморбидитети кај мајката е во 20 %, при што најзастапено е носителството на вродена тромбофилија во 5,8%, а останати најзастапени коморбидитети се м.Хашимото, обезитет и хипотиреоидизам, а лекарствата кои ги примаат пациентките сочинуваат 23.1%.

Во Анкара,Турција 2020г. инциденцата на големи вродени КМ е 2,9 на 100 живородени. Во таа серија, најчесто забележаните конгенитални абнормалности се поврзани со кардиоваскуларниот систем (31,5%), централниот нервен систем (28,3%) и дијафрагмална хернија кај (8,1%) од случаите (1). Исто во Турција се реферирани најчесто изолирани структурни аномалии на фетусот во 30,1%, а пак меѓу изолираните аномалии, аномалиите на ЦНС биле најмногу(15,8%). Мултипни аномалии застапени биле во 9,5% . Инциденцата на срцеви аномалии (27,3%) била статистички повисока кај зачатите бремености со помош на асистирани репродуктивни технологии, наспроти нашиот наод за присуство на КМ во 90.3% кај спонтано постигнати бремености. Исто така, Даунов синдром е водечка индикација кај прекините со индикација за хромозомска аномалија, што е во согласност со литературата и со нашата студија. Ова може да се објасни со повисоката стапка на дијагностицирање на трисомија 21 во земјите што вршат национална програма за скрининг во текот на првиот триместар (20). Стапката на срцеви малформации во Турција изнесувала 4,6%, и неодамнешните студии покажуваат дека 10%-26% од ПБ над 22 недели од бременоста се должат на фетални срцеви малформации. Повисоките стапки на откривање на срцевите аномалии може да се припишат на зголеменото искуство со феталниот ултразвучен кардиолошки скрининг (19). Нешто порано, во 4 годишна студија во Турција од 2009-2012 е пронајдена стапка на инциденца на мајорни вродени аномалии од 5,85%, со најчеста аномалија на централниот нервен систем кај 62,1% со најголема застапеност на аненцефалија, хидроцефалија и вентрикуломегалија, додека на петто место после аномалиите на ГУТ, кожно-лимфниот систем, ГИТ во 4,9% се откриени аномалии на кардиоваскуларниот систем со најголема застапеност на ВСД, кардиомегалија, декстрокардија и тетралогија на Fallot. Откриено е дека стапката на роднински бракови при мајорни КМ е 23,3% (57).

Во нашата студија откривме во најголем процент **срцеви аномалии** 38.1% со најголема застапеност исто на ВСД, **лице и врат** 12.3%, **уринарен систем** со 11.0%, следат **нервен систем** (со најголема застапеност на ДНТ) во 9.03% и **екстремитети** во 7.1%.

Во 2020 година, вкупната преваленца на КМ во Естонија е 378,6 на 10.000 раѓања. Најзастапени КМ биле срцеви мани, 163,7 случаи на 10.000 раѓања, а најчести срцеви дефекти биле атријални и/или вентрикуларни септални дефекти, додека аномалиите на бубрезите и уринарниот тракт со вкупна преваленца од 62,0 на 10.000 раѓања биле вторите најчести структурни аномалии со најчеста застапеност на уни/билатерална хидронефроза. Преваленцата на хромозомски абнормалности и генетски болести била 92,6 на 10.000 раѓања, а 80% од случаите биле меѓу TOPFA. Не биле пријавени новороденчиња со големи анеуплоидии (трисомија 21, 18, 13, полиплоидија) во 2020 година. Стапката на пренатална детекција во Естонија за трисомија 21 е 94%, а за трисомија 18 и трисомија 13 е 100% (50). Додека во нашата студија се регистрирани срцеви дефекти 227.5 на 10.000 живородени, а аномалиите на уринарниот тракт 65.6 на 10.000 раѓања.

Студија во северна Етиопија покажува севкупна преваленца на големи вродени малформации од 3,13% со најчести дефекти на централниот нервен систем конкретно дефекти на невралната туба што се должи на дефицит или инсуфициенција на фолна киселина, кое што е 43 пати повеќе од очекуваната преваленца при воведена превенција со фолна киселина. Повеќе се афектирани машките фетуси, за разлика од Европските репорти со повисока застапеност на женските фетуси. Оваа студија покажува дека мајчините фактори како што се возраст на мајката 20 години и помлади, и жените над 35-годишна возраст, историја за претходни абортус, гравидитет над четврти, биле поверојатно поврзани со зголемен ризик од вродени аномалии. Овој наод е во согласност со наодите пријавени од различни земји, кои покажуваат дека возраста на мајката, гравидитетот, историја на абортуси и паритет биле значително поврзани со инциденцата на големи вродени малформации (3). Наспроти ова во нашата студија во најголем процент кај пациентките со КМ се детектира при прв гравидитет во 50.3%, а без претходно породување во 61,3 %, и во 78.1% без претходен абортус, со поголема застапеност на машкиот пол во 43.9% наспроти 34.2% за женски пол. Пронајдовме само поврзаност на инциденцата на КМ во однос на возраста, 50.0% од пациентките се постари од 31год.

Во Индија, распространетоста на вродените дефекти варира од 61-69,9/1000 живородени и претставува 8-15% од перинатална смрт и 13-16% од неонатална смрт. Од 15402 раѓања од 2018-2019 година структурни вродени дефекти се откриени со преваленца од 7,1 на 1000 или 0,71%. 37,6% од дефектите не биле дијагностицирани антенатално. Стапката на пренатална детекција на вродени дефекти со ултразвук била 79,1%. Дефектите на ЦНС биле најчеста аномалија (56%), проследен со дефект на мускулно-скелетниот систем (23%). Аненцефалијата била најчеста меѓу дефектите на ЦНС(18,3%), а расцепот на усна со расцеп на непце била најчеста меѓу мускулно-скелетните дефекти. Во 88% биле застапени изолирани вродени дефекти додека 12% биле мултипни системни дефекти. Дефектите на ЦНС биле најчеста аномалија забележана кај мртвородените, додека мускулно-скелетните дефекти биле најчести аномалии забележани кај живородените. Последователна студија исто во Индија од 2022г. проценила инциденца на КМ од 33,7/1000 живи раѓања, а инциденцата на КМ била најдоминантна на дигестивниот систем, проследена од КМ на ЦНС и кардио-васкуларниот систем, а инциденцата на КМ кај машките била малку повисока отколку кај женските (10,60).

Во Нигерија, распространетоста на КМ е пријавена во опсег помеѓу 0,5% и 2,8% по живородени. Во текот на седумгодишен период од 2012-2019 год., 3.120 фетуси биле скринирани за фетални аномалии, од кои 1,95% имале мајорни аномалии, а 32,8% од мајорните аномалии биле прекинати во различни фази од бременоста. Аномалиите на централниот нервен систем и мускулно-скелетниот систем биле најчесто завршувани аномалии (14,27).

Во Саудиска Арабија, една неодамнешна студија ја процени инциденцата на големи и помали вродени малформации кај живородените доенчиња на 27,1/1000 живородени, а највисоката инциденца била за кардиоваскуларни (7,1/1000 живородени деца), и мускулно-скелетни/малформации на екстремитетите, најчесто clubfoot (4,1/1000 живородени деца). Инциденцата на вродени малформации на гастроинтестиналниот тракт била (1,3 на 1000 живородени деца), за дефекти на невралната туба, најчесто spina bifida, аненцефалија и енцефалоцела (1,9/на 1000 живородени деца), и за Даунов синдром (1,8 на 1000 живородени деца). Од ГУС најчести малформации биле (хидронефроза, мултицистични бубрези и билатерална бубрежна агенезија), а од кранијалните аномалии

(хидроцефалус и вентрикуломегалија). Во 32,7% биле застапени мултипни аномалии додека во 67,3% изолирани аномалии. Преваленцата на живородени со вродени аномалии била 34,57 на 1000 раѓања. Новороденчињата биле во 55,9% од машки пол, а 41,9% женски пол. Стапката на перинатална смртност била 34,9% (31).

