

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar Z. Dmitrović

**PROCENA EFEKTIVNOSTI FETALNE
EHOKARDIOGRAFIJE PRVOG I RANOG
DRUGOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U
OTKRIVANJU UROĐENIH SRČANIH
MANA**

doktorska disertacija

Beograd, 2019. god.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Aleksandar Z. Dmitrovic

**TRANSDUCERS VALUE
ESTIMATION FOR FETAL
ECHOCARDIOGRAPHY AT FIRST AND
EARLY SECOND TRIMESTER OF
PREGNANCY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019.

MENTOR

Prof. Dr Miroslava Gojnić Dugalić, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE ZA OCENU I ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE

Prof. Dr Aleksandar Jurišić, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Biljana Kastratović Kotlica, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Nemanja Milinčić, Medicinski fakultet, Univerziteta u Prištini sa sedištem u
Kosovskoj Mitrovici

Datum odbrane:

Zahvaljujem se svim učiteljima, prijateljima i kolegama koji su me podržavali u izradi doktorske disertacije.

Posebno sam zahvalan mojoj porodici, mentoru Prof. Dr Miroslavi Gojnić Dugalić kao i velikom učitelju Doc. Dr Tihomiru Mihailoviću i Verici Bajić iz ordinacije „Ultramedika” za neizmernu pomoć u izradi rada.

**PROCENA EFEKTIVNOSTI FETALNE EHOKARDIOGRAFIJE PRVOG I
RANOG DRUGOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U OTKRIVANJU UROĐENIH
SRČANIH MANA**

SAŽETAK

Cilj: Utvrditi da li je moguće i sa kakvom pouzdanošću otkrivanje urođenih srčanih mana (USM) ultrazvukom (konveksna, linearna, vaginalna sonda) od 12 - te do 13 + 6 nedelje gestacije.

Materijal i metodi: 136 fetusa je pregledano u prvom trimestru trudnoće na UZ aparatu Toshiba primenom linearne sonde (L 12 - 5 MHz), konveksne sonde (C 5 – 2 MHz) i endovaginalne (EV 8 - 4 MHz) sonde u periodu od četiri godine. Fetalno srce je procenjivano koristeći odgovarajući softver uz broadbend sonde i Color Dopler, sono CT, HD Zoom tehnologije. Pregled je rađen od strane tri iskusna sonografera. Procena morfologije srca proveravana je na četvorošupljinskom preseku (situs pretkomora i komora, prisustvo ostijum primuma, ulaznog septuma) uz prikazivanje položaja aorte (LVOT - left ventricular outflow tract) i plućne arterije (RVOT- right ventricular outflow tract) i njihov odnos, procena velikih krvnih sudova kroz vaskularnu peteljku (3VV - three vessel view) i dobijanje aortnog (AA- aortic arch) i dukalnog luka (DA - ductal arch). Korišćenjem kolor Doplera (CD) vršiče se procena dijastolnog punjenja (separacije E i A talasa) desne (RV) i leve (LV) komore, procena postojanja eventualnog retrogradnog protoka na nivou atrio - ventrikularnih valvula (AV), prikaz LVOT i RVOT, 3 VV, AA, DA. Obavezna je bila i procena otpora proticanja krvi (Pi indexa) kroz ductus venosus (DV).

Rezultati: Mogućnost identifikacije fetusa povišenog rizika za anomalije fetalnog srca kombinovanjem nuhalne translucence (NT), Doplera duktus venozusa (DV) i trikuspidne regurgitacije. U grupi nisko rizičnih pacijenata pronađena je 1 (1%) pacijentkinja sa kongenitalnom srčanom manom ploda dok je u visoko rizičnoj grupi bilo 2 fetusa (6%). Prenatalna invazivna dijagnostika je rađena u svim slučajevima fetusa sa anomalijama fetalnog srca. Od registrovanih tri fetusa sa anomalijama fetalnog srca jedan (33,3%) fetus sa anomalijama fetalnog srca je imao hromozomske anomalije.

Zaključak: Fetalna ehosonografija prvog i ranog drugog trimestra omogućava ranije prepoznavanje hromozomopatija grupe visoko rizičnih pacijenata.

Ključne reči: hromozomopatije, prvi trimestar, rana dijagnoza, fetalna ehokardiografija, anomalije fetalnog srca

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

TRANSDUCERS VALUE ESTIMATION FOR FETAL ECHOCARDIOGRAPHY AT FIRST AND EARLY SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

ABSTRACT

Objective: To estimate the value of scans obtained by different (linear, convex and vaginal) probes in assessment of fetal heart structures in the first trimester of pregnancy.

Materials and Methods: 136 fetuses were examined in the first trimester of pregnancy on Toshiba ultrasound using convex (C 5 – 2 MHz), endovaginal (EV 8 – 4 MHz) and linear transducers (L 12 – 5 MHz) during the period of four years. Fetal heart was evaluated using appropriate software with broad-band transducers and color Doppler, Sono CT and HD Zoom technologies. The scan was performed by three experienced physicians. Fetal evaluation was based on: left and right ventricle morphology; AV valves position and existence of primal ostium; relationship of LVOT and RVOT and great vessels on 3VV and estimation of ductal and aortic arch.

Results: Several developments, one being the ability to indentify fetuses at risk for cardiac defects combining nuchal translucency (NT), ductus venosus (DV) Doppler and evaluation of tricuspid regurgitation, have prompted reconsideration of the role of the first trimester prognostic factor of fetus evaluation.

In low-risk pregnancies group 1 (1%) fetuses were found to have CHD, and in high-risk pregnancies the number of fetuses with CHD was 2 (6%). Genetic amniocentesis or NIPT test was performed in all fetuses with CHD. One (33,3%) fetuses with CHD were found to have chromosomal anomalies.

Conclusion: Using first trimester fetal ehosonography, make a step further in earlier recognition of chromosomopathies in high risk groups.

Key words: chromosomopathies, first trimester, early diagnosis, fetal echocardiography, cardiac defects.

Scientific field: Medicine

Nerrow scientific field: Gynecology and Obstetrics

SADRŽAJ:

1	UVOD	1
1.1	ULTRAZVUČNE SONDE I TEHNIKE ZA FETALNI EHOKARDIOGRAFSKI PREGLED	1
1.1.1	Frekvencija, talasna dužina i dinamički opseg	1
1.2	NOVE TEHNIKE	2
1.2.1	Harmonično snimanje (<i>Harmonic mode</i>)	2
1.2.2	Trodimenzionalni prikaz, četvorodimenzionalni prikaz (3D, 4D)	2
1.2.3	Sono CT tehnika	5
1.2.4	<i>HD Zoom (High Definition Zoom)</i>	6
1.2.5	Linearne ultrazvučne sonde (L) visoke rezolucije (12-5 MHz; 17-5 MHz)	6
1.2.6	<i>Broadband</i>	6
1.2.7	Trodimenzionalna obrada slike (3D)	8
1.3	PREGLED OPŠTIH INDIKACIJA ZA ULTRAZVUČNI PREGLED FETALNOG SRCA	8
1.3.1	<i>Ehostruktura fetalnog srca</i>	10
1.3.2	<i>Četvorošupljinski pregled srca</i>	14
1.3.3	<i>Defekt atrijalnog (pretkomorskog) septuma (ASD)</i>	16
1.3.4	<i>Ventrikularni septalni defekt (VSD)</i>	16
1.3.5	<i>Atrioventrikularni (pretkomorskokomorski) septalni defekt (AVSD)</i>	17
1.3.6	<i>Asimetrija srčanih komora univentrikularno srce</i>	18
1.3.7	<i>Sindrom levog hipohpastičnog srca (HLS)</i>	18
1.3.8	<i>Hipoplastični desni ventrikul (HRV)</i>	19
1.3.9	<i>Epsteinova anomalija</i>	19
1.3.10	<i>Kardiomiopatije</i>	20
1.3.11	<i>Situs inversus – dekstrocardia</i>	20
1.3.12	<i>Ektopično srce</i>	21
1.3.13	<i>Tumori srca</i>	21
1.3.14	<i>Tetralogija Fallot</i>	23
1.3.15	<i>Transpozicija velikih krvnih sudova</i>	24
1.3.16	<i>Dostruko izlazni desni ventrikul</i>	24
1.3.17	<i>Zajednički arterijski trunkus</i>	25
1.3.18	<i>Pulmonalna stenoza</i>	25
1.3.19	<i>Aortna stenoza</i>	25
1.3.20	<i>Koarktacija aorte i prekid njenog kontinuiteta</i>	26
1.3.21	<i>M-prikaz ehokardiografija i Dopler ehokardiografija</i>	26
2	CILJ RADA	29
3	MATERIJAL I METODA	30

3.1	MATERIJAL	30
3.1.1	Pacijentkinje	30
3.2	METODA	31
3.2.1	Ultrazvučni pregled	31
3.2.2	Statistička analiza	32
4	REZULTATI RADA	33
5	DISKUSIJA	50
6	ZAKLJUČCI	58
7	LITERATURA	59

1 UVOD

1.1 ULTRAZVUČNE SONDE I TEHNIKE ZA FETALNI EHOKARDIOGRAFSKI PREGLED

1.1.1 Frekvencija, talasna dužina i dinamički opseg

Zvuk se definiše kao kretanje energije koje nastaje mehaničkim vibracijama čestica kroz elastičnu sredinu. Vibracije se prenose u vidu elastičnih talasa različite amplitude (1).

Ultrazvučne sonde koje emituju ultrazvučne talase najbolje karakterišu frekvencija i talasna dužina, a ultrazvučnu mašinu–uređaj dinamički opseg.

Frekvencija ultrazvučnog talasa označava broj titraja u sekundi, a izražava se jedinicom Hertz (Hz). Jedan Hertz (1Hz) je jedan titraj u sekundi, jedan kilohertz (1kHz) je hiljadu titraja u sekundi, a jedan megahertz (1MHz) je million titraja u sekundi. Ultrazvučni talasi nižih frekvencija su prodorniji pa se koriste za pregled organa i anatomskih struktura koje su dublje postavljeni. Što je frekvencija ultrazvučnog talasa niža, njegova rezolucija ili moć razdvajanja je manja i obrnuto (1). U dijagnostici je neophodno radi optimizacije pregleda, koristiti maksimalnu frekvenciju radi što bolje rezolucije ultrazvučne slike. Iz ovoga proističe zaključak da frekvencija ultrazvuka zavisi samo od njegovog izvora (sonde) i da za pregled površnih organa treba koristiti ultrazvučni snop viših frekvencija a za dublje smeštene organe niže frekvencije ultrazvučnog snopa. Ultrazvučna dijagnostika koristi talase frekvencije od 1 -17 MHz.

Talasna dužina označava rastojanje između dva vrha talasa ili udaljenost čestica u istoj fazi oscilovanja. Jedinica mere je metar (1m). Talasna dužina je u obrnutoj proporciji sa frekvencijom ultrazvučnog snopa, što je talasna dužina veća, frekvencija je manja a samim tim je rezolucija slabija i obrnuto (1).

Brzina prostiranja(v) ultrazvučnog snopa je brzina kojom se on širi kroz elastičnu sredinu. Jedinica brzine je 1m/s. Brzina talasa zavisi od karakteristike medija kroz koji se talas kreće, a proporcionalna je frekvenciji i talasnoj dužini. Brzina širenja ultrazvučnog talasa u mekim tkivima je oko 1540 m/s (1).

Intenzitet ultrazvuka označava energiju kojom ultrazvučni talas deluje na jedinicu površine upravnu na pravac prostiranja talasa u određenom vremenskom

intervalu. Intenzitet zvuka se meri u Watts (W) po kvadratnom santimetru. Intenziteti ultrazvučnih talasa koji se koriste u dijagnostici su praktično zanemarljivi (1).

Za pregled fetalnog srca koristimo **linearne visokofrekventne sonde** čija se frekvencija kreće od 5 do 17 MHz. Teško je govoriti o sondama nezavisno od samog ultrazvučnog aparata. Pri odabiru sonde potrebno je znati: opseg frekvencije sonde, tip sonde (linearna, konveksna), osetljivost pri radu sa Doppler opcijama, širinu sonde itd.

Dinamički opseg je raspon između najjačeg i najslabijeg signala koje uređaj prepoznaje, izraženo u jedinici decibel (dB). Nameštanjem dinamičkog opsega prikazuje se veći ili manji broj detalja na ekranu (1). Uređaji rade sa dinamičkim opsegom od 55 do 120dB, zavisno od vrste pregleda i kvaliteta uređaja.

1.2 NOVE TEHNIKE

1.2.1 Harmonično snimanje (*Harmonic mode*)

U želji da se smanje smetnje i poboljša odnos šuma i signala razvijena je *harmonic* funkcija. Harmonici se generišu u tkivu, a ne iz sonde. Svaki je harmonik za oktavu viši od prethodnog. Frekvencija drugog harmonika je dva puta viša od osnovne frekvencije. Signal koji se vraća pretvaraču ultrazvuka je sa prisutnim brojnim smetnjama. Budući da se harmonici stvaraju interakcijom osnovne frekvencije i tkiva, smanjuje se dužina puta signala za pola, što smanjuje nečistoću signala. Intenzitet signala tkivnih harmonika je 20 dB i niži, odnosno 100 puta slabiji od osnovnog signala, što zahteva vrlo osetljivu elektroniku. Upotrebom ove metode poboljšana je rezolucija slike, bolji je kontrast uz nešto nizi dinamički opseg (1).

1.2.2 Trodimenzionalni prikaz, četvorodimenzionalni prikaz (3D, 4D)

Trodimenzionalni pregled (3D) i u novije vreme četvorodimenzionalni (4D - 3D prikaz u realnom vremenu) primenjuju se u pregledu fetalnog srca. Uopšteno, 3D ultrazvukom se promena fetalnog srca može vizualizovati iz više projekcija istovremeno i prikazati u tri ravni koordinatnog sistema koje čine tri ose (X, Y i Z osa). Akvizicija - prikupljanje podataka, nastaje 3D sondama koje poseduju motor ili *freehand* sondom (operator otklonima ruke prikuplja podatke iz volumena koji želi prikazati). U oba slučaja se ultrazvučni signal emituje i vraća kroz telo pacijenta između dve ravni koje formiraju ugao od oko 60 stepeni.

Inače, 3D slika nastaje memorisanjem brojnih 2D slika te naknadnom softverskom obradom - 3D rekonstrukcijom.

Četvorodimenzionalna ultrazvučna obrada (4D) podrazumeva volumen predstavljen u jedinici vremena (realnom vremenu). Budući da je takav prikaz automatizovan, uz pomoć sonde sa ugrađenim motorom u samoj sondi, operator ne pomera sondu, nego čeka da uređaj završi skeniranje. Volumeni se uobičajeno stvaraju sakupljanjem sekvence prostorno registrovane 2D slike. Za prostornu registraciju 2D slike, mora se koristiti metoda determinisanja pozicije i orijentacije načinjene 2D slike u odnosu na uobičajeni koordinatni sistem.

Od nedavno postoji i treća, najsavremenija i najsavršenija akvizicija, uz pomoć elektronske ultrazvučne sonde, bez motora i upotrebe pomeranja sonde (*X – Matrix sonde*).

Najmanja jedinica trodimenzionalno rekonstruisane slike je voksela (*voxel*). Prikaz je sastavljen od velikog broja vokseli koji čine volumenski blok. Program za obradu 3D slika omogućuje manipulaciju volumenom u sve tri dimenzije, po osama x, y i z. *Retrakcija okolnog mekog tkiva i njegova distorzija su takođe vrlo indikativan znak anomalija i kod ove ultrazvučne tehnike. Neki radovi sugerišu da se ove promene 3D ultrazvukom mogu jasnije videti. Za bolji prikaz položaja i grananja krvnih sudova može se koristiti 3D Power Doppler – prikaz (3D – CPA). Trodimenzionalni prikaz u nekim slučajevima omogućuje bolji prikaz broja i načina grananja krvnih sudova fetalnog srca.*

1.2.2.1 Tehnike rekonstrukcije

Jednom načinjena sekvenca 2D ultrazvučnih slika, može biti rekonstruisana u 3D volumen.

Trodimenzionalno volumen možemo prikazati u tri ravni. Okretanjem osnovnog volumena dobijamo prikaz promene u novim 2D slikama postojećih ravni. Na taj način dobijamo podatke za detaljnu multiplanarnu analizu. Sa pozicijom i orijentacijom svaka slika je vremenski određena, transformišući koordinate svake tačke u koordinatni sistem volumena. Proces rekonstrukcije zadržava sve informacije originalne slike u 3D volumenu, bilo da se kasnije koristi u vidu volumenske ili planarne tehnike.

Moramo naglasiti da kvalitet 3D/4D pregleda zavisi direktno od kvaliteta osnovne 2D slike.

1.2.2.2 Vizuelizacija 3D/4D

Tehnike vizuelizacije ultrazvučnog volumena mogu se svrstati u multiplanarne, volumenske i površinske. Sa multiplanarnim modom prikaz slike je u 3 ravni pri čemu se analizirana promena posmatra po x, y i z osovini.

Radi vizuelizacije površine koristi se opcija *surface rendering* tehnike .

1.2.2.3 Kompjuterski sistemi

Kao jedan od osnovnih nedostataka pređašnjih 3D kompjuterskih sistema je bilo nemogućnost prikaza slike u realnom vremenu usled prevelikih kompjuterskih zahteva koje radne stanice nisu mogle podržati. Današnji najkvalitetniji ultrazvučni aparati obradu podataka vrše u *real time* modu i daju sliku u sve 3 ravni, kao i prikaz 4D na istom panelu.

Grupa premijum ultrazvučnih urađaja najnovije generacije poseduje jedinstvenu tehnologiju *PureWave* sonde sa 9000 aktivnih elemenata, što je 35 puta više od konvencionalnih sonde, sa dinamičkim kontrastom od 170 dB, koje proizvode kvalitetnu sliku, visoke rezolucije čak i u slučajevima tehnički zahtevnih medijuma i struktura u telu pacijenta.

Ovi aparati takođe poseduju jedinstvenu *Sono CT i X - Res* tehnologiju koja obezbeđuje pojačanje slike u realnom vremenu koristeći adekvatne kontekstualne algoritme koji redukuju artefakte u slici. Zbog toga ovi uređaji nemaju potrebu upotrebe harmonik moda u redukciji artefakata.

X - Res (Extrem resolution) tehnologija je realno adaptivna tehnika obrada slike koja koristi 350 miliona kalkulacija po frejmu podatka. Adekvatna obrada subfunkcija se konstantno prilagođava svakom pikselu frejma, za svaki frejm u jedinici vremena. Rezultat ovakve obrade su slike oslobođene bazičnog šuma, sa vrhunskom jasnoćom i definicijom granica. Naime, *X - Res* pojačava ivice korigujući diskontinuitete među iscrtanim regionima prikazanog dela objekta posmatranja, omogućavajući poboljšanu vizuelizaciju i informativnost slike u realnom vremenu što je naročito bitno radi provere posteriorne konture fetalnog srca do 5 mm. Proistekla iz ispitivanja u magnetnoj rezonanciji, ova tehnologija je zasnovana na dugogodišnjem ispitivanju. Kada *X - Res* kombinujemo sa *SonoCT – om (Sonographic Computer Tomography)*, od ovih tehnologija se očekuje bolja detekcija i diferencijacija anomalija.

1.2.2.4 Klinička upotreba 3D

Klinička upotreba 3D ultrazvuka našla je primenu u proceni volumena organa, planiranju opsega hirurških intervencija kao i proceni protoka krvi u prostoru *3D CPA mode - Color Power Angio mode* – (slika 13).

Za razliku od 2D ultrazvučnog prikaza, 3D i 4D prikazi umanjuju subjektivnost pregleda u uticaju na kvalitet nastalih slika i njihovu informativnost. Takođe, upotrebom ove tehnologije skraćuje se vreme pregleda i omogućava naknadna (*postprocessing*) analiza dobijenih podataka u toku pregleda fetalnog srca, radi procene odnosa sonomorfologije i patologije. *Ova metoda pomaže boljem i preciznijem određivanju promena fetalnog srca.*

3D Power Color mode je bitan u proceni postojanja diskretnih poremećaja protoka.

1.2.3 Sono CT tehnika

Sono CT tehnika omogućava jedinstven pristup uklanjanja tehničkih artefakata, koji karakterišu nastalu ultrazvučnu sliku, a koji utiču na njen kvalitet. *Sono CT* tehnologija koristi mogućnost slanja ultrazvučnog talasa iz sonde ka objektu posmatranja iz devet uglova, nakon toga kompjuterskom obradom formira se nova slika u realnom vremenu. *Na ovaj način dobijena slika sadrži devet puta više informacija od konvencionalne ultrazvučne slike.*

Sono CT tehnika je dostupna u svim 2D, Doppler, Harmonik i 3D modovima obrade slike poboljšavajući im kvalitet.

Sa Sono CT - om, redukuju se ivični artefakti posmatranog objekta, kao i tačkasti artefakti se redukuju, a strukture zakrivljenih i iregularnih granica se jasno vizuelizuju. Koristeći *Sono CT* prikaz, slika u realnom vremenu je boljeg kvaliteta bez artefakata.

