



Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu

XXXV. PERINATALNI DANI „ANTE DRAŽANČIĆ”
XXXV. PERINATAL DAYS “ANTE DRAŽANČIĆ”

ZBORNİK RADOVA

CONFERENCE PROCEEDINGS

Trakošćan, Hrvatska / Trakoscan, Croatia

02. – 04. listopada 2025. / October 2nd – 4th 2025

IMPRESSUM

ZBORNİK RADOVA / CONFERENCE PROCEEDINGS

Naziv skupa / Conference title:

XXXV. Perinatalni dani „Ante Dražančić” / XXXV. Perinatal days “Ante Dražančić”

Mjesto održavanja / Place of conference:

Trakošćan, Hrvatska / Trakoscan, Croatia

Datum održavanja / Date of conference:

02. – 04. listopada 2025. / October 2nd – 4th 2025

Organizator / Organiser:

Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora

/ Croatian Society for Perinatal Medicine of Croatian Medical Association

Urednik / Editor:

Josip Juras

Izdavač / Publisher:

Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora

/ Croatian Society for Perinatal Medicine of Croatian Medical Association

Adresa izdavača / Publisher address:

Šubićeva ulica 9, 10000 Zagreb, Hrvatska/ Šubićeva ulica 9, 10000 Zagreb, Croatia

Organizacijski i programski odbor / Organising and program committee:

Boris Filipović-Grčić, Vesna Gall, Dubravko Habek, Josip Juras, Magdalena Karadža, Mirela Raos, Krešimir Reiner, Damir Roje, Tea Štimac, Mihaela Vranić, Ivan Zmijanović, Gordan Zlopaša

Predsjednik organizacijskog i programskog odbora / The president of organising and program committee:

Josip Juras

Znanstveni odbor / Scientific committee:

Anđelko Akrap, Žarko Alfirević, Jelena Božek, Kristina Čaleta, Danijel Dilber, Vesna Elvedi Gašparović, Andreja Filića, Boris Filipović-Grčić, Vesna Gall, Dubravko Habek, Danny Horesh, Josip Juras, Bernard Kaić, Magdalena Karadža, Darjan Kardum, Lucija Kuder, Anamaria Marelja Ušljebrka, Mato Pavić, Velena Radošević, Mirjana Radan, Mirela Raos, Krešimir Reiner, Damir Roje, Nada Sindičić Dessardo, Mirta Starčević, Feodora Stipoljev, Ana Šarčević, Tea Štimac, Goran Tešović, Nenad Veček, Vesna Višekruna Vučina, Mihaela Vranić, Marko Vulić, Ana Vuzdar Trajkovski, Ivan Zmijanović, Gordan Zlopaša

SADRŽAJ – CONTENTS

POZVANA PREDAVANJA INVITED LECTURES

.....	1
<i>Gordan Zlopaša</i> Tim za kongenitalne malformacije KBC-a Zagreb – Prijedlog postupnika nakon postavljene dijagnoze prirođene srčane greške	1
<i>Ivan Zmijanović</i> Uloga ginekologa u prenatalnoj detekciji prirođenih srčanih grešaka	3
The role of gynecologists in prenatal detection of congenital heart defects	10
<i>Nenad Veček, Velena Radošević, Gordan Zlopaša</i> Združenost prirođenih srčanih pogrešaka s drugim malformacijama	11
<i>Ivan Zmijanović, Vesna Gall, Josip Juras</i> Psychological aspects of coping with an adverse prenatal ultrasound finding: experiences of the pregnant woman, her partner, and the healthcare team	13
<i>Danijel Dilber</i> Današnje mogućnosti zbrinjavanja kompleksnih prirođenih srčanih grešaka u RH	24
<i>Vesna Gall</i> Rainbow trudnoća: Psihosomatski mehanizmi	25
<i>Josip Juras</i> Cijepljenje i trudnoća	27
<i>Damir Roje</i> Opetovani gubitci trudnoće – Konfuzija u nomenklaturi, definiciji, dijagnostici i liječenju	38
<i>Damir Roje, Tihana Baumgartner</i> Cervikalna serklaža – Promjena paradigme, aktualne smjernice i splitska iskustva	41
<i>Tea Štimac</i> Prijevremeni porođaj	42
<i>Krešimir Reiner</i> Zbrinjavanje masivnog opstetričkog krvarenja	45
<i>Ispred Hrvatskog društva za transfuzijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora:</i> <i>Mirela Raos, Zrinka Kruhonja Galić, Slavica Dajak, Bojana Bošnjak, Linda Caser,</i> <i>Sandra Jagnjić, Jasna Bingulac-Popović, Ivana Babić, Saša Kralik Oguić</i> <i>Ispred Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju Hrvatskog liječničkog zbora</i> <i>i Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora:</i> <i>Gordan Zlopaša, Vesna Elvedi Gašparović, Velena Radošević, Marko Vulić, Zdeslav Benzon</i> Prikaz nacrti Nacionalnih smjernica za dijagnostiku, prevenciju i liječenje hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta	48

KRATKA PRIOPĆENJA: Sažetci**SHORT CONFERENCE PAPERS: Summaries** 50

Eduard Eškinja, Roberta Bačić, David Zahirović, Saleh Omar, Tea Štimac
Etičke dileme primjene UI modela kod carskog reza 50

Roberta Žauhar Bačić, Toni Jurić, Marina Pranjić, Eduard Eškinja, Tea Štimac
Kombinirani test kao rani probir za preeklampsiju 50

Roberta Žauhar Bačić, Toni Jurić, Eduard Eškinja, Marina Pranjić, David Zahirović, Tea Štimac
Kombinirani test kao rani probir za zastoj u rastu ploda 51

Irena Barišić, Urelja Rodin, Željka Draušnik
Kretanje ranog neonatalnog mortaliteta u Hrvatskoj u razdoblju 2019.–2023.godine 51

Mia Lorencin Bulić, Pjetra Karlović, Goran Batinjan, Željko Orihovac, Ivica Lukšić
Orofacijalni rascjepi: Pretkirurška priprema u novorođenačkoj dobi 52

Krešimir Perković, Dubravko Habek, Alen Lipčić
Akutni sindrom međublizanačke transfuzije – prikaz slučaja 52

Bernarda Jakuš, Žana Žegarac, Dubravko Habek, Zoran Vidak, Jasenka Zmijanac, Dora Erceg
Gigantska alantoisna cista pupkovine s trakcijskom omfalocelom – prikaz slučaja 53

Marina Pranjić, Toni Jurić, David Zahirović, Roberta Žauhar Bačić, Eduard Eškinja, Tea Štimac
Prikaz slučaja: Goldenharov sindrom 54

Ivan Bertović-Žunec, Mario Podobnik, Petra Podobnik, Kristian Kurdija, Zlata Srebreniković, Igor Lončar, Dženis Jelčić
Desetljeće neinvazivnog prenatalnog testiranja (NIPT)
za kromosomske abnormalnosti u Hrvatskoj: Prva nacionalna monocentrična studija 54

Tatjana Barišić, Nikolina Martinović, Ivona Bevanda, Ana Damjanović Dadić, Ivona Margeta
Usporedba misoprostola i dinoprostona u indukciji terminskih trudnoća
– iskustvo jednog centra 55

David Zahirović, Toni Jurić, Eduard Eškinja, Marina Pranjić, Roberta Žauhar Bačić, Tea Štimac
Fetalna tahikardija – prikaz slučaja 55

Josip Juras
Uloga ginekologa u prevenciji neželjene trudnoće i smanjenju broja namjernih pobačaja 56

Elena Cahun, Marko Štefančić, Bernarda Škrtić, Senka Sabolović Rudman, Vesna Gall
Odgodeni intervalni porođaj u spontanoj triplodnoj trudnoći
nakon prijevremenog porođaja prvog fetusa u 24. tjednu 57

Barjes El Aklouk, Alen Lipčić, Krešimir Živković, Dubravko Habek
Atipična klinička prezentacija rane postpartalne eklampsije 57

KAZALO AUTORA**AUTHOR'S INDEX** 58

PROGRAM

XXXV. Perinatalni dani „Ante Dražančić“

Četvrtak, 02. listopada 2025.

08:30	Registracija sudionika
09:50	Uvodna riječ, otvaranje XXXV. Perinatalnih dana „Ante Dražančić“
10:00	Panel: Srčane greške fetusa; <i>Gordan Zlopaša, Danijel Dilber, Velen Radošević, Nenad Veček, Ivan Zmijanović</i>
11:00	Panel: Reanimacijski postupci kod novorođenčeta; <i>Boris Filipović-Grčić, Andreja Filija, Darjan Kardum, Mirjana Radan, Nada Sindičić Dessardo</i>
12:00	Satelitski simpozij – Promjena paradigme u prevenciji RSV-a: nirsevimab u kliničkoj praksi – <i>Edi Paleka Bosak, Swixx Biopharma</i>
12:30	Ručak
15:00	Panel: Psihosomatika u opstetriciji; <i>Vesna Gall, Danny Horesh</i>
16:00	Panel: Cijepljenje i trudnoća; <i>Josip Juras, Bernard Kaić, Vesna Elvedi Gašparović, Vesna Višekruna Vučina, Goran Tešović</i>
17:00	Predavanje: Demografija u Republici Hrvatskoj; <i>Anđelko Akrap</i>
19:00	Večera

Petak, 03. listopada 2025.

09:00	Panel: Opetovani gubitci trudnoće; <i>Damir Roje, Anamaria Marelja Ušljebrka, Feodora Stipoljev, Tea Štimac, Marko Vulić</i>	
10:30	Panel: Prijevremeni porođaj; <i>Tea Štimac, Žarko Alfrević, Damir Roje, Mirta Starčević, Marko Vulić, Gordan Zlopaša</i>	
12:00	Satelitski simpozij: Atosiban i razmišljanja o prijevremenom porođaju; <i>Tea Štimac, Makpharm</i>	
12:30	Ručak	
14:30	Panel: Sprječavanje kirurških komplikacija carskog reza; <i>Magdalena Karadža, Mato Pavić</i>	
15:30	Satelitski simpozij: Antiadhezivna sredstva u ginekološkoj kirurgiji; <i>Magdalena Karadža, Providens</i>	
16:00-17:00	Slobodna priopćenja	
	DVORANA A	DVORANA B
16:00-16:10	Kretanje ranog neonatalnog mortaliteta u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2019.–2023. godine; <i>Irena Barišić</i>	Goldenharov sindrom – prikaz slučaja; <i>Marina Pranjić</i>
16:10-16:20	Etičke dileme primjene UI modela kod carskog reza; <i>Eduard Eškinja</i>	Fetalna tahikardija – prikaz slučaja; <i>David Zahirović</i>

16:20-16:30	Orofacijalni rascjepi: pretkirurška priprema u novorođenačkoj dobi; <i>Mia Lorencin Bulić</i>	Akutni sindrom međublizanačke transfuzije – prikaz slučaja; <i>Krešimir Perković</i>
16:30-16:40	Gigantska alantoisna cista pupkovine s trakcijskom omfalocelom – prikaz slučaja; <i>Bernarda Jakuš</i>	Atipična klinička prezentacija rane postpartalne eklampsije; <i>Barjes El Aklouk</i>
16:40-16:50	Desetljeće neinvazivnog prenatalnog testiranja (NIPT) za kromosomske abnormalnosti u Hrvatskoj: prva nacionalna monocentrična studija; <i>Ivan Bertović-Žunec</i>	Odgođeni intervalni porođaj u spontanoj triploidnoj trudnoći nakon prijevremenog porođaja prvog fetusa u 24. tjednu; <i>Elena Cahun</i>
16:50-17:00	Uloga ginekologa u prevenciji neželjene trudnoće i smanjenju broja namjernih pobačaja; <i>Josip Juras</i>	Kombinirani test kao rani probir za preeklampsiju; <i>Roberta Žauhar Bačić</i>
17:00-17:10	Usporedba misoprostola i dinoprostona u indukciji terminskih trudnoća – iskustvo jednog centra; <i>Tatjana Barišić</i>	Kombinirani test kao rani probir za zastoj u rastu ploda; <i>Roberta Žauhar Bačić</i>
18:00	Večera	

Subota, 04. lipnja 2025.

09:00	Prikaz nacрта nacionalnih smjernica za dijagnostiku, prevenciju i liječenje hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta, <i>Mirela Raos</i>
09:30	Panel: Zbrinjavanje masivnih opstetričkih krvarenja; <i>Krešimir Reiner, Lucija Kuder, Ana Vuzdar Trajkovski, Gordan Zlopaša</i>
10:30	Predavanje: Opstetričko nasilje – dualizam u promišljanjima; <i>Dubravko Habek</i>
11:00	Radionica: Digitalna platforma za prikupljanje fetalnih ehokardiografskih podataka – prvi korak prema AI analizi; <i>Mihaela Vranić, Jelena Božek, Ana Šarčević, Kristina Čaleta</i>
11:30	Zatvaranje XXXV. Perinatalnih dana „Ante Dražančić“



Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu
Adresa: Šubićeva ulica 9, 10 000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: info@hdpm.hr
www.hdpm.hr

Poštovani kolegice i kolege,

Čast i zadovoljstvo nam je da Vas u ime Hrvatskoga društva za perinatalnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora (HDPM HLZ-a) pozdravimo u XXXV. Perinatalnim danima „Ante Dražančić“, koji se ovaj put održavaju od 02. do 04. listopada 2025. godine u hotelu Trakošćan.

Za razliku od prethodnog načina održavanja Perinatalnih dana, sadašnji su organizirani formi panel rasprava u kojima će sudionici imati priliku aktivno sudjelovati. Pozvani panelisti stručnjaci su s dugogodišnjim iskustvom u kliničkoj praksi iza kojih stoje brojni naponi za podizanje standarda skrbi o trudnicama i njihovoj djeci, ali i zdravstvenom osoblju.

Teme koje će biti obrađene odnose se na novosti u zbrinjavanju trudnica s prijevremenim porođajem, ulozi ginekologa u probiru fetalnih srčanih anomalija, opetovanim gubicima trudnoće. Po prvi put bit će predstavljen konsenzus o cijepljenju prije, tijekom i poslije trudnoće, u suradnji s kolegicama i kolegama iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. S obzirom na neujednačenost opstetričke skrbi još jednom ćemo podsjetiti na reanimacijske postupke kod novorođenčeta. Također, predviđena je i tema zbrinjavanja masivnog opstetričkog krvarenja, a vrijeme ćemo posvetiti sve zastupljenijoj temi psihosomatike u opstetriciji. Pored navedenog, donosimo i prikaz nacrtu nacionalnih smjernica za dijagnostiku, prevenciju i liječenje hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. U sklopu Perinatalnih dana održat će se i dva zanimljiva predavanja, jedno o demografiji u Republici Hrvatskoj, a drugo o opstetričkom nasilju. K tome, održat će se radionica o korištenju umjetne inteligencije u probiru srčanih greški fetusa te praktičnoj upotrebi softverske aplikacije.

Omogućeno je i anonimno sudjelovanje u raspravama, putem besplatne aplikacije za pametne telefone. Pojedine rasprave bit će nadopunjene vezanim satelitskim simpozijima.

Perinatalni dani „Ante Dražančić“ imaju tradiciju dužu od pola stoljeća i jedini je zajednički kongres opstetričara, ginekologa, pedijatara i neonatologa. To je kongres koji u perinatologiji predstavlja okosnicu djelovanja u struci, naročito s obzirom na napore u postizanju standardizacije zdravstvene skrbi.

Želimo Vam dobrodošlicu.

*U ime HDPM-a HLZ-a
Josip Juras*

**Hyalobarrier® GEL i
Hyalobarrier® GEL ENDO**
indicirani su za sprječavanje
i smanjenje stvaranja
postoperativnih priraslica u
području trbuha i zdjelice¹

Hyalobarrier® smanjuje
stvaranje intraabdominalnih
priraslica² nakon:

- adheziolize
- miomektomije
- carskog reza
- histeroskopije
- operacija
endometrija

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

TIM ZA KONGENITALNE MALFORMACIJE KBC-A ZAGREB – PRIJEDLOG POSTUPNIKA NAKON POSTAVLJENE DIJAGNOZE PRIROĐENE SRČANE GREŠKE

Gordan Zlopaša

Pozvano predavanje

Prenatalna dijagnoza i praćenje prirođene srčane greške (PSG) u ploda od izuzetne su važnosti i imaju brojne prednosti. S jedne strane dobija se vrijeme za opsežno prenatalno savjetovanje i pružanje podrške obitelji, dok s druge strane napredak u tehnologiji fetalnog prikaza s analizom fetalnog rasta i anatomije omogućava bolje predviđanje kliničkog tijeka in utero i u vrijeme cirkulatornog prijelaza koji se događa s porođajem. Ovo pak omogućuje specijalizirano i individualizirano planiranje porođaja u odabranim slučajevima s ciljem poboljšanja postnatalnih ishoda.

Pokazalo se da prenatalna dijagnoza kritične PSG značajno utječe na neonatalni morbiditet i u manjoj mjeri, na mortalitet povezan s njom. Novorođenčad u koje je prenatalno dijagnosticirana PSG koja ovisi o prohodnosti ductus arteriosusa za sistemski ili plućni protok krvi pokazala se manje kompromitiranom preoperativno od novorođenčadi kod koje je dijagnoza postavljena nakon rođenja. Prva skupina djece imala je bolje vrijednosti arterijskog pH, bolju oksigenaciju, manju disfunkciju miokarda i manje bolesti organa poput nekrotizirajućeg enterokolitisa i oštećenja bubrega (1).

Kod djece s prenatalno dijagnosticiranim sindromom hipoplastičnog lijevog srca (SHLS), pravovremena stabilizacija i primjena prostaglandina rezultira manjim brojem neuroloških posljedica u usporedbi s djecom u koje je dijagnoza postavljena postnatalno, a kod koje je obično došlo do hemodinamskog poremećaja prije postavljanja dijagnoze (2). Iz ovoga proizlazi kako prenatalno postavljena dijagnoza PSG može doprinijeti poboljšanju dugoročne neurokognitivne funkcije i ishoda (2,3). Prenatalna dijagnoza također može predvidjeti potrebu za hitnom postnatalnom intervencijom kao što je balonska atrijska septostomija kod transpozicije velikih arterija (TVA (4,5), atrijska septoplastika za SHLS (6,7) ili elektrostimulacija srca kod kompletnog srčanog bloka (KSB), čime se poboljšava ishod omogućujući bržu stabilizaciju postnatalne cirkulacije.

Tim za kongenitalne malformacije KBC-a Zagreb

Kada se otkrije prirođena srčana greška, intrapartalna skrb treba biti koordinirana između opstetričkih, neonatalnih i kardioloških službi, sa specijaliziranim timovima, uključujući kardiološki intenzivni odjel, intervencijsku kardiologiju, elektrofiziologiju i kardiokirurški

odjel, prema potrebi. Postoje brojna izvješća da su opće stanje novorođenčadi i ishodi kardiokirurških operacija bolji kada se porođaj odvija u neposrednoj blizini kardiološkog centra s resursima potrebnim za pružanje medicinskih i kirurških intervencija za djecu s određenim vrstama većih srčanih grešaka (1). Stoga treba provesti odgovarajuće planiranje mjesta porođaja za trudnice kod kojih je u ploda postavljena prenatalna dijagnoza PSG s rizikom postnatalnog pogoršanja srčane funkcije.

Od 2023. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb djeluje Tim za kongenitalne malformacije KBC-a Zagreb kojeg čine opstetričari, dječji kardiolozi, kardiokirurzi, dječji kirurzi, pedijatri, genetičari, neonatolozi i neonatolozi intenzivisti. Zadaća tima je: dobra komunikacija i suradnja s ciljem dogovora o daljnjim postupcima nakon detekcije PSG; omogućiti što skoriju primarnu obradu (ponavljanje fetalne ehokardiografije od strane dječjih kardiologa KBC-a, opstetrički UZV s posebnim osvrtnom na ev. združene malformacije, genetsko savjetovanje i detekcija aneuploidija); organizirati razgovor s roditeljima i detaljno ih informirati o prirodi srčane greške, dugoročnim očekivanjima, mogućnostima liječenja (ili prekida trudnoće); omogućiti roditeljima razgovor s ostalim članovima tima: kardiokirurgom, neonatologom, psihologom...; koordinirati daljnje praćenja trudnoće s opstetričke i kardiološke strane (opstetrički UZV, ponavljanje ehokardiografije); planirati porođaj (mjesto, vrijeme, način).

Preporuka je da se svaka trudnica u koje je u ploda prenatalno dijagnosticirana PSG ili postavljena sumnja na nju, uputi u tercijarni bolnički centar radi daljnje evaluacije. Ukoliko se radi o kompleksnoj srčanoj grešci koja se po porođaju ne može zbrinuti u pripadajućem (regionalnom) tercijarnom centru, tada je potrebno trudnicu uz prethodni dogovor uputiti u KBC-Zagreb gdje djeluje Tim za kongenitalne malformacije KBC-a Zagreb. Nakon provedene obrade za svaku takvu trudnicu se radi koordinacijski plan daljnjeg nadzora i skrbi kao i plan mjesta, vremena i načina porođaja. Na tablici 1. prikazana je razina skrbi i koordinacijski plan porođaja ovisno o vrsti PSG.

Poznato je da oko 15% dojenčadi s PSG-om ima prepoznatljive kromosomske abnormalnosti (8). Većina njih su aneuploidije, s trisomijama 21, 13 i 18 te monosomijom X.

Međutim, fetusi s prirođenom srčanom greškom (PSG) pokazuju mnogo veću učestalost abnormalnosti

Tablica 1. Razina skrbi i koordinacijski plan ovisno o vrsti PSG-a

Vrsta PSG	Primjer PSG-a	Preporuke načina porođaja	Preporuke za skrb pri porođaju
PSG u kojih se planira palijativna skrb	PSG s teškom/fatalnom kromosomopatijom ili multisistemskom bolesti	Organiziranje podrške obitelji/palijativne usluge Normalan porođaj u lokalnoj bolnici	
PSG bez predviđenog rizika od hemodinamske nestabilnosti u rađaonici ili prvim danima života	VSD, AVSD, blagi TOF	Organiziranje konzultacija kardiologa ili ambulantne procjene. Normalni porođaj u lokalnoj bolnici.	Rutinska rađaonska skrb. Neonatalna procjena.
PSG s minimalnim rizikom od hemodinamske nestabilnosti u rađaonici, ali koja zahtijeva postnatalnu kateterizaciju/operaciju	Duktalno ovisne lezije, uključujući: HLHS, kritičnu koarktaciju aorte, teški AS, IAA, PA/IVS, teški TOF	Razmotriti planiranu indukciju obično uskoro Porođaj u bolnici s neonatologom i pristupačnim kardiološkim konzultacijama	Neonatolog u rađaonici Rutinska rađaonska skrb, započeti PGE ako je indicirano Transport za kateterizaciju/operaciju
PSG s vjerojatnom hemodinamskom nestabilnošću u DR-u koja zahtijeva hitnu specijalističku skrb za stabilizaciju	d-TGA s zabrinjavajućim atrijalnim septumom primum (napomena: razumno je razmotriti sve fetuse s d-TGA bez ASD-a u riziku) Nekontrolirane aritmije KSB sa zatajenjem srca	Planirana indukcija u 38–39. tjednu; razmotriti C/S ako je potrebno za koordinaciju usluga Porođaj u bolnici koja može izvršiti brzu skrb, uključujući potrebne stabilizirajuće/spašavajuće postupke	Neonatolog i kardiolog u rađaonici, uključujući svu potrebnu opremu Planirati intervenciju prema dijagnozi Planirati hitan prijevoz ako je indicirano
PSG s očekivanom hemodinamskom nestabilnošću s odvajanjem posteljice što zahtijeva hitnu kateterizaciju/operaciju u rađaonici kako bi se poboljšale šanse za preživljavanje	HLHS/teški RFO ili IAS d-TGA/teški RFO ili IAS i abnormalni DA Opstruirana TAPVR Ebsteinova anomalija s hidropsom TOF s APV-om i teškom opstrukcijom dišnih putova Nekontrolirane aritmije s hidropsom PSG s niskom ventrikularnom frekvencijom, EFE, i/ili hidropsom	K/S u kardiološkoj ustanovi s potrebnim specijalistima u rađaonici obično u 38–39. tjednu	Specijalizirani tim za kardiologiju u DR-u Planirajte intervenciju prema dijagnozi; može uključivati kateterizaciju, operaciju ili ECMO
PSG kod koje je planirana transplantacija srca	HLHS/IAS, KSB uključujući tešku Ebsteinovu anomaliju, KSB ili kardiomiopatiju s teškom ventrikularnom disfunkcijom	Na listi nakon 35. tjedna trudnoće C/R kada je srce dostupno	Specijalizirani tim za kardiologiju u rađaonici

kariotipa, reda veličine 30% do 40% u većini serija (9) i do 56% u odabranim populacijama visokog rizika (10). Zato je nakon detekcije PSG potrebna slijedeća obrada:

1. Ekstrakardijalna procjena kod fetusa s poznatom PSG koja treba uključivati genetsko savjetovanje s ponudom testiranja na aneuploidiju i detaljan ultrazvučni anatomski pregled fetusa.
2. Ukoliko postoji sumnja da uz PSG postoji i razvojna anomalija mozga u ploda razumno je učiniti magnetsku rezonanciju fetalnog mozga, a kod pridružene kongenitalne dijafragmalne hernije ili/i plućne hipoplazije – UZV procjenu omjera pluća/glava („lung/head ratio – LHR“) ili/i magnetsku rezonanciju prsnog koša/pluća fetusa radi procjene volumena pluća.
3. procjena rasta i stanja ploda pomoću opstetričkog ultrazvuka (biometrija, biofizikalni profil), kardiotokografskih zapisa („non stress test“) – od trećeg tromjesečja za plodove s rizikom od hipoksemije i/ili acidoze.

Zaključak

Napretkom tehnoloških mogućnosti i znanja njihove uporabe u današnje vrijeme očekuje se da će se velika većina prirođenih srčanih grešaka dijagnosticirati *in*

utero. Rano prepoznavanje strukturnih nepravilnosti srca ploda od strane ginekologa opstetričara u sklopu „fetal anomaly scan“ UZV pregleda kao i pravilno postavljena dijagnoza od strane fetalnog kardiologa od ključne su važnosti za prognozu i ishod liječenja prirođenih srčanih grešaka. Potrebna je uska suradnja svih struka uključenih u skrb ove djece prenatalno i postnatalno kao i izrada koordinacijskog plana skrbi i porođaja za svaku trudnicu kako bi ishod bio što bolji. Također je važna i dobra suradnja među bolničkim ustanovama na nacionalnoj, pa i međunarodnoj razini kako bi trudnice pravovremeno bile upućene u one ustanove gdje njihovoj djeci može biti pružena najbolja skrb.

APV označava odsutnost plućne valvule; AS, aortna stenoza; ASD, defekt atrijskog septuma; AVSD, defekt atrioventrikularnog septuma; CHB, potpuni srčani blok; PSB, prirođena srčana greška; C/R, carski rez; d-TGA, transpozicija velikih arterija, DA, ductus arteriosus; ECMO, ekstrakorporalna membranska oksigenacija; EFE, endokardijalna fibroelastoza; HLHS, sindrom hipoplastičnog lijevog srca; IAA, prekinuti aortni luk; IAS, intaktni atrijski septum; RS, razina skrbi; PA/IVS, plućna atrezija/intaktni ventrikularni septum; PGE, prostaglandin; RFO, restriktivni foramen ovale; TAPVR, potpuna anomalna regurgitacija plućne vene; TOF, tetralogija Fallot; i VSD, defekt ventrikularnog septuma.

LITERATURA

1. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK et al.; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2183–242. doi: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d. Epub 2014 Apr 24. Erratum in: *Circulation*. 2014 May 27;129(21):e512. PMID: 24763516.
2. Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, Goin JE, Clark BJ. Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:1277–1282.
3. Kipps AK, Feuille C, Azakie A, Hoffman JJ, Tabbutt S, Brook MM, Moon-Grady AJ. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol*. 2011;108:421–427.
4. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999;99:916–918.
5. Punnett R, Silverman NH. Fetal predictors of urgent balloon atrial septostomy in neonates with complete transposition. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:425–430.
6. Du Marchie Sarvaas GJ, Trivedi KR, Hornberger LK, Lee KJ, Kirsh JA, Benson LN. Radiofrequency-assisted atrial septoplasty for an intact atrial septum in complex congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;56:412–415.
7. Lowenthal A, Kipps AK, Brook MM, Meadows J, Azakie A, Moon-Grady AJ. Prenatal diagnosis of atrial restriction in hypoplastic left heart syndrome is associated with decreased 2-year survival. *Prenat Diagn*. 2012;32:485–490.
8. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JJ, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr*. 1989;114:79–86.
9. Song MS, Hu A, Dyamenahalli U, Chitayat D, Winsor EJ, Ryan G, Smallhorn J, Barrett J, Yoo SJ, Hornberger LK. Extra-cardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:552–559.
10. Comas Gabriel C, Galindo A, Martinez JM, Carrera JM, Gutierrez-Larraya F, de la Fuente P, Puerto B, Borrell A. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn*. 2002;22:586–593.

Opća bolnica Šibensko kninske županije, Katedra za ginekologiju i porodništvo
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

ULOGA GINEKOLOGA U PRENATALNOJ DETEKCIJI PRIROĐENIH SRČANIH GREŠAKA

Ivan Zmijanović

Pozvano predavanje

Ključne riječi: prirodne srčane greške (PSG), fetalna ehokardiografija, prenatalni probir, fetalno srce, ultrazvuk u trudnoći, uloga ginekologa, nuchalna translucencija (NT), duktus venosus (DV), intrauterini rast, perinatalna skrb, rizične trudnoće, standardizirani protokoli

SAŽETAK. Prirodne srčane greške (PSG) najčešće su prirodne malformacije, s učestalošću od oko 8 na 1000 živorođene djece. Predstavljaju vodeći uzrok neonatalne smrtnosti povezane s kongenitalnim anomalijama, odgovorne za gotovo polovicu smrti uzrokovanih malformacijama. Unatoč napretku u dijagnostici, veliki broj PSG-a i dalje ostaje neotkriven tijekom trudnoće, osobito u niskorizičnim trudnoćama, što ukazuje na nužnost sustavnog i univerzalnog probira fetalnog srca. Pravovremena prenatalna detekcija omogućuje optimalno planiranje porođaja, uključivanje multidisciplinarnog tima i povećava preživljenje te smanjuje morbiditet novorođenčadi.

U ovom radu prikazana je ključna uloga ginekologa kao prvog kontakta trudnice sa zdravstvenim sustavom, osobito u provođenju ranog ultrazvučnog probira, prepoznavanju rizičnih nalaza i pravodobnom upućivanju na fetalnu ehokardiografiju. U prvom tromjesečju, između 11. i 14. tjedna, važnu ulogu imaju nuchalna translucencija (NT) i analiza protoka u duktusu venosusu kao rani pokazatelji potencijalnih srčanih i kromosomskih abnormalnosti. Povećana NT i patološki protok u DV-u opravdavaju ranu fetalnu ehokardiografiju i genetsku obradu.

U drugom tromjesečju, između 18. i 22. tjedna, ginekolog provodi detaljan ultrazvučni pregled srca prema ISUOG smjernicama, uključujući 2D prikaze i Doppler tehniku u standardnim ravninama: četverokomorna projekcija, izlazni traktovi, trožilni presjeci i venski dotoci. Procjena situsa gornjeg abdomena čini osnovu svake srčane evaluacije.

U trećem tromjesečju pregled omogućuje otkrivanje kasno manifestirajućih srčanih anomalija kao što su koarktacija aorte, valvularne disfunkcije ili funkcionalni poremećaji kod intrauterinog zastoja rasta ploda (IUGR-a).

Fetalna ehokardiografija je neizostavan dio skrbi kod rizičnih trudnoća, poput onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom, fetalnim aritmijama, kromosomskim sindromima, ekstrakardijalnim anomalijama, trudnoćama iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje (MPO) i višeplođnim trudnoćama. Ona omogućuje planiranje porođaja, organizaciju neonatalne skrbi, psihološku pripremu roditelja te eventualnu fetalnu intervenciju.

Nakon potvrđene dijagnoze PSG-e, ginekolog ima vodeću ulogu u koordinaciji skrbi kroz formiranje multidisciplinarnog tima, provođenje genetske analize, psihološke podrške, te planiranje porođaja u tercijarnim centrima. Važna je i suradnja s roditeljskim udrugama, poput “Veliko srce malom srcu”, koje pružaju emocionalnu, logističku i edukativnu pomoć obiteljima.

Zaključno, ginekolog mora biti stručno osposobljen za temeljni probir fetalnog srca i prepoznavanje indikacija za daljnju dijagnostiku. Sustavni pristup, edukacija i međuprofesionalna suradnja temelj su uspješne prenatalne skrbi za djecu s prirođenim srčanim greškama. Rana dijagnoza ne spašava samo živote, već poboljšava i dugoročne ishode djece i emocionalno zdravlje njihovih obitelji.

Uvod

Prirođene srčane greške (PSG) najčešće su prirođene malformacije s učestalošću od približno 8 na 1000 živorođene djece (1). Unatoč relativno visokoj pojavnosti, PSG-e su i dalje vodeći uzrok neonatalne smrtnosti povezane s prirođenim anomalijama (1). Procjenjuje se da PSG-e uzrokuju gotovo polovicu smrti zbog malformacija u neonatalnom razdoblju (1). Iako se učestalost ovih grešaka ne smanjuje, njihovo pravodobno prepoznavanje značajno poboljšava ishod novorođenčeta i omogućuje optimalno planiranje perinatalne skrbi (2).

Unatoč razvijenim tehnikama prenatalne dijagnostike, prirođene srčane greške često ostaju neprepoznate prije porođaja, posebice u populaciji trudnica koje nemaju očite rizične čimbenike. Naime, oko 80% djece s PSG-om rađa se iz trudnoća koje se smatraju niskorizičnim (3). Ova činjenica naglašava nužnost sustavnog probira fetalnog srca kod svih trudnica, ne samo kod onih iz poznatih rizičnih skupina (4).

Ginekolog kao prvi kontakt trudnice sa zdravstvenim sustavom ima ključnu ulogu u ranom otkrivanju PSG-a. Njegova sposobnost provođenja osnovnog probira fetalnog srca, pravodobnog prepoznavanja sumnjivih nalaza i upućivanja na specijaliziranu fetalnu ehokardiografiju presudno utječe na daljnji tijek trudnoće i neonatalni ishod.

Cilj ovog rada je prikazati važnost uloge ginekologa u prenatalnom probiru prirođenih srčanih grešaka, istaknuti ključne trenutke u dijagnostičkom procesu te naglasiti potrebu za kontinuiranom edukacijom i standardizacijom pregleda fetalnog srca.

Ključne napomene – Uvod

- Prirođene srčane greške (PSG) najčešće su prirođene malformacije, s incidencijom od oko 8 na 1000 živorođenih (1).
- PSG-e su vodeći uzrok neonatalne smrtnosti povezan s prirođenim anomalijama, odgovorni za gotovo polovicu neonatalnih smrti zbog malformacija (1).
- Pravodobna prenatalna detekcija PSG-a značajno poboljšava neonatalni ishod i omogućava optimalno planiranje perinatalne skrbi (2).

- Većina djece s PSG-om rađa se iz trudnoća bez poznatih rizičnih čimbenika (niskorizične trudnoće) (3).
- Zbog visokog udjela PSG-a u niskorizičnim trudnoćama, potreban je sustavan probir fetalnog srca kod svih trudnica (4).
- Ginekolog, kao prvi zdravstveni djelatnik koji prati trudnoću, ima ključnu ulogu u ranom prepoznavanju PSG-a i pravodobnom upućivanju na specijaliziranu dijagnostiku.

1. Prirođene srčane greške – osnovne značajke u prenatalnoj medicini

Prirođene srčane greške obuhvaćaju širok spektar strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti srca i velikih krvnih žila koje nastaju tijekom ranog embrionalnog razvoja, uglavnom u prvih osam tjedana gestacije (1). Etiologija PSG-a je multifaktorijalna te uključuje genetske čimbenike, okolišne utjecaje i nasumične razvojne poremećaje. Unatoč napretku u razumijevanju patogeneze, u većini slučajeva uzrok ostaje nepoznat (5).

Najčešće dijagnosticirane PSG-e u prenatalnom razdoblju uključuju defekte interventrikularnog septuma (VSD), tetralogiju Fallot, transpoziciju velikih arterija (TGA), hipoplastično lijevo srce (HLHS), koarktaciju aorte te anomalije atrioventrikularnog kanala (AV-kanal) (4,6,7). Spektar težine grešaka je širok – od izoliranih defekata koji ne zahtijevaju hitnu intervenciju nakon rođenja, do kritičnih srčanih lezija koje uvjetuju potrebu za hitnim postupcima odmah po porođaju.

Učestalost prirođenih srčanih grešaka u općoj populaciji iznosi približno 0,8–1% živorođene djece. Prevalencija PSG-a među spontano prekinutim trudnoćama i mrtvorodenim fetusima je još i veća, što dodatno potvrđuje težinu ovih malformacija u prenatalnom razvoju. Otprilike 20–30% fetusa s PSG-om ima pridružene ekstrakardijalne anomalije ili kromosomske aberacije, pri čemu se rizik povećava kod složenijih srčanih lezija (1,3,8,9).

Pravovremena prenatalna dijagnoza prirođenih srčanih grešaka omogućava adekvatno planiranje porođaja, osiguranje optimalnih uvjeta za neonatalnu reanimaciju i, u određenim slučajevima, izvođenje fetalne interven-

cije (2). Nadalje, rano otkrivanje srčanih malformacija omogućava roditeljima potpunije informiranje o očekivanjima, opcijama liječenja i prognozi, te im pruža vrijeme za psihološku pripremu i donošenje informiranih odluka.

S obzirom na to da velik broj PSG-a nastaje u trudnoćama bez jasnih rizičnih faktora, ključno je da svi ginekolozi, bez obzira na razinu zdravstvene ustanove u kojoj rade, steknu temeljna znanja o anatomiji fetalnog srca, tehnikama osnovnog probira i algoritmima upućivanja trudnica na daljnju dijagnostiku (3).

Ključne napomene – 1. poglavlje: Prirodene srčane greške – osnovne značajke u prenatalnoj medicini

- **Prirodene srčane greške (PSG)** su strukturne i funkcionalne anomalije srca i velikih krvnih žila nastale tijekom **prvih 8 tjedana gestacije** (1).
- Etiologija PSG-a je **multifaktorijalna** – uključuje genetske, okolišne i nasumične čimbenike; u većini slučajeva **uzrok ostaje nepoznat** (5).
- **Najčešće prenatalno otkrivene PSG-e:** VSD, tetralogija Fallot, TGA, HLHS, koarktacija aorte, AV-kanalne anomalije (4,6,7).
- Težina PSG-a varira: od **blagih defekata** do **kritičnih lezija** koje zahtijevaju **hitnu intervenciju** nakon porođaja.
- Učestalost PSG-a u živorođenih iznosi **0,8–1%**, dok je prevalencija **znatno veća** među spontanim pobačajima i mrtvorodenčadi (1,3).
- Oko **20–30% fetusa s PSG-om** ima **ekstrakardijalne malformacije** ili **kromosomske aberacije**; veći rizik kod složenih lezija (8,9).
- **Pravovremena dijagnoza** omogućuje:
 - planiranje mjesta i načina porođaja,
 - osiguranje neonatalne reanimacije,
 - izvođenje intrauterinih intervencija,
 - **psihološku pripremu i informiranje roditelja** (2).
- Većina PSG-a nastaje u trudnoćama **bez očitih rizičnih čimbenika**, stoga je važno da svi ginekolozi znaju:
 - osnovnu anatomiju fetalnog srca,
 - tehnike ultrazvučnog probira,
 - **algoritme za upućivanje trudnica** na fetalnu ehokardiografiju (3).

