

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Marin Štefančić

**PATOHISTOLOŠKE PROMJENE TKIVA
POSTELJICE VEZANE UZ
INTRAUTERINU SMRT PLODA DANAS
U USPOREDBI S PROMJENAMA PRIJE
10 GODINA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Marin Štefančić

**PATOHISTOLOŠKE PROMJENE TKIVA
POSTELJICE VEZANE UZ
INTRAUTERINU SMRT PLODA DANAS
U USPOREDBI S PROMJENAMA PRIJE
10 GODINA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.
Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Milanka Mrčela, dr. med. specijalist patološke anatomije
Rad ima 27 listova i 8 tablica.

Predgovor

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Milanki Mrčela, dr. med., na uloženom trudu, stručnom vodstvu i savjetima, te njezinoj dostupnosti i vremenu izdvojenome tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Posebice zahvaljujem svojim roditeljima, braći i široj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju koje su mi pružali tijekom svih godina studija. Također veliko hvala i mojim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali ovaj studentski period života.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Mrtvorodenost	1
1.2. Posteljica.....	2
1.2.1. Građa i funkcija posteljice.....	2
1.2.2. Patološke promjene posteljice	3
1.3. Patološko-anatomska obilježja mrtvorodenčeta	5
2. CILJ	7
3. ISPITANICI I METODE.....	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici i materijal	8
3.3. Metode	8
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA.....	17
6. ZAKLJUČAK.....	20
7. SAŽETAK	21
8. SUMMARY.....	22
9. LITERATURA.....	23
10. ŽIVOTOPIS.....	27

1. UVOD

1.1. Mrtvorodenost

Oplođnjom ženske spolne stanice, jajne stanice, muškom spolnom stanicom, spermijem, nastaje zigota koja predstavlja inicijalni korak u nastanku i razvoju novog života. Period u kojem se iz zigote razvija embrio, a potom i fetus, naziva se trudnoća. Fiziološki normalna trudnoća traje 266 dana od začeća, odnosno 280 dana (40 tjedana) od prvog dana posljednje menstruacije. Tijekom cijele trudnoće plod nelinearno dobiva na tjelesnoj masi prosječno 12,5 grama po danu, posebice intenzivno u posljednjem tromjesečju. Rast i razvoj ploda determiniran je fiziološkim i patološkim čimbenicima: majčinim, plodovim, okolišnim i uteroplacentalnim (1). Prisutnost različitih patoloških procesa i rizičnih čimbenika koji kompliciraju tijek trudnoće može uvjetovati patološko-anatomske promjene na plodu, a ona se očituju zastojem u rastu ploda, neadekvatnim sazrijevanjem fetalnih funkcija, te neželjenim završetkom trudnoće i smrću fetusa (2). Fetalna smrt definirana je kao smrt ploda prije samog dovršetka poroda dok se on još uvijek nalazi u maternici majke. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ukoliko se komplikacije trudnoće s letalnim ishodom dogode prije navršenog 20. tjedna gestacije s masom ploda manjom od 500 grama, govorimo o pobačenom plodu, dok je mrtvorodenje definirano smrću ploda *in utero* s navršena minimalno 22 tjedana gestacije te porođajnom masom većom od 500 grama (3).

Prema podacima Državnog zavoda za statistiku, stopa mrtvorodenja u Republici Hrvatskoj 2015. godine iznosila je 4,3 ‰ te se unazad dvadesetak godina nije drastično mijenjala (4). Zajedno s ranom neonatalnom smrtnošću, mrtvorodenost izražava perinatalnu smrtnost koja odražava kvalitetu antenatalne zdravstvene skrbi pojedine države (1).

Prilikom postavljanja dijagnoze intrauterine smrti ploda inicijalan korak čini majčin anamnestički podatak o fetalnoj dinamici, točnije redukciji fetalnih pokreta te mogućem nestanku pratećih simptoma i promjena koje karakteriziraju trudnoću. Porodničar vanjskim kliničkim pregledom trudnice može utvrditi nekoliko činjenica: prije svega, kako veličina maternice nije u korelaciji s odgovarajućom gestacijskom dobi, plato udaljenosti simfiza-fundus maternice referirajući se na istu udaljenost zabilježenu prilikom posljednjeg pregleda trudnice te auskultacijski nalaz odsutnosti otkucaja fetalnog srca. Indiciranjem elektrokardiotokografije i ultrazvučnog pregleda s doplerskim prikazom srčane akcije postavljamo konačnu dijagnozu (1, 5, 6). Kako bismo utvrdili točan uzrok smrti uz kliničke podatke o majci i praćenju trudnoće, važnu ulogu zauzimaju patohistološki nalazi posteljice

kao i obdukcijski nalaz ploda (7, 8). Važnost njihove primjene danas sve češće naglašavaju pravni postupci o liječničkoj odgovornosti u slučaju nepovoljnog ishoda trudnoće i prevenciji istog (9).

1.2. Posteljica

Privremeni organ koji se fiziološki razvija tijekom trudnoće, a predstavlja fizičku poveznicu majke i fetusa nazivamo posteljica (lat. *placenta*). Ona reflektira intrauterina zbivanja tijekom trudnoće (10).

1.2.1. Građa i funkcija posteljice

Posteljica izgleda poput diska dimenzija $20\text{ cm} \times 15\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ i težine je 400 - 600 g. Fetalnu stijenku posteljice čine tri sloja: osnovni sloj čini korionska ploča, površinski sloj koji oblaže korionsku ploču – amnij, te sloj fibrina ispod korionske ploče, tzv. Langhansov sloj. Ispod površine amnija prosijavaju korionske krvne žile, dublje smještene vene i arterije bliže površini, koje konvergiraju prema pupkovini. Hvatište pupkovine najčešće je ekscentrično smješteno i duljine je oko 50 cm. Majčinu stijenku posteljice čini *decidua basalis* iz koje se tijekom 4. i 5. mjeseca fetalnoga razvoja, izbočuju prema korionskoj ploči decidualne pregrade čineći tako 15 do 20 odjeljaka tzv. kotiledona. Te pregrade ne stvaraju fizički kontakt s korionskom pločom, pa se na taj način ostvaruje komunikacija između pojedinih odjeljaka te se omogućava protok krvi između interviloznih prostora različitih kotiledona. U intervilozne prostore otvaraju se majčine spiralne arteriole i donose krv koja oplahujući korionske resice omogućava ostvarivanje osnovne posteljične funkcije u izmjeni hranjivih tvari, plinova i razgradnih produkata između majčine i fetalne krvi, posredstvom posteljične membrane koja se sastoji od četiri sloja: endotela fetalnih kapilara, ekstarembriionalnoga mezoderma koji tvori vezivno tkivo resice, sloja citotrofoblasta i sinciotrofoblasta (1, 10, 11).