Po dosadašnjim ispitivanjima upotreba *Sono CT* je dokazano omogućila bolje i pouzdanije dijagnostifikovanje kao i promenu u neophodnom tretmanu pacijenata u 17,6% slučajeva.

Klinički značaj je mogućnost *Sono CT* tehnike da poboljša značajno kvalitet uobičajene 2D ultrazvučne slike, tj. izostaju artefakti u realnom vremenu kao što su suvišni odsjaji, tačkice i refrakterne senke, kao i kolor buka ako je primenjen kolor Doppler (CD). *Prednost Sono CT u odnosu na standardnu 2D ultrazvučnu tehniku je*

dokazana u ranijem otkrivanju fetalnih anomalija, većoj senzitivnosti pregleda kao i preciznijem određivanju stadijuma promena fetalnog srca.

1.2.4 HD Zoom (High Definition Zoom)

HD Zoom, High Definition Zoom je jedna od novijih primenjenih tehnika, koja omogućava konstantno visoku prostornu rezoluciju slike nakon njenog uvećanja. Ovo je nezamenjiva karakteristika kvalitetne UZ dijagnostike koja omogućava uočavanje i procenu karakteristika promena do 5 mm. Kompjuterski program (*X Res*) kao deo softvera istih mogućnosti kao i kompjuter u magnetnoj rezonanciji omogućavaju primenu *Sono CT* i *HD Zoom* tehnologije.

1.2.5 Linearne ultrazvučne sonde (L) visoke rezolucije (12 - 5 MHz; 17 - 5 MHz)

Linearne sonde (L) koje koriste visoke frekvence u mogućnosti su da prikažu znatno manje strukture nego sonde nižih frekvenci. Ovo je ključna činjenica u otkrivanju početnih, malih promena sa jedne strane kao i procena sonomorfoloških karakteristika promene fetalnog srca bez obzira na njihovu veličinu, sa druge strane. Mada L sonde omogućavaju kvalitetnu sliku, tj bolje rezolucije, njihovo glavno ograničenje je smanjena penetracija ultrazvučnog talasa. Naime, što je frekvencija sonde veća, prodornost ultrazvučnih talasa je manje. Ovo se objašnjava na sledeći način.

Formula brzine zvuka je proizvod frekvencije i talasne dužine. Frekvencije koje se koriste u ultrazvučnoj dijagnostici su u rasponu od 1 – 17 MHz. Sa druge strane ultrazvučni skener pretpostavlja da je akustična brzina konstantna 1540 m/s. Znači što je upotrebljena frekvencija veća, talasna dužina ultrazvučnog talasa je manja.

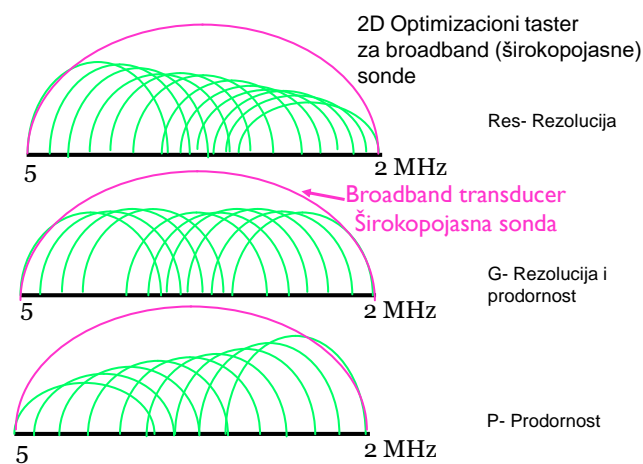
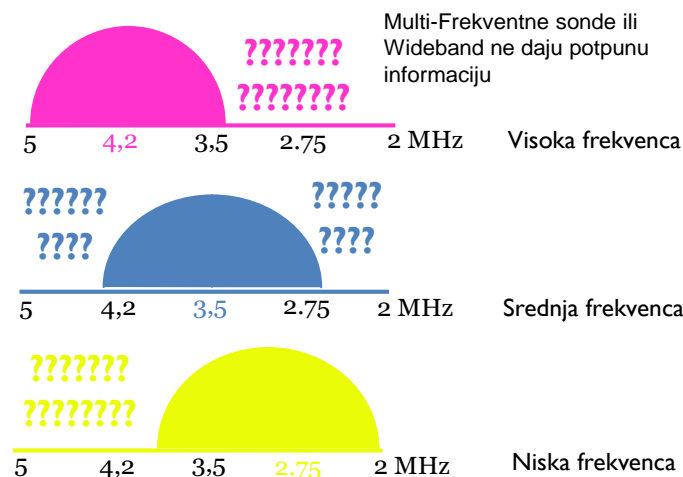
1.2.6 Broadband

Broadband je tehnologija korišćenja sonde širokog spektra ultrazvučnih talasa. Na primer L (linearna) sonda od 12 - 5 MHz šalje istovremeno ultrazvučne talase različitih frekvenci i talasnih dužina te je rezolucija slike podjednaka od prvog milimetra pa sve do 7 cm. *Primenom broadband L sonde, skraćuje se vreme pregleda i značajno smanjuje lažno pozitivan i lažno negativan nalaz.* Uobičajeno, sonde koje se primenjuju u dijagnostici fetalnog srca su multifrekventne. Za razliku od sonde širokog spektra, multifrekventne sonde koriste jednu frekvenciju, a samim tim i odgovarajuću talasnu dužinu ultrazvučnog talasa, te su optimalne samo za pregled promena fetalnog srca na jednom uskom opsegu udaljenom od sonde. Procena eventualnih promena koje se ne

nalaze u opsegu rada upotrebljene frekvence sonde, zahtevaju promenu njene frekvence pa automatski i talasne dužine. Ovakav pregled sa multifrekventnim sondama znatno produžava pregled i doprinosi povećanju lažno negativnog nalaza.

Broadband sonde sa kolor Doplerom (CD) registruju eritrocite svih brzina koje teku kroz krvni sud. Multifrekventne sonde ne mogu registrovati sve eritrocite. Znači otkrivanje odstupanja od fiziološkog nalaza i anomalija je mnogo senzitivnije ako se koriste broadband sonde u odnosu na multifrekventne. Ukoliko prikazujemo krvne sudove gde se eritrociti kreću malim brzinama koristili smo kolor power Dopler (CPA).

Razliku između broadband i multifrekventnih sondi u odnosu na rezoluciju i penetraciju možemo prikazati grafički. Isti princip važi i za linearne broadband i multifrekventne sonde.



Shematski prikaz razlike „multifrekventnih“ i „broadbend“ sondi

1.2.7 Trodimenzionalna obrada slike (3D)

Pregled fetalnog srca B modom u 2D tehnici čini zlatni standard u ultrazvučnoj dijagnostici.

Savremeni aparati poseduju i trodimenzionalnu, tj. multiplanarnu analizu fetalnog srca. Za promene do 1 cm veličine *Sono CT* tehnika omogućava procenu granice promene zbog korišćenja različitih upadnih uglova upotrebljenih ultrazvučnih talasa.

Međutim kod većih promena naročito nepravilnih kontura i posteriornog slabljenja ultrazvučnog snopa, nije moguća adekvatna procena konture granice, te gubimo jedan od ključnih parametara za procenu karaktera detektovanih promena srca fetusa. U ovom slučaju, okretanjem volumena promene fetalnog srca mi u tri ravni sagledavamo granicu promene koja nam je nedostupna u 2D pregledu.

Analiza sonografskih karakteristika može pomoći u diferenciranju minor od major promena fetalnog srca. Iskusni operater evaluira promenu fetalnog srca prema sonogramu na osnovu morfologije i ehostrukture fetalnog srca. Međutim, UZ slika uvek sadrži bazični šum, vidne tačkaste artefakte, i tkivno zavisne teksture, te je interpretacija slike podložna subjektivnom tumačenju operatera. Radi izbegavanja neadekvatnosti pregleda, dodatna informacija koju obezbeđuje kompjuterski dodatni algoritmi *CAD (Computer - aided diagnosis)* mogu povećati dijagnostičku pouzdanost.

1.3 PREGLED OPŠTIH INDIKACIJA ZA ULTRAZVUČNI PREGLED FETALNOG SRCA

Preglede fetalne ehokardiografije kao i ostale preglede u medicini, radi pravljenja i usavršavanja protokola kao i edukativnog pristupa sprovodimo obavezno u postojanju određenih indikacija. Didaktički indikacije postavljamo na osnovu anamnestičkih podataka porodične i lične anamneze majke kao i na osnovu komorbiditeta majke. Savremena perinatologija zahteva i dublje ulaženje u podatke i paternalne etiologije. Indikacije se postavljaju posebno u odnosu na fetalni aspekt ali poštujući protokole i kompletno stanje intrauterusnog razvoja fetusa, indikacije se postavljaju i na osnovu stanja placente.

- A. indikacije od strane majke – pozitivna porodična anamneza za postojanje kongenitalnih anomalija (npr 22q11. 2 delecija)
 - metabolička oboljenja (dijabetes melitus i fenilketonurija, teški neotkriveni poremećaji štitne žlezde sa autoimunim tireoiditom)

- sistemska oboljenja (SLE, AFL, odnosno postojanja antimitohondrijalnih, anticitoplazmatičnih, antikardiolipinskih antinuklearnih antitela kao i lupus antikoagulans i uže specifičnih koje se mogu sekundarno odraziti na razvoj miokarda)
- autoimuna oboljenja (svih etiologija koje se odnose na razvoj krvnih sudova i vezivnog tkiva kao i na mogući uticaj na paccemacere miokarda u embriogenezi)
- konzumiranje lekova u ranoj trudnoći koji spadaju u starije grupe rizika po klasifikacijama pored C grupe rizika kao i starijih podgrupa B klasifikacije
- registrovane infekcije ili intoksikacije u ranoj trudnoći, od akutnih stanja vezanih za teže forme bakterijskih i virusnih infekcija do stanja atipičnih a sve češćih virusnih ataka

B. indikacije od strane fetoplacentnog stanja – odstupanja u količini plodove vode u smislu povećanja (polihidramnion) ili smanjenja (oligoamnion) količine plodove vode, praćenjem amniotik fluid indeksa (AFI) i dimenzija najvećeg vertikalnog džepa (LVP) kako bi se preciznost omogućila

- registrovanog postojanja hidropsa fetusa od najmanjeg stepena kada se već primenom fetalne ehokardiografije može pravovremeno pacijentu saopštiti dalja dijagnostika ploda ili pak stanja koja bi zahtevala drastičnije mere
- povišene nuhalne translucence (prozračne zone vrata fetusa), koja je do nedavno bila samo indikacija za analizom kariograma ploda
- registrovanih odstupanja od normalne frekfence srca i/ili ritmične aktivnosti fetalnog srca
- prisutnih hromozomskih aberacije
- registrovanih drugih strukturnih anomalija fetusa
- IUGR (intrauterusni zastoj u rastu ploda)
- kasno otkriven gestacioni dijabetes kao i stanja postojanja dijabetesa u dužem životnom periodu majke. Obavezna fetalna ehokardiografija u neadekvatnim glikoregulacijama

1.3.1 Ehostruktura fetalnog srca

Jedan od neophodnih parametara za adekvatnom procenom fetalnog stanja u savremenoj perinatologiji predstavlja pregled fetalnog srca. Ultrasonografskim praćenjem anatomske građe kao i funkcionisanja kardiovaskularnog sistema dobijamo podatke koji nisu uže stručno vezani za miokard ploda već govore o opštem stanju ploda. Tako je moguće preciznije osmisлити tok trudnoće kao i preduprediti komplikacije i perinatološke i akušerske.

Posebni medicinski kao i etički aspekt ehokardiografije fetusa nalazi se u planiranju potencijalnih hirurških intervencija na plodu. Takvim pristupom smanjuju se morbiditeti fetusa ali i neonatusa. Ukoliko predvidimo korake naših aktivnosti u mogućnosti smo da u saradnji sa internistima i hirurzima u oblasti neonatologije smanjimo procenat loših ishoda i obezbedimo radjanje zdrave populacije.

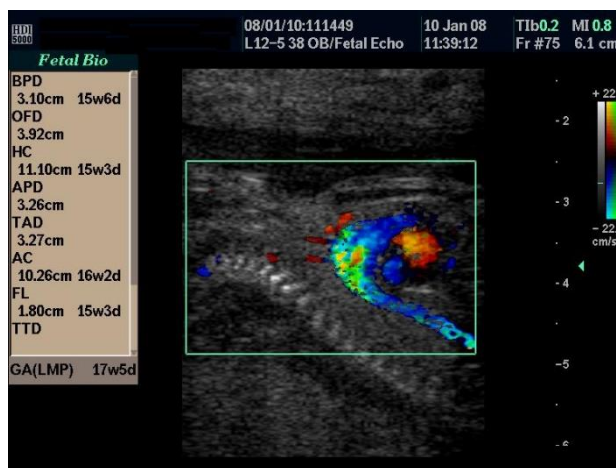
Sama tehnika ultrasonografskog pregleda ima dva pristupa. Pristupi dvodimenzionalnim transabdominalnim sondama, frekvencom adaptirani za prolazak kroz tkiva radi preciznijeg prikaza miokarda. Drugi pristup predstavlja endovaginalni ultrazvuk identičnih fizičkih modula.

Osnovni koraci se odnose na prikaz krupnih anatomskih elemenata kao i poziciju miokarda. Neretko u tim prvim postupcima dešavaju se „lekarska slepila“ jer postojanje dvostruke treće dimenzije, položaj i pokreti ploda mogu dovesti do zablude. Sukcesivno pregled se nastavlja primenom doplera. Tim pristupom procenjuje se funkcionalni kapacitet miokarda. Napredkom tehnike, lekarima je omogućen i precizniji pristup korišćenjem tehnologija tipa trodimenzionalnih, četvorodimenzionalnih kao i tehnikom žive slike (STIC- spatio-temporal imaging correlation).

Statistički podatci govore da se na 1000 novorođenčadi anomalije fetalnog srca strukturalne prirode dešavaju u 8 - 9 slučajeva. Posebnu medicinsku i etičku težinu čini činjenica postojanja udruženih strukturalnih i hromozomskih anomalija. Podaci literature ukazuju da više od 50% slučajeva anomalije građe srca deteta postoji u koegzistenciji sa hromozomskim anomalijama kao i drugim strukturalnim anomalijama (25).

Iako je teoretski poznato da su srčane anomalije multifaktorijalne etiopatogeneze, sekundarno nastajanje poremećaja funkcije miokarda postaje jedna od novih indikacija. Posmatrano sa aspekta bazične medicine i embriologije anatomske

poremećaji se dešavaju od osmog do šesdesetog dana embrionalnog života. Takav podatak medicinski indukuje raniji pristup analizi fetalnog srca. U periodima prvog i ranog drugog trimestra moguće je vrlo precizno detektovati fetalnu aortu. Formiranje fetalnog aortnog luka završava se u toku prvog trimestra trudnoće. Naglašava se da se anatomski razvoj tada može u potpunosti sagledati ali da se u rizičnim grupama pregled mora ponavljati kako bi se pratio funkcionalni razvoj (slika 1).

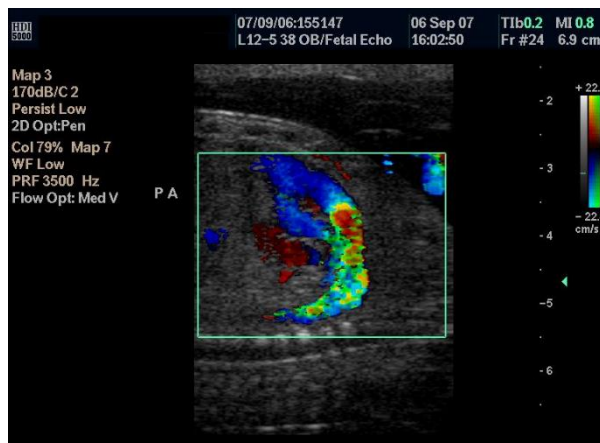


Slika 1. Prikaz aortnog luka linearnom sondom L 12 - 5 MHz

Anomalije anatomskih struktura u toku formiranja fetalnog srca i krvnih sudova srca uslovljene su nizom složenih morfogogenetskih i ćeliskih mehanizama. 1972 godine je prvi put urađen ultrazvučni pregled i procena srčanih komora M – modom (6), u današnje vreme uz upotrebu sive skale (B mod - a) sa živom slikom (2D, 3D, 4D), visoka rezolucija uz korišćenje visokofrekventnih sonde, kolor dopler, pojačani kolor dopler i pulsirajući dopler omogućavaju relativno jednostavnu analizu kvantitativne i kvalitativne anatomije fetalnog srca, aritmije i poremećaje srčanih funkcija fetusa.

Kvalitet sonde koje primenjujemo u odnosu na njihovu mogućnost prodiranja kroz tkiva odnosno jačinu frekvence prilagođavamo ne samo gestacionoj starosti trudnoće već i anatomskom pristupu regiji koja obezbeđuje najbolju vizuelizaciju. Sonde se nalaze u opsegu od pet do devet megaherca, od dva do dvanaest megaherca, odnosno od pet do petnaest megaherca. Poznato je da se srčana frekvencija registruje u petoj i šestoj nedelji vitalne trudnoće. U odnosu na dobijene vrednosti srčane frekvencije embriona možemo napraviti algoritam sledećih perinatoloških postupaka u odnosu na stanje ploda ali i u odnosu na stanje majke. U gestacionoj starosti od 12 nedelja detaljno

možemo opisati poziciju miokarda kompletan anatomski i funkcionalni izgled fetalnog srca kao i izlazne traktove velikih krvnih sudova i celinu aortnog luka (slika 1 i 2).



Slika 2. Prikaz dukalnog luka linearnom sondom L 12-5 MHz

Raniji termin kada smo definitivno smatrali da je moguće opisati fetalno srce sada je značajno unapređen. Od drugog trimestra, napred navedenim tehnologijama vizuelizaciju srčanih struktura kao i uspostavljanje dijagnoze srčanih anomalija postavljamo mnogo ranije od ranijih standarda koji su se kretali od devetnaeste do dvadesetčetvrte nedelje gestacije (14).

U okviru kongenitalnih anomalija srca lakše detektujemo „simpleks“, odnosno jednostavne anomalije kao što su komunikacije između komora ili pretkomora miokarda. Teže se uspostavljaju dijagnoze kao što su transpozicije velikih krvnih sudova, kao i ostale kompleksne anomalije kardiovaskularnog aparata fetusa.

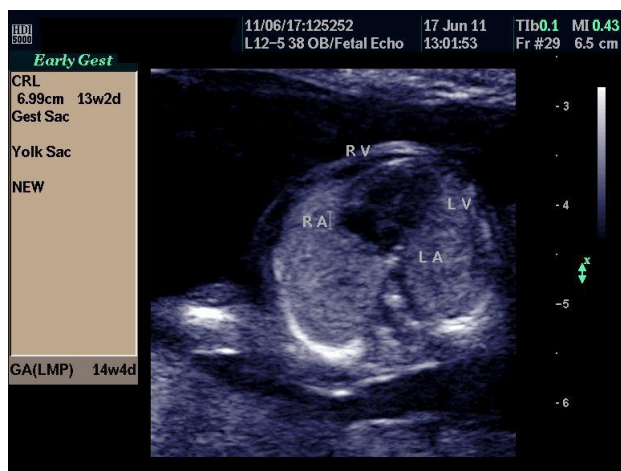
Kako bi se sistematičnost pregleda sprovedila po protokolu usavršavani su pristupi protokola pregleda fetalnog srca. Nakon prvih sekvencionih pristupa uvedenih od Van Praagh-a, od izmena Shinebourn (15, 16), kao i najnovih stavova Beckera i Andersona (23).

Kao prvi stadijum u pregledu fetalne ehokardiografije, je određivanje leve i desne strane tela, odnosno situs solitusa viscelarnih i parenhimatoznih organa, pri čemu definišemo:

- 1) situs solitus (levokardia), adekvatan anatomski položaj srca u odnosu na ostale organe fetusa, vrh srca pozicioniran na levo

- 2) situs inversus (dekstrokardia), prikaz koji odgovara „slici u ogledalu“ situs solitusa fetalnih organa
- 3) situs ambiguus – situs izomericus (mesocardia) – vrh srca koji je pozicioniran ka sredini grudnog koša.

Dijagnostičko prepoznavanje odstupanja od normalnog anatomskog položaja nema toliko značaj kao u slučajevima morfološkog odstupanja (pacijenti sa dekstrokardijom vode normalan život), ali je značajna zbog informacije da je određen broj anomalija fetalnog srca i drugih strukturnih anomalija organa i organskih sistema učestaliji uz situs inversus. Kao normalan nalaz smatra se kada fetalno srce zauzima 30 - 50% ukupne površine toraksa, pozicionirano u levoj polovini toraksa sa vrhom usmerenim ulevo (levokardia, situs solitus) u proceni orijentacije koristimo normalnu poziciju želudca fetusa koji se nalazi u levom hemiabdomenu a prikazuje se na ultrazvučnom preseku niže od preseka neophodnog za prikaz fetalnog srca. Vizuelizacija segmenta koji pripada desnoj strani srca pozicionirana je bliže prednjem zidu grudnog koša dok je leva strana srca okrenuta ka kičmenom stubu (slika 3).