Просечната стапка на пренатална дијагноза на КМ во Кина од 2015-2018 г.е 54,4%, а стапката за ПБ меѓу нив била 90,7%. Во извештај на Пекинг, Кина, стапката на ПД за случаи на ВСМ била 49,1%, што е пониска отколку во провинцијата во Кина (60,7%). Во студија од Универзитетската болница во Гент, единствен упатен центар во Flanders (Белгија) покажува дека стапката на ПД за сите вродени срцеви дефекти била само 30%, што е слично на стапката на откривање пријавени во други европски земји. Германија и Франција имаат протоколи за скрининг во првиот и вториот триместар, но сепак стапката на ПД на Даунов синдром во областа на германскиот регистар е 63%, во споредба со 90% во Франција, и 47,7% во Кина во просек. Во Данска, скринингот во првиот триместар има многу висока стапка на искористеност (>90%). Дијагнозата на Даунов синдром е поврзана со висока стапка на ПБ (>95%). Сепак, постојат некои разлики во стапките на ПБ за тешки, но не и фатални КМ, вклучително и за ВСМ, расцеп на усна и непце и вродени бубрежни малформации. На пример, просечната стапка за ПБ на ВСМ во Кина била 87,7%, а една студија за тешки ВСМ во Австралија покажува просечна стапка на ПБ од 32,5% (15). Важна причина за оваа дискрепанца може да биде тоа што висококвалитетното, насочено советување за ПД на КМ не е еднакво достапно во различните држави и региони.

Во голема национална студија на Австралија 1980-2020год. е објавено дека дијагностицирањето на која било конгенитална аномалија во 16,7% од случаите било пренатално, 36,7% во неонаталниот период, 29,5% во возраст на доенче, 8,8% во раното детство и 7,7% во детството. TOPFA се зголемил од 3,2% на 10,4%. Пренаталната дијагноза значително се зголемила за сите главни типови аномалија, со преваленца од 28 до 156 на 10.000 раѓања со најголеми придобивки забележани за кардиоваскуларните и урогениталните аномалии и 36 на 10.000 раѓања за хромозомските аномалии (35). 16-годишна популациска студија во Англија за пренатална дијагноза на вродени малформации која опфаќа над половина милион раѓања покажа значително подобрување

на точноста и степенот на дијагностицирани различни КМ при што варира во голема мера и надминува 90% за аненцефалија и за дефекти на абдоминалниот сид, но сепак е помалку од 70% за дијафрагмална хернија, опструкција на излезот на мочниот меур и многу големи скелетни дефекти. ПБ поради фетални малформации се зголемил од 23 на 47 на 10.000 регистрирани раѓања (38). Во зависност од типот на аномалии, стапката на откривање со ултрасонографија варира помеѓу 22% и 55%. Додека стапката на откривање на аномалии на ЦНС е речиси 100%, оваа стапка е пријавена како 25%-65% за кардиоваскуларниот систем, а помала за расцеп на непце и усна (128).

Компарирајќи ги студиите за наодите по системи:

1. Рапортирано е дека аномалиите на **ЦНС** се одговорни за 75% од фетални смртни случаи и 40% од смртните случаи во детска возраст и во истата студија аномалиите на ЦНС сочинувале 46% од детектираните аномалии и 0,72% од сите бремености (21). Европска студија дава информации за преваленцата во временскиот период пред избувнувањето на вирусот Зика и пријавената преваленца на вродени церебрални аномалии во Европа, врз основа на регистрите на EUROCAT кои вршат надзор на 1,7 милиони раѓања годишно (29% од сите европски раѓања) и е во пораст од 2005 до 2014 година. Конгенитални церебрални аномалии биле идентификувани со преваленца од 9,8 на 10.000 раѓања, со најниска преваленца во Португалија и со најголема преваленца кај Француски Западни Инди. Свкупно, 55% од сите случаи биле живородени од кои најчесто (96%) биле бремености со септо-оптичка дисплазија, 3% биле фетални смртни случаи и 41% резултирале со TOPFA. 70% од случаите биле пренатално дијагностицирани. Само половина 48% од сите случаи биле со изолирана церебрална аномалија, 25% имале асоцирани нецеребрални аномалии и 27% биле хромозомски или дел од синдром (генетски или тератоген). Преваленцата со исклучок на генетските или хромозомските состојби се зголемувала за 2,4% годишно, при што зголемувањата се јавуваат само за вродени малформации на корпус калозум (3,0% годишно) и други редуцирачки деформитети на мозокот (2,8% годишно) (52). Во нашата студија регистриравме аномалии на ЦНС 54 на 10.000 живородени или 9,03%, кое е на четвртото место по застапеност, со најмногу случаи на НТД и вентрикуломегалија, па следат

холопрозенцефалија и агенезија на corpus callosum. Од нив 25% се во склоп на мултипли аномалии, а 7,4% како изолирани аномалии.

2. Стапката на конгениталните **уринарни аномалии** варираат помеѓу 0,3 и 1,6 на 1000 породувања. Тие сочинуваат 15-20% од сите аномалии во пренаталниот период. Стапката на пренатално откриени малформации на уринарниот систем се зголемува како што напредува гестациската недела. Стапката на перинатална смртност кај фетуси со вродени аномалии на ГУС е пријавена како 310 на 1000, и 90% се во случаи со бубрежна инволвираност (34,110,111). Кај нас регистриравме аномалии на уринарниот систем 65.6 на 10.000 живородени или 11.0%, соодветно третозастапени аномалии со најголем број исто така на бубрежна инволвираност.

3. **Вродените срцеви малформации (ВМ)** претставуваат речиси една третина од бебињата со големи вродени аномалии дијагностицирани пренатално или после раѓање во Европа. Годишно во Европската унија, се проценува дека 36 000 деца се раѓаат со ВМ, а 3000 од дијагностицираните со ВМ умираат како TOPFA, доцна фетална смрт или рана неонатална смрт. Вродените срцеви мани во Европа при база на податоци земени од EUROCAT од 16 европски земји кои покриваат 3,3 милиони раѓања во текот на периодот од 2000 до 2005 година покажуваат просечна вкупна преваленца на ВМ од 8,0 на 1000 раѓања, а преваленцата на живородени деца била 7,2 на 1000 раѓања. Вкупната преваленца на нехромозомски ВМ е 7,0 на 1000 раѓања, од кои 3,6% се перинатални смртни случаи, 20% се пренатално дијагностицирани и 5,6% се TOPFA, а како тешки нехромозомски ВМ се појавуваат кај 2,0 на 1000 раѓања. 12% од случаите на ВМ биле поврзани со хромозомски аномалии (7% Даунов синдром, 2% Трисомија 18 и 1% Трисомија 13). Живородени со ВМ поврзани со Даунов синдром се појавува во 0,5 на 1000 раѓања (51). ВМ се забележани кај 8 од 1000 живородени и тие се најчестата група на аномалии. Околу половина од овие случаи се тешки аномалии и повеќето од нив бараат хируршки процедури. Некои малформации не можат да се откријат пред раѓањето поради физиолошките карактеристики на феталната циркулација помеѓу срцето и главните артерии, затоа, дијагнозата може да се постави веднаш по раѓањето. Стапката на откривање на срцеви аномалии за време на пренаталниот скрининг варира помеѓу 5% и 85%. Студија за улогата на 3D ултрасонографија детектира срцеви аномалии во 9,6% од

сите детектирани аномалии, и стапката е 0,14% меѓу сите трудници кои биле подложени на УЗ скрининг.

Пренаталното откривање на големи ВСМ се приближи до 83% во сегашната ера. Стапките на пренатална детекција сè уште варираат меѓу големите срцеви аномалии, кои се движат од 25% за аномалии поврзани со пулмоналната вена, до 97% кај синдромот на хипопластично лево срце во оваа студија. Постнаталната преваленца на големите ВСМ значително е намалена поради раните ПБ и интраутерините смртни случаи. Воведувањето на скрининг во првиот триместар резултира со повисока стапка на ПБ во првиот триместар. Кај срцевите аномалии со поволни исходи, стапката на ПБ значително е намалена.