2. Uloga ginekologa u probiru i otkrivanju prirodnih srčanih grešaka

Ginekolog kao primarni zdravstveni djelatnik u praćenju trudnoće ima ključnu ulogu u prepoznavanju PSG-a. On je često prvi stručnjak koji ima priliku uputiti trudnicu na detaljniju dijagnostiku ukoliko ultrazvučni pregled ukaže na moguće abnormalnosti fetalnog srca.

S obzirom na činjenicu da se većina PSG-a javlja u trudnoćama bez poznatih rizičnih čimbenika, probir fe-

talnog srca mora biti sastavni dio svakog standardnog prenatalnog ultrazvučnog pregleda, a ne rezerviran isključivo za rizične skupine.

Već u prvom tromjesečju, između 11. i 14. tjedna gestacije, ginekolog ima ključnu priliku za ranu identifikaciju trudnoća s povećanim rizikom za srčane anomalije. Mjerenje nugalne translucencije (NT) predstavlja jedan od najvažnijih neinvazivnih pokazatelja mogućih strukturnih i kromosomskih abnormalnosti (10,11).

Povišena vrijednost NT, čak i uz uredan kariotip, značajno povećava rizik za prirodne srčane greške, osobito defekte septuma, anomalije atrioventrikularnog kanala te složene konotrunkalne anomalije poput tetralogije Fallot i transpozicije velikih arterija (7,11,12).

Nugalna translucencija veća od 3,5 mm, ili vrijednosti iznad 99. centile za gestacijsku dob, opravdavaju detaljnu analizu fetalnog srca i upućivanje na ranu fetalnu ehokardiografiju (7,10,11).

Dodatno, i u slučajevima umjereno povišene NT (npr. između 95. i 99. centile), preporučuje se pojačano praćenje i pažljiva evaluacija srca u kasnijim fazama trudnoće (7,12).

Osim NT, dodatni važan parametar u prvom tromjesečju je analiza protoka u duktusu venosusu (DV) (13,14).

Normalan protok u duktusu venosusu karakterizira dominantna anterogradna (prema naprijed) komponenta tijekom svih faza srčanog ciklusa. Međutim, prisutnost patološkog protoka – smanjene ili reverzne (negativne) komponente A-vala – povezuje se s povećanim rizikom za kromosomske anomalije, ali i za strukturne srčane greške, čak i kod fetusa s urednim kariotipom (11,12,13).

Patološki protok u DV-u osobito je važan rani znak mogućih anomalija srčanih zalistaka, zatajenja fetalnog srca i ozbiljnih septalnih defekata (12,13).

Kombinacija povećane nugalne translucencije i abnormalnog protoka u duktusu venosusu značajno povećava detekciju visokorizičnih trudnoća i opravdava upućivanje na ranu fetalnu ehokardiografiju i genetsku obradu (7,12).

Rani prikaz fetalnog srca, uključujući prikaz ravnine četiri srčane šupljine, osovine srca i osnovnih izlaznih traktova, sve više postaje sastavni dio kvalitetnog probira u prvom tromjesečju. Napredne ultrazvučne tehnologije, uključujući kolor Doppler, dodatno povećavaju mogućnost ranog otkrivanja srčanih anomalija (15).

Glavni anatomske ultrazvučni pregled fetalnog srca provodi se u **drugom tromjesečju**, optimalno između **18. i 22. tjedna trudnoće**. Prema najnovijim **ISUOG smjernicama iz 2023. godine**, osnovni probir srca mora uključivati **2D ultrazvučne prikaze** u standardnim ravninama, a preporučuje se dodatna primjena **kolor i spektralnog Dopplera** radi bolje evaluacije protoka i funkcije (7).

Prvi korak u procjeni fetalnog kardiovaskularnog sustava jest određivanje **situsa**.

Situs podrazumijeva **analizu položaja srca i unutar-njih organa u odnosu na lijevu i desnu stranu tijela**. Pregled **gornjeg abdomena** omogućuje prikaz želuca, jetre i donje šuplje vene, čime se potvrđuje normalna organizacija organa (situs solitus) ili se otkriva abnormalan situs (situs inversus, heterotaksija). Nepravilan situs često je povezan sa složenim prirođenim srčanim greškama, lijevog ili desnog izomerizma ili anomalija venskog dotoka, i zato njegova pravilna procjena čini osnovu za interpretaciju daljnjih srčanih presjeka.

Nakon određivanja situsa, standardni prikazi uključuju:

- **Ravnina četiri srčane šupljine:** prikaz lijeve i desne pretkljetke i kljetke, simetrija srčanih šupljina, položaj srčane osi i intrakardijalne strukture. Prikaz srčanog križa i ulaza plućnih vena u lijevi atrij.
- **Izlazne trakte:** prikaz lijevog (LVOT) i desnog (RVOT) ventrikula, prikaz pravilnog križanja aorte i plućne arterije.
- **Ravnine tri krvne žile i traheje te aortalnog i duktalnog luka u poprečnoj ravnini** (3V-View i 3VT-View): prikaz promjera i odnosa aorte, plućne arterije i gornje šuplje vene te spajanje luka aorte i duktalnog luka u descedentnoj aorti.
- **Venski dotok:** prikaz ulaska venskog krvotoka u desnu pretkljetku, osobito prikaz duktusa venosusa i inferiorne šuplje vene.

Korištenjem **kolor Dopplera** u svim navedenim presjecima moguće je dodatno:

- procijeniti pravilnost smjera i kontinuiteta protoka kroz atrioventrikularne i semilunarne zalistke,
- otkriti abnormalnosti u protoku velikim krvnim žilama (npr. insuficijenciju zalistaka, regurgitacije, prekide lukova),
- bolje vizualizirati kompleksne anatomske varijacije, osobito kod sumnje na transpoziciju velikih arterija, truncus arteriosus ili TAPVR (totalno abnormalni plućni venski povrat).

Spektralni Doppler omogućava dodatnu funkcionalnu procjenu protoka kroz ključne srčane strukture i potvrđuje ritam srca.

Uvođenje ovakvog standardiziranog pristupa povećava prenatalnu detekciju značajnih prirođenih srčanih grešaka s prosječnih 40–50% na više od 80% u centrima s educiranim operatorima.

Pravilno izvođenje pregleda, optimalno korištenje Dopplera i sustavno prikazivanje svih potrebnih ravnina ključno je za ranu dijagnozu i pravilno daljnje zbrinjavanje trudnoće.

Pregled fetalnog srca u trećem tromjesečju trudnoće važan je jer omogućuje otkrivanje srčanih anomalija koje se mogu razviti ili postati vidljive tek u kasnijim fazama trudnoće. Neke srčane greške, poput koarktacije aorte ili progresivnih valvularnih disfunkcija, mogu se manifestirati tek u trećem tromjesečju, unatoč prethodnim urednim nalazima. Također, funkcionalne promje-

ne srca, uključujući poremećaje kontraktilnosti i hemodinamske promjene, mogu se razviti kako trudnoća napreduje, osobito u slučajevima intrauterinog usporenog rasta ploda (IUGR) ili placentalne insuficijencije. Treće tromjesečje pruža priliku za procjenu ovih promjena i planiranje optimalne perinatalne skrbi (16).

Stoga, iako su prethodni pregledi bili uredni, pregled fetalnog srca u trećem tromjesečju omogućuje pravovremeno otkrivanje kasno manifestirajućih srčanih anomalija i funkcionalnih poremećaja, što je ključno za planiranje porođaja i neonatalne skrbi.

Osim tehničkih aspekata ultrazvuka, uloga ginekologa uključuje i identifikaciju rizičnih trudnoća za fetalnu ehokardiografiju. Tu spadaju trudnice s pozitivnom obiteljskom anamnezom, ekstrakardijalnim anomalijama, povećanom NT, fetalnim aritmijama, majčinim bolestima poput šećerne bolesti, autoimunih poremećaja, te višeploidne trudnoće i trudnoće ostvarene medicinski potpomognutom oplodnjom.

Ginekolog mora također znati da trudnice koje su rođene s prirođenim srčanim greškama, zbog svog osnovnog kardiovaskularnog statusa, predstavljaju populaciju s dodatnim opstetričkim rizicima (17).

Zbog složenosti skrbi kod ovih trudnica, preporučuje se osnivanje specijaliziranih kardio-opstetričkih timova, koji okupljaju opstetere, fetalne kardiologe, anesteziologe, neonatologe i kardiokirurge, kako bi se omogućilo individualizirano planiranje trudnoće, porođaja i postnatalne skrbi (18,19).

Ključne napomene – 2. poglavlje

- Ginekolog je prvi zdravstveni djelatnik koji ima priliku uočiti znakove PSG-a i uputiti trudnicu na daljnju dijagnostiku.
- Većina PSG-a javlja se u trudnoćama bez poznatih rizičnih čimbenika, stoga je rutinski probir fetalnog srca potreban kod svih trudnica.
- U prvom tromjesečju ključni su pokazatelji rizika: povećana nugalna translucencija (NT) i patološki protok u duktusu venosusu (DV), koji ukazuju na potrebu za ranom fetalnom ehokardiografijom (10–14).
- Rani prikaz srčanih struktura (ravnina četiri srčane šupljine, osočina srca, izlazni traktovi) uz uporabu kolor Dopplera sve se češće provodi već u 11.–14. tjednu trudnoće (15).
- U drugom tromjesečju, optimalno između 18. i 22. tjedna, pregled fetalnog srca uključuje standardizirane presjeke (četiri srčane šupljine, LVOT, RVOT, 3V i 3VT, venski dotoci) uz kolor i spektralni Doppler (7).
- Ispravno određivanje situsa gornjeg abdomena i srca temelj je za procjenu morfologije i cirkulacije.
- Uvođenje standardiziranog pristupa ultrazvuku značajno povećava otkrivanje PSG – u educiranim centrima i do 80%.
- Pregled fetalnog srca u trećem tromjesečju omogućuje otkrivanje kasno manifestirajućih anomalija

(npr. koarktacija aorte), kao i funkcionalnih poremećaja u kontekstu IUGR ili placentalne insuficijencije (16).

- Rizične trudnoće za fetalnu ehokardiografiju uključuju: obiteljsku anamnezu PSG, ekstrakardijalne malformacije, fetalne aritmije, povećanu NT, majčine bolesti, MPO trudnoće, višeploidne trudnoće.
- Trudnice koje su rođene s PSG-om zahtijevaju praćenje u okviru multidisciplinarnih kardio-opstetričkih timova zbog povećanog opstetričkog i kardiološkog rizika (17–19).

3. Fetalna ehokardiografija – indikacije i značaj

Fetalna ehokardiografija predstavlja najdetaljniji oblik ultrazvučne procjene fetalnog srca i krvožilnog sustava. Riječ je o specijaliziranom ultrazvučnom pregledu koji omogućuje visoku rezoluciju prikaza anatomije srca i velikih krvnih žila, kao i analizu hemodinamike uz primjenu kolor i spektralnog Dopplera.

Za razliku od osnovnog probira srca koji se provodi kod svih trudnica, fetalna ehokardiografija indicirana je kod trudnoća s povećanim rizikom za razvoj prirođenih srčanih grešaka ili u slučaju sumnje na abnormalnosti tijekom rutinskog ultrazvučnog pregleda (20).

Glavne indikacije za fetalnu ehokardiografiju uključuju (7, 20):

- **Pozitivnu obiteljsku anamnezu** prirođenih srčanih grešaka (kod prethodnog djeteta ili roditelja),
- **Fetalne kromosomske ili genetske anomalije**, osobito trisomije 21, 18 i 13, te deleciju 22q11,
- **Povećanu nuhalnu translucenciju** ili prisutnost drugih markera aneuploidije,
- **Prisutnost ekstrakardijalnih anomalija** na morfološkom ultrazvuku,
- **Abnormalnosti fetalnog srčanog ritma**, uključujući tahiaritmije i bradiaritmije,
- **Majčine bolesti** poput pregestacijskog dijabetesa, sistemskog lupusa eritematodesa, antifosfolipidnog sindroma i fenilketonurije,
- **Intrauterine infekcije** koje mogu oštetiti fetalno srce, kao što su infekcije parvovirusom B19, ru-beolom i citomegalovirusom,
- **Trudnoće nakon medicinski potpomognute oplodnje** (MPO), uključujući in vitro oplodnju,
- **Višeploidne trudnoće**, gdje rizik za kardiovaskularne anomalije značajno raste,
- **Patološki nalaz protoka u duktusu venosusu** ili u venskom dotoku,
- **Nepravilan situs** otkriven pri pregledu abdomena ili toraksa.

Fetalna ehokardiografija idealno se provodi između **18. i 22. tjedna gestacije**, iako se u specifičnim slučajevima, poput patološke nuhalne translucencije ili abnormalnog protoka u duktusu venosusu, preporučuje rani pregled već u **prvom tromjesečju** (između 13. i 16. tjedna), s ponavljanjem pregleda kasnije (7, 15).

Pregled se izvodi detaljno, sa standardiziranim prikazima u više ravnina: četverokomorni prikaz, prikazi izlaznih traktova, presjeci aortnog i duktalnog luka, venski dotoci, kao i dodatne osovine kod sumnje na specifične anomalije. Upotreba kolor Dopplera i spektralnog Dopplera omogućuje vizualizaciju smjera protoka, brzina i dinamike krvotoka.

Pravodobna fetalna dijagnoza prirođene srčane greške omogućava:

- planiranje optimalnog mjesta i načina porođaja,
- pravodobnu organizaciju neonatalne kardiokirurške skrbi,
- odluku o potencijalnim intrauterinim intervencijama kod vrlo teških anomalija,
- psihološku pripremu obitelji i edukaciju roditelja o mogućem tijeku i ishodima.

Stoga fetalna ehokardiografija ne predstavlja luksuznu pretragu već ključan element kvalitetne perinatalne skrbi za trudnoće s povećanim rizikom za srčane malformacije (21).

Ključne napomene – 3. poglavlje: Fetalna ehokardiografija – indikacije i značaj

- Fetalna ehokardiografija je specijalizirani ultrazvučni pregled visoke rezolucije koji omogućava detaljnu analizu anatomije srca i velikih krvnih žila, kao i hemodinamike uz pomoć kolor i spektralnog Dopplera.
- Za razliku od osnovnog probira srca kod svih trudnica, fetalna ehokardiografija se indicira u trudnoćama s povećanim rizikom za PSG-e ili pri sumnji na anomalije na rutinskom pregledu (20).
- Glavne indikacije za fetalnu ehokardiografiju uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu PSG-a, kromosomske anomalije, povećanu nuhalnu translucenciju, ekstrakardijalne malformacije, fetalne aritmije, majčine bolesti, intrauterine infekcije, MPO trudnoće, višeploidne trudnoće, patološki protok u duktusu venosusu te abnormalan situs (7,20).
- Optimalno vrijeme za izvođenje fetalne ehokardiografije je između 18. i 22. tjedna gestacije, s mogućnošću ranijeg pregleda u specifičnim slučajevima (13.–16. tjedan) (7,15).
- Standardizirani protokol pregleda uključuje prikaze četverokomorne projekcije, izlaznih traktova, aortnog i duktalnog luka, venskih dotoka te dodatnih presjeka kod sumnje na specifične anomalije, uz korištenje kolor i spektralnog Dopplera.
- Pravodobna fetalna dijagnoza PSG-a omogućuje bolje planiranje porođaja, pravovremenu neonatalnu intervenciju, potencijalne intrauterine zahvate i psihološku pripremu roditelja.
- Fetalna ehokardiografija nije luksuzna pretraga, već ključni dio kvalitetne perinatalne skrbi za trudnice s povećanim rizikom za srčane malformacije (21).

4. Postupanje nakon dijagnoze prirodne srčane greške – uloga ginekologa

Dijagnoza PSG-e tijekom trudnoće predstavlja ključnu prekretnicu u daljnjem vođenju trudnoće i pripremi za porođaja. U tom trenutku ginekolog zadržava središnju ulogu kao koordinator skrbi, povezujući trudnicu s odgovarajućim subspecijalističkim timovima i osiguravajući kontinuiranu podršku tijekom cijelog procesa. Prenatalna dijagnoza PSG-e omogućuje optimizaciju i koordinaciju skrbi za fetus i trudnicu, uključujući edukaciju, savjetovanje, sveobuhvatnu dijagnostičku evaluaciju, donošenje odluka, moguću fetalnu terapiju i specijalizirano planiranje porođaja. Ova koordinacija često uključuje multidisciplinarni tim koji se sastoji od fetalnih kardiologa, subspecijalista fetalne medicine, neonatologa i drugih kliničkih službi, što je idealno za implementaciju učinkovitih perinatalnih planova skrbi za novorođenčad s prenatalno dijagnosticiranim PSG-om (22, 23).

Nakon potvrđene dijagnoze PSG-a, ginekolog preuzima ključnu ulogu u organizaciji i koordinaciji daljnje skrbi. Potrebno je formirati multidisciplinarni tim koji uključuje fetalnog kardiologa, perinatologa, subspecijalista fetalne medicine, neonatologa, pedijatrijskog kardiokirurga, anesteziologa te, prema potrebi, i genetičara ili psihologa. Ginekolog treba procijeniti potrebu za dodatnim dijagnostičkim postupcima, uključujući genetske analize poput kariotipa, mikroarraya ili ciljanih analiza specifičnih gena, s obzirom na čestu povezanost PSG-a s kromosomskim i genetskim sindromima. Trudnoća s dijagnosticiranim srčanom greškom zahtijeva pažljivo i učestalo praćenje, uključujući serijske ultrazvučne kontrole fetalnog rasta i stanja ploda, jer kompleksne srčane lezije značajno povećavaju rizik za intrauterini zastoj rasta i intrauterinu smrt (24). Planiranje porođaja treba biti detaljno i individualizirano, a kod težih oblika PSG-a porođaj mora biti organiziran u tercijarnim centrima koji omogućuju hitne neonatalne kardiokirurške intervencije i naprednu potporu, uključujući mogućnost primjene ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) sustava (25). Komunikacija s roditeljima mora biti jasna, empatična i usmjerena na pružanje razumljivih informacija o prirodi dijagnoze, mogućim terapijskim opcijama, očekivanoj prognozi te potencijalnim rizicima za novorođenče.

Također je važno roditeljima pružiti psihološku podršku i usmjeriti ih prema udrugama i zajednicama podrške, koje mogu imati ključnu ulogu u emocionalnoj prilagodbi na dijagnozu. Roditeljske udruge za djecu s prirođenim srčanim greškama, poput udruge „*Veliko srce malom srcu*“ u Hrvatskoj, pružaju ne samo emocionalnu i praktičnu pomoć obiteljima, već i služe kao most prema stručnjacima, omogućujući bolje razumijevanje dijagnoze, načina liječenja i prava pacijenata. Njihova uključenost često pridonosi jačanju povjerenja u zdravstveni sustav i smanjenju osjećaja izoliranosti koji roditelji nerijetko doživljavaju.

U nekim slučajevima, ovisno o težini anomalije, roditeljima treba omogućiti razgovor o opcijama koje uključuju intrauterine intervencije (ako su dostupne) ili, u ekstremnim slučajevima s vrlo lošom prognozom, razmatranje etički prihvatljivih odluka o daljnjem vođenju trudnoće.

Ginekolog mora također koordinirati **točno vrijeme i način porođaja** – u većini slučajeva vaginalni porođaj je moguć, no kod određenih hemodinamski ugrožavajućih srčanih grešaka ili dodatnih opstetričkih indikacija može biti indiciran elektivni carski rez.

Kvalitetna prenatalna detekcija, pravodobna komunikacija i planski organizirana perinatalna skrb izravno povećavaju preživljenje novorođenčadi s prirođenim srčanim greškama te poboljšavaju njihove dugoročne ishode (26).

Ključne napomene – 4. poglavlje

- Prenatalna dijagnoza PSG-e označava ključan trenutak u planiranju daljnje trudnoće i perinatalne skrbi (22, 23).
- Ginekolog ima središnju ulogu kao koordinator skrbi: organizira tim, usmjerava dijagnostičke korake i vodi trudnicu kroz sve faze liječenja.
- Multidisciplinarni pristup uključuje fetalnog kardiologa, perinatologa, fetalnog medicine subspecijalista, neonatologa, pedijatrijskog kardiokirurga, anesteziologa, a prema potrebi i genetičara te psihologa.
- Genetske analize (kariotip, mikroarray, analiza gena) često su opravdane zbog povezanosti PSG-a s kromosomskim sindromima (24).
- Trudnoća s PSG-om zahtijevaju pojačano praćenje fetalnog rasta i stanja djeteta zbog povećanog rizika za IUGR i intrauterinu smrt (24).
- Porođaj kod složenijih grešaka treba planirati u tercijarnim centrima s dostupnošću neonatalne kardiokirurgije i potpornim metodama poput ECMO (25).
- Komunikacija s roditeljima mora biti empatična, razumljiva i pravodobna; omogućuje donošenje informiranih odluka i emocionalnu pripremu.
- Roditeljske udruge, poput „*Veliko srce malom srcu*“, igraju ključnu ulogu u emocionalnoj podršci, informiranju i povezivanju roditelja sa stručnjacima.
- U teškim slučajevima, važno je otvoreno raspraviti opcije kao što su intrauterine intervencije ili razmatranje etički prihvatljivih odluka o daljnjem vođenju trudnoće.
- Pravovremena organizacija i individualizirano planiranje porođaja (vaginalno ili carski rez) temelji se na težini greške i opstetričkim okolnostima.
- Kvalitetna prenatalna dijagnostika i organizirana skrb značajno povećavaju preživljenje i dugoročne izgled djece s PSG-om (26).

Zaključak

Prirodne srčane greške i dalje ostaju najčešće prirodne malformacije i vodeći uzrok neonatalne smrtnosti povezane s malformacijama. Unatoč napretku u dijagnostičkim tehnikama, veliki broj PSG i dalje ostaje neotkriven prije rođenja, osobito u trudnoćama bez poznatih rizičnih čimbenika.

Ova činjenica naglašava potrebu za sustavnim i standardiziranim probirnim pregledima fetalnog srca kod svih trudnica.

Ginekolog ima nezamjenjivu ulogu u ovom procesu. Njegova zadaća nije samo tehnički prikaz fetalnog srca, već i identifikacija trudnoća koje zahtijevaju detaljniju kardiološku evaluaciju. Pravilna provedba ultrazvučnih pregleda u prvom i drugom tromjesečju, uz korištenje naprednih Dopplerskih tehnika i pažljivo određivanje situsa, značajno povećava mogućnost ranog otkrivanja PSG-a.

Pravovremena dijagnoza prirodnih srčanih grešaka omogućava roditeljima potpunije razumijevanje dijagnoze i njezinih posljedica, omogućuje planiranje optimalnog mjesta i načina porođaja, te značajno poboljšava neonatalne i dugoročne ishode.

Kontinuirana edukacija ginekologa, praćenje suvremenih smjernica i bliska suradnja s fetalnim kardiolozima, neonatolozima i kardiokirurzima ključni su za daljnje unapređenje prenatalne skrbi za djecu s prirodnim srčanim greškama.

Ulaganje u znanje i standardizaciju postupaka nije samo stručna obveza, već i etička odgovornost prema svakom nerođenom djetetu i njegovoj obitelji.

Ključne napomene – Zaključak

- PSG-e su najčešće malformacije i vodeći uzrok neonatalne smrtnosti među kongenitalnim anomalijama.
- Unatoč dostupnosti dijagnostičkih alata, značajan broj PSG-a ostaje nedijagnosticiran tijekom trudnoće, osobito u niskorizičnim trudnoćama.
- Sustavni i standardizirani probir fetalnog srca u svim trudnoćama ključan je za rano otkrivanje PSG-a.
- Ginekolog ima središnju ulogu u detekciji i usmjeravanju trudnoća s povećanim rizikom na daljnju fetalnu kardiološku obradu.
- Pravilno provođenje ultrazvučnih pregleda u 1. i 2. tromjesečju, uključujući uporabu Dopplera i analizu situsa, značajno povećava detekciju PSG-a.
- Rana dijagnoza omogućuje bolje razumijevanje dijagnoze, planiranje porođaja i poboljšanje neonatalnih i dugoročnih ishoda.
- Edukacija ginekologa i međuprofesionalna suradnja s kardiolozima i neonatolozima ključni su za unapređenje perinatalne skrbi.
- Ulaganje u znanje i standardizirane protokole nije samo profesionalna odgovornost, već i etička obveza prema djetetu i obitelji.

LITERATURA

1. Hoffman JI, Kaplan S. (2002). The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 39(12):1890–1900.
2. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N, et al. (2002). Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart*, 87(1):67–69.
3. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. (2014). Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 129(21):2183–2242.
4. Allan LD, Sharland GK. (2001). Fetal cardiac screening: why bother? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 84(1):F6–F8.
5. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008;451(7181):943–948.
6. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183–2242.
7. Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, Gordin Kopylov L, Hecher K, Lee W, Moon-Grady AJ, Mousa HA, Munoz H, Paladini D, Prefumo F, Quarello E, Rychik J, Tutschek B, Wiechee M, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 61: 788–803
8. Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):455–463.
9. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012;197:155–9.
10. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. (1997). Abnormal nuchal translucency: a marker of fetal cardiac defect. *Br J Obstet Gynaecol*, 104(9):1070–1074.
11. Allan LD, Huggon IC. (2000). Cardiac malformations in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16(3):199–203.
12. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. (2011). Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn*, 31(1):90–102.
13. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. (2009). Ductus venosus Doppler in the first trimester: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33(5):512–517.
14. Borrell A, Martinez JM, Fortuny A, et al. (2003). First-trimester ductus venosus blood flow and chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn*, 23(12):1012–1016
15. Volpe P, De Robertis V, Campobasso G, Tempesta A, Volpe G, Rembouskos G. Diagnosis of congenital heart disease by early and second-trimester fetal echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2012;31(4):563–568.
16. Sokołowski Ł, Słodki M, Murlewska J, et al. Fetal echocardiography in the 3rd trimester of pregnancy as an essential element of modern prenatal diagnostics and perinatal care – recommendations of Polish Society of Prenatal Cardiology 2020. *Prenat Cardio*. 2020;2020(1):5–12.
17. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–3241.

18. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation*. 2002;105(18):2179–2184.
19. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006;32(2):75–81.
20. Levicki, R. Sović, S. i Malčić, I. (2017). Indikacijske smjernice za fetalnu ehokardiografiju i njihov utjecaj na prenatalnu dijagnozu srčane bolesti. *Liječnički vjesnik*, 139 (5–6), 0–0.
21. Malčić, I., Srkoč Majčica, L. i Mišković, B. (2021). Fetalni kardiološki probir u zaštiti perinatalnog mortaliteta i morbiditeta; Nova, vrlo važna uloga fetalne ehokardiografije u porođništvu i pedijatrijskoj kardiologiji. *Acta medica Croatica*, 75 (1), 69–86.
22. Sethi N, Miller S, Hill KD. Prenatal diagnosis, management, and treatment of fetal cardiac disease. *Neoreviews*. 2023; 24(5):e285–e299.
23. Patel SR, Michelfelder E. Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease: The Crucial Role of Perinatal and Delivery Planning. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 Mar 31;11(4):108.
24. Ghanchi A, Rahshenas M, Bonnet D, et al. Prevalence of growth restriction at birth for newborns with congenital heart defects: a population-based prospective cohort study epicard. *Front Pediatr*. 2021;9:676994.
25. Perry T, Brown T, Misfeldt A, Lehenbauer D, Cooper DS. Extracorporeal membrane oxygenation in congenital heart disease. *Children (Basel)*. 2022;9(3):380.
26. Holland BJ, Myers JA, Woods CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6): 631–638.

General Hospital of Šibenik-Knin County, Department of Gynecology and Obstetrics,
Faculty of Medicine, University of Rijeka

THE ROLE OF GYNECOLOGISTS IN PRENATAL DETECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS

Ivan Zmijanović

Invited lecture

Key words: congenital heart defects (CHDs), fetal echocardiography, prenatal screening, fetal heart, ultrasound in pregnancy, role of the obstetrician, nuchal translucency (NT), ductus venosus (DV), intrauterine growth, perinatal care, high-risk pregnancies, standardized protocols

SUMMARY. Congenital heart defects (CHDs) are the most common congenital malformations, occurring in approximately 8 per 1,000 live births. They remain the leading cause of neonatal mortality related to congenital anomalies, accounting for nearly half of all deaths due to malformations. Despite advances in prenatal diagnostics, many CHDs still go undetected during pregnancy, particularly in low-risk pregnancies, highlighting the necessity of systematic and universal fetal heart screening. Timely prenatal detection enables optimal birth planning, involvement of multidisciplinary teams, and improved survival and reduced morbidity of affected newborns.

This paper highlights the key role of the obstetrician as the first point of contact in pregnancy care, particularly in early ultrasound screening, identifying suspicious findings, and referring patients for fetal echocardiography. In the first trimester (11–14 weeks), nuchal translucency (NT) measurement and ductus venosus flow analysis serve as early markers of potential cardiac or chromosomal abnormalities. Increased NT and abnormal DV flow justify early fetal echocardiography and genetic assessment.

During the second trimester (18–22 weeks), a detailed ultrasound examination of the fetal heart is performed according to the latest ISUOG guidelines, incorporating 2D and Doppler assessments in standardized planes: four-chamber view, outflow tracts, three-vessel views, and venous inflow. Evaluation of abdominal situs is essential for interpreting cardiac anatomy.

In the third trimester, fetal heart assessment remains crucial for detecting late-onset anomalies such as aortic coarctation, valvular dysfunctions, and hemodynamic changes in cases of intrauterine growth restriction (IUGR).

Fetal echocardiography is an indispensable tool in high-risk pregnancies, including those with a positive family history, fetal arrhythmias, chromosomal syndromes, extracardiac anomalies, assisted reproduction, and multiple gestations. It allows for delivery planning, timely organization of neonatal care, parental counseling, and consideration of intrauterine interventions if indicated.

Once a CHD is diagnosed, the obstetrician plays a central role in coordinating care, assembling a multidisciplinary team, arranging genetic testing and psychological support, and ensuring delivery in a tertiary center equipped for neonatal cardiac surgery. Collaboration with parent support groups, such as “Veliko srce malom srcu” in Croatia, is essential, as they provide emotional, logistical, and educational support to families.

In conclusion, obstetricians must be trained in basic fetal cardiac screening and in recognizing cases requiring further evaluation. A structured approach, continuous education, and multidisciplinary collaboration form the foundation of effective prenatal care for CHD. Early diagnosis not only saves lives but also improves long-term outcomes and the emotional well-being of families.

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

ZDRUŽENOST PRIROĐENIH SRČANIH POGREŠAKA S DRUGIM MALFORMACIJAMA

Nenad Veček, Velena Radošević, Gordan Zlopaša

Pozvano predavanje

SAŽETAK. Trećina plodova sa srčanim pogreškama boluje od malformacijskog sindroma. Malformacijski sindrom točnije upućuje na genetski uzrok bolesti od vrste srčane pogreške. Zato se nakon dijagnoze srčane pogreške plod treba pregledati i na biljege genetskih sindroma. Potonji podrazumijevaju povećanje nuhalnog nabora i malformacije čije otkrivanje nije zadatak standardnog ultrazvučnog pregleda građe ploda. Najčešći malformacijski sindromi povezani sa srčanim pogreškama su trisomije (21, 18, 13), monosomija X, sindrom mikrolelecije q22.11 i Noonanin sindrom. Njihovo zajedničko obilježje, izuzev sindroma mikrolelecije q22.11, je postojanje povećanog nuhalnog nabora. Mikrolelecija q22.11 klinički se izražava kombinacijom ageneze žuljevitog tijela, timusa i rascjepa tvrdog nepca. Ultrazvučni pregled na biljege genetskih sindroma trebao bi postati standardna radnja kod skrbi plodova s prenatalno dijagnosticiranim srčanom pogreškom.

Uvod

Malformacije su drugi po važnosti uzrok smrti u djece umrle u perinatalnom razdoblju. Među uzročnicima smrti prve su po učestalosti srčane pogreške, pa malformacijski sindromi i zatim kromosomopatije. Velik broj djece sa srčanom pogreškom ima neku pridruženu izvansrčanu malformaciju s genetskom pozadinom. Čak u 36,9 % novorođenčadi sa srčanom pogreškom obdukcijom ili kliničkim pregledom utvrđene su pridružene izvansrčane malformacije, a u 12 % takve novorođenčadi utvrđen je poremećaj u broju i građi kromosoma (1). Pribroje li se tomu genski poremećaji tada se genetska podloga srčanih pogrešaka nalazi u oko 20 % djece (2). Iz navedenog proizlazi da su srčane pogreške često samo jedan element malformacijskog sindroma.

Malformacijski sindrom

Malformacijski sindrom je termin koji obilježava zajedničku pojavu više malformacija na različitim organskim sustavima bolesnika. S porastom broja malfor-

macija u istog bolesnika raste i vjerojatnost genetske podloge malformacijskog poremećaja. Poznavanje najčešćih kombinacija malformacija omogućuje sveobuhvatno sagledavanje bolesti tj. prepoznavanje o kojem se sustavnom poremećaju radi, planiranje vođenja trudnoće i liječenja te određivanje prognoze bolesti, a ne samo otkrivenih malformacija.

Dijagnostička obrada ploda sa dijagnosticiranim srčanom pogreškom

Nakon dijagnoze srčane pogreške potrebno je provesti daljnju ultrazvučnu i genetsku obradu. Prvi ultrazvučni pregled podrazumijeva detaljan uvid u strukture koje nisu obuhvaćene rutinskim pregledom građe ploda. Pregled podrazumijeva mjerenje razmaka između orbita, osobitosti nosne kosti, uleknutosti korijena nosa, izgleda uške, tvrdog nepca, timusa, prstiju, žuljevitog tijela te mjerenje veličine nuhalnog nabora i dužine dugih kostiju. Naknadnim ultrazvučnim pregledima prati se dinamika nuhalnog nabora i rasta ploda te se isklju-

Tablica 1. Najučestaliji malformacijski sindromi prema udruženosti sa srčanim pogreškama i genetskim uzrocima

Kromosomski poremećaji	Kromosomi	Prevalencija SP (%)	Vrste SP
Downov sindrom	47,+21	44	AVSD, ASD, VSD, ToF
Edwardsov sindrom	47,+18	80	ToF, DORV, AVSD, VSD, CoA
Patauov sindrom	47,+13	>50	ToF, DORV, AVSD, VSD, Zalisai
Turnerov sindrom	45, X0	38	BaV, CoA, HLHS (anomalije LS)
Sindrom mikrolelecije 22q11	22.q11	75–80	anomalije izlaznih traktova, prekid AL, ZAS, ToF, AVSD
Williamsov sindrom	7q11.23	80	ToF, DORV, AVSD, VSD
Sindrom mikrolelecije 1p36	1p36	70	VSD; ASD; ToF, KMP nekompatna
Genski poremećaji	Geni		
Noonanin sindrom	Ras geni > 23 PTPN11, RIT1, KRAS	80	PS; ASD; VSD, ToF, CoA, Hipertrofična KMP
Holt Oramov sindrom	TBX5	75	ASD, VSD, AV blok
Allagilleov sindrom	JAG1, NOTCH2	90	PS, ToF, CoA
CHARGE-ov sindrom	CHD7	76,6	ToF, DORV, anomalije AL
Tuberozna skleroza	TSC1, TSC2	60	Rabdomiomi, ASD, VSD, ToF, AA

Tablica 2. Najučestaliji malformacijski sindromi prema udruženosti sa srčanim pogreškama i prema udruženosti s dodatnim malformacijama

Kromosomski poremećaji	Pridružene nakaznosti		
	male	velike	srca
Downov sindrom	povećani nuchalni nabor nosna kosti-manjak bubreg-pijelektazije hiperehogeno crijevo prsti-klinodaktilija	zakržljali timus atrezija dvanaestnika zastoj u rastu	AVSD, ASD, VSD, ToF
Edwardsov sindrom	duge kosti-skraćene povećani nuchalni nabor uške-šiljate brada-malena bubrezi-potkovasti prsti-preklapajući	polihidramniji zastoj u rastu	ToF, DORV, AVSD, VSD, CoA
Patauov sindrom	povećani nuchalni nabor usnica i nepce-rascjep prsti-heksadaktilija	holoprozencefalija omfalocela policistični bubrezi zastoj u rastu	ToF, DORV, AVSD, VSD, Zalisici
Turnerov sindrom	povećani nuchalni nabor nosna kost-manjak vrat-pterigij bubreg-pijelektazije		BaV, CoA, HLHS (anomalije LS)
Sindrom mikrodelecije 22q11	duge kosti-skraćene usnice i nepce-rascjep brada-malena ili kratka	žuljevito tijelo-ageneza timus-manjak	anomalije izlaznih traktova, prekid AL, ZAS, ToF, AVSD
Williamsov sindrom	duge kosti-skraćene malen međutjemeni razmak	hipotonija	ToF, DORV, AVSD, VSD
Sindrom mikrodelecije 1p36	polimikrogirija nodularna heterotopija	žuljevito tijelo-ageneza	VSD; ASD; ToF, KMP nekompatna
Genski poremećaji			
Noonanin sindrom	povećani nuchalni nabor oči-hipertelorizam, brada-mala		PS; ASD; VSD, ToF, CoA, Hipertrofična KMP
Holt Oramov sindrom	duge kosti-skraćene prsti-sindaktilija, manjak palca, hipoplazije kostiju ruke: palčane, natlaktične lopatice, ključne fkomelija		ASD, VSD, AV blok
Allagilleov sindrom	hipertelorizam	zastoj u rastu	PS, ToF, CoA
CHARGE-ov sindrom	ageneza žučnjaka malrotacija bubrega dismorfija uški	hipomineralizacija zastoj u rastu	ToF, DORV, anomalije AL
Tuberozna skleroza		dobroćudni tumori: mozgovine, bubrega	Rabdomiomi, ASD, VSD, ToF, AA

Legenda: AA – anomalije aorte, AL – luk aorte, ASD – atijski septumski defekt, AVSD – atrioventrikularni septalni defekt, CoA – koarktacija aorte, DORV – izlaz obaju arterija iz desnog srca, KMP – kardiomiopatija, LS – lijevo srce, PS – stenoza plućne arterije, ToF – tetralogija Fallot, VSD – ventrikularni septumski defekt, ZAS – zajedničko arterijsko stablo

čuje pojava atrezije dvanaesnika. Genetska obrada obuhvaća kariotipizaciju, fluorescentnu in situ hibridizaciju-FISH, komparativnu genomsku hibridizaciju na mikropostroju-aCGH te analizu gena. U sklopu obrade svake velike malformacije standardno bi se trebala izvoditi kariotipizacija. Međutim, postoje brojni malformacijski sindromi s genetskom podlogom kod kojih se promjene potvrđuju drugim osjetljivijim dijagnostičkim metodama jer se u njih radi o submikroskopskim promjenama na kromosomima koje zahvaćaju brojne gene ili promjenama na jednom genu.

Fenotip pojedinih malformacijskih sindroma i njihova genetska podloga

U tablicama 1. i 2. sažeto su prikazani najučestaliji malformacijski sindromi prema udruženosti sa srčanim pogreškama i genetskim uzrocima te prema udruženosti s dodatnim malformacijama.

Velike kromosomske pogreške izražavaju se povećanim nuchalnim naborom i zastojem u rastu, za razliku od

malih koje obilježava ageneza žuljevitog tijela. Za genske poremećaje svojstven je povećan razmak između orbita (hipertelorizam).