Slika 3. Četvorošupljinski presek fetalnog srca

U slučajevima registrovanja neadekvatnih položaja srca izrazito ulevo (levokardia), udesno (dekstrokardia) ili pak u medijalni kompartman toraksa (mezokardia), tada smo u obavezi daljeg ultrazvučnog dijagnostifikovanja uzroka koja dovode do takvih stanja eksternom kompresijom kao što su: dijafragmalna hernija, tumori pluća i/ili medijastinuma.

Indikacije za fetalnu ehokardiografiju koje smo naveli na početku poglavlja (pozitivna porodična anamneza sa majčine strane, placentne, fetalne, ostale entitete..)

baziramo na činjenicama etiopatologije, patogeneze, hereditarnosti anomalija fetalnog srca. U ne malom broju slučajeva dijagnostifikovanja srčanih mana a koje su otkrivene u grupi pacijentkinja koje pripadaju grupi niskorizičnih trudnoća za postojanje anomalija srca doprinele su važnosti pregleda svih fetusa (9, 12, 16).

1.3.2 Četvorošupljinski pregled srca

Kao prvi korak u okviru ultrazvučne procene fetalnog srca koji pripada ujedno i osnovnom pregledu srca po protokolu AIUM (American institute for ultrasound in medicine) je adekvatan prikaz srca na četvorošupljinskom preseku. Na ovom preseku i ultrazvučnom prikazu sve četiri srčane šupljine u mogućnosti smo otkrivanja oko 20 - 30% urođenih anomalija fetalnog srca. (17 - 19). Od svih preseka kroz srce fetusa najlakše je prikazati srca fetusa na nivou sve četiri srčane šupljine koji se postiže transverzalnim presekom u nivou fetalnog toraksa pomeranjem sonde transverzalnog preseka koji je pozicioniran iznad nivoa želuca ka glavi fetusa. (slika 3, slika 4).



Slika 4. Četvorošupljinski presek fetalnog srca linearnom sondom L 12-5 MHz

U rutinske ginekološke preglede neophodno je uključiti fetalnu ehokardiografiju. Uz klasično praćenje fetalne biometrije, kao i parametre koji daju sliku i funkcionalnog ne samo anatomskog stanja ploda, neophodno je uvrstiti osnovne elemente pregleda srca ploda. U okviru ekspertnih ultrazvučnih pregleda rutinski je već uključena fetalna ehokardiografija.

Činjenica da sprovođenje procedure uspostavljanja precizne pozicije miokarda, opsega koji zauzima površina fetalnog srca u toraksu, kao i orijentacije leve i desne polovine srca ploda, presek kroz sve četiri šupljine miokarda, kao i izlazi velikih krvnih sudova, nisu proces koji klasičan ultrazvučni pregled ne može da upotpuni.

Tehnika opisa pozicije descendentne aore olakšana je poznavanjem činjenice da je anatomski pozicionirana ležeći na kičmenom stubu, dok leva pretkomora leži na aorti, a sternum se nalazi naspram kičmenog stuba, dok je desna komora smeštena ispred sternuma (slika 3). Analizom ultrazvučnog prikaz srca fetusa na nivou četiri srčane šupljine dolazimo do informacija o anatomiji fetalnog srca kao i niz informacija o njegovoj dinamici:

- 1) srce fetusa zauzima 30 – 50% ili 1/3 fetalnog toraksa
- 2) srce fetusa je simetričan organ sastoji se iz dve pretkomore i dve komore
- 3) leva i desna pretkomora su skoro podjednake veličine
- 4) leva i desna komora su više ili manje slične po dimenzijama
- 5) leva pretkomora je pozicionirana bliže fetalnoj kičmi
- 6) mitralna i trikuspidna valvula otvaraju se i zatvaraju u toku srčane aktivnosti
- 7) smeštaj mitralne i trikuspidne valvule nije u istoj ravni, položaj trikuspidne valvule je više ka vrhu srca u odnosu na mitralnu
- 8) jednaka je debljina ventrikularnih zidova i interventrikularnog septuma
- 9) intaktnost – celina interventrikularnog septuma (IVS)
- 10) trabekule desnog ventrikula formiraju njegov triangularni oblik, je jedan od osnovnih elemenata razlike između dve velike srčane šupljine
- 11) uočavanje fiziološkog otvora među pretkomorama koje daju specifičnost razlike funkcije kardiovaskularnog aparata odraslog čoveka i fetusa, i pozicioniranje prostora u koji se valvule otvaraju. Uz neophodnost da se proces odvija u pravcu leve pretkomore fetalnog srca
- 12) četiri pulmonalne vene se ulivaju u levu pretkomoru definišući joj izgled gornjeg i zadnjeg zida, kao i praćenjem protoka kroz te anatomske celine dobijamo odgovor kvaliteta funkcionisanja fetalnog srca.

Na osnovu adekvatnog ultrazvučnog pregleda fetalnog srca na četvorošupljinskom preseku možemo isključiti sledeće urođene anomalije: defekt pretkomorskog septuma, defekt interkomorskog septuma, pretkomorskokomorski septalni defekt (common A - V

cana-zajednički A - V kanal), asimetrija srčanih komora (sindrom hipoplastičnog levog srca, hipoplastična desna komora, unikomorno srce), Ebstein anomalija, kardiomiopatija, situs inversus, ektopično srce, tumori srca.

1.3.3 Defekt atrijalnog (pretkomorskog) septuma (ASD)

Definicija anatomskog poremećaja pretkomorskog septuma se definiše kao nepotpuni razvitak u embriogenezi fetalnog srca membrane koja normalno formira i zatvara foramen ovale. Teoretski su napravljene klasifikacije stepena defekata pretkomora.

Najčešći poremećaj je defekt unutrašnjeg dela atrijalnog septuma postavljen blizu ulaska donje šuplje vene. Uz taj defekt koegzistiraju i poremećaji arterije pulmonalis. Sekundarni septalni defekt odnosi se na poremećaj foramena ovale. Primarni septalni defekt je jedan od najlakše uočljivih i jedan je od najčešćih poremećaja. Ultrazvučno se uočava nedostatak intaktnosti atrijalne pregrade. Literaturni podaci pokazuju da se do sada najlakše detektovao veliki defekt septuma primuma i sekundumavećeg stepena. Upotrebom kolor doplera olakšana je dijagnostika (19, 20).

1.3.4 Ventrikularni septalni defekt (VSD)

Klasifikacija ventrikularnog (komorskog) septalnog defekta bazira na ultrazvučnom nalazu anatomskog položaja defekta. Anatomska podela septuma je na membranozni i muskularni deo, a muskularni na infundibularni, trabekularni i ulazni deo. Najčešće se javljaju membranozni defekti, pozicionirani ispod trikuspidne valvule (21). Po statističkim podacima, drugi po frekvenciji zastupljenosti su perimembranozni defekti. Izrazito retko nalazimo oblik defekta nazvan Gerbodeov defekt, pozicioniran visoko omogućavajući komunikaciju između pretkomora (21, 24). VSD predstavlja najčešću strukturnu anomaliju fetalnog srca sa procentualnim učešćem od oko 30%. VSD se u velikom broju slučajeva nalazi u sklopu kompleksnih konotrukturnih anomalija (anomalija izlaznih traktova fetalnog srca) transpoziciji velikih krvnih sudova i tetralogiji Fallot (23).

Ultrazvučnim pregledom ukoliko nismo u mogućnosti da ispratimo kompletan intaktan ventrikularni septum u B modu prikazivanja (prikaz bez anehogenih prozora u čitavoj dužini septuma) kao i korišćenjem kolor doplera (bez registrovanja protoka između komora) ukazuje na ultrazvučnu dijagnozu VSD-a (slika 5) (24, 25).



Slika 5. Prikaz VSD

Ultrazvučnim prikazom ventrikularnog septuma na nivou četvorošupljinskog preseka srca uočavaju se diskretni pokreti u toku srčane akcije, koji su locirani ili na nivou apeksa (vrha) kada ga definišemo kao defekt muskularnog dela, ili segmentu usmerenog prema srčanoj bazi – kada je to defekt membranoznog dela. U smislu dvostruke provere i preciznosti dijagnostike prikazujemo septum na nivou četvorošupljinskog preseka kao i duž duge osovine fetalnog srca na nivou kroz obe komore kao i kratkom osovinom transversalnom kroz komore fetalnog srca (26). Obavezno je korišćenje kolor dopplera u proceni intaktnosti ventrikularnog septuma i dijagnostici VSD - a. U slučaju suspektnog nalaza korišćenjem pojačanog doplera u mogućnosti smo otkrivanja i najmanjih defekata na septumu a čemu je doprineo razvoj ultrazvučne tehnologije. U slučajevima postavljanja dijagnoze VSD - a neophodna je detaljna dalja ultrazvučna pretraga anatomije i funkcije fetalnog srca usled često prisutne udruženosti VSD - a u sklopu kompleksnih anomalija fetalnog srca.

1.3.5 Atrioventrikularni (pretkomorskocomorski) septalni defekt (AVSD)

Atrioventrikularni septalni defekt se javlja u nekoliko oblika: pretkomorski septalni defekt tipa „ostium primum“, membranozni deo interkomornog septuma i mitralni zalistak, komunikacija između pretkomora i komora (26).

Ultrazvučnim pregledom prikaza defekta membranoznog dela interventrikularnog septuma i donjeg segmenta pretkomorskog septuma postavlja se dijagnoza AVSD - a. Ultrazvučnim prikazom srčane akcije u toku sistole može se

zapaziti da AVSD formira fenomen znaka fabrike „Mercedes“. Nepotpuna forma AVSD – a dijagnostifikuje se prikazivanjem defekta donjeg dela atrijalnog septuma. Dijagnostika AVSD-a moguća je primenom doplera u boji. Primenom doplera na četvorošupljinskom preseku u dijastoli prikazuje se jedan protok (umesto dva) kroz zajednički pretkomorskokomorni kanal. Na međukomornom septumu tok krvi biva podeljen na dva dela ispunjavajući svaku od srčanih komora (28, 29, 30). Otkrivanje anomalije tipa AVSD - a zahteva dalju analizu fetlnog srca, kao i provru kariograma fetusa.

1.3.6 Asimetrija srčanih komora univentrikularno srce

Univentrikularno srce je jedna od težih anomalija (23). Jedinstvena komora komorske mase može pripadati levom ili desnom ventrikulu, kao što može imati i nedefinisani karakter s obzirom na trabekule. Ultrazvučnom analizom morfologiju komora određuju trabekule i adekvatnim prikazom činjnično je da je desna komora jače trabekulirana u odnosu na levu. Ultrazvučno se može prikazati neadekvatno razvijena nedostajuća komora. U univentrikularnom srcu čija jedinstvena komora anatomski ima karakter leve komore, rudimentirana komora smeštena je napred, dok je u univentrikularnom srcu sa anatomskim karakteristikama desne komore rudimentirana komora smeštena pozadi. Koristimo kratku osovinu, kao i dugu osu da bi pregled adekvatno sporveli. Insuficijentna komora može ali i ne mora biti povezana s velikim krvnim sudovima. Smatramo da je navedena prenatalna dijagnoza univentrikularnog srca postavljena sa uočavanjem jedne ventrikularne šupljine na preseku četvorošupljinskom, kao i postojnjem dve atrioventrikularne valvule koje se nadovezuju na jedinstvenu ventrikularnu komoru.

1.3.7 Sindrom levog hipohpastičnog srca (HLS)

HLS je anomalija koje se karakteriše morfološkim promenama koje podrazumevaju: hipoplaziju leve komore, atreziju aortnog ušća, mitralnu hipoplaziju ili atreziju. Vrlo često do osamdeset posto slučajeva udružen je sa koarkacijom aorte. Zbog registrovane atrezije aortnog ušća proksimalni deo ascendentne aorte kao i sam luk aorte su hipoplastični (31, 32). Prenatalna dijagnoza postavlja se nalazom asimetričnih komora (obe komore bi trebalo biti podjednake veličine) na preseku kroz četiri srčane komore. Ultrazvučno se registruje manja leva komora u odnosu na desnu, uz slabiju

pokretljivost njenog zida. Veličina leve pretkomore varira od normalne do smanjene; aorta se prikazuje manjeg dijametra od normalnog. Opterećenje desne komore većim volumenom krvi u svakom srčanom ciklusu dovodi do njene dilatacije, a što u dužem vremenskom periodu rezultira stvaranjem perikardnog izliva, ascitesa i generalizovanog fetalnog hidropsa, koji se jasno prikazuju ultrazvučnim pregledom. Ultrazvučno registrovan nalaz hipoplastičnog levog ventrikula uz mitralnu hipoplaziju i aortnu atreziju ukazuje na HLS. Ne postoje kriterijumi za ocenjivanje težine hipoplazije levog ventrikula možemo zapaziti širok spektar u hipoplaziji komora. U velikom broju slučajeva registruje se teška hipoplazija praćena hipoplastičnom ili stenotičnom mitralnom valvulom, dok je atrezija mitralne valvule redak nalaz.

1.3.8 Hipoplastični desni ventrikul (HRV)

Uz ovu anomaliju vrlo često se javljaju i transpozicija velikih krvnih sudova, atrijalni i interventrikularni septalni defekti, ventrikulom smanjenog volumena (tip I), normalnog ili povećanog volumena (tip II) (32, 33, 34).

Dijagnostički izazov predstavlja prenatalna detekcija pulmonalne atrezije uz intaktni interventrikularni septum, kod koje je desni ventrikul normalne veličine. Ultrazvučnim pregledom dijagnoza se postavlja prikazom asimetričnih srčanih komora, preciznije male desne komore na preseku sve četiri komore. Ultrazvučni prikaz slike hipoplastičnog proksimalnog plućnog trunkusa dobijenog na kratkoj osi srca u nivou velikih krvnih sudova potvrđuje dijagnozu. Uzrok hipoplastičnog desnog ventrikula je u najvećem broju slučajeva pulmonalna atrezija, kod koje na mestu pulmonalnih zalistaka nalazimo neperforiranu membranu uz hipoplastični pulmonalni trunkus i intaktni interventrikularni septum. Aktiviranjem kolor dopler prikaza „boje“ nad pulmonalnim ušćem primetiće se odsutnost protoka, a ukoliko je prisutna i insuficijencija trikuspidnog zaliska zapaziće se regurgitacija krvi u desni atrijum iz desnog ventrikula (34, 35).

1.3.9 Epsteinova anomalija

U velikom broju slučajeva postoji značajno povećanje desnog atrija (25, 37). Pulmonalna atrezija ili stenoza, transpozicija velikih krvnih sudova kao i atrioventrikularni defekt najčešće su pridružene anomalije.

Prenatalna dijagnostika Epsteinove anomalije postavlja se ultrazvučnim prikazom značajno nižeg apikalnog položaja trikuspidalne valvule u odnosu na mitralnu na četvorošupljinskom preseku fetalnog srca.

1.3.10 Kardiomiopatije

Procedure detekcije i praćenja olakšane su protokolarnim prihvatanjem Allanove i Wladimiroffa tablica biometrijskih koje govore o preciznim debljinama zida srčanih komora i dijametrima komora olakšavaju nam donošenje dijagnoze (33, 40).

Čitav spektar etioloških uzročnika kao što su poremećaji metabolizma (mukopolisaharidoze, mukolipidoze, glikogenoze), virusi (coxsackie virus tipa B), ishemija miokarda, antimiodijalna antitela i dijabetes majke uzrokuju razvoj kardiomiopatije (36, 38). Neretko se opažaju i dekompenzovani perikardni izliv, hidrotoraks, ascites, generalizovani hidrops, zadebljanje ventrikularnih zidova i interventrikularnog septuma (najčešće uzrokovani metaboličkim poremećajem koji dovodi do nakupljanja novonastalih metabolita).

Prenatalna dijagnoza neopstruktivne kardiomiopatije zasniva se na uočavanju kardiomegalije, uz smanjenu funkcionalne sposobnosti miokarda kao pumpe (24, 39).

Kardiomiopatije označavaju heterogenu grupu bolesti koje primarno zahvataju miokard. Funkcionalno razlikujemo tri tipa kardiomiopatija: kongestivna (dilatirajuća) kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, restriktivna kardiomiopatija.

1.3.11 Situs inversus – dekstrocardia

Naglašavamo da je izrazito bitno isključiti ona stanja koja se nadovezuju i koegzistiraju kao što je postojanje totalne agenezije fetalnih pluća, cistične fibroze i tumora pluća. Postojanje dijafragmalne hernije uglavnom u levim segmentima.

Kongenitalna dekstrocardija javlja se u dva oblika: situs inversus i izolovana dekstrocardija. U stanjima situs inversusa srce je slika u ogledalu normalnog srca. U takvim stanjima u potpunom organizmu dolazi do izmene uobičajene pozicije želuca i jetre kao i velikih krvnih sudova. Ukoliko se radi o izolovanoj dekstroverziji srce je potpuno rotirano udesno i komora je locirana više ka zadnjem segmentu kao i desna pretkomora i vena kava inferior koji su još lateralnije postavljeni.

1.3.12 Ektopično srce

Atipična pozicija miokarda koja varira od potpuno dislokacije van grudnog koša do delimične je stanje koje definišemo kao ektopično srce. Prenatalna dijagnostika je olakšana velikom upadljivošću anomalije i pri rutinskim pregledu (41). Uočavanjem ove anomalije često nalazimo anomalije skeletnog sistema, centralnog nervnog sistema, poremećaja lica, prednjeg trbušnog zida. Uz patološku lokalizaciju miokarda, postoje i konkretne anomalije razvoja miokarda kao što je tetralogija Fallot i transpozicija krvnih sudova (41, 43).

Najčešće podele su u odnosu na frekvencije njihovih javljanja. U oko šezdeset posto slučajeva javlja se torakalna protruzija - kroz septum, zatim sa trideset posto imamo abdominalnu u okviru dijafragmalne hernije, kao i kombinovanu protruziju kroz abdomen i grudni koš u okviru sedam posto slučajeva poznatiju kao Cantellov-a pentalogija, dok se najmanje javlja zastupljena cervikalna, u oblasti vratne regije sa tri posto slučajeva. Podela je napravljena po Kanagasuntheramu (38).



Slika 6. Ektopia srca u 12 +3 nedelja gestacije, trizomija 13 para hromozoma, NT 4,7mm. NT - nuhalna translucenca; L - levo; R - desno.

1.3.13 Tumori srca

Kao i sve tumore u medicini, tumori miokarda predstavljaju neoplastične proliferativne ćelije.

Po lokaciji podeljeni na intrakavitarnu, intramuralnu i perikardialnu.

Najčešći rabdomiomi locirani u interventrikularnom septumu (44). Neophodnost prenatalne dijagnostike zbog autozomnodominantnog nasleđivanja. Kod takvih fetusa u kasnijem životu zastupljeni su epilepsija, mentalna retardacija, adenomi lojnih žlezda ili pak

fibromi postavljeni periingvinalno. Kako se te udružene kliničke slike javljaju vrlo često zajedno nazivamo ih trijasom (45 - 47).

Teratomi, fibromi, mezoteliomi, hemangiomi kao i miksomii predstavljaju česte entitete u okviru tumora miokarda (48 - 51).

Iako se najveći broj slučajeva po histološkoj analizi vodi kao benignan u deset posto slučajeva radi se o malignim alteracijama.

Tehnika ultrasonografskog pregleda uz precizniju sistematičnost. Uz rutinski četvorošupljinski pregled obradom pretkomora, komora, atrioventrikularnih valvula, interventrikularnog septuma, Botalijevog otvora (slika 7).



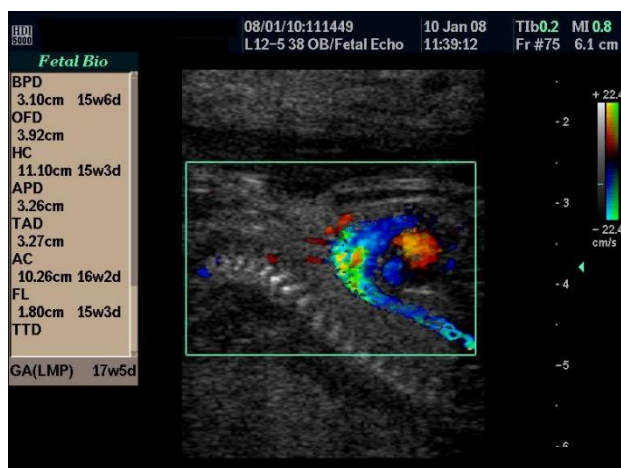
Slika 7. Prikaz sve četiri srčane komore

Tehnika pregleda klasičnim nežnim pokretom u smeru fetalnog ramena i dobijanjem duge ose leve komore odnosno uzdužnog preseka leve komore. Uobičajeni pregled mitralnih i aortnih valvula ne samo anatomski već i funkcionalno praćenjem kolor doplera kao i ehogenosti i kvaliteta kao i smeru pokretanja valvula, praćenjem kooperacije odnosa mitralnih i aortnih valvula (slika 8).