Izmjena plinova i manjih molekula odvija se jednostavnom difuzijom koja ovisi o gradijentu parcijalnih tlakova kisika i ugljičnoga dioksida u fetalnom i majčinom krvotoku. Prema tome, plinovi koji su otopljeni u krvi prolaze kroz posteljičnu barijeru u smjeru nižeg parcijalnog tlaka, pa će u tom slučaju kisik prelaziti iz majčinog u fetalni krvotok, a ugljikov dioksid u suprotnom smjeru. S obzirom na to da je topljivost ugljikova dioksida u posteljičnoj membrani veća u odnosu na topljivost kisika, njegova će difuzija biti i do 20 puta brža. Tvari

veće molekularne mase poput glukoze, zahtijevaju prisutnost membranskih nosača koji ne troše energiju za svoj rad, kako bi prošle kroz posteljličnu barijeru. Taj se proces naziva olakšana difuzija, a transport je posredovan nosačima lokaliziranim na staničnim membranama trofoblasta. Aktivnim transportom koji je posredovan membranskim transporterima za čiji je rad potreban utrošak energije, prenose se željezo i aminokiseline. Trofoblasti posteljice na svojoj površini posjeduju brojne receptore koji omogućuju transport endocitozom. Među njima se nalaze receptori za imunoglobulin G koji je nositelj pasivne imunosti fetusa, receptori za čimbenike rasta, vitamine i dr. Posteljlična barijera također omogućuje izlučivanje razgradnih produkata iz fetalnog u majčin krvotok kao što su dušikovi spojevi: ureja, kreatinin, mokraćna kiselina. Kao endokrini organ, posteljica producira hormone u razdoblju trudnoće. Glikoprotein humani korionski gonadotropin (hCG, engl. *human chorionic gonadotropin*) produciraju stanice sinciotrofoblata, a zadaća mu je potaknuti žuto tijelo na produkciju progesterona u početnim tjednima trudnoće te čini poticaj za sintezu testosterona i razvoj muškoga spola u fetusa. Nadalje, humani korionski somatomotropin potiče lipolizu i osigurava dostatne količine glukoze za fetalnu prehranu. Proizvodi i spolne hormone: estrogen i progesteron. Dok se progesteron u posteljici stvara *de novo* iz acetata i lipoproteina male gustoće (LDL, engl. *low density lipoprotein*), estrogen se producira iz androgena. Od ostalih hormona producira korionski adrenokortikotropin, relaksin, inhibin, tireotropin i dr. Posteljica posreduje i hemostatske mehanizme proizvodeći placentalni inhibitor aktivatora plazminogena te tako usporava fibrinolitičke procese u trudnoći (1, 11, 12).

1.2.2. Patološke promjene posteljice

Odstupanja od fiziološke građe posteljice uzrokovane inicijalnim posteljličnim događajima ili majčinim patološkim stanjem, mogu se odraziti na plod. Morfološke promjene mogu dovesti do posteljlične insuficijencije i reducirane oksigenacije ploda te, ovisno o jačini izraženosti poremećaja, mogu uzrokovati intrauterinu smrt ploda (13). Takve promjene uključuju: upale posteljice, promjene posteljice uzrokovane protokom majčine krvi u posteljicu ili kroz nju (intervilozni fibrin, retroplacentalni hematoma, marginalni hematoma, infarkt posteljice), promjene uzrokovane poremećajem protoka fetalne krvi kroz posteljicu (intervilozna tromboza), patološke promjene pupkovine (kratka i duga pupkovina, edem pupkovine, čvorovi pupkovine, torzija pupkovine, upale pupkovine) i patološke promjene plodovih ovoja (upale plodovih ovojnica). Rjeđe se pojavljuju ciste i tumori posteljice (1, 10).

Iz majčine krvi infektivni uzročnici poput pripadnika TORCH-skupine (*Toxoplasma gondii*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*), *Treponema palidum*, gram negativne bakterije, *Listeria monocytogenes*, najčešće hematogenim putem dospijevaju u tkivo posteljice uzrokujući na taj način upalu posteljice (lat. *villitis*) (14). Upalni infiltrat mikroskopski pronalazimo difuzno ili fokalno u resicama i interviloznim prostorima. U akutnoj upali on se sastoji od polimorfonuklearnih leukocita, dok je u kroničnoj mononuklearan (1). Prema histološkoj slici Altshuler i Russel razvrstali su vilitise na proliferativni, nekortizirajući, granulomatozni, reparatorni vilitis i stromalnu fibrozu (15). Upalom uzrokovana promjena ne mora se očitovati na stanje ploda, ali najčešće uzrokuje intrauterini zastoje u rastu ili čak fetalnu smrt (16).

Intervilozni fibrin opisuje se na mikroskopskoj razini kao patološka promjena nastala nakupljanjem manje ili veće količine fibrina zbog protoka ili zastoja majčine krvi u interviloznim prostorima. Ondje fibrin okružuje korionske resice onemogućujući na taj način izmjenu plinova i hranjivih tvari, koja se odvija preko površine resica, što može dovesti do fetalne hipoksije i smrti. Budući da posteljica ima velik funkcionalni rezervni kapacitet, može kompenzirati manji opseg tako nastalih promjena (10).

Retroplacentalni hematoma (lat. *haematoma retroplacentale*) uzrokuje promjenu posteljičnog tkiva različite veličine, koja nastaje nakupljanjem krvi između maternične stijenke i bazalne ploče posteljice, gdje pritiskom hematom stvara udubljenje na parenhimu posteljice koje ostaje prisutno i nakon njegova iščeznuća. Često se pojavljuje zajedno s abrupcijom posteljice, no ne i nužno (17). Može biti praćen infekcijom posteljice, ali katkada, ukoliko netom po razvoju hematoma dođe do poroda, promjene na tkivu i ne moraju nastati jer se ne stignu razviti (18). Mikroskopski u početnom stadiju hematoma sačinjavaju eritociti i nešto fibrina, što ga čini crvenim i mekim, ali s vremenom dolazi do većega nakupljanja fibrina uz infiltraciju polimorfonuklearnim leukocitima i makrofagima (siderofagi), što ga čini čvršćim i žučkastim (1, 10). Hematom na rubu posteljice, nastao rupturom uteroplacentalnih vena nazivamo marginalni hematoma (lat. *haematoma marginale placentae*). Njegova prisutnost nema utjecaja na tijek trudnoće, niti na sam plod (19).