Od srčanih pogrešaka, najučestalije velike kromosomske pogreške (velike kromosomopatije) povezane su s pojavom atrioventrikularnog kanala (AVSD) i dvostrukog izlaza arterija iz desne klijetke (DORV). Zato njihov nalaz, neovisno o nalazu testova probira na kromosomopatije (uključujući i one zasnovane na DNK ulomcima iz krvi majke), obvezatno indicira kariotipizaciju.

Nalaz pridruženih malformacija pri dijagnozi AVSD-a upućuje na potrebu FISH-a ili aCGH-a u sklopu obrade ageneze žuljevitog tijela, timusa i rascjepa tvrdog nepca na sindrom mikrodelecije q22.11, odnosno malenog međutjemnog razmaka s hipotonijskom na Williamsov sindrom. Nalaz pridruženih malformacija pri dijagnozi DORV-a upućuje na potrebu FISH-a ili aCGH-a u sklopu obrade malenog međutjemnog razmaka s hipotonijskom na Williamsov sindrom ili na potrebu analize gena CHD7 u kontekstu obrade malrotacije bubrega, dismorfije uški i zastoj u rastu na CHARGE-ov sindrom.

Srčane pogreške izlaznog trakta, prekida aortnog luka, zajedničkog arterijskog stabla uz nalaz ageneze žuljevitog tijela, timusa i rascjepa tvrdog nepca upućuju na sindrom mikrodelecije q22.11 i potrebu za FISH-om, odnosno aCGH-om.

Nalaz pridruženih malformacija pri dijagnozi stenoze plućne arterije uz hipertelorizam upućuje na potrebu genske obrade u sklopu obrade opstajućeg nuhalnog nabora, kratkih dugih kostiju na Noonanin sindrom analizom (Ras) gena ili u sklopu obrade hipomineralizacije i zastoja u rastu na Allagilleov sindrom analizom (JAG1 i NOTCH2) gena.

Zaključci

Postoji povezanost između srčanih pogrešaka udruženih s izvansrčanim malformacijama i malformacijskih sindroma s genetskim podrijetlom. S obzirom na to da nalazi ultrazvučnih biljega genetskih sindroma na-

kon dijagnoze srčanih pogrešaka mogu usmjeriti genetsku obradu, dodatni pregled građe ploda ultrazvukom trebao biti postati standardan postupak u skrbi plodova sa srčanom pogreškom.

LITERATURA

1. Song MS, Hu A, Dyamenahalli U, Chitayat D, Winsor EJ, Ryan G, Smallhorn J, Barrett J, Yoo SJ, Hornberger LK. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:552–9. doi: 10.1002/uog.6309. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:376. Dyamenahalli, U [corrected to Dyamenahalli, U].

2. Gelb BD, Chung WK. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Jul 1;4(7):a013953. doi: 10.1101/cshperspect.a013953.

¹General Hospital of Šibenik-Knin County, Department of Gynecology and Obstetrics,
School of Medicine, University of Rijeka,

²Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Centre Sisters of Charity, Zagreb,

³Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine University of Zagreb

PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF COPING WITH AN ADVERSE PRENATAL ULTRASOUND FINDING: EXPERIENCES OF THE PREGNANT WOMAN, HER PARTNER, AND THE HEALTHCARE TEAM

Ivan Zmijanović¹, Vesna Galp², Josip Juras³

Invited lecture

Key words: prenatal diagnostics, abnormal ultrasound findings, fetal malformations, psychological response in pregnancy, role of the partner, perinatal communication, early diagnosis and birth preparation, fetal response, fetal emotional sensitivity, ethics of prenatal care

ABSTRACT. Modern prenatal diagnostics have enabled the early detection of fetal malformations, offering parents and medical teams the opportunity for timely preparation, planning, and psychological adjustment. Nevertheless, an abnormal ultrasound finding during pregnancy represents a profound emotional shock for all involved, especially for the pregnant woman, but also for her partner, the attending physician, and the broader healthcare team.

This paper explores the psychological response of the pregnant woman from the moment suspicion of a fetal anomaly arises, through the period of diagnostic uncertainty, to the process of eventual acceptance. Particular emphasis is placed on the importance of involving the partner in communication, as well as the differences in emotional responses between women who avoid prenatal testing and those who actively seek it.

The paper also examines the physician's reaction upon first detecting an abnormality, their ethical and emotional responsibilities, the importance of collaboration with colleagues, and the necessity for clear yet compassionate communication. Special attention is given to the role of religious beliefs in shaping the decisions and emotional experience of the pregnant woman and her partner.

Furthermore, the benefits of early diagnosis are highlighted, not only for the parents but also for the medical team, which can adequately prepare for necessary interventions. In contrast, when a diagnosis is missed before birth, the trauma for

the parents, the physician's sense of guilt, and the staff's emotional burden significantly compound the already complex situation.

A special section is dedicated to the fetal response itself, an often-overlooked aspect of prenatal care. Emerging neurobiological evidence suggests that the fetus is capable of perceiving discomfort, reacting to external stimuli, and being affected by maternal emotional states. These early influences may have long-term consequences for the child's development, reinforcing the need to approach every fetus as a unique individual with sensitivity and dignity.

Finally, the invaluable role of parent organizations such as Veliko srce malom srcu (A Big Heart for a Small Heart) is recognized in offering emotional and experiential support to families.

This paper advocates for a prenatal care system that, beyond diagnostics, provides space for truth, compassion, preparation, and recognition of the fetus as a participant in the shared human experience.

Introduction

Modern ultrasound represents a fundamental tool of prenatal care, enabling early insight into fetal development and the detection of malformations (1). However, the moment when a suspicion of fetal anomaly arises during a routine examination transcends the medical framework and becomes a deeply personal and emotional experience, often a turning point for parents (2,3,4). Prenatal diagnostics therefore encompasses not only technical aspects, but also complex emotional, moral, and existential dimensions (5).

Additional complexity is introduced by the trend of postponing parenthood, with the first child often expected at a later stage in life, frequently after infertility treatment. In such a context, pregnancy carries exceptional emotional value, and the suspicion of malformation brings with it an enormous psychological burden, including the fear of losing what may be the only chance for parenthood (6).

Although malformations are often assumed to be associated with risk factors, most occur in pregnancies without known risks. This highlights the need for universal ultrasound screening, accessible to all pregnant women (7). At the same time, research shows that maternal emotional states, especially anxiety and stress, can directly affect the fetus through neurobiological changes and hormonal pathways, with potential long-term consequences for the child (8,9).

This paper focuses on the psychological response of the pregnant woman at the moment when suspicion of a fetal malformation is raised, examining the period of uncertainty until the diagnosis is confirmed (3), the role of the partner (10), the impact of religious beliefs and attitudes toward prenatal testing (11). It also analyzes the emotional burden on the physician who first detects the anomaly (12), as well as the benefits of early diagnosis for planning medical care (13). Conversely, in cases where a malformation is not detected before delivery, the consequences for parents – in terms of shock, mistrust, and a sense of missed preparation – and for the medical staff – in terms of feelings of responsibility and professional discomfort – can be extremely severe.

Particular emphasis is placed on the importance of compassionate, well-informed, and interdisciplinary care. The inclusion of parents' experiences and organizations such as "Veliko srce malom srcu" further confirms the need for a system that, alongside technical

precision, provides emotional support, space for truth, and fosters mutual trust between the pregnant woman, her partner, and healthcare professionals (14).

The Role of Ultrasound Examination in Pregnancy: Between Diagnosis and Care

Ultrasound examination is one of the fundamental elements of modern perinatal care and a key tool in detecting structural, functional, and genetically associated fetal abnormalities (1). Beyond its diagnostic value, ultrasound also carries emotional and symbolic significance in connecting parents with their unborn child – providing the first visual contact, the observation of movements and the heartbeat, which for most pregnant women strengthens the sense of reality of pregnancy and connection with the fetus (15).

However, when an ultrasound finding first raises suspicion of a potential fetal anomaly, it rarely represents a definitive diagnosis. In most cases, it is an initial suspicion that requires further evaluation – whether by repeat ultrasound examination in a reference center, fetal echocardiography, fetal MRI, or invasive tests such as amniocentesis or microarray analysis (3,16).

The phase of diagnostic uncertainty is particularly difficult for the pregnant woman and her family. At that moment, neither the physician nor the patient knows with certainty what they are facing – leaving room both for hope and for intense psychological stress. Healthcare professionals therefore play a crucial role: not only in conveying clinical information but also in clearly emphasizing that suspicion does not equal diagnosis, as well as explaining the next steps and the purpose of repeated examinations (17).

Repeated examinations and multidisciplinary consultations during the phase of diagnostic uncertainty hold particular value. They allow for more precise interpretation of findings thanks to the greater clinical experience of physicians in tertiary institutions and the availability of more sophisticated diagnostic equipment. At the same time, the temporal gap between the initial suspicion and the follow-up examination allows for further development of fetal structures that may not have been clearly visible in earlier gestational weeks (18). This process also has an important psychological dimension: it reduces the emotional overwhelm that often accompanies the first encounter with a suspicious finding, and allows the pregnant woman and her partner to make de-

cisions with a greater sense of confidence and trust. When decisions are based on clearer findings and the shared opinion of an expert team, their emotional weight becomes easier to bear, and the couple has greater trust in the medical system and in their own choices.

In cases where suspicion is not confirmed, serial examinations restore a sense of security to the pregnant woman and help avoid unnecessary interventions (19). If, however, a fetal malformation is confirmed, timely diagnosis enables planning of further diagnostic and therapeutic steps, preparation for delivery, as well as the inclusion of psychological and ethical support (20,21). Within the framework of legal possibilities and personal values, the couple may then make an informed decision about continuing or terminating the pregnancy.

In this sense, although ultrasound may be the initial bearer of difficult information, its true strength lies in its ability to monitor changes over time. It enables responsible waiting and opens the space for a diagnostic dialogue between the pregnant woman and the medical team – a dialogue that integrates precision, patience, and compassion.

How Many Ultrasound Examinations Are Optimal in Pregnancy, and Does Their Frequency Increase Psychological Burden for the Pregnant Woman?

Ultrasound diagnostics today represents an indispensable part of modern perinatal care (1). Given its wide availability and the growing expectations both from pregnant women and healthcare professionals, an important question arises: how many ultrasound examinations are actually optimal in a physiological pregnancy? Is there a threshold at which the frequency of scans may shift from being a source of reassurance to becoming a source of anxiety?

Recommendations from professional societies, including the World Health Organization (WHO) and the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), generally propose three standard ultrasound examinations in physiological pregnancies: the first in the first trimester to assess viability and gestational age, the second in the second trimester, between 20 and 22 weeks, for a detailed morphological assessment (anomaly scan), and the third in the third trimester, between 28 and 32 weeks, to evaluate fetal growth and well-being. In high-risk pregnancies – such as those with previous fetal malformations, maternal chronic diseases, or abnormal findings – the number of scans is increased individually according to clinical assessment.

However, the phenomenon of unstructured and excessively frequent ultrasound examinations, particularly in the private sector, is becoming increasingly common. Such an approach may have the opposite effect to what is intended. Instead of reassurance, it may trigger in pregnant women a constant anticipation of bad news,

create an emotional dependence on the “good result” as confirmation that the pregnancy is progressing normally, and, in the long term, increase feelings of insecurity. Studies have shown that frequent scans in low-risk pregnancies do not lead to improved perinatal outcomes, but are associated with increased levels of anxiety in pregnant women (22,23).

On the other hand, certain pregnant women – for example, those who achieved pregnancy after a prolonged struggle with infertility – perceive ultrasound as a source of emotional relief and confirmation that the baby is “still there.” In such cases, the emotional need for more frequent examinations should be recognized with empathy, while at the same time being professionally guided so as not to foster dependency on the procedure (24).

It is important to note that although diagnostic ultrasound is considered a safe method, the application of acoustic energy during pregnancy is subject to certain biological limitations. In this context, the ALARA principle (As Low As Reasonably Achievable) was developed, reminding healthcare professionals that acoustic exposure should be kept to the lowest level necessary to achieve the diagnostic goal (25). Special caution is advised with the use of Doppler techniques in the first trimester, due to potential tissue heating and the unknown effects on embryonic development. Although there is currently no evidence of harm from diagnostic ultrasound when used appropriately, uncontrolled and unnecessary fetal exposure to ultrasound waves is not recommended, particularly in non-indicated so-called “recreational” scans.

The role of the physician in this context is crucial. They are expected to build trust, explain the purpose of each examination, clearly communicate what can realistically be expected from the findings at a given stage, and avoid unnecessary multiplication of scans. Such an approach not only preserves the diagnostic value of the method and respects safety principles, but also protects the pregnant woman from excessive emotional pressure, thereby creating a balance between medical safety and psychological well-being.

The Physician’s First Awareness: Emotional and Professional Reactions to the Discovery of a Fetal Abnormality

Within prenatal diagnostics, the initial recognition of a potential fetal abnormality during ultrasound examination represents an extremely demanding emotional and professional moment for the physician. The clinician is the first to notice a deviation from a physiological finding, while the pregnant woman – most often relaxed, excited, or eager for a visual encounter with her unborn child – remains unaware of the possible seriousness of the situation. This phase of asymmetric knowledge, when the clinician possesses information that the patient does not yet know, involves a complex inner dynamic encompassing clinical responsibility, profes-

sional judgment, ethical sensitivity, and the emotional tension associated with anticipating the weight of the message to be delivered (26).

Although physicians are trained to identify pathological findings during prenatal ultrasound examinations, clinical practice rarely provides complete certainty at the moment of the initial observation of an abnormality. Ultrasound findings are subject to numerous variations that may complicate interpretation, including fetal position, gestational age, placental location, maternal body mass index, scars on the anterior abdominal wall, the quality of ultrasound equipment, and technical conditions of the examination. Of course, the experience of the physician performing the scan is also of great importance. In such a context, the clinician often faces inner tension between subjective assessment and the need for confirmation of the finding – between professional intuition and the requirement for objective validation, but also between professional confidence and the responsibility to communicate clearly and ethically with the patient (27).

The physician's emotional reaction in such a situation may include stress about the possibility of conveying inaccurate or incompletely confirmed information, feelings of doubt regarding one's own interpretation – especially in subtle or borderline findings – and ethical concern about the potential impact of words on the pregnant woman's emotional state (28). At the same time, the physician may experience a sense of professional isolation, bearing the responsibility of deciding whether to inform the patient immediately or wait for further verification.

In ideal circumstances, the physician first carefully and thoroughly re-analyzes the suspicious structure from multiple sections and planes, evaluates the reliability of the observed finding according to objective criteria, and then, if there is even the slightest doubt, consults a more experienced colleague – ideally the same day. Only then should communication with the pregnant woman take place – honest, professional, and considerate. Instead of rushed conclusions, it is advisable to use language that conveys professional responsibility without instilling panic. A sentence such as: “Here I see something that differs from the usual finding and I would like to double-check it with a colleague. We cannot draw any conclusions without that, but I want to be completely transparent with you” opens a space of trust and allows the pregnant woman emotional preparation without causing unnecessary fear (27).

Such an approach not only confirms professional maturity but also protects the pregnant woman, the child, and the physician himself. In a medical culture that still often cultivates the image of infallibility, it is essential to normalize professional doubt. Acknowledging the need for further verification does not signify weakness but represents a sign of responsible and conscientious practice. A physician who seeks a second opinion and communicates carefully with the patient does not diminish his or her expertise but demonstrates awareness

of the complexity of clinical situations and the importance of the pregnant woman's emotional safety.

Ultimately, the physician is the first bridge between uncertainty and care. His or her emotional stability, ethical sensitivity, and communication competence form the foundation of high-quality perinatal care, in which technical excellence must be complemented by humanity and empathy. The information conveyed must be articulated clearly and professionally – without exaggeration that could provoke unnecessary distress, but also without minimizing the potential significance of the finding. At every moment, the physician must strive for truth, relying on evidence-based knowledge and conscientious judgment.

The Psychological Response of the Pregnant Woman to an Adverse Ultrasound Finding

Facing the possibility that an unborn child may have a developmental anomaly is one of the most difficult emotional experiences in pregnancy. From the moment the physician utters the first words that diverge from expectations (“we need to take another look at this,” “something appears different,” “I would like to consult a colleague”), a process of profound emotional, existential, and psychological transformation begins for the pregnant woman (2,3). The psychological response to an adverse ultrasound finding does not unfold linearly, but in waves, often with simultaneously present opposing emotions: hope and fear, love and doubt, hope for an error and intuition about the seriousness of the situation.

1. The Moment of Disruption of Expectations

Most pregnant women enter an ultrasound examination assuming the findings will be normal – this moment often symbolizes an encounter with the child, a confirmation of life and normalcy. When suspicion or diagnosis of a fetal abnormality is raised during the examination, the expected narrative of pregnancy is abruptly disrupted. The sense of safety is replaced by psychological shock – described as “the ground falling away beneath one's feet” or “a moment when the world stopped” (29).

2. Uncertainty and Emotional Waiting

After the initial finding, clarity rarely comes immediately. Instead, a period follows involving further examinations, consultations, and invasive tests – lasting days or even weeks – during which the pregnant woman lives in a stable state of instability. Studies show that these waiting days are often psychologically more difficult than the confirmation of the diagnosis itself (30). Women describe a sense of „frozen time,“ „life in limbo,“ „inability to plan, dream, or bond with the baby“.

3. Reinterpretation of Pregnancy and the Body

During this period, the pregnant woman begins to reinterpret her own body and pregnancy. Where once there was hope and trust, doubt now enters: “Has my

body failed?”, “Am I to blame?”, “Can I trust myself?”. Although it is rationally clear in most cases that the woman is not responsible for the anomaly, the emotional system operates by different rules and often seeks the cause within herself (31).

4. Grief, Anticipatory Mourning, and Redefining Motherhood

If the diagnosis is confirmed, elements of anticipatory grief emerge – feelings of sorrow for a future loss, even when the baby is still alive and present in the womb (32). Women often grieve for the healthy child they had imagined, for plans that once seemed secure, for the spontaneity of pregnancy. Motherhood, which once seemed natural, now requires a new definition, imbued with vulnerability, uncertainty, and confrontation with the reality of illness.

5. The Need for a Safe Relationship with the Physician

At this stage, the relationship with the physician and healthcare team is crucial. The way information is conveyed, the availability of explanations, clarity, and the physician's emotional presence largely determine how the pregnant woman emotionally processes the situation (33). If she feels abandoned, misunderstood, or treated formally, the trauma deepens. In contrast, empathic and continuous care enables the woman to construct meaning and maintain emotional stability.

6. Psychological Resilience and the Need for Support

The reactions of pregnant women are not uniformly negative. Many demonstrate psychological resilience during this process – the ability to form internal coping strategies: rationalization, spirituality, seeking support in a partner, focusing on what is possible rather than what is lost (34). Nevertheless, professional psychological support – whether through counseling, perinatal psychology, or group support – remains a key component of comprehensive care (35).

The Psychological Reaction of the Partner and the Importance of His Presence

When suspicion of a fetal malformation arises during pregnancy, the emotional reaction of the pregnant woman's partner often remains in the background – both in scientific focus and in clinical practice. Yet, the partner is an inseparable part of the emotional and family system of pregnancy. He shares responsibility, anticipation, joy, but also anxiety, especially at times when pregnancy deviates from the expected course (36).

In clinical practice, we often witness that if partners are not present during the examination and do not receive direct information, they are frequently left without an accurate understanding of the findings and their seriousness. The pregnant woman, although wishing to convey everything the physician said, often cannot do so clearly due to emotional shock, confusion, or selec-

tive memory. In such situations, misinformation, misinterpretation of the severity of the finding, or the creation of unnecessary fear – and sometimes unfounded hope – are not uncommon.

Whenever there is even the slightest suspicion of a fetal abnormality, a systematic and partnership-based approach is essential, one that includes the presence of the partner during the examination whenever possible. Clinically relevant information should be conveyed simultaneously to both the pregnant woman and her partner, with the opportunity for active participation, asking questions, and involvement in the decision-making process. This approach also encompasses joint attendance at multidisciplinary consultations, genetic counseling, and psychological support, when necessary (37).

The literature confirms that partners in such situations often feel excluded, especially when information reaches them indirectly (38). Many describe a sense of helplessness because “they weren't there,” unable to provide support or fully understand what happened. Their emotional reactions often differ from those of women – they tend to focus on solutions, maintaining control, and a rational approach. This does not mean they are less affected, but rather that their grief, fear, and helplessness remain concealed (39).

Healthcare professionals need to be aware that in moments of uncertainty or crisis, information is not merely data but also a therapeutic act. It enables the partner to understand the situation, ask questions the pregnant woman may not be able to articulate, and take on an active role in protecting and supporting his family. The presence and awareness of the partner act as stabilizing and emotionally protective factors, helping preserve the couple's connectedness.

In the context of modern perinatal care, an approach that includes the partner at every key stage should not be an exception but the standard. It is not only about providing information but about actively involving the partner in the emotional, diagnostic, and ethical process of pregnancy. This is a step toward more humane, comprehensive, and effective care at times when the emotional security of the couple is just as important as medical precision.

Fetal Reaction: Emotions of the Unborn Child and Their Possible Manifestation

In contemporary medicine and bioethics, a shift is increasingly evident – from understanding the fetus as a purely biological entity toward perceiving the fetus as a subject with its own developmental potential, the capacity for perception, and perhaps even the beginnings of emotional experience. Advances in neuroscience and technology have enabled deeper insight into the early development of the fetal nervous system and its reactions to stimuli from the maternal womb and the external environment.

The fetal nervous system begins developing in the earliest stages of pregnancy, and by the end of the second trimester many key brain structures involved in

perception and responses to stimuli are already formed. From the 24th week of gestation, the neuroanatomical conditions for pain processing are present, including the thalamus and parts of the cerebral cortex (40). While emotions in the full, conscious sense as experienced by adults cannot be ascribed to the fetus, clearly measurable physiological and behavioral responses to discomfort, stress, noise, light, and even changes in the mother's emotional state have been documented (41).

The fetus demonstrates the ability to recognize and respond to various types of stimuli. To auditory stimuli, especially the mother's voice, it responds with specific patterns of heart rate and movement – suggesting the existence of a so-called preference for the maternal voice, particularly evident in the third trimester. To stress-related stimuli from the maternal environment, such as elevated cortisol levels in her blood, the fetus responds with a reduction in spontaneous movements and changes in cardiac activity. Similar responses are recorded to physical stimuli during invasive procedures such as amniocentesis or fetal surgery, confirming the existence of functional sensory mechanisms (42).

An increasing number of studies point to the possible long-term impact of prenatal stress on the child. Children exposed to elevated levels of in utero stress are at greater risk of developing anxiety disorders, attention difficulties, and sleep disturbances (43). Moreover, research in the field of epigenetics suggests that exposure to prenatal stress may result in lasting changes in the expression of genes associated with emotional regulation (44).

In recent scientific and philosophical-theological literature, the question has also emerged of whether the fetus may „sense“ the emotional state of the mother not only through reflexive responses but also as a primitive form of empathy. While such claims cannot yet be confirmed by strictly scientific methods, they do not contradict known neurobiological facts and are increasingly considered within an interdisciplinary framework (45).

Taking into account that the fetus has the capacity to experience discomfort and to react to emotional stimuli, an ethical dimension emerges in our relationship to the fetus. Approaches to prenatal diagnostics and therapy should incorporate respect for fetal integrity, gentleness, and compassion – particularly in cases where severe malformation or death is anticipated. This perspective supports the idea that the fetus is not merely a patient, but also a person in the earliest sense of the word, worthy of care, protection, and respect (46).

Does the Attitude Toward Prenatal Diagnostics Influence the Acceptance of Fetal Abnormality?

In clinical practice, clear differences can be recognized in pregnant women's attitudes toward prenatal testing. These differences are most often not rooted in (mis)information, but rather stem from deep personal, worldview, ethical, and emotional orientations.

On the one hand, there are pregnant women who consciously choose a limited number of examinations, often with a clear inner conviction: „We will accept the child however it may be – so long as it lives.“ This attitude is frequently accompanied by a deeper psychological preparedness for the possibility of illness, alongside the hope for a healthy outcome. Such women usually show less shock in the event of an adverse finding, as they tend to be emotionally more flexible and have already undergone an inner process of accepting uncertainty. They are oriented toward life and bonding with the child regardless of the medical prognosis, and they are more prepared to cope with a diagnosis without the impulse to aggressively seek a „solution“. This position may arise from religious or spiritual beliefs, but also from prior life experiences – such as pregnancy loss, prolonged infertility treatment, or simply from a deeply held ethical decision that every child has the right to life. Psychologically, these women often appear more stable, though at times they may feel the need to defend their stance within a system that encourages additional testing (53).

On the other hand, there are pregnant women who strive to undergo every available test and examination, guided by the conviction: „I want to know everything so I can make the best decision for the child and for myself“. These women develop a pronounced sense of control over the pregnancy, high expectations of medicine and technology, as well as of the physicians who care for them (54). In cases of doubt or uncertainty, heightened levels of anxiety often emerge. When, despite everything, an adverse finding arises, the emotional reaction may be very intense. Women in this group often experience profound disappointment – in the healthcare system, in their own bodies, in science, and even in themselves. Questions such as „How come no one saw this earlier?“, „Did I miss something?“, „Why did I do everything, and still wasn't prepared?“ reflect the inner conflict between the desire for control and the inevitable reality of pregnancy. In such situations, serious dilemmas about continuing the pregnancy often arise, as they experience the loss of the control they had previously sought to hold tightly (55).

It is important to emphasize that neither approach is better nor worse – these are two legitimate existential strategies for coping with the uncertainty of pregnancy. Yet the differences in emotional reactions are real and clinically significant. Women who decline most tests usually react with less ambivalence and greater inner calm; their emotional orientation is often directed toward acceptance, spirituality, and intuition. In contrast, women who undergo maximal testing more frequently experience shock and denial, with their emotional axis primarily relying on the need for control, analysis, and a sense of existential loss when things do not go according to plan.

In clinical communication, it is essential to recognize the position from which the pregnant woman is ap-

proaching and not attempt to reshape it according to one's own expectations. Instead, the physician is called to provide support within the value framework that the woman and her partner bring with them – for it is precisely there that the foundation lies for authentic and compassionate care.

Does the Religious Attitude of the Pregnant Woman and Her Environment Influence the Psychological Response to an Adverse Ultrasound Finding?

When a pregnant woman receives news of a possible fetal malformation, her emotional reaction is shaped by a range of factors – her personality, prior experiences, the level of support from her environment, as well as her religious beliefs. Attitudes toward life, suffering, the dignity of the unborn child, acceptance of illness, the limits of medical interventions, and the acceptability of pregnancy termination are often deeply rooted in the religious identity of the woman and her partner (56).

For many women, faith represents not only a source of emotional comfort but also a fundamental framework for making sense of events that transcend personal control. In moments of confronting a difficult finding, a religious outlook can provide a sense of purpose in the midst of suffering. Some pregnant women find strength in faith to accept the child regardless of the diagnosis, interpreting pregnancy as a call to responsibility rather than control. In this context, faith helps reduce feelings of personal guilt and responsibility, often accompanied by the thought that this is a life entrusted to them, not a problem to be fixed or eliminated. Such a spiritual perspective can foster unconditional acceptance of the child and strengthen a sense of meaning in situations that otherwise appear tragic.

However, religion does not always serve solely as a source of reassurance. In some cases, it can intensify inner conflict, especially if the woman considers terminating the pregnancy, which stands in opposition to her religious convictions. Feelings of guilt, shame, or even abandonment by God may further complicate the emotional processing of the situation. In such circumstances, pregnant women may at times feel isolated – either because their religious conviction is not supported in the broader social environment, or due to differences within their own family, particularly if the partner does not share the same faith or level of spiritual engagement.

This is precisely why it is important that healthcare professionals do not take the religious dimension for granted, but rather approach it openly, respectfully, and without imposition. Discussion of faith and spirituality in the context of making difficult decisions should not be a taboo, but rather integrated into the overall care approach, with recognition of individual needs and boundaries.

When the spiritual dimension of the pregnant woman is acknowledged and respected, religious communities

can become a strong source of support. They often provide encouragement to women who decide to continue pregnancy despite a difficult diagnosis, offering not only spiritual but also tangible, practical assistance. Connecting with families who have gone through similar experiences, as well as organized support in the grieving process if the pregnancy ends in loss, further highlights the value of such assistance. Within the healthcare system, if the woman wishes, the involvement of a hospital chaplain is also possible. An experienced and empathetic chaplain can play a key role in comprehensive care – not only for the pregnant woman, but also for her partner and family.

In conclusion, religious beliefs may represent both a strength and a challenge in the context of fetal malformation. For the healthcare team, particularly for the gynecologist and other members involved in counseling, it is essential to recognize this dimension and approach it with respect. Open, nonjudgmental dialogue and the inclusion of spiritual support when requested by the woman not only enrich the quality of care but also contribute to preserving the dignity of the woman in one of the most sensitive moments of her life.

What Is the Psychological State of the Pregnant Woman Between the Suspicious Finding and the Follow-Up Examination?

After the first ultrasound raises suspicion of an abnormality, the pregnant woman goes home carrying an uncertainty that slowly but relentlessly grows (31). This uncertainty does not remain isolated in her thoughts – it parasitically shapes her everyday life, infiltrating routines, conversations, and dreams. Pregnancy is no longer merely a physiological state but becomes an emotional space of tense anticipation, defense mechanisms, and inner monologue. Every thought, every fetal movement, even a glance at other pregnant women, becomes part of a narrative in which the woman tries to make sense of what lies ahead (57).

During these days, her psychological world is shaped by two simultaneous but opposing inner stories. The first, the narrative of hope, rests on the belief that it was a mistake. She considers the possibility that the physician was tired, that the baby was poorly positioned, or that it was something benign. She convinces herself that if it were truly serious, they would have told her already. She believes that she wanted this pregnancy so much that something bad simply cannot be happening. Searching for positive examples online, reading about the experiences of other women, and conversations with close ones further strengthen this hope.

At the same time, another narrative develops – that of fear and preparation. In silence, most often at night when she is alone, the pregnant woman faces the possibility that the suspicion was not a mistake. In her mind, she already gives birth to a child with difficulties, trying to prepare herself emotionally for possible deci-

sions, including that of terminating the pregnancy. She does not want to, but considers the option out of compassion for the child. She wonders how she will tell her partner, her parents, what she will say to acquaintances who ask questions. She feels guilty for even thinking about possible negative outcomes, while at the same time desperately hoping that none of it will come true.

The role of the follow-up examination becomes crucial – it is the moment of truth and emotional eruption. When the pregnant woman enters the examination room, she carries within her an emotional turmoil that may not be visible on the outside. She may appear calm, even smiling, but inside she feels tense, hypervigilantly observing every expression on the physician's face, listening to every word.

If it turns out that everything is fine, the relief can be sudden and intense, often accompanied by tears and gratitude. Nevertheless, uncertainty does not immediately dissipate; sometimes it takes time to reestablish a sense of safety. If, however, the suspicion is confirmed, the shock is not always stronger than the initial one. The woman has, at least in part, already rehearsed all the scenarios psychologically. Now, however, she faces a concrete finding, a diagnosis, and possible options. Emotions are deep and complex – ranging from grief and a sense of loss, to the need for information, feelings of guilt, and fear of the future.

In conclusion, the period between suspicion and confirmation of diagnosis shapes the emotional framework within which the rest of the pregnancy unfolds, regardless of the final outcome. The clinical presence and emotional sensitivity of healthcare professionals during this phase, especially at the follow-up examination, have a decisive impact on the psychological experience of pregnancy and the woman's ability to cope with what lies ahead (19).

Early Diagnosis as a Space for Preparation: Parental and Medical Perspectives

Detecting a fetal abnormality is never simple, but when it happens in a timely manner and with clear communication, such a situation can become a foundation for developing parental psychological resilience, improving the medical preparedness of the professional team, and involving external support, particularly in the form of parent associations.

If a diagnosis such as a congenital heart defect, diaphragmatic hernia, or another serious malformation is established during pregnancy, parents are no longer trapped in a state of emotional paralysis. Instead, they gain precious time to understand and accept the diagnosis and to plan childbirth and the child's further treatment. In this process, many parents find great help in associations such as the Croatian organization “Veliko srce malom srcu” (“Big Heart to Little Heart”), which brings together families of children with congenital heart defects. Beyond emotional support and personal testimonies, parents receive concrete advice on hospital

procedures, surgical interventions, and postoperative care. Contact with other families who have gone through similar experiences helps create a sense of belonging and shared struggle. While medical teams often communicate in the language of diagnosis and statistics, parents from associations speak in the language of experience, empathy, and tangible hope. For many pregnant women and their partners, the first contact with such an association represents a turning point, a moment when they realize they are not alone and that there is life after the diagnosis.

Early diagnosis also brings important advantages for the medical team. It allows for the organization of a safe and coordinated clinical framework for childbirth and neonatal care, including transferring the pregnant woman to the appropriate tertiary center and ensuring timely preparation of specialists such as neonatologists, pediatric surgeons, or cardiologists. Beyond organizational efficiency, early awareness also provides space for the emotional preparation of staff. Doctors and nurses, especially those working in neonatal intensive care units, are confronted daily with difficult and existential questions. The opportunity to respond thoughtfully, calmly, and empathetically, rather than reactively, represents an important dimension of professional practice.

In the ideal model of care, a pregnant woman and her partner who know they are expecting a child with an anomaly receive more than just clinical protection. They enter a system that offers integrated care: professional medical support, psychological assistance, clear information about the diagnosis and therapeutic options, as well as community support through associations that bring the human face of hope. It is precisely this synergy between the system and the community that provides a strong framework in which parents can feel empowered, informed, and emotionally supported – not only at the moment of diagnosis, but also throughout the long journey that follows.

When the Diagnosis Comes Too Late: Childbirth Without Preparation

As difficult as it may be to learn about a fetal malformation during pregnancy, an even more painful and traumatic moment occurs when the diagnosis is established only after birth. In such situations, parents, physicians, and the entire healthcare team enter a state of acute shock, because what could have allowed for preparation during pregnancy – emotional, logistical, and most importantly clinical – unfortunately did not happen. As a result, everyone involved is confronted with a crisis for which there was neither time nor space to prepare.

For parents, childbirth usually represents the culmination of expectation, a moment imagined with the baby's first cry, tears of joy, and holding the newborn in their arms. But when the baby does not breathe at birth, shows a visible anomaly, requires immediate resuscitation, or is urgently transferred to the neonatal intensive care unit, the carefully built image of parenthood over

nine months collapses abruptly. Parents at that moment enter a state of psychological shock, denial, frantic search for information, and the initial stage of grief. Frequently, questions arise that reflect a rupture of trust in the healthcare system: “Why didn’t anyone tell us?”, “Could this have been detected?”, “Did we miss something?” Feelings of sadness and confusion often intertwine with disappointment and doubt in the competence of those who managed the pregnancy.

The gynecologist who followed the pregnancy and did not recognize the malformation also faces a profound professional and personal dilemma. Even if establishing the diagnosis objectively may not have been possible, the question of whether something could have been detected inevitably arises. The physician then enters a space between a sense of responsibility, emotional vulnerability, and fear of losing the parents’ trust. Additional weight comes from the question of what to say to the parents and how to approach them in their moment of pain. In many cases, doctors go through these situations silently, without a formal support system to help them process the emotional burden.

The medical staff present at childbirth is likewise not spared the consequences of a missed diagnosis. Obstetricians, midwives, pediatricians, neonatologists, and other team members who expected a routine delivery suddenly find themselves facing a crisis for which they were unprepared. Without information and organized preparation, and sometimes without the necessary equipment immediately available, the team is not coordinated, and emotional exposure is extremely high. It is particularly challenging when the newborn must be separated from the mother immediately after delivery, without any prior notice or preparation, which intensifies the sense of chaos and insecurity. The situation becomes even more complicated when urgent transport of the newborn from a lower-level maternity unit to a tertiary center is required – sometimes more than a hundred kilometers away.

In conclusion, such cases are not only about medical risk but also point to the deep ethical and psychological dimensions of early detection of fetal malformations. Early diagnosis is not merely a technical or diagnostic achievement; it is an act of professional and human responsibility. It allows parents to prepare, enables healthcare professionals to organize and provide dignified care, and gives the child the chance to come into the world in an environment not defined by panic but by readiness and compassion.

Conclusion

Prenatal diagnosis of fetal malformation is one of the most emotionally demanding experiences in pregnancy – for the expectant mother, her partner, the physician managing the pregnancy, and the team providing care. This paper has shown that ultrasound, although sometimes the bearer of difficult news, is not an instrument of fear but a tool of responsibility and care. Its purpose

is to enable timely recognition of difficulties, so that all those involved may be given the space for preparation, understanding, and action.

The psychological response of the pregnant woman to an adverse finding takes shape in the time between suspicion and confirmation, where hope and fear, rationality and intuition, the need for information and the need for protection intertwine. The partner is an indispensable ally in this process – but only if he is given direct access to information, without relying on the mediation of the woman who is already struggling with her own burden.

The woman’s attitude toward prenatal diagnosis, her religious worldview, previous experiences, and expectations of medicine strongly influence the way she accepts the malformation. Women who accept pregnancy unconditionally and those who seek every possible test react differently, yet each of them deserves the same level of respect, truth, and support.

Early diagnosis benefits not only parents – it also protects the healthcare system from unexpected events and stress, enables the preparation of medical staff, and contributes to the organization, safety, and dignity of childbirth. In this process, a special place belongs to associations such as Veliko srce malom srcu (“Big Heart to Little Heart”), and many others, which bring experience, compassion, and hope – all that medicine cannot prescribe, but without which no therapeutic path is complete.

Finally, we must not forget the psychological cost of situations in which a fetal anomaly is not recognized before birth. In such cases, the trauma is greater, the shock deeper, and the sense of trust in the system seriously undermined – both for parents and for professionals.

Therefore, it is important to build prenatal care that is not focused solely on detection but also on communication, emotional support, and mutual trust. Not every adverse finding ends in tragedy, but every one of them deserves truth, time, and human closeness.

REFERENCES

1. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. *isuog practice guidelines (Updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan*. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. 2022;59(6):840–856.
2. Lalor J, Begley CM, Galavan E. *Recasting Hope: A process of adaptation following fetal anomaly diagnosis*. *Social Science & Medicine*. 2009;68(3):462–472.
3. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Næs T, Skari H, Haugen G. *Maternal psychological responses during pregnancy after ultrasonographic detection of structural fetal anomalies: A prospective longitudinal observational study*. *Matsuoka YJ, ed. PLoS ONE*. 2017;12(3):e0174412.
4. Hodgson J, McClaren BJ. *Parental experiences after prenatal diagnosis of fetal abnormality*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;23(2):150–154.
5. Zuskar DM. *The psychological impact of prenatal diagnosis of fetal abnormality: strategies for investigation and intervention*. *Women & Health*. 1987;12(1):91–103.