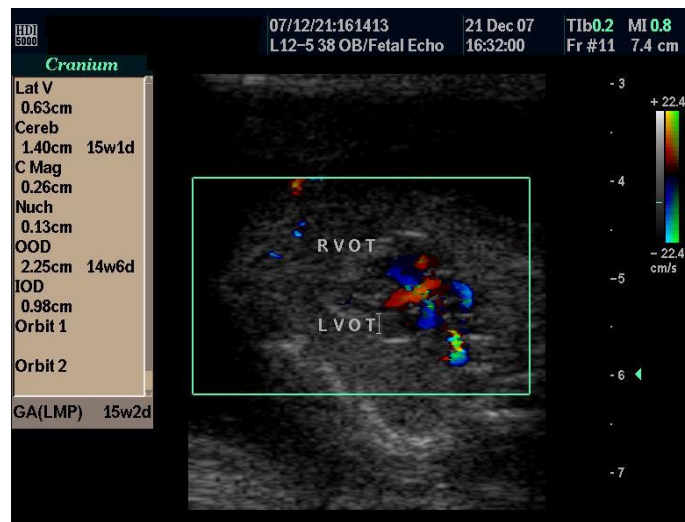
Slika 8. Prikaz izlaznog trakta levog srca siva skala i kolor doppler

Neophodnost prikaza aortonog luka je deo svakog pregleda (slika 9).



Slika 9. Prikaz luka aorte uz upotrebu kolor dopler-a

Izlazni trakt desne komore odgovara pulmonalnoj arteriji obavezan je deo pregleda kao i merenje na nivou valvule za šta postoje nomogrami. Uperedna analiza na 3VV velikih krvnih sudova srca (slika 10).



Slika 10. Izlazni trakt desne komore uz korišćenje kolor dopplera

1.3.14 Tetralogija Fallot

Ukoliko u nalazu postoje interkomorni septalni defekt, aorta dislocirana u desno, stenoza pulmonalne arterije i hipertrofija desne komore, uz ponekad

nedostatak i zalistaka plućne arterije, smatramo da se radi o teškoj formi anomalije, koju nazivamo Tetralogija Fallot (52).

Prenatna dijagnostika se savetuje zbog činjenice da je učestalost hromozomskih aberacija nalazi u 12% slučajeva (52).

U odnosu na prve korake tehnike pregleda, već pri četvorošuljinskom preseku imamo prikaz koji može zavarati, tako da De Vore smatra da se često ne prikazuje interventrikularni septalni defekt (53).

Olakšavajući deo preseka postoji primenom kolor doplera uočava lakše postojanje ventrikularnog septalnog defekta, kao i proširenje aorte koja se dilatirana prebacuje preko interventrikularnog septuma. Literaturno i žargonski nazivamo „jašućom“ aortom.

1.3.15 Transpozicija velikih krvnih sudova

U situacijama kada aorta izlazi iz desne komore a arterija pulmonalis iz leve komore odnosno kada veliki krvni sudovi zamenjuju mesta iz kojih izviru imamo jednu od anomalija koje se nekada teže dijagnostikuju. U takvim trudnoćama često postoje i restrikcije fetalnog rasta koje su udružene sa smanjenjem plodove vode tako da je vizuelizacija otežana. U kratkoj osi miokarda odnosno na nivou aorte i arterije pulmonalis preseki su postavljeni kao dva otvora i njihova diferencijalna dijagnoza se postavlja u odnosu na ostale segmente i organe ploda. U drugom preseku kada se linearno prikazuju krvni sudovi oni su paralelni jedan sa drugim što je lakše uočljivo i pri rutinskom pregledu. Uz postojanje transpozicije često nailazimo na koegzistiranje koarktacije aorte, stanja hipoplazije jedne ili druge strane srca, ponekad ventrikularne septalne defekte i pulmonalnu stenozu (54).

1.3.16 Dostruko izlazni desni ventrikul

Ukoliko i aorta i arterija pulmonalis izlaze iz desnog ventrikula imamo često i koegzistiranje drugih anomalija. Iako se statistički nalazi u jedan posto slučajeva, i strogo matematički smatra retkom predstavlja tešku srčanu manu.

Diferencijalno dijagnostički ide sa tetralogijom Falot i transpozicijom velikih krvnih sudova. Ukoliko se javlja sa anomalijama septuma ventrikula obično je zahvaćen

subaortalni i subpulmonalni deo septuma. Dijagnoza je značajno otežana kod anomalija pozicija miokarda (28).

U literaturi definicija ovakvog stanja je postavljena kada više od jedne semilunarne valvule proizilaze iz jedne komore (55, 56).

1.3.17 Zajednički arterijski trunkus

Ukoliko imamo jedan arterijski krvni sud koji izlazi iz miokarda, tako što obezbeđuje dotok krvi koronarnim, pulmonalnim krvni sudovima i kompletnoj sistemskoj cirkulaciji, tada govorimo o postojanju anomalije koju nazivamo „zajednički arterijski trunkus“. Takav krvni sud pozicioniran je tačno iznad interventrikularnog septalnog defekta. Kao posledica takvog stanja „mešanje“ krvi je očekivano. Perspektiva neonatusa po rođenju zavisi od mnogih anatomskih i funkcionalnih detalja ali prioritet se daje funkciji (57).

Ultrasonografski nalaz je upadljiv jer pored očigledne slike kod fetusa se javlja hidrops, ascit ili perikardijalni izliv.

Po anatomskoj nomenklaturi strogo gledano imamo četiri najvažnija tipa. Tip 1 – stanje odvajanja trunkusa pulmonalisa iz arterijskog trunkusa i kasnijeg grananja na dve arterije. Tip 2 – kada se račvanje plućne arterije dešava direktno iz arterijskog trunkusa i to sa njegovog zadnjeg zida. Tip 3 – identična promena koja potiče iz lateralnog zida. Tip 4 – snabdevanje krvlju samih pluća ide iz kontralateralne cirkulacije descendente aorte (28, 57, 58, 59).

Pridružene anomalije zajedničkog arterijskog trunkusa, neretko čine defekti između komora i pretkomora, kao i atipičan broj plućnih vena (49, 56, 57).

1.3.18 Pulmonalna stenoza

Manji otvor infundibularnog izlaznog trakta dovodi do stenoze plućne arterije. Ultrasonografski se uočava i smanjena desna komora, uz kompenzatorno zadebljanje zidova komore. Tehnika koja je osavremenjena, olakšava dijagnostiku u odnosu na ranije godine. Uz ovakvu anomaliju očekujemo moguće postojanje stenoze aorte, kao i defekte u septumima između komora i pretkomora srca.

1.3.19 Aortna stenoza

Ultrazvučno, posebno korišćenjem doplera, uz ponekad i smanjenje leve komore, dokazujemo postojanje aortne stenoze (27, 28). Literaturno u stanjima

sindroma Williams –nalazimo zastoj rasta, anomalija vilice, periferna stenoza plućnih arterija, ingvinalna hernija, psihomotorna retardacija (59). Udruženost hromozopatija nije retka kod postojanja valvularne stenozе i displazije (52).

Teoretski podela je na tri krupna segmenta, gde imamo 1 – izolovani oblik anomalije, 2 - anomaliju koja je udružena sa perifernom stenozom i postojanjem porodičnih podataka o postojanju ovakve bolesti, 3 - sindrom Williama.

1.3.20 Koarktacija aorte i prekid njenog kontinuiteta

Dijagnostika je potvrđena ukoliko postoje udruženi nekoliko evidentnih slika. Povećanje desne komore, povećan dijametar arterije pulmonalis.

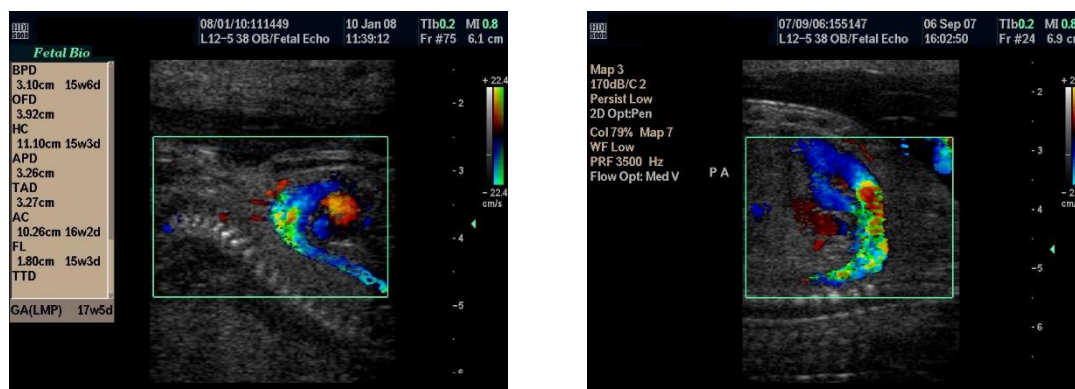
Kod skoro polovine takvih stanja, postoje i atrioventrikularni septalni defekt, trunkus arteriosus, transpozicija velikih krvnih sudova, aortna stenoza, ventrikularni septalni defekt (60). U nešto manjem procentu, dijafragmalna hernija, Di George sindrom. U odnosu na poremećaje hromozoma, češće su prisutni kod stanja ženskog pola (52, 61).

1.3.21 M-prikaz ehokardiografija i Dopler ehokardiografija

Bazični prikaz miokarda smatramo primenom M-moda. Takvim prikazom dobijamo informacije o debljini srčanog zida, pokretu zidova, srčanim frekvencama, aritmijama, kao i dimenzijama komora, kao i najraniju procenu potencijala fetusa (60, 61).

Sve osobine i karakteristike srčane aktivnosti, kao i simultani prikaz komora srca, aktivnosti valvula pratimo ovim modom (62, 63).

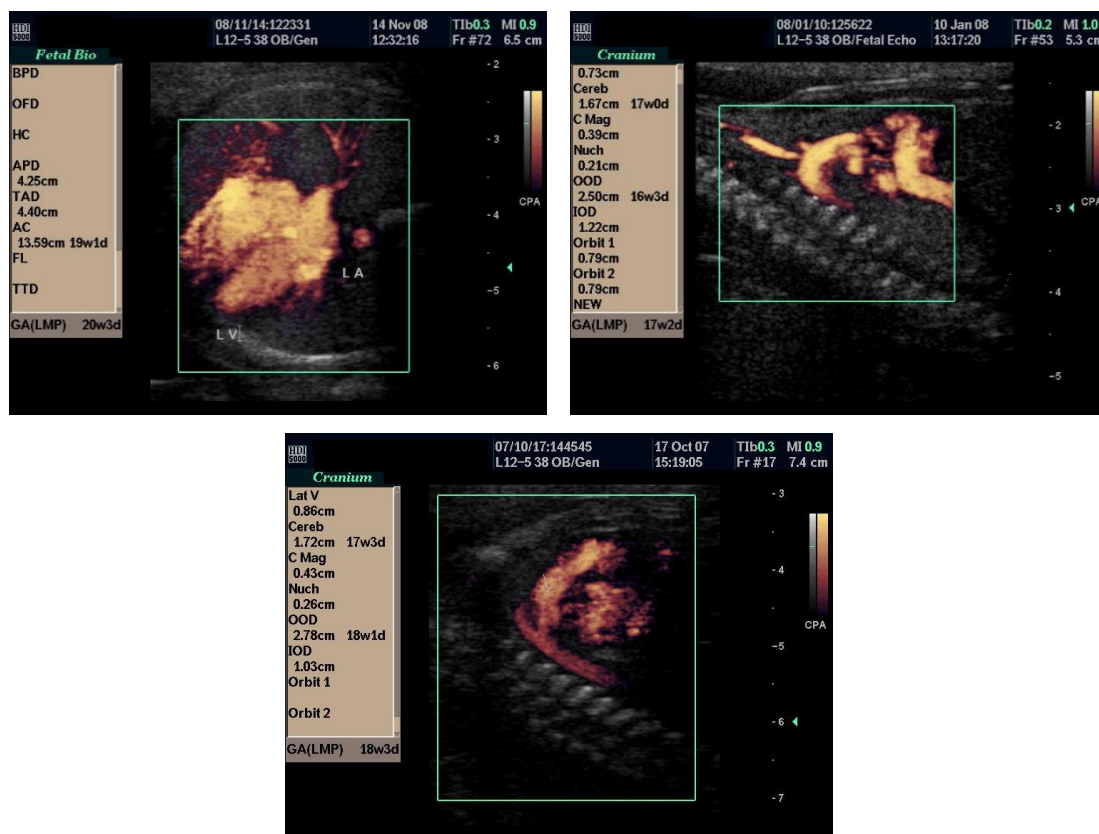
Napretkom tehnologije, dobili smo i napredak tehnike pregleda kao i olakšavanje dijagnostike. Olakšan je prikaz arterijskih i venskih krvnih sudova i u najranijoj gestaciji (slika11).



Slika 11. Aortni i duktalni luk prikazan uz korišćenje kolor dopplera

Praćenjem kolor doplerom u potpunosti je moguće ispratiti sve karakteristike vrlo specifične cirkulacije fetalnog srca (64). Dobro poznavanje kardiološkog stanja odraslog čoveka neophodna je bazična činjenica u pristupu fetalnoj ehokardiografiji. Isto tako bez poznavanja anatomije i fiziologije kompletne cirkualcije srca fetusa nije moguće pristupiti tehnici ni klasičnog, a ni usavršenog pregleda primenom tehnika pojačanog doplera ili pak primenom modula tri i četiri dimenzije gde se uspostavlja još savršeniji prikaz u vremenskom i prostornom odnosu, što pomaže praćenju ne samo trenutne funkcionalnosti miokarda već i kasnijoj perspektivi u stanju neonatusa i odraslog čoveka (29, 65 - 71).

Postojanje ranije navedenih spatio-temporal image correlation tehnika (STIC), kada kompjuterskom tehnikom dobijamo obrađene podatke o volumenu, omogućavamo kasnijom doradom kompjuterske tehnike podatke i u odnosu na koordinate vremena i prostora (74) (slike 12, 13, 14, 15).



Slika 14. Prikaz fetalnog srca 3D-4D kolor pojačani dopler

Ukoliko tehniku fetalne ehokardiografije primenjujemo pri redovnim pregledima, možemo pravovremeno pacijente uputiti na dalje prenatalne dijagnostičke

procedure. U delikatnim stanjima, postojanja kompleksnijih anaomalija, operater je dovoljno edukovan da takvog pacijenta usmeri u tercijalne centre gde bi se mogli sprovesti dalje konzilijarni pregledi sa kardiolozima koji se bave stanjem neonatusa, kao i hirurzima koji operativno tretiraju takva stanja (75).



Slika 15. Prikaz 4D stick- duktalni luk, aortni luk

2 CILJ RADA

Imajući u vidu trendove savremene perinatologije, značaj prenatalne rane dijagnostike anomalija fetalnog srca, njihovu učestalost, uz podatak o završenoj embriogenezi fetalnog miokarda do 12 - te nedelje gestacije, kao i napredovanje ultrazvučne tehnologije ciljevi rada su:

1. Registrovati anomalije fetalnog srca i definisati karakteristike anomalije vizuelizovane ultrazvučnim metodama po unapred zadatim procedurama osnovnog i proširenog pregleda fetalnog srca od 11 - te do 14 - te nedelje gestacije.
2. klasifikovati nalaz ultrazvučnih pregleda po kategorijama anomalija fetalnog srca.
3. korelisati ultrazvučne nalaze sa rezultatima patohistologije

3 MATERIJAL I METODA

3.1 MATERIJAL

3.1.1 Pacijentkinje

Studijom prospektivnog tipa na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije obuhvaćena je grupa od 145 pacijentkinja starosne dobi od 17 do 48 godina, koje su u periodu od 4 godine (Januar 2014 – Mart 2018) pregledane na ultrazvučnom aparatu: Toshiba linearnom sondom L 12 - 5 MHz, konveksnom C 5 - 2 MHz i endovaginalnom EV 8 - 4 MHz.

Pregledi su rađeni u trudnoći starosti od 11 - te do 13 + 6 nedelja gestacije pri tome je starost trudnoće procenjena nezavisno od perioda izostanka menstrualnog ciklusa.

Obzirom da je insistirano na krajnjoj preciznosti broj pacijenata smo adaptirali mogućnosti kontinuiranog nadzora. Uz obrađenih 145 pacijentkinja početni kriterijumi isključivanja bile su sve prvorođene mlađe od 17 i starije od 48 godina. Takođe su isključene pacijentkinje koje nisu imale Double test i koje su već imale utvrđene predispozicije za hromozomske aberacije. Isključene su i sve pacijentkinje koje su prvi put pregledane u 20 - oj nedelji gestacije.

Promene su analizirane po kriterijumima za prošireni pregled fetalnog srca ACOG (Američkog udruženja ginekologa i opstetričara) i procenjivane su na osnovu korišćenja standardnog softvera za pregled fetalnog srca, uvek je upotrebljavan ultrazvučni B – mod dvodimenzionalnog prikaza kao i procena vaskularizacije i morfologije korišćenjem kolor doplera (CD) i pojačanog doplera (CPA).

Sva odstupanja od normalnog nalaza fetalnog srca u prvom trimestru ponovno su pregledana nakon četiri nedelje i rađena im je kariotipizaciju ploda.

Posmatrani su sledeći ultrazvučni kriterijumi, na osnovu kojih su pregledi fetalnog srca svrstavane u kategorije urednog nalaza fetalnog srca i postojanja anomalije fetalnog srca: četvorošupljinski presek (situs pretkomora i komora, prisustvo ostijum primuma, ulaznog septuma) uz prikazivanje položaja aorte (LVOT - left ventricular outflow tract) i plućne arterije (RVOT - right ventricular outflow tract) i njihov odnos, procena velikih krvnih sudova kroz vaskularnu peteljku (3 V - three vessel view) i dobijanje aortnog (AA - aortic arch) i dukalnog luka (DA -

ductal arch). Korišćenjem kolor Doplera (CD) vršice se procena dijastolnog punjenja (separacije E i A talasa) desne (RV) i leve (LV) komore, procena postojanja eventualnog retrogradnog protoka na nivou atrio - ventrikularnih valvula (AV), prikaz LVOT i RVOT, 3VV, 3VT, AA, DA. Obavezna je procena otpora proticanja krvi (Pi indexa) kroz duktus venozus (DV) (Tabela 1).

Tabela 1. Ultrazvučni parametri pregleda fetalnog srca

Karakteristike	adekvatan	neadekvatan
Četvorošupljinski presek (situs pretkomora i komora, prisustvo ostijum primuma, ulaznog septuma)	Nema promena	Odstupa od normalnog nalaza
LVOT	Polazi iz leve komore	Neadekvatno ishodište
RVOT	Polazi iz desne komore	Neadekvatno ishodište
3VV	Nema promena u dijametrima i rasporedu krvnih sudova	Izmenjen odnos velikih krvnih sudova
3VT	Sva 3 krvna suda i traheja presek	Neadekvatan odnos traheje i velikih krvnih sudova
Aortni luk	Bez prekida, adekvatnog ishodišta	Aortni luk sa prekidom i neadekvatnim grananjem
Duktalni luk	Bez prekida, adekvatnog ishodišta	Duktalni luk sa prekidom neadekvatnog ishodišta
Separacija E i A talasa na nivou komora	Nije registrovana	Registrovana
DV Pi index	Adekvatan	Neadekvatan

3.2 METODA

3.2.1 Ultrazvučni pregled

Ultrazvučni pregledi fetalnog srca su rađeni od strane iskusnih ginekologa perinatologa koji imaju dugogodišnje iskustvo u pregledu fetalnog srca. Koristili su isti protokol koji se koristi u drugom i trećem trimestru trudnoće uz korišćenje color - dopler (CD) mapiranja radi morfološke evaluacije četvorošupljinskog preseka i velikih krvnih sudova (1, 10, 11). U najvećem broju slučajeva smo bili u mogućnosti da vizuelizujemo sledeće anatomske strukture koristeći sivu skalu, 2D prikaz (2D) i CD modove: četvorošupljinski presek, poziciju ascendentne aorte, (LVOT), descendentnu aortu, veličinu srca, kardijalni aksis, dve podjednake veličine pretkomore, poziciju

desne i leve komore, poziciju atrioventrikularnih valvula, ukrštanje dve velike arterije, tri krvna suda prikaz (3VV), tri krvna suda i traheja prikaz (3VT), dve velike arterije približno podjednake veličine, V konfiguraciju i približno podjednake veličine aortnog i dukalnog luka, aortni i dukalni luk u sagitalnom prikazu, duktus venozus (DV) Dopler, dijastolno punjenje leve komore, isključivanje trikuspidne regurgitacije i anterogradni protok u obe grane. Trajanje pregleda srca nije premašivalo 1 - 5 min (u proseku 2 min). Analiza cine loop frejmova nije značajno produžavala trajanje pregleda.