Okluzija uteroplacentalnih krvnih žila najčešći je uzrok ishemijske nekroze tkiva posteljice koje je vaskularizirano okludiranom krvnom žilom i takvu promjenu nazivamo infarkt posteljice (lat. *infarctus placentae*) (20). Ovisno o veličini tkiva koje je zahvaćeno nekrozom, infarkt može uzrokovati povećanje stope perinatalnog moratliteta, no ukoliko je infarkt zahvaćeno manje od 30 % tkiva posteljice, zbog njezinog funkcionalnog rezervnog kapaciteta, ostalo anatomski i funkcionalno normalno tkivo može kompenzirati nastalu

promjenu te infarktom zahvaćena posteljica ne mora imati značajan utjecaj na plod. Može biti akutni ili kronični u kojem mikroskopski pronalazimo koagulacijsku nekrozu (21).

U intervaloznim prostorima, kao posljedica ograničenih krvarenja, mogu nastati trombi građeni od eritrocita i fibrina. Takvu promjenu nalazimo kod Rh-inkompatibilnosti i nazivamo ju intervalozna tromboza (lat. *thrombosis intervillosa*) (10).

Promjene na posteljici u širem smislu obuhvaćaju pupkovinu i plodove ovojnice. Normalno duga pupkovina mjeri 50 - 60 cm i ta duljina ograničava fetalne kretnje u amnijskoj tekućini. Kratka pupkovina (< 32 cm) može dovesti do komplikacija prilikom poroda, dok je duga pupkovina (> 75 cm) često povezana s promjenama koje kompromitiraju funkciju pupkovine posredovanu protočnim umbilikalnim krvnim žilama: dvije arterije i vena. Takve promjene uključuju torziju pupkovine, pupčane čvorove ili omatanje pojedinih fetalnih dijelova. Pupčani čvorovi mogu biti lažni ili pravi. Lažni su pupčani čvorovi bez kliničkog značaja za plod, dok pravi čvorovi, ovisno o čvrstoći zategnutosti, mogu dovesti i do smrti ploda. Edem pupkovine definiramo kao stanje u kojem je promjer pupkovine veći od 1,4 cm. (10, 21, 22). Najčešća promjena koja obuhvaća posteljicu u širem smislu je upala plodovih ovojnica (lat. *chorioamnionitis*). Uglavnom nastaje ascenzijom uzročnika infekcije iz rodnice, no patogeneza nastanka može uključivati ijatrogene infekcije (dijagnostički ili terapijski postupak), širenje lokalne endometrijske upale ili upale iz jajovoda te upale nastale hematogenim putem. Uzročnici kao *E. Coli*, *P.mirabilis*, *Pseudomonas*, *S. epidermidis*, *Chlamydia* i drugi, u početnom stadiju izazivaju upalu posredovanu majčinim leukocitima, a fetalni se odgovor očekuje kasnije. Sam plod zarazi se udisanjem i gutanjem inficirane plodove vode, što se manifestira bronhopneumonijom, meningitisom ili samom sepsom koja može uzrokovati smrt ploda (21). Pojavljuje se u čak 40 % prijevremenih poroda (23).

1.3. Patološko-anatomska obilježja mrtvorodenčeta

Prilikom utvrđivanja uzroka fetalne smrti važne informacije mogu se dobiti obdukcijom pregledom mrtvorodenčeta. Ukoliko smrt ploda nije nastala kao komplikacija poroda i ukoliko porod nije induciran, plod ostaje unutar plodovih ovojnica u amnijskoj tekućini te, ovisno o duljini toga perioda plodove zadržanosti, na njemu nastaju promjene. Najčešće se unutar 6 do 8 sati od fetalne smrti pojavljuju maceracije koje su posljedica autolitičkih procesa pri čemu dolazi do promjene boje, omekšavanja i ljuštenja epidermisa ploda (24, 25). Temeljem takvih promjena, Genest i Singer stvaraju sustav pomoću kojega možemo utvrditi koliko je vremena proteklo od smrti ploda (26).

Jedan od najčešćih uzroka fetalne smrti je asfiksija uzrokovana patološkim promjenama posteljice, majčnim bolestima (preeklampsija, eklampsija, šećerna bolest) ili fetalnim stanjima (intrauterine infekcije, kongenitalne anomalije, neuromuskularne bolesti) koja dovode do poremećaja oksigenacije ploda. U fetusu nastaju hipoksija i acidoza koje djeluju štetno na sva tkiva, posebice ona najosjetljivija na deficit kisika kao što je mozak. U blažem obliku asfiksije to će rezultirati edemom mozga (lat. *oedema cerebri*), a kao najteže manifestacije razvijaju se subarahnoidalno krvarenje (lat. *haemorrhagiae subarachnoidales*), subependimalno krvarenje (lat. *haemorrhagiae subependimales*), krvarenje u ventrikule (lat. *haemorrhagiae intraventriculares*) ili moždano tkivo. Nadalje, moguće je pronaći asfiktična točkasta (lat. *petechiae*) do mrljasta (lat. *ecchymosis*) krvarenja po koži i seroznim opnama (visceralna pleura, epikard, kapsula jetre i timusa). Ukoliko plod u nedostatku kiska pokuša udahnuti, u bronhalnim ograncima i probavnoj cijevi možemo pronaći amnijsku tekućinu (lat. *aspiratio liquoris amnii*). U takvoj patnji dolazi do relaksacije sfinktera i ispuštanja mekonija u plodovu vodu. Nadalje, ukoliko je amnijska tekućina inficirana, plod se može zaraziti njezinom inhalacijom što se očituje bronhopneumonijom (27, 28).

Teško fetalno stanje karakterizirano blijedom kožom i generaliziranim edemom nazivamo fetalni hidrops (lat. *hydrops fetalis*). On može biti posljedica Rh-imunizacije, bolesti jetre s hipoproteinemijom ili plodovog srčanog zatajenja, a praćen je ekstramedularnom hematopoezom u jetri i slezeni. U 70 % slučajeva fetalni hidrops završava letalno, a ta se brojka dodatno povisuje uz prisutnost fetalnih malformacija (21).

2. CILJ

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Usporediti pojavnost mrtvorodenosti u KBC Osijek u kalendarski najbližem trogodišnjem razdoblju (2014. - 2016.) te odgovarajućem razdoblju prije 10 godina (2004. - 2006.) prema spolu ploda, gestacijskoj dobi, dobi majke, masi i duljini ploda.
2. Ispitati i usporediti patohistološke promjene posteljica i patološko-anatomske promjene plodova kod intrauterine smrti u ispitivanim razdobljima.
3. Utvrditi patohistološke promjene tkiva posteljice kod mrtvorodenosti u odnosu na životnu dob majke i gestacijsku dob.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je retrospektivno presječno istraživanje (29).

