

FREQUENCY OF SKELETAL ANOMALIES IN FETAL AND
NEONATAL AUTOPSIESUČESTALOST ANOMALIJA SKELETA U FETALNIM I
NEONATALNIM OBDUKCIJAMAMatija Radojević¹, Katarina Pjevčević¹, Dunja Putniković¹, Jovan Jevtić^{1,2}, Ljubica Simić^{1,2}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patologiju "Dr Đorđe Joannović", Beograd, Srbija**Correspondence:** matijaradojevic6@gmail.com**Abstract**

Introduction: Skeletal anomalies are a heterogeneous group of disorders including changes in bone shape, size, and density that cause abnormalities of the extremities, trunk, and head. They rank second in Europe in the frequency of all congenital anomalies. The most common skeletal anomalies include head, face and limb anomalies.

Aim: The aim of this study was to determine the frequency of skeletal anomalies and their association with anomalies of internal organs, as well as to show the age of the mother and the gestational week of the fetus with established skeletal anomalies.

Material and methods: All fetal and neonatal autopsies in the period from January 1, 2018 to December 31, 2020 at the Institute of Pathology "Djordje Joannovic" of the Faculty of Medicine University of Belgrade were analyzed. In the mentioned period, 580 fetal and neonatal autopsies were performed. Clinical data were obtained from the Gynecology and Obstetrics Clinic "Narodni Front" on the basis of completed requests for clinical autopsy. Descriptive statistics methods were used (data are presented as absolute numbers and percentage frequencies).

Results: The most common skeletal anomalies are divided into seven groups: spina bifida (20; 33.34%), limb anomalies (16; 26.67%), head and face bone anomalies (15; 25%), joint anomalies (2; 3.33%), achondroplasia (3; 5%), osteogenesis imperfecta (2; 3.33%) and other anomalies (2; 3.33%). The most common associated anomalies were central nervous system (CNS) abnormalities, followed by heart and kidney abnormalities. The youngest mother was 15 years old, and the oldest was 47 years old. The mean age of the mothers was 30 years.

Conclusion: In our study, the most common anomaly was spina bifida, while limb anomalies and craniofacial anomalies are next in frequency. Skeletal anomalies were often associated with anomalies of the heart, kidneys, and CNS. They were mostly diagnosed between the 22nd and 27th gestational week. Our results showed that skeletal anomalies are more common in fetuses or neonates of mothers older than 30 years.

Keywords:skeleton,
anomalies,
fetuses,
autopsies

Sažetak

Uvod: Skeletne anomalije su heterogena grupa poremećaja koji uključuju promene u obliku, veličini i gustini kostiju, što prouzrokuje abnormalnosti ekstremiteta, trupa i glave. Nalaze se na drugom mestu u Evropi po učestalosti svih urođenih anomalija. U najčešće skeletne anomalije spadaju anomalije glave, lica i ekstremiteta.

Cilj: Cilj ovog rada je bio da se utvrdi učestalost skeletnih anomalija i njihova udruženost sa anomalijama unutrašnjih organa, kao i da se prikažu starost majke i gestaciona nedelja fetusa sa utvrđenim skeletnim anomalijama.

Materijal i metode: Analizirane su sve fetalne i neonatalne obdukcije u periodu od 1. januara 2018. godine do 31. decembra 2020. godine na Institutu za patologiju „Đorđe Joannović“ Medicinskog fakulteta u Beogradu. U navedenom periodu urađeno je 580 fetalnih i neonatalnih obdukcija. Klinički podaci su dobijeni iz Ginekološko-akušerske klinike „Narodni front“ na osnovu popunjenih zahteva za kliničku obdukciju. Korišćene su metode deskriptivne statistike (podaci su predstavljeni kao apsolutni brojevi i procenatne učestalosti).

Rezultati: Najčešće anomalije skeleta su podeljene u sedam grupa: spinu bifidu (20; 33,34%), anomalije ekstremiteta (16; 26,67%), anomalije kostiju glave i lica (15; 25%), anomalije zglobova (2; 3,33%), ahondroplaziju (3; 5%), osteogenezis imperfektu (2; 3,33%) i druge anomalije (2; 3,33%). Najčešće udružene anomalije bile su anomalije centralnog nervnog sistema (CNS), zatim srca i bubrega. Najmlađa majka je imala 15 godina, a najstarija 47 godina. Prosečna starost majki je iznosila 30 godina.

Zaključak: U našem istraživanju najčešća anomalija je spina bifida, dok su anomalije ekstremiteta i kraniofacijalne anomalije sledeće po učestalosti. Skeletne anomalije su često bile udružene sa anomalijama srca, bubrega i CNS-a. Pretežno su dijagnostikovane između 22. i 27. gestacione nedelje. Naši rezultati pokazuju da su anomalije skeleta češće kod fetusa, odnosno neonatusa majki starijih od 30 godina.