U slučajevima abnormalnog nalaza ultrazvučnog kariotipizacija je savetovana radi genetske analize zajedno sa genetskim savetovanjem pre odluke o prekidu trudnoće. Slučajevi nepotpunog skrininga su zakazivani radi kontrolnog pregleda u 16 n.g. Kada je trudnoća nastavljena fetusu su ponovo kompletno ultrazvučno pregledani uz ehokardiografiju u periodu od 26 - 32 n.g.

Svi pregledi su vršeni uz korišćenje 12 - 5 MHz linearne (L) sonde širokopojasne, endovaginalne 8 - 4 MHz (EV) širokopojasne, konveksne širokopojasne sonde 5 - 2 MHz (C). Takođe smo koristili Sono CT, High definition Zoom (HD Zoom), sofver za pregled fetalnog srca u prvom trimestru, širokopojasni kolor dopler (CD), pojačani kolor dopler (Color Power Angio - CPA) i cine loop. Mehanički i termalni indeksi u toku pregleda nisu prelazili vrednost 1, 3.

3.2.2 Statistička analiza

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Za deskripciju numeričkih obeležja posmatranja korišćene su aritmetička sredina i standardna devijacija, a za atributivna obeležja posmatranja apsolutni i relativni brojevi.

Za analizu učestalosti pojedinih kategorija atributivnih obeležja posmatranja između ispitanica sa različitim ultrazvučnim nalazom smo koristili Hi - kvadrat test. Izbor testova za analizu numeričkih obeležja posmatranja zavisio je od prirode njihove raspodele.

U odnosu na histopatološki nalaz određivana je senzitivnost i specifičnost analizirane dijagnostičke metode. Spearmanova korelacija je korišćena da se ispituju korelacije ultrazvučnih nalaza sa rezultatima patohistologije.

Za statističku obradu korišćen je SPSS 20.0. Statistički značajno je uziman nivo značajnosti $p < 0,05$.

4 REZULTATI RADA

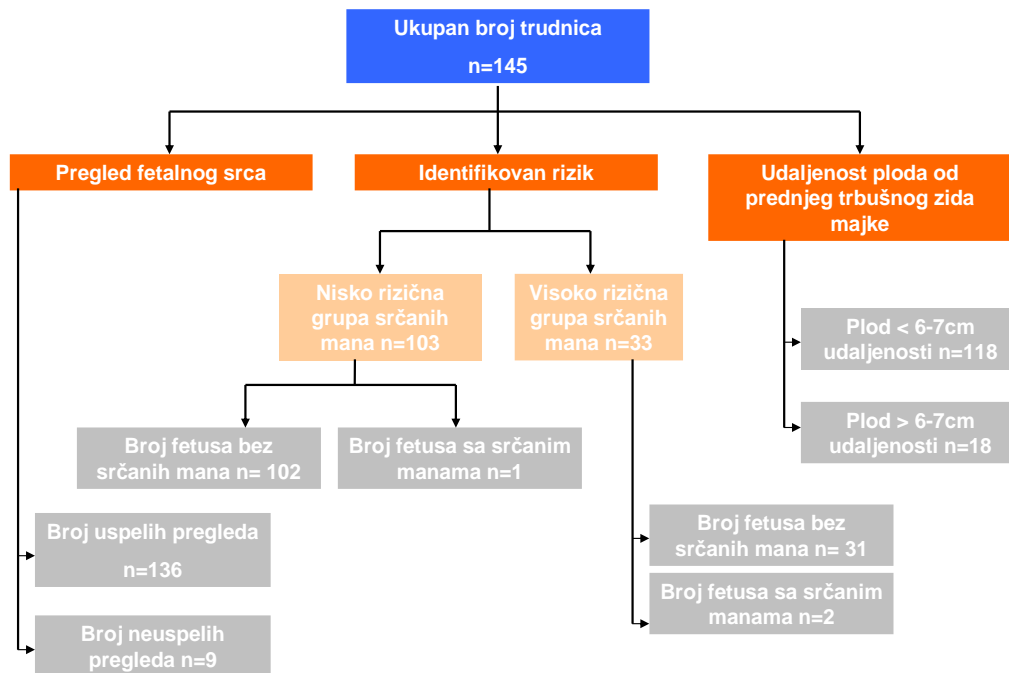
Prema nalazima u našoj studiji, u periodu od 4 godine u Klinici za Ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije odeljenju Patologije trudnoće pregledano je 145 trudnoća u prvom i ranom drugom trimestru (11 - 13,6 nedelja gestacije). Pregled fetalnog srca je učinjen u 136 trudnoća. Kod 9 pacijentkinja nije bilo moguće uraditi pregled fetalnog srca (Grafikon 1 i Grafikon 5). Od 136 pacijentkinja kojima je uradjen pregled fetalnog srca 103 pacijentkinje su pripadale grupi nisko rizičnih trudnoća za postojanje kongenitalnih srčanih mana, dok je 33 pacijentkinje pripadalo grupi visokorizičnih pacijenata za postojanje kongenitalnih srčanih mana (Grafikon 1 i Grafikon 5). Prosečna starost trudnica koje su učestvovala u studiji bila je 31,2 godina (raspon 17 - 48 godina) (Tabela 2 i Grafikon 2 i 3). Ultrazvučnim pregledom izmeren dijametar fetusa CRL (crown - rump length) distanca teme - trtica bio je 65 mm (raspon 40 – 86 mm) (Tabela 2). Vrednost nuhalnog nabora (NT - nuchal translucency) koji predstavlja ultrazvučni nalaz nakupljene tečnosti (limfe) između kože i potkožne fascije u predelu vrata embriona koji se meri ultrazvučnim pregledom od 11 - 13,6 nedelja gestacije što su pacijentkinje koje su i bile u našoj studiji bio je 1,43 mm (raspon 0,80 - 2,30). U analiziranom uzorku trudnica korišćenjem kolor doplera (CD-a) smo određivali vrednost Pi (pulsatilnog) indeksa protoka kroz Duktus venosus (DV) koji predstavlja krvni sud koji povezuje pupčanu venu i desnu pretkomoru fetalnog srca bila je 1,27 (raspon 0,93 - 2.06) (Tabela 2). Broj fetusa sa srčanim manama bio je 3 (2,21%) dok je bez srčane mane bilo 133 fetusa (Grafikon 4).

Tabela 2. Osnovne karakteristike ispitivane populacije

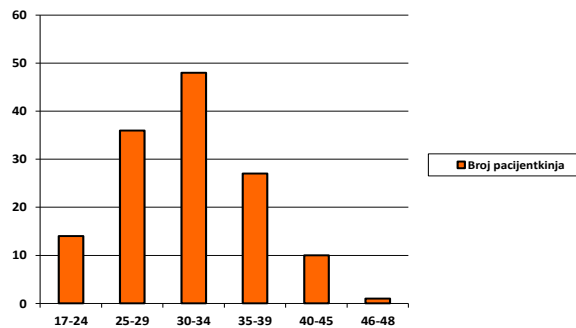
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Godine života	145	17.0	48.0	31.200	5.7694
NT-nuhalna translucenca	145	0.80	2.30	1.4262	0.22608
Duktus venosus Pi	145	0.93	2.06	1.2679	0.25389
CRL	145	40.0	86.0	65.607	13.4873
Valid N (listwise)	145				

NT – nuhalna translucenca, DV - duktus venozus, Pi – pulsatilni indeks, CRL - teme - trtica distanca

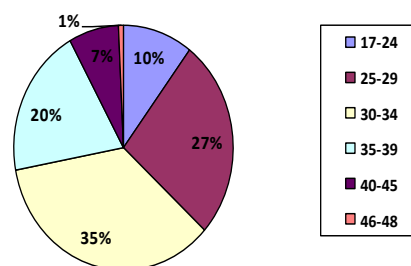
Grafikon 1. Raspodela trudnica kojima je obavljen pregled



Grafikon 2 . Prikaz starosne strukture trudnica



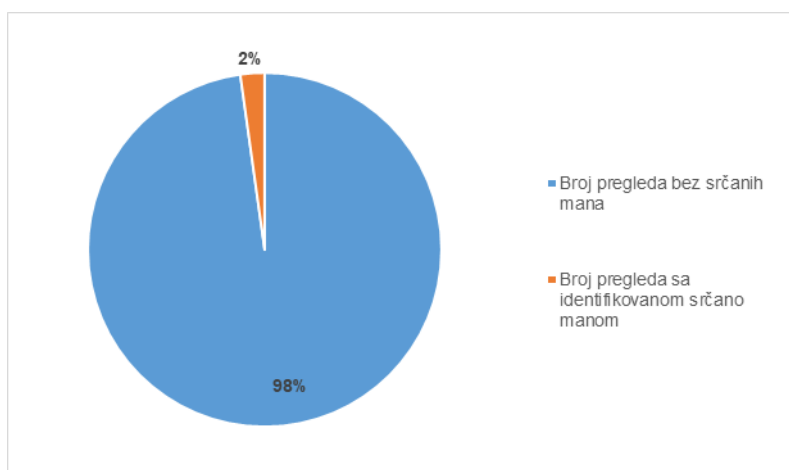
Grafikon 3. Prikaz starosne strukture trudnica



Uvidom u raspodelu trudnica naše studije po životnoj dobi uočava se najveći broj pacijentkinja u starosnoj dobi 30 - 34 godine (35%). Dok najmanji broj trudnica pripada starosnoj dobi 46 - 48 godina zivota (1%), kao i u grupi pacijentkinja uzrasta 40 - 45 godina (7%) (Grafikon 2 i 3).

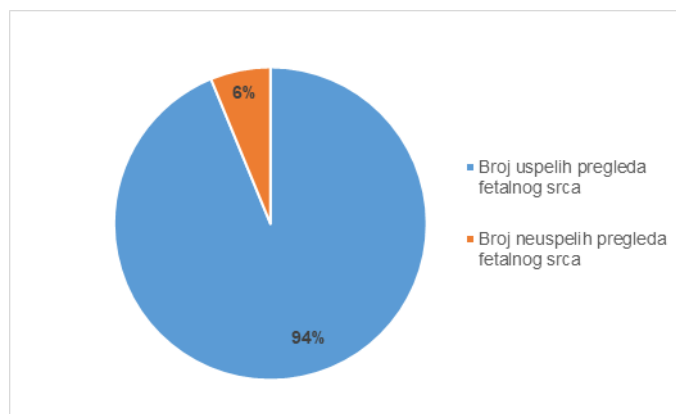
Broj fetusa sa kongenitalnim srčanim manama bio je 3 (2,21%), dok je bez kongenitalne srčane mane bilo 133 (97,79%) fetusa (Grafikon 4).

Grafikon 4. Zastupljenost srčanih mana u ispitivanoj populaciji trudnica



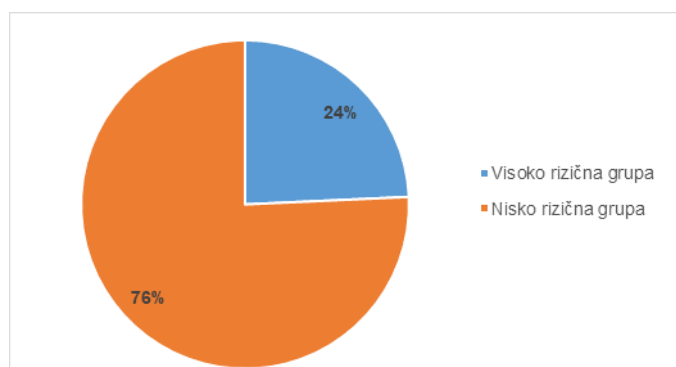
Od 136 uspešno obavljenih ultrazvučnih pregleda fetalnog srca sa dobijenim svim parametrima koji nam omogućavaju adekvatnu procenu kod tri pacijentkinje (2%) smo otkrili kongenitalne anomalije fetalnog srca. 133 pacijentkinje (98%) su bile sa fetusima urednog ultrazvučnog nalaza fetalnog srca. Od 133 pacijentkinje sa urednim nalazom fetalnog srca 132 pacijentkinja je pripadala grupi niskorizičnih pacijentkinja za postojanje anomalija fetalnog srca, a 31 pacijentkinje su pripadale grupi visokorizičnih pacijentkinja za postojanje anomalija fetalnog srca.

Grafikon 5. Uspešnost ultrazvučnog pregleda fetalnog srca



Od 145 trudnica kod 9 pacijentkinja (6%) pregled fetalnog srca nije bio moguć, a što je uslovljeno položajem ploda u smislu udaljenosti fetusa u odnosu na ultrazvučnu sondu koji je bio više od 7 cm (Grafikon 5). Ova distanca je u direktnom odnosu sa položajem uterusa pacijentkinje u ranom graviditetu, periodu kada smo vršili ultrazvučne preglede fetalnog srca kraj prvog i rani dugi trimestar trudnoće (11 - 13,6 nedelja gestacije).

Grafikon 6. Zastupljenost faktora rizika za postojanje anomalija srca u ispitivanoj populaciji



Prema proceni faktora rizika za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca a na osnovu anamnestičkih podataka i uvida u stanje pacijenata sve pacijentkinje smo svrstali u grupu niskorizičnih pacijenata i visokorizičnih pacijenata za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca (Grafikon 6). Na osnovu te podele u našoj studiji od 136 pacijentkinja sa uspešno uradjenim pregledom fetalnog srca grupi niskorizičnih pacijenata pripadalo je 133 pacijentkinje (76%) dok je u grupi visokorizičnih pacijenata bilo 33 pacijentkinje (24%).

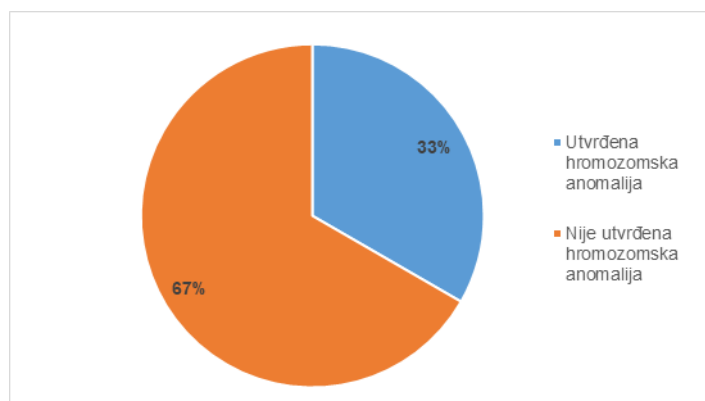
Od 33 pacijentkinje u grupi visokorizičnih pacijentkinja za postojanje anomalija fetalnog srca kod 20 pacijentkinja trudnoća je komplikovana insulin zavisnim dijabetes melitusom, pet pacijentkinja smo imali sa gestacionim dijabetesom melitusom u studiji smo imali po dve pacijentkinje sa sistemskim lupus eritematodesom i antifosfolipidnim sindromom, četiri pacijentkinje sa Hashimoto tireoiditisom i poremećajem funkcije tireoidne žlezde (Tabela 3).

Tabela 3. Zastupljenost dijagnoza pacijentkinja visokorizične grupe za postojanje anomalija fetalnog srca

Dijagnoze	Broj pacijenata	Procenat
Insulin zavisni dijabetes melitus	20	60,6%
Gestacioni dijabetes melitus	5	15,15%
Sistemi lupus eritematodes	2	6,06%
Antifosfolipidni sindrom	2	6,06%
Hašimoto tireoiditis	4	12,12%

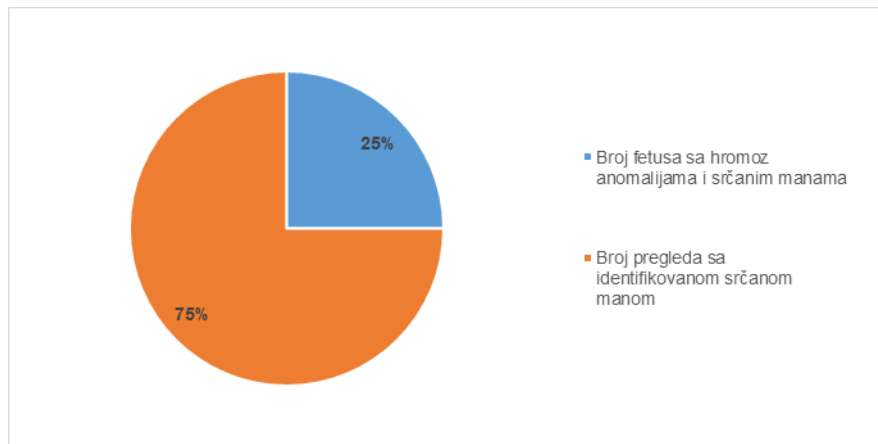
Genetska amniocenteza ili neinvazivni prenatalni skrining su urađeni svim fetusima sa registrovanim kongenitalnim srčanim manama. Kod jednog (33%) fetusa je otkriveno postojanje hromozomskih anomalija (Sy Down) (Grafikon 7).

Grafikon 7. Zastupljenost hromozomskih anomalija u populaciji trudnica kod kojih je verifikovana anomalija srca fetusa



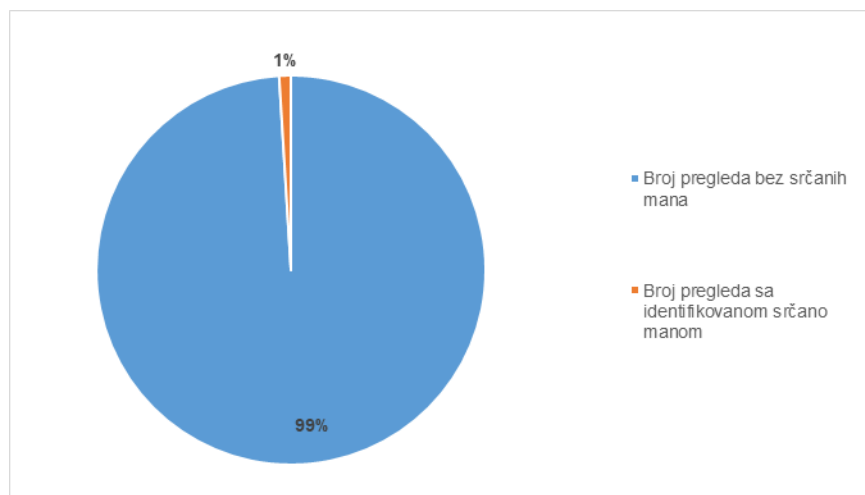
Svi fetusi (n=3) sa anomalijama fetalnog srca su imali normalnu NT (nuchal translucency) do 3 mm. Takođe i fetus sa hromozomskom aberacijom (Sy Down) je imao normalnu vrednost NT.

Grafikon 8. Zastupljenost fetusa sa hromozomskim anomalijama u odnosu na broj fetusa sa hromozomskim anomalijama i verifikovanim anomalijama fetalnog srca



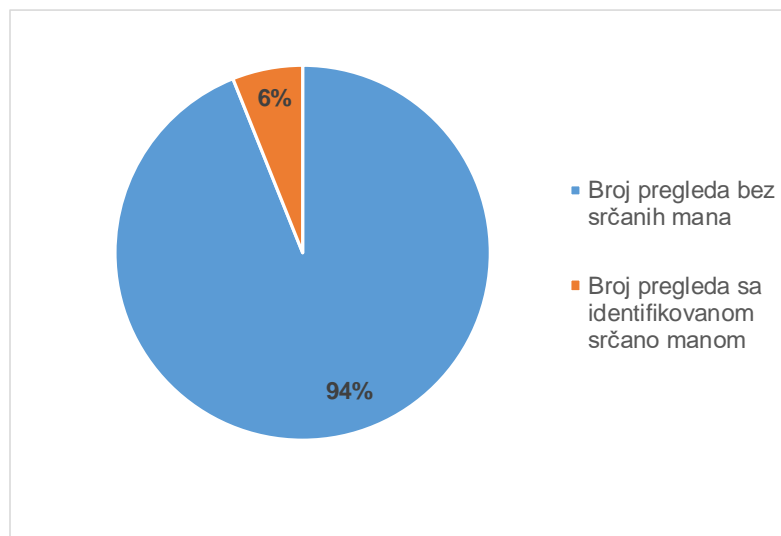
U trudnica koje pripadaju grupi nisko rizičnih za postojanje anomalija fetalnog srca kod 1 (1%) fetusa je pronađeno da ima kongenitalnu srčanu manom (Grafikon 9), dok je u grupi visokorizičnih pacijentkinja za postojanje anomalija fetalnog srca broj fetusa sa kongenitalnom srčanom manom bio dva (6%) (Grafikon 10).

Grafikon 9. Srčane mane u nisko rizičnoj grupi pacijentkinja



Od 133 pacijentkinje iz grupe niskorizičnih pacijenata za postojanje srčane mane kod 1 pacijentkinje je otkrivena anomalija fetalnog srca aortna stenoza.