3.2. Ispitanici i materijal

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek (KBC Osijek), u razdoblju od siječnja do svibnja 2017. godine, uz suglasnost predstojnika Kliničkog zavoda i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Ispitanici uključeni u istraživanje su mrtvorodenčad definirana prema obilježjima mrtvorodenosti Svjetske zdravstvene organizacije, umrla u šestogodišnjem razdoblju (od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine, te odgovarajućem razdoblju prije 10 godina, od 1. siječnja 2004. do 31. prosinca 2006. godine) u KBC Osijek. Od ukupno 39 mrtvorodenčadi u razdoblju od prije 10 godina (skupina 1) u studiju je uključeno njih 35 (90 %). Preostala 4 ispitanika nisu mogla biti uključena u studiju zbog nedostatka pripadajućih medicinskih zapisa. U vremenski najbližem razdoblju (skupina 2) zabilježeno je ukupno 28 mrtvorodenčadi, te su svi ispitanici uključeni u studiju (100 %).

Pripadajući materijal tkiva posteljice također je podijeljen u dvije skupine. Skupinu 1 čine patohistološki analizirani bioptički uzorci tkiva posteljice mrtvorodenčadi iz razdoblja od prije 10 godina i ona broji ukupno 36 (93 %) uzoraka. Skupinu 2 čine uzorci iz najbližeg razdoblja koja uključuje 27 (96 %) uzoraka. Zbog nedostatka medicinskih zapisa, iz studije su isključena 3 uzorka tkiva posteljice u skupini 1, te 1 uzorak u skupini 2.

3.3. Metode

Podatci o patohistološkim promjenama tkiva posteljice intrauterino umrlog ploda dobiveni su iz arhivskog materijala Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek, a temelje se na biopsiji tkiva posteljice koje je rutinski obrađeno standardnom histokemijskom tehnikom, uklopljeno u parafinske blokove i bojano standardnim histokemijskim bojanjem hemalaun i eozin (HE). Podatci o patološko-anatomskim promjenama mrtvorodenčeta prikupljeni su također iz arhivskog materijala zapisnika o sekciji dobivenog obdukcijom mrtvorodenčeta. Prema godini rođenja majke koja je dobivena kao klinički podatak prilikom upućivanja fetusa na obdukciju ili posteljice na biopsiju i patohistološki pregled, izračunata je dob majke u vrijeme porođaja, a na isti način dobiven je i

podatak o trajanju gestacije. Ispitanici i patohistološki materijal razvrstani su prema vremenu intrauterine smrti, patološko-anatomskim fetalnim, odnosno patohistološkim posteljničnim promjenama, spolu, trajanju gestacije i dobi majke u trenutku intrauterine smrti.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli su testirane Shapiro-Wilk testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina su testirane Mann-Whitneyevim U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Statistička analiza obavljena je korištenjem statističkog programa MedCalc (inačica 14.12.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija) (30, 31).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 63 ispitanika koji su prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definirani kao mrtvorodenčad, od kojih je 35 (56 %) muških fetusa, 24 (38 %) ženskih fetusa i 4 (6 %) fetusa o čijem spolu nema zabilježenih podataka. Od ukupnog broja ispitanika njih 35 (58 %) umrlo je u razdoblju od 1. siječnja 2004. do 31. prosinca 2006. godine, a 28 (42 %) u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine u KBC-u Osijek. Nema statistički značajne razlike u spolu prema razdoblju u kojem je nastupila smrt (Tablica 1).

Tablica 1. Mrtvorodeni prema spolu i razdoblju kada je nastupila smrt

Spol	Broj (%) mrtvorodenčadi prema razdoblju smrti			P*
	2004. - 2006.	2014. - 2016.	Ukupno	
Muški	22 (63)	13 (46)	35 (56)	
Ženski	12 (34)	12 (43)	24 (38)	0,30
Nepoznat	1 (3)	3 (11)	4 (6)	
Ukupno	35 (100)	28 (100)	63 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Prema trajanju gestacije 39 (68 %) fetusa umrlo je prije normalno navršenih 37 tjedana gestacije (pretermimska mrtvorodenčad), a njih 18 (32 %) umrlo je nakon navršenih 37 tjedna (termimska mrtvorodenčad).

Nema statistički značajnih razlika u tjednima gestacije, masi i duljini fetusa, te dobi majke između dva promatrana razdoblja u kojem je nastupila smrt fetusa (Tablica 2).

Tablica 2. Gestacija, masa fetusa, duljina fetusa i dob majke prema razdoblju smrti fetusa

	Medijan (interkvartilni raspon) prema razdoblju smrti		P*
	2004. - 2006.	2014. - 2016.	
Gestacija (tjedni)	34+4 (30+5 do 37+3)	34+2 (25+5 do 37+5)	0,54
Masa fetusa (g)	1920 (1510 - 2425)	1787 (626 - 2753,8)	0,39
Duljina fetusa (cm)	45 (37 - 49)	41 (31,5 - 48)	0,25
Dob majke (godine)	29,5 (24,8 - 38)	31,5 (24 - 34)	0,79

*Mann-Whitney U test

Prema dobi majke u vrijeme poroda nema statistički značajnih razlika u mrtvorodenosti između razdoblja prije 10 godina i odgovarajućeg razdoblja nakon 10 godina (Tablica 3).

Tablica 3. Mrtvorodenosti prema dobi majke i razdoblju kada je nastupila smrt

Dob majke	Broj (%) mrtvorodenčadi prema razdoblju smrti			P*
	2004. - 2006.	2014. - 2016.	Ukupno	
≤ 29 godina	17 (50)	11 (42)	28 (47)	0,61
30 i više	17 (50)	15 (58)	32 (53)	
Ukupno	34 (100)	26 (100)	60 (100)	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na patološko-anatomska obilježja mrtvorodenčadi, najčešća je maceracija fetusa kod 39 (62 %) fetusa, kod 38 (60 %) asfiksija, kod 26 (41 %) aspiracija amnijske tekućine, kod 21 (33 %) cijanoza ili asfiktična krvarenja, te kod 15 (24 %) fetusa primarna plućna atelektaza. Ostali patoanatomski nalazi pojavljuju se u manjem broju i nema značajnih razlika u patološko-anatomskim obilježjima prema razdobljima mrtvorodenosti (Tablica 4).