Ključne reči:

skelet,
anomalije,
fetusi,
obdukcije

Uvod

Skeletni sistem predstavlja vrlo važan deo čovekovog organizma, čija je primarna uloga potpora. Kost, osim što oblikuju ljudsko telo, omogućavaju kretanje i motoričke sposobnosti, štite vitalne organe, olakšavaju disanje, rezervoari su različitih minerala kao što su kalcijum i fosfati i proizvode mnoštvo ćelija u srži, presudnih za preživljavanje (1).

Skeletne anomalije su heterogena grupa poremećaja koji uključuju promene u obliku, veličini i gustini kostiju, što prouzrokuje abnormalnosti ekstremiteta, trupa i glave. Mogu biti zahvaćene duge kosti, kosti šake i stopala, kosti glave i lica, kičmeni stub, ali i rebra i kosti karlice. Uprkos razvoju dijagnostičkih tehnika i radioloških metoda, mnoge skeletne anomalije se otkriju tek na rođenju ili na obdukcijama. Postoji veliki broj skeletnih displazija, fenotipski različitih, često sa preklapajućim karakteristikama, što, uz nedostatak precizne molekularne analize ili sistematskog pristupa, može biti razlog zbog kojeg nisu detektovane tokom trudnoće (2).

Skeletne anomalije se zbog svoje heterogenosti i visoke frekvencije javljanja nalaze na drugom mestu u Evropi po učestalosti svih urođenih anomalija, odmah posle anomalija srca, a pre anomalija urinarnog trakta i centralnog nervnog sistema (CNS) (3). Prevalencija skeletnih anomalija u fetalnim obdukcijama iznosi 9,1 na 1.000 obdukcija, dok opšta prevalencija skeletnih anomalija u populaciji iznosi 2,4 – 4,5 na 10.000 novorođenih (4).

Kongenitalne anomalije su najčešća indikacija za medicinski abortus (5).

Etiološki faktori koji dovode do kongenitalnih anomalija u 60% slučajeva su nepoznati. Genetski faktori, mutacije i hromozomske aberacije, kao i teratogeni faktori (radijacija, hemijske supstance, lekovi) zauzimaju bitno mesto u nastanku anomalija ploda (6).

Pojedini maternalni faktori kao što su starost, komorbiditeti, životni stil i tip trudnoće spadaju u faktore rizika. Navodi se da majke mlađe od 19 godina i majke starije od 40 godina imaju veći rizik da rode plod sa somatskom anomalijom nego majke između 20 i 40 godina (6). Komorbiditeti kao što su hipertenzija, endokrine bolesti - dijabetes, poremećaji tireoidne žlezde, nadbubrežne žlezde, trombofilija, način života (konzumacija alkohola, pušenje, narkomanija) značajno utiču na rast i razvoj samog fetusa. Oni mogu dovesti i do prevremene smrti fetusa, kako zbog direktnog uticaja na sam plod, tako i indirektno, usled promena na placenti (7).

Najveći broj skeletnih anomalija uočava se u periodu između 24. i 34. gestacione nedelje, što odgovara kraju drugog i početku trećeg trimestra (6).

Najčešće skeletne anomalije su anomalije stopala (10,84 / 10.000), sindaktilija (4,86 / 10.000), anomalije ekstremiteta (4,5 / 10.000), kraniosinostoze (1,79 / 10.000). Iako nisu letalne, često dovode do značajne redukcije kvaliteta života (8).

Ahondroplazija je genetska bolest sa malformacijama ekstremiteta, pretežno u vidu njihovog skraćivanja.

Prevalencija u Evropi je 3,72 na 100.000 novorođenih. Kliničkom slikom dominiraju skeletne deformacije kao što su: kratki ekstremiteti, makrocefalija, malformacije nosa, rizomelija, malformacije šaka, kao i hipoplazija foramena magnuma, koja vrši kompresiju na kičmenu moždinu (9,10). Neretko može biti udružena sa drugim kongenitalnim anomalijama (hidrocefalus, spina bifida, ventrikularni septalni defekt - VSD, atrijski septalni defekt - ASD, hidronefroza, dupli ureter itd.) (9).

Osteogenezis imperfekta predstavlja heterogenu grupu poremećaja izazvanih mutacijama u genima *COL1A1* i *COL1A2*, koji kodiraju sintezu tipa 1 kolagena. Prevalencija osteogenezis imperfekte je 1 na 14.000 novorođenih. Usled abnormalne sinteze tipa 1 kolagena dolazi do povećane fragilnosti kostiju, što se manifestuje multiplim frakturama intrauterino, deformacijama kalvarije, kolapsom kičmenih pršljenova, osteoporozom, zatim različitim ekstraskeltnim promenama i zahvatanjem kardiovaskularnog i gastrointestinalnog trakta (11,12).