6. Aasheim V, Waldenström U, Hjelmstedt A, Rasmussen S, Pettersson H, Schytt E. Associations between advanced maternal age and psychological distress in primiparous women, from early pregnancy to 18 months postpartum. *BJOG*. 2012;119(9):1108–1116.
7. Roberts N, Bhide A. Ultrasound prenatal diagnosis of structural abnormalities. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2007;17(1):1–8.
8. Van den Bergh BRH, Mulder EJM, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;29(2):237–258.
9. Monk C, Lugo-Candelas C, Trumpff C. Prenatal developmental origins of future psychopathology: mechanisms and pathways. *Annu Rev Clin Psychol*. 2019;15(1):317–344.
10. Carlsson T, Mattsson E. Emotional and cognitive experiences during the time of diagnosis and decision-making following a prenatal diagnosis: a qualitative study of males presented with congenital heart defect in the fetus carried by their pregnant partner. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):26.
11. Theroux R, Hersperger CL. Managing broken expectations after a diagnosis of fetal anomaly. *SSM – Qualitative Research in Health*. 2022;2:100188.
12. Bijma HH, van der Heide A, Wildschut HIJ. Decision-making after ultrasound diagnosis of fetal abnormality. *Eur Clin Obstet Gynaecol*. 2007;3(2):89–95.
13. Bonnet D. Impacts of prenatal diagnosis of congenital heart diseases on outcomes. *Transl Pediatr*. 2021;10(8):2241–2249.
14. Allison SJ, Stafford J, Anumba DO. The effect of stress and anxiety associated with maternal prenatal diagnosis on foeto-maternal attachment. *BMC Women's Health*. 2011;11(1):33.
15. Skelton E, Webb R, Malamateniou C, Rutherford M, Ayers S. The impact of antenatal imaging on parent experience and prenatal attachment: a systematic review. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2024;42(1):22–44.
16. Hui L, Szepe E, Halliday J, Lewis C. Maternity health care professionals' views and experiences of fetal genomic uncertainty: A review. *Prenatal Diagnosis*. 2020;40(6):652–660.
17. Mirtabar, S.M., Pahlavan, Z., Aligoltabar, S. et al. Women's worries about prenatal screening tests suspected of fetal anomalies: a qualitative study. *BMC Women's Health* 23, 66 (2023)
18. Lugli L, Rossi C, Berardi A, et al. Prenatal multidisciplinary counseling for fetal congenital anomalies: A narrative review. *Intl J Gynecology & Obste*. 2025;169(2):498–510.
19. Thirup L, Sandager P, Vogel I, Lou S. The importance of information and support following a suspected second-trimester anomaly that is later discarded: A qualitative study of women's experiences. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(1):94–101.
20. Blakeley C, Smith DM, Johnstone ED, Wittkowski A. Parental decision-making following a prenatal diagnosis that is lethal, life-limiting, or has long term implications for the future child and family: a meta-synthesis of qualitative literature. *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):56.
21. Carlsson T, Mattsson E. Emotional and cognitive experiences during the time of diagnosis and decision-making following a prenatal diagnosis: a qualitative study of males presented with congenital heart defect in the fetus carried by their pregnant partner. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):26.
22. American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM); American College of Radiology (ACR); American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Society of Radiologists in Ultrasound (SRU): Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med*. 2018 Nov;37(11):E13–E24. Revised 2023.
23. Abinader R, Warsof SL. Benefits and pitfalls of ultrasound in obstetrics and gynecology. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2019;46(2):367–378.
24. Pellerone M, Martinez-Torvisco J, Razza SG, Commodari E, Micciché S. Precursors of prenatal attachment and anxiety during pregnancy in women who procreate naturally and pregnant women following assisted reproduction technology. *IJERPH*. 2023;20(20):6945.
25. AIUM official statement for recommended maximum scanning times for displayed thermal index values. *J of Ultrasound Medicine*. 2023;42(12).
26. Hardicre NK, Arezina J, McGuinness A, Johnson J. Managing the unmanageable: A qualitative study exploring sonographer experiences of and training in unexpected and difficult news delivery. *Radiography*. 2021;27(2):369–376.
27. Johnson J, Arezina J, Tomlin L, et al. UK consensus guidelines for the delivery of unexpected news in obstetric ultrasound: The ASCKS framework. *Ultrasound*. 2020;28(4):235–245.
28. Butwin AN, Smith KA, Volz KE. Exploring the impact of obstetric sonographers dealing with and supporting patients who receive negative outcomes. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2024;40(5):520–523.
29. Lalor J, Begley CM, Galavan E. Recasting Hope: A process of adaptation following fetal anomaly diagnosis. *Social Science & Medicine*. 2009;68(3):462–472.
30. Damm MF, Hvidtjoern D, Sandager P, Vogel I, Prinds C, Lou S. Parental experience of the diagnostic process and its role in the decision to terminate pregnancy due to fetal abnormality: A qualitative interview study. *Okonta PI, ed. PLoS One*. 2025;20(6):e0325690.
31. Hammond J, Klapwijk JE, Hill M, et al. Parental experiences of uncertainty following an abnormal fetal anomaly scan: Insights using Han's taxonomy of uncertainty. *Journal of Genetic Counseling*. 2021;30(1):198–210.
32. Aite L, Zaccara A, Mirante N, et al. Antenatal diagnosis of congenital anomaly: a really traumatic experience? *J Perinatol*. 2011;31(12):760–763.
33. Aite L, Trucchi A, Nahom A, Zaccara A, La Sala E, Bagan P. Antenatal diagnosis of surgically correctable anomalies: effects of repeated consultations on parental anxiety. *J Perinatol*. 2003;23(8):652–654.
34. Zhang T, Chen WT, He Q, et al. Coping strategies following the diagnosis of a fetal anomaly: A scoping review. *Front Public Health*. 2023;11:1055562.
35. Horsch A, Brooks C, Fletcher H. Maternal coping, appraisals and adjustment following diagnosis of fetal anomaly. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(12):1137–1145.
36. Jackson P, Power-Walsh S, Dennehy R, O'Donoghue K. Fetal anomaly: Experiences of women and their partners. *Prenatal Diagnosis*. 2023;43(4):553–562.
37. Carlsson T, Mattsson E. Emotional and cognitive experiences during the time of diagnosis and decision-making following a prenatal diagnosis: a qualitative study of males presented with congenital heart defect in the fetus carried by their pregnant partner. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):26.

38. Condon J, Corkindale C, Boyce P, Gamble E. A longitudinal study of father-to-infant attachment: antecedents and correlates. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2013;31(1):15–30.
39. Armstrong, Deborah PhD(c), RN. Exploring Fathers' Experiences of Pregnancy After a Prior Perinatal Loss. *MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing* 26(3):p 147–153, May 2001.
40. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321–1329.
41. DiPietro JA. Psychological and psychophysiological considerations regarding the maternal–fetal relationship. *Infant and Child Development*. 2010;19(1):27–38.
42. Giannakouloupoulos X, Glover V, Sepulveda W, Kourtis P, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and β -endorphin response to intrauterine needling. *The Lancet*. 1994;344(8915):77–81.
43. Van den Bergh BRH, Mulder EJH, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;29(2):237–258.
44. Cao-Lei L, de Rooij SR, King S, et al. Prenatal stress and epigenetics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;117:198–210.
45. Gioia MC, Cerasa A, Muggeo VMR, et al. The relationship between maternal-fetus attachment and perceived parental bonds in pregnant women: Considering a possible mediating role of psychological distress. *Front Psychol*. 2023;13:1095030.
46. Chervenak FA, McCullough LB. Ethical dimensions of non-aggressive fetal management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2008;13(5):316–319.
47. Benzies K, Tough S, Tofflemire K, Frick C, Faber A, Newburn-Cook C: Factors influencing women's decisions about timing of motherhood. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006;35: 625–633.
48. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertility and Sterility*. 2015;103(5):1136–1143.
49. Molina-García L, Hidalgo-Ruiz M, Cocera-Ruiz EM, Conde-Puertas E, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Galiano JM. The delay of motherhood: Reasons, determinants, time used to achieve pregnancy, and maternal anxiety level. *PLOS ONE*. 2019;14(12):e0227063.
50. Bayrampour H, Heaman M, Duncan KA, Tough S. Advanced maternal age and risk perception: A qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12(1):100.
51. Bayrampour H, Heaman M, Duncan KA, Tough S. Predictors of perception of pregnancy risk among nulliparous women. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2013;42(4):416–427.
52. Ahmad M, Sechi C, Vismara L. Advanced maternal age: a scoping review about the psychological impact on mothers, infants, and their relationship. *Behavioral Sciences*. 2024;14(3):147.
53. Richardson A, Ormond KE. Ethical considerations in prenatal testing: Genomic testing and medical uncertainty. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;23(1):1–6.
54. Labonté, V., Alsaid, D., Lang, B. et al. Psychological and social consequences of non-invasive prenatal testing (NIPT): a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth* 19, 385 (2019)
55. Tercyak KP, Johnson SB, Roberts SF, Cruz AC. Psychological response to prenatal genetic counseling and amniocentesis. *Patient Education and Counseling*. 2001;43(1):73–84.
56. Asplin N, Wessel H, Marions L, Öhman SG. Pregnant women's perspectives on decision-making when a fetal malformation is detected by ultrasound examination. *Sexual & Reproductive Healthcare*. 2013;4(2):79–84.
57. Black BP, Holditch-Davis D, Miles MS. Life course theory as a framework to examine becoming a mother of a medically fragile preterm infant. *Research in Nursing & Health*. 2009;32(1):38–49.
58. Oftedal A, Bekkhus M, Haugen G, Hjemdal O, Czajkowski NO, Kaasen A. Long-term impact of diagnosed fetal anomaly on parental traumatic stress, resilience, and relationship satisfaction. *Journal of Pediatric Psychology*. 2023;48(2):181–192.
59. Craig, K.P., Riggan, K.A., Rubeck, S. et al. Never “totally prepared”: Support groups on helping families prepare for a child with a genetic condition. *J Community Genet* 14, 319–327 (2023).
60. Sun HY. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: echocardiography. *Transl Pediatr*. 2021;10(8):2210–2224.
61. Lugli L, Rossi C, Berardi A, et al. Prenatal multidisciplinary counseling for fetal congenital anomalies: A narrative review. *Intl J Gynecology & Obste*. 2025;169(2):498–510.
62. Mutti G, Ait Ali L, Marotta M, et al. Psychological impact of a prenatal diagnosis of congenital heart disease on parents: is it time for tailored psychological support? *JCDD*. 2024;11(1):31.

Klinika za pedijatriju KBC-a Zagreb, Zavod za kardiologiju

DANAŠNJE MOGUĆNOSTI ZBRINJAVANJA KOMPLEKSNIH PRIROĐENIH SRČANIH GREŠAKA U RH

Danijel Dilber

Pozvano predavanje

Ciljevi

U proteklom petogodišnjem periodu (2020–2025) prikazati: 1) aktivnosti Referentnog centra u svrhu dijagnoze, liječenja, praćenja bolesnika pedijatrijske populacije od srčanih bolesti, 2) prikazati postignute stručne rezultate i primjenu novih metoda, postupaka i unaprjeđenje struke, 3) analizirati i prikazati vlastite rezultate, 4) prikazati znanstvenu i stručnu suradnju sa inozemnim ustanovama visokog ranga.

Rezultati

Referentni centar je jedino mjesto u RH koje kontinuirano zbrinjava populaciju najugroženijih i najtežih bolesnika pedijatrijske dobi sa srčanom patologijom. Jedino mjesto u RH koje ima kontinuirano, 24sata dostupnu, kardiološku, kardiokiruršku, anesteziološku, neonatalnu i intenzivnu skrb za djecu sa složenim prirođenim i stečenim srčanim bolestima. Jedino mjesto u RH gdje su timskim radom moguće druge metode nadomještanja funkcije organa u zatajivanju (ECMO potpora, LVAD-BiVAD, Berlin-Heart pumpa, hemodijaliza, program transplantacije srca/drugih organa) a sve zahvaljujući timskom radu i suradnji tima Zavoda za pedijatrijsku kardiologiju, Klinike za kardijalnu kirurgiju, Klinike za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zavoda za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu i Odjela za intenzivno liječenje djece.

Jedino smo mjesto u RH gdje se izvode složene kardiokirurške operacije u djece sa prirođenim srčanim greškama kod čega i unatrag 5 godina, uz jasan trend povećanja broja i složenosti operacija, uz i dalje prihvatljivo nisku smrtnost te značajno smanjenje trenda

upućivanja u inozemstvo. Danas smo u mogućnosti samostalno liječiti gotovo sve srčane bolesti u djece.

Jedino mjesto u RH gdje se godišnje izvede oko 150–200 kateterizacija desnog i lijevog srca u djece od čega više od 30% intervencijskih transkateterskih procedura; od čega više od 50% u djece do dobi od godine dana života.

U proteklih pet godina uvedeno je i etablirano 6 novih perkutanih intervencijskih metoda (liječenje nativne koarktacije i rekoarktacije umetanjem stenta, liječenje stenoze pulmonalnih grana umetanjem stenta, perkutano umetanje valvule na pulmonalnu poziciju, dilatacija postojećeg stenta (na poziciji koarktacije, stenoze pulmonalnih grana, gornjoj šupljom veni, nativnom izlaznom traktu desne klijetke), zatvaranje aortopulmonalnih kolaterala u djece s univentrikulskim srcem te zatvaranje venovenskih fistula u djece s univentrikulskim srcem.

Iste svrstavaju naš centar uz bok rijetkih centara u Europi koji su u mogućnosti izvesti takve procedure.

Navedeni iskoraci učinjeni su kontinuiranim zalaganjem članova tima, no uz potporu i mentorstvo, odnosno kontinuiranu suradnju sa inozemnim stručnjacima iz triju inozemnih ustanova (DeutschesHerzZentrum Muenchen, KinderherzZentrum Linz, Kids Heart Center Budapest).

Zaključak

Navedene aktivnosti rezultirale su unaprjeđenjem kvalitete skrbi na razini RH te čine temelj za daljnji planirani rast i razvoj struke u okvirima naše zemlje, pri Referentnom centru.

Hrvatsko društvo za psihosomatiku u ginekologiji i poroništvu pri HLZ,
Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sesetre milosrdnice

RAINBOW TRUDNOĆA: PSIHOSOMATSKI MEHANIZMI

Vesna Gall

Pozvano predavanje

Ključne riječi: rainbow trudnoća; gubitak; psihosomatske reakcije; epigenetika; porod; partner; trauma-informed skrb

SAŽETAK. Rainbow trudnoća, definirana kao trudnoća nakon prethodnog gubitka (spontani pobačaj, mrtvorodenost, neonatalna smrt), predstavlja izuzetno složeno iskustvo koje obuhvaća psihološke, somatske i socijalne dimenzije. Žene u ovoj trudnoći često doživljavaju intenzivne i kontradiktorne emocije, a trauma prethodnog gubitka manifestira se kroz psihosomatske reakcije, neuroendokrine promjene i epigenetske mehanizme koji utječu na fetus. U porodu se javljaju specifični mehanizmi uključujući aktivaciju HPA osi, simpatičkog živčanog sustava, disbalans oksitocina i pojačani imunološki odgovor, što povećava rizik za komplikacije poput distocije, fetalne hipoksije i retraumatizacije. Partneri, iako često nevidljivi u perinatalnoj skrbi, također prolaze kroz intenzivnu tugu, anksioznost i somatske simptome koji utječu na odnos i roditeljstvo. Trauma-informirani pristup, kontinuirana skrb i uključivanje partnera ključni su za optimalne ishode.

Uvod

Rainbow trudnoća označava trudnoću koja slijedi nakon prethodnog gubitka – spontanog pobačaja, mrtvorodenosti ili neonatalne smrti. Simbolika „duge“ proizlazi iz kontrasta: oluje gubitka i boli te duge kao simbola nade, novog početka i života. Iako rainbow trudnoće same po sebi nisu medicinski rizičnije, ipak nose povećani emocionalni i psihosomatski rizik za trudnicu, partnera i obitelj. Emocionalna složenost rainbow trudnoće jest istodobno življenje radosti i straha, ljubavi i boli, nade i tuge. To je prirodan, ali psihički i tjelesno zahtjevan proces, koji zahtijeva empatičnu i stručnu podršku.

Emocionalni pejzaž rainbow trudnoće obilježen je intenzivnim i ambivalentnim osjećajima: radost i zahvalnost zbog nove prilike, tjeskoba i strah od ponovnog gubitka, krivnja zbog „izdaje“ prethodnog djeteta, nesigurnost u vezi s emocionalnim povezivanjem s fetusom. Ova ambivalentnost dovodi do emocionalnog zamora jer žena mora svakodnevno balansirati kontradiktorne osjećaje.

Ovi osjećaji nisu prolazni, nego se protežu kroz cijelu trudnoću i često ulaze u postpartalno razdoblje, povećavajući rizik za postporodajnu depresiju ili posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).

Strah od ponavljanja gubitka trudnoće je jako izražen pa svaki simptom (bol, krvarenje, smanjeni pokreti fetusa) može izazvati paniku. Često se javlja hiperbudnost – trudnica stalno osluškuje tijelo, provjerava pokrete fetusa, traži potvrdu da je sve u redu. Rutinski pregledi mogu biti praćeni velikom anksioznošću, a ultrazvuk može biti i izvor olakšanja i retraumatizacije.

Zbog straha od ponovnog gubitka, neke žene namjerno odgađaju emocionalno vezivanje – „ne želim se prerano vezati, da ne izgubim opet“. To je mehanizam samozaštite koji može odgoditi osjećaj majčinstva i otežati kasniji razvoj sigurnog odnosa majka–dijete.

Jako je važno biti svjestan da tuga za izgubljenim djetetom nije završena ulaskom u novu trudnoću. Rainbow trudnoća otvara „stare rane“ – sjećanja na bol, porode, pa i traumu kao takvu.

Partner također osjeća strah i oprez, ponekad izražen kroz povučенost ili prezaštitničko ponašanje. Važno je ne pokušavati „normalizirati“ situaciju („bit će sve dobro“) jer to pojačava osjećaj usamljenosti i nerazumijevanja.

Rainbow trudnoće nose povećan rizik za: generaliziranu anksioznost, tokofobiju (strah od poroda), posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), postporodajnu depresiju.

Najvažnije za emocionalnu složenost rainbow trudnoće jest validacija osjećaja, dakle trudnica smije osjećati i sreću i strah, i tugu i nadu, bez osude. Trauma-informirani pristup znači da zdravstveni djelatnici aktivno prepoznaju i imenuju te emocije umjesto da ih umanjuju.

Psihosomatske reakcije i tjelesna memorija

Tijelo često pamti prethodnu traumu. U ovakvim trudnoćama češći su simptomi poput palpitacija, nesаницe, gastrointestinalnih smetnji, mišićne napetosti i iritabilnosti maternice. Oni proizlaze iz povećane pobudnosti autonomnog živčanog sustava i stalnog stanja pripravnosti. Ove reakcije su manifestacija tjelesnog odgovora na emocionalnu traumu.

Žene često osjećaju palpitacije, nesanicu, gastrointestinalne smetnje, mišićnu napetost, iritabilnost maternice (učestale kontrakcije) i somatizaciju tuge i straha kroz bolne simptome. Zašto se to javlja? Ovi simptomi odražavaju stanje pojačane autonomne pobudnosti i stalnog traženja prijetnji u okolini. Tijelo se ponaša kao da je još uvijek u traumi. Trauma gubitka trudnoće ne pohranjuje se samo u kognitivnom pamćenju, već i u somatskom pamćenju tijela. Tijelo „pamti“ fiziološke senzacije iz trenutka gubitka (npr. bol, kontrakcije, krvarenje, mirisi bolnice), što se u sljedećoj trudnoći može ponovno aktivirati. To funkcionira kao implicitna memorija, posredovana amigdalno-hipokampalnim sustavom, što rezultira tjelesnim simptomima iako žena racionalno „zna“ da je nova trudnoća drugačija.

Neurobiološki i hormonski mehanizmi

Kronični stres nakon gubitka može dovesti do promjena u funkcioniranju HPA osi i dugotrajno povišenog

kortizola. To utječe na posteljicu, regulaciju poroda i fetalni razvoj mozga. Fetus je izložen promijenjenom intrauterinom okruženju što može dugoročno utjecati na temperament, stresnu reaktivnost i emocionalnu regulaciju. To je poznati koncept fetalnog programiranja.

Stres i trauma aktiviraju HPA os (hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda), dovodeći do: povišene razine kortizola, promjena u funkciji posteljičnog enzima 11 β -HSD2 (koji normalno razgrađuje kortizol) te većeg prijenosa kortizola do fetusa.

Ova hormonska okolina može utjecati na fetalni razvoj mozga (hipokampus, amigdala, prefrontalni korteks), što dugoročno oblikuje emocionalnu regulaciju i stresnu reaktivnost djeteta.

Imunološko-hormonska interakcija

Stres i anksioznost povećavaju razine proinflammatornih citokina (IL-6, TNF- α) koji prelaze posteljicu i djeluju na fetalni mozak djelujući na mikroglijsku aktivaciju i sinaptičko oblikovanje. Kod takve su djece poremećaji emocionalne regulacije u kasnijem životu i slabiji neurokognitivni razvoj češći.

Epigenetski utjecaji

Epigenetika se odnosi na reverzibilne promjene u ekspresiji gena koje nisu rezultat promjene DNA sekvence, nego načina na koji je gen „uključen“ ili „isključen“. Stres i trauma u rainbow trudnoćama mogu mijenjati epigenetske obrasce na razini metilacije gena NR3C1, što utječe na regulaciju stresa kod djeteta, modifikaciji histona zbog čega dolazi do utjecaja na fetalne neurone promjenom ekspresije posteljičnih gena koji reguliraju neuroplastičnost (BDNF – brain-derived neurotrophic factor). Histonske promjene u posteljici mogu mijenjati transport nutrijenata i hormona do fetusa.

Dugoročne posljedice uključuju češću pojavnost anksioznih poremećaja, depresije i metaboličkih poremećaja. Također dolazi do promjena u posteljici na razini mikroRNA blokirajući translaciju mRNA ili degradacijom čime djeluju na ekspresiju gena. Neke mikroRNA reguliraju gene povezane s neurološkim razvojem i imunološkim funkcijama. Time se „reprogramira“ fetalna osjetljivost na stres i otpornost na upalne procese. Ovi procesi kada jednom nastanu mogu se prenositi intergeneracijski. Epigenetske promjene mogu se zadržati u spolnim stanicama i prenijeti na sljedeće generacije. To znači da trauma gubitka i stres u rainbow trudnoći potencijalno može imati tragove i u sljedećoj generaciji.

Ključne posljedice epigenetskih promjena su: promijenjena reaktivnost na stres – zbog NR3C1 metilacije dijete kasnije u životu može biti sklonije anksioznosti i depresiji; Neurokognitivni razvoj – promjene u BDNF i sličnim genima mogu utjecati na učenje, pamćenje i emocionalnu regulaciju; imunološka ranjivost – promjene u genima za citokine mogu povećati sklonost autoimunim i upalnim poremećajima; metabolički rizici – epigenetske promjene u genima uključenim u inzulinsku signalizaciju i me-

tabolizam lipida povezane su s većim rizikom za dijabetes tipa 2 i pretilost u odrasloj dobi.

Kliničke implikacije

Zdravstveni timovi moraju biti svjesni da rainbow trudnoća nije „obična trudnoća“. Potreban je multidisciplinarni pristup koji uključuje: ranu identifikaciju – bilježenje prethodnih gubitaka i emocionalnih reakcija; kontinuitet skrbi – osigurati trudnici isti tim stručnjaka kako bi se izgradio odnos povjerenja; psihološku podršku – uključiti perinatalne psihologe, terapeute ili grupe podrške za roditelje nakon gubitka; praćenje somatskih simptoma – prepoznati da nesanicu, bolovi ili palpitacije mogu biti psihosomatskog podrijetla; promicanje povezivanja s fetusom – vođena imaginacija, vođenje dnevnika, svjesno praćenje fetalnih pokreta; validaciju emocija – priznati i normalizirati osjećaje ambivalencije, tuge i straha.

Zaključak

Rainbow trudnoća je složeno iskustvo koje se odvija na sjecištu traume, nade i biologije. Ona zahtijeva integriranu i suosjećajnu perinatalnu skrb koja prepoznaje važnost psiholoških i psihosomatskih čimbenika. Samo takav pristup može osigurati optimalno zdravlje i za majku i za dijete.

LITERATURA

1. Monk C, et al. The developmental origins of health and disease: Psychoneuroendocrinology and epigenetics. *Dev Psychopathol.* 2019;31(3):819–832.
2. Cao-Lei L, et al. DNA methylation mediates the impact of maternal stress on offspring's mental health. *Epigenomics.* 2017; 9(7):893–907.
3. Nemoda Z, Massart R, Suderman M, Hallett M, Li J, et al. Maternal depression is associated with DNA methylation changes in cord blood T lymphocytes. *Epigenetics.* 2015;10(5): 427–435.
4. Glover V, Hill J. Sex differences in the programming effects of prenatal stress on psychopathology and stress responses: An evolutionary perspective. *Physiol Behav.* 2012;106(5): 736–740.
5. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(1):25–35.
6. Van den Bergh BRH, et al. Prenatal stress and the developing brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;117:26–64.
7. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; What needs to be done. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;62:62–70.
8. Monk C, Lugo-Candelas C, Trumpff C. Prenatal developmental origins of future psychopathology: Mechanisms and pathways. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019;15:317–344.
9. Barker DJP, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(3):511–519.
10. Werner EA, Gustafsson HC, Lee S, et al. Prenatal maternal distress and fetal development: A review of behavioral and neuroimaging research. *Dev Rev.* 2021;62:100981.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

CIJEPLJENJE I TRUDNOĆA

Josip Juras

Pozvano predavanje

Uvod

Povijesno gledano, na globalnoj razini cijepljenje se smatra jednim od najvećih iskoraka u zaštiti ljudi od teških oboljenja od pojedinih bolesti pa i smrti.

Kada se u račun uzme omjer uloženog i dobrobiti, to je jedna od najisplativijih javnozdravstvenih mjera. Cijepljenje smanjuje rizik od širenja bolesti i među osobama koje se zbog svojeg zdravstvenog stanja ne smiju cijepiti pojedinim cjepivima. Iako cijepljenje predstavlja kontinuirano znanstveno djelovanje te se preporuke o cijepljenju temelje na znanstvenim istraživanjima postoji dio populacije koji se pribojava potencijalne štetnosti cjepiva, a jedan dio ne vjeruje u sposobnost cjepiva da zaštiti od razvoja težeg oblika bolesti.

Kada se govori o cijepljenju prije trudnoće, a naročito u trudnoći i netom poslije trudnoće broj zabrinutih ljudi i intenzitet njihove zabrinutosti raste. U navedenu populaciju spadaju i pojedini liječnici. Čini se opravdanim apelirati na zdravstveno osoblje da napravi iskorak u edukaciji, kako vlastitoj tako i pacijenata te da na kvalitetan način pruži potrebne informacije o cijepljenju.

Bespredmetno je napominjati kako bi trudnice trebale izbjegavati okolinu koja predstavlja rizik od oboljenja pojedinih zaraznih bolesti te se pridržavati higijenskih mjera.

Važno je napomenuti kako bi bilo dobro da pacijentice budu cijepjene prije začeća protiv bolesti koje se mogu spriječiti. Cijepljenje tijekom trudnoće provodi se onda kada je rizik od izlaganja velik, a oboljenje bi uzrokovalo veću štetu nego li rizik od primljenog cjepiva.

Cjepiva koja se rutinski preporučuju su cjepiva protiv tetanusa, difterije, hripavca (Tdap), gripe, respiratornog sincicijskog virusa (RSV-a) i COVID-a 19. Navedena cjepiva imaju dobar sigurnosni profil, a mogu pružiti pasivnu zaštitu novorođenčetu.

U slučajevima da trudnica nije primila preporučena cjepiva ili cjepiva koja nisu smjela biti primijenjena tijekom trudnoće (npr. ospice, zaušnjaci i rubeola; varicela; toksoid tetanusa, smanjeni difterijski toksoid, Tdap i cjepivo protiv humanog papiloma virusa) cijepljenje se može obaviti poslije porođaja.

Uvažavajući mjere opreza i kontraindikacije važno je znati da se u trudnoći ne smiju primijeniti cjepiva s živim atenuiranim virusima.

Važno je napomenuti da interdisciplinarna suradnja omogućava, osim provjere stanja imuniziranosti trudnica i dostupnost cjepiva u većim količinama zbog prepreka u načinu skladištenja u manjim ginekološkim ordinacijama.

Vremenski period i sigurnost cijepljenja trudnica

U slučajevima cijepljenja trudnica korist od cjepiva mora biti veća od rizika i za trudnicu i za fetus. Za sada nema dokaza o šteti za trudnice ili fetuse u slučaju primjene inaktiviranih cjepiva. Živa cjepiva koja se smatraju sigurnima za djecu i odrasle mogu biti štetna za fetus i njih općenito treba izbjegavati tijekom trudnoće.

Prijenos antitijela kroz posteljicu ovisi o maternalnoj koncentraciji, vrsti antitijela (značajne količine IgG se transportiraju, ali ne IgM, IgA ili IgE), podvrsti IgG (IgG1 se preferencijalno transportira) i gestacijskoj dobi. Koncentracija fetalnog IgG je mnogo niža od maternalne koncentracije u prvoj polovici trudnoće, ali raste na 50 posto maternalnih razina između 28 i 32 tjedna gestacije, jednaka je maternalnim razinama do 36 tjedana i često premašuje maternalne razine na kraju trudnoće.

Budući da razine maternalnog IgG dostižu svoj vrhunac oko četiri tjedna nakon imunizacije, gestacijska dob pri maternalnoj imunizaciji je važan čimbenik kada je postizanje pasivne imunosti novorođenčeta cilj (npr. cjepivo protiv hripavca, cjepivo protiv respiratornog sincicijskog virusa). U tim slučajevima, idealno vrijeme cijepljenja je u ranom trećem tromjesečju kako bi se postigle maksimalne razine maternalnih antitijela i maksimalni prienos antitijela prije porođaja. Za razliku od cjepiva protiv hripavca, cjepivo protiv gripe se daje radi zaštite i majke i dojenčeta, stoga bi se trebalo pružati sezonski svim trudnicama bez obzira na gestacijsku dob.

U tablici 1. moguće je vidjeti predloženi kalendar cijepljenja s obzirom na trajanje gestacije. U nastavku slijedi popis cjepiva koje je preporučeno primjenjivati u trudnoći i poslije porođaja te cjepiva koja je u trudnoći potrebno izbjeci.

Toksoidi, inaktivirana virusna cjepiva, pripravci imunoglobulina i živa virusna i bakterijska cjepiva mogu povećati imunološki status pojedinca. Osim živih cjepiva, općenito se smatraju sigurnima za primjenu u trudnici jer nema dokaza o štetnim učincima na fetus ili trudnicu. Navedena cjepiva mogu se primjenjivati u bilo kojoj gestacijskoj dobi, čak i u prvom tromjesečju tijekom organogeneze, kada bi oboljenje od bolesti moglo biti rizično za trudnicu i/ili fetus.

Ipak, nisu sva cjepiva specifično proučavana tijekom trudnoće. Ukoliko nije nužno, preporučuje se odgoditi primjenu ovih cjepiva do drugog tromjesečja. Odgađanje do drugog tromjesečja također pomaže u smanjenju lažnih uvjerenja pacijentica o povezanosti između imunizacije i uobičajenih neželjenih događaja u prvom tro-

Tablica 1. Kalendar primjene cjepiva u odnosu na trudnoću

Cjepivo	Prije trudnoće	Tijekom trudnoće	Poslije trudnoće	Vrsta cjepiva
Haemophilus influenzae	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
Hepatitis A	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
Hepatitis B	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
HPV	Da, ako je indicirano	Ne, odgoditi za poslije trudnoće, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
Gripa				
Gripa IIV	Da	Da	Da	Inaktivirano
Gripa LAIV*	Da, ako je osoba mlađa od 50 godina i zdrava; izbjegavati začecije tijekom 4 tjedna	Ne	Da, ako je osoba mlađa od 50 godina i zdrava; izbjegavati začecije tijekom 4 tjedna	Živo atenuirano
Meningokok				
Kvadrivalentno konjugirano (MenACWY)	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
Protiv seroskupine B (MenB)	Da, ako je indicirano	Ne, odgoditi za poslije trudnoće, ako je indicirano**	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
Pentavalentno cjepivo (MenABCWY)	Da, ako je indicirano	Ne, odgoditi za poslije trudnoće, ako je indicirano**	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
MoPaRu	Da, ako je indicirano; izbjegavati začecije tijekom 4 tjedna	Ne	Da, ako je indicirano, primijeniti odmah nakon porođaja kod žena koje nisu imune na rubeolu	Živo
Mpox (majmunske boginje)				
MVA cjepivo	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Živo, nereplicirajuće
ACAM2000	Da, ako je indicirano; izbjegavati začecije tijekom 4 tjedna	Ne	Da, ako je indicirano	Živo
Pneumokok				
Konjugirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
Polisaharidno	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
RSV***	Ne	Da, ako je indicirano	Ne	Inaktivirano
SARS-CoV-2	Da	Da	Da	Inaktivirano
Tdap	Da, ako je indicirano	Da, cijepiti u svakoj trudnoći, idealno između 27. i 36. tjedna gestacije	Da, odmah nakon porođaja, ako prethodno nije primljeno	Toksoid/inaktivirano
Td	Da, ako je indicirano	Da, ako je indicirano, preporučuje se Tdap	Da, ako je indicirano	Toksoid
Vodene kozice	Da, ako je indicirano, izbjegavati začecije tijekom 4 tjedna	Ne	Da, ako je indicirano, primijeniti odmah nakon porođaja kod žena koje nisu imune na varicelu	Živo
Herpes zoster				
RZV	Da, ako je indicirano	Ne, odgoditi za poslije trudnoće, ako je moguće	Da, ako je indicirano	Inaktivirano
ZVL	Da, ako je indicirano i RSV nije dostupan, izbjegavati začecije tijekom 4 tjedna	Ne	Da, ako je indicirano	Živo

ACAM2000: živo, replikacijski kompetentno cjepivo protiv velikih boginja; HPV: humani papiloma virus; IIV: inaktivirano cjepivo protiv gripe; LAIV: živo oslabljeno cjepivo protiv gripe; MoPaRu: cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole; MVA: modificirani Vaccinia Ankara virus; RSV: respiracijski sincicijski virus; RZV: rekombinantno cjepivo protiv zoster; SARS-CoV-2: virus teškog akutnog respiratornog sindroma 2; Tdap: toksoid tetanusa, toksoid difterije i acelularno cjepivo protiv pertusisa; Td: toksoid tetanusa i difterije; ZVL: živo cjepivo protiv zoster

* LAIV je preporučena opcija za cijepljenje protiv gripe svake sezone.

** Cjepiva MenB i MenABCWY: odgoditi do nakon trudnoće, osim ako je osoba u povećanom riziku i korist od cijepljenja nadmašuje nepoznate rizike.

*** Trudnice se cijepuju inaktiviranim, neinjektiranim rekombinantnim RSV cjepivom između 32. i 37. tjedna trudnoće, ako se očekuje da dijete bude rođeno tijekom RSV sezone. Ponavljanje doza u idućim trudnoćama nije preporučeno. Ako se RSV cjepivo ne primi tijekom trudnoće, novorođenče se može zaštititi anti-RSV monoklonskim antitijelom (npr. nirsevimab).

mjesečju, poput pobačaja ili kongenitalnih anomalija. Cijepljenje u razdoblju između 28. i 32. tjedna gestacije može poboljšati prijenos antitijela na fetus.

Živa cjepiva imaju potencijal za infekciju fetusa. Subklinička infekcija zabilježena je nakon primjene živih cjepiva tijekom trudnoće. Budući da se rizik od oštećenja fetusa ne može definitivno isključiti, upotreba živih cjepiva nikako se ne preporučuje tijekom trudnoće osim ako je

trudnica izložena značajnom riziku od izlaganja prirodnoj infekciji koja je povezana s ozbiljnim poboljšanjem ili smrtnosti. U takvim slučajevima potreban je interdisciplinarni pristup liječnika specijalista ginekologije i opstetricije te specijalista za infektivne bolesti. Primjer je cjepivo protiv žute groznice i živo oslabljeno oralno cjepivo protiv poliovirusa koji mogu biti opravdani za trudnice s visokim rizikom od neposrednog izlaganja.

Ako se živo virusno cjepivo nenamjerno primijeni trudnici ili ako pacijentica zatrudni unutar četiri tjedna nakon cijepljenja, treba provesti savjetovanje o potencijalnim učincima na fetus, ali prekid trudnoće se ne preporučuje rutinski na temelju samog cijepljenja.

U kliničkoj praksi može se čuti zabrinutost pojedinih roditelja kako je cijepljenje trudnice ili novorođenčeta povezano s autizmom. Od izrazite je važnosti jasno reći da za sada nema epidemioloških istraživanja koja su pokazala povezanost pojedinih cjepiva i nastanka autizma u djece. To uključuje i cjepiva koja u svom sastavnom dijelu sadrže određeni konzervans na bazi žive. Izbjegavanje cjepiva koja sadrže navedeni konzervans se ne preporučuje za bilo koju populaciju, uključujući trudnice. Kako bi se povećao odgovor primatelja cjepiva neka cjepiva u sebi sadrže netopljive soli aluminija. U svijetu se navedena cjepiva široko koriste, između ostalog i za cijepljenje trudnica te imaju dobar sigurnosni profil.

Rutinska imunizacija prije i tijekom trudnoće (vrsta cjepiva, način i vrijeme primjene)

Cijepljenje (imunizacija) i seroprofilaksa predstavljaju dvije različite strategije prevencije zaraznih bolesti. Cijepljenje potiče organizam na stvaranje vlastitih protutijela te tako osigurava dugotrajan, često doživotan imunitet. S druge strane, seroprofilaksa podrazumijeva pasivnu imunizaciju primjenom gotovih protutijela, što omogućuje brzu, ali kratkotrajnu zaštitu. Seroprofilaksa se primjenjuje u hitnim situacijama, primjerice nakon izlaganja virusu, kod osoba koje nisu prethodno cijepljene ili kod kojih se sumnja na nedostatak imuniteta. Za razliku od cijepljenja, seroprofilaksa ne ostavlja „imunološko pamćenje“ te se zaštita gubi nakon nekoliko tjedana. Katkad se cijepljenje provodi živim, oslabljenim cjepivom koje nije pogodno za trudnice pa u slučajevima da pojedine trudnice nisu cijepljene, a postoji mogućnost da će oboljeti od zarazne bolesti za koju postoji seroprofilaksa ista se provodi u slučajevima da ne postoje kontraindikacije.

Imunizacija protiv varicela

Infekcija virusom varicella-zoster tijekom trudnoće može biti povezana s teškim komplikacijama kod majke te može uzrokovati kongenitalni varicella sindrom i neonatalnu varicella-zoster infekciju.

Žene koje planiraju trudnoću, a nisu preboljele vodene kozice, odnosno nemaju zaštitna protutijela, preporučljivo je cijepiti protiv vodenih kozica prije trudnoće, ali ne i u trudnoći. U tim slučajevima primjenjuje se postekspozicijska seroprofilaksa (trudnice i novorođenčad majki koje su unutar pet dana prije ili do dva dana nakon porođaja oboljele od varicela). U slučaju cijepljenja protiv virusa varicela planiranje trudnoće treba odgoditi za mjesec dana od zadnje doze cjepiva.

Seroprofilaksa varicela

Seroprofilaksa varicela indicirana je za postekspozicijsku profilaksu osjetljivih osoba koje ne smiju primiti cje-

pivo protiv varicela (trudnice, teška imunodeficientna stanja, novorođenčad majki koje su unutar pet dana prije ili do dva dana nakon porođaja oboljele od varicela).

Imunizacija protiv rubeole

Žene koje planiraju trudnoću, a nisu cijepljene protiv rubeole, preporučljivo je cijepiti protiv rubeole prije trudnoće, ali ne i u trudnoći. Cijepljenje se provodi s dvije doze, u razmaku od dva mjeseca te s preporukom odgode postizanja trudnoće jedan mjesec od primljene druge doze cjepiva. Test izbora za utvrđivanje imuniteta na rubeolu je titar imunoglobulina G (IgG) dok određivanje IgM protutijela nije potrebno osim ako postoji sumnja na nedavnu ili akutnu infekciju, što može biti važno u planiranju trudnoće. Isto je i za ospice te zaušnjake.