Tablica 4. Patološko-anatomske dijagnoze fetusa prema razdoblju fetalne smrti

	Broj (%) mrtvorodenčadi prema razdoblju smrti			P*
	Mrtvorodeni (2004. - 2006.)	Mrtvorodeni (2014. - 2016.)	Ukupno	
Asfiksija	24 (69)	14 (50)	38 (60)	0,20
Primarna plućna atelektaza	7 (20)	8 (29)	15 (24)	0,55
Aspiracija amnijske tekućine	13 (37)	13 (46)	26 (41)	0,61
Maceracija fetusa	23 (66)	16 (57)	39 (62)	0,60
Cijanoza	15 (43)	6 (21)	21 (33)	0,11
Hidrocefalus	2 (6)	0	2 (3)	0,50
Edem mozga	4 (11)	4 (14)	8 (13)	> 0,99
Intrauterina pneumonija	5 (14)	1 (4)	6 (10)	0,21
Omatanje pupčane vrpce	6 (17)	1 (4)	7 (11)	0,12
Fetalni hidrops	2 (6)	1 (4)	3 (5)	> 0,99
Nezrelost fetalnih organa	4 (11)	2 (7)	6 (10)	0,68
Malformacije	1 (3)	3 (11)	6 (10)	0,32
Asfiktična krvarenja	15 (43)	6 (21)	21 (33)	0,11

*Fisherov egzakti test

Najviše obdukcijских nalaza asfiksije pronađeno je na fetusima nakon 37. tjedna gestacije, kod 13/18, kao i omatanje pupčane vrpce - 4/18, dok je nezrelost fetalnih organa češće zabilježena kod mrtvorodjenih s manje navršenih tjedana gestacije. Značajne statističke razlike u patološko-anatomskim obilježjima prema gestacijskoj dobi u tjednima nisu zabilježene (Tablica 5).

Tablica 5. Patološko-anatomska obilježja mrtvorodenčadi prema gestacijskoj dobi

	Broj (%) mrtvorodenčadi prema gestacijskoj dobi (tjedni)				Ukupno	P*
	22 - 27	28 - 31	32 - 36	≥ 37		
Asfiksija	6/12	6/8	9/19	13/18	34 (60)	0,32
Primarna plućna atelektaza	3/12	3/8	3/19	5/18	14 (25)	0,61
Aspiracija amnijske tekućine	4/12	3/8	8/19	10/18	25 (44)	0,67
Maceracija fetusa	7/12	3/8	11/19	14/18	35 (61)	0,25
Cijanoza	4/12	3/8	6/19	6/18	19 (33)	> 0,99
Hidrocefalus	0	1/8	0	1/18	2 (4)	0,21
Edem mozga	0	1/8	3/19	3/18	7 (12)	0,58
Intrauterina pneumonija	2/12	0	2/19	0	4 (7)	0,30
Omatanje pupčane vrpce	1/12	0	1/19	4/18	6 (11)	0,37
Fetalni hidrops	1/12	1/8	0	0	2 (4)	0,12
Nezrelost fetalnih organa	2/12	1/8	2/19	0	5 (9)	0,33
Malformacije	0	1/8	1/19	1/18	3 (5)	0,66
Asfiktična krvarenja	4/12	4/8	5/19	6/18	19 (33)	0,71

*Fisherov egzakti test

Od ukupno 63 patohistološki pregledane posteljice najčešće zabilježene promjene su nakupljanje interviloznog fibrionoida, kod 39 (62 %) posteljica, kod 30 (48 %) je upala posteljice, kod 23 (37 %) kronični infarkt, a kod 17 (27 %) korioamnionitis. Od ukupno 13 (21 %) torzija pupkovine, značajno više ih je bilo u razdoblju od 2004. do 2006. godine (Fisherov egzakti test, $P = 0,03$) (Tablica 6).

Tablica 6. Patohistološke promjene tkiva posteljice prema razdoblju smrti fetusa

Posteljica	Broj (%) posteljica prema razdoblju smrti			P*
	2004. - 2006.	2014. - 2016.	Ukupno	
Infarkt				
Akutni	2 (6)	1 (4)	3 (5)	> 0,99
Kronični	12 (33)	11 (41)	23 (37)	0,60
Multipli	8 (22)	4 (15)	12 (19)	0,53
Intervilozni fibrinoid	23 (64)	16 (59)	39 (62)	0,80
Hematom	3 (8)	6 (22)	9 (14)	0,16
Intervilozna tromboza	6 (17)	1 (4)	7 (11)	0,22
Upala resica posteljice	18 (50)	12 (44)	30 (48)	0,80
Insuficijencija	6 (17)	8 (30)	14 (22)	0,24
Plodovi ovoji				
Korioamnionitis	9 (25)	8 (30)	17 (27)	0,78
Pupkovina				
Edem	2 (6)	0	2 (3)	0,50
Torzija	11 (31)	2 (7)	13 (21)	0,03
Upala	3 (8)	2 (7)	5 (8)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

U patohistološki pregledanim tkivima posteljice značajno učestalije su patohistološke dijagnoze korioamnionitisa (Fisherov egzaktni test, $P = 0,005$) i upale pupkovine (Fisherov egzaktni test, $P = 0,008$) u gestacijskim tjednima od 22. do 27. Među ostalim dijagnozama nema značajnih razlika prema tjednima gestacije (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela promjena tkiva posteljice po tjednima gestacije

Posteljica	Broj (%) promjena tkiva posteljice prema tjednima gestacije				Ukupno	P*
	22 - 27	28 - 31	32 - 36	≥ 37		
Infarkt						
Akutni	1/11	0	1/18	1/19	3 (5)	> 0,99
Kronični	3/11	3/8	5/18	9/19	20 (36)	0,62
Multipli	2/11	2/8	4/18	3/19	11 (20)	0,93
Intervilozni fibrinoid	4/11	4/8	11/18	16/19	35 (63)	0,05
Hematom	1/11	0/8	5/18	2/19	8 (14)	0,30
Intervilozna tromboza	0/11	1/8	2/18	2/19	5 (9)	0,79
Upala resica posteljice	2/11	6/8	11/18	10/19	29 (52)	0,06
Insuficijencija	2/11	2/8	5/18	5/19	14 (25)	0,97
Plodovi ovoji						
Korioamnionitis	7/11	0/8	2/18	4/19	13 (23)	0,005
Pupkovina						
Edem	0/11	0/8	0/18	2/19	2 (4)	0,51
Torzija	2/11	1/8	4/18	6/19	13 (2)	0,80
Upala	3/11	0/8	0/18	0/19	3 (5)	0,008

*Fisherov egzakti test

Torzija pupkovine, kao patohistološka promjena tkiva posteljice u širem smislu, dijagnosticirana je kod značajno mlađih majki, medijana dobi 24 godine (interkvartilnog raspona od 22 do 29 godina) (Mann-Whitney U test, $P = 0,003$). Ostale se dijagnoze ne razlikuju značajno prema medijanima majčine dobi (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u dobi majke prema patohistološkoj promjeni tkiva posteljice

Posteljica	Medijan (interkvartilni raspon) dobi majke (godine)		P*
	Dijagnosticirana promjena tkiva posteljice	Nije dijagnosticirana promjena tkiva posteljice	
Infarkt			
Akutni	24 (24 - 25)	31 (25 - 37)	0,10
Kronični	31 (25 - 34)	31 (24 - 38)	0,60
Multipli	27 (25 - 34)	31 (24 - 38)	0,70
Intervilozni fibrinoid	30 (24 - 34)	32 (24 - 38)	0,61
Hematom	31 (24 - 36)	31 (25 - 36)	0,98
Intervilozna tromboza	33 (25 - 40)	31 (24 - 34)	0,36
Upala resica posteljice	32 (27 - 36)	27 (24 - 36)	0,05
Insuficijencija	30 (25 - 39)	31 (24 - 35)	0,73
Plodovi ovoji			
Korioamnionitis	27 (22 - 38)	31 (25 - 34)	0,34
Pupkovina			
Edem	26 (19 - 26)	31 (24 - 36)	0,42
Torzija	24 (22 - 29)	32 (26 - 37)	0,003
Upala	38 (30 - 40)	31 (24 - 34)	0,15