Во пресечна студија во Република Чешка, вкупната инциденца на големи КМ не се променила значително во текот на 31-годишниот студиски период (1991-2021). Вкупната инциденца на ВСМ била 2,3 на 1000 живородени деца. Во текот на 31-годишниот интервал, 50,1% од големите ВСМ биле откриени пренатално, зголемувајќи се од 6,2% во 1991 година на 82,9% во 2021 година, благодарение на воведувањето на кардиолошкиот скрининг во првиот триместар во 2007 год., при што 21,2% биле во склоп на хромозомски аномалии (Тризонија 21, 18, делеции и Тарнер синдром), додека 14,7% биле структурни аномалии. Во текот на испитуваниот период, 54,1% од големите ВСМ резултирале со ПБ. ПБ во случај на големи ВСМ е намалена од 70% во 1991 година на 43% во 2021 година, но останува висока кај фетусите со едновентрикуларно срце и кај оние со големи коморбидитети поврзани со ВСМ.

ВСМ кои биле пренатално дијагностицирани со помош на УЗ и потврдени со фетална ехокардиографија се прегледани во период од 10 години. Опструкцијата на излезниот тракт на левата комора (LVOT) бил најчестиот подтип на ВСМ (31,6%), со најголема застапеност на случаи на хипопластичен синдром на лево срце (HLHS), следено од коарктација на аортата, и атрезија/стеноза на аортната валвула. Во други студии, вентрикуларниот септален дефект (VSD) е пријавена како најчеста ВСМ (30,4%) Пријавената преваленца на ВСМ многу варира меѓу студиите ширум светот од 4 до 50/1000 живородени, **и проценката од 8/1000 живородени е општо прифатена како најдобра апроксимација.** Стапката на смртност од HLHS е пријавена на околу 50% и

покрај подобрувањата во неонаталната интензивна нега. Атриовентрикуларениот септален дефект AVSD, како BCM е со вкупна преваленца од 3,9 на 10.000 раѓања, а 40% од случаите имаат поврзаност со хромозомска абнормалност и честопати е поврзан со Даунов синдром.

Инциденцата на хромозомски абнормалности кај фетуси со BCM се движи од 17 до 48 %. Поврзаноста со анеуплоиди и/или екстракардијални аномалии е највисока за атриовентрикуларни септални дефекти (48%) и најниска за целосна транспозиција на големите артерии (0-2,6 %).

Вкупната преваленца на несиндромски BCM во Европа помеѓу 2008 и 2015 година во голема популациска студија на EUROCAT вклучувајќи 14 држави останала стабилна за сите BCM со преваленца 60,2 на 10000 живородени, и трендот на намалување пријавен од претходните студии не продолжил.

Податоците како од американската и европската популација така и од британската популација, потврдуваат дека антенаталната дијагноза на големи BCM може да има поволно влијание врз краткорочните исходи и некои мерки за постнаталниот исход, како планирање во однос на времето на породување и непосреден пристап до специјалистички персонал и установи, додека оние новороденчиња без антенатална дијагноза се изложени на ризик од отпуштање без да се идентификува нивната состојба. Се чини дека нема докази дека времето на дијагнозата влијае на долгорочните мерки за исходот (32,33,34,42,43,44,112).

Нашите податоци во однос на BCM укажуваат дека истите се откриени во најголем сигнификантен процент 227.5 на 10.000 живородени или 38.1%, а во најголем сигнификантен процент е откриен Ventricular septal defect (VSD) во 30.3%, при што процентуалната разлика е сигнификантна во однос на останатите поединечни аномалии. На второ место по застапеност е хипопластично лево срце со 2.6%.

4. Дишните патишта и белите дробови се полни со течност во интраутериниот период што го прават феталниот граден кош и белите дробови соодветни за ултразвучен преглед и за магнетна резонанца. Ултразвучниот преглед на градниот кош може лесно да се направи до 25-26 гестациска недела. Сепак, значителен број на торакални аномалии се

појавуваат во напреднати недели од бременоста. Вкупната стапка на торакални аномалии е објавена 0,04% (112). Додека во нашата студија најдовме стапка од 1.9% или 11.6 на 10.000 живородени.

5. **Аномалии на скелетниот систем** се забележани кај околу 1/5000 случаи. Тешко е да се дијагностицираат и во пренаталниот и постнаталниот период. Акушерскиот менаџмент може да биде недоволен бидејќи најголемиот дел од откриените скелетни дисплазии кај фетусите се фатални. Поентата што треба да се запамети овде е дека е важно да се знае во која недела од бременоста ќе се појави аномалија на скелетниот систем во зависност од нејзиниот тип, да се знае нејзиниот развој и коските што би ги зафатила. Додека аномалиите на редукција на екстремитетите може да се откријат лесно во првиот триместар, развојните аномалии како што е ахондроплазијата може да се откријат по вториот триместар кога ќе станат забележливи. Стапката на аномалија на скелетниот систем е дадена како 0,14% (21). Во нашата студија за разлика од други студии пред се аномалиите на скелетниот систем се разделени во две групи (екстремитети и скелетна дисплазија) по класификацијата на EUROCAT и најдовме стапка од 7.1% или 42.4 на 10.000 живородени за екстремитети, и 3.2% за скелетни дисплазии или 19.3 на 10.000 живородени.

6. За **хромозомските аномалии** во студија за големи вродени аномалии кај бебињата родени со **Даунов синдром**, 44% од раѓањата со Даунов синдром имале срцева аномалија и 15% имале не-срцева аномалија со поголема веројатност да имаат срцева аномалија бебињата од женски пол (34). Преваленцата на Даунов синдром се движи во по-висок ранг од 39,9 и Едвард синдром 12,2 на 10.000 раѓања во Естонија, во споредба со просекот на EUROCAT од 26.4 и 7.4 на 10.000 раѓања (50). Во Белгија каде што 81,2% од бремените жени биле скринирани со користење на неинвазивен ДНК тест, вкупната преваленца на Даунов и Едвардс синдром била пријавена како 32,2 и 7,4 случаи на 10.000 раѓања (119).

Голема 10 годишна Европска студија од 16 Европски држави од 2000–2011г. опфатувајќи над 7.5 милиони раѓања издвојува преваленца на трисомија 18 и трисомија 13 и преваленца на придружните аномалии од 4,8 и 1,9 на 10.000 вкупни раѓања. Преваленцијата на трисомија 18 значително се зголемувала за 4% годишно од 2000 до 2011 година, а преваленцата на трисомија 13, исто така, значително се зголемувала за 2%

годишно. 73% од случаите со трисомија 18 или трисомија 13 резултирале со TOPFA. Меѓу живородените бебиња со трисомија 18, 80% имале срцева аномалија, 21% имале аномалија на нервниот систем, 8% имале езофагеална атрезија и 10% имале орофацијална пукнатина. Од живородените бебиња со трисомија 13, 57% имале срцева аномалија, 39% имале аномалија на нервниот систем, 30% имале аномалија на очите, 44% имале полидактилија и 45% имале орофацијална пукнатина. Кај бебињата со трисомија 18 момчиња имале помала веројатност да имаат срцева аномалија во споредба со девојчињата, а со трисомија 13 имале помала веројатност да имаат аномалија на нервниот систем. Во согласност со други студии, откриено е дека 35% од живородените деца со трисомија 18 и 54% со трисомија 13 биле машки (56). Статистички значајните зголемувања со текот на времето во преваленцата забележани и во трисомија 18 и 13, исто така, се забележани од Loane и сор.(2013) и Савва и сор. (2010). Зголемувањето на двете трисомии се одразува со зголемувањето на возраста на мајките во Европа. Просечното време на преживување за живородени со трисомија 18 е околу 14 дена и за живородени со трисомија 13 околу 10 дена. Ова е многу пократко отколку за трисомија 21, што е околу 58 години, бидејќи аномалиите поврзани со трисомијата 18 и 13 се потешки (124,125,126,127).

Ние откривме застапеност на хромозомските аномалии во 30.9 на 10.000 живородени во испитуваниот период или 5.2% при што Даунов и Едвардс синдром се еднакво застапени со по 1.3 %, и нивната преваленца изнесува 7.7 на 10.000 раѓања. Трисомија 13 (Патау синдром) е откриена во 0,6%.