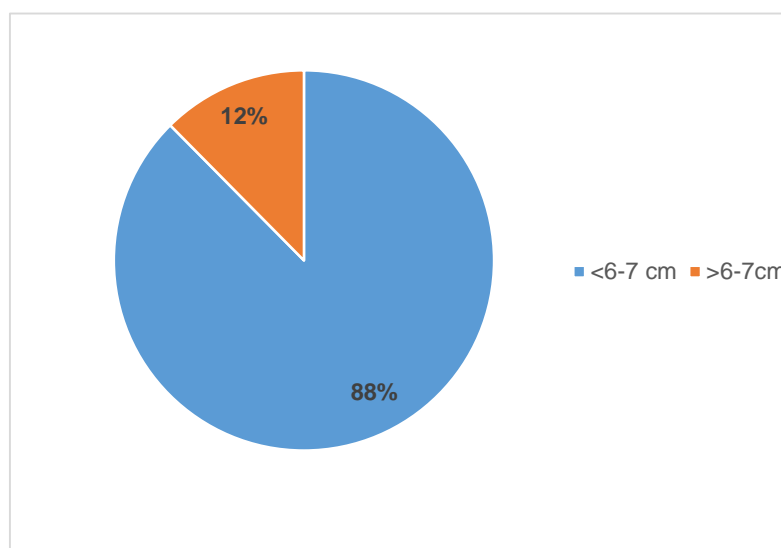
Grafikon 10. Srčane mane u visoko rizičnoj grupi pacijentkinja



Od 33 pacijentkinje koje su pripadale grupi visokorizičnih pacijenata za postojanje srčanih mana kod 2 pacijentkinje smo otkrili anomaliju fetalnog srca - hipoplaziju levog srca

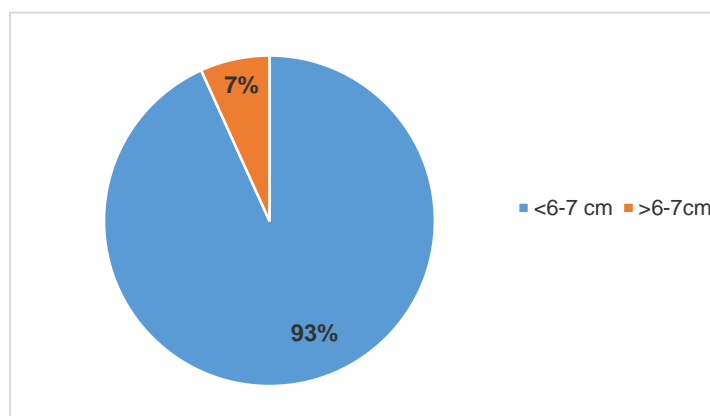
Kao bitan činilac za adekvatan pregled fetalnog srca analizirali smo distancu ultrazvučne sonde od fetalnog srca koja nam omogućava preciznost u ultrazvučnoj dijagnostici (Grafikon 11 i 12).

Grafikon 11. Ultrazvučni pregled na različitim udaljenostima fetusa od ultrazvučne sonde



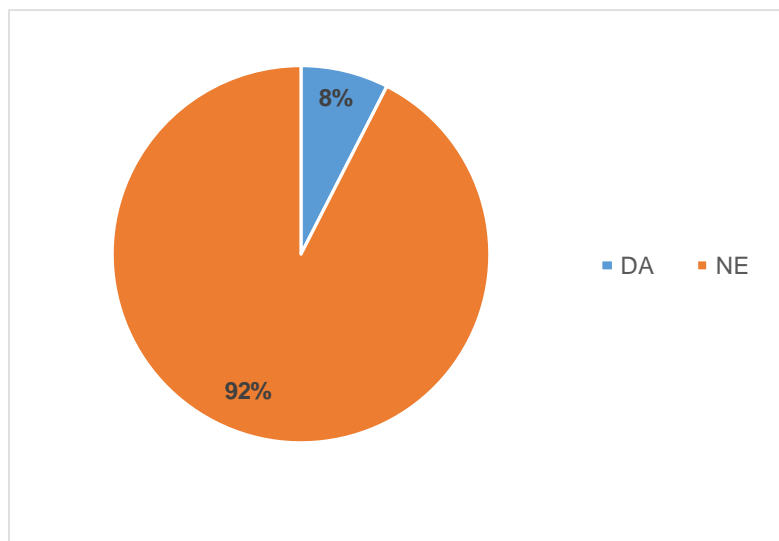
U našoj studiji od 145 pacijentkinja kod 127 (12%) pacijentkinja fetus je bio na manjoj distanci od 6 - 7 cm dok je kod 18 (12%) pacijentkinja bio na većoj udaljenosti od ultrazvučne sonde. Kao bitan podatak navodimo da je u svih devet slučajeva neuspješnog pregleda fetalnog srca distanca fetusa od ultrazvučne sonde bila veća od 7 cm.

Grafikon 12. Ultrazvučni pregled na različitim udaljenostima fetusa od ultrazvučne sonde u grupi bez srčanih mana



Od 133 pacijentkinja u našoj studiji kod kojih nisu registrovane srčane mane kod 124 pacijentkinje (93%) distanca fetusa od sonde ultrazvuka je bila ispod 6 - 7cm dok je kod devet (7%) pacijentkinja ta distanca bila preko 6 - 7cm. Kod sve tri pacijentkinje kod kojih je registrovana anomalija fetalnog srca fetus je bio na distanci od ultrazvučne sonde manjoj od 6 - 7cm.

Grafikon 13. Trikuspidna regurgitacija kod fetusa bez srčane mane



Trikuspidnu regurgitaciju kao jedan od nespecifičnih ultrazvučnih markera procene fetalnog srca registrovali smo u 10 (8%) pacijentkinja kod fetusa bez srčane mane dok je registrovan u jednom slučaju (33,3%) kod fetusa sa registrovanom anomalijom fetalnog srca (Grafikon 13).

U svim nalazima neadekvatnih preseka srca fetusa u okviru skrininga prvog trimestra, normalan nalaz fetalnog srca je dokumentovan u kasnijim pregledima ili nakon rođenja u neonatalnom periodu.

Četvorošupljinski presek fetalnog srca dobijen je u svim pregledima i svi parametri su prikazani u 122 (89,7%) pacijentkinja bez srčane mane ploda (Tabela 4). Uz CD (Color Doppler) prikaz situsa srčanih šupljina fetalnog srca je bio dostupan kod 129 (94,9%) pacijentkinja (Tabela 5) dok je bez upotrebe CD-a prikaz situsa šupljina fetalnog srca bio moguć u ne više od 89 (65,4%) pacijentkinja (Tabela 6). Protok kroz DV-dukus venozus fetusa je bio dostupan u 121 (89,0%) pacijentkinja (Tabela 7 i Grafikon 14), dok je prikaz end - dijastolnog punjenja leve komore fetalnog srca bio moguć u 132 (97,0%) slučajeva (Tabela 8 i Grafikon 14). Prikaz velikih krvnih sudova fetalnog srca na 3VV (plućna arterija, aorta, vena kava superior) i 3VT (plućna arterija, aorta, vena kava superior i traheja) preseku smo mogli vizuelizovati u 130 (95,6%) slučajeva (Tabela 9, Tabela 10 i Grafikon 14), dok B znak u pregledu fetalnog srca (prava linija pulmonalne arterije okružena aornim lukom), V znak na pregledu fetalnog srca (konekcija aorte i duktus arteriosusa) i znak X (ukrštanje glavne pulmonalne arterije sa aortom) je viđeno u 128 (94,1%) pregleda fetalnog srca (Tabela 11, Tabela

12, Tabela 13 i Grafikon 14). Duktalni i aortni luk fetalnog srca su viđeni u 121 (89,0%) (Tabela 14 i Grafikon 14) i 124 (91,2%) (Tabela 15 i Grafikon 14) a anterogradni protok na CD - u obe grane u 129 (94,9%) slučajeva (Tabela 16 i Grafikon 14).

Tabela 4. Učestalost uspešno obavljenog četvorošupljinskog preseka sa dobijenim svim parametrima fetalnog srca

Uspešan četvorošupljinski presek	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	14	10.3	10.3	10.3
Da	122	89.7	89.7	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Četvorošupljinski presek sa dobijenim svim parametrima procene fetalnog srca je ostvaren kod 122 pacijentkinje (89,7%).

Tabela 5. Uspešno obavljen pregled fetalnog srca uz upotrebu CD - a (Color Doppler - a)

Pregled uz upotrebu CD-a	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	7	5.1	5.1	5.1
Da	129	94.9	94.9	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Uspešno obavljen pregled fetalnog srca uz korišćenje CD-a (Color Doppler - a) je bio moguć kod 129 pacijentkinja (94,9%).

Tabela 6. Učestalost pregleda bez upotrebe CD - a (Color Doppler - a)

Pregled srca bez CD-a	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	47	34.6	34.6	34.6
Da	89	65.4	65.4	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Pregled fetalnog srca bez upotrebe CD - a (Color Dopplera) je bio moguć kod 89 pacijentkinja (65,4%).

Tabela 7. Učestalost ultrazvučnog pregleda Duktus venozusa

Duktus venosus	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	15	11.0	11.0	11.0
Da	121	89.0	89.0	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Adekvatan pregled protoka Duktus venozusa fetusa je ostvaren kod 121 pacijentkinje (89%).

Tabela 8. Učestalost prikaza end - dijastolnog punjenja leve komore fetalnog srca

End.dijastolno punjenje leve komore fetalnog srca	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	4	2.9	2.9	2.9
Da	132	97.1	97.1	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Prikaz end - dijastolnog punjenja leve komore fetalnog srca ostvaren je u 132 pregleda (97,1%).

Tabela 9. Učestalost prikaza velikih krvnih sudova fetalnog srca na 3VV

3VV	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	6	4.4	4.4	4.4
Da	130	95.6	95.6	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Adekvatan prikaz velikih krvnih sudova fetalnog srca na 3VV (plućna arterija, aorta, vena kava superior) kroz vaskularnu peteljku ostvaren je u 130 pacijentkinja (95,6%).

Tabela 10. Učestalost prikaza velikih krvnih sudova i traheje fetusa na 3VT

3VT	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	6	4.4	4.4	4.4
Da	130	95.6	95.6	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Prikaz 3VT (plućna arterija, aorta, vena kava superior fetalnog srca i traheja fetusa) bio je moguć u 130 pacijentkinja 95,6%.

Tabela 11. Učestalost prikaza B znaka

(prava linija pulmonalne arterije okružena aornim lukom)

B znak	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	8	5.9	5.9	5.9
Da	128	94.1	94.1	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

B znak u proceni fetalnog srca (pulmonalna arterija okružena aornim lukom) mogli smo prikazati u 128 pacijentkinja (94,1%).

Tabela 12. Učestalost prikaza V znaka (konekcija aorte i duktus arteriosusa)

V znak	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	8	5.9	5.9	5.9
Da	128	94.1	94.1	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

V znak (konekciju aorte i duktus arteriozusa) fetalnog srca smo ultrazvučno prikazali kod 128 (94,1%) pacijentkinja.

Tabela 13. Učestalost prikaza X znaka fetalnog srca
(ukrštanje glavne pulmonalne arterije sa aortom)

X znak	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	8	5.9	5.9	5.9
Da	128	94.1	94.1	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Znak X u pregledu fetalnog srca (ukrštanje glavne pulmonalne arterije sa aortom) prikazali smo kod 128 pacijentkinja (94,1%).

Tabela 14. Učestalost prikaza duktalnog luka fetalnog srca

Duktalni luk	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	15	11.0	11.0	11.0
Da	121	89.0	89.0	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Duktalni luk fetalnog srca koji je bez prekida kontinuiteta toka prikazan je kod 121 pacijentkinje (89%).

Tabela 15. Učestalost prikaza aortnog luka fetalnog srca

Aortni luk	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	12	8.8	8.8	8.8
Da	124	91.2	91.2	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

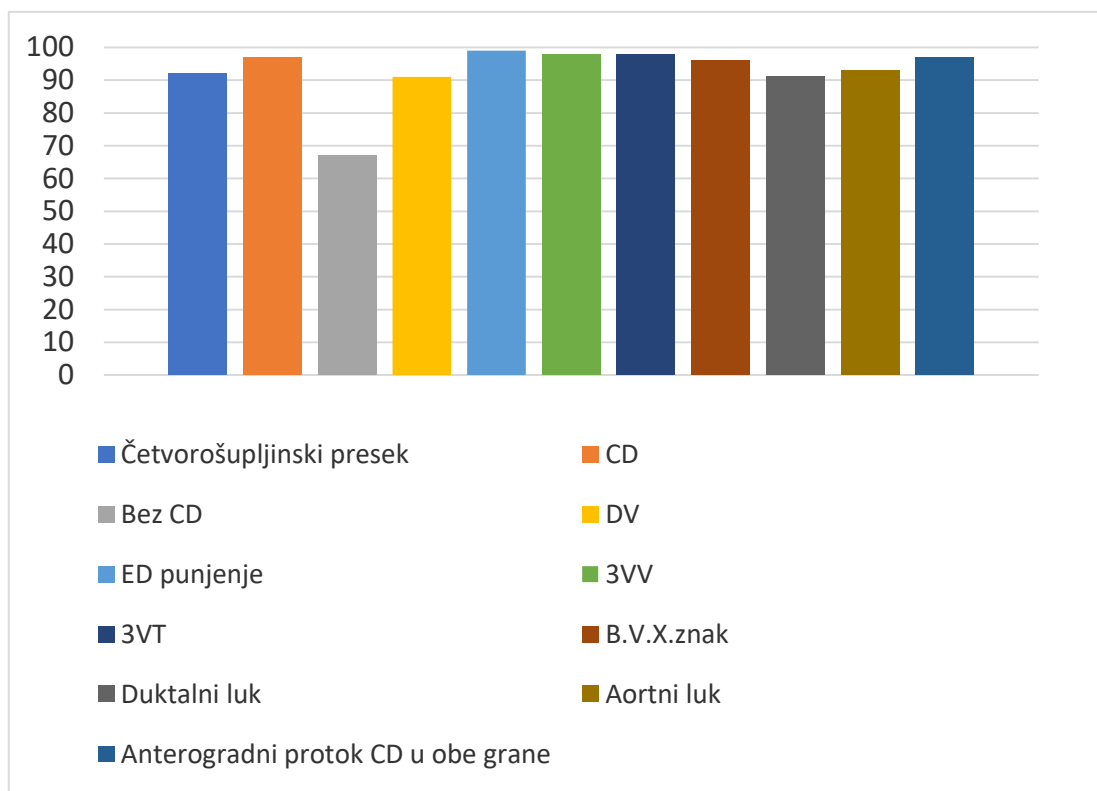
Aortni luk fetalnog srca bez prekida kontinuiteta prikazali smo kod 124 pacijentkinje (91,2%).

Tabela 16. Učestalost prikaza anterogradnog toka obe grane plućne arterije

Anterogradni tok obe grane	Učestalost	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
Ne	7	5.1	5.1	5.1
Da	129	94.9	94.9	100.0
Ukupno	136	100.0	100.0	

Anterogradni tok obe grane plućne arterije prikazan je kod 129 pacijentkinja (94,9%).

Grafikon 14. Prikaz markera ultrazvučnog pregleda fetalnog srca (%)



Svi parametri neophodni za analizu fetalnog srca zahtevaju upotrebu CD - a. Dopler je korišćen u end - dijastolnom punjenju i DV. Upotreba CD je neophodna u proceni situsa šupljina, pozicije aorte, proceni AV valvula, interventrikularnog septuma, FO (foramen ovale), aortnog i duktalnog luka. Vreme procene svih parametra uz CD je 1 - 5 min, real time B mod 30 - 60 sec, CD 1 - 3 min i cineloop akvizicija 1 - 5 sec za oko 300 frejmova cine loop analiza 1 - 2 min prosek 2 min. Više od 2 min je neophodno za kolor DV i 10 sec za Dopler krivulje. DV $Pi > 2,0$ i više nađen je u 1 (33,3%) fetusa sa CHD. Trikuspidna regurgitacija je registrovana kod 10 fetusa bez registrovanih srčanih mana (8%) (Grafikon 13). Dok je registrovana u samo jednom slucaju kod

fetusa sa srčanom manom bez hromozomske anomalije. U fetusa sa srčanom manom vreme pregleda je između 3 - 5 min zavisno od tipa defekta.

Od ukupno tri fetusa sa srčanim manama koje smo registrovali, kod dva fetusa registrovana je hipoplazija levog srca, a kod jednog stenoza aorte. Fetusi kod svih pacijentkinja su bili na udaljenosti manjoj od 6 - 7 cm od ultrazvučne sonde. Pacijentkinja sa stenozom aorte pripadala je grupi niskorizičnih pacijenata dok su obe pacijentkinje sa hipoplazijom levog srca pripadale grupi visokorizičnih pacijenata za postojanje srčanih mana. Jedan fetus sa registrovanom hipoplazijom levog srca imao je i Sy Down (trizomija 21 para hromozoma) koja je utvrđena kariotipizacijom ploda. Pacijentkinje su prikazane Konzilijumu za fetalne anomalije KGA KCS te je nakon toga predložen ishod i udaljena prognoza fetusa sa ovakvim anomalijama pacijentkinjama. Nakon toga je sproveden prekid trudnoće kod dve pacijentkinje M.J. (43 godine) i V.T. (44 godine) sa hipoplazijom fetalnog srca. Nakon sprovedene procedure i indukovano pobačaja, fetusi su poslani na autopsiju koja je potvrdila postavljene dijagnoze. Kod pacijentkinje P.M (32 godine) koja se odlučila za nastavak trudnoće sa registrovanom stenozom aorte fetusa, sprovedena je uspešno postnatalna balon dilatacija aortne stenozе u UDK Tiršova. Nakon toga dva meseca od rođenja, odojčе je primljeno na odeljenje Kardiologije UDK Tiršova zbog simptoma i znakova pogoršanja srčane slabosti na terenu kongenitalne stenozе mitralne valvule i stanja nakon balon dilatacije kongenitalne stenozе aortne valvule kao i zbog pogoršanja respiratornog statusa i suspektne respiratorne infekcije. Kod fetusa je nakon mesec dana od prijema u UDK Tiršova nastupio exitus letalis.

Tabela 17. Korelacije ultrazvučnih nalaza sa rezultatima patohistologije

Parametri		Patohistološka potvrda srčane anomalije
Anomalije srca viđene na UZ u I II trimestru	ro	0.332
	p	0.001
Uspešan četvorošupljinski pregled srca	ro	0.295
	p	0.001

Iako je bilo veoma malo fetusa sa anomalijama srca, rezultati naše studije su dokazali značajnu povezanost između uspešno sprovedenog ultrazvučnog četvorošupljinskog pregleda srca kao i ultrazvučno viđenih anomalija srca fetusa sa patohistološki potvrđenim srčanim anomalijama (Tabela 17).

U studiji smo se vodili ALARA (as low as reasonably achievable) principom, koji se zasniva na najmanjoj mogućoj energiji ultrazvučnoj koja je potrebna za adekvatan pregled, sve vreme prateći vrednosti Ti (termalni index) i MI (mehanički index) u toku pregleda. Ti - termalni indeks kao indikator termalnih efekata koji nastaju prolaskom ultrazvučnih talasa kroz tkiva pacijenta, a koji nam daje procenu zagrevanja tkiva in situ u toku pregleda čija se vrednost sve vreme prikazuje na ekranu. Mi - mehanički indeks kao indikator mehaničkih efekata (kavitacije, mikro strujanja) koji su uzrokovani prolaskom ultrazvučnog talasa kroz tkiva pacijenta. Obe vrednosti u toku studije praćene su I podešene tako da nisu prelazile dozvoljenu vrednost 1,3 (Tabela 18).

Tabela 18. Vrednosti termalnog I mehaničkog indeksa u zavisnosti od upotrebe različitih sonde ultrazvučnih 2D prikaza, HD Zoom (High definition zoom), CD CPA (Color Power Angio), CD (Color Doppler)

	L 12-5MHz		C 5-2MHz		EV 8-4MHz	
	Ti	Mi	Ti	Mi	Ti	Mi
2D	0,1	0,43	0,2	1,2	0,2	0,45
2D HD Zoom	0,1	0,43	0,8	1,1	0,2	0,5
CD	0,3	0,7	0,4	0,7	0,6	0,7
CD HD Zoom	0,2	0,7	0,5	0,7	0,6	0,6
CPA	0,3	0,8	0,4	0,7	0,6	0,7
CPA HD Zoom	0,2	0,8	0,4	0,7	0,6	0,8
Doppler	0,9	0,3	1,3	0,5	0,4	0,3

HD Zoom - high definition zoom (uvećanje visoke rezolucije), CD - Color Doppler (Kolor Dopler), CPA - Color power angio (kolor pojačani dopler)

High Definition (HD) Zoom - uvećanje visoke rezolucije u prvom trimestru značajno povećava veličinu slike bez povećanja vrednosti Ti - termalnog I Mi - mehaničkog indeksa. Koristeći HD Zoom nismo menjali Ti i Mi indekse dok se u toku korišćenja CD - kolor doplera i CPA - kolor pojačanog doplera uz HD Zoom vrednost Ti indeksa se smanjivala za trećinu. Međutim dok smo upotrebljavali konveksnu sondu rastao je Mi index na 1,3. (Tabela 18).