*Mann-Whitney U test

5. RASPRAVA

Patohistološke promjene tkiva posteljice, prema brojnim literaturnim podacima, imaju značajan utjecaj na razvoj fetusa i ishod trudnoće (1, 2, 10, 21, 28, 32). Pripisujući važnost toj činjenici, provedena je ova studija kako bi se prikazale najčešće promjene koje se mogu pronaći u uzorcima posteljičnog tkiva mrtvorodenčeta, te patološko-anatomske nalazi koje možemo pronaći obdukcijom mrtvorodenčeta.

Studija je provedena na uzorku od ukupno 63 mrtvorodenčeta koja su preminula u dva različita razdoblja. Nešto veći broj mrtvorodenčadi zabilježen je u razdoblju od 1. siječnja 2004. do 31. prosinca 2006. godine i iznosi 35 (56 %), dok je 28 (44 %) mrtvorodenčadi preminulo u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine. Svrha ovakve podjele bila je proučiti razlike u obrascima pojavljivanja mrtvorodenosti kao pokazatelja kvalitete antenatalne skrbi tijekom trudnoće te pojedinih posteljičnih i fetalnih dijagnoza.

Prema spolnoj raspodjeli ispitanika u ovoj je studiji više mrtvorodenčadi muškoga spola, njih 35 (56 %), dok je 24 (38 %) fetusa ženskoga spola, a u 4 (6 %) ispitanika podatci o spolu nisu zabilježeni kao posljedica propusta u vođenju medicinske dokumentacije od strane liječnika koji je vršio obdukciju. Takav rezultat u skladu je s literaturnim podacima koji muški spol fetusa povezuju s povećanim rizikom od intrauterine smrti (33, 34).

Viši fetalni mortalitet u obje grupe ispitanika zabilježen je kod majki starijih od 30 godina, ukupno 32 (53 %) mrtvorodenčadi, a generalno sličan rezultat prikazuju i druge studije (35 - 37). Starija majčina dob je sama po sebi rizični čimbenik mrtvorodenosti jer su majke u poodmakloj dobi sklonije razvoju različitih bolesti koje kompliciraju tijekom trudnoće kao što su hipertenzija u trudnoći, gestacijski dijabetes, poremećaj ležišta posteljice i dr. Unatoč tome, postoje studije koje pokazuju da majke u poodmakloj dobi mogu ostvariti uspješan ishod trudnoće, odnosno kako je stopa perinatalnog mortaliteta kod starijih majki niska, no postoji veća vjerojatnost malformacija fetusa te porođajnih komplikacija (38).

Obdukcijom mrtvorodenčadi pokušava se utvrditi uzrok smrti, ali često je teško razlučiti samo jedan uzrok. Najčešći zabilježeni patološko-anatomske obdukcijski nalazi u ovom istraživanju su maceracija, asfiksija, aspiracija amnijske tekućine, cijanoza, asfiktična krvarenja i primarna plućna atelektaza. Maceracija se pojavljuje kod ukupno 39 (62 %) ispitanika te može poslužiti u određivanju vremena proteklog od smrti fetusa koji je ostao zadržan u maternici (24 - 26), ali može i otežati postavljanje konačne dijagnoze uzroka mrtvorodenosti (39, 40). Asfiksija je na drugom mjestu, pronađena kod ukupno 38 (60 %) ispitanika. Postoje studije koje također bilježe velike postotke pojavnosti maceracije kod

mrtvorodenčadi (41), kao i one kod kojih je nalaz asfiksije najčešći prilikom obdukcije mrtvorodenčeta (42), budući da može nastati kao rezultat brojnih poremećaja, primjerice: poremećaji vezani uz pupkovinu, posteljična insuficijencija, majčine ili fetalne bolesti (27). Od ostalih rjeđe pronađenih patološko-anatomskih nalaza zabilježeni su edem mozga, hidrocefalus, intrauterina pneumonija, omatanje pupčane vrpce, fetalni hidrops, nezrelost fetalnih organa te malformacije. Nema statistički značajnih razlika u pojavnosti pojedinih patološko-anatomskih nalaza u ispitivanim skupinama. U razdoblju od prije 10 godina, u ovoj studiji, češće se pojavljuju cijanoza, asfiktična krvarenja, omatanje pupčane vrpce i intrauterina pneumonija u odnosu na skupinu ispitanika unazad 3 godine, što možemo povezati s poboljšanjem antenatalne skrbi. Fetalne infekcije u ovoj se studiji pojavljuju u 6 (10 %) mrtvorodenčadi što je u skladu s literaturnim podacima gdje se ta pojavnost kreće od 10 do 25 % (42 - 44).

Raspodjelom patološko-anatomskih nalaza prema gestacijskoj dobi u ovoj studiji možemo zamijetiti nešto veći broj asfiksije nakon 37. tjedna, omatanja pupčane vrpce i asfiktičnih krvarenja. Nasuprot tomu u nižim se tjednima gestacije češće bilježi nezrelost fetalnih organa, što je očekivano i u skladu s drugim proučenim literaturnim podacima (41, 43, 44). Nadalje, prema nekim studijama u mrtvorodenčadi s kraćim trajanjem gestacije zamijećena je učestalija pojava infekcije (42 - 45), što u ovoj studiji nije slučaj. Zabilježene su 2/12 infekcije u gestacijskom razdoblju od 22. do 27. tjedna, te 2/12 između 32. i 36. tjedna.

Patološke promjene tkiva posteljice remete njezinu fiziološku funkciju te ugrožavaju plod tijekom trudnoće. Prema brojnim studijama upravo su one najčešći uzrok intrauterine smrti ploda (44, 46, 47).

Najčeše zabilježene patohistološke promjene tkiva posteljice u ovoj su studiji nakupljanje interviloznog fibrinoida, potom upala posteljičnih resica od kojih je većina u obliku fibroze strome resica (15), te kronični infarkt posteljice. Većina zabilježenih patohistoloških promjena imaju veću pojavnost u ispitivanim posteljicama mrtvorodenčadi iz razdoblja od prije 10 godina, uglavnom bez statistički značajnih razlika u odnosu na skupinu ispitanika u razdoblju bližem današnjici, osim kroničnog infarkta posteljice, posteljičnog hematoma i insuficijencije, te korioamnionitisa koji bilježe blagi porast u razdoblju od 2014. do 2016. godine. Jedina promjena koja se statistički značajno više pojavljuje u razdoblju od prije 10 godina je torzija pupkovine, koja je zabilježena u tom razdoblju u 11 (31 %) pupčanih vrpci (posteljica u širem smislu), dok je u odgovarajućem razdoblju nakon 10 godina zabilježena u 2 (7 %) pupčane vrpce.