Jednom kada se dokumentira imunitet na rubeolu, ponavljanje serologije u sljedećim trudnoćama nije potrebno. Pacijentice reproduktivne dobi koje su primile jednu ili dvije doze cjepiva koje sadrži rubeolu, a čije serumske razine IgG protutijela na rubeolu nisu jasno pozitivne, trebaju primiti dodatnu dozu Mo-Pa-Ru cjepiva (maksimalno tri doze), i nije potrebno ponovno testiranje na serološki dokaz imuniteta na rubeolu.

Imunizacija protiv ospica

Za trudnice cjepivo nije preporučeno jer se radi o živom cjepivu. Stoga je dokumentiranje imuniteta na ospice važno već u fazi planiranja trudnoće, kako bi se izbjegle moguće komplikacije, budući da ospice u trudnoći mogu dovesti do ozbiljnih majčinskih i fetalnih komplikacija.

Cijepljenje protiv ospica provodi se kombiniranim cjepivom Mo-Pa-Ru (ospice, zaušnjaci, rubeola) i predstavlja najučinkovitiju mjeru zaštite od ove vrlo zarazne virusne bolesti.

U Republici Hrvatskoj Mo-Pa-Ru cjepivo se rutinski primjenjuje kod djece – prva doza daje se s navršених 12 mjeseci života, a druga između 4. i 7. godine. Odrasle osobe koje nisu cijepljene ili nemaju dokaz o preboljenju ospica trebale bi primiti jednu do dvije doze cjepiva, ovisno o stupnju izloženosti riziku (npr. zdravstveni djelatnici, putnici, studenti).

Dvije doze Mo-Pa-Ru cjepiva pružaju oko 97% zaštite od infekcije ospicama. Cjepivo je sigurno, a nuspojeve su najčešće blage i kratkotrajne, poput povišene temperature ili blagih kožnih osipa.

Seroprofilaksa ospica

Seroprofilaksa ospica indicirana je za postekspozicijsku profilaksu, unutar šest dana od izlaganja virusu ospica, osjetljivih osoba koje ne smiju primiti cjepiva kao što su trudnice. Za laboratorijsko dokumentiranje imuniteta na ospice mogu se koristiti bilo koji standardni serološki testovi za ospice-specifična IgG protutijela. Netrudne pacijentice za koje nije moguće dobiti podatke o prethodnom cijepljenju i koje nemaju imunitet prema serološkim nalazima trebaju primiti jednu ili

dvije doze Mo-Pa-Ru cjepiva, ovisno o svojoj rizičnoj skupini. Dvostruka doza Mo-Pa-Ru cjepiva je sigurna i u 97% slučajeva učinkovita u sprječavanju infekcije ospicama.

Tetanus, difterija i pertusis (hripavac)

Cijepljenje adjuvantiranim cjepivom protiv tetanusa toksoida, reduciranim difterijskim toksoidom i acelularnim cjepivom protiv pertusisa (Tdap) rutinski se preporučuje tijekom trudnoće. Trudnice koje prethodno nisu bile potpuno cijepljene protiv tetanusa i difterije također trebaju primiti seriju cjepiva protiv tetanusa i difterije (Td).

Trudnice koje su prethodno bile cijepljene punom serijom cjepiva (tri doze) protiv tetanusa i difterije (Td) trebaju primiti jednu dozu Tdap cjepiva, najbolje u razdoblju između 27. i 36. tjedna trudnoće. Tdap je indiciran u svakoj trudnoći, čak i ako pacijentica ima prethodnu povijest pertusisa ili cijepljenja, bez obzira radi li se o trudnoći unutar godinu dana od prethodne trudnoće.

Za pacijentice kojima je prošlo 10 godina od posljednjeg Td boostera, ova doza Tdap cjepiva tijekom trudnoće također će poslužiti kao booster cijepljenje protiv tetanusa i difterije. Ako Tdap nije moguće primiti, preporučuje se Td booster tijekom trudnoće ako je prošlo ≥10 godina od prethodnog Td boostera (primijeniti tijekom drugog ili trećeg tromjesečja) ili ako je potrebna zaštita boosterom pri saniranju rane. Zaštita boosterom pri zbrinjavanju rana savjetuje se kada je od posljednjeg boostera prošlo pet i više godina (naročito rane koja nije čista).

Ako Tdap nije primijenjen tijekom trudnoće, treba ga primijeniti odmah nakon porođaja pacijenticama koje prethodno nisu primile Tdap. To može pružiti zaštitu novorođenčetu izravno ili, ako se doji, prijenosom majčinih protutijela putem majčinog mlijeka; međutim, majčinski imunološki odgovor možda neće biti dovoljno brz da bi zaštitio novorođenče do dva tjedna nakon cijepljenja.

Cijepljenje članova kućanstva – Tdap se također preporučuje osobama (kao što su članovi obitelji i pružatelji usluga skrbi o djeci) koji se očekuje da će imati blizak kontakt s novorođenčecom ili dojenčecom mlađim od 12 mjeseci i koji prethodno nisu primili Tdap. Trudnice su jedina populacija kojoj nije preporučeno ponavljanje Tdap cijepljenja, osim ako to nije nužno i iznimno.

Trudnicama se preporučuje cijepljenje protiv pertusisa tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (najbolje između 27. i 36. tjedna), što omogućuje prijenos protutijela na fetus i pruža zaštitu novorođenčadi koja još nije cijepljena.

Istraživanja pokazuju smanjen rizik od pertusisa u dojenčadi ako majka primi cjepivo tijekom trudnoće. Cijepljenje majke (kao i drugih članova kućanstva) pruža izravnu zaštitu, čime se značajno smanjuje rizik od izloženosti dojenčeta. Prijenos majčinih protutijela preko posteljice i putem mlijeka kod dojenja vrlo je učinkovit u osiguravanju pasivne zaštite dojenčadi od

pertusisa u prvih nekoliko mjeseci života, jer dojenče nije primatelj aktivne imunizacije sve do šestog tjedna života.

Cijepljenje prije trudnoće može rezultirati suboptimalnom zaštitom. Ukoliko je cijepljenje provedeno dosta prije trudnoće razine protutijela specifičnih za pertusis u krvi iz pupkovine često mogu biti nedovoljne za zaštitu dojenčeta od infekcije u prvih dva do tri mjeseca života. Također, cijepljenje kasno u trudnoći (manje od tjedan dana do porođaja) povezano je s nižom učinkovitošću cjepiva u novorođenčadi u odnosu na cijepljenje koje je bilo provedeno ranije.

Imunizaciju protiv pertusisa treba provesti prema medicinskim/epidemiološkim indikacijama i to kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i hripavca za trudnice radi zaštite novorođenčadi (od 16 tjedna trudnoće nadalje ako nemaju kontraindikacije za cijepljenje). Cijepljenje trudnica protiv hripavca provode epidemiološke ambulante u zavodima za javno zdravstvo ili izabrani liječnici.

Imunizacija protiv gripe

Preporučuje se cijepiti svake godine prije početka sezone gripe (u jesen), cjepivom koje po sastavu odgovara preporukama Svjetske zdravstvene organizacije. Sve pacijentice koje su trudne ili bi mogle biti trudne tijekom sezone gripe trebaju primiti inaktivirano cjepivo protiv gripe čim ono postane dostupno i prije početka aktivnosti virusa gripe u zajednici, neovisno o stadiju trudnoće. Cijepljenje i nakon početka cirkulacije virusa gripe i dalje je korisno, sve dok virusi gripe kruže. Inaktivirano cjepivo protiv gripe primjenjuje se intramuskularno, injekcijom u deltoidni mišić (rame).

Imunizacija protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV-a)

RSV je značajan uzrok bronhiolitisa i apneje novorođenčadi, koji može dovesti i do smrtnog ishoda. Cilj cijepljenja trudnica je pružiti pasivnu zaštitu protiv RSV-a tijekom prvih mjeseci života. Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da je cjepivo sigurno za primjenu tijekom trudnoće i može smanjiti rizik od teškog bronhiolitisa novorođenčeta trudnici ako se primijeni najmanje 14 dana prije porođaja te može biti primijenjeno u kombinaciji s ostalim cjepivima koji se preporučuju tijekom trudnoće. Cijepljenje se sastoji od jedne intramuskularne injekcije inaktiviranog, neadjuvantnog rekombinantnog cjepiva, a primjenu bi trebalo provesti od 32. do 37. tjedna gestacije. Zbog nedovoljnih podataka, ponavljanje cijepljenja u sljedećim trudnoćama se ne preporučuje. Cijepljenje bi trebalo biti obavljeno od rujna do siječnja kako bi se osigurala zaštita novorođenčadi tijekom sezone RSV-a, koja traje od listopada do kraja ožujka ili početka travnja.

Neka RSV cjepiva su odobrena za upotrebu u drugim populacijama, ali za primjenu u trudnoći odobreno je samo jedno cjepivo (Food and Drug Administration 2023., American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG). Podatci o sigurnosti primjene cjepiva

tijekom trudnoće u randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazuju da je dojenčad rođena od cijepljenih majki imala manji broj hospitalizacija zbog laboratorijski potvrđene RSV bolesti u prvih 180 dana nakon rođenja u usporedbi s placebom, dok su stope prirođenih anomalija, zastoja u rastu fetusa i mrtvorodenosti bile slične u obje skupine. Vezano na prijevremeni porođaj statističke razlike nema. Imunoprofilaksa novorođenčeta može se poslije porođaja provesti nirsevimabom, monoklonskim protutijelom, a u slučajevima gdje nirsevimab nije dostupan preporučuje se cjepivo. U slučajevima gdje je dostupan treba raspraviti obje opcije. Konačna odluka ovisi o osobnim prioritetima trudnice. One koje žele zaštititi dijete tijekom trudnoće i izbjeći dodatna cijepljenja nakon porođaja vjerojatno će odabrati cijepljenje. Trudnice koje smatraju da bi nirsevimab mogao biti učinkovitiji mogu se odlučiti za njegovu primjenu nakon porođaja.

Kemoprofilaksa streptokokne bolesti

Kemoprofilaksa streptokokne bolesti zbog epidemiološke indikacije provodi se davanjem potrebnih doza penicilina kroz deset dana. U slučaju preosjetljivosti može se primijeniti neki drugi antibiotik.

Kemoprofilaksa za invazivne oblike streptokoka provodi se prema smjernicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i to obiteljskim kontaktima, osobito osobama koje imaju visoki rizik za razvoj invazivne streptokokne bolesti streptokokom (npr. stariji od 75 godina, trudnice u ≥ 37 . tjednu trudnoće, babinjače i novorođenčad unutar 28 dana od porođaja, osobe oboljele od vodenih kozica).

COVID-19

COVID-19 – Sve osobe koje su trudne ili bi mogle biti trudne trebaju primiti cjepivo protiv SARS-CoV-2 (virus koji uzrokuje COVID-19). Svi dostupni podaci pokazuju da je cijepljenje sigurno i učinkovito u prevenciji bolesti COVID-19 kod trudnica i dojilja, te smanjuje težinu bolesti u slučaju izražene infekcije.

Preekspozicijska profilaksa

Neke trudnice imaju povećan rizik od obolijevanja od zaraznih bolesti. Iako se radi o mladim osobama, postojanje komorbiditeta povećava zdravstveni rizik (kardiovaskularne bolesti, bolesti pluća, bubrega, šećerna bolest, pretilost, autoimune bolesti, kronične bolesti jetre, imunodeficijencija, maligne bolesti). Tomu treba nadodati različita visokorizična zanimanja, životne navike, putovanja u pojedina područja. Pojedini rizici pripisivi su mjestu stanovanja (životnim uvjetima) i izloženosti u okolini. Pacijentice koje ispunjavaju uvjete za cijepljenje trebale bi se cijepiti ako je cjepivo dostupno, a nije poznato niti se sumnja da bi moglo biti štetno u trudnoći te ako bi zaraza mogla imati značajne posljedice za majku ili dijete. Općenito, neživa cjepiva nisu opasnija za trudnicu ili plod od bolesti protiv koje štite, iako svako cjepivo treba procijeniti pojedinačno.

Cijepljenje protiv pneumokoka

Cijepljenje protiv pneumokoka preporučuje se odraslim osobama s povećanim rizikom od obolijevanja, a idealno bi u slučaju žena reproduktivne dobi bilo prije planirane trudnoće iako sama trudnoća ne mijenja indikaciju odnosno može se cijepiti i tijekom trudnoće. Za većinu trudnica preporučuje se odgoda cijepljenja do drugog tromjesečja trudnoće, izuzev u slučajevima većeg rizika poput asplenije, imunosupresije (kemoterapija, primjena sistemskih glukokortikoida) kada bi cjepivo trebalo dati ranije. Pojedine vrste cjepiva protiv pneumokoka sigurne su ukoliko su primijenjene u drugom i trećem tromjesečju, a mogu pružiti pasivnu imunizaciju novorođenčetu. Smanjenje neonatalnih infekcija nije dokazano. Podatci vezani na sigurnost lijeka tijekom prvog tromjesečja su sporadični, ali u slučajevima gdje je cjepivo bilo primijenjeno slučajno opisi pokazuju kako nije bilo neželjenih događaja tijekom trudnoće i u novorođenačkom razdoblju. Stanja koja povisuju rizik navedena su niže.

- Predisponirajuća medicinska stanja: alkoholizam, kronične bolesti srca, pluća, jetre, bubrega, šećerna bolest, nikotinizam, anemija srpastih stanica ili druge hemoglobinopatije
- Povećan rizik od meningitisa: otjecanje cerebrospinalne tekućine, kohlearni implantat (umjetna pužnica)
- Imunosupresivna stanja: imunosupresivna stanja i druga stanja povezana s promijenjenom imunokompetencijom, kongenitalna ili stečena imunodeficijencija, maligno stanje, HIV infekcija, jatrogena imunosupresija, Hodgkinova bolest, leukemija, limfom, multipli mijelom, transplantacija solidnih organa, kronična bubrežna bolest i nefrotski sindrom
- Asplenija
- Pozitivna anamneza pnenumokokne bolesti

Cijepljenje protiv Haemophilusa influenzae

Konjugirano cjepivo protiv Haemophilusa influenzae tipa b je inaktivirano cjepivo koje se preporučuje odraslima koji nisu primili cjepivo u dječjoj dobi, a s povećanim rizikom od očekivano težeg oblika bolesti (anemija srpastih stanica, leukemija, infekcija humanim imunodeficijencijskim virusom, splenektomija...). Cjepivo se smije primijeniti tijekom trudnoće, naročito tijekom trećeg tromjesečja te je imunogeno odnosno sposobno je izazvati zaštitni imunitet kod trudnice.

Cijepljenje protiv meningokoka

Cijepljenje protiv meningokoka preporučuje se odraslim osobama sa stanjima ili izloženostu koja povećavaju rizik od infekcije (niže pobrojena), kao i kod trudnica s visokim rizikom od meningokokne bolesti. Korišćenje cijepljenja vjerojatno nadmašuju bilo kakve moguće rizike. Stanja koja povećavaju rizik od meningokokne bolesti su:

- Imunodeficijencija koja povećava rizik od meningokokne bolesti (nedostatak komponenti komple-

menta npr. C3, C5-C9, properdin, faktor H, faktor D ili korištenje inhibitora komplementa (npr. eculizumab, ravulizumab), asplenija, anemija srpastih stanica, zaraza HIV-om

- Povećan rizik od izloženosti meningokoknoj bolesti (osobe zaposlene u laboratoriju i/ili koje su rutinski izloženi meningokoku, osobe koje putuju u ili žive u područjima gdje je meningokokna bolest hiperendemična ili epidemijska, necijepljene osobe u đačkim i studentskim domovima, vojni ročnici, općenito osobe koje žive u prenapučenim ili zatvorenim zajednicama i prihvatnim centrima te zatvorima
- Područje subsaharske Afrike od Senegala do Etiopije, uključujući Niger, Čad, Sudan, Mali, Burkina Faso i druge države

Kemoprofilaksa invanzivne meningokokne bolesti

Kemoprofilaksa invanzivne meningokokne bolesti obvezna je za osobe koje su bile u kontaktu s bolesnikom. Indikaciju za kemoprofilaksu određuje epidemiolog higijensko-epidemiološke ispostave županijskog zavoda.

Kemoprofilaksa se obavlja rifampicinom kroz dva dana, ceftriaksonom ili ciprofloksacinom u jednokratnoj dozi, ili primjenom preparata kojeg je djelotvornost utvrđena antibiogramom.

Cijepljenje protiv hepatitisa B

Cjepivo protiv hepatitisa B je rekombinantno cjepivo koje ne nosi poznat rizik za fetus ili novorođenče i može se primijeniti tijekom trudnoće, uz indikaciju. Iako je cijepljenje rutinsko, neke trudnice nisu cijepljene.

Cijepljenje protiv hepatitisa B tijekom trudnoće indicirano je u sljedećim slučajevima:

- Trudnice koje dovršavaju seriju cijepljenja započetu prije začeća.
- Necijepljene, neinficirane trudnice (negativne na hepatitis B površinski antigen, HBsAg) koje imaju visok rizik od infekcije virusom hepatitisa B (HBV) (vertikalna ili horizontalna transmisija).

Ako je cijepljenje protiv hepatitisa B indicirano tijekom trudnoće, preporučuje se primjena jednog od konvencionalnih rekombinantnih cjepiva. Dostupno je i kombinirano cjepivo protiv hepatitisa A i rekombinantnog hepatitisa B, koje je također sigurno za trudnice koje imaju indikaciju za cijepljenje protiv oba virusa. Za slučaj da je novorođenče rođeno od majke s pozitivnim HBsAg novorođenčetu u svrhu smanjenja rizika od perinatalne transmisije treba dati hepatitis B imunoglobuline što je prije moguće, poželjno unutar 12 sati od rođenja.

Cjepivo protiv hepatitisa B obično se primjenjuje prema rasporedu nultog dana, jedan mjesec i šest mjeseci nakon nultog dana. U slučaju provođenja cijepljenja tijekom trudnoće moguće je ubrzano cijepiti poslije

četiri mjeseca od nultog dana, što se pokazalo sigurnim i učinkovitim.

Probir na protutijela prije cijepljenja nije potreban, ali je testiranje na HBsAg rutinski dio prenatalne obrade, jer se prijenos virusa s trudnice na dijete može spriječiti pravodobnom zaštitom novorođenčeta.

Cijepljenje protiv hepatitisa A

Cjepivo protiv hepatitisa A (HAV) je inaktivirano cjepivo i sigurno za primjenu tijekom trudnoće. Rizikni čimbenici od obolijevanja uključuju putovanja, zloupotrebu droge, izloženost zbog posla, a cijepiti bi trebalo i osobe kod kojih postoji opravdana zabrinutost da bi oboljenje moglo izazvati teže posljedice (osobe s bolestima jetre, HIV zaražene osobe...). Serološka obrada prije cijepljenja radi utvrđivanja postojeće imunosti na HAV općenito nije potrebna, ali je razumna kod osoba s visokim izgledima za prethodnu izloženost HAV-u. Podatci pokazuju da cjepivo ima dobar sigurnosni profil za trudnicu i dijete. Akutna infekcija HAV-om kod trudnice može biti povezana s prijevremenim porođajem. Infekcija ploda također je zabilježena, a može se manifestirati kao mekonijijski peritonitis, fetalni ascites i polihidramnion. Ako su osobe koje su pod povišenim rizikom bile izložene HAV-u tijekom trudnoće treba primijeniti cjepivo protiv HAV-a i pasivnu imunizaciju imunoglobulinima.

Žuta groznica

Žuta groznica je virusna hemoragijska groznica koju prenose komarci, a javlja se u tropskim područjima Južne Amerike i subsaharske Afrike te ima visok postotak smrtnosti. Trudnicama se preporučuje izbjegavanje putovanja u ta endemska područja, ali ako je putovanje neizbježno može se cijepiti. Za razliku od drugih živih cjepiva, živo atenuirano cjepivo protiv žute groznice nije kontraindicirano tijekom trudnoće. Ipak, rizik od izloženosti žutoj groznici mora se pažljivo procijeniti u odnosu na moguće ozbiljne nuspojave cjepiva. Ako je rizik od izloženosti žutoj groznici visok, cjepivo se može primijeniti u konzultaciji sa specijalistom infektologije. U slučajevima kada je rizik od bolesti nizak, ali je cijepljenje uvjet za međunarodno putovanje, može se izdati potvrda o medicinskom izuzetku. Valja napomenuti da u većini država potvrda o cijepljenju vrijedi doživotno, ali osobe koje su cijepljene tijekom trudnoće trebaju booster dozu prije sljedećeg putovanja zbog niže stope serokonverzije nakon cijepljenja u trudnoći.

Kao i u općoj populaciji, cjepivo protiv žute groznice može izazvati ozbiljne, pa čak i smrtonosne nuspojave kod trudnica, iako su ti događaji vrlo rijetki. U velikim studijama, cjepivo protiv žute groznice nije povećalo učestalost nepovoljnih ishoda trudnoće kod žena s potpunim praćenjem nakon cijepljenja. Infekcija fetusa nakon cijepljenja događa se rijetko i nije povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih kongenitalnih anomalija. Nenamjerno cijepljenje nije indikacija za prekid trudnoće.

Kod trudnica, ako je dostupno, nakon cijepljenja može se provesti serološko testiranje kako bi se potvr-

dio odgovarajući imunološki odgovor. Zdrave osobe rijetko ne razviju neutralizirajuća protutijela nakon cijepljenja, no podaci o imunološkom odgovoru trudnica na cjepivo protiv žute groznice su kontradiktorni. Stopa serokonverzije kod trudnica koje prime cjepivo u trećem tromjesečju čini se nižom u usporedbi s općom populacijom. U istraživanju provedenom u Nigeriji 39 % trudnica cijepljenih u trećem tromjesečju razvilo je serokonverziju nakon dva i četiri tjedna, što je bilo više nego dvostruko manje u odnosu na opću populaciju (1). Zbog toga se preporučuje da trudnice (bez obzira na tromjesečje) koje su primile početnu dozu cjepiva protiv žute groznice, prije sljedećeg putovanja u rizično područje dobiju dodatnu dozu cjepiva, a što nije potrebno većini ostalih putnika.

Upotreba sredstava protiv komaraca koji sadrže N,N-dietil-meta-toluamid dozvoljena je tijekom trudnoće. Laktacija također predstavlja rizičan period za cijepljenje, s obzirom na podatak u kojem su zabilježena dva ozbiljna neželjena događaja kod isključivo dojene djece čije su majke bile cijepljene (2, 3). Osobe koje nisu trudne, a prime cjepivo protiv žute groznice, trebaju izbjegavati trudnoću mjesec dana nakon cijepljenja.

Cijepljenje protiv Poliovirusa

Poliomijelitis je sistemska virusna infekcija s različitim kliničkim slikama, od asimptomatske bolesti do paralize. Bolest je iskorištena u većini bogatijih regija svijeta, ali se i dalje prenosi u određenim zemljama, uključujući Pakistan, Afganistan, Nigeriju, Somaliju, Etiopiju, Kamerun, Ekvatorijalnu Gvineju, Siriju i Irak. Trudnicama se preporučuje, ako je moguće, izbjegavanje putovanja u područja gdje bolest još postoji. Ako putovanje nije moguće izbjeći, trebaju se cijepiti. Iako postoje dva cjepiva — živo atenuirano oralno polio cjepivo (OPV) i inaktivirano polio cjepivo (IPV), u većini država dostupno je samo IPV, koji se općenito preporučuje tijekom trudnoće.

Trudnicama s povećanim rizikom od infekcije koje trebaju hitnu zaštitu treba dati IPV prema rasporedu za odrasle. Nuspojave IPV-a tijekom trudnoće nisu dokumentirane ni kod majke ni kod fetusa.

U slučaju da trudnice u zemljama izvan Sjedinjenih Država trebaju cijepljenje živim OPV-om (npr. radi suzbijanja izbivanja bolesti), izloženost OPV-u u trudnoći ne čini se da povećava rizik od nepovoljnih ishoda za dijete.

Nakon masovnih imunizacijskih programa u odgovor na epidemije poliovirusa u Finskoj i Izraelu, tijekom kojih je tisućama trudnica primijenjen OPV, zabilježene stope rasta ograničenja, perinatalne smrti, prijevremenog porođaja i kongenitalnih anomalija nisu bile veće od očekivanih (4–6).

Cijepljenje protiv tifusa

Tifusna groznica je sistemska febrilna bolest koja se prenosi kontaminiranom hranom ili vodom, česta je u regijama Azije, Afrike i Latinske Amerike. Jedna stu-

dija koja je usporedila ishode kod trudnica s tifusom i nasumično odabranih trudnica bez tifusa pokazala je da infekcija nije bila povezana s povećanim rizikom od nepovoljnih ishoda trudnoće (7). Međutim, mogu se javiti ozbiljne komplikacije. Postoje pojedinačni slučajevi intrauterine infekcije koja je dovela do gubitka trudnoće i prijevremenog porođaja (8–10).

Cjepivo protiv tifusa pruža djelomičnu zaštitu i preporučuje se osobama koje putuju u područja zahvaćena tifusom. Trudnice bi trebale izbjegavati putovanje u ta područja, a ako se putovanje ne može izbjeći mogu se cijepiti inaktiviranim cjepivom koje sadrži kapsularni polisaharid. Dostupno je i živo atenuirano cjepivo koje se uzima oralno, ali se ne preporučuje u trudnoći zbog teoretskog rizika od štetnih učinaka na plod te zbog postojanja sigurnije, inaktivirane alternative. Podaci o primjeni cjepiva protiv tifusa u trudnoći su ograničeni.

Cijepljenje protiv bjesnoće

Cjepivo protiv bjesnoće, koje je inaktivirano cjepivo, može se primijeniti kao profilaksa prije izlaganja tijekom trudnoće ako je rizik od izloženosti značajan. Također, cjepivo protiv bjesnoće se može primijeniti i nakon izlaganja virusu bjesnoće, s imunoglobulinom ili bez njega, i to tijekom trudnoće.

Ostala cjepiva za putovanja

Virus japanskog encefalitisa

Radi se o inaktiviranom cjepivu koje se može primijeniti trudnicama izloženima povišenom riziku od infekcije i kod kojih postoji vjerojatna korist od cijepljenja. Iako su podaci o riziku infekcije virusom japanskog encefalitisa (JEV) tijekom trudnoće ograničeni, zabilježeni su slučajevi intrauterine infekcije i spontanog pobačaja kod trudnica zaraženih JEV-om u ranoj trudnoći (11,12). Ne postoje odgovarajuće studije o sigurnosti ovog cjepiva tijekom trudnoće.

Postekspozicijska profilaksa

Cjepiva koja se pouzdano smiju primijeniti tijekom trudnoće

Određena cjepiva koriste se za profilaksu nakon izlaganja (postekspozicijsku profilaksu). Postoje cjepiva oko čijeg sigurnosnog profila ne treba brinuti, ali i cjepiva čija primjena bi mogla dovesti do povećanog rizika od štetnih događaja.

Cjepiva koja ne izazivaju zabrinutost su cjepiva protiv hepatitisa A i B, tetanusa i bjesnoće i koja se mogu sigurno primijeniti trudnicama kao dio postekspozicijske profilakse.

Cjepiva koja nije pouzdano primijeniti tijekom trudnoće

U iznimnim slučajevima, cjepiva protiv velikih boginja i antraksa, koja se inače izbjegavaju u trudnoći, mogu se primijeniti kod trudnica nakon izravne izlo-

ženosti kako bi se spriječila infekcija. Ova cjepiva se obično daju isključivo uz konzultaciju sa specijalistima infektologije i epidemiolozima.

Velike boginje

Cjepivo protiv velikih boginja je cjepivo sa živim virusom koje se ne koristi u općoj populaciji, ali može biti indicirano za pojedince koji sudjeluju u javnozdravstvenim timovima ili timovima za odgovor na epidemiju velikih boginja. Ako u zajednici nema slučajeva velikih boginja ovo je cjepivo kontraindicirano u trudnoći, a cijepljenje prije izloženosti se ne preporučuje za trudnice (u bilo kojem tromjesečju), one koje planiraju trudnoću unutar 28 dana, dojilje, bliske kontakte trudnica ili žena koje planiraju trudnoću (npr. članovi kućanstva, spolni partneri). Za žene reproduktivne dobi preporučuje se test na trudnoću prije primanja cjepiva protiv velikih boginja. Trudnice ne bi smjele imati bliski tjelesni kontakt s osobama koje su primile cjepivo unutar prethodnih 28 dana. Zabilježen je jedan slučaj prijenosa virusa cjepiva s nedavno cijepljenog partnera na dojilju, a zatim s majke na dijete (13).

Međutim, u slučaju dokumentirane izloženosti virusu velikih boginja ili epidemije situacija je drugačija. U tim slučajevima trudnice koje su imale izravnu potvrđenu izloženost (npr. bliski kontakt licem u lice, član kućanstva ili boravak u neposrednoj blizini osobe zaražene velikim boginjama) trebaju se cijepiti, zbog visoke smrtnosti od same bolesti (14). Budući da se virus može prenijeti majčinim mlijekom, dojilje koje se trebaju cijepiti trebaju prekinuti dojenje dok se krasta na mjestu cijepljenja ne oljušti i potpuno zacijeli (14).

Glavna zabrinutost vezana uz cijepljenje protiv velikih boginja tijekom trudnoće je mogućnost fetalnog oboljenja, što je rijetka, ali vrlo ozbiljna komplikacija povezana s visokim rizikom od gubitka ploda (15). Ne postoji pouzdan dijagnostički test kojim bi se intrauterino mogla potvrditi infekcija fetusa. Ako pacijentica zatrudni unutar četiri tjedna nakon cijepljenja, treba je informirati o potencijalnim rizicima za fetus.

Cijepljenje u prvom tromjesečju povezano je s malim povećanjem učestalosti urođenih anomalija u usporedbi s necijepljenim ženama, ali nije uočen specifičan obrazac oštećenja (15). Treba uzeti u obzir i moguću pristranost u objavljivanju podataka za ovaj ishod. Cijepljenje protiv velikih boginja nije razlog za prekid trudnoće.

Antraks / bedrenica

Bacillus anthracis bakterija je koja stvara spore i može izazvati zoonozu. Spore *B. anthracis* dugo ostaju aktivne i mogu se širiti zrakom, zbog čega se antraks smatra mogućim biološkim oružjem. Postoje dva oblika inaktiviranog cjepiva; adsorbirano cjepivo protiv antraksa (AVA) i adjuvantno adsorbirano cjepivo (adjuvantno AVA).

U slučaju povišenog rizika (laboratorijsko osoblje, epidemiolozi, veterinari, vojno osoblje, osoblje uključeno u suzbijanje epidemije) preporučuje se preventivno

cijepljenje, no ne i za trudnice. Ako je moguće, cijepljenje se odgađa do nakon trudnoće. Ako dođe do izloženosti sporama *B. anthracis* zračnim putem trudnice trebaju primiti postekspozicijsku profilaksu (PEP) s AVA ili adjuvantnim AVA, uz 60 dana antibiotske terapije. AVA se daje u tri doze potkožno – prva čim prije, zatim nakon dva i četiri tjedna. Adjuvantno AVA se daje kao dvije doze intramuskularno, prva čim prije, druga nakon dva tjedna.

Podatci o primjeni AVA cjepiva protiv antraksa u trudnoći uglavnom govore o dobrom sigurnosnom profilu, iako se ne može potpuno isključiti blago povećan rizik za urođene anomalije. Veliko istraživanje na više od milijun i sto tisuća novorođenčadi, od čega je malo više od 37 tisuća majki primilo cjepivo tijekom trudnoće blago je povećana stopa anomalija opažena kod djece izloženih u prvom tromjesečju u usporedbi s djecom žena cijepljenih izvan prvog tromjesečja, nikad cijepljenih žena i žena cijepljenih nakon porođaja. Ipak, iako uzročno-posljedična veza nije vjerojatna, ne može se potpuno isključiti (16).

Nema dostupnih podataka o primjeni AVA cjepiva kod dojilja. No, budući da se druga inaktivirana cjepiva mogu sigurno koristiti tijekom dojenja, dojenje se ne smatra kontraindikacijom za cijepljenje kada je ono indicirano.

Cjepiva koja treba izbjegavati tijekom trudnoće

Humani papiloma virus (HPV)

Više inaktiviranih cjepiva protiv HPV-a dostupno je širom svijeta (bivalentno, kvadrivalentno i 9-valentno). Primjena bilo kojeg HPV cjepiva tijekom trudnoće se ne preporučuje zbog ograničenih podataka o sigurnosti. Ako pacijentica postane trudna nakon početka serije cijepljenja preostale doze treba odgoditi do završetka trudnoće. Valja dati savjet kako dostupni podaci o slučajnoj primjeni cjepiva tijekom trudnoće ne ukazuju na povećan rizik od neželjenog ishoda trudnoće.

Većina podataka o primjeni HPV cjepiva tijekom trudnoće odnosi se na kvadrivalentno HPV cjepivo. Istraživanja govore da je učestalost neželjenih ishoda trudnoće (spontani pobačaj, kasna smrt fetusa, kongenitalne anomalije) slična u pacijentica koje su primile cjepivo u odnosu na placebo (17). To potvrđuje još dvije studije provedene u Danskoj (18,19).

Nekoliko novorođenčadi s kongenitalnim anomalijama (jedan slučaj pilorične stenoze s ankiloglosijom, jedno dijete s kongenitalnom hidronefrozom, jedno s megakolonom, jedno sa zaležanim stopalom i jedno s displazijom kuka) zabilježeno je među ženama koje su primile kvadrivalentno HPV cjepivo unutar 30 dana od procijenjenog vremena začeća, ali je stručno povjerenstvo ocijenilo da te anomalije nisu povezane s izlaganjem cjepivu (20,21).

Podaci o 9-valentnom HPV cjepivu još su ograničeni, ali ih ima i ohrabruju. Jedno istraživanje govori o

slučajnoj primjeni tijekom trudnoće (22). Za trudnoće koje su započele unutar 30 dana prije ili nakon cijepljenja, stope spontanijih pobačaja bile su nešto veće za 9-valentno HPV cjepivo u usporedbi s kvadrivalentnim HPV cjepivom, ali unutar raspona koji se inače bilježi kod trudnica ($\leq 33\%$ za trudnoće otkrivene pomoću β -hCG-a). Nijednu od zabilježenih kongenitalnih anomalija nije se smatralo povezanom s cjepivom. Treba dodati da nije zabilježena nijedna kongenitalna anomalija u trudnoćama s očekivanim porođajem unutar 30 dana prije ili nakon cijepljenja 9-valentnim HPV cjepivom. Druga studija, opservacijska, usporedila je perinatalni ishod u žena koje su primile cjepivo blizu vremena začeća ili tijekom trudnoće i žena koje su cjepivo primile više od 4 mjeseca prije začeća. Rezultati su bili usporedivi s obzirom na stope spontanijih pobačaja, mrtvorodenja, prijevremenih porođaja ili djece s porođajnom masom malom za gestacijsku dob (23).

Ospice, zaušnjaci, rubeola (Mo-Pa-Ru)

Cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (Mo-Pa-Ru), koje je živo oslabljeno cjepivo, ne smije se primjenjivati trudnicama. Infekcije ospicama i rubeolom povezuju se sa znakovitim poboljšavanjem trudnica i njihove djece te je važno imunitet uspostaviti prije začeća odnosno imati svijest o mogućim prethodnim propustima kada je pacijentica već reproduktivne dobi.

Budući da trudnice mogu biti pod većim rizikom od teških oblika ospica preporučuje se postekspozicijska profilaksa za trudnice koje nisu imune na ospice i bile su izložene virusu ospica. U takvim slučajevima preporučuje se primjena imunoglobulina u dozi od 400 mg/kg intravenski, unutar šest dana od izlaganja.

Trudnice bez dokaza imuniteta na rubeolu (ili ospice) trebale bi primiti Mo-Pa-Ru cjepivo nakon porođaja, idealno prije otpusta iz bolnice, ali tek nakon porođaja. Cjepivo se može sigurno primijeniti i u dojilja. Iako se virus rubeole izlučuje u majčino mlijeko, kod dojenčadi je zabilježena samo serokonverzija, bez ozbiljne infekcije (24).

Mo-Pa-Ru se može dati članovima kućanstva trudnica (npr. djeci), kada je to indicirano, bez rizika za majku ili fetus, jer se infekcija ne prenosi od imuniziranih osoba.

Kao što je ranije spomenuto, živa cjepiva se općenito ne primjenjuju tijekom trudnoće zbog mogućnosti infekcije fetusa. Postoje mnoge studije koje nisu zabilježile veću učestalost kongenitalnih anomalija sličnih sindromu rubeole (npr. gubitak sluha, katarakta, srčane abnormalnosti, koštane lezije, ograničenje rasta i neurološke abnormalnosti, uključujući intelektualne poteškoće) niti neželjene ishode povezane s ospicama kod potomstva pacijentica koje su slučajno cijepljene neposredno prije ili tijekom trudnoće (25,26). Zbog jednog slučaja opisanog sindroma kongenitalne rubeole nakon slučajnog cijepljenja u ranoj trudnoći (27) pacijentice koje slučajno budu cijepljene tijekom trudnoće treba savjetovati o mogućim učincima živih cjepiva na fetus, ali prekid trudnoće se rutinski ne preporučuje samo zbog cijepljenja.

Varičela (vodene kozice)

Cjepivo protiv varičele koje se koristi za primarnu prevenciju je živo oslabljeno cjepivo. Kao i kod drugih živih cjepiva, cjepivo protiv varičele se ne smije primjenjivati trudnicama. Kongenitalni sindrom varičele javlja se u 1–2% slučajeva infekcije majke primarnom varičelom (vodene kozice). Također, važno je uspostaviti imunitet prije začeća, s obzirom na morbiditet trudnica i neželjene ishode trudnoća povezanih s infekcijom varičelom.

Za postekspozicijsku profilaksu kod trudnica koje nisu imune na varičelu, a bile su izložene virusu, indiciran je varicela-zoster imunoglobulin, a cijepljenje se preporučuje najranije pet mjeseci nakon primjene imunoglobulina. Devet od deset žena koje nisu preboljele vodene kozice bilo je u kontaktu odnosno zaraženo, ali uglavnom asimptomatski, što se može serološki provjeriti.

Trudnice bez dokaza imuniteta na varičelu trebale bi primiti varičela cjepivo nakon porođaja, idealno prije otpusta iz bolnice. Podaci o sigurnosti dojenja nakon cijepljenja protiv varičele su oskudni. Studija na 12 dojilja koje su primile cjepivo protiv varičele nakon porođaja nije otkrila DNA varičele u uzorcima majčinog mlijeka nakon cijepljenja, niti je kod njihove dojenčadi zabilježena serokonverzija ili prisutnost DNA virusa varičele (28). Temeljem navedene studije i opažanja da nije dokazana šteta od drugih živih oslabljenih cjepiva kod dojilja, primjena cjepiva protiv varičele kod dojilja je prihvatljiva.

Rutinsko cijepljenje djece trudnica osjetljivih na varičelu nije kontraindicirano. Rizik prijenosa virusa iz cjepiva sa zdrave osobe na osjetljivog člana kućanstva je nizak.