Tabela 19. Broj ostvarenih pregleda upotrebom različitih ultrazvučnih sonda

Ultrazvučna sonda	Broj ostvarenih pregleda	Procenat ostvarenih pregleda
Linearna sonda L12-5MHz	20	15%
Konveksna sonda C5-2MHz	102	75%
Endovaginalna sonda ev 8-4MHz	41	30%

U ultrazvučnoj proceni fetalnog srca upotrebljavali smo tri vrste sonda od kojih smo načešće koristili transabdominalnu konveksnu sondu C 5 - 2 MHz kod 102 (75%) pacijentkinja, pri čemu se mora naglasiti da smo kod 27 (20%) pacijentkinja koje smo pregledali sondom transabdominalnom C 5 - 2 MHz, morali pregled dopuniti endovaginalnom sondom EV 8 - 4 MHz a zbog promene položaja ploda u toku pregleda kao i pozicije uterusa u periodu u kome smo pregled radili, ranoj gestaciji 11-13,6 gestacionih nedelja. U najvećem broju slučajeva radi se o pacijentkinjama koje smo pregledali u starosti trudnoće 11 - 11,6 nedelja gestacije. Endovaginalni pregled fetalnog srca ultrazvučnom sondom EV 8 - 4 MHz vršen je kod pacijentkinja u 11,0 - 12,0 nedelja gestacije uspešno je uradjen kod 41 pacijentkinje (30%). Pregled fetalnog srca linearnom sondom transabdominalnom bio je moguć kod 20 pacijentkinja (15%) rane gestacije 11 - 11,6 nedelja gestacionih kod kojih je udaljenost ploda od sonde bila manje od 6 – 7 cm kao i pozicioniran uterus u anteverzifleksiji (Tabela 19).

5 DISKUSIJA

Ultrazvučni pregled fetalnog srca se u novije vreme razvojem novih tehnologija nametnuo kao dijagnostički bitan u detektovanju anomalija fetalnog srca. Od posebnog značaja je u registrovanju i evaluaciji promena srca koje su inkompatibilne sa životom (major srčane anomalije). Pregled fetalnog srca koji podrazumeva osnovni i prošireni pregled fetalnog srca moguće je izvesti u sklopu skrininga na hromozomske anomalije prvog trimestra, jer je rana dijagnostika najbitnija u konačnom ishodu vođenja trudnoće. (14).

U našoj studiji je ispitivana grupa od 145 pacijentkinja Klinike za ginekologiju i akušerstvo KCS koje su iz različitih indikacija došle na pregled trudnoće u okviru koga je obavljen pregled fetalnog srca u prvom i ranom drugom trimestru 11-13,6 nedelja gestacije. Adekvatan pregled fetalnog srca nije bio moguć kod devet pacijentkinja. Osnovni razlog neuspelog pregleda bio je habitus pacijentkinje i pozicija fetusa (kičma fetusa paralelna sa ultrazvučnim zracima i udaljenost fetusa od ultrazvučne sonde preko 7 cm) a što je uslovljeno pregledom srca u ranoj gestaciji koji je bio i predmet naše studije. Pregled fetalnog srca je obavljen linearnom sondom L 12 - 5MHz kod 15% pacijentkinja, transvaginalnom sondom 40% pacijentkinja i konveksnom sondom C 5 - 2 MHz 85% pacijentkinja. Fetusi koji su bili pozicionirani na do 6 cm od sonde u starosti trudnoće 11-13,6 gestacionih nedelja pregledani su L-linearnom ultrazvučnom sondom 12 - 5 MHz i endovaginalnom ultrazvučnom sondom EV 8 - 4 MHz u zavisnosti od položaja uterusa anteverzifleksija (AVF) ili retroverzifleksija (RVF). Ova sonda je neadekvatna za pregled u 85% pacijenata. Endovaginalna ili konveksna sonda je korišćena za rastojanja iznad 6 - 7 cm udaljenosti fetusa od sonde. Broj pacijentkinja sa udaljenošću fetalnog srca iznad 6 cm je bio 86,7%, dok je broj pacijentkinja sa udaljenošću fetalnog srca manje od 6 cm bio 12,9%.

Na osnovu ultrazvučnog nalaza sve su svrstane u kategorije sa normalnim nalazom fetalnog srca i abnormalnim nalazom, a na osnovu pregleda urađenog po preporukama AIUM (American Institute of Ultrasound in Medicine). Svim pacijentkinjama sa odstupanjem od normalnog nalaza savetovana je kariotipizacija ploda radi isključivanja pridruženih hromozomskih anomalija.

Elementi ultrazvučnog nalaza na osnovu kojih je vršena klasifikacija su bili po preporukama AIUM - a uz osnovni pregled fetalnog srca radjen je i prošireni pregled fetalnog srca po sledećim stavkama: Procena morfologije srca proveravana je na četvorošupljinskom preseku (situs pretkomora i komora, prisustvo ostijum primuma, ulaznog septuma) uz prikazivanje položaja aorte (LVOT - left ventricular outflow tract) i plućne arterije (RVOT - right ventricular outflow tract) i njihov odnos, procena velikih krvnih sudova kroz vaskularnu peteljku (3 VV - three vessel view) i dobijanje aortnog (AA - aortic arch) i dukalnog luka (DA - ductal arch). Korišćenjem kolor Doplera (CD) vršena je procena dijasolnog punjenja (separacije E i A talasa) desne (RV) i leve (LV) komore, procena postojanja eventualnog retrogradnog protoka na nivou atrioventrikularnih valvula (AV), prikaz LVOT i RVOT, 3 VV, AA, DA. Obavezna je bila i procena otpora proticanja krvi (Pi indexa) kroz ductus venosus (DV) (76, 85, 86). Prosečno vreme pregleda fetalnog srca za sve parametre uz upotrebu Doplera je bilo 1 - 5 min (real time B mod u trajanju od 30 - 60 sec, CD pregled 1 - 3 minuta ukoliko je radjena analiza volumena akvizicija 1 - 5 sekundi za 300 frejmova, sine-lup analiza 1 - 2 minuta) u proseku 2 minuta. Opet ćemo imati u vidu da u slučaju našem mi dilemu nismo imali u proceni orijentacije i ehogenosti, kao i posteriorne konture praćenih struktura upravo zbog napredne tehnologije aparata koje smo upotrebljavali SonoCT, Xres, HD Zoom, 3D, 4D, multiplanarne obrade volumena slike, i *visokofrekventnih «braodband» sondi*. Analiza svih parametara koje navodi AIUM i sistematičnost u pregledu, uz adekvatnu opremu i trening lekara, neophodni su radi precizne klasifikacije promena fetalnog srca i odluke o daljem tretmanu.

Kongenitalne anomalije srca predstavljaju najčešće anomalije fetusa sa učestalošću od 0,3% - 0,8% živorođene dece (12). Prenatalna detekcija kongenitalnih anomalija fetalnog srca je bitna zbog mogućnosti detektovanja udruženih hromozomskih, strukturnih i genetskih anomalija uz potencijalno smanjenje neonatalnog morbiditeta i mortaliteta (13). Imajući u vidu činjenicu završetka embriogeneze fetalnog srca u 12 - oj nedelji gestacije značaj fetalne ehokardiografije prvog i ranog drugog trimestra ima još veći značaj.

Razvoj tehnologije ultrazvučnih hardvera i softvera doprineo je visokoj stopi uspešnosti u proceni fetalnog srca u ranoj gestaciji.

U našoj studiji koristili smo Sono CT, HD Zoom, sonde visokofrekventne, širokopoljasnu tehnologiju i cine loop.

Uz pomoć Sono CT koji poboljšava kvalitet suprimovanjem artefakata UZ slike. Prednost Sono CT - a dokazana je u registrovanju novog UZ markera detekcije hromozomskih anomalija (82). Ova tehnika takođe poboljšava detekciju minor srčanih anomalija.

Uprkos malom broju (0,9% od svih slučajeva) minor srčanih anomalija, imamo manju potrebu provere hromozomskog statusa fetusa.

HD Zoom tehnologija u prvom trimestru značajno povećava veličinu slike bez povišenja vrednosti Ti (termalnog) i Mi (mehaničkog) indexa.

Visokofrekventne ultrazvučne linearne L sonde za razliku od nisko frekventnih ultrazvučnih sondi omogućavaju preciznost u pregledu fetalnog srca u prvom i ranom drugom trimestru trudnoće. Međutim, njihova penetracija je ograničena, te se može prikazati fetalno srce pozicionirano do određene distance od sonde. Što je veća distanca fetalnog srca od sonde frekvenca mora biti manja.

Po našem iskustvu kvalitet slike dobijene L 12 - 5 MHz sondom u poređenju sa sondom L 17 - 5 MHz je nedovoljan u poboljšanju preciznosti pregleda. Sa druge strane sonda L 17 - 5 MHz ima slabiju penetraciju što ograničava njenu upotrebu u pregledu fetalnog srca. U literaturi su objavljeni rezultati pregleda sondama od 15 MHz uspešnost pregleda od 99% (90), i 75% (91). Šta više u našoj studiji sonda L 17 - 5 MHz koja je više frekvence od 12 - 5 MHz je dokazano manje korisna u prikazivanju fetalnog srca 13% prema 15%. Osnovno ograničenje L - linearnih sondi je njihova nemogućnost vizuelizovanja srčanih struktura na većim distancama od 7 cm uz korišćenje viših frekvenci. Drugi faktor ograničenja smo imali usled položaja gravidnog uterusu u ranoj gestacionoj starosti a koji može biti u retroverziji što nam još više udaljava fetalno srce od sonde koja je pozicionirana na prednjem trbušnom zidu pacijentkinje. Uz linearnu sondu 12 - 5 MHz u mogućnosti smo pregleda fetalnog srca na 6 - 7 cm udaljenosti. Sonda 17 - 5MHz omogućava pregled na udaljenosti fetalnog srca do 4 cm.

U našoj studiji pregled fetalnog srca nije bio moguć u 6,2% slučajeva. U poređenju sa rezultatima Persico i saradnika (89), koji su koristili sondu 4 - 8 MHz te nisu uspeli obaviti pregled u 15% fetusa. Rizzo i saradnici (92) ostvarili su uspešnost pregleda srca fetusa 92,4% korišćenjem sonde 4 - 8 MHz u gestacionoj starosti od 18 -

24 n.g. Turan i saradnici (93), koristeći istu sondu i ultrazvučni aparat su ostvarili uspešnost pregleda od 85% ali mnogo ranije, sugerišući da starost trudnoće u kojoj se izvode pregledi ne umanjuje uspešnost ostvarenih pregleda fetalnog srca.

Širokofrekventna /broadband/ tehnologija omogućava nam da ostvarimo konstantu kvaliteta slike na distanci od 1 – 7 cm bez nepoželjnih uticaja od fetalne pozicije koja je uslovljena pokretima ploda i BMI indexom pacijentkinje a što rezultira skraćenjem trajanja pregleda fetalnog srca. Za vreme pregleda, fetus se pomera, zauzima različite položaje i distancu od ultrazvučne sonde krećući se prema sondi i od sonde, korišćenjem širokofrekventnih sondi to nema uticaja na kvalitet ultrazvučne slike kao kod multifrekventnih sondi (90). Pregled je trajao oko 2 min u slučajevima normalne anatomije fetalnog srca, značajno duže trajanje pregleda duže od 10 minuta je potrebno za pregled fetalnog srca uz merenje NT (nuhalne translucence) linearnom sondom od 15 MHz (91) i 20 minuta za 4D uz širokofrekventnu sondu 4 - 8 MHz (93). Korišćenje sine loop (akvizicija slika traje 1 - 10 secundi i postprocessing analiza oko 1 minuta) doprinoseći značajnom smanjenju vremena pregleda fetalnog srca i ekspoziciju fetusa ultrazvučnim talasima.

Širokofrekventne sonde sa CD (Color Doppler), konveksne sonde, poboljšavaju prikaz pozicije komora, retrogradnog toka na AV valvulama, DV i krvnim sudovima na 3VV kao i venskog dotoka u oba atrijuma fetalnog srca. Multifrekventne sonde sa CD - om ne mogu registrovati isti broj eritrocita kao širokopojsne sonde. Primer četvorošupljinskog preseka, leva komora srca fetusa se prikazuje obojena sa svojim vrhom ispred desne komore (razlika u anatomiji desne i leve komore srca). Ovo je siguran kriterijum procene pozicije komora. Drugi primer je prikaz velikih krvnih sudova na 3VV gde je protok krvi kroz VCS (vena kava superior) značajno sporiji nego kroz PA (plućna arterija) i Ao (aorta) što smo u našoj studiji i pokazali imajući u vidu da uz CD prikaz situs srčanih šupljina je bio dostupan kod 129 (97%) pacijentkinja dok je bez upotrebe CD prikaz situs šupljina fetalnog srca bio moguć u ne više od 89 (67%). DV prikaz je bio dostupan 121 (91%) slučajeva, dok je prikaz end dijasolnog punjenja leve komore bio moguć u 132 (99%) slučajeva. NA 3VV i 3VT smo mogli vizuelizovati velike krvne sudove fetalnog srca u 130 (98%) slučajeva, dok B znak (prava linija pulmonalne arterije okružena aortnim lukom), V znak (konekcija aorte i duktus arteriosusa) i znak X (ukrštanje glavne pulmonalne arterije sa aortom) je viđeno

u 128 (96%) pregleda. Duktalni i aortni luk su viđeni u 121 (91%) i 124 (93%) a anterogradni protok CD u obe grane u 129 (97%) slučajeva. Po našem iskustvu, korišćenja širokofrekventnih sonde uz CD (Color doppler), uspešnost procene fetalnog srca nije poboljšana korišćenjem CPA (Color power angio moda) pojačanog dopler moda koji povišava Mi index, što je prikazano od strane drugih autora (91).

Važnost fetalne ehokardiografije u prvom trimestru gestacije je održiva obzirom na sledeće činjenice:

U našoj studiji od 136 pacijentkinja kojima je obavljen pregled fetalnog srca u prvom i ranom drugom trimestru trudnoće 11 - 13,6 nedelja gestacije otkrivene su tri anomalije fetalnog srca (2%), bilo je (1%) fetusa sa anomalijama fetalnog srca u grupi niskorizičnih pacijenata za postojanje anomalija fetalnog srca, dok su u visokorizičnoj grupi pacijentkinja za postojanje srčanih anomalija registrovana dva fetusa sa anomalijama fetalnog srca (6%). Naveden procenat fetusa sa anomalijama je veći nego literarno naveden, što se može objasniti većom prosečnom životnom dobi trudnica koja je u našoj studiji bila 31,2 godina kao i pregledom u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi KGA KCS kao referentnom centru za zbrinjavanje svih kompleksnih pacijenata.

Prosečna vrednost diametra teme – tritica (CRL) u studiji je bila 65,60 mm sa rasponom od 40 - 86 mm i standardnom devijacijom 13,48. Prosečna vrednost NT (nuhalne translucence) nam je bila 1,42 mm sa rasponom od 0,80 - 2,30 mm i standardnom devijacijom 0,22.

Procenat kongenitalnih anomalija fetalnog srca je razložno veći u grupi visokorizičnih trudnica za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca 6%. Ovako visoka incidenca anomalija fetalnog srca indikuje obavezu fetalne ehokardiografije u svih trudnica bez obzira na nivo rizika za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca. Kod svih registrovanih anomalija fetalnog srca nismo registrovali povišenu vrednost nuhalnog nabora kao specifičnog markera u otkrivanju hromozoskih anomalija, dok smo u jednom slučaju registrovali prisustvo trikuspidne regurgitacije. Kod jedne pacijentkinje (33,3%) od tri pacijentkinje sa registrovanim anomalijama fetalnog srca, registrovan je povišen Pi index protoka u Duktus venosusu (DV) iznad 2. Ova pacijentkinja je pripadala grupi sa povišenim rizikom za postojanje kongenitalnih anomalija srca, pri čemu kod nje nije otkrivena udružena hromozomska anomalija nakon kariotipizacije ploda. Kod obe pacijentkinje iz grupe visokog rizika za anomalije

fetalnog srca trudnoća je komplikovana gestacionim dijabetesom. Sa druge strane, značaj fetalne ehokardiografije leži u činjenici da je 1/3 fetusa sa kongenitalnim anomalijama fetalnog srca (33,3%) udružena sa postojanjem hromozomskih anomalija što korenspondira sa podacima devet studija izloženih između 1991 i 2008 (97). U našoj studiji od tri pacijentkinje sa kongenitalnim anomalijama fetalnog srca kod jedne pacijentkinje (33,3%) smo imali i registrovanu hromozomsku anomaliju, trizomiju 21 para hromozoma (Sy Down), dve pacijentkinje sa hromozomskim anomalijama imale su iznad 35 godina dok je jedna pacijentkinja imala manje od 35 godina. Registrovane su dve anomalije po tipu hipoplazije levog srca i jedna stenoze aorte. Hipoplazija levog srca se opisuje kao najjčešća anomalija fetalnog srca kod novorodjenih beba sa niskom stopom preživljavanja (101). U našem slučaju obe pacijentkinje su se nakon savetovanja Konzilijuma za fetalne anomalije KGA KCS odlučile za prekid trudnoće. Nakon čega je autopsijom ploda potvrđena UZ postavljena dijagnoza anomalije fetalnog srca. Kod pacijentkinje sa stenozom aorte koja se odlučila na nastavak trudnoće neonatus je po rođenju primljen na UDK Tiršova gde je sprovedena uspešno postnatalna balon dilatacija aortne stenoze. Dva meseca od rođenja odojče je primljeno na odeljenje Kardiologije UDK Tiršova zbog simptoma i znakova pogoršanja srčane slabosti na terenu kongenitalne stenoze mitralne valvule i stanja nakon balon dilatacije kongenitalne stenoze aortne valvule kao i zbog pogoršanja respiratornog statusa i suspektne respiratorne infekcije. Kod fetusa je nakon mesec dana od prijema u UDK Tiršova nastupio exitus letalis. Navedena dijagnostika anomalije i tretman je u skladu sa principima koje navode i Makikallio K i saradnici (102).

Analizom ovih rezultata dolazimo do saznanja da testovima ultrazvučnih markera hromozomskih anomalija nismo u mogućnosti otkriti 2/3 fetusa sa srčanim manama koje nisu udružene sa hromozomskim anomalijama. Sa druge strane otkrivanjem samo kongenitalnih srčanih mana mogli bi smo otkriti 1/3 fetusa sa hromozomskim anomalijama. Ovo je važno ukoliko nam je poznato da je rezultat 16 retrospektivnih studija publikovanih između 1992 i 1995 u kojoj je identifikovan 1661 fetus sa povišenim NT - om i incidencom aneuploidije 28,3% (98).

Vrednosti dobijenih protoka Pi index-a (pulsatilnog indeksa) u Duktus venosusu (DV) fetusa naše studije su u saglasnosti sa rezultatima studija Jaczynska i saradnika (100). Prosečna vrednost Pi indexa 1,27 sa rasponom vrednosti 0,93 - 2,06 i

izračunatom standardnom devijacijom 0.254. Kod jedne od pacijentkinja sa registrovanom srčanom manom koja pripada grupi visokorizičnih pacijenata za postojanje kongenitalnih srčanih mana vrednost Pi indexa duktus venozusa je bio 2,06. Kod pacijentkinje je registrovana anomalija hipoplazije levog srca.

Koristili smo transabdominalni pristup u najvećem broju slučajeva. Transvaginalne sonde imaju nižu frekvencu i niži opseg frekvenci te omogućavaju slabiju rezoluciju nego transabdominalne i linearne sonde. Linearne sonde omogućavaju bolju vizuelizaciju fetalnih struktura uz napred navedena ograničenja udaljenosti fetalnog srca od prednjeg trbušnog zida majke pri čemu se naše iskustvo razlikuje od Ebrashy et al. (94). Koristeći transvaginalnu sondu bili smo u mogućnosti da obavimo pregled fetalnog srca u 30% slučajeva u poređenju sa 75% transabdominalnom sondom. Ovo se može objasniti da i pored manje udaljenosti fetusa i sonde transvaginalnim pristupom ovaj pristup je ograničen položajem fetusa i ograničenom mogućnošću pokreta sondom uz slabiju rezoluciju nego transabdominalne konveksne i linearne sonde. Fetalne ehokardiografske studije u 11 - 13,6 nedelja gestacije uglavnom su bazirane na transabdominalnom pristupu (95, 96). U toku izrade studije sve vreme smo kontrolisali vrednosti Ti - termalnog i Mi - mehaničkog indeksa ultrazvučnog zračenja koji nisu prelazili vrednost 1,3. Analizom termalnog indeksa prilikom upotrebe različitih sondi registrujemo najniže vrednosti u toku prikaza slika u 2D modu, aktivacijom CD (Color dopplera) dolazi do povišenja vrednosti termalnog indeksa 3 - 4 puta, najveći skok registrujemo kod C – konveksne sonde. Trend ovakvog porasta ostaje sličan i nakon primene CPA (Color power angio moda) kao i upotrebom HD Zooma. Vrednosti Mi - mehaničkog indeksa najviše su nam bile kod upotrebe EV - endovaginalne sonde u 2D modu, nakon CD (Color Doplera) uz upotrebu HD Zoom tehnike uveličanja i naročito CPA-Color power angio moda uz uveličanje. Najniže vrednosti termalnog i mehaničkog indeksa imali smo prisutne u toku upotrebe linearne sonde. Navedene informacije naše studije u saglasnosti su i sa literarnim podacima (99).