Spina bifida spada u najčešće kongenitalne anomalije, sa prevalencijom 1 na 1.000 novorođenih. Nastaje kao posledica neadekvatnog zatvaranja neuralne cevi, gde je primarno zahvaćen mozak, kičmena moždina i/ili moždani, a sekundarno dolazi do poremećenog razvoja i deformiteta kičmenih pršljenova. Najčešće se otkriva u drugom trimestru trudnoće, a najzastupljeniji je okultni tip, gde je malformacija prekrivena kožom. Otvorena spina bifida se karakteriše ekspozicijom nervnog tkiva kroz defekt kičmenog stuba i kože (13).

Cilj ovog rada je prikazivanje učestalosti i vrste skeletnih anomalija u autopsijskoj kazuistici, udruženost sa anomalijama unutrašnjih organa, kao i prikazivanje starosti majke i gestacione nedelje fetusa sa utvrđenim skeletnim anomalijama. Jedan od zadataka je i ukazivanje na učestalosti anomalija skeleta u perinatalnoj smrtnosti i značaja fetalnih autopsija kao izvora podataka o uzrocima smrti u perinatalnom i neonatalnom dobu.

Materijal i metode

Istraživanje je bilo dizajnirano po tipu deskriptivne studije. Analizirane su sve fetalne obdukcije u periodu od 1. januara 2018. godine do 31. decembra 2020. godine na Institutu za patologiju „Đorđe Joannović“ Medicinskog fakulteta u Beogradu. U periodu praćenja bilo je ukupno 580 fetalnih i neonatalnih obdukcija.

Klinički podaci su dobijeni iz Ginekološko-akušerske klinike „Narodni front“ na osnovu potpunih zahteva za kliničku obdukciju. Studija uključuje slučajeve perinatalnog mortaliteta, koji obuhvata mrtvorodenost i neonatalnu smrt. Prikupljeni podaci su bili podeljeni u demografske, dobijene iz zahteva za kliničku obdukciju (godine majke, dužina gestacije, značajni komorbiditeti) i patološke, na osnovu autopsijskog izveštaja (patološke karakteristike reprezentativnih organa). Najmlađa majka je imala 15, a najstarija 47 godina, te su formirana četiri intervala: (1) 15 – 22 godine, (2) 23 – 30 godina, (3) 31 – 39 godina, (4) više od 40 godina. Starost fetusa

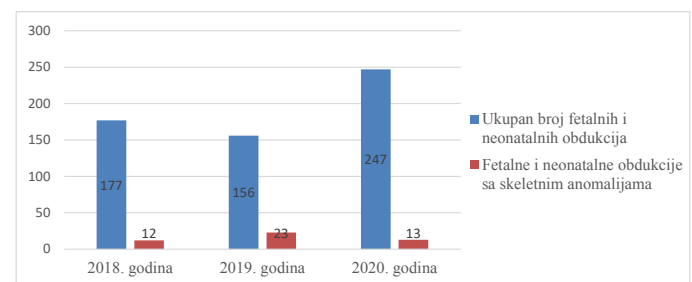
je izražena gestacionim nedeljama. Najmlađi fetus je bio star 22, a najstariji 36 gestacionih nedelja. Iz tog razloga su formirana tri jednaka vremenska intervala u trajanju od 6 nedelja, počevši od 22. završno sa 39. nedeljom. Učinjene su i tri neonatalne obdukcije, gde su neonatusi bili stari 2, 4 i 5 meseci.

U radu su korišćene metode deskriptivne statistike (podaci su predstavljeni kao apsolutni brojevi i procentualne učestalosti).

Korišćen je kompjuterski program *Excel Microsoft Office 2013 (Redmond, Washington, USA)* za grafičko i tabelarno prikazivanje podataka.

Rezultati

U 2018. godini na Institutu za patologiju „Đorđe Joannović“ Medicinskog fakulteta u Beogradu urađeno je ukupno 177 fetalnih obdukcija u kojima su bila 143 fetusa i 31 neonatus, i tri ploda kojima nije bilo moguće odrediti gestacionu starost. Od 177 fetalnih obdukcija u 12 (6,78%) su pronađene skeletne anomalije. U 2019. godini urađeno je 156 fetalnih i neonatalnih obdukcija u kojima su bili 131 fetus i 25 neonatusa. Od 156 obdukcija u 23 (14,74%) su pronađene skeletne anomalije. U 2020. godini urađeno je 247 fetalnih i neonatalnih obdukcija u kojima su bili 221 fetus i 26 neonatusa. Od 247 obdukcija u 13 (5,26%) su pronađene skeletne anomalije.