Postoje podatci iz registara (SAD) koji govore da u vremenskom razdoblju od 1995. do 2012. godine, dakle u razdoblju od 17 godina i više od 900 žena cijepljenih unutar tri mjeseca prije ili tijekom trudnoće nije zabilježen niti jedan slučaj kongenitalnog sindroma varičele, niti povećana prevalencija drugih kongenitalnih anomalija (29,30). Valja dodati da je izloženost djece bila kroz prvo i drugo tromjesečje, što je visokorizično razdoblje za kongenitalni sindrom varičele. Drugim riječima ovi nalazi podržavaju zaključak da prekid trudnoće isključivo zbog cijepljenja protiv varičele tijekom trudnoće nije opravdan.

Mo-Pa-Ru i varičela cjepivo

Kombinirano cjepivo protiv ospica, zaušnjaka, rubeole i varičele postalo je dostupno 2005. godine, barem u SAD-u. Indikacija je istovremeno cijepljenje djece od 12 mjeseci do 12 godina protiv ospica, zaušnjaka, rubeole i varičele, i koristi se umjesto trovalentnog Mo-Pa-Ru cjepiva i monovalentnog cjepiva protiv varičele. Iako nije namijenjeno odraslima, pravila i rizici opisani za Mo-Pa-Ru i varičelu primjenjuju se i na ovo cjepivo ako se primjenjuje odrasloj osobi, jer sadrži žive oslabljene viruse.

Živo oslabljeno cjepivo protiv gripe

Trudnoća je uvijek bila kontraindikacija za primjenu živog oslabljenog cjepiva protiv gripe, iako u nekim bazama podataka ne postoje dokazi o neželjenim ili makar neuobičajenim obrascima komplikacija trudnoća ili neželjenih perinatalnih ishoda (31,32). Trudnice ne moraju izbjegavati kontakt s osobama cijepljenim živim oslabljenim cjepivom protiv gripe (33).

Tuberkuloza

Primjena BCG cjepiva (*Bacillus Calmette-Guerin*) za prevenciju tuberkuloze nije preporučena tijekom trudnoće, iako nije pokazano štetno djelovanje (34).

Zoster

Premda je primjena rekombinantnog zoster cjepiva (RZV) preporučena svim imunokompromitiranim odraslim osobama u dobi od 19 do 49 godina te svim odraslim osobama ≥ 50 godina, nema preporuke za primjenu RZV-a tijekom trudnoće (35). Kod imunokompromitiranih trudnica preporučeno je odgoditi primjenu RZV cjepiva do završetka trudnoće, kad god je to moguće, naročito s obzirom na nedostatak podataka o sigurnosti cjepiva. Podaci o ishodima trudnoće kod pacijentica izloženih RZV-u nisu dostupni (36). Studije cjepiva protiv RZV-a na trudnim štakorima nisu pokazale štetne učinke (37).

Živo cjepivo protiv zoster (ZVL) je živo cjepivo koje se ne smije primjenjivati trudnicama ili ženama koje planiraju trudnoću, ali to cjepivo ionako više nije široko dostupno.

Poslijeporodajno cijepljenje

Indikacije i postupci za cijepljenje babinjača i žena poslije porođaja jednaki su onima koji vrijede za opću populaciju. I inaktivirana i živa cjepiva (osim cjepiva protiv velikih boginja i žute groznice) mogu se primjenjivati kod dojilja, a dojenje ne utječe negativno na učinkovitost ni sigurnost cijepljenja (38).

Cjepiva protiv velikih boginja i žute groznice izbjegavaju se u uobičajenim tj. svakidašnjim situacijama (za razliku od izvanrednih situacija), jer dojena djeca cijepljenih majki mogu razviti ozbiljne nuspojave.

Mo-Pa-Ru i varičela

Prije samog otpusta iz bolnice, a poslije porođaja potrebno je primijeniti određena cjepiva u svrhu zaštite neimunizirane majke i novorođenčeta.

Mo-Pa-Ru

Cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (Mo-Pa-Ru) treba se primijeniti pacijenticama koje nisu imune na rubeolu ili ospice. Ako pacijentica ima dokumentirani primitak jedne ili dvije doze cjepiva koje sadrži rubeolu, ali serologija na rubeolu nije jasno pozitivna, trebala bi primiti jednu dodatnu dozu Mo-Pa-Ru cjepiva (najviše tri doze ukupno) i nije potrebno ponovno testi-

rati serološke dokaze imunosti na rubeolu. Ako se ne može dokumentirati povijest cijepljenja protiv ospica, a imunoglobulin G (IgG) na ospice je negativan, pacijentice koje nisu trudne trebaju primiti jednu ili dvije doze Mo-Pa-Ru cjepiva, ovisno o njihovoj kategoriji rizika.

Varicella /vodene kozice (varičela)

Cijepljenje protiv varičele preporučuje se pacijenticama bez dokaza o imunosti. Prva doza daje se dok je pacijentica u bolnici, a druga doza daje se četiri do osam tjedana kasnije, što obično koincidira s rutinskim poslijeporodajnim pregledom, uobičajeno završetkom babinja. Dojenje nije kontraindikacija za primjenu.

Za RhD-negativne osobe koje su primile anti-D imunoglobulin nakon porođaja, Mo-Pa-Ru i/ili cjepivo protiv vodenih kozica (varičele) se i dalje primjenjuju odmah nakon porođaja, kada je indicirano. Teoretska zabrinutost odnosi se na mogućnost da antitijela protiv rubeole mogu biti prisutna u dovoljnoj koncentraciji u anti-D imunoglobulinu da inhibiraju imunološki odgovor pacijentice na cjepivo protiv rubeole. Međutim, postoje dokazi da anti-D imunoglobulin ne smanjuje odgovor na cjepivo protiv rubeole (39–43) i nema objavljenih istraživanja o neuspjehu cjepiva protiv rubeole nakon primjene anti-D imunoglobulina. U takvim slučajevima (pacijentice koje su primile i anti-D imunoglobulin i cjepivo protiv rubeole) može se provesti serološko testiranje nakon cijepljenja, ako je izvedivo, s ciljem dokazivanja serokonverzije. Treba pričekati oko tri mjeseca prije procjene imunološkog odgovora tj. testiranja.

Humani papiloma virus

Pacijentice koje ispunjavaju uvjete, a koje prethodno nisu bile cijepljene protiv humanog papiloma virusa (HPV), ili koje nisu završile seriju cijepljenja, mogu primiti cjepivo u poslijeporodajnom razdoblju; cjepivo se može sigurno primijeniti kod pacijentica koje doje.

Tetanus, difterija pertussis (Tdap)

Ako nije primijenjeno tijekom trudnoće, kako je preporučeno, Tdap cjepivo treba se dati u poslijeporodajnom razdoblju pacijenticama koje ga prethodno nisu primile. To smanjuje rizik od pertusisa kod majke, a time i prijenos na novorođenče, kod kojeg pertusis može biti smrtonosan ili izazvati značajno poboljšanje. Međutim, imunološki odgovor majke možda neće biti dovoljno brz da bi pružio neizravnu zaštitu djetetu prije nego prođu dva tjedna od cijepljenja. Dojenje nije kontraindikacija za primjenu cjepiva.

Živo atenuirano cjepivo protiv gripe

Navedeno cjepivo kontraindicirano je u trudnoći, ali se u prošlosti davao pacijenticama u poslijeporodajnom razdoblju (uključujući dojilje). Postoji mala mogućnost da majka putem mlijeka izluči virus i zarazi dojenče (44), no dojenje nije kontraindikacija za primjenu cjepiva, bez obzira što specifičnih informacija o izlučivanju u majčino mlijeko nema.

Imunoglobulini

Imunoglobulini se daju za prevenciju ili smanjenje težine određenih bolesti u posebnim okolnostima. Od pasivne imunizacije trudnica pripravcima imunoglobulina nema poznatih rizika za fetus. Postekspozicijska profilaksa hepatitisa A i B, bjesnoće i tetanusa nije promijenjena tijekom trudnoće. Trudnoća je indikacija za postekspozicijsku profilaksu ospica imunoglobulinom jer trudnice mogu biti pod većim rizikom za razvoj teškog oblika ospica i komplikacija. Trudnice bi trebale primiti imunoglobulin intravenski, a ne intramuskularno, kako bi dana doza bila dovoljno visoka za postizanje zaštitnih razina titra antitijela protiv ospica. Trudnoća je također indikacija za postekspozicijsku profilaksu varicele varicele imunoglobulinima.

LITERATURA

1. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, i sur. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:337.
2. Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L, i sur. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:647.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding – Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:130.
4. Ornoy A, Ben Ishai P. Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1993; 341:1162.
5. Harjulehto-Mervala T. Oral polio vaccination and pregnancy outcome [disertacija]. Helsinki, University of Helsinki, 1997.
6. Ornoy A, Arnon J, Feingold M, Ben Ishai P. Spontaneous abortions following oral poliovirus vaccination in first trimester. *Lancet* 1990;335:800.
7. Sulaiman K, Sarwari AR. Culture-confirmed typhoid fever and pregnancy. *Int J Infect Dis* 2007; 11:337.
8. Awadalla SG, Mercer LJ, Brown LG. Pregnancy complicated by intraamniotic infection by *Salmonella typhi*. *Obstet Gynecol* 1985;65:30S.
9. Vigliani MB, Bakardjiev AI. First trimester typhoid Fever with vertical transmission of salmonella typhi, an intracellular organism. *Case Rep Med* 2013; 2013:973297.
10. Guirguis GF, Patel K, Gittens-Williams L, i sur. *Salmonella enterica* Serotype Typhi Bacteremia Complicating Pregnancy in the Third Trimester. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017:4018096.
11. Chaturvedi UC, Mathur A, Chandra A, i sur. Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis* 1980; 141:712.
12. Mathur A, Tandon HO, Mathur KR, i sur. Japanese encephalitis virus infection during pregnancy. *Indian J Med Res* 1985; 81:9.
13. Garde V, Harper D, Fairchok MP. Tertiary contact varicella in a breastfeeding infant. *JAMA* 2004; 291:725.
14. www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/preg-fact-sheet.asp
15. Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, i sur. Risks Associated With Smallpox Vaccination in Pregnancy: A Systematic Review and Metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1439.
16. Ryan MA, Smith TC, Sevvick CJ, i sur. Birth defects among infants born to women who received anthrax vaccine in pregnancy. *Am J Epidemiol* 2008; 168:434.
17. Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information [Package insert]. Gardasil [human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) vaccine, recombinant], Merck & Co, Inc. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014.
18. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, i sur. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376:1223.
19. Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorf C, i sur. Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. *Vaccine* 2019; 37:265.
20. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr56e312a1.htm.
21. Garland SM, Ault KA, Gall SA, i sur. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1179.
22. Moreira ED, Giuliano AR, de Hoon J, i sur. Safety profile of the 9-valent human papillomavirus vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years of age. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14:396.
23. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, DeSilva MB, i sur. Association of Inadvertent 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Pregnancy With Spontaneous Abortion and Adverse Birth Outcomes. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e214340.
24. Landes RD, Bass JW, Millunchick EW, Oetgen WJ. Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. *J Pediatr* 1980; 97:465.
25. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, i sur. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A* 2004; 130A:52.
26. Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, i sur. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:830.
27. Bouthry E, Queinnec C, Vauzelle C, Vauloup-Fellous C. Congenital Rubella Syndrome Following Rubella Vaccination During Pregnancy. *Pediatrics* 2023; 152.
28. Bohlke K, Galil K, Jackson LA, i sur. Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk? *Obstet Gynecol* 2003; 102:970.
29. Wilson E, Goss MA, Marin M, i sur. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S178.
30. Marin M, Willis ED, Marko A, i sur. Closure of varicella-zoster virus-containing vaccines pregnancy registry – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:732.
31. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, i sur. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2009. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:146.e1.
32. Moro PL, Museru OI, Broder K, i sur. Safety of influenza A (H1N1) 2009 live attenuated monovalent vaccine in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1271.

33. Fiore AE, Shay DK, Broder K, i sur. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep 2009;58:1.

34. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 1996; 45:1.

35. Anderson TC, Masters NB, Guo A, i sur. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:80.

36. Dooling KL, Guo A, Patel M, i sur. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67:103.

37. Shingrix. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised July, 2021. US National Library of Medicine. (Dostupno na <https://www.fda.gov/media/108597/download>).

38. Sachs HC, Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. Pediatrics 2013;132:e796.

39. Black NA, Parsons A, Kurtz JB, i sur. Post-partum rubella immunisation: a controlled trial of two vaccines. Lancet 1983; 2:990.

40. Pavelka R, Salzer H, Reinold E. Post partum rubella vaccination and anti-D prevention. Zentralbl Gynakol 1978; 100:1025.

41. Edgar WM, Hambling MH. Rubella vaccination and anti-D immunoglobulin administration in the puerperium. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84:754.

42. Maroni E, Kunz J, Rösli A, Munzinger J. Investigations on the influence of Rh immunoglobulin prophylaxis on the immune response to postpartum rubella vaccination. Geburtshilfe Frauenheilkd 1975; 35:821.

43. Maroni E, Munzinger J. Postpartum rubella vaccination and anti-D prophylaxis. Br Med J 1975; 2:541.

44. United States Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy and vaccination: Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. Updated 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html>.

Poliklinika Hormona, Centar za žensko zdravlje,
Medicinski fakultet i Fakultet zdravstvenih znanosti Sveučilišta u Splitu

OPETOVANI GUBITCI TRUDNOĆE – KONFUZIJA U NOMENKLATURI, DEFINICIJI, DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU

Damir Roje

Pozvano predavanje

Opetovani gubitci trudnoće (hrv. ponavljani spontani pobačaji – PSP, rekurentni spontani pobačaji, habitualni pobačaji, višestruki spontani pobačaji, ponavljajući gubitak trudnoće, habitulani pobačaj; lat. *Abortus habitualis*, *Abortus spontaneus recurrens*; engl. *Repetitive pregnancy loss* – RPL, *Recurrent miscarriage*, *Recurrent spontaneous abortion*, *Repeated miscarriage*, *Multiple pregnancy loss*, *Habitual abortion*) prepoznati su u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti terminom „Žena s habitulanim pobačajem“ (N96.0). Velik broj sinonima u mnogim jezicima prati još veći broj definicija postavljenih od različitih nacionalnih i međunarodno utjecajnih udruženja i udruga. Neujednačenost se ogleda u: broju pobačaja (dva ili tri), dobi trudnoće (gornja granica najčešće 20–24 tjedna), odnosu prema biokemijskim trudnoćama, izjednačavanju (ili ne) spontanih trudnoća

i onih nakon postupaka medicinski potpomognute oplodnje (MAR), odnosu prema anembrionalnoj trudnoći (hrv. vještičje jaje, engl. *Blighted ovum*), ektopičnoj i molarnoj trudnoći, nužnosti da pobačaji budu u nizu (konsekutivni) – ili trudnoća s živorođenjem može biti između njih, stavu prema mogućoj promjeni muškog partnera, odnosu prema pobačaju(ima) nakon donacije (jajne stanice, sperme ili zametka), ... Neki autori teti razlikuju primarni od sekundarnog PSP-a, ovisno o tome ima li (ili ne) žena u anamnezi uz opetovane pobačaje živu djecu. Pojedinačni spontani pobačaj (SP) se razlučuje na rani i kasni, a granica je ovisno o autoru postavljana na deset, četrnaest, ili šesnaest tjedana trudnoće. U kontekstu PSP-a literatura takvu podjelu ne prepoznaje. Nije istaknuto ni postoji li razlika u pristupu koliko je jedan pobačaj bio npr. biokemijska trudnoća

ća, drugi zadržani pobačaj prvog tromjesečja, a treći nepotpuni spontani pobačaj drugog tromjesečja s (ili bez) infekcije.

U nastavku su navedene najčešće citirane definicije. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2000.–2010.): *“Tri ili više uzastopnih spontanih pobačaja prije 20. tjedna gestacije”*. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG, 2011.): *“Tri ili više spontanih pobačaja, ne moraju biti uzastopni, prije 24. tjedna gestacije”*. American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 2012.): *“Dva ili više klinički potvrđenih pobačaja (trudnoća potvrđena ultrazvukom ili histološki)”*. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2017., 2023): *“Dva ili više spontanih gubitaka prije 24. tjedna gestacije, ne moraju biti uzastopni, a odnos prema nastupu (spontana trudnoća ili nakon MAR) je izjednačen. Isključuju se ektopične i molarne trudnoće te implantacijski neuspjesi, dok se biokemijske trudnoće uzimaju u obzir”*. Njemačko-austrijsko-švicarske smjernice (DGGG/OGGG/SGGG, 2013.) prate WHO: *“Tri ili više uzastopnih pobačaja prije 20. tjedna gestacije, ili fetus < 500 g”*. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF, 2016.): *„Tri uzastopna rana pobačaja prije 14. tjedna gestacije”*.

Definicija uvijek određuje incidenciju, što u konkretnim okolnostima onemogućava precizan izračun. Procjenjuje se da uspješna implantacija slijedi u 52% začetih plodova, a da će 30% dočekati porođaj. Vjerojatnost spontanog pobačaja računajući biokemijske trudnoće iznosi oko 22%, a kod klinički potvrđenih trudnoća se procjenjuje na 15%. Matematičkim modelima je izračunato da se sa svakim pobačajem vjerojatnost živorođenja u narednoj trudnoći smanjuje za 23%. Populacijski gledano, PSP se javlja u 1–3% parova. Pri tome su najznačajniji pojedinačni čimbenici životna dob i broj prethodnih pobačaja. U žene mlađe od 35 godina incidencija SP-a je 15%, od 35–39 godina 20%, 40–44 godina 37%, a iznad 45 godina čak 65%. Svaki naredni pobačaj inicijalni rizik od gubitka trudnoće povećava za dodatnih 10%. Vjerojatnost gubitka trudnoće od 30% nakon dva, raste na 33% nakon tri prethodna spontana pobačaja. Tako mala razlika relativizira značaj definiranja PSP-a kroz dva ili tri prethodna gubitka trudnoće.

Glavnim uzrocima PSP-a se smatraju: a) genetski čimbenici (balansirana translokacija barem jednog partnera (2–5%) i aneuploidije embrija, b) anatomske uzroci (urođeni: septirana maternica, dvoroga maternica, ... i stečeni uzroci: intrauterine priraslice (*synechiae*), miomi koji deformiraju šupljinu maternice, polipi endometrija, c) hormonalni i metabolički poremećaji (insuficijencija žutog tijela, neregulirani dijabetes melitus, bolesti štitnjače, policistični jajnici (PCOS) povezani s hiperinzulinemijom i upalom), trombofilija (nasljedna: mutacija faktora V Leiden, protrombinska mutacija G20210A; stečena: antifosfolipidni sindrom (APS), d) infekcije (akutne: *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus (CMV), *Parvovirus B19*; kronične subkliničke infekcije reproduktivnog trakta koje mogu

dovesti do promjene mikrobioma, povećanja vaginalnog pH i posljedičnih upalnih reakcija i/ili disbioze: bakterijska vaginoza, e) imunološki čimbenici: autoimune bolesti, sličnost HLA (engl. *Human Leukocyte Antigen*) sustava partnera, „imunološka disfunkcija“ (primjer je nepravilna interakcija između majčinog lokalnog imuniteta i trofoblasta – u fazi opsežnih istraživanja), f) čimbenici okoliša i životnog stila: pušenje, pretjerana konzumacija alkohola i/ili kofeina, stres, izloženost različitim toksinima ili zagađenju.

Šarolikost u definiranju i brojnost mogućih uzroka onemogućava preciziranje dijagnostičkog protokola. Jednim je dijelom i to razlog što nakon opsežne obrade u 50 do 75% slučajeva uzroci ostaju neobjašnjeni. Dio koji se preklapa u većini smjernica objedinjuje: a) kariotip oba partnera i genetsku analizu produkata zaostale trudnoće kad god je to moguće, b) ultrazvučni pregled s histeroskopijom (HSC), ovisno o okolnostima, c) hormonsku obradu: tireotropin (TSH), prolaktin, progesteron, obradu prema protokolu za PCOS i dijabetes melitus, d) trombofilijski panel: faktor V Leiden, protrombinska mutacija G20210A, lupus antikoagulans (LAC), antifosfolipidna antitijela (IgM i IgG), β_2 glikoprotein, protein C i S, antitrombin III, e) serologiju na TORCH i Parvo B19 virus, analizu mikrobioma i vaginalni pH, f) savjetovanje s psihologom. Vrijedi istaknuti da je ispitivanje fragmentacije DNK spermija sastavni dio većine novijih protokola. Mnogo se dodatnih pretraga, a prema literaturi dvojbene medicinske utemeljenosti, provodi u kliničkoj praksi: HLA tipizacija partnera, mutacije gena za MTHFR, PAI-1 i ACE, biopsija endometrija koja je realno rijetko opravdana, Anti-Müllerov hormon, šira obrada u smislu moguće autoimune bolesti žene i mnoge druge.

Iz osobnog iskustva naglasio bi značaj anamneze, što se u svim smjernicama redovito preskače ili marginalizira: a) opsežna osobna i obiteljska anamneza oba partnera, b) temeljita reproduktivna anamneza sa svim detaljima svake pojedine trudnoće, c) revizija cjelokupne dostupne medicinske dokumentacije. Posebno je važno inzistirati da se obrada provede i zaključi prije naredne trudnoće, jer su opcije značajno manje i rezultati lošiji ukoliko se žena nakon PSP-a javi u početnoj novoj trudnoći s nedefiniranim statusom, gomilom nekompletnih neselektivnih nalaza, stotinom pitanja i još više strahova.

Neujednačenost u svakom koraku, što prethodi procjeni optimalne preventivne i/ili kurativne terapije, vjerojatno je dijelom posljedica relativno skromnih medicinski dokazano učinkovitih mogućnosti liječenja koji u širem kontekstu uključuju: a) PGD (engl. *preimplantation genetic diagnosis*), PGS (engl. *preimplantation genetic screening*), donacija jajne stanice, spermija ili zametka (gdje je zakonski dozvoljeno) u slučaju genetskih uzroka, b) progesteron koji može pomoći kod insuficijencije žutog tijela, ali i PSP-a nepoznatog uzroka kada se najčešće koriste vaginalni mikronizirani progesteron, b) antikoagulantnu terapiju: APS – acetylsalicylna kiselina u maloj dozi uz niskomolekularni heparin,

nasljedne trombofilije – individualizirani pristup, c) kirurško liječenje: HSC septuma maternice, uklanjanje mioma ili polipa kada je smjernicama indicirano, d) antibiotike kod dokazane kronične infekcije i bakterijske vaginoze, e) psihološku podršku: obzirom da žene koje dožive više pobačaja često pate od anksioznosti, depresije i gubitka povjerenja u vlastito tijelo, psihološko savjetovanje i podrška ključni su dio liječenja. Primjena probiotika za obnovu vaginalne flore još uvijek se istražuje uz obećavajuće rezultate. Imunološka terapija je rezervirana isključivo za istraživačke svrhe i niti jedna ih svjetska udruga ne preporuča u regularnom kliničkom radu (parenteralna primjena imunoglobulina i intralipida, kortikosteroidi, hiposenzibilizacijski postupci kao što su postupci LIT – engl. *Lymphocyte Immunization Therapy* odnosno *Trophoblast membrane infusion*).

Uspješnost trudnoće nakon PSP-a ovisi o uzroku. Najveća je kod anomalija maternice gdje nakon korekcije iznosi 60–90%. Ovisno o uzroku, kod genetskih razloga uspjeh varira od 20 do 80%. Ispravno liječenje APS-oma rezultira živorođenjem u 75% žena. Gotovo 50% je veći uspjeh kod primarnog nego sekundarnog PSP-a (76% vs. 55%), vjerojatnije uvjetovano razlikom u distribuciji uzroka nego nekim drugim čimbenicima. Odgovor na jednu od najvećih terapijskih kontroverzi PSP-a vezano uz opravdanost profilaktičke primjene niskomolekularnog heparina trebala bi ponuditi prospektivna studija ALIFE2, čiji se rezultati s nestrpljenjem očekuju.

Zaključak: Nesklad definicije, kao i šarolikost uzročnih čimbenika, jasno odražava dijagnozu opetovanih gubitaka trudnoće u svakom pogledu. Dokazuje kako se radi o sindromu kod kojeg uzrok svih pobačaja u nizu može biti isti, ali i različit. Pri tome je kombinacija mnogo, a rezultat naša klinička stvarnost s velikim raskorakom između dijagnostičko – terapijskih medicinski dokazano opravdanih postupaka i rutinskog kliničkog rada. Želja da ženi s opetovanim pobačajem ponudimo rješenje po svaku cijenu ne smije nadjačati postulate medicine utemeljene na dokazima. Tim više što, usprkos činjenici da više od polovine svih PSP-a ostaje nerazjašnjena, uspješna naredna trudnoća sa sretnim ishodom se uz postulate dobre kliničke prakse može očekivati u 75% slučajeva.

LITERATURA

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002.
2. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:208.
3. Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(7):432–6.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil. Steril*. 2012, 98, 1103–11.
5. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. *BJOG*. 2023;130(12):e9–e39.
6. Sierra S, Min J, Saumet J, Shapirmio H, Sylvestre C, Roberts J, et al. The investigation and management of recurrent early pregnancy loss: a Canadian Fertility and Andrology Society clinical practice guideline. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(3):104456.
7. Tersigni C, Onori M, Beneduce G, Sannino F, Franco R, Busnelli A, et al. Primary versus secondary recurrent pregnancy losses: Clinical findings and live birth rate after comprehensive work-up and personalized management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025;104(4):697–706.
8. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz D. The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *J Clin Med*. 2023;12(14):4768.
9. Turesheva A, Aimagambetova G, Ukybassova T, Marat A, Kanabekova P, Kaldygulova L, et al. Recurrent Pregnancy Loss Etiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Fresh Look into a Full Box*. *J Clin Med*. 2023;12(12):4074.
10. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356–67.
11. Yu N, Kwak-Kim J, Bao S. Unexplained recurrent pregnancy loss: Novel causes and advanced treatment. *J Reprod Immunol*. 2023;155:103785.

¹ Poliklinika Hormona, Centar za žensko zdravlje, Medicinski fakultet
i Fakultet zdravstvenih znanosti Sveučilišta u Splitu,
² Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Split

CERVIKALNA SERKLAŽA – PROMJENA PARADIGME, AKTUALNE SMJERNICE I SPLITSKA ISKUSTVA

Damir Roje¹, Tihana Baumgartner²

Pozvano predavanje

Cervikalna serklaža predstavlja kirurški zahvat kojim se grlić maternice obšiva s ciljem prevencije ili liječenja prijetjećeg prijevremenog porođaja. Ova metoda prvi put je opisana pedesetih godina prošlog stoljeća, kada je indijski kirurg Shirodkar razvio tehniku poznatu kao *Shirodkarova serklaža*. Godine 1957. McDonald je dodatno unaprijedio pristup, predstavivši jednostavniju tehniku koja je ubrzo stekla široku prihvaćenost u kliničkoj praksi. Tijekom godina, metode serklaže kontinuirano su se razvijale i usavršavale, a današnje varijante obuhvaćaju transvaginalne i transabdominalne pristupe, prilagođene specifičnostima svakog pojedinačnog slučaja.

Jedina jasna indikacija za izvođenje serklaže je cervikalna insuficijencija, odnosno inkompetencija grlića maternice. Kriteriji za postavljanje ove dijagnoze znatno su se promijenili tijekom posljednja dva desetljeća. Prema tradicionalnim opstetričkim načelima, smatralo se da je dovoljna indikacija za kirurški zahvat prohodnost cerviksa za jedan poprečni prst tijekom trudnoće, pri čemu se serklaža često provodila sve do 28. tjedna gestacije. Prolabirani vodenjak se tada pokušavao repoinirati, a napredovanje pobačaja ili prijevremenog poroda zaustaviti šavom. U 21. stoljeću dolazi do promjene paradigme u pristupu serklaži. Indikacijsko područje postupno se sužava, a pouzdanost kirurškog rješenja u kontekstu biokemijske kaskade koja prethodi kliničkim manifestacijama prijevremenog poroda sve se više dovodi u pitanje. Kao rezultat toga, dolazi do revizije smjernica i kritičnijeg pristupa dijagnozi cervikalne insuficijencije, što u praksi dovodi do znatnog smanjenja broja zahvata.

Prema suvremenim smjernicama, serklaža se danas klasificira u tri kategorije prema načinu postavljanja indikacije:

- profilaktička (elektivna) – temelji se isključivo na anamnezi (izvodi se između 12. i 16. tjedna),
- terapijska (nepredviđena, selektivna) – temelji se na ultrazvučnim nalazima (izvodi se između 16. i 24. tjedna),
- hitna – indicira se na temelju kliničkog pregleda.

Serklaža se smatra opravdanom u sljedećim situacijama:

- kod žena s anamnezom ponovljenih spontanih pobačaja u drugom tromjesečju (tri ili više) bez identificiranog uzroka,

- u slučaju ultrazvučno potvrđenog skraćivanja cerviksa (<25 mm) kod žena s prethodnim spontanom pobačajem u drugom tromjesečju ili prijevremenim porodom prije 24. tjedna,
- u hitnim situacijama, kod asimptomatske dilatacije cerviksa (<4 cm) prije 24. tjedna gestacije.

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Split kontinuirano je pratila globalne trendove i promjene u pristupu ovoj problematici. Od osamdesetih godina do 2005., učestalost izvođenja serklaže iznosila je više od 1,2 % svih poroda, s najvišim vrijednostima između 2000. i 2005. (1,8 %). Nakon revidiranja indikacija u skladu s recentnom literaturom, tijekom sljedećih pet godina ta je učestalost smanjena ispod 1 %, a od 2011. do danas iznosi manje od 0,2 %. Na taj način broj zahvata smanjen je više od deset puta. Tijekom istog 45-godišnjeg razdoblja, stopa prijevremenih poroda u Klinici ostala je relativno stabilna. U 73 % analiziranih godina (33/45), iznosila je između 6 i 8 %, u 16 % (7/45) bila je ispod 6 %, a u 11 % (5/45) iznad 8 %. Najviša incidenca zabilježena je u razdoblju Domovinskog rata (1991. – 1995.), kada je prelazila 10 %. Blagi pad do 2010. godine može se pripisati unapređenju antenatalne skrbi, dok se porast u kasnijim godinama povezuje s većim brojem jatrogenih prijevremenih poroda te uvođenjem programa transporta *in utero*, kojim se godišnje u Kliniku premješta približno 70 trudnica. Zauzimamo stav da je optimalno postavljanje indikacije za profilaktičku serklažu izvan trudnoće, nakon prethodnog kasnog pobačaja ili prijevremenog poroda. Detaljna anamneza i temeljita analiza cjelokupne medicinske dokumentacije, uključujući patohistološke nalaze posteljice i fetusa, ključni su u pokušaju razlučivanja je li uzrok bio infektivni ili je infekcija nastupila sekundarno. U odabranim slučajevima, korištenje Hegar dilatatora br. 8 u drugoj polovici menstrualnog ciklusa ne smatramo zastarjelom metodom, već se primjenjuje kada to vrijeme pregleda dopušta. Hitna serklaža provodi se isključivo nakon isključenja infekcije na temelju kliničkog, laboratorijskog i mikrobiološkog nalaza, nikada neposredno po prijemu pacijentice, već uz određeni vremenski odmak. Gestageni se redovito primjenjuju u okviru primarne i sekundarne prevencije te kao terapijska opcija, uz strogo poštivanje važećih smjernica. Takav sustavan i racionalan pristup serklaži omogućuje šire i dublje sagledavanje sindroma prijevremenog poroda. Prema našem

iskustvu, ovakva strategija rezultirala je održavanjem stabilne stope prijevremenih poroda, uz deset puta manji broj kirurških intervencija.

LITERATURA

1. Arnold MJ. Predicting and Preventing Preterm Birth: Recommendations From ACOG. *Am Fam Physician*. 2022;106(3):337–9.
2. Baumgartner T, Roje D. *Cerclage cervicis*, splitska iskustva i numerička argumentacija. U: Roje D (Ur): *Prijevremeni porođaj*, Poslijediplomski tečaj trajne medicinske izobrazbe Tečaj trajne edukacije liječnika (knjiga sažetaka), Split: Hrvatski liječnički zbor – podružnica Split; 2025:22–3.
3. Berghella V, Seibel-Seamon J. Contemporary use of cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:468–77.

4. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(2):233–47.
5. Giouleka S, Boureka E, Tsakiridis I, Siargkas A, Mampoulos A, Kalogiannidis I, et al. Cervical Cerclage: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2023;78(9):544–53.
6. Putora K, Hornung R, Kinkel J, Fischer T, Putora PM. Progesterone, cervical cerclage or cervical pessary to prevent preterm birth: a decision-making analysis of international guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):355.
7. Shennan AH, Story L; Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG*. 2022;129(7):1178–1210.
8. Shennan A, Story L, Jacobsson B, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):19–22.

PRIJEVREMENI POROĐAJ

Tea Štimac

Pozvano predavanje

Uvod

Prijevremeni porođaj definiran okončanjem trudnoće prije navršenih 37. tjedana gestacije, predstavlja jedan od najvažnijih javnozdravstvenih izazova suvremenog društva zbog svojih dalekosežnih posljedica na zdravlje pojedinca, obitelji i šire zajednice. Osim što je vodeći uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta, može imati dugotrajne posljedice (posebno kod ekstremno prijevremeno rođene djece) te time značajne socioekonomske implikacije. Ove posljedice uključuju povećane troškove zdravstvene skrbi, dugotrajnu rehabilitaciju, potrebu za specijaliziranim obrazovanjem, te psihosocijalni stres za obitelji i okruženje, čime se umanjuje ukupna kvaliteta života te narušava funkcionalnost zajednice. Znatno veća učestalost kroničnih bolesti, neuroloških i razvojnih poremećaja kod prijevremeno rođene djece, uz smanjenu radnu sposobnost i socijalnu integraciju kasnije u životu, čini prijevremeni porođaj problemom koji nadilazi medicinski problem, zadire u temelje socijalne politike, obrazovanja i društvenog integriteta te je učinkovita prevencija, rana intervencija i organizacija

multidisciplinarne skrbi nužna za očuvanje zdravstvene i ekonomske stabilnosti pojedinaca i čitave zajednice.

Epidemiologija

Epidemiologija prijevremenog porođaja u Hrvatskoj slična je ostalim europskim državama te obuhvaća oko 6–7%, a zadnjih godina pokazuje u Hrvatskoj trend porasta. Većina prijevremeno rođene djece (oko 85%) se rađa između 32. i 36. tjedna gestacije, dok ekstremno prijevremeni porođaji (<28 tjedana) čine do 5% od ukupnog broja porođaja i povezani su s najvišim rizikom za neonatalni mortalitet i dugoročne komplikacije. Prevalencija prijevremenog porođaja varira prema regijama, socioekonomskom statusu, dostupnosti zdravstvene skrbi i praćenju visokorizičnih trudnoća, a nacionalni podaci ukazuju da je kasni prijevremeni porođaj (34–36+6 tjedana) najčešći oblik, dok slučajevi ispod 32. tjedna traže intenzivnu perinatalnu skrb. Učestalost prijevremenog porođaja, unatoč napretku medicine, u Hrvatskoj se nije smanjila zbog sve češćih rizičnih čimbenika poput kroničnih bolesti majke, povišene dobi

trudnica i veće zastupljenosti trudnoća nastalih uz pomoć medicinski pomognute oplodnje.

Etiologija

Spontani prijevremeni porođaj, kao najčešći oblik prijevremenog porođaja (oko dvije trećine slučajeva) započinje spontanom kontrakcijama maternice uz intaktne ili rupturirane plodove ovojne (prijevremeno prijeterninske prsnuće ovojne). Etiologija spontanog prijevremenog porođaja (SPP) je multifaktorijska i obuhvaća širok spektar uzroka i rizičnih čimbenika koji potječu od majke, ploda i posteljice. Među najvažnijim etiološkim čimbenicima ističu se intrauterine infekcije, insuficijencija cerviksa, višeplođe trudnoća, upalni procesi, mehanički čimbenici poput uterine distenzije, te endokrini i neurohormonalni poremećaji. Infekcije su jedan od najznačajnijih uzroka SPP-a, osobito kod ranih prijevremenih porođaja. Mikroorganizmi se najčešće šire ascendentnim putem iz donjeg genitalnog trakta do amnionske šupljine, a mogu biti i hematogenog podrijetla ili posljedica invazivnih medicinskih postupaka. Infekcija rezultira aktivacijom lokalnih i sustavnih upalnih mehanizama, s oslobađanjem proinflammatoryh citokina (IL-1, IL-6, TNF- α), kemokina i prostaglandina, koji potiču kontraktilnost miometrija, degradaciju kolagena u cerviksu i membranama te povećanu propusnost plodovih ovoja, što ubrzava njihov prekid i početak trudova. Insuficijencija cerviksa, uzrokovana prirođenom slabošću ili oštećenjem cervikalnog tkiva, dovodi do prerane dilatacije cerviksa i skraćivanja njegove dužine, što je važno u patogenezi spontanog prijevremenog porođaja. Ultrazvučno mjerenje duljine vrata materice predstavlja standard u riziku procjene i važan je dio dobre antenatalne skrbi trudnica. Višeplođne trudnoće i drugi čimbenici koji dovode do prekomjerne distenzije maternice, kao što su prekomjerna količina plodove vode i makrosomija fetusa, povećavaju mehanički stres na maternicu i mogu inicirati prijevremeni porođaj aktiviranjem mehanoreceptora i povećanjem kontraktilnosti miometrija. Endokrini čimbenici uključuju aktivaciju hipotalamičko hipofizno-nadbubrežne osi kod majke i fetusa, što rezultira povećanom proizvodnjom kortizola i kortikotropin releasing hormona, čije povišene razine mogu dovesti do povećane sinteze prostaglandina i oksitocina, promijene ravnoteže između progesteronske i estrogenske aktivnosti, što doprinosi preranoj maturaciji cerviksa i kontrakcijama maternice. U patofiziološkoj podlozi prijevremenog porođaja, svi ovi čimbenici uzrokuju prerani početak porođaja, koji dovodi do nastanka koordiniranih kontrakcija mišića maternice, remodelacije vrata maternice i prerane rupture plodovih ovoja. Također, postoji važna uloga povećane aktivnosti metaloproteinaza koje razgrađuju ekstracelularni matriks, čime se omogućuje omekšavanje i dilatacija vrata maternice. Ukratko, etiologija i patogeneza prijevremenog porođaja oslanjaju se na međusobno djelovanje infekcije, upale, mehaničkih i hormonalnih procesa koji dovode do (pre)ranog početka progresivnih kontrakcija maternice, promjene i omekšavanja

cerviksa te prijevremenog prsnuća plodovih ovoja što rezultira spontanom prijevremenim porođajem.