Konačno ultrazvučni pregledi fetalnog srca i preseći neophodni za dobijanje svih parametara (transverzalni i mediosagitalni preseći) omogućavaju procenu ultrazvučnih i Dopler markera u detekciji hromozomskih anomalija kao što su prisustvo nosne kosti, prisustvo Vomera, merenje NT - a (nuhalne translucence), retrogradnog toka trikuspidne valvule i protoka kroz duktus venozus te se pregled fetalnog srca može raditi u okviru

redovnog obaveznog kombinovanog skrininga na hromozomske anomalije (Double test - a). Kombinovani skrining podrazumeva proračun rizika za postojanje najčešćih hromozomskih anomalija ploda (Trizomija 13, 18, 21) a na osnovu informacija dobijenih ultrazvučnim pregledom koje čine merenje veličine ploda CRL-a, registrovanje prisustva nosne kosti ploda, merenje NT (nuhalne translucence) kao i protoka u DV (duktus venozusu), uz informacije dobijene uzorkovanjem krvi trudnice i određivanjem vrednosti BHCG (B humani horioski gonadotropin) i PAPP-A (Pregnancy associated plasma protein A) trudnoćom uslovljeni plazma protein A.

6 ZAKLJUČCI

1. Visok stepen uspešnosti pregleda i otkrivanja anomalija fetalnog srca u ranoj trudnoći.
2. Procenat kongenitalnih anomalija fetalnog srca je veći u grupi visoko rizičnih trudnica
3. Visoka incidenca kongenitalnih anomalija fetalnog srca indikuje obavezu fetalne ehokardiografije u svih trudnica bez obzira na nivo rizika za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca.
4. Značaj fetalne ehokardiografije leži u činjenici da je 1/3 fetusa sa kongenitalnim anomalijama fetalnog srca (33,3 %) udružena sa postojanjem hromozomskih anomalija
5. Testovima ultrazvučnih markera hromozomskih anomalija nismo u mogućnosti otkriti 2/3 fetusa sa srčanim manama koje nisu udružene sa hromozomskim anomalijama.

7 LITERATURA

1. Lazić J, Šobić V, Čikarić S, Goldner B, Babić R, Ivković T, Lukač I, Šobić P, Trbojević P, Jelić Lj, Golubičić I, Bošnjaković P, Milatović S, Dakić D, Šaranović Đ. Radiologija. Univerzitetski udžbenik. 2002.
2. Hamar BD, Dziura J, Friedman A, Kleinman CS, Copel JA. Trends in Fetal Echocardiography and Implications for Clinical Practice 1985 to 2003. *J Ultrasound Med* 2006;25:197-202.
3. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69: 207-16.
4. Man Li, Wei Wang, Xinghua Yang, Yuxiang Yan, Qingqing Wu. Evaluation of Referral Indications for Fetal Echocardiography in Beijing. *J Ultrasound Med* 2008;27:1291-6.
5. Berg KA, Clark EB, Astemborski JA, Bonghman JA. Detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an indication for cytogenetic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:477-81.
6. De Luca I, Ianniruberto A, Colonna L. Aspetti ecografici del cuore fetale. *G Ital Cardiol* 1978;8:776-80.
7. Nelson TR, Sklansky MS, Pretorius DH. Prikaz fetalnog srca trodimenzionalnom tehnologijom. U: Merz E (ur.) 3D ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu. Naprijed: Zagreb, 1999;125-34.
8. Sklansky M. Fetal echocardiography: can early imaging identify fetuses at risk of congenital heart disease? *Nature Clinical Practice cardiovascular Medicine* 2005;2:12-3.
9. Rottem S, Bronstein M, Thaler I, Brandes JM. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of fetal anomalies. *Lancet* 1990;1:444-5.
10. Volpe P, Stanziano A, Volpe G, Gentile M. Early transvaginal echocardiography. In: Kurjak A, Arenas JB (eds). *Transvaginal sonography*. New Delhi: Jaypee, 2005;96-104.

11. Marques Carvalho SR, Mendes MC, Poli Neto OB, Berezowski AT. First trimester fetal echocardiography. *Gynecol Obstet Invest* 2008;65:162-8.
12. Bronshtein M, Sigler E, Zimmer EZ, Brandes JM, Blumenfeld Z. Cardiac anomalies: detection and establishment of nomograms at 12 – 16 weeks gestation by high frequency transvaginal probe. *Proceeding of the Third World Congress Of Vaginosonography in Gynecology*. San Antonio, Texas, 1990;6-7.
13. Wington TR, Sabbagha RE, Tamura RK, Cohen L, Minogue JP, Strasburger JF. Sonographic diagnosis of congenital heart disease: comparison between the four chamber view and multiple cardiac views. *Obstet Gynecol* 1993; 82:219-24.
14. Miljan M. Fetalna ehokardiografija. Zagreb: Medicinska naklada, 1991;70-130.
15. Achiron R, Weisman A, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J. Transvaginal echocardiographic examination of the fetal heart between 13 and 15 weeks gestation in a low-risk population. *J Ultrasound Med* 1994;783-9.
16. Bronshtein M, Zimmer EZ, Milo S, Ho SY, Lorber A, Gerlis LM. Fetal cardiac abnormalities detected by transvaginal sonography at 12 – 16 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1991;78:374-8.
17. Bronshtein M, Siegler E, Escholi Z, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 1992;9:38-42.
18. Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease the importance of four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:648-55.
19. Marton U, Kurjak A. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstetrics Gynecol* 1994;4:148.
20. Kurjak A, Miljan M, Jurković D. Color Doppler in the assessment of fetomaternal circulation. *Rech Gynecol* 1989;1:269.
21. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. *Osnove patologije*. Zagreb: Školska knjiga, 1994;305-32.

22. Soto B, Becker AE, Moulaert AJ. Classification of ventricular septal defects. *Br Heart J* 1980;43:332-43.
23. Becker AE, Anderson RH. *Pathology of congenital heart disease*. London: Butterworths, 1981.
24. Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:429-42.
25. Tegnader E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. 1995;10: 403-5.
26. Kirk JS, Riggis TW, Comstock CH, Lee W, Yan SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: the values of routine addition for aortic root to the four chamber view. *Obstet Gynecol* 1994;84:427-31.
27. Stanojević M, Marton U, Kos M, Kurjak A. *Fetalna ehokardiografija*. U: *Ginekologija i perinatologija II*. Varaždinske Toplice: Tonimir, 2003;241-63.
28. Miljan M. *Ultrazvučno otkrivanje kongenitalnih srčanih grešaka i poremećaja srčanog ritma fetusa*. Zagreb: Medicinski fakultet, 1990. Doktorska disertacija.
29. Rowe RD, Uchida IA. Cardiac malformation in mongolism. Prospective study of 184 mongoloid children. *Am J Med* 1961;31:726-35.
30. Machado MVL, Crawford DC, Anderson RH. Atrioventricular septal defect in prenatal life. *Br Heart J* 1988;59:352-5.
31. Roberts WC, Perry LW, Chandra RS. Aortic valve atresia: A new classification based on necropsy study of 73 cases. *Am J Cardiol* 1976;37:753-6.
32. Moller JH. Pulmonary valve atresia. In: Bergsma D (eds). *Birth Defects*. Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1973:761.
33. Callen PW. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 3rd edn. Philadelphia PA: W.B. Saunders, 1994.
34. Greenwold WE, Du Shane JW, Burchell HB. Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum: Two anatomic types. *Circulation* 1956;14:945.

35. Marton U, Kurjak A, Latin V, Kos M. Fetalna ehokardiografija: dijagnoza i postupak. *Gynecol Perinatol* 1996;5:35-8. *medicina* 2008, Vol. 44, No. 3-4, p. 211-228 <http://hrcak.srce.hr/medicina> 227 U. Marton, M. Stanojević, B. Mišković, A. Kurjak: Fetalna ehokardiografija
36. Nora JJ, Nora AH. *Genetics and counseling in cardiovascular disease*. Springfield, IL, Chas. C Thomas, 1978.
37. Silverman NH, Golbus MS. Echocardiographic techniques for assessing normal and abnormal fetal cardiac anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:20S-9S.
38. Brown GC, Ewans TN. Serologic evidence of coxsackie virus etiology of congenital disease. *JAMA* 1967;199: 183-7.
39. Marton U, Kos M, Stipoljev F, Latin V, Mišković B, Kurjak A. Fetal endocardial fibroelastosis and severe aortic stenosis. *Gynecol Perinatol* 1997;6:57-8.
40. Biswas MK, Perloff D. Cardiac, hematologic, pulmonary, renal and urinary tract disorders. In: DeCherney AH, Pernoll M (eds). *Obstetrics & Gynecological Diagnosis & Treatment*. East Norwalk: Appleton & Lange, 1994; 428-67.
41. Kanagasuntheram R, Verzin JA. Ectopia cordis in man. *Thorax* 1962;17:159-67.
42. Kurjak A, Mirić D. Prenatalno otkrivanje malformacija fetusa. U: Kurjak A (ur.) *Ginekologija i porodiljstvo*. Varaždinske Toplice: Golden Time, 1995;101-18.
43. Mortera C, Carrera JM, Comas Y. Ecocardiografia fetal. In: Kurjak A, Carrera JM (eds). *Ecocardiografia en medicina materno – fetal*. Barcelona: Masson, 2000; 617-25.
44. Nadas AS, Ellison RC. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol* 1968;21:363-6.
45. Dennis MA, Appereti K, Manco-Johnson ML. The echocardiography diagnosis of multiple fetal cardiac tumors. *J Ultrasound Med* 1985;4:327-9.
46. Foster ED, Spooner EW, Farina MA. Cardiac rhabdomyoma in the neonate: Surgical management. *Ann Thorac Surg* 1984;37:249-53.

47. Corno A, De Simone G, Catena G. Cardiac rhabdomyoma: Surgical treatment in the neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:725-31.
48. Schmaltz AA, Apitz J. Primary heart tumors in infancy and childhood. Report of 4 cases and review of literature. *Cardiology* 1981;67:12-22.
49. Arciniegas E, Hakimi M, Farooki ZQ. Primary cardiac tumors in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79: 582-91.
50. McAllister HA. Primary tumors of the heart and pericardium. *Pathol Annu* 1979;14:325-55.
51. Stanford W, Abu-Yousef M, Smith W. Intracardiac tumor (rhabdomyoma) diagnosed in utero by ultrasound: A case report. *J Clin Ultrasound* 1987;15:337-41.
52. Marton U, Kurjak A, Latin V, Kos M. Transvaginal sonography in early detection of fetal abnormalities. *Gynecol Perinatol* 1996;5:63-9.
53. De Vore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography VIII: aortic root dilatation. A marker for tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:129-36.
54. Ternander E, Eik-Nes SH. Fetal heart screening: a diagnostic challenge. In: Chervenak AF, Kurjak A (eds). *Fetus as a patient*. London: The Parthenon Publishing Group, 1996;147-58.
55. Kirklin JW, Pacifico AD, Barger LM, Soto B. Cardiac repair in anatomically corrected malposition of the great arteries. *Circulation* 1973;48:153-9.
56. Collet RW, Edwards JE. Persistent truncus arteriosus: A classification according to anatomic types. *Surg Clin Am* 1949;29:1245-70.
57. Moller JH, Anderson RC. 1000 consecutive children with cardiac malformation with 26 to 37 year follow up. *Am J Cardiol* 1992;70:661-7.
58. De Araujo LM, Schmidt KG, Silverman NH, Finkbeiner WE. Prenatal detection of truncus arteriosus by ultrasound. *Pediatr Cardiol* 1987;8:261-3.
59. Wooley CF, Sparks EH. Congenital heart disease, heritable cardiovascular disease, and pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis* 1992;35:41-60.

60. Moore KL. The developing human: clinically oriented embryology. 4th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988.
61. Groenenberg IAL, Van Vugt JMG, Van Geijn HP. Fetal echocardiography in the late first trimester of pregnancy. In: Chervenak FA, Kurjak A (eds). Fetus kao pacijent. London: The Parthenon Publishing Group, 1996;137-46.
62. Pearce JM. Biophysical diagnosis of fetal abnormalities. In: Chamberlain G (eds). Turnbills Obstetrics. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995;211-30.
63. Thangarooan M, Wald RM, Silversides CK, Mason J, Smallhorn JF, Sermer M et al. Incremental diagnostic yield of pediatric cardiac assessment after fetal echocardiography in the offspring of women with congenital heart disease: a prospective study. Pediatrics 2008;122:472.
64. Choen MS, Fommelt MA. Does fetal diagnosis make a difference? Clin Perinatol 2005;32:877-90.
65. Marton U, Kurjak A, Latin V, Kos M. Transvaginal sonography in early detection of fetal abnormalities. Gynecol Perinatol 1996;5:63-9.
66. Bonilla-Musoles FM, Raga F, Ballester MJ, Serra V. Early detection of embryonic malformations by transvaginal and color Doppler sonography. J Ultrasound Med 1994;123:347-55.
67. Marton U, Kurjak A, Latin V, Kos M. Fetal echocardiography: diagnosis and management. Gynecol Perinatol 1996;5,1:35-8.
68. Wladmiroff JW, Pilu G. Ultrasound and the Fetal Heart. London: The Parthenon Publishing Group, 1996.
69. Marton U, Stipoljev F, Kos M, Mišković B, Matijević R, Kurjak A. The value of the intracardiac echogenic foci in the fetal heart: current understanding and clinical values. Gynaecologia et Perinatologia 2003;12:154-6.
70. Acar P. Three-dimensional echocardiography in congenital heart disease. Arch Pediatr 2006;13:51-6.

71. Zosmer N, Gruboeck K, Jurković D. Three – dimensional fetal cardiac imaging. In: Raba K, Jurković D (eds). Three dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. London: The Parthenon Publishing Group, 1997;45-52.
72. Chouri R, Hoffmann J, Heling KS. Three-dimensional (3D) and 4(D) color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:535-45.
73. Vinalis F, Poblete P, Giuliano A. Spatio temporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:388-94.
74. DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:380-7.
75. ACMG Practice Guidelines. First trimester diagnosis for fetal aneuploidy. *Genetics in Medicine* 2008;10:73-5.
76. Yagel S, Cohen SM, Achiron R, Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17: 367/369.
77. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:22-29.
78. Hafner E, Schuller T, Metzenbauer M, Schuchter K, Philipp K. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low risk population. *Prenat Diagn* 2007;27:164/169.
79. Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA, Tilford JM, Bird TM, Robbins JM. Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. *Birth defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:657-663.
80. Byard RW. Forensic issues in Down syndrome fatalities. *J Forensic Leg Med* 2007 ;14:475-481.

81. Bellotti M, Fesslova V, Gasperi C.De, Rognoni G, Bee V, Zucca I, Cappellini A, Bulfamanste G, Lombardi CM. Reliability of the first-trimester cardiac scan by ultrasound-trained obstetricians with high-frequency transabdominal probes in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:272-278.
82. Mihailovic T, Stimec BV, Terzic M, Dmitrović A, Micic J. The absence of the Vomer in the first and early second trimester of pregnancy-a new marker of trisomy 21 and trisomy 13. *Ultraschal med.*2011;32:1-7.
83. Mihailovic T, Terzic M, Dmitrovic A. Linear transducer reliability estimation for fetal heart morphology and Down's risk assessment in the first trimester of pregnancy. *J Perinatal Med* 2009; pp 903.
84. Mihailovic T, Terzic M, Dmitrovic A, Micic J, Maricic S. Linear transducer for fetal echocardiography at first trimester of twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:425-426.
85. Allan L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004;25:223-233.
86. Allan I, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I, Oberhoffer R; Sharland G, Simpson J, Sonesson SE, Recommendations for the practise of fetal cardiology in Europe. *Cardiol Young* 2004;14:109-114.
87. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890/1900.
88. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones ODH, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre/versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:380-385.
89. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37: 296-301.
90. Bellotti M, Fesslova V, Gasperi C.DE, Rognoni G, Bee V, Zucca I, Cappellini A, Bulfamante G, Lombardi CM. Reliability of the first-trimester cardiac scan by ultrasound-trained obstetricians with high-frequency transabdominal probes in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Ostet Gynecol* 2010;36:272-278.

91. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 ;29:249-257.
92. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece G, Cimmino E, Colosi E, Ferrentino S, Sica C, Meglio AD, Arduini D. Satisfactory rate of Postprocessing visualisation of standard fetal cardiac views from 4-dimensional cardiac volumes acquired during routine ultrasound practice by experienced sonographers in peripheral centers. *J Ultrasound Med* 2011;30:93-99.
93. Turan S, Turan OM, Torredes K TY, Harman CR, Baschat AA. Standardization of the first-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation with tomographic ultrasound and color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:652-656.
94. Ebrashy A, EI Kateb A, Momtaz M, EI Sheikah A, Aboulghar MM, Ibrahim M, Saad M. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:292-296.
95. Carvalcho JS, Moscoso G, Ville Y. First trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998;351:1023-1027.
96. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:613-618.
97. DeVore.G.R. Genetic sonography: the historical and clinical role of fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:509-521.
98. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
99. Nemescu D, Berescvu A. Acoustic output measured by thermal and mechanical indices during fetal echocardiography at the time of the first trimester scan. *Ultrasound med. Biol.* 2015; 41:35-9.
100. Jaczynska R, Borowski D, Czuba B, Kaczmarek P, Wyrwas D. Pi index value in fetal ductus venosus blood flow at 11-14 weeks in normal course pregnancy. *Ginekol Pol.* 2006; 75:345-51.
101. Perolo A, Prendstraller D, Ghi T, Gargiuolo G, Leone O. Diagnosis and management of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:615-8.

102. Makikallio K, McElhinney D, Levine J, Marx G, Colan S. Fetal aortic Valve Stenosis and the Evolution of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation*. 2006; 113:1401-5.

SPISAK SKRAĆENICA

- SLE - sistemski lupus eritematodes
- AFL - antifosfolipidni sindrom
- IUGR - intrauterusni zastoj u rastu ploda
- STIC - prostorno vremenska korelacija slike
- NT - nuhalna translucenca,
- DV - duktus venozus
- Pi - pulsatilni indeks
- CRL - teme-zadak distanca
- 3VV - pregled srca na nivou 3 velika krvna suda plućna arterija, aorta, vena kava superior
- 3VT - pregled srca u nivou tri krvna suda i traheje
- PA - plućna arterija
- Ao - aorta
- VCS - vena kava superior,
- BMI - indeks telesne mase
- L - linearna sonda,
- C - konveksna sonda,
- EV - endovaginalna sonda,
- MHz - megaherca
- AVF - anteverzijafleksija
- RVF - retroverzija fleksija
- AFI - amniotik fluid indeks
- LVP - najveći vertikalni džep

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Rođen je 7. Avgusta 1974. godine u Čačku.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 1999. godine sa opštim uspehom 8,71 u toku studija.

Zaposlen je na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije.

Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva položio je 2005.

Magistarsku tezu odbranio je dana 2012. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Izabran je u zvanje kliničkog asistenta školske 2015/2016. godine.

Autor i koautor većeg broja radova na domaćim i inostranim kongresima i u domaćim i inostranim časopisima.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka na svojoj sednici odobrilo je izradu doktorske disertacije Dr Aleksandru Dmitroviću pod nazivom: „**PROCENA EFEKTIVNOSTI FETALNE EHOKARDIOGRAFIJE PRVOG I RANOG DRUGOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U OTKRIVANJU UROĐENIH SRČANIH MANA**“

Za mentora je određen Prof. dr Miroslava Gojnić Dugalić.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани: Александар Дмитривић

Број уписа _____

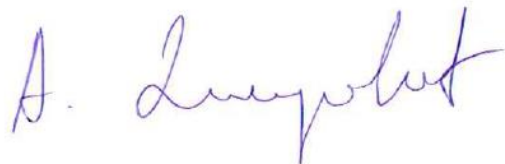
Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом „Процена ефективности феталне ехокардиографије првог и раног другог триместра трудноће у откривању урођених срчаних мана“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 1.07.2019.

Потпис



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Александар Дмитривић

Број уписа _____

Студијски

програм _____

Наслов рада „Процена ефикасности феталне ехокардиографије првог и раног другог триместра трудноће у откривању урођених срчаних мана“

Ментор: Професор Др Мирослава Гојнић Дугалић

Потписани/а

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигитална библиотека дисертација Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама Дигиталне библиотеке дисертација, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 1.07.2018

Потпис



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Централну библиотеку Универзитета у Београду да у Дигиталну библиотеку дисертација Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Процена ефективности феталне ехокардиографије првог и раног другог триместра трудноће у откривању урођених срчаних мана

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталну библиотеку дисертација Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство – некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа.)

У Београду, 01.07.2019.

Потпис