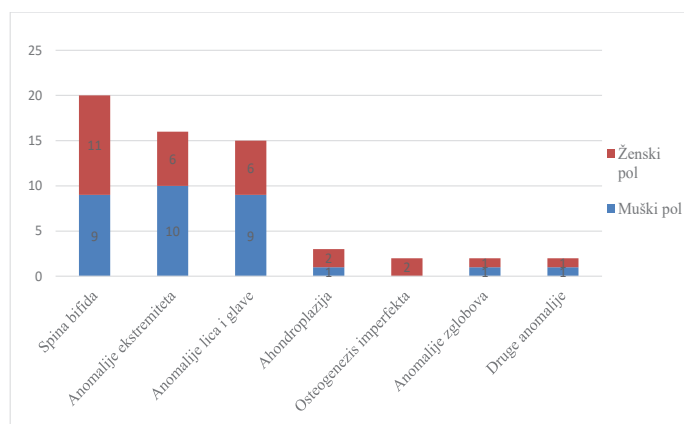
Grafikon 1. Učestalost skeletnih anomalija u fetalnim i neonatalnim obdukcijama u periodu od 2018. do 2020. godine

U analiziranom periodu bilo je ukupno 580 fetalnih i neonatalnih obdukcija, od kojih su u 48 (8,27%) pronađene skeletne anomalije.

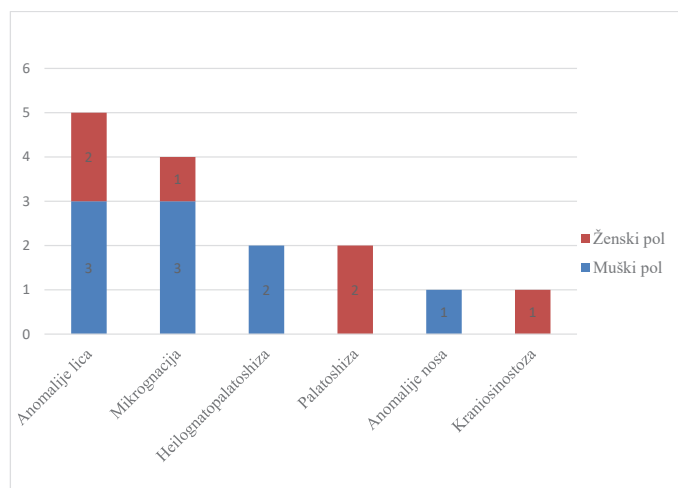
Najčešće anomalije skeleta su bile podeljene u sedam grupa: spinu bifidu (20; 33,34%), anomalije ekstremiteta (16; 26,67%), anomalije kostiju glave i lica (15; 25%), anomalije zglobova (2; 3,33%), ahondroplaziju (3; 5%), osteogenezis imperfektu (2; 3,33%) i druge anomalije (2; 3,33%).

U drugoj grupi opisane su deformacije stopala (5; 31,25%) (**slika 1.A**), anomalije šake (4; 25%), brahimelija (2; 12,5%), mikromelija (1; 6,25%), sindaktilija (1; 6,25%), polidaktilija (1; 6,25%) (**slika 1.B**), aplazija radijusa (1; 6,25%) i deformacije donjih ekstremiteta (1; 6,25%). U trećoj grupi uočene su malformacije lica (5; 33,33%), mikrognacija (4; 26,66%), heliognatopalatoshiza (2; 13,33%), palatoshiza (2; 13,33%), hipoplazija nosa (1; 6,66%),

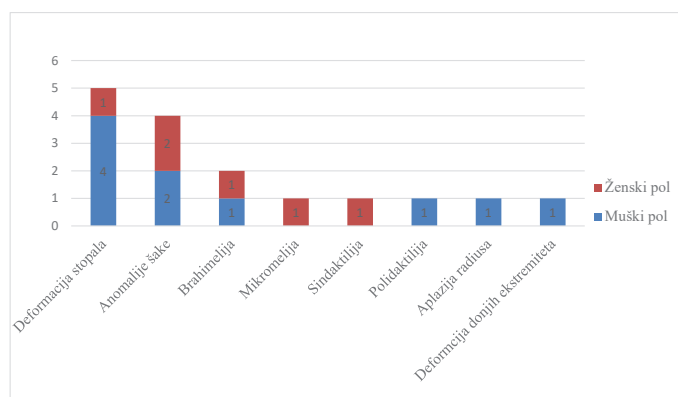
kraniosinostoza (1; 6,66%). Četvrtoj grupi pripadaju artro-gripzoza (1; 50%) i koksartroza (1; 50%), a u druge deformitete skeleta spadaju kifoza (1; 50%) i osteopenija (1; 50%).