7. Половите разлики кај неколку специфични вродени аномалии се документирани уште во 1940-тите. Објавено е дека состојбите како расцеп на усна и полидактилија се почести кај машките, додека дефектите на невралната туба и расцепот на непцето се почести кај жените (116,117,118). Половата преваленца кај било кои големи вродени аномалии во Обединетото Кралство вклучувајќи деца родени од 1990 до 2009 година е идентификувана во 307/10.000 кај машкиот пол и 243/10.000 кај женскиот пол. Свкупно, ризикот од било која КМ бил 26% поголем кај машките (47). Според полот во нашата студија за сите вклучени КМ кај 43.9% е машки, 34.2% е женски пол.

Споредувајќи ги по триместри УЗ наоди:

Syngelaki et al. ревидирале ултрасонографски прегледи на 100.997 бремени жени и откриле инциденцата на конгенитални аномалии од 1,7%. Кога биле евалуирани по триместри, тие откриле аномалии со стапка од 27,6% во првиот триместар, 53,8% во вториот триместар (114). Неодамнешно ревју покажува дека вкупната стапка на откривање на фетални аномалии во 11-14-та недела била 44% (115). Антенаталната ултразвучна стапка на откривање на КМ во првиот скрининг 11-14 г.н во Шведска е 40,6%. Кранијалните абнормалности биле најчести, проследени од цистична хигрома и гастрошиза (39). Kinau и сор. соопштуваат за инциденца на структурни КМ откриени во првиот триместар со УЗ прегледи од 0,46%. Најчеста аномалија била дефект на невралната туба (53,4%) проследена со дефекти на предниот абдоминален сид (15,5%), цистична хигрома (12,1%), фетален хидропс (6,9%), аномалија на уринарниот систем (6,9%) и обратна артериска перфузија кај близнаци (TRAP) синдром (3,4%) (58). Во Холандија рапортирано е дека 95,0% од мајорните аномалии биле откриени пренатално и 5,0% постпартално. Аномалиите подложни на дијагноза во првиот триместар сочинуваат околу 30% од сите пренатално откриени дефекти и ги вклучуваат повеќето дефекти на невралната туба и абдоминалниот сид, мегацистис, како и избрани тешки случаи на скелетни и срцеви аномалии. Со стапка на откривање во првиот триместар од 70%, мегацистис е аномалија која најчесто се открива во првиот триместар. Случаите на аномалии на ЦНС се главно откриени помеѓу 14 и 22-та недела од бременоста, заедно со срцеви и скелетни аномалии. Постнаталната дијагноза е највисока за дефекти на редукција на екстремитети и скелетна дисплазија. Пренатално генетско тестирање е направено во 80,4% од случаите со пренатално дијагностицирани аномалии, а резултатите биле абнормални во 26% (45). Во студија од 1997-2016 година е објавен импактот на пренаталната дијагноза врз тешките конгенитални аномалии и 54,2% од КМ биле откриени со пренатален ултразвук, распределени на следниов начин: 17,4% биле дијагностицирани пред 14-та недела од бременоста, 47,6% помеѓу 14 и 23 недели и 35,0% во 24та или повеќе недели од бременоста. 68,1% имале изолирани КМ и 31,9% имале мултипли КМ. Пред 14-та недела од бременоста, најголем дел од КМ биле трисомија 13, 18 и 21 (50,0%; 47,7% и 39,3%), гастрошиза и омфалоцела (40,8%) и аненцефалус (36,2%).

За вродени срцеви мани и дијафрагмална хернија, најголем процент се јавуваат помеѓу 14 и 23 недела. ПБ било опција за 21,3% од овие КМ (48).

Во нашата студија во првиот триместар беа откриени КМ во 21.9% и најзастапени се *Hygroma colli* кај 47.1%, *spina bifida* кај 8.8% и *holoprosencephaly* кај 5.9%. Додека во вториот триместар беа откриени КМ со сигнификантна разлика во 78.1% и најзастапени аномалии се ВСД кај 38.8%, следено од *talipes equinovarus* кај 5.8%, 3.3% случаи на скелетна дисплазија и дефекти на уринарниот тракт и 2.5% случаи на ЦНС. Кариотипизација е направена во 35.4% од случаите и 76.3% од случаите имаат негативна, додека 8.4% позитивна кариотипизација.

8.2 Прекин на бременост

Стапките и причините кои водат до ПБ поради фетални аномалии мора да бидат стриктно и критично евалуирани. Во нашата студија поинт преваленцата, застапеноста на прекин на бременоста поради регистрирана аномалија во периодот 2019-2022г. изнесува 14.6/1000 раѓања, со највисока инциденца на прекин на бременоста регистрирана во 2019г. 1.9/100 раѓања, и најниска во 2021г. 1.2/100 раѓања.

Има зголемување од 7,3% (2000г.) до 24,1% (2017) на сите ПБ по 14 г.недела од бременоста на пример во Германија без позната причина, со фреквенција на малформациите - трисомија 21 како водечка причина, втората по големина група се малформациите на ЦНС и најзастапен од нив хидроцефалус, следени од срцевите малформации со најзастапеност на *hypoplastic left heart syndrome (HLHS)*, а мајчината и/или гестациската старост, гравидитетот или паритетот е наведено дека не претставуваат фактори на ризик. Овој тренд е забележан и во Канада (1991-1998), Велика Британија (1995–2004) и други европски земји (девет специфични региони за регистрите на EUROCAT), кои исто така имаат објавено пораст на ПБ. Разликите помеѓу земјите и подемот на ПБ може да биде поради времето и чувствителноста на пренаталниот скрининг за фетални абнормалности и социјални разлики во достапноста и прифатливоста на прекилот на бременост. Во тој контекст, во 2004 година, Garne и колегите испитале 25.400 случаи на вродени малформации во 14 региони на Европа. Авторите објавиле дека иако

ултразвукот бил изведен во 91% од случаите со фетални/неонатални малформации, само 35% од случаите всушност биле дијагностицирани со ултразвук. Во неодамнешно ревју од 2017год., 68% од сите фетални аномалии биле дијагностицирани со ултразвук и потврдени со инвазивна дијагностика (3534 случаи од 19 објавени статии) (2,101,102). Во Англија и Велс, жените кои абортирале поради фетална абнормалност сочинуваат 2% од сите абортуси во 2017 година, а само 10% од абортусите во Англија и Велс се во 13та или повеќе г.недели, при што абортусот поради фетална абнормалност претставува значителен дел од абортусите во вториот триместар. Во еден центар во Израел, 80% од абортуси над 23 г.недели од 1998 до 2005 година се должат на фетална абнормалност.

Генерално, во САД најчеста категорија на фетални абнормалности кај оние кои биле подложени на абортус над 15-та г.недела биле генетски, вклучително и анеуплоидии, и single gene нарушувања. Во случаите со структурни абнормалности, најчести се абнормалности на мозокот (29,0%) и срцето (19,6%) (4). Помеѓу извршените ПБ во Хонг Конг, Кина најчести хромозомски абнормалности се трисомија 21 во (22,1%) и трисомија 18 (10,7%), а меѓу нехромозомските најчести абнормалности се алфа-таласемија мајор (10,0%) и абнормалности на централниот нервен систем (8,2%) (6). Според преглед врз истражувања за вродени дефекти, вкупната фреквенција на ПБ по ПД на вродени дефекти е 83% за аненцефалија и 63% за спина бифида. Сепак, стапката на ПБ во Пекинг, Кина по ПД на КМ е 94% за Даунов синдром, и 84,8% за вродени срцеви аномалии (15).

Согласно литературата во нашата студија најчести индикации за ПБ се хромозомските аномалии во 50%, со најголема застапеност на Down Sy. во 23,7% и Edward Sy во 10,5%, додека изолирани аномалии се во 23,7% и по 13,2% за мултипни и генетски причини. Од изолираните кај 44,4% и од мултипните кај 80% најзастапени се аномалиите на ЦНС во 21,1% вкупно, со најголема застапеност на holoprosencephalia во 10,5 % и agenesis corpus callosum во 5,2%, и на второ место дефектите на абдоминален сид во 5,2%. Додека во нашата студија ПБ поради срцеви дефекти се на четврто место кај 2,6%, во ист процент со oro-фацијални расцепи, малформации на екстремитетите и уринарниот систем.