S obzirom na trajanje gestacije, značajno se više korioamnionitisa i funikulitisa pojavljuje u gestacijskom razdoblju od 22. do 27. tjedna. Takav je nalaz u skladu s literaturnim podacima, prema kojima se infekcije pojavljuju češće u ranijoj gestaciji (44, 48). Nešto češće nakupljanje interviloznog fibrinoida, kao i pojava torzije pupkovine te kroničnog infarkta dijagnosticirani su u terminske mrtvorodenčadi nakon 37. tjedna gestacije.

Imajući u vidu medijan majčine dobi prilikom dijagnosticiranja patohistološke promjene na tkivu posteljice, torzija pupkovine u ovoj studiji dijagnosticirana je kod mlađih majki, medijana dobi 24 godine (interkvartilnog raspona od 22 do 29 godina). Od ostalih promjena kod mlađih se majki bilježi nešto više akutnih infarkta posteljice, medijana dobi 24 (interkvartilnog raspona od 24 do 25 godina), dok je u starijih, medijana dobi 38 (interkvartilnog raspona od 30 do 40 godina), zabilježen veći broj funikulitisa, ali bez statističke značajnosti.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- ne postoji značajna razlika u broju mrtvorodenih u skupini intrauterino umrlih fetusa u razdoblju od 2014. do 2016. godine u odnosu na broj fetusa umrlih deset godina prije;
- s obzirom na spol mrtvorodenčadi, ne postoji značajna razlika između ispitivanih skupina mrtvorodenčadi, iako je zabilježeno nešto više mrtvorodenčadi muškoga spola;
- prema trajanju gestacije zabilježen je veći broj preterminske mrtvorodenčadi;
- ne postoje značajne razlike mrtvorodenosti s obzirom na trajanje gestacije, masu i duljinu fetusa, te dob majke između dva promatrana razdoblja;
- ne postoji značajna razlika mrtvorodenosti s obzirom na dob majke pri porodu u ispitivanim skupinama;
- nema značajnih razlika u patološko-anatomskim obilježjima mrtvorodenčadi između promatranih razdoblja;
- nema značajnih razlika u patološko-anatomskim obilježjima prema gestacijskoj dobi mrtvorodenčeta;
- postoji značajno više torzija pupkovine kod mrtvorodenčadi iz razdoblja od 2004. do 2006. godine;
- značajno više korioamnionitisa i upala pupkovine pronađenih patohistološkim pregledom pojavljuje se od 22. do 27. tjedna gestacije;
- torzija pupkovine, kao patohistološka promjena tkiva posteljice u širem smislu, dijagnosticirana je kod mlađih majki.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Usporediti pojavnost mrtvorodenosti u KBC Osijek u kalendarski najbližem trogodišnjem razdoblju (2014. - 2016.) te razdoblju prije 10 godina (2004. - 2006.) prema spolu, masi i duljini ploda, gestacijskoj i majčinoj dobi. Nadalje, usporediti patološko-anatomske promjene plodova i patohistološke promjene posteljica kod mrtvorodenosti u ispitivanim razdobljima, te utvrditi odnos tih posteljičnih promjena prema životnoj dobi majke i gestacijskoj dobi.

Nacrt studije: Presječna studija.

Ispitanici, materijali i metode: U istraživanje je uključeno 63 mrtvorodenčeta, 35 iz razdoblja prije 10 godina i 28 iz najbližeg razdoblja današnjici, te ukupno 63 pripadajuće posteljice. Podatci o patološko-anatomskim promjenama mrtvorodenčeta i patohistološkim promjenama posteljice mrtvorodenčeta dobiveni su iz arhivske medicinske dokumentacije. Podatci o trajanju gestacije i majčinoj dobi u vrijeme porođaja dobiveni su iz prateće dokumentacije.

Rezultati: Značajno više torzija pupkovine zabilježeno je u razdoblju od 2004. do 2006. godine, njih 11 (31 %) (Fisherov egzaktni test, $P = 0,03$), a također su dijagnosticirane kod mladih majki, medijana dobi 24 godine (interkvartilnog raspona od 22 do 29 godina) (Mann-Whitney U test, $P = 0,003$). Korioamnionitis (Fisherov egzaktni test, $P = 0,005$) i upala pupkovine (Fisherov egzaktni test, $P = 0,008$) značajnije se pojavljuju od 22. do 27. tjedna gestacije. U raspodjeli ispitanika i tkiva posteljice, s obzirom na ostale proučavane varijable, između ispitivanih skupina nije utvrđena značajna razlika.

Zaključak: U ispitivanim razdobljima s vremenskim odmakom od 10 godina nisu utvrđena odstupanja patoloških obilježja posteljica kod mrtvorodenih, osim u slučaju torzije pupkovine. Patološka obilježja posteljica i mrtvorodenosti treba nastaviti promatrati kroz dugo razdoblje.

Ključne riječi: gestacija; majčina dob; mrtvorodenost; patohistološke posteljične promjene; patološko-anatomske promjene fetusa

8. SUMMARY

Pathohistological changes of placental tissue related to the intrauterine death of a fetus today in comparison to changes 10 years ago

Aim of research: To compare the incidence of stillbirth in the Clinical Hospital Centre Osijek in the nearest triennial period (2014 – 2016) and the period of three years over 10 years ago (2004 – 2006) according to gender, mass and length of the fetuses, gestational age and maternal age. Furthermore, the aim is to compare pathoanatomical changes of fetuses and pathohistological changes of placentas in stillborns in the researched time periods and to determine the relation between those placental changes, the age of the mother, and the gestational age.

Study design: Cross – sectional study.

Study subject, materials and methods: The research included 63 stillborn babies and 63 related placentas, 35 from the period of over 10 years ago and 28 from the period closer to the present. Data about the pathoanatomical changes in stillborn babies and pathohistological changes in stillborns' placentas were obtained from the archived medical documentation. Data about the duration of gestation and maternal age at the time of birth were obtained from the supporting documentation.

Results: There is significantly more umbilical cord torsion recorded in the period between 2004 and 2006, 11 of them (31 %) (Fisher's exact test, $P = 0.03$). They have also been diagnosed in significantly younger mothers with the median age of 24 years (interquartile range between 22 and 29 years old) (Mann-Whitney U test, $P = 0.003$). Chorioamnionitis (Fisher's exact test, $P = 0.005$) and umbilical cord infection (Fisher's exact test, $P = 0.008$) appear more significantly between the 22nd and 27th week of gestation. Based on other studied variables, no significant difference between the subject groups has been established in the distribution of study subjects and placental tissue.