Dijagnostika

Dijagnostika prijetjećeg prijevremenog porođaja temelji se na anamnezi i kliničkoj slici, a potvrđuje se kliničkim pregledom koji uključuje ultrazvučni pregled te ponekad izvođenje biokemijskih testova s ciljem pravovremenog prepoznavanja trudnoća sa rizikom prijevremenog porođaja. Od kliničkih znakova najvažniji su prisutnost redovitih, bolnih kontrakcija maternice sa učestalošću od barem 4 u 20 minuta ili 8 u satu te evaluacijom vrata maternice ustanovljena dilatacija ≥ 2 cm i/ili skraćivanje cerviksa uz promjene u konzistenciji i položaju vrata maternice. Trudnice imaju subjektivni osjećaj pritiska u zdjelici, bolova u trbuhu ili križima uz ponekad promjene u vaginalnom iscjjetku, u vidu povećanog volumena te promjene konzistencije, boje i izgleda iscjjetka. Anamnestički podatak o prethodnim prijevremenim porođajima ili prisustvu rizičnih čimbenika kao što su npr. infekcije i skraćeni cerviks važni su u predikciji mogućeg prijevremenog porođaja. Transvaginalnim ultrazvučnim mjerenjem duljine cerviksa vrijednost manja od 25 mm smatra se značajno skraćena i povezana je s povećanim rizikom od porođaja, osobito uz prisutnu otvorenost unutrašnjeg ušća koje ultrazvučno detektiramo utiskivanjem vodenjaka kroz unutrašnje ušće („tzv. prisustvo funnelinga“). Određivanje fetalnog fibronektina (fFN) u cervikalnom ili vaginalnom sekretu može nam pomoći u određivanju povećanog, ali još više, zbog velike negativne prediktivne vrijednosti, smanjenog rizika za prijevremeni porođaj u razdoblju narednih 7-14 dana. Dijagnostička metoda, kardiokotografija (CTG) nužna je u praćenju fetalnog stanja, ali i aktivnosti maternice u smislu detekcije kontrakcija koje predstavljaju dio kliničke slike prijetjećeg prijevremenog porođaja. Dijagnoza prsnuća vodenjaka u smislu otjecanja plodove vode može se postaviti kliničkim pregledom, a ponekad u slučaju sumnje na prerano prsnuće vodenjaka potvrditi ili otkloniti biokemijskim testovima. Nezaobilazan dio evaluacije (prijetjećeg) prijevremenog porođaja obavlja se laboratorijskom obradom prisustva infekcije cerviksa i mokraćnog sustava.

Liječenje

Pravovremena dijagnostika prijetjećeg prijevremenog porođaja ključna je za implementaciju odgovarajućih terapijskih mjera s ciljem prolongacije trudnoće i smanjenja perinatalnih komplikacija. Liječenje prijetjećeg prijevremenog porođaja temelji se na odgađanju porođaja te primjeni lijekova u svrhu fetalne plućne matureacije i neuroprotekciji fetusa. Prvenstveni cilj terapije je tokoliza, odnosno suzbijanje ili odgoda uterinih kontrakcija u trajanju od barem 48 sati, čime se dobiva potrebno vrijeme za djelovanje antenatalnih kortikosteroida, lijekova koji potiču stvaranje fetalnog plućnog surfaktanta i time značajno smanjuje rizik od respiratornog distres sindroma kod novorođenčadi. Najčešće ko-

rišteni tokolitikom prema europskim stručnim društvima su atosiban koji antagonizira oksitocinske receptore te oralni nifedipin (kalcijski blokator), dok se ipak danas, zbog nuspojava, rjeđe primjenjuju beta-2 agonisti. Antenatalni kortikosteroidi (u Hrvatskoj jedino deksametazon), primjenjuju se u razdoblju od 24 do 48 sati, u dozama od 12 ili 6 miligrama. Primjena ovih lijekova značajno doprinosi smanjenju neonatalne mortaliteta i komplikacija te je naročito značajna kod trudnoća niže gestacije, odnosno gestacije manje od 34 tjedna. Magnezij sulfat indiciran je za neuroprotekciju kod prijevremenog porođaja ispod 32. tjedna gestacije te se primjenjuje u optimalnoj dozi paralelno s tokolitičkom terapijom. Magnezij sulfat djeluje kroz nekoliko mehanizama: smanjuje ekscitabilnost neuronskih stanica, inhibira oslobađanje glutamata i smanjuje oksidativni stres, čime štiti fetalne moždane strukture od oštećenja koja mogu nastati uslijed ishemije, hipoksije ili upalne reakcije povezane s prijevremenim porođajem te značajno smanjuje mogućnost razvoja cerebralne paralize i drugih neuroloških oštećenja kod prijevremeno rođene djece. Danas je u terapiji kod indiciranih slučajeva, obavezna vaginalna primjena progesterona koji ima ulogu u prevenciji prijevremenog porođaja kod trudnica s dokazanim rizikom, primjerice u bolesnica sa smanjenom duljinom vrata maternice ili pozitivnom anamnezom prijevremenog porođaja. U određenim slučajevima s dokazanom insuficijencijom cerviksa indicirano je kirurško liječenje postavljenjem šava cerklage s ciljem sprječavanja prijevremenog otvaranja vrata maternice i posljedičnog prijevremenog porođaja. Antibiotička terapija primjenjuje se kod sumnje na infekciju ili prijevremenog prijeterninskog prsnuća plodovih ovoja (PPROM) da bi se spriječile infekcije plodovih ovoja i razvoj fetalne/neonatalne sepsa. Prema smjernicama, najčešće korišteni antibiotici uključuju kombinaciju širokog spektra: ampicilin ili ampicilin/sulbaktam radi pokrivanja gram-pozitivnih i nekih gram-negativnih bakterija i makrolidnog antibiotika za pokrivanje bakterija poput Ureaplasme i Mikoplazme. Alternativno, kod alergije na penicilin mogu se koristiti cefalosporini (npr. cefazolin) i makrolidi. Standardni režim uključuje intravenoznu primjenu tijekom prvih 48 sati, nakon čega se prelazi na peroralnu terapiju u trajanju ukupno 7 do 10 dana. Važno je prilagoditi antibiotsku terapiju na temelju eventualnih mikrobioloških nalaza iz cervikalnog, vaginalnog ili amnijskog uzorka te lokalnih epidemioloških čimbenika. Antibiotici nisu indicirani kod prijevremenog porođaja bez prsnuća plodovih

ovoja u odsustvu infekcije, jer nije znanstveno dokazan učinak u prevenciji porođaja u tim slučajevima. Osim navedenih farmakoloških mjera, važan je klinički nadzor trudnice i fetusa te suportivne mjere u vidu hidracije. Uobičajena je hospitalizacija trudnica sa prijetjećim prijevremenim porođajem radi praćenja stanja trudnice i fetusa. Ovakav pristup liječenju prijetjećeg prijevremenog porođaja omogućuje maksimalnu moguću prolongaciju trudnoće, zaštitu razvoja pluća i mozga fetusa te smanjenje neonatalnog morbiditeta i mortaliteta.

Granice vijabilnosti

„Perivijabilni“ porođaj se definira kao porođaj između 20+0 i 25+6 tjedna gestacije, što je, kako mu i samo ime govori, granica mogućeg preživljavanja. Preživljavanje ovisi o složenoj interakciji gestacijske dobi, težine novorođenčeta, dostupnosti visoko specijalizirane neonatalne skrbi i drugih faktora. Perivijabilni porođaj karakteriziraju neizvjesni ishodi s vrlo visokim perinatalnim mortalitetom te značajnom učestalošću ozbiljnih neuroloških i drugih dugoročnih komplikacija kod preživjele djece. U tom kontekstu individualno pristupanje trudnici i djetetu postaje ključno, a odlučivanje o intenzitetu perinatalne intervencije uključuje multidisciplinarni dogovor, uvažavanje etičkih načela te uvažavanje želje roditelja obzirom na stopu preživljavanja i visok rizik za pobol i smanjenje kvalitete života preživjele djece.

Zaključak

Prijevremeni porođaj predstavlja značajan javnozdravstveni i medicinski izazov jer je jedan od vodećih uzroka perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, unatoč značajnom napretku u perinatalnoj i neonatalnoj medicini. Prerano rođena djeca izložena su povećanom riziku od brojnih kratkoročnih komplikacija, poput respiratornog distres sindroma, intraventrikularnog krvarenja, nekrotizirajućeg enterokolitisa i sepsa, ali i dugoročnih neuroloških i razvojnih poremećaja koji prate takvu djecu tijekom cijelog života. Zbog kompleksne i često nejasne etiologije, kao i različitih mehanizama koji dovode do prijevremenog porođaja, dijagnostika i prevencija zahtijevaju individualizirani pristup, pravovremeno prepoznavanje rizika i korištenje suvremenih dijagnostičkih i terapijskih protokola koji su usmjereni na odgodu porođaja, optimalno sazrijevanje fetusa i prevenciju infekcija, čime se nastoji poboljšati ishodi takvih porođaja.

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivnu medicinu i terapiju boli;
Klinički bolnički centar Zagreb

ZBRINJAVANJE MASIVNOG OPSTETRIČKOG KRVARENJA

Krešimir Reiner

Pozvano predavanje

Uvod

Masivno opstetričko krvarenje uzrokuje oko 8% fatalnih ishoda tijekom i nakon trudnoće u razvijenim zemljama, u usporedbi sa 20% u nerazvijenim zemljama (1, 2). Starija životna dob trudnica, epidemija pretilosti, trudnoće iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje, višeploidne trudnoće, fetalna makrosomija, anemija, indukcija porođaja te porođaj carskim rezom predstavljaju samo neke od rizičnih faktora za razvoj postpartalnog krvarenja čija incidencija će vjerojatno rasti u budućnosti, što potvrđuju i određeni podaci iz literature. Kontinuirani porast učestalosti carskog reza kao porođajnog modaliteta unazad par desetljeća, premašuje preporuke Svjetske zdravstvene organizacije od idealnih 10–15% porođaja te predstavlja dodatan rizik za razvoj postpartalnog krvarenja. S obzirom na aktualne trendove, očekuje se porast učestalosti carskog reza reza na čak 29% od ukupnog broja porođaja do 2030. (3, 4).

Klasifikacija postpartalnih krvarenja

Prema konsenzusu međunarodnih stručnih društava iz 2019. godine, postoje tri osnovne kategorije postpartalnih krvarenja. Postpartalno krvarenje definira se kao gubitak krvi veći od 500 mL unutar 24 sata od porođaja. Teško postpartalno krvarenje označava gubitak krvi veći od 1000 mL uz pridružene simptome hipovolemije unutar 24 sata od porođaja, dok je masivno, životno ugrožavajuće krvarenje definirano gubitkom većim od 2500 mL ili svakim gubitkom krvi koje dovodi do hemoragijskog šoka unutar 24 sata od porođaja. Sve tri kategorije definirane su neovisno o modalitetu porođaja (vaginalni porođaj ili carski rez). Također, razlikuju se primarno ili rano krvarenje (unutar 24 sata nakon porođaja) i sekundarno ili kasno (nakon 24 sata do 12 tjedna nakon porođaja) (5).

Uzroci postpartalnih krvarenja

Uzroci postpartalnog krvarenja obično se navode pod akronimom „4T“:

- tonus: atonija maternice
- trauma: laceracije ili ruptura maternice
- tkivo: zadržano tkivo posteljice ili krvni ugrušci
- trombin: manjak čimbenika zgrušavanja

Atonija maternice čini oko 70% svih postpartalnih krvarenja, a nastaje zbog smanjene kontrakcije mišića

maternice nakon izbacivanja posteljice (6, 7). U zbrinjavanju atonije maternice koriste se konzervativne i invazivne metode za zaustavljanje krvarenja, uz kontinuiranu volumnu nadoknadu, hemostatsko zbrinjavanje u vidu transfuzije krvnih pripravaka te ostale suportivne mjere poput aktivnog zagrijavanja pacijentice. Farmakološke metode primarno podrazumijevaju upotrebu uterotonika, od kojih se razlikuju uterotonici prve (sintetski oksitocin), druge (metilergometrin) i treće linije (prostaglandin $F_{2\alpha}$) (8–12). Svaki od navedenih uterotonika ima i sistemske učinke. Sintetski oksitocin, osobito ukoliko se primjenjuje u visokim dozama i brzom bolusu, dovodi do sistemske vazodilatacije i kompenzatorne tahikardije te potencijalno i do ishemijskih oštećenja miokarda i cirkulatornog kolapsa. Njegova primjena izaziva mučninu i povraćanje, glavobolju te crvenilo kože. U literaturi se uglavnom preporučaju male doze sintetskog oksitocina u bolusu (3–5 IU) te se primarno savjetuje primjena sintetskog oksitocina u kontinuiranoj infuziji (10–20 IU tijekom par sati) (13). Za spomenuti je kako preporuke Svjetske zdravstvene organizacije spominju profilaktičku primjenu sintetskog oksitocina u dozi od 10 IU intramuskularno ili intravenski, neovisno o modalitetu porođaja (14). Metilergometrin se primjenjuje u dozi od 0.2 mg intramuskularno i može dovesti do hipertenzivnog odgovora i koronarnog vazospazma te je stoga kontraindiciran kod hipertenzivnih poremećaja, preeklampsije i trudnica s kardiovaskularnim bolestima. Za spomenuti je i kako hipertenzivni učinak metilergometrina može biti zamaskiran hipotenzijom uslijed krvarenja i/ili istovremene aplikacije sintetskog oksitocina. Spomenuta doza od 0.2 mg intramuskularno se može ponoviti do maksimalno ukupno 4 do 5 doza unutar 24 sata. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ se najčešće daje u miometriju, u dozi od 0.25 mg, a može uzrokovati bronhospazam, ali i gastrointestinalne smetnje. Kontraindiciran je u pacijenata s astmom i plućnom hipertenzijom, a maksimalna doza iznosi 2 mg (13).

Invazivne metode za zbrinjavanje atonije maternice podrazumijevaju razne intervencije poput postavljanja B-Lynch kompresijskih šava na maternicu, postavljanja Bakrijevog balona u maternicu sa svrhom tamponizacije krvarenja te embolizacije arterija koje opskrbljuju maternicu. Cilj svih navedenih invazivnih metoda jest izbjegavanje histerektomije i očuvanje fertiliteta te ih je moguće provoditi u uvjetima hemodinamske i koagulacijske stabilnosti pacijentice. Spomenute invazivne teh-

nike nisu dostupne u velikom dijelu opstetričkih centara, a to se osobito odnosi na intervencijsku radiologiju koja omogućava embolizaciju arterija koje opskrbljuju maternicu. Ukoliko prethodno opisane farmakološke i invazivne mjere nisu dovoljno učinkovite, posljednja i krajnja mjera za zaustavljanje krvarenja uzrokovanog atonijom maternice jest abdominalna histerektomija (15, 16, 17).

U kontekstu zbrinjavanja atonije maternice, za spomenuti je i upotrebu rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa). Premda se spomenuti lijek već dugu niz godina koristi kao “off-label” lijek u zbrinjavanju masivnih opstetričkih krvarenja, od 2022. je odobren od strane Europske agencije za lijekove za zbrinjavanje atonije maternice kao lijek “druge linije kada uterotonici nisu dovoljni za postizanje hemostaze”. Spomenuta indikacija temelji se na samo jednoj randomiziranoj kliničkoj studiji, te određena stručna društva trenutno preporučaju rFVIIa samo u slučajevima teških životno ugrožavajućih opstetričkih krvarenja te naglašavaju povećani rizik od tromboembolijskih incidenata nakon njegove upotrebe (18–21).

Ostali uzroci postpartalnog krvarenja značajno su rjeđi. Primjerice, laceracije porođajnog kanala ili ruptura maternice čine oko 20% postpartalnih krvarenja te su obično povezani s instrumentalnim dovršenjem porođaja i epiziotomijom. Zadržano tkivo posteljice čini oko 10% postpartalnih krvarenja i može biti posljedica inkompletnog porođaja posteljice ili pak poremećaja iz spektra abnormalno urasle posteljice. Deficijencije čimbenika zgrušavanja predstavljaju najrjeđi uzrok postpartalnih krvarenja (<1%) (22).

Hemostatsko zbrinjavanje postpartalnog krvarenja

Odmah po postavljanju dijagnoze postpartalnog krvarenja, potrebno je postaviti minimalno dva široka venska puta za volumnu nadoknadu kristaloidnim i/ili kolidnim otopinama, primjenu lijekova, prikupljanje krvnih uzoraka te eventualnu transfuziju krvnim pripravcima. Inicijalne pretrage obuhvaćaju tipizaciju krvi, križnu probu, kompletnu krvnu sliku, koagulogram, fibrinogen, plinsku analizu krvi te viskoelastične testove koagulacije ukoliko su dostupni. Potrebno je započeti oksigenaciju oronazalnom maskom, naručiti krvne pripravke, postaviti kateter u mokraćni mjehur te započeti zagrijavanje pacijentice. Od objave rezultata WOMAN studije, traneksamična kiselina primijenjena unutar 3 sata od početka krvarenja, uključena je u smjernice za zbrinjavanje svih postpartalnih krvarenja (23). Kod svakog postpartalnog krvarenja treba obratiti pozornost na procjenu volumena izgubljene krvi, vitalne parametre te promjene u laboratorijskim nalazima. Metode za dijagnosticiranje i procjenu gubitka volumena uključuju vizualnu procjenu, vaganje kompresu, upotrebu prikupljajućih podložaka i kliničke parametre. Premda je vizualna procjena krvarenja jednostavna i brza, ona je subjektivna te nerijetko podcjenjuje izgubljeni volumen

krvi. Također, važno je naglasiti kako pojava prvih znakova hemodinamskog šoka (hipotenzija i tahikardija) može biti odgođena do gubitka od čak 20–30% ukupnog volumena krvi kao posljedica fiziološke gestacijske hipervolemije, odnosno porasta ukupnog cirkulirajućeg volumena sa 65 ml/kg tjelesne težine izvan trudnoće do čak 90 ml/kg tjelesne težine u terminskoj trudnoći. Nadalje, za naglasiti je kako promjene u laboratorijskim parametrima (primjerice pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita) nastupaju kasno i ne odražavaju trenutno stanje (24, 25).

Viskoelastični testovi u zbrinjavanju postpartalnih krvarenja

Standardni laboratorijski testovi koagulacijskog sustava (parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), protrombinsko vrijeme (PV), koncentracija fibrinogena i koncentracija trombocita) su najčešće dostupni nakon vremenskog intervala od otprilike 45 minuta, dok se viskoelastičnim, odnosno „point-of-care“ (POC) testovima, poput tromboelastografije (TEG) ili rotacijske tromboelastometrije (ROTEM) može analizirati funkcija koagulacijskog sustava u punoj krvi, vrijeme do stvaranja ugruška, snaga ugruška kao i prisutnost fibrinolize već unutar 10 minuta. Osim brze dijagnostike, upotrebom viskoelastičnih uređaja izbjegavaju se nepotrebne transfuzije krvnih pripravaka. Smatra se kako razina fibrinogena pada rano tijekom masivnih opstetričkih krvarenja i koncentracija fibrinogena ispod 2 g/L predstavlja nezavisni rizični čimbenik za nastavak krvarenja (26, 27). Polimerizacija fibrina, monitorirana u FIBTEMU (FIBTEM je jedan od elemenata ROTEM analize) ima dobru korelaciju sa koncentracijom fibrinogena, a može se detektirati već unutar 5 do 10 minuta.

Podaci iz literature i klinička istraživanja još uvijek nisu suglasni oko prednosti viskoelastičnih testova koagulacije tijekom masivnih poslijeporođajnih krvarenja u usporedbi sa standardnim koagulacijskim testovima, premda nekoliko studija ističu njihove prednosti, poput manje količine transfudiranih krvnih pripravaka, manjem broju histerektomija, rjeđeg primitka u jedinicu intenzivnog liječenja te kraće hospitalizacije (28, 29). Prema metaanalizi iz 2023., upotreba viskoelastičnih testova kod poslijeporođajnih krvarenja smanjuje transfuziju krvnih pripravaka, kao i potrebu za hitnom histerektomijom te općenito morbiditet pacijentica. Međutim, autori metaanalize navode kako su nužne bolje dizajnirane studije koje jasnije definiraju pragove za transfuziju krvnih pripravaka i eventualno dugoročno preživljenje te isplativost, kako bi se u konačnici utvrdila klinička prednost viskoelastičnih testova kod masivnih opstetričkih krvarenja (30). Europske smjernice za zbrinjavanje masivnih krvarenja iz 2022. daju čvrste preporuke uz umjerenu kvalitetu dokaza za uporabu viskoelastičnih testova kako bi se na vrijeme identificirala koagulopatija uključujući hipofibrinogenemiju i snižene vrijednosti trombocita, te u konačnici reducirala potreba za transfuzijom krvnih pripravaka (31).

Zaključci

Svaki gubitak krvi veći od 500 mL nakon porođaja treba smatrati značajnim neovisno o modalitetu porođaja, a ukupni izgubljeni volumen krvi treba razmotriti u kontekstu individualnog statusa svake pacijentice, imajući pri tom u vidu inicijalni volumni status, početne vrijednosti hemoglobina, koagulacijski status u vidu nasljednih i stečenih koagulacijskih poremećaja te onih vezanih specifično uz trudnoću (preeklampsija, eklampsija, HELLP sindrom) te eventualne komorbiditete (npr. trudnice sa srčanim bolestima). Bitno je ne podcjenjivati izgubljeni volumen krvi, s obzirom kako tipični znakovi hipovolemije mogu biti odsutni do trenutka gubitka čak četvrtine ukupnog cirkulirajućeg volumena.

Neovisno o rizičnim faktorima, postpartalno krvarenje je moguće i nakon fizioloških trudnoća i porođaja vođenih bez medicinskih intervencija te u tom smislu svaki porođaj zahtijeva oprez i adekvatan monitoring medicinskog osoblja s ciljem ranog prepoznavanja postpartalnog krvarenja (4, 5, 22).

LITERATURA

1. Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2021; 384(17):1635–1645
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014; 2(6): 323–33
3. CDC. Data on selected pregnancy complications in the United States. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/reproductive-health/maternalinfanthealth/pregnancy-complications-data.htm>
4. Angolile CM, Max BL, Mushemba J, Mashauri HL. Global increased cesarean section rates and public health implications: A call to action. *Health Sci Rep.* 2023; 6(5): 1274
5. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, Goffinet F, Hofer S, Holzgreve W, Manrique S, Nizard J, Christory F, Samama CM, Hardy JF. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019; 17(2): 112–136
6. Breathnach F, Geary M. Uterine atony: definition, prevention, nonsurgical management, and uterine tamponade. *Semin Perinatol.* 2009; 33(2): 82–7
7. Burki T. Understanding postpartum haemorrhage. *Lancet.* 2023; 402(10402):601
8. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage, 2018 update
9. Althabe F, Therrien MNS, Pingray V, Hermida J, Gülmezoglu AM, Armbruster D, Singh N, Guha M, Garg LF, Souza JP, Smith JM, Winikoff B, Thapa K, Hébert E, Liljestrand J, Downe S, Garcia Elorrio E, Arulkumaran S, Byaruhanga EK, Lissauer DM, Oguttu M, Dumont A, Escobar MF, Fuchtnner C, Lumbiganon P, Burke TF, Miller S. Postpartum hemorrhage care bundles to improve adherence to guidelines: A WHO technical consultation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 148(3): 290–299
10. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynecol Obstet.* 2022; 157(1): 3–50
11. Postpartum Hemorrhage Practice Bulletin No 183. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2017; 130:168–186.
12. Mavrides E, Allard S, Chandrachan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, Riris S, Thomson AJ on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2016; 124:106–149
13. Landau R, Ciliberto CG, Vuilleumier PH. Management of Obstetric Hemorrhage. U: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K, ur. *Obstetric Anesthesia.* New York: McGraw-Hill; 2015. Str. 262–285.
14. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage, 2018 update
15. Shields LE, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Use of Maternal Early Warning Trigger tool reduces maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(4): 527.e1-527.e6
16. Mhyre JM, D’Oria R, Hameed AB, Lappen JR, Holley SL, Hunter SK, Jones RL, King JC, D’Alton ME. The maternal early warning criteria: a proposal from the national partnership for maternal safety. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(4): 782–786
17. Webster LA, Little O, Villalobos A, Nguyen J, Nezami N, Lilly M, Dariushnia S, Gandhi R, Kokabi N. REBOA: Expanding Applications From Traumatic Hemorrhage to Obstetrics and Cardiopulmonary Resuscitation, From the AJR Special Series on Emergency Radiology. *AJR Am J Roentgenol.* 2023; 220(1):16–22
18. Wikkelsø AJ, Stensballe J. Recombinant factor VIIa in postpartum haemorrhage. *Ugeskr Laeger.* 2022; 21: 184(47)
19. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, Roger-Christoph S, Chaleur C, Morau E, Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Raucoles M, Bongain A, Boehlen F, de Moerloose P, Bouvet S, Fabbro-Peray P, Gris JC. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(4): 520–9
20. Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, Maeda M, Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol.* 2012; 95(1): 57–63
21. Magon N, Babu KM, Kapur K, Chopra S, Joneja GS. Recombinant activated factor VII in post partum haemorrhage. *Niger Med J.* 2013; 54(5): 289–94
22. McLintock C. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: focus on hematological aspects of management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program;* 2020(1): 542–546
23. The WOMAN-2 trial collaborators. Maternal anaemia and the risk of postpartum haemorrhage: a cohort analysis of data from the WOMAN-2 trial. *Lancet Glob Health* 2023; 11: e1249–59
24. Rossaint R., Afshari A., Bouillon B., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care.* 2023; 27, 80
25. Ayala M, Nookala V, Fogel J, Fatehi M. Visual estimation of blood loss versus quantitative blood loss for maternal outcomes related to obstetrical hemorrhage. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2023; 36(3):341–345
26. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women’s SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1813–38.

27. Agarwal S., Laycock H. C. The debate ROTEM on – the utility of point-of-care testing and fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage. *Anaesthesia* 2020;75(9):1247–1251. <http://doi.org/10.1111/anae.15193>.

28. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70:166–75.

29. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage [published correction appears in *J Clin Anesth.* 2018 Apr 15;48:8]. *J Clin Anesth.* 2018;44:50–56. doi:10.1016/j.jclinane.2017.10.003

30. Khanna P, Sinha C, Singh AK, Kumar A, Sarkar S. The role of point of care thromboelastography (TEG) and thromboelastometry (ROTEM) in management of Primary postpartum haemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Saudi J Anaesth* 2023;17:23–32.

31. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(4):226–304. doi:10.1097/EJA.0000000000001803

¹Klinički bolnički centar Zagreb, ²Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu,

³Klinički bolnički centar Split, ⁴Klinički bolnički centar Osijek, ⁵Klinički bolnički centar Rijeka

PRIKAZ NACRTA NACIONALNIH SMJERNICA ZA DIJAGNOSTIKU, PREVENCIJU I LIJEČENJE HEMOLITIČKE BOLESTI FETUSA I NOVOROĐENČETA

Ispred Hrvatskog društva za transfuzijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora:

¹Mirela Raos, ²Zrinka Kruhonja Galić, ³Slavica Dajak, ⁴Bojana Bošnjak, ⁵Linda Caser,
²Sandra Jagnjić, ²Jasna Bingulac-Popović, ²Ivana Babić, ¹Saša Kralik Oguić

Ispred Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju Hrvatskog liječničkog zbora

i Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora:

¹Gordan Zlopaša, ¹Vesna Elvedi Gašparović, ¹Velena Radošević, ³Marko Vulić, ³Zdeslav Benzon

Pozvano predavanje

Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) uzrokovana je majčinim aloprotutijelima IgG razreda koja su prešla posteljicu, a usmjerena su na specifični eritrocitni antigen koji je dijete naslijedilo od oca. Aloimunizacija je posljedica izlaganja stranim eritrocitnim antigenima, najčešće tijekom prethodnog transfuzijskog liječenja ili prethodnih trudnoća i porođaja. Postoji preko 50 eritrocitnih antigena koji mogu uzrokovati HBFN, a najznačajniji je Rh(D) antigen. Bolest može uzrokovati značajan perinatalni morbiditet i mortalitet s rizikom od dugotrajnih posljedica. Zadnjih godina invazivne postupke praćenja visokorizičnih trudnoća zamijenili su neinvazivni postupci određivanja fetalne DNA iz majčine plazme i ultrazvučna tehnologija za procjenu fetalne anemije.

Svrha nacionalnih smjernica je dati preporuke temeljene na znanstvenim dokazima i kliničkoj stručnosti za moguću prevenciju HBFN-a s posebnim ciljem uvođe-

nja *screening programa* systemske antenatalne primjene RhD imunoprofilakse, standardizirati dijagnostiku, praćenje visokorizičnih trudnoća i liječenje bolesti. Za izradu smjernica organizirana je radna skupina ispred Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za perinatalogiju Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za Transfuzijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora koju čine specijalisti ginekologije i opstetricije, subspecijalisti fetalne medicine i specijalisti transfuzijske medicine koji su posebno upućeni u kliničko praćenje trudnoća s rizikom razvoja i liječenje bolesti.

Krvnu grupu i pretraživanje antieritrocitnih protutijela potrebno je učiniti od 8. do 12. tjedna trudnoće ili kod prvog dolaska u trudnoći, a pretraživanje antieritrocitnih protutijela ponovno u 28. tjednu trudnoće. Pritom je važno dostaviti rezultate testiranja prethodnih imunohematoloških obrada (pretraživanje protutijela, identifi-

cija protutijela, titar protutijela), datum zadnje primjene RhD imunoprofilakse i anamnestičke podatke o prethodnim trudnoćama s HBFN-om.

Tijekom trudnoće neki događaji mogu dovesti do okultnog transplacentarnog krvarenja. Ovi događaji su razlog za strategiju sistemske antenatalne RhD imunoprofilakse za sve neimunizirane Rh(D) negativne žene. Uvođenjem fetalnog genotipiziranja 40% Rh(D) negativnih trudnica neće trebati pasivnu imunoprofilaksu tijekom trudnoće jer će se pokazati da je fetus Rh(D) negativan. Antenatalna RhD imunoprofilaksa se preporučuje nakon navršenih 28. tjedana trudnoće. Osnovni razlog je taj što se transplacentarna krvarenja dovoljno velika da izazovu senzibilizaciju ne zbivaju prije trećeg tromjesečja pa se posljedično anti Rh(D) protutijela stvaraju nakon 28. tjedana trudnoće. Stoga je kod neimuniziranih Rh(D) negativnih trudnica potrebno dodatno učiniti prijenatalnu fetalnu *RHD* genotipizaciju iz majčine plazme u 28. tjednu trudnoće, a kod pozitivno određenog fetalnog *RHD* genotipa potrebno je što prije, a najkasnije u 30. tjednu trudnoće, primijeniti rutinsku antenatalnu RhD imunoprofilaksu.

Kod događaja koji mogu povećati rizik imunizacije, kao npr. pobačaj nakon 10. tjedna trudnoće (računajući od prvog dana zadnje menstruacije), izvanmaterična trudnoća, amniocenteza, kordocenteza, biopsija korijskih resica, trauma abdomena, prepartalna krvarenja, pasivna RhD imunoprofilaksa treba biti primijenjena unutar 72 sata. Postnatalna RhD profilaksa primjenjuje se također unutar 72 sata nakon porođaja nakon utvrđivanja Rh(D) pozitivnog antigena kod novorođenčeta. Doza RhD imunoprofilakse od 300 µg (1,500 UI) dovoljna je kod izlaganja majke fetalnim eritrocitima u količini od 15 mL. Kod opsežnijeg fetomaternalnog krvarenja, doza RhD imunoglobulina se računa prema procijenjenom volumenu fetomaternalnog krvarenja. Fetalni eritrociti mogu se dokazati citokemijskom metodom po Kleihauer-Betkeu koja se bazira na principu razlikovanja svojstava hemoglobina F. Druga metoda određivanja fetalnih eritrocita je protočna citometrija, ali u Hrvatskoj se još ne koristi.

Antieritrocitna protutijela, kao anti-D, anti-K i anti-c, povezana su s velikim rizikom za tešku kliničku sliku, uključujući smrt fetusa i novorođenčeta, neka su povezana s blažom kliničkom slikom, dok beznačajna protutijela zahtijevaju testiranje i odgađaju transfuzijsko liječenje fetusa i novorođenčeta.

Određivanje koncentracije antieritrocitnih protutijela semikvantificiranjem (titracijom) ili preciznim kvantificiranjem (npr. protočnom citometrijom) ima za cilj rano otkrivanje trudnoće s povećanim rizikom za razvoj HBFN-a. Metode preciznog kvantificiranja protutijela nisu implementirane u transfuzijskim ustanovama i bolnicama diljem Republike Hrvatske, nego se za sada koriste samo metode titracije. U tu svrhu su za različite tipove imunizacija definirani tzv. kritični titrovi (koncentracije). Također, porast titra za dva i više razrjeđenja jest odraz eskalacije imunološkog odgovora majke i razlog je upućivanju trudnice perinatologu. U slučaju

prethodne trudnoće s anamnezom teške HBFN-s trudnicu je potrebno uputiti perinatologu prije 20. gestacijskog tjedna, bez obzira na dokazanu specifičnost ili titar protutijela.

Metoda izbora za procjenu težine fetalne anemije je doplersko ultrazvučno mjerenje vršne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji (PSV MCA). Vrijednosti PSV MCA koje prelaze 1,5 MoM za datu gestacijsku dob ukazuju na anemiju koja iziskuje liječenje fetusa. Spektrofotometrija plodove vode dijagnostička je metoda kojom se mjeri optička gustoća amniocentezom uzete plodove vode kod 450 nm i određuje koncentracija bilirubina u njoj. Razina bilirubina dobro korelira s fetalnom anemijom. Premda rutinski korištena ranijih godina, ova metoda je danas zamijenjena jednako korisnom, a pritom neinvazivnom metodom praćenja fetalne anemije, PSV MCA. Uzimanje fetalnog uzorka krvi iz pupkovine – kordocenteza, dijagnostička je metoda pri kojoj se pod kontrolom ultrazvuka aspirira oko 3 ml fetalne krvi obično iz umbilikalne vene koja se potom šalje na određivanje hemoglobina, hematokrita i bilirubina. Primjenjuje se u teškim slučajevima imunizacije radi uvida u težinu anemije fetusa, a kod utvrđene teže anemije istim putem se može primijeniti i transfuzija RhD negativnih eritrocita u svrhu liječenja.

Kod imuniziranih trudnoća specijalist ginekologije i opstetricije s užom specijalizacijom iz fetalne medicine odlučuje o učestalosti ultrazvučnih kontrola, a preporuke za kontrolno imunohematološko testiranje titra protutijela donosi specijalist transfuzijske medicine.

LITERATURA

1. Webb J, Delaney M. Red blood cell alloimmunization in the pregnant patient. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018;32: 213–219.
2. De Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sanguinis*. 2015;109:99–113.
3. Giancarlo Maria Liunbruno, Angelo D'Alessandro, Federica Rea, Vanessa Piccinini, Liviana Catalano, Gabriele Calizzani, Simonetta Pupella, Giuliano Grazzini The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood Transfus* 2010; 8:8–16.
4. Liu S et al. Management and clinical consequences of red blood cell antibodies in pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:2216–2225
5. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Jul;58:2–14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30718211.)
6. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, Schenone MH. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):697–710. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.059. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25824811.

KRATKA PRIOPĆENJA

Sažetci

SHORT CONFERENCE PAPERS

Summaries

ETIČKE DILEME PRIMJENE UI MODELA KOD CARSKOG REZA

Eduard Eškinja, Roberta Bačić, David Zahirović, Saleh Omar, Tea Štimac

Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

Uvod. Carski rez jedan je od najčešće izvođenih kirurških zahvata u svijetu, a koji se izvodi kako bi se osigurao siguran porođaj kada vaginalni porođaj predstavlja rizik za majku ili dijete. Prema globalnim zdravstvenim statistikama, stopa carskih rezova je posljednjih desetljeća u stalnom porastu, a neke regije premašuju 30% svih porođaja. S obzirom na rastuću prevalenciju i složenost carskih rezova, pojačan je fokus na poboljšanju ishoda liječenja putem tehnoloških inovacija. Umjetna inteligencija (UI), široko definirana kao sposobnost računalnih sustava za obavljanje zadataka koji obično zahtijevaju ljudsku inteligenciju, poput prepoznavanja obrazaca i donošenja odluka. Obećanje UI leži u njezinoj sposobnosti obrade ogromnih količina podataka, učenja iz obrazaca te pomoći ili čak automatizacije složenih medicinskih odluka i postupaka. **Cilj.** Integracija umjetne inteligencije u kliničku praksu još je u ranoj fazi, ali već pokazuje značajan potencijal za revoluciju u mnogim aspektima opstetričke skrbi. To uključuje preoperativnu procjenu rizika, intraoperativnu asistenciju i postoperativno praćenje majke i novorođenčeta. Međutim, iako umjetna inteligencija može ponuditi poboljšanu preciznost i prediktivne sposobnosti, ovaj napredak prati niz etičkih, pravnih i društvenih problema. **Materijali i metode.** Analiza dostupne recentne literature na navedenu temu i objedinjavanje u preglednom radu. **Rezultati.** Opstetričari su danas u mogućnosti pružiti poboljšanu skrb uz podršku UI modela. Međutim, takva podrška ne smije zamijeniti kritičku prosudbu liječnika. Sva temeljna etička načela dovode se u pitanje i moraju se pažljivo razmotriti. Posebno se moraju poštovati autonomija pacijenata u smislu informiranosti i privatnosti podataka. Pitanje odgovornosti ostaje nedovoljno definirano, jer su regulatorni okviri još uvijek u razvoju. **Zaključak.** Umjetna inteligencija ima potencijal temeljno transformirati praksu carskih rezova poboljšanjem dijagnostičke točnosti, kirurške preciznosti i postoperativne njege. Međutim, ovo transformativno obećanje također donosi značajne etičke obveze kako bi se osiguralo da integracija umjetne inteligencije poštuje temeljna bioetička načela.

KOMBINIRANI TEST KAO RANI PROBR ZA PREEKLAMPSIJU

Roberta Žauhar Bačić^{1,2}, Toni Jurić^{1,2}, Marina Pranjić^{1,2}, Eduard Eškinja^{1,2}, Tea Štimac^{1,2}

¹ *Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka*

² *Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci*

Uvod. Preeklampsija predstavlja značajan izazov moderne perinatologije, zbog čega su recentna istraživanja usmjerena na identifikaciju pouzdanih biomarkera i dijagnostičkih metoda za pravodobnu dijagnostiku i posljedično poboljšanje perinatalnih ishoda. **Cilj.** Cilj istraživanja je usporediti vrijednosti kombiniranog testa u ispitanica sa dijagnosticiranom preeklampsijom i normotenzivnih trudnica. **Materijali i metode.** U istraživanje je uključeno 46 ispitanica sa dijagnosticiranom preeklampsijom i 60 normotenzivnih ispitanica bez značajnih komorbiditeta u trudnoći. U obje skupine je učinjen rani kombinirani test probira. Učinjena je usporedba vrijednosti PAPP-A i slobodnog βhCG MoM za ispitivanu i kontrolnu skupinu. **Rezultati.** U skupini ispitanica sa preeklampsijom u 21/46 ispitanica porod je dovršen vaginalnim putem (45,7 %), dok je u kontrolnoj skupini u 45/60 ispitanica (75 %) porod dovršen vaginalnim putem uz jedan porod dovršen pomoću vakuuma ekstraktora (1,67 %). Među ispitanicama sa preeklampsijom u 24 ispitanice porod je dovršen hitnim carskim rezom (52,2 %): u 10 ispitanica zbog fetalnog distresa, u 9 ispitanica zbog pogoršanja kliničke slike preeklampsije, a u 5 ispitanica zbog distocije poroda. U ispitanica sa pree-

klampsijom prosječna vrijednosti PAPP-A MoM je 1,33 (0,35-2,83) uz medijan 1,21, dok je u kontrolnoj skupini prosječna vrijednost PAPP-A MoM 1,22 (0,40-2,63) uz medijan 1,11, $p>0.1$. U ispitanica sa preeklampsijom prosječna vrijednost slobodnog β hCG MoM je 1,37 (0,19-5,96) uz medijan 1,14, dok je u kontrolnoj skupini prosječna vrijednost 1,17 (0,35-3,80) uz medijan 1,03, $p>0.1$. **Zaključak.** Vrijednosti PAPP-A i slobodnog β hCG MoM nisu pokazale statistički značajnu razliku između ispitanica sa preeklampsijom i kontrolnom skupinom. Potrebno je provesti dodatna istraživanja sa većim brojem ispitanica, poglavito ispitanica sa ranom preeklampsijom. Prikazani rezultati pokazuju da je kod trudnica sa preeklampsijom značajno češće dovršenje trudnoće operativnim putem.

