

Akutni miokarditis u djece i adolescenata

Sapunar, Nina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:026253>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nina Sapunar

Akutni miokarditis u djece i adolescenata

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Daniela Dilbera i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis korištenih kratica

EKG – elektrokardiogram

ECG - electrocardiogram

ECHO virusi – Enteric Cytopathic Human Orphan virusi

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

CBV – coxsackie B virusi

HHV-6 – humani herpes virus 6

EBV - Epstein-Barr virus

CMV - citomegalovirus

VZV - varicella-zoster virus

HIV - virus humane imunodeficijencije

SLE - sistemski eritemski lupus

ANP – atrijski natriuretski peptid

BNP - B-tip natriuretski peptid

CNP – C-tip natriuretski peptid

NT-proBNP - N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid

RAAS- renin-angiotenzin-aldosteron-