Conclusion: In the studied time periods with the 10-year time distance, no pathological features deviations have been affirmed in stillborn babies, except in the case of umbilical cord torsion. Pathological features of placentas and stillborn babies should continue being observed over a long time period.

Key terms: gestation; maternal age; pathoanatomical fetus changes; pathohistological placental changes; stillbirth

9. LITERATURA

1. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. Oron T, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Mazor M, Katz M, Hallak M. Risk factors for antepartum fetal death. *J Reprod Med*. 2001;46:825-830.
3. World Health Organization. *Definitions and indicators in family planning maternal & child health and reproductive health*. Geneva: WHO Press. 2001.
4. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2015.
5. Weinstein BJ, Platt LD. The ultrasonic appearance of intravascular gas in fetal death. *J Ultrasound Med*. 1983;2:451-4.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. *Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth*. Green-top Guideline No. 55. 2010;55:1-33.
7. Korteweg FJ, Erwich JJ, Timmer A, van der Meer J, Ravise JM, Veeger NJ, i sur. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:53.e1-53.e12.
8. Heazell AE, Martindale EA. Can post-mortem examination of placenta help determine the cause of stillbirth? *J Obstet Gynecol*. 2009;29:225-8.
9. Benirschke K. The placenta in the litigation process. *Am J obstet Gynecol*. 1990;162:1445-50.
10. Kos M, Leniček T. *Osnove patologije posteljice*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
11. T.W. Sadler. *Langmanova Medicinska embriologija*. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2008.
12. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija udžbenik*. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
13. Agarwal A, Anamar-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction, a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49.
14. Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM. *Placental pathology. Atlas of nontumor pathology. First series. Fascicle 3*. Washington DC: AFIP; 2004.
15. Altshuler G, Russell P. The human placental villitides. A review of chronic intrauterine infection. *Curr Top Pathol*. 1975;60:63-112.
16. Labarrere C, Althabe O, Telenta M. Chronic villitis of unknown aetiology in placentae of idiopathic small for gestational age infants. *Placenta*. 1982;3:309-17.

17. Gruenwald P, Levin H, Yousem H. Abruption and premature separation of the placenta. The clinical and the pathologic entity. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102:604-10.
18. Gersell DJ, Kraus FT. Diseases of placenta. U: Kurman RJ, ur: Blaustein's Pathology of the female genital tract. 4. izd. New York-Berlin: Springer-Verlag; 1994.
19. Fox H. Pathology of the placenta. London-Philadelphia-Toronto: WB Saunders Company; 1978.
20. Wallenburg HCS, Hutchinonson DL, Schuler HM, Stolte LAM, J Janssens: The pathogenesis of placental infarction: II. An experimental study in the rhesus monkey placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116:841-846.
21. Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
22. Arias U, Heinonen S, Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J. Perinatol.* 2002;19:127-32.
23. Štimac M, Juretić E, Vukelić V, Peruško Matasić N, Kos M, Babić D. Effect of chorioamnionitis on mortality, early onset neonatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with birth weight of $\leq 1,500$ grams. *Coll. Antropol.* 2014;1:167-171.
24. Gold K, Abdul-Mumin A, Boggs M, Opare-Addo H, Lieberman R. Assessment of "fresh" versus "macerated" as accurate markers of time since intrauterine fetal demise in low-income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125:223-227.
25. Gilbert-Barness, E. Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child. Vol. 1. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
26. Genst DR, Singer DB. Estimating the time of death in stillborn fetuses: III. External fetal examination; a study of 86 stillborns. *Obstet Gynecol.* 1992;309:586-90.
27. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. 8. Izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
28. Dražić A i sur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
29. Kolčić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
30. Ivanković D, i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
31. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

32. Korteweg FJ, Erwich JJ, Holm JP, Ravise JM, van der Meer J, Veeger NJ, i sur. Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death. *Obstet Gynecol.* 2009;114:809-17.
33. Sami S, Baloch SN. Perinatal mortality rate in relation to gender. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14:545-548.
34. Mondal D, Galloway TS, Bailey TC, Mathews F. Elevated risk of stillbirth in males: systematic review and meta-analysis of more than 30 million births. *BMC Medicine.* 2014;27:12-220.
35. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ.* 2008;178:165-72.
36. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod.* 2000;15:2433-7.
37. Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelsen SO, Eskild A. The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter? *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:554.e1-8.
38. Carolan M. Maternal age \geq 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery.* 2013;29:479-89.
39. Stanek J, Biesiada J. Relation of placental diagnosis in stillbirth to fetal maceration and gestational age at delivery. *J Perinat Med.* 2014;42:457-471.
40. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Levine S, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:566-573.
41. Man J, Hutchinson JC, Ashworth M, Heazell AE, Levine S, Sebire NJ. Effects of intrauterine retention and postmortem interval on body weight following intrauterine death: implications for assessment of fetal growth restriction at autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:574-578.
42. Dražančić A, Rodin U. Uzroci perinatalnih smrti u Hrvatskoj 2005. godine. *Gynaecol Perinatol.* 2007;16:115-131.
43. Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, i sur. Work-up of stillbirth; a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:433-444.
44. Pásztor N, Keresztúri A, Kozinszky Z, Pál A. Identification of Causes of Stillbirth Through Autopsy and Placental Examination Reports. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33:49-54.
45. Rodin U, Filipović-Grčić B, Dražančić A. Kretanje i uzroci perinatalnih i dojenačkih smrti u Hrvatskoj. *Gynaecol Perinatol* 2010;19:214-223.

46. Hoyert DL, Gregory EC. Cause of Fetal Death: Data From the Fetal Death Report, 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65:1-25.
47. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113:134-138.
48. Amir H, Weintraub A, Aricha-Tamir B, Apel-Sarid L, Holcberg G, Sheiner E. A piece in the puzzle of intrauterine fetal death: pathological findings in placentas from term and preterm intrauterine fetal death pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:759-64.

10. ŽIVOTOPIS

Marin Štefančić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10E, 31000 Osijek

Tel. + 38531512800

Datum i mjesto rođenja:

17. siječnja 1993., Našice, RH

Kućna adresa:

B. Radića 1b Vukojevci, 31500 Našice

Tel. +385977697111

E-mail: stefancic.marin@gmail.com

OBRAZOVANJE

2011. – danas: Medicinski fakultet Osijek

2007. – 2011.: Opća gimnazija SŠ Isidora Kršnjavog Našice

1999. – 2007.: Osnovna škola Dore Pejačević Našice

OSTALE AKTIVNOSTI

2016. Volonterski centar Osijek, član

2017. Hrvatski Crveni križ, član