Grafikon 2. Učestalost skeletnih anomalija po polu



Grafikon 3. Učestalost anomalija kostiju glave i lica po polu

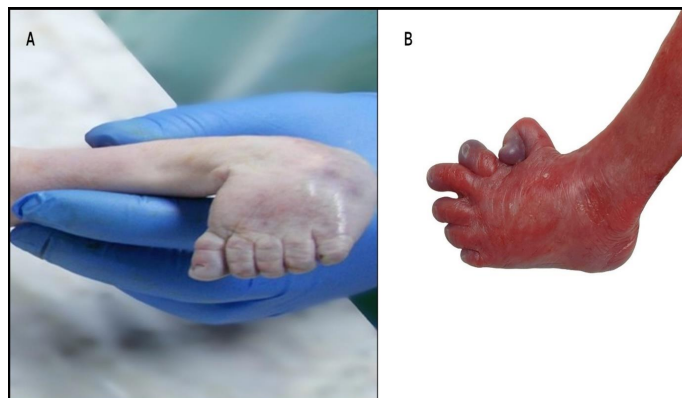


Grafikon 4. Učestalost anomalija ekstremiteta po polu

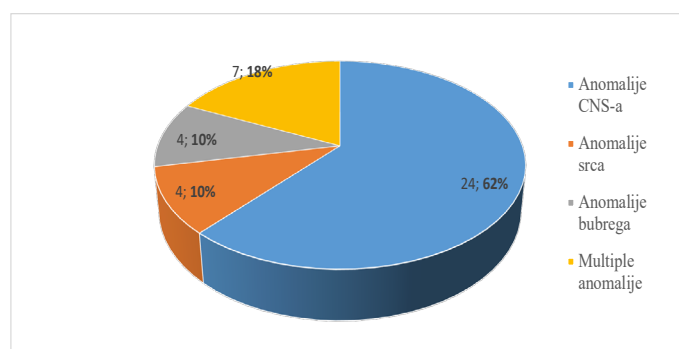
U tri obdukcije su pronađene pojedinačne anomalije skeleta, dok su u 11 pronađene multiple anomalije skeleta. U 34 obdukcije pronađene su udružene anomalije skeleta i drugih organa.

Najčešće anomalije udružene sa anomalijama skeleta jesu anomalije CNS-a (24 / 48; 62%), srca (4 / 48; 10%), bubrega i mokraćnih kanala (4 / 48; 10%). U 7 (18%)

fetalnih i neonatalnih obdukcija verifikovane su multiple anomalije navedenih organa uz anomalije skeleta.



Slika 1. Pes equinovarus (A), Polidaktilija (B)



Grafikon 5. Učestalost anomalija unutrašnjih organa udruženih sa skeletnim anomalijama

Od anomalija centralnog nervnog sistema, u 20 fetalnih i neonatalnih obdukcija je pronađena spina bifida, a u dve agenezija korpusa kalozuma. Verifikovan je po jedan slučaj sindroma Dandy-Voker (engl. *Dandy-Walker Syndrome*) i agenezije očnih nerava. Od 20 fetusa koji su imali spinu bifidu njih 7 su imali i anomalije srca (2), lica (2), stopala (1), bubrega (1) i druge anomalije CNS-a (1).

Od srčanih anomalija, u tri obdukcije je uočena ventrikulomegalija, a u po dve ventrikularni septalni defekt (VSD) i atrijalni septalni defekt (ASD). Kombinovane anomalije srca, kao što su ASD, VSD, ventrikulomegalija, bivelarna aortna valvula i stenoza aortnog ušća, opisane su u tri slučaja.

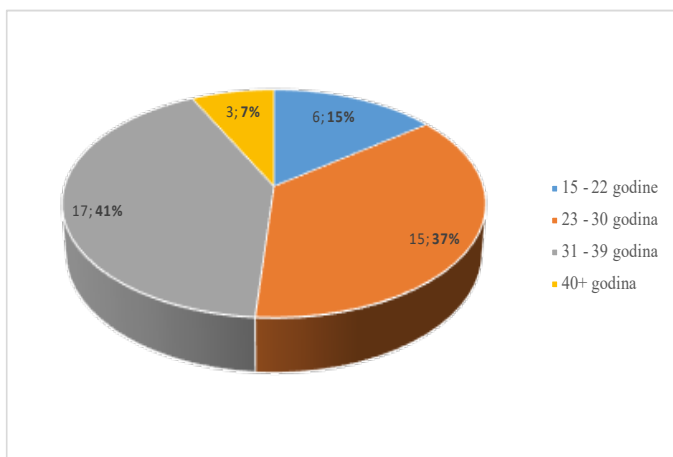
U našem ispitivanju su u 8 obdukcija uočene anomalije bubrega i urinarnog sistema; u tri ren arkuat, a u po jednoj agenezija, policistična bolest bubrega i hidronefroza. U dva slučaja bilo je više anomalija (policistična bolest bubrega, agenezija, dupli ureter).

Najmlađi fetus je bio star 22 gestacione nedelje, a najstariji 36 gestacionih nedelja, te je starost fetusa prikazana kroz četiri starosna intervala. Intervalu 1 (22 – 27. gestacione nedelje) pripadala su 24 fetusa, intervalu 2 (28 – 33. gestacione nedelje) 13, dok je 8 fetusa pripadalo starosnom intervalu 3 (34 – 39. gestacione nedelje). Od 45 fetusa, 23 (51,11%) su bila

muškog, a 22 (48,89%) ženskog pola.