Во Израел, најчести индикации за ПБ во втор триместар за анатомски аномалии се дефектите на ЦНС (32%), со најголема застапеност на хидроцефалус, додека абнормалности на лицето и вратот и гастроинтестинални абнормалности се многу поретки

во втор триместар, за разлика од по-раните гестациски недели. Слично на тоа, најчестите анатомски аномалии во првиот триместар и ран втор триместар се дефекти на ЦНС (24%), со најчеста застапеност на дефекти на невралната туба, особено аненцефалус. Се објаснува со фактот дека аненцефалијата може лесно да се дијагностицира во првиот триместар при добар сонографски скрининг, додека хидроцефалија обично се развива доцна во вториот или почетокот на третиот триместар (107). Во нашата студија, поголем дел од ПБ се направени во втор триместар над 13 г.н. во 73,7%, при што во пораните гестациски недели ПБ е позастапен кај хромозомските и аномалиите на абдоминален сид, а во покасните гестациски недели освен хромозомските и генетските синдроми на второ место е прекилот поради ЦНС малформации. 50% од прекините на бремености се под 18 гестациска недела.

Стапката на абнормални наоди откриени на пренаталното скенирање е реферирана повисока кај помладите пациентки во споредба со постарите (81,3% наспроти 65,9%). Од ПБ поради хромозомски или генетски абнормалности, трисомија 21 е значително почеста кај повозрасната група во споредба со помладата. Феталните аномалии за кои било извршено ПБ биле: структурни абнормалности (~57%), хромозомски/генетски нарушувања (~37%) (108). Кај нас во најголем сигнификантен процент од 52.6% мајките кои имаат ПБ се на возраст од 25 до 34г.

Во Турција инциденцата на ПБ била 5,45 на 100 живородени, а најчеста причина за ПБ ≤ 22 и над 22 г.недели биле аномалии на централниот нервен систем, мултипни аномалии, цистична хигрома, аномалии на кардиоваскуларниот систем и хромозомски аномалии. Слично на другите студии, структурни аномалии, мултипни малформации и аномалиите на ЦНС се откриени почесто во понапредни гестациски недели и во помлади години на мајките, а генетско-хромозомски аномалии се откриени во пораните гестациски недели и во понапредни години на мајките со најчеста застапеност на Трисомија 12 и 18 (16,19,20). Слични студии, исто во Турција објавуваат дека 60.4% од ПБ биле поради генетски аномалии, а малформациите на ЦНС биле застапени во 37,7% - 57,6%, додека во Австрија малформациите на ЦНС се во 39,7%, а хромозомските аномалии во 15,8%. Претходни студии имат потврдено дека малформациите на мозокот се водечка причина за доцните ПБ во многу делови од светот. Една важна причина за ова е доцното формирање и

созревање на кортикалното мозочно ткиво а со тоа и развојот на малформации на мозокот е кон крајот на вториот и третиот триместар (17,18). Во Бугарија највисоката инциденца на фетални аномалии при ПБ е следена: дефекти на невралната туба (24,59%) и централен нервен систем (21,29%), проследени со хромозомски дефекти потврдени со амниоцентеза (11,47%), срцеви дефекти (9,83%) и цепнатинки на лицето (6,54%) (22).

Во споредба со досега изброените држави, индикациите за прекинување на бременоста по пренатална дијагноза за фетална аномалија во Франција каде ПБ е легален називосно од гестациската возраст, биле: хромозомски аномалии (39,1%), изолирани аномалии (36,4%) и мултипни малформации (9,7%), кое рангирање совпаѓа со нашата студија. Така, инциденцата за ПБ за фетални аномалии е од редот на 65 на 10.000 раѓања, кое пак е двојно помалку од нашата најниска инциденца. Додека пак оваа инциденца е многу повисока отколку во Обединетото Кралство (53). TOPFA се зголемува во вкупната фреквенција и се јавува во пораните гестациски недели особено пред 16 г.н., и во Обединетото Кралство каде исто нема гестациски лимит за ПБ. За период од 10 години (1995-2004г.) ПБ се идентификувани со преваленца од 49,3 на 10 000 раѓања. Пропорциите што се јавуваат во различните гестации биле 20,4% пред 16-тата недела; 32,4% помеѓу 16 и 20 недели; 38,3% помеѓу 20 и 24 недели; и 8,4% во или по 24 недели. 39% од TOPFA биле за хромозомска аномалија; 25% за мултипни малформации; 23% за дефекти на невралната туба; 5% за бубрежни проблеми; и 5% за срцеви мани (54).

Кауа и сор. компарирајќи ран гестациски прекин пред 23 г.н. и доцен гестациски прекин над 23 г.н. во 341 случаеве забележуваат ултрасонографска структурна аномалија во (80,1%) од случаите и не е забележана структурална аномалија во (19,9%). Од случаите со структурна аномалија, (73%) имале изолирани системски аномалии и (26,7%) имале мултипни системски аномалии, а хромозомска аномалија била пронајдена кај 52,6% од нив. Инциденцата на структурни аномалии била значително висока во случаите на доцен прекин (91% наспроти 76,8%), и слично инциденцата на изолирана кардиоваскуларна аномалија била значително висока во случаите на доцно прекинување (37,5% наспроти 13,8%). И кај двете групи аномалиите на ЦНС се најчесто проследени од ВСМ, кое што не е случај во нашата студија (59). Во нашата студија малформациите на ЦНС во 50% се проследени со деформитети на екстремитетите.

Културните фактори може да бидат важни, но веројатно нема да ги оправдаат разликите во стапките на ПБ за фетална аномалија меѓу европските земји, бидејќи односот на прекини меѓу бременостите со позитивна пренатална дијагноза има тенденција да биде сличен низ Европа (122,123).

Тешко е да се споредат резултатите од различни студии, главно поради различните начини на пресметување и прикажување на резултатите, разликите во гестациската старост во времето на скенирањето и разликите во време за следење, како и комплетноста помеѓу различните регистри. Процентот на случаи со пренатална дијагноза може да се прецени во некои студии поради недоволно утврдување на вкупните случаи. Свесни сме дека оваа студија, и покрај тоа што е една од поголемите во нашата земја, не е епидемиолошка. Ова е опсервациско истражување на 4-годишно искуство на нашиот центар. Затоа, ги охрабруваме другите центри да пријават слично искуства. Нашата студија беше базирана на болничко ниво и не ја претставува вистинската преваленца и исходот во Република С.Македонија. Овие податоци треба да поттикнат идни истражувања и соработка за попрецизни и поцелосни известувања за мајорни вродени аномалии во Република С.Македонија. Мултицентрична студија или национална студија може попрецизно да ја процени распространетоста и инциденцата на различни вродени аномалии.

Додека дијагнозите на феталните аномалии варираат според триместар, аномалиите може точно да се детектираат во пораните гестациски недели благодарение на технолошкиот развој на ултразвучните уреди во денешно време. Но исто така откривањето со повисока стапка на кардиоваскуларни малформации кај подоцнежните студии може да се препишат на подобрување на искуството од скрининг на фетално срце за време на рутинскиот скрининг за аномалии.

Пренаталната дијагноза на феталните аномалии може да се етаблира во порните недели од бременоста со поголема точност со зголемувањето на бројот на центри и персонал искусен во оваа област, со што ултрасонографскиот скрининг на аномалија и скрининг тестовите за анеуплоидија да се рутинска практика кај сите бремени жени, вклучувајќи и напредна технологија и нови скрининг тестови како што е екстрацелуларната ДНК во програмата.