KOMBINIRANI TEST KAO RANI PROBIR ZA ZASTOJ U RASTU PLODA

Roberta Žauhar Bačić^{1,2}, Toni Jurić^{1,2}, Eduard Eškinja^{1,2}, Marina Pranjić^{1,2}, David Zahirović^{1,2}, Tea Štimac^{1,2}

¹ Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Uvod. Zastoj u rastu ploda može dovesti do značajnih komorbiditeta te je rana detekcija ključna radi osiguravanja intenzivnog nadzora trudnoće i posljedičnog poboljšanja ishoda trudnoće. **Cilj.** Cilj istraživanja je usporediti vrijednosti ranog kombiniranog testa probira u trudnica sa dijagnosticiranim zastojem u rastu ploda i kontrolne skupine koje su činile ispitanice bez značajnih komorbiditeta u trudnoći. **Materijali i metode.** U istraživanje je uključeno 98 ispitanica sa dijagnosticiranim zastojem u rastu ploda (porođajna težina ispod 5. centile za gestacijsku dob) i 100 ispitanica koje su činile kontrolnu skupinu (porođajna težina iznad 10. centile za gestacijsku dob). Uspoređivane su vrijednosti kombiniranog testa probira (PAPP-A i slobodnog β hCG MoM) u obje skupine. **Rezultati.** U ispitivanoj skupini u 58/97 ispitanica (59,2 %) je porod dovršen vaginalnim putem u usporedbi sa 79/100 ispitanica (79%) u kontrolnoj skupini uz tri poroda dovršena vakuum ekstraktorom u ispitivanoj skupini i jedan porod u kontrolnoj skupini. U ispitivanoj skupini u 27 ispitanica je porod dovršen hitnim carskim rezom (27,8 %) u usporedbi sa 11 ispitanica u kontrolnoj skupini (11 %). U skupini ispitanica sa zastojem u rastu ploda u dvije trećine slučajeva (66,7 %) porod je dovršen hitnim carskim rezom zbog fetalnog distresa. U ispitanica sa dijagnosticiranim zastojem u rastu ploda prosječna vrijednost PAPP-A MoM je 1,09 (0,22-4,73) uz medijan 0,91, dok je u kontrolnoj skupini prosječna vrijednost PAPP-A MoM 1,27 (0,40-2,74) uz medijan 1,17. Dokazana je statistički značajna razlika između dvije skupine uz $p<0.005$. U ispitivanoj skupini prosječna vrijednost slobodnog β hCG MoM je 1,28, dok je u kontrolnoj skupini prosječna vrijednost 1,26 te nije dokazana statistički značajna razlika između dvije ispitivane skupine. **Zaključak.** PAPP-A MoM može biti koristan marker za ranu detekciju zastoja u rastu ploda kako bi se osigurao adekvatan nadzor trudnoće i optimizirao perinatalni ishod.

KRETANJE RANOG NEONATALNOG MORTALITETA U HRVATSKOJ U RAZDOBLJU 2019.–2023.GODINE

Irena Barišić, Urelija Rodin, Željka Draušnik

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Uvod. Dostignuća u intenzivnom neonatalnom liječenju dovela su do znatnog sniženja ranog neonatalnog te ukupnog dojenačkog mortaliteta u velikom broju europskih država. **Cilj.** Cilj rada je prikazati kretanje ranog neonatalnog mortaliteta u Hrvatskoj prema trajanju trudnoće za razdoblje 2019.-2023. godine te udio u ukupnom dojenačkom mortalitetu. **Metode i ispitanici.** U radu su korišteni podaci iz baze poroda Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo; izračunat je udio ranih neonatalnih smrti u ukupnim dojenačkim smrtnostima i stope ranog neonatalnog mortaliteta prema gestacijskim podskupinama. Rezultati su uspoređeni s podacima za EU-27. **Rezultati.** Rani neonatalni mortalitet je najviši u skupini prijevremeno rođenih gestacijske dobi 22-27 tjedana (oko 120 godišnje), u udjelu od 0,4 % živorođenih te prosječnom stopom rane neonatalne smrtnosti 371,7/1.000 živorođenih, bez promjena tijekom 5 godina. Prosječne stope rane neonatalne smrtnosti za podskupinu 28-31 tjedan (udio od 0,6% živorođenih) su 8 puta niže (47,5 /1.000 živorođenih), za skupinu 32-36 tjedana (udio od 5,8% živorođenih) su 9 puta niže u odnosu na prethodnu podskupinu (5,5/1.000 živorođenih), s trendom pada, a prosječna stopa podskupine ≥ 37 tjedana (93,2% živorođenih) od

0,33/1.000 je stabilna. Udio ranih neonatalnih u ukupnim dojenačkim smrtima iznosio u prosjeku 52%. Prema Eurostatu za 2022., prosječna stopa ranog neonatalnog mortaliteta za EU-27 je iznosila 1,7/1.000 živorođenih, u rasponu od 0,7/1.000 (Litva) do 2,6/1.000 (Hrvatska), a 4 zemlje su imale stope $\geq 2/1.000$ živorođenih. Prosječna stopa ukupnog dojenačkog mortaliteta za EU-27 je 3,3/1.000 živorođenih (podaci za 2023. g.), u rasponu od 1,7/1.000 (Estonija) do 5,6/1.000 (Rumunjska), dok je u Hrvatskoj bila 3,9/1.000 živorođenih. **Zaključak.** Na kretanje ukupnog dojenačkog mortaliteta u Hrvatskoj najviše utječe rani neonatalni mortalitet gestacijske podskupine 22-27 tjedana, bez promjena trenda kroz 5 godina. Visoka smrtnost ove podskupine utječe na rani neonatalni i na ukupni dojenački te perinatalni mortalitet, pa su ovi pokazatelji za Hrvatsku iznad EU-27 prosjeka. Vodeće mjere za sniženje ranog neonatalnog, a time i dojenačkog mortaliteta su stručne aktivnosti u cilju sniženja stope prijevremenih poroda te poboljšanje kvalitete intenzivnog neonatalnog liječenja, čime bi se poboljšali perinatalni ishodi.

.....

OROFACIJALNI RASCJEPI: PRETKIRURŠKA PRIPREMA U NOVOROĐENAČKOJ DOBI

Mia Lorencin Bulić, Pjetra Karlović, Goran Batinjan, Željko Orihovac, Ivica Lukšić

Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta, Klinička bolnica Dubrava

Uvod. Pretkirurška ortopedska pomagala (engl. PSIO, presurgical infant orthopedics) za novorođenčad s rascjepom usne i nepca su pomagala kojima se prije primarnog kirurškog liječenja pokušava pozitivno utjecati na anatomiju rascjepa. Izrađuju se po mjeri za svako novorođenče u tijeku prvih tjedana života. **Cilj.** Iako diljem svijeta postoje različiti protokoli, cilj je isti: poboljšati odnos struktura u području rascjepa pred nadolazeću primarnu operaciju. Uz pravilno korištenje i stručni nadzor, pomagala prije prve operacije sužavaju rascjep, navode segmente alveolarnog grebena i meka tkiva gornje usne u međusobno bolji položaj, umanjuju asimetriju nosa, a mogu i olakšati hranjenje. Osobito je važan pozitivan učinak koji pomagalo može imati na položaj premaksile u potpunih obostranih rascjepa. **Materijali i metode.** Odabir pomagala je individualiziran ovisno o vrsti rascjepa, ali i procijenjenoj motiviranosti i suradljivosti roditelja djeteta. Postupak obično uključuje aplikaciju adhezivnih traka (engl. lip taping) i pasivne nepčane pločice, s ili bez nastavka za oblikovanje nosa. Pomagalo se počinje koristiti u prvim tjednima života, ako to dozvoljava opće stanje novorođenčeta. Redovito kontroliranje položaja pomagala i eventualno podešavanje osigurava postupno vođenje struktura u željenom smjeru. **Rezultati.** Kliničko iskustvo brojnih centara pokazuje da provođenje PSIO kod novorođenčadi i dojenčadi s rascjepom omogućava lakše i uspješnije izvođenje primarne operacije rascjepa. Sužavanje rascjepa usne, modelacija mekotkivne facijalne ovojnice, rano modeliranje hrskavica nosa i poboljšani trodimenzionalni odnos segmenata alveolarnog grebena može olakšati preciznu primarnu rekonstrukciju usne, nosa i prednjeg dijela tvrdog nepca sa značajno umanjenom tenzijom na tkivima. Studije pokazuju da nema negativnih dugoročnih učinaka na rast i razvoj lica. Komplikacije su rijetke i ograničene na manju iritaciju kože ili sluznice, čemu se može doskočiti pravovremenim podešavanjem ili pauziranjem od korištenja. **Zaključak.** PSIO je neškodljiv i koristan dodatak pripremi za primarno kirurško liječenje beba s orofacijalnim rascjepom. Pomagala poboljšavaju odnos anatomskih struktura pred prvu operaciju rascjepa, čime olakšavaju zahvat, a mogu olakšati i hranjenje na bočicu u prvim mjesecima života. Ključna je edukacija svih suradnih struka kako bi se postupak aplikacije započeo na vrijeme, kod motiviranih obitelji novorođenčeta s rascjepom s indikacijom za pomagalo.

.....

AKUTNI SINDROM MEĐUBLIZANAČKE TRANSFUZIJE – PRIKAZ SLUČAJA

Krešimir Perković, Dubravko Habek, Alen Lipčić

Klinika za ženske bolesti i porode, Odjel za neonatologiju s intenzivnom njegom

Akutni međublizanački transfuzijski sindrom u monokorijskih blizanaca je iznimno rijetka opstetrička komplikacija povezana s lošim perinatalnim ishodom i češćom incidencijom fetalne/neonatalne smrti i dugoročnih posljedica. Trudnica u dobi 30 godina redovito je kontrolirala trudnoću u našoj Klinici od 28. tjedna trudnoće. Radilo se o prvoj, spontano začetoj monozigotnoj blizanačkoj trudnoći (MC/BA). Hospitalizirana je bila u Klinici za ženske bolesti i porode od 34. tjedna gestacije zbog preeklampsije uz antihipertenzivnu terapiju metildopom.

Tijekom boravka redovito je kontrolirana (CTG+Doppler) te nije zamijećeno znakova koji bi ukazivali na sindrom međublizanačke transfuzije (TTTS). U 38.tj. (37+2tj.) gestacije se zbog agravacije preeklampsije u smislu gravidarnog hidropsa i gestacijske dobi odlučilo inducirati dinoprostonskim gelom. Porodaj je uredno napredovao uz uredne CTG zapise obje blizanke te su vaginalnim putem u stavu glavicom u razmaku od četiri minute porođena ženska novorođenčad. Prva blizanka (RM 2180g, RD 46cm, OG 32cm, Apgar 2/4/6) po porodu blijeda, bradikardna, mramorizirana, hipotona, bez spontanih respiracija. Pupokovina koja je bila omotana oko vrata tri puta klemama je i reanimacija je započeta. Nakon 5 inicijalnih upuha oporavi se srčana akcija i ubrzo se uspostave iregularne respiracije. U Jedinci za intenzivno liječenje nastavljena neinvazivna ventilacija (DUOPAP) s kliničkim razvojem respiratornog distress sindroma. Zbog hipotenzije i sumnje na iskrvarenje u drugu blizanku ordiniran je bolus fiziološke otopine i metilksantin. Analizom plinova u krvi zamijećena je duboka miješana acidoza (pH 6.8, Lac 14.2, pCO₂ 11.9, BE -20.6) te je indiciran premještaj u Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu KBC Zagreb zbog potrebe provođenja terapijske hipotermije. U prvom danu života zahtijevala je krvne derivate i inotropnu potporu. Druga blizanka (RM 2200g, RD 46cm, OG 32.5cm, Apgar 7/8) po porodu uz stimulaciju zaplače, pletorične kože, cijanotičnih sluznica, eukardna. Sporo se oksigenira inicijalno uz FiO₂ 100%. Zbog razvoja tahipneje disanje se potpomogne nosnim kanilama s viskom protokom kisika. Postupno se smanji potreba za dodatnim kisikom te od 4. dana života diše samostalno i stabilnih je vitalnih parametara. Iz laboratorijskih nalaza po porodu izdvaja se poliglobulija (Hgb 249, Hct 0.70). Ultrazvukom mozga verificirano je obostrano krvarenje drugog stupnja. Za vrijeme boravka provedena je fototerapija zbog žutice.

GIGANTSKA ALANTOISNA CISTA PUPKOVINE S TRAKCIJSKOM OMFALOCLOM – PRIKAZ SLUČAJA

Bernarda Jakuš, Žana Žegarac, Dubravko Habek, Zoran Vidak, Jasenka Zmijanac, Dora Erceg

*Klinika za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog sveučilišta u Zagrebu*

Tijekom razvoja pupkovine mogu se javiti neke strukturalne anomalije poput cisti i pseudocisti, čija je prevalencija u prvom tromjesečju trudnoće između 0,4% - 3,4%. Prave ciste potječu od ostataka alantoisa i ductusa vite-linusa te se najčešće nalaze blizu mjesta fetalne insercije pupkovine, dok pseudociste potječu od Whartonove sluzi i mogu se naći bilogdje duž pupkovine. Većina ranih cisti spontano regresira do kraja prvog tromjesečja, dok se perzistirajuće ciste povezuju sa strukturalnim anomalijama fetusa i aneuploidijom. Prikazujemo slučaj 27-godišnje prvorotkinje koja je upućena u ambulantu za visokorizičnu trudnoću zbog ultrazvučno verificirane cistične tvorbe na pupkovini u prvom tromjesečju. Ranim ultrazvučnim pregledom uočeno je nekoliko centimetara od trbušne stijenke cistično anehogeno uključanje koje mjeri 30x25 mm koje bi diferencijalno dijagnostički odgovaralo alantoisnoj cisti pupkovine uz uredni prikaz tri krvne žile. Učinjena je fetalna ehokardiografija koja pokazuje urednu fetalnu srčanu morfologiju i hemodinamiku, a prenatalni testovi probira na kromosomopatije nisu učinjeni zbog želje bolesnice. Od 20. tjedna trudnoće trudnica je razvila gestacijski dijabetes koji se regulira dijetetskim mjerama, a trudnoća se ambulantno nadzire. Iza 20. tjedna trudnoće prati se višekratno sada bilokularna umbilikalna cista, sada bliže trbušnoj stijenci uz navučeni mokraćni mjehur i umbilikalnu hernijaciju bez sadržaja trbušne šupljine, a doplerskim mjerenjima prikazuju se tri krvne žile pupkovine uz cistu uredne hemodinamike. Učinjena je magnetska rezonancija fetusa koja pokazuje cistično proširenje pupkovine sa suspektom invaginacijom mokraćnog mjehura te malu suspektnu omfalocelu. Daljnjim praćenjima u trećem tromjesečju bilježi se porast veličine ciste koja mjeri 79x74 mm uz manji hiperehogeni dio u omfaloceli koji mjeri 30x25 mm uz uredan mokraćni mjehur. Zbog povišenih vrijednosti krvnog tlaka (RR 150/110 mmHg) trudnica se hospitalizira u 37-om tjednu gestacije uz učinjenu urednu laboratorijsku obradu, pa se ordinira antihipertenzivna terapija do normalizacije vrijednosti krvnog tlaka. Ultrazvučno se sada prati progresivni porast cistične tvorbe do 100x97 mm uz uredan fetalni biofizikalni profil i doplersonografiju. Tijekom hospitalizacije dolazi do spontanog prsnuća plodovih ovoja u 37+5 tjednu gestacije te se obzirom na gigantsku cistu uz predmiševanu trakcijsku omfalocelu, nezreli opstetrički nalaz (Bishop 0) i prijevremeno prsnuće vodenjaka odluči porodaj dovršiti primarnom carskim rezom kojim je porođeno se živo donošeno eutrofično muško novorođenče urednog Apgar zbira. Na pupkovini se pronađe hidropična, cistično proširena želatinozna masa 20x4 cm uz manju omfalocelu s konvolutom tankoga crijeva i sumnjom na punktifornu perforaciju. Time je dokazano da se radi o prenatalno dijagnosticiranoj alantoisnoj cisti pupkovine sa stečenom trakcijskom omfalocelom. Novorođenče se po porođaju premjestilo u tercijarnu ustanovu gdje je operirano rekonstrukcijskim zahvatom, urednog postoperacijskog tijeka i ranog novorođenačkog razdoblja.

PRIKAZ SLUČAJA: GOLDENHAROV SINDROM

Marina Pranjić^{1,2}, Toni Jurić^{1,2}, David Zahirović^{1,2}, Roberta Žauhar Bačić^{1,2}, Eduard Eškinja^{1,2}, Tea Štimac^{1,2}

¹ Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Uvod. Goldenharov sindrom je kongenitalni poremećaj kojeg karakteriziraju malformacije struktura iz prvog i drugog faringealnog luka, a najčešće se prezentira mikrognatijom (88 % slučajeva), hemifacijalnom mikrosomom (49 %) i anomalijama uha (44 %). U gotovo trećine slučajeva može biti povezan i sa kongenitalnim srčanim defektima. Prevalencija Goldenharovog sindroma je između 1 na 3,500 i 1 na 26,000 živorođene djece. **Prikaz slučaja.** 43- godišnja trudnica je hospitalizirana u Kliniku za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka u 28. tjednu trudnoće zbog kontrakcija i prijetjećeg prijevremenog poroda. Riječ je o šestoj trudnoći, prethodnih pet je završilo spontanom pobačajima. U ovoj trudnoći je učinjen NIPT koji je uredan, a radi ultrazvučno prikazane mikrognatije i polihidramnija učinjena je i amniocenteza čiji je nalaz također uredan (46, XY, aCGH-normalan muški kariogram). Iz obiteljske anamneze se izdvaja translokacija kromosoma 4 i 5 kod oca djeteta te naglušost muških članova obitelji s očeve strane. Nakon primjene tokolitika došlo je do regresije kontrakcija, a ordinirana je i kortikosteroidna profilaksa u svrhu sazrijevanja fetalnih pluća. U 36. tjednu trudnoće dolazi do prijevremenog prijeteminskog prsnuća plodovih ovoja te se, obzirom na patološki CTG zapis i PPRM u trudnoći opterećenoj polihidramnijem i nepovoljnom opstetričkom anamnezom trudnoća odluči dovršiti carskim rezom te se porodi muško dijete porođajne težine 2100 g, porođajne dužine 46 cm, Apgara 6 i 8 u prvoj i petoj minuti života. Po porodu je verificirana ekstremna retromikrognatija, lateralni rascjep gornje usne, visoko nepce, nisko položene dizmorfne uške sa kožnim privjescima i atipično pozicioniranim vanjskim zvukovodom. Osim otvorenog foramena ovale i blaže separacije pijelona, izgled ostalih unutarnjih organa je uredan, uključujući i ultrazvučni pregled mozga. U dva navrata je proveden test evocirane otoakustičke emisije, oba puta bez odgovora. Tijekom multidisciplinarnog pristupa dijete je pregledano od strane pedijatrijskog kardiologa, pulmologa, neurologa, nefrologa, oftalmologa, otorinolaringologa, fizijatra i kliničkog genetičara. **Zaključak.** Goldenharov sindrom predstavlja klinički izazov i jedan je od sindroma na koji treba misliti u slučaju mikrognatije i polihidramnija u fetalnom razdoblju. Po postavljanju dijagnoze, potreban je multidisciplinarni pristup pacijentu.

DESETLJEĆE NEINVAZIVNOG PRENATALNOG TESTIRANJA (NIPT) ZA KROMOSOMSKE ABNORMALNOSTI U HRVATSKOJ: PRVA NACIONALNA MONOCENTRIČNA STUDIJA

Ivan Bertović-Žunec, Mario Podobnik, Petra Podobnik, Kristian Kurdija, Zlata Srebreniković, Igor Lončar, Dženis Jelčić

Specijalna bolnica Podobnik

Uvod. Kromosomske numeričke i strukturne promjene značajni su uzroci raznih razvojnih poremećaja u fetusa. Neinvazivno prenatalno testiranje (NIPT) pojavilo se kao učinkovit alat za probir i otkrivanje uobičajenih aneuploidija, pomažući u identifikaciji trudnica kojima je potrebna daljnja dijagnostička obrada. **Metode i materijali.** Ova retrospektivna, monocentrična opservacijska studija procjenjuje obrasce korištenja, izbor testova, vrijeme obrade (TAT) i ishode NIPT-a između 2013. i 2023. na uzorku od 2431 trudnice u specijalnoj bolnici koja nudi ambulantne usluge i sveobuhvatnu ginekološku/opstetričku bolničku skrb. Analizirali smo trendove u korištenju NIPT-a, rezultate visokog rizika, prethodne postupke probira, kao i čimbenike poput dobi, gestacijske dobi i statusa in vitro oplodnje (IVF). NIPT je proveden korištenjem slobodne fetalne DNA (cfDNA) ekstrahirane iz majčine plazme, nakon čega je uslijedilo sekvencioniranje i analiza rezultata. Rezultati sekvencioniranja usklađeni su s referentnim genomima, a z-vrijednosti su izračunate za procjenu vjerojatnosti aneuploidije. Statistička značajnost postavljena je na $p < 0,05$. **Rezultati.** Prosječna dob žena koje su podvrgnute NIPT-u smanjila se s 36,1 godina u 2013. na 33,01 godina u 2023. ($p = 0,0287$), a prosječni TAT smanjio se s 12,44 dana u 2013. na 7,08 dana u 2023. ($p = 0,0121$), s najznačajnijim smanjenjem između 2013. i 2019. Studija je utvrdila stabilnu stopu žena koje su podvrgnute IVF-u i traže prenatalno testiranje, bez statistički značajne razlike između prve i druge polovice anali-

ziranog razdoblja ($p = 0,2659$). Među visokorizičnim rezultatima otkriveno je 39 kromosomskih abnormalnosti, od kojih većina pripada trisomiji 21 (59%). **Zaključak.** Naši nalazi pokazuju sve veću učinkovitost i dostupnost NIPT-a u prenatalnoj skrbi u Hrvatskoj, dok značajno smanjenje TAT-a i smanjenje dobi žena koje se podvrgavaju NIPT-u odražavaju poboljšane načine izvođenja, dostupnost i šire prihvaćanje. Uvođenje NIPT-a u javni zdravstveni sustav u Republici Hrvatskoj moglo bi poboljšati pravedan pristup naprednoj prenatalnoj skrbi i poboljšati ishode trudnoća. Budući napredak u tehnologiji i genetskom savjetovanju dodatno će ojačati njegovu ulogu, zahtijevajući posebnu pozornost na etičke i regulatorne aspekte.

USPOREDBA MISOPROSTOLA I DINOPROSTONA U INDUKCIJI TERMINSKIH TRUDNOĆA – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Tatjana Barišić, Nikolina Martinović, Ivona Bevanda, Ana Damjanović Dadić, Ivona Margeta

Klinika za ginekologiju i porodništvo Sveučilišne kliničke bolnice Mostar

Uvod. Stav moderne opstetricije je aktivan pristup trudnoći i porodu s ciljem sprječavanja perinatalnog morbiditeta i mortaliteta majke i fetusa. Indukcija porođaja znači poticanje kontrakcija maternice farmakološkim ili mehaničkim tehnikama prije spontanog početka, što dovodi do promjene opstetričkog nalaza i porođaja novorođenčeta. **Cilj.** Analizirati perinatalne ishode ovisno o prostaglandinima korištenim za indukciju poroda. **Ispitanici i metode.** Provedeno je retrospektivno istraživanje od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2020. godine u Klinici za ginekologiju i porodništvo SKB Mostar, a uključivalo je trudnice kojima je porođaj induciran misoprostolom (prostaglandin E1) ili dinoprostonom (prostaglandin E2). Podatci su prikupljeni iz protokola porođaja i bolničkog informacijskog sustava. Za indukciju su korištene tablete misoprostola od 200 µg (tableta podijeljena u 4 dijela od 50 µg; proizvođač: Nordic Pharma BV Holland i Pfizer Manufacturing Belgium NV - Cytotec) i dinoproston 0,5 mg endocervikalni gel (proizvođač: Pfizer Manufacturing Belgium NV). **Rezultati.** Istraživanje je obuhvatilo 521 trudnicu. Prosječna životna dob ispitanica bila je $31,3 \pm 5,1$ godina (min 18, max 45). Misoprostol je korišten za indukciju porođaja kod 380 trudnica (72,9%), a dinoproston kod 141 trudnice (27,1%). Značajan je porast broja induciranih porođaja (22,12% vrs 5,23%). Nije pronađena statistički značajna razlika između porođaja završenih vaginalno ili carskim rezom i pojave mekonija s obzirom na izbor lijekova za indukciju. Utvrđena je razlika učestalosti carskog reza između skupina prvorodilja koje su koristile misoprostol u odnosu na dinoproston (38 (20,8%) vrs 18 (30%)) (χ^2 test=61,5; s.s.=1; $p<0,001$). Nije bilo značajne razlike prosječnog trajanja porođaja (8,45 vrs 7,77 sati). Epiziotomija se češće izvodila kod žena koje su koristile dinoproston u usporedbi sa misoprostolom (52,9% vrs 33,2%). Ruptura medice češće je zabilježena kod ispitanica kojima je porod izazvan misoprostolom (56,4% vrs 33,9%). Majke sa misoprostolom imale su kraće vrijeme hospitalizacije u usporedbi s dinoprostonom (4,21% vrs 5,87). Novorođenčad majki koje su rađale sa misoprostolom češće je trebalo antibiotsku terapiju (43,67% vrs 34,85%) i premještaj na odjel neonatologije (18,2% vrs 6,4%) u usporedbi s dinoprostonom.

Zaključak. U SKB Mostar raste broj induciranih porođaja. Misoprostol je učinkovit kao dinoproston za indukciju porođaja. Nema razlike u prosječnom trajanju poroda ili stopi carskih rezova. Sve prednosti misoprostola posebno su važne u zemljama u razvoju.

FETALNA TAHIKARDIJA – PRIKAZ SLUČAJA

David Zahirović, Toni Jurić, Eduard Eškinja, Marina Pranjić, Roberta Žauhar Bačić, Tea Štimac

Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

Uvod. Fetalne tahiaritmije javljaju se u 0,4-0,6% trudnoća, dok se fetalne aritmije općenito javljaju u 1-3% trudnoća. **Cilj.** Cilj je prikazati slučaj 34-godišnje drugorotke kod koje je otkrivena fetalna tahiaritmija u 36. tjednu trudnoće. **Prikaz slučaja.** U tercijarni centar zaprima se 34-godišnja drugorotka u 35. tjednu trudnoće zbog fetalne tahikardije. Inače je zdrava, bez kronične terapije i negativne opstetričke i obiteljske anamneze. Kombinirani probir pokazivao je nizak rizik za kromosomopatije, oralni test tolerancije glukoze pokazivao je uredne vrijednosti, a laboratorijski nalazi uključujući i serološke testove bili su uredni. Kardiotokografski zapis je bio tahikardan, bazalne

frekvencije 230 otkucaja u minuti, uz odsustvo druge patologije. Biometrija ploda, cerebroplacentarni omjer te vršna sistolička brzina u srednjoj moždanoj arteriji su bili primjereni trajanju trudnoće. Srce je morfološki bilo uredno, fetus nije pokazivao znakove hidropsa, kardiorakalni indeks bio je 0,6. Po učinjenom pregledu kardiologa i pedijatrijskog kardiologa, uz fetalnu ehokardiografiju, odlučio se uvesti flekainid u dozi 3x100 mg peroralno po čemu je frekvencija fetalnog srca bila u granicama normale. Trudnica je otpuštena kući sa navedenom terapijom te ambulantno kontrolirana do 40. tjedna trudnoće kada se odluči inducirati porođaj prostaglandinskim vaginalnim gelom. Trudnica je spontano razvila trudove te porodila muško dijete urednih parametara. **Rasprava.** Normala frekvencija fetalnog srca nakon 16. tjedna trudnoće iznosi 110-160 otkucaja u minuti. Pozitivna autoantitijela Ro/SSA i La/SSB, prethodna trudnoća komplicirana fetalnom aritmijom te kongenitalne srčane anomalije predstavljaju čimbenike rizika za nastanak aritmija. Sinus tahikardija javlja se u patološkom obliku kod rane fetalne hipoksije, upotrebe beta adrenergika, antihistaminika ili antikolinergika kod majke te fetalne anemije. Supraventrikularna tahikardija najčešća je vrsta fetalne tahikardije, a smatra se da može izazvati hidrops ako frekvencija prelazi 220 otkucaja u minuti. Dijagnoza se pravovremeno postavlja kardiokografijom te ultrazvučnim pregledom, uključujući prikaz četiri srčane komore. Kod liječenja supraventrikularne tahikardije prvi lijek izbora je digoksin, a alternativu predstavljaju flekainid, sotalol i amiodaron. Vaginalni porođaj smatra se prihvatljivim izborom porođajnog postupka ako su osigurani uvjeti za kontinuirani fetalni nadzor te dostupnost pedijatrijske i kardiološke skrbi. **Zaključak.** Pravodobno prepoznavanje aritmije, procjena hemodinamskog utjecaja i multidisciplinarno planiranje ključni su za dobar ishod majke i djeteta.

ULOGA GINEKOLOGA U PREVENCIJI NEŽELJENE TRUDNOĆE I SMANJENJU BROJA NAMJERNIH POBAČAJA

Josip Juras

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

Podatci u globalnim razmjerima pokazuju veliki raspon u stopi namjernog prekida trudnoće. U razdoblju od 2010. do 2014. godine, godišnja procjena je da se učini nešto malo manje od 60 milijuna pobačaja, oko 49,3 milijuna u regijama u razvoju i 6,6 milijuna u razvijenim regijama. U usporedbi s razdobljem od 1990. do 1994. godine, stopa namjernog prekida trudnoće značajno je opala u razvijenim regijama, ali ne i u regijama u razvoju. Najveća učestalost pobačaja je u žena u njihovim dvadesetim godinama, najviše u dobnoj skupini od 20 do 24 godine. U zadnjih dvadeset godina broj žena fertile dobi u Republici Hrvatskoj pao je. Taj broj je 2002. godine iznosio 1.033.822 žene, a 2022. godine 794.595. Za navedene godine postotak legalno induciranih pobačaja također je opao, s 51,6 % iz 2002. godine na 38,1 % u 2022. godini, što čini promjenu u stopi legalno induciranih pobačaja na 100 rođilja s 15,7 na 9,0. Ipak, stopa za 2022. godinu najveća je u zadnjih deset godina, preciznije od 2012. godine kada je iznosila 8,7. Stopa legalno induciranih pobačaja iznosila je 382,3/100 000 žena generativne dobi. Za 2018. godinu postoje podatci da je većina prijavljenih legalno induciranih pobačaja (87,19 %) učinjena na zahtjev žene, 4,31 % zbog ugroženog zdravlja majke, a 2,33 % zbog prethodno utvrđene malformacije ploda. Od 2206 prijavljenih legalno induciranih pobačaja na zahtjev žena, prema dostupnim podacima, u 81,32 % slučajeva žene nisu koristile metode kontracepcije. Ginekolozima može djelovati porazna činjenica da je u svijetu svega 55 % pobačaja izvedeno preporučenom metodom i od strane kvalificiranog osoblja. Oko 56 % nenamjernih trudnoća rezultira namjernim prekidom. Kada se pogleda dobne skupine, u 2022. godini udio adolescentica s legalno induciranim prekidom trudnoće iznosio je 6,1 %, što predstavlja pad u odnosu na prethodne godine (taj udio se od 2022. do 2016. godine kretalo između 7 i 8 %, a do trenda pada dolazi od 2017. godine kada je iznosio 6,5 %). S obzirom na broj živorođene djece u 2022. godini udio žena s legalno induciranim pobačajem i bez djece iznosio je 29,5 %. Taj postotak oscilirao je tijekom zadnja dva desetljeća. Tako je 2002. godine iznosio 24,3 %, a 2007. godine dosegao je 30,1 %. Godine 2010. taj je udio iznosio čak 41,2 %, a u godinama koje su slijedile kretao se između 31 % i 33 %. U 2022. godini 58,8 % žena s legalno induciranim pobačajem imalo je između jednog ili troje živorođene djece (s jednim djetetom 18,6 %, s dvoje 27,8 % te s troje 12,4 %). U Republici Hrvatskoj provedeno je anketno istraživanje 2022. godine, vezano na legislativu namjernog prekida trudnoće. Na uzorku od 400 ispitanika/ca i statističkom pouzdanosti od 95 % pokazano je da se 73 % protivi zabrani namjernog prekida trudnoće, a 86,1 % misli kako trudnoću treba prekinuti u slučajevima ugroze života majke nastavkom iste. Govoreći o smanjenju broja namjernih prekida trudnoće 83 % ispitanika/ca misli kako se to može postići edukacijom i prevencijom neželjene trudnoće umjesto zabranama.

ODGOĐENI INTERVALNI POROĐAJ U SPONTANOJ TRIPLODNOJ TRUDNOĆI NAKON PRIJEVREMENOG POROĐAJA PRVOG FETUSA U 24. TJEDNU

Elena Cahun, Marko Štefančić, Bernarda Škrtić, Senka Sabolović Rudman, Vesna Gall

Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice

Uvod. Učestalost višeplođnih trudnoća raste zbog primjene potpomognutih reproduktivnih tehnika te se one povezuju s povećanim rizikom maternalnih i fetalnih komplikacija u odnosu na jednoplođne. Jedna od čestih komplikacija je prijevremeni porođaj. Iako se novorođenčad višeplođnih trudnoća obično rađa u kratkom intervalu, ponekad se interval između porođaja može sigurno i znatno produžiti, a to odgađanje može poboljšati preživljavanje i morbiditet novorođenčadi koja se rođe kasnije. Ta strategija definira se kao porođaj s odgođenim intervalom, koji uključuje >24 sata između prvorođenog i drugorođenog djeteta višeplođne trudnoće. **Prikaz slučaja.** Predstavljamo 41-godišnju trudnicu (G3P1) sa spontano začetom trikorionskom triamnijskom trudnoćom, hospitaliziranu s 23+6 tjedna gestacije zbog prijetećeg prijevremenog porođaja. U 24+1 tjednu dolazi do spontanog porođaja prvog fetusa (žensko, 520 g) koji je preminuo nakon 8 sati života. Po porođaju, pupkovina se podveže visoko u rodnicu ispred vanjskog cervikalnog ušća te ne dolazi do porođaja posteljice. Preostala dva fetusa praćate se ultrazvučno, s urednim nalazima. Svakodnevno se kontroliraju laboratorijski upalni parametri uz antibiotsku terapiju. Nakon 19 dana, sa 27+0 gestacije zbog sumnje u korioamnionitis, izveden je hitni carski rez te su rođena dva živa novorođenčeta (M 940 g, Ž 820 g). Postpartalni tijek bio je uredan. Nakon 100 dana hospitalizacije, dobrog općeg stanja kući su otpuštena oba dojenčeta, žensko 2870g /46cm i muško 3330g /47cm. Histopatološka analiza posteljice potvrdila je akutni korioamnionitis i znakove intrauterine infekcije. **Zaključak.** Literatura pokazuje da odgođeni porođaj može značajno povećati preživljenje preostalih fetusa, osobito kada se prvi porođaj dogodi u periviabilnom razdoblju. Produženje trudnoće prosječno iznosi 10–34 dana, a opisani su i ekstremni intervali do 75 dana u troplodnim i 128 dana u blizanačkim trudnoćama. Najvažniji ograničavajući čimbenik je razvoj sindroma intraamnijske infekcije te te infekcija i sepsa majke (oko 39%). Ključni su kriteriji na temelju kojih će se odlučiti hoće li se trudnoća završiti ili produžiti, dobra klinička procjena, stalni nadzor te multidisciplinarni pristup u tercijarnim centrima.

.....

ATIPIČNA KLINIČKA PREZENTACIJA RANE POSTPARTALNE EKLAMPSIJE

Barjes El Aklouk, Alen Lipčić, Krešimir Živković, Dubravko Habek

Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica Merkur

Eklampsija kao hitno stanje u trudnoći i porođaju može se manifestirati prvi put u babinju s jednakom nužnošću brzog prepoznavanja i liječenja. Karakterizira ju pojava konvulzivnih ataka uz ponekad i druge popratne neurološke simptome. Ukoliko se javi unutar 48 sati od porođaja tada govorimo o ranoj postpartalnoj eklampsiji. U ovom je radu prikazan slučaj 21.-godišnje pacijentice čiji je porođaj bio induciran zbog masivne proteinurije i obostranih pretibijalnih edema u terminu, a urednih vrijednosti krvnoga tlaka koja je nedugo nakon poroda razvila snažan oblik eklampsije po tipu bilateralnog toničko-kloničkog epileptičkog nadaja s poremećajem svijesti. S obzirom na iznimno tešku predvidljivost eklampsije, naročito u atipičnim slučajevima neprepoznate preeklampsije ili izolirane masivne proteinurije, urgentna dijagnoza na temelju tipične kliničke slike te jednako važni brzi terapijski odgovor ključ su za smanjenje morbiditeta majke.

KAZALO AUTORA *AUTHOR'S INDEX*

B

Babić, Ivana 48
Bačić, Roberta 50
Barišić, Irena 51
Barišić, Tatjana 55
Batinjan, Goran 52
Baumgartner, Tihana 41
Benzon, Zdeslav 48
Bertović-Žunec, Ivan 54
Bevanda, Ivona 55
Bingulac-Popović, Jasna 48
Bošnjak, Bojana 48

C

Cahun, Elena 57
Caser, Linda 48

D

Dajak, Slavica 48
Damjanović Dadić, Ana 55
Dilber, Danijel 24
Draušnik, Željka 51

E

El Aklouk, Barjes 57
Elvedi Gašparović, Vesna 48
Erceg, Dora 53
Eškinja, Eduard 50, 51, 54, 55

G

Gall, Vesna 13, 25, 57

H

Habek, Dubravko 52, 53, 57

J

Jagnjić, Sandra 48
Jakuš, Bernarda 53
Jelčić, Dženis 54
Juras, Josip 13, 27, 56
Jurić, Toni 50, 51, 54, 55

K

Karlović, Pjetra 52
Kralik Oguić, Saša 48
Kruhonja Galić, Zrinka 48
Kurdija, Kristian 54

L

Lipčić, Alen 52, 57
Lončar, Igor 54

Lorencin Bulić, Mia 52
Lukšić, Ivica 52

M

Margeta, Ivona 55
Martinović, Nikolina 55

O

Omar, Saleh 50
Orihovac, Željko 52

P

Perković, Krešimir 52
Podobnik, Mario 54
Podobnik, Petra 54
Pranjić, Marina 50, 51, 54, 55

R

Radošević, Velena 11, 48
Raos, Mirela 48
Reiner, Krešimir 45
Rodin, Urelija 51
Roje, Damir 38, 41

S

Sabolović Rudman, Senka 57
Srebreniković, Zlata 54

Š

Škrtić, Bernarda 57
Štefančić, Marko 57
Štimac, Tea 42, 50, 51, 54, 55

V

Veček, Nenad 11
Vidak, Zoran 53
Vulić, Marko 48

Z

Zahirović, David 50, 51, 54, 55
Zlopaša, Gordan 1, 11, 48
Zmijanac, Jasenka 53
Zmijanović, Ivan 3, 10, 13

Ž

Žauhar Bačić, Roberta 50, 51, 54, 55
Žegarac, Žana 53
Živković, Krešimir 57