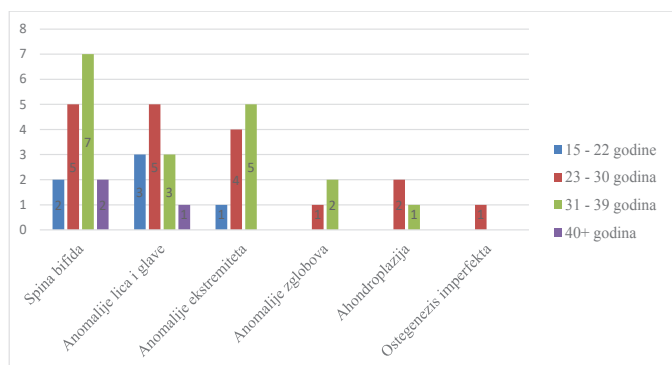
Pored fetalnih obdukcija rađene su i 3 neonatalne obdukcije sa skeletnim i udruženim anomalijama i to u 2, 4. i 5. mesecu života. U dve neonatalne obdukcije pronađene su multiple udružene anomalije skeleta (*talipes calcaneovalgus*, anomalije lica i anomalije šaka), srca (ASD, VSD, duktus arteriozus perzistens), urinarnog trakta (agenezija bubrega, dupli ureter, ren arkuatus) i centralnog nervnog sistema (sindrom Dandi-Voker), a u trećoj neonatalnoj obdukciji pronađena je osteopenija.

Od ukupno 48 fetalnih i neonatalnih obdukcija sa skeletnim anomalijama, godine majke su bile navedene u 41 (85,42%), dok 7 (14,58%) zahteva za obdukciju nije sadržalo taj podatak. Najmlađa majka je imala 15, a najstarija 47 godina. Prosečna starost majki je iznosila 30 godina. Starost majki je podeljena u četiri intervala: (1) 15 – 22 godine, (2) 23 – 30 godina, (3) 31 – 39 godina, (4) više od 40 godina. U našem ispitivanju je bilo 6 žena starosti u intervalu 1, 15 u intervalu 2, 17 u intervalu 3 i tri u intervalu 4. Najviše majki je bilo starosti između 31 i 39 godina.



Grafikon 6. Učestalost starosnih intervala majki

Ispitivanjem učestalosti skeletnih anomalija u odnosu na starost majki utvrđeno je da je najveći procenat anomalija (41,46%) pronađen kod fetusa i neonatusa majki starosti 31 - 39 godina. Anomalije lica i kostiju glave su u većem broju pronađene kod fetusa i neonatusa majki starosnog intervala 2.



Grafikon 7. Učestalost skeletnih anomalija u odnosu na starost majki

Diskusija

Prema rezultatima sprovedenog istraživanja utvrdili smo da postoje oscilacije u prevalenciji kongenitalnih skeletnih anomalija, što se poklapa sa rezultatima drugih istraživanja u Evropi (8,14). U 2018. godini skeletne anomalije su nađene u 6,78% fetalnih i neonatalnih obdukcija, u 2019. godini u 14,74%, dok je najmanje anomalija skeleta (5,26%) verifikovano u toku 2020. godine. Od ukupno 580 obdukcija tokom ovog perioda, u 48 su pronađene anomalije skeleta, što je 8,27% i u skladu sa rezultatima dobijenim u radovima drugih istraživača, u kojima se učestalost anomalija skeleta kreće od 7% do 10% (4,15).

Od 48 fetalnih i neonatalnih obdukcija u kojima su na obdukciji pronađene skeletne anomalije, u 32 su prethodno klinički verifikovane anomalije skeleta, u 4 su navedene samo anomalije CNS-a, u tri anomalije srca, a u jednoj anomalija bubrega. U pet slučajeva uputna dijagnoza je bila "Anomalio fetus", bez preciziranja anomalije, dok u tri slučaja somatske anomalije nisu klinički prepoznate. Najčešće anomalije skeleta koje u uputnoj dijagnozi nisu precizno navedene su kraniofacijalne anomalije, anomalije stopala i šake, spina bifida, ahondroplazija i osteogenezis imperfekta. U literaturi se navodi da se anomalije skeleta ultrasonografski verifikuju sa manjom sigurnošću nego druge anomalije, te čak u polovini slučajeva ostaju neprepoznate, naročito kada se govori o minor anomalijama kao što su deformiteti stopala, prekobrojnost prstiju i pojedine anomalije kostiju lica (16).

Spina bifida spada u najčešće kongenitalne anomalije i često je udružena sa drugim anomalijama (17). U našem radu je posmatrana kao kombinovana anomalija CNS-a i skeletnog sistema, sa učestalošću od 33,34% i time zauzima mesto najčešće anomalije skeleta. Prema istraživanjima iz Masačusetsa i Majamija često je udružena sa anomalijama CNS-a (hipoplazija mozga, anencefalija), bubrega (agenezija, dupli ureter, ektopični bubreg, ciste), srca (ventrikulomegalija, VSD, tetralogija Falo), skeleta (anomalije lica) i genitalnog trakta (hipospadija, epispadija, anomalije cerviksa) (17,18). U našem istraživanju, u 35% obdukcija je bila udružena sa drugim anomalijama i to najčešće skeleta (dve anomalije lica i jedna anomalija stopala) i srca (ventrikulomegalija u dva slučaja). U po jednom slučaju je uz spinu bifidu uočena agenezija bubrega i anencefalija.