9. Заклучоци

1. Во испитуваниот четиригодишен период 2019-2022г. во првите два триместри направени се вкупно 5221 ултразвучни (УЗ) антенатални скрининзи, и откриени се конгенитални малформации 3.0% во однос на вкупниот број на ултразвучни скрининзи и 6% на 100 живородени. Во првиот триместар беа откриени КМ во 21.9% и најзастапени се Hygroma colli кај 47.1%, spina bifida кај 8.8% и holoprosencephaly кај 5.9%. Додека во вториот триместар беа откриени КМ со сигнификантна разлика во 78.1% и најзастапени аномалии се ВСД кај 38.8%, следено од talipes equinovarus кај 5.8%, 3.3% скелетна дисплазија и дефекти на уринарниот тракт и 2.5% случаи на ЦНС.
2. Во испитуваниот четиригодишен период извршени се 38 прекини на бременост поради КМ со поинт преваленца 14.6/1000 раѓања. Поголем дел од ПБ се направени во втор триместар над 13 г.н. во 73,7%, при што во пораните гестациски недели ПБ е позастапен кај хромозомските и аномалиите на абдоминален сид, а во покасните гестациски недели освен хромозомските и генетските синдроми на второ место е прекилот поради ЦНС малформации.
3. Од откриените аномалии 78.7% одпаѓа на **изолираните**, 12.9% се **мултипни**, 5.2% се **хромозомски** и 3.2% се **генетски и еколошки**, процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу изолирани верзус останатите аномалии. Откривме во најголем процент **срцеви аномалии** во 38.1% со најголем сигнификантен процент на ВСД во 30.3% и хипопластично лево срце во 2.6%, аномалии на **лице и врат** во 12.3%, на **уринарен систем** во 11.0%, следат аномалии на **нервен систем** (со најголема застапеност на ДНТ, вентрикуломегалија, холопрозенцефалија и агенезија на corpus callosum) во 9.03% и **екстремитетите** во 7.1%. Од хромозомските аномалии **Down Syndrome** и **Edward syndrome** се еднакво застапени со по 1.3 %.

4. Просечната гестациска недела на детекција на аномалиите изнесува 19.4 ± 3.8 недели, во ранг од 12 до 25 недела. 50% од прекините на бремености се под 18 гестациска недела. Најчести индикации за ПБ се хромозомските аномалии во 50%, со најголема застапеност на Down Sy. во 23,7% и Edward Sy во 10,5%, додека изолирани аномалии се во 23,7% и по 13,2% за мултипни и генетски причини. Од изолираните и мултипните КМ најзастапени се аномалиите на ЦНС во 21,1% вкупно, со најголема застапеност на holoprosencephalia во 10,5 % и agenesis corpus callosum во 5,2%, и на трето место дефектите на абдоминален сид во 5,2%. Малформациите на ЦНС во 50% се проследени со деформитети на екстремитетите.
5. Во најголем процент кај пациентките со откриена КМ се детектира при прв гравидитет во 50.3%, а без претходно породување во 61,3 %, и во 78.1% без претходен абортус, со поголема застапеност на КМ при машкиот пол во 43.9% наспроти 34.2% за женски пол. Пронајдовме само поврзаност на инциденцата на КМ во однос на возраста, 50.0% од пациентките се постари од 31 год. Коморбидитети кај мајката се регистрирани во 20 %, при што најзастапено е носителството на вродена тромбофилија во 5,8%, а останатите најзастапени коморбидитети се м.Хашимото, обезитет и хипотиреоидизам. 90.3% од пациентките забремениле спонтано. Кариотипизацијата е позната во 35.4% од случаите и 76.3% од случаите имаат негативна, додека 8.4% позитивна кариотипизација. Во најголем сигнификантен процент од 52.6% мајките кои имаат ПБ се на возраст од 25 до 34г. и се регистрира сигнификантна негативна умерена корелација помеѓу возрата на мајката и гестационата недела на прекин на бременоста.

10. Клиничка апликативност

1. Нашата клиничка цел во оваа студија е да го менаџираме ПБ во нашата клиника подобро и да се развијат соодветни пристапи за тоа со истражување на индикациите и акушерски карактеристики на овие случаи.
2. Имавме за цел да обезбедиме податоци како за пациентите така и за лекарите и да предложиме перинатален менаџмент.
3. Воспоставување на систематски протоколи за евалуација на фетусот по органи и системи ќе бидат ефективни за откривање на аномалии на плодот во раните гестациски недели.
4. Подобра координираност на тимовите на матични гинеколози и гинеколози субспецијалисти во оваа област може да доведе до значително намалување на откривање на КМ во по доцнежна гестациска возраст.

11. Референци:

1. Beksac MS, Fadiloglu E, Unal C, Cetiner S, Tanacan A. 5-year experience of a tertiary center in major congenital abnormalities in singleton pregnancies. *Birth Defects Research*. 2020 May;112(8):633-639.
2. Kiver VII, Altmann J, Kamhieh-Milz J, Weichert A. A 17-year analysis of pregnancies termination ≥ 14 weeks of gestation in a German level 1 perinatal center. *J Perinat Med*. 2019; 47(8):847-856.
3. Mekonen HK, Berhe Y, Berihu BA, et al. A silent epidemic of major congenital malformations in Tigray, northern Ethiopia: hospital-based study. *Sci Rep*. 2021; 11(1):21035.
4. Friedman CF, Chasen ST. Abortion for fetal indications: Timing of prenatal diagnosis and abortion for structural and genetic abnormalities. *Contraception*. 2020; 101(5):293-295.
5. Nuccetelli S. Abortion for fetal defects: two current arguments. *Med Health Care Philos*. 2017; 20(3):447-450.
6. Lo TK, Lau WL, Lai FK, Lam H, Tse HY, Leung WC, Chin RK. The effect of gestational age on the outcome of second-trimester termination of pregnancies for foetal abnormalities. *Prenat Diagn*. 2008; 28(6):508-11.
7. Calzolari E, Barisic I, Loane M, et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100(4):270-6.

8. Atienza-Carrasco J, Linares-Abad M, Padilla-Ruiz M, Morales-Gil IM. Experiences and outcomes following diagnosis of congenital foetal anomaly and medical termination of pregnancy: A phenomenological study. *J Clin Nurs*. 2020; 29(7-8):1220-1237.
9. Vaknin Z, Ben-Ami I, Reish O, Herman A, Maymon R. Fetal abnormalities leading to termination of singleton pregnancy: the 7-year experience of a single medical center. *Prenat Diagn*. 2006; 26(10):938-43.
10. Ara A, Kumar D, Dewan D, Digra NC. Incidence of congenital anomalies in a rural population of Jammu - A prospective study. *Indian J Public Health*. 2018; 62(3):188-192.
11. Monier I, Lelong N, Ancel PY, et al. Indications leading to termination of pregnancy between 22⁺⁰ and 31⁺⁶ weeks of gestational age in France: A population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 233:12-18.
12. Patrício SS, Gregório VRP, Pereira SM, Costa R. Fetal abnormality with possibility of legal termination: maternal dilemmas. *Rev Bras Enferm*. 2019; 72(suppl 3):125-131.
13. Sharma J, Tiwari S, Pokhrel M, Lama L. Medical Induction for Mid trimester Abortion: A Hospital-based Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020 Oct 15;58(230):794-797.
14. Akinmoladun JA, Ogbole GI, O Oluwasola TA. Pattern and outcome of prenatally diagnosed major congenital anomalies at a Nigerian Tertiary Hospital. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(5):560-565.
15. Xie D, Liang C, Xiang Y, et al. Prenatal diagnosis of birth defects and termination of pregnancy in Hunan Province, China. *Prenat Diagn*. 2020;40(8):925-930.
16. Koşar Can Ö, Kaleli B. Retrospective clinical evaluation of indications for termination of pregnancies due to fetal anomaly. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2022; 23(1):28-32.

17. Ozyuncu O, Orgul G, Tanacan A, et al. Retrospective analysis of indications for termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39(3):355-358.
18. Muin DA, Otte P, Scharrer A, et al. Temporal changes in epidemiological profile and fetal indications for late termination of pregnancy: a retrospective single-center study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 304(4):935-942.
19. Aslan H, Yildirim G, Ongut C, Ceylan Y. Termination of pregnancy for fetal anomaly. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99(3):221-4.
20. Yilmaz Baran S, Alemdaroglu S, Dogan Durdag G, Kalayci H, Yilmaz Çelik Z. The analysis of the termination of pregnancies at and after ten weeks of gestation – a monocenter study. *Perinatal Journal* 2019;27(1):14–21.
21. Tutus S. The incidence and distribution of anomalies found in the pregnant women applied to Kayseri City Hospital for obstetric ultrasound in 2019: a retrospective analysis. *Perinatal Journal* 2021;29(1):54–62.
22. Tsankova M, Marinov B. Characteristics of the severe fetalanomalies terminated in general obstetrics department for 4,5 years period. *Akush Ginekol (Sofiiia).* 2011;50(4):22-9.
23. Salomon LJ et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(1):116-26.
24. Закон за прекин на бременоста, Сл. весник на РМ бр. 101/2019
25. Loane M, Dolk H, Kelly A, et al. EUROCAT Working Group. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital

- anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Mar;91 Suppl 1:S31-43.
26. Hagar DL, Valley MT, Rayburn WF, Carey JC. Midtrimester pregnancy termination for fetal malformations. Use of intravaginal prostaglandin E2. *J Reprod Med*. 1997 Aug;42(8):497-500.
 27. Akinmoladun JA. Termination of Pregnancy for Ultrasound diagnosed Major Fetal Anomalies at a Nigerian Tertiary Hospital: An Initial Experience. *West Afr J Med*. 2021 Aug 30;38(8):738-742.
 28. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H; EUROCAT Project Management Committee; EUROCAT Working Group. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Mar;91 Suppl 1(Suppl 1):S16-22.
 29. Impellizzeri P, Nascimben F, Di Fabrizio D, et al. Pathogenesis of Congenital Malformations: Possible Role of Oxidative Stress. *Am J Perinatol*. 2022 Jun;39(8):816-823.
 30. Grover S, Garg B, Sood N, Arora K. Lethal Congenital Malformations in Fetuses- Antenatal Ultrasound or Perinatal Autopsy. *Fetal Pediatr Pathol*. 2017 Jun;36(3):220-231.
 31. Sallout BI, Al-Hoshan MS, Attyyaa RA, Al Suleimat AA. Antenatal diagnosis, prevalence and outcome of major congenital anomalies in Saudi Arabia: a hospital-based study. *Ann Saudi Med*. 2008 Jul-Aug;28(4):272-6.
 32. Tomek V, Jicínská H, Pavlícek J, et al. Pregnancy Termination and Postnatal Major Congenital Heart Defect Prevalence After Introduction of Prenatal Cardiac Screening. *JAMA Netw Open*. 2023 Sep 5;6(9):e2334069.

33. Peake LK, Draper ES, Budd JL, Field D. Outcomes when congenital heart disease is diagnosed antenatally versus postnatally in the UK: a retrospective population-based study. *BMC Pediatr.* 2015 May 16;15:58.
34. Sharma S, Bhanot R, Deka D, Bajpai M, Gupta DK. Impact of fetal counseling on outcome of antenatal congenital surgical anomalies. *Pediatr Surg Int.* 2017 Feb;33(2):203-212.
35. MacArthur C, Hansen M, Baynam G, et al. Trends in prenatal diagnosis of congenital anomalies in Western Australia between 1980 and 2020: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2023 Sep;37(7):596-606.
36. Volpe P, De Robertis V, Campobasso G, et al. Diagnosis of congenital heart disease by early and second-trimester fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2012 Apr;31(4):563-8.
37. Stoll C, Tenconi R, Clementi M. Detection of Congenital Anomalies by Fetal Ultrasonographic Examination across Europe. *Community Genet.* 2001 Jun;4(4):225-232.
38. Richmond S, Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformation over 16 years. *BJOG.* 2005 Oct;112(10):1349-57.
39. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):912-5.
40. Dolk, H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2010;686:349–64.

41. Van de Putte R, van Rooij IALM, Marcelis CLM, et al. Spectrum of congenital anomalies among VACTERL cases: a EUROCAT population-based study. *Pediatr Res*. 2020 Feb;87(3):541-549.
42. Aydin E, Aypar E, Oktem A, Ozyuncu O, Yurdakok M, Guvener M, Demircin M, Beksac MS. Congenital heart defects: the 10-year experience at a single center. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;33(3):368-372.
43. Mamasoula C, Addor MC, Carbonell CC, et al. Prevalence of congenital heart defects in Europe, 2008-2015: A registry-based study. *Birth Defects Res*. 2022 Dec 1;114(20):1404-1416.
44. Clausen AB, Garne E, Damkjær M. Live birth prevalence of atrioventricular septal defect after the implementation of new prenatal screening guidelines. *Dan Med J*. 2022 Jan 13;69(2):A09210676.
45. Bardi F, Bergman JEH, Siemensma-Mühlenberg N, et al. Prenatal diagnosis and pregnancy outcome of major structural anomalies detectable in the first trimester: A population-based cohort study in the Netherlands. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022 Nov;36(6):804-814.
46. Garne E, Khoshnood B, Loane M, Boyd P, Dolk H; EUROCAT Working Group. Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *BJOG*. 2010 May;117(6):660-6.
47. Sokal R, Tata LJ, Fleming KM. Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Feb;100(2):79-91.
48. Braz P, Machado A, Matias Dias C. The impact of prenatal diagnosis on congenital anomaly outcomes: Data from 1997 to 2016. *Eur J Med Genet*. 2018 Sep;61(9):508-512.

49. Garne E, Hansen AV, Birkelund AS, Andersen AM. Major congenital anomalies in a Danish region. *Dan Med J*. 2014 Jun;61(6):A4825.
50. Süüden EL, Muru K, Põder K, Rull K. The prevalence of congenital anomalies: nationwide study in 2020 in Estonia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023 Dec;36(2):2259050.
51. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):841-9.
52. Morris JK, Wellesley DG, Barisic I, et al. Epidemiology of congenital cerebral anomalies in Europe: a multicentre, population-based EUROCAT study. *Arch Dis Child*. 2019 Dec;104(12):1181-1187.
53. Dommergues M, Mandelbrot L, Mahieu-Caputo D, Boudjema N, Durand-Zaleski I; ICI Group-Club de médecine foetale. Termination of pregnancy following prenatal diagnosis in France: how severe are the foetal anomalies? *Prenat Diagn*. 2010 Jun;30(6):531-9.
54. Wyldes MP, Tonks AM. Termination of pregnancy for fetal anomaly: a population-based study 1995 to 2004. *BJOG*. 2007 May;114(5):639-42.
55. Baumann S, Darquy S, Miry C, Duchange N, Moutel G. Termination of pregnancy for foetal indication in the French context analysis of decision-making in a Multidisciplinary Centre For Prenatal Diagnosis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Oct;50(8):102067.
56. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):3062-9.

57. Koşar Can Ö, Kaleli B. Retrospective clinical evaluation of indications for termination of pregnancies due to fetal anomaly. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2022 Mar 8;23(1):28-32.
58. Tuğba Kınay, Metin Kaplan, Mehmet Metin Altay, et al. Results of fetal anomaly screening performed at 11–14 weeks of gestation at a tertiary center. *Perinatal Journal* 2016;24(2):100-105.
59. Kaya S, Vaizovlu F, Yakut Uzuner S, et al. The assessment of early and late gestational termination cases. *Perinatal Journal* 2020;28(2):82–88.
60. Sharma T, Kumari A. Prevalence and pattern of birth defects in a cross-sectional study at a teaching hospital in Eastern India. *Perinatal Journal* 2023;31(3):224-229.
61. Moore KL, Persaud TV. *The Developing Human Clinically Oriented Embryology*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. p. 142-73.
62. Opitz JM, Wilson GN, Barness EG. Abnormalities of blastogenesis, organogenesis, and phenogenesis. In: Barness EG, editor. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. St. Louis: Mosby; 1997. p. 65-102.
63. Birth defects surveillance: a manual for programme managers, second edition. Geneva: world Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548724>
64. Christianson A, Howson CP, Modell B. The hidden toll of dying and disabled children. *March of Dimes global report on birth defects*;2006.
65. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev.* 2018;42(3-4):1–34.

66. Ely DM, Driscoll AK. Infant mortality in the United States, 2019: data from the period linked birth/infant death file. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70(14):1–18.
67. Czeizel AE. Birth defects are preventable. *Int J Med Sci*. 2005;2(3):91–92. Epub 2005 Jul 1.
68. World Health Organization. (2017). WHO | Congenital anomalies. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
69. Sadler, T. W. (2011). *Langman's medical embryology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
70. Okun, N., Sierra, S., Douglas Wilson, R., et al. (2014). Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstetrique et Gynecologie du Canada: JOGC*, 36(1), 64–83.
71. Madi SA, Al-Naggar RL, Al-Awadi SA, Bastaki LA. Profile of major congenital malformations in neonates in Al-Jahra region of Kuwait. *East Mediterr Health J* 2005;11:700-6.
72. Perrimon N, Pitsouli C, Shilo BZ. Signaling mechanisms controlling cell fate and embryonic patterning. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(08):a005975
73. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol* 2017; 12:674–681.
74. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:2768365

75. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000;157(06):2111–2122.
76. Wells PG, McCallum GP, Chen CS, et al. Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicol Sci* 2009;108(01):4–18.
77. Laforgia N, Di Mauro A, Favia Guarnieri G, et al. The Role of Oxidative Stress in the Pathomechanism of Congenital Malformations. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018:12
78. Avula S, Parikh S, Demarest S, Kurz J, Gropman A. Treatment of mitochondrial disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(06):292
79. Grandjean H, Larroque D, Levi S; The Eurofetus Team. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. *Ann N Y Acad Sci* 1998;847:118–24.
80. Wong K. Ultrasonographic examination for prevention of fetal birth defect. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009; 41: 492-9.
81. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:157–63.
82. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):296-301.

83. Raupach K, Zimmermann R. False diagnosis in prenatal sonography—analysis of causes and formulation of conclusions for the quality management of prenatal sonographic diagnostics. *Ultraschall Med* 2004;25:438–43 [in German].
84. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:90–102.
85. Hamida E, Ayadi I, Bezzine A, Rabii B, Hammouda S, Bouguerra B, et al. 2017. Termination of pregnancy for fetal anomaly in a Tunisian population. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology* 23:69–70.
86. Feldman N, Melcer Y, Hod E, Levinsohn-Tavor O, Svirsky R, Maymon R. 2018. Termination of pregnancy due to fetal abnormalities performed after 32 weeks' gestation: survey of 57 fetuses from a single medical center. *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine* 31:740–746.
87. Wyldes MP, Tonks AM. Termination of pregnancy for fetal anomaly: a population-based study 1995 to 2004. *BJOG* 2007; 114:639–42.
88. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. 2007. Midtrimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update* 13(1): 37–52.
89. Wyldes MP, Tonks AM. 2007. Termination of pregnancy for fetal anomaly: a population-based study 1995 to 2004. *BJOG* 114: 639–642.
90. Guillem P, Fabre B, Cans C, Robert-Gnansia E, Jouk PS. Trends in elective terminations of pregnancy between 1989 and 2000 in a French county (the Isere). *Prenat Diagn* 2003;23:877–83.

91. Wyldes MP, Tonks AM. Termination of pregnancy for fetal anomaly: a population-based study 1995 to 2004. *BJOG* 2007;114:639–42.
92. McCredie J, Loewenthal J. Pathogenesis of congenital malformations. An hypothesis. *Am J Surg.* 1978 Mar;135(3):293-7.
93. Garne E, Dolk H, Loane M, et al. 2011. Paper 5: Surveillance of multiple congenital anomalies: implementation of a computer algorithm in European registers for classification of cases. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91(Suppl 1):S44–S50.
94. Garne E, Dolk H, Loane M, Boyd PA. 2010. EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. *J Med Screen* 17:97–98.
95. Boyd PA, Haussler M, Barisic I, et al. 2011. Paper 1: The EUROCAT network—organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91(Suppl 1):S2–S15.
96. Greenlees R, Neville A, Addor M-C, et al. 2011. EUROCAT member registries: organization and activities. *Birth Defects Research (Part A)*, 2011;91:S51–S100.
97. EUROCAT. Prevalence calculation and interpretation. [cited 2023 Jun 30] Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/Guide_1.5_Chapter_4.pdf
98. Calzolari, E., Cavazzuti, G., Cocchi, G., et al. (1987). Congenital malformations in 100,000 consecutive birth in Emilia Romagna region northern Italy: Comparison with the EUROCAT data. *European Journal of Epidemiology*, 3(4), 423–430.
99. Yu, M., Ping, Z., Zhang, S., He, Y., Dong, R., & Guo, X. (2015). The survey of birth defects rate based on birth registration system. *Chinese Medical Journal*, 128(1), 7–14.

100. Knowles, R. L., Ridout, D., Crowe, S., et al. (2017). Ethnic and socioeconomic variation in incidence of congenital heart defects. *Archives of Disease in Childhood*, 102(6), 496–502.
101. Rossi AC, Prefumo F. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:201–6.
102. Garne E, Loane M, de Vigan C, Scarano G, de Walle H, Gillerot Y, et al. Prenatal diagnostic procedures used in pregnancies with congenital malformations in 14 regions of Europe. *Prenat Diagn* 2004;24:908–12.
103. Dickinson JE, Godfrey ME, Evans SF. 1998. Efficacy of intravaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a randomised controlled trial. *J Matern Fetal Med* 7: 115–119.
104. Dickinson JE, Evans SF. 2002. The optimisation of intra-vaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 186: 470–474.
105. Dodd J, O'Brien L, Coffey J. 2005. Misoprostol for second and third trimester termination of pregnancy: a review of practice at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 45: 25–29.
106. Dickinson JE, Evans SF. 2003. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 101: 1294–1299.
107. Dommergues M, Benachi A, Benifla JL, des Noettes R, Dumez Y. 1999. The reasons for termination of pregnancy in the third trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 297–303.

108. Allan LD. 2003. Cardiac anatomy screening: what is the best time for screening in pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 15: 143–146.
109. Barel O, Vaknin Z, Smorgick N, Reish O, Mendlovic S, Herman A, et al. 2009. Fetal abnormalities leading to third trimester abortion: nine-year experience from a single medical center. *Prenatal Diagnosis* 29:223–228.
110. Policiano C, Djokovic, Carvalho R, Monteiro C, Melo MA, Graça LM. Ultrasound antenatal detection of urinary tract anomalies in the last decade: outcome and prognosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:959–63.
111. Rodriguez MM. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:293– 320.
112. Dilek TUK, Çayan F, Doruk A, Dorukan H. The role of 3D ultrasonography in the analysis of fetal cardiac anatomy. *Perinatal Journal* 2014;22:33–7.
113. Dilek TUK, Doruk A, Köse S, Çayan F, Dilek S. The correlation of ultrasound and magnetic resonance imaging in the thoracic anomalies: case series. *Perinatal Journal* 2009;17(2):90-96.
114. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:468–76.
115. Weisz B, Pajkrt E, Jauniaux E. Early detection of fetal structural abnormalities. *Reprod Biomed Online*. 2005;10: 541-53.
116. Hay S. 1971. Sex differences in the incidence of certain congenital malformations: A review of the literature and some new data. *Teratology* 4:277–286.

117. Deak KL, Siegel DG, George TM, et al. 2008. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82:662–669.
118. Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. 2000. Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillo fac Surg* 38:23–25.
119. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med*. 2021;23(6): 1137–1142.
120. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2007;115:2995–3014.
121. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, et al. Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med Overseas Ed* 2016;374:1981–7.
122. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H; EUROCAT Working Group. 2008. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down syndrome. *BJOG* 115(6): 689–696.
123. Garne E, Loane M, Dolk H, et al. 2005. Prenatal diagnosis of severe structural malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(1): 6–11.
124. Loane M, Morris JK, Addor MC, et al. 2013. Twenty-year trend in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 21:27–33.

125. Savva GM, Walker K, Morris JK. 2010. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn* 30:57–64.
126. Wu J, Springett A, Morris JK. 2013. Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau syndrome) in England and Wales: 2004–2011. *Am J Med Genet A* 161:2512–2518.
127. Wu J, Morris JK. 2013. The population prevalence of Down’s syndrome in England and Wales in 2011. *Eur J Hum Genet* 21:1016–1019.
128. Gadow EC. Primary prevention of birth defects. In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, editors. *The Perinatal Medicine of the New Millenium*. Bologna: Monduzzi Ed.; 2001. p. 319-25.
129. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H, Committee EPM, Group EW. Paper 2: EUROCAT public health indicators for con genital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:16- 22.
130. Best KE, Rankin J, Dolk H, et al. Multilevel analyses of related public health indicators: the European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT) public health indicators. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2020;34(2):122- 129.
131. Woodward PJ et al. *Diagnostic imaging: Obstetrics*. Salt Lake City: Amirsys; 2005.