U ovom istraživanju anomalije ekstremiteta su na drugom mestu po učestalosti (16; 26,67%) i obuhvataju promene oblika i dužine, pre svega skraćivanje dugih kostiju. Takve anomalije mogu nastati zbog neadekvatnog intrauterusnog rasta i razvoja, usled primarnih bolesti majke i promena u vaskularizaciji placente (6,7). Posledica su genskih mutacija u sklopu skeletnih displazija, kao što su ahondroplazija i osteogenezis imperfekta, koje smo u 5 slučajeva verifikovali kliničko-patološkom korelacijom (19). U 16 slučajeva dijagnoza je postavljena na osnovu makroskopskog izgleda, bez dostupnih kliničkih podataka, kao i bez uočenih karakterističnih patohistoloških promena tokom mikroskopske analize. Najveći broj anomalija

skeleta (11 / 16) bio je udružen sa anomalijama bubrega (agenezija bubrega, ren arkuatus, ciste, dupli ureter), srca (ASD, VSD, stenoza aortnog otvora) i CNS-a (malformacije korpusa kalozuma, Dandi-Voker sindrom). Istraživanja u Kanadi i Italiji potvrđuju naše podatke, pokazajući da su najučestalije udružene anomalije ekstremiteta i srca (VSD, ASD, stenoza aortnog otvora), bubrega (agenezija, ciste) i CNS-a (defekti neuralne cevi) (20,21).

Kraniofacijalne anomalije su u našem istraživanju bile zastupljene u 25% slučajeva, sa najučestalijom dizmorfijom kostiju lica, rascepima nepca i usne i anomalijama mandibule. Istraživanja drugih autora, vršena na većem uzorku pacijenata, potvrđuju ovakve rezultate, gde se anomalije lica, a pre svega rascepi nepca i usana, navode kao najzastupljenije anomalije kostiju, negde čak i sa učestalošću od 60% (22,23). Istraživanje u Italiji pokazalo je da postoji udruženost između defekta usta, mekog i tvrdog nepca i drugih kongenitalnih anomalija. Na prvom mestu su bile anomalije srca, zatim ekstremiteta, CNS-a i urogenitalnog sistema (24). U našem istraživanju su bile 4 obdukcije sa defektom usta, mekog i tvrdog nepca. U ovim obdukcijama pronađeno je 7 udruženih anomalija i to skeleta (3), srca (2) i bubrega (2).

Jedan od ciljeva ovog rada bio je da se prikaže gestaciona starost fetusa sa utvrđenim skeletnim anomalijama. Prema drugim istraživanjima, prevalencija anomalija lica i muskuloskeletnog sistema rasla je sa gestacionim nedeljama fetusa. Najmanji broj anomalija je otkriven pre 20. nedelje, veći broj je otkriven između 20 - 28. nedelje, dok je najveći broj anomalija otkriven posle 28. gestacione nedelje. U našem radu najveći procenat fetusa (53,33%) bio je starosti 22 - 27. gestacione nedelje, zatim 28 - 33. gestacione nedelje (28,89%), dok je 17,78% bilo starije od 34. gestacione nedelje. Uočena razlika u rezultatima se može objasniti razlikom prenatalne dijagnostike u odnosu na gestacionu starost. U istraživanju iz Kine u preko 50% slučajeva prenatalna dijagnostika je rađena posle 28. gestacione nedelje dok se u Srbiji prenatalna dijagnostika radi pre 28. gestacione nedelje (25,26).

Godine majki imaju veliki značaj za nastanak kako hromozomskih, tako i nehromozomskih anomalija (27). U 7 / 48 (14,58%) fetalnih i neonatalnih obdukcija sa skeletnim anomalijama godine majke nisu bile navedene. Najviše majki u našem istraživanju bilo je starosti između 31 i 39 godina (41,46%), a zatim između 22 i 30 godina (36,59%). Autori iz Atlante navode da je najveća prevalencija skeletnih anomalija bila kod majki ispod 20 i preko 35 godina, koje su kod nas u istraživanju zastupljene u 21,95% slučajeva (27). Prema istraživanjima iz Španije, beleži se porast prevalencije kod majki starijih od 35 godina (28). Ova odstupanja su moguća zbog nedostatka podataka o godinama majki u zahtevima za obdukcije koje smo analizirali.

Kontinuirani porast gojaznosti kod trudnica dovodi do porasta incidencije gestacijskog dijabetesa, što 3 do 4 puta povećava rizik za nastanak različitih anomalija ploda (29). Anomalije su posledica metaboličke teratogeneze i najčešće zahvataju centralni nervni sistem, srce i skelet

(26). U samo tri slučaja smo imali podatak o primarnim bolestima majke, i to o dijagnostikovanom dijabetesu. Njihovi fetusi su imali multiple anomalije skeleta, srca, CNS-a, bubrega i urinarnog sistema.

Zaključak

U našem istraživanju najčešća anomalija je spina bifida, koju posmatramo kao kombinovanu anomaliju CNS-a i koštanog sistema, dok su anomalije ekstremiteta i kraniofacijalne anomalije sledeće po učestalosti. Skeletne anomalije su često bile udružene sa anomalijama srca, bubrega i CNS-a. Pretežno su dijagnostikovane između 22. i 27. gestacione nedelje. Naši rezultati pokazuju da su anomalije skeleta češće kod fetusa, odnosno neonatusa majki starijih od 30 godina.

Literatura

1. Su N, Yang J, Xie Y, Du X, Chen H, Zhou H, et al. Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(4):776-87.
2. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics.* 2008; 28(4):1061-77.
3. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 686:349-64.
4. Toru HS, Nur BG, Sanhal CY, Mihci E, Mendilcioglu I, Yilmaz E, et al. Perinatal Diagnostic Approach to Fetal Skeletal Dysplasias: Six Years Experience of a Tertiary Center. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015; 34(5):287-306.
5. Callaby H, Fisher J, Lohr PA. Surgical termination of pregnancy for fetal anomaly: what role can an independent abortion service provider play?. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39(6):799-804.
6. Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of Sao Paulo from 2010 to 2014. *Rev Paul Pediatr.* 2017; 35(1):33-8.
7. Lee KS, Choi YJ, Cho J, Lee H, Lee H, Park SJ, et al. Environmental and Genetic Risk Factors of Congenital Anomalies: an Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Korean Med Sci.* 2021; 36(28):1-18.
8. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One.* 2018; 13(4):1-18.
9. Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JC, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet Part A.* 2019; 179(9):1791-8.
10. Pereira E. Achondroplasia. *Pediatr Rev.* 2019; 40(6):316-8.
11. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta - A clinical update. *Metabolism.* 2018; 80:27-37.
12. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24(6):381-8.
13. Prodan N, Hoopmann M, Sonek J, Oettling C, Abele H, Wagner P, et al. Fetal profile in fetuses with open spina bifida. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(5):1167-71.
14. European Commission [database on the Internet]. Brussels: Prevalence charts and tables [updated 2020 September 29; cited 2021 January 20]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
15. Tuchtan L, Lesieur E, Bartoli C, Delteil C, Sarda-Quarello L, Torrents J, et al. Diagnosis of congenital abnormalities with post-mortem ultrasound in perinatal death. *Diagn Interv Imaging.* 2018; 99(3):143-9.
16. 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.

17. Parker SE, Yazdy MM, Mitchell AA, Demmer LA, Werler MM. A Description of Spina Bifida Cases and Co-Occurring Malformations, 1976–2011. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(2):432-40.
18. Brea CM, Munakomi S. Spina Bifida. [Updated 2020 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559265/>.
19. Noel AE, Brown RN. Advances in evaluating the fetal skeleton. *Int J Womens Health*. 2014; 6:489-500.
20. Bedard T, Lowry RB, Sibbald B, Crawford S, Kiefer GN. Congenital limb deficiencies and major associated anomalies in Alberta for the years 1980–2012. *Am J Med Genet A*. 2017; 176(1):19-28.
21. Rosano A, BottoLD, Olney RS, Khoury MJ, Ritvanen A, Goujard J, et al. Limb defects associated with major congenital anomalies: clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Am J Med Genet*. 2000; 93(2):110-6.
22. Fijałkowska M, Antoszewski B. Frequency of various craniofacial clefts observed in a single center during a period of 34 years. *Pol Przegl Chir*. 2019; 92(1):29-33.
23. Antoszewski B, Fijałkowska M. Prevalence of cleft lip and/or palate in children from Lodz between years 1981-2010. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016; 56(2):60-4.
24. A Impellizzeri, I Giannantoni, A Polimeni, E Barbato, G Galluccio. Epidemiological characteristic of Orofacial clefts and its associated congenital anomalies: retrospective study. *BMC Oral Health*. 2019; 19(1):290.
25. Li G, Yang N, Xie M, Xu Y, Han N, Chen Q, et al. Perinatal and follow-up outcome study of fetal anomalies with multidisciplinary consultation. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13:1303-7.
26. Plečaš D, Stanimirović B, Stanković A, Vasiljević M, editors. *Ginekologija i akušerstvo: udžbenik za studente medicine*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2019.
27. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk?. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70(9):572-9.
28. Cambra K, Ibañez B, Urzelai D, Portillo I, Montoya I, Esnaola S, et al. Trends in the prevalences of congenital anomalies and age at motherhood in a southern European region: a population-based study. *BMJ Open*. 2014; 4(3):1-7.
29. Jarmuzek P, Wielgos M, Bomba-Opon D. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36(2):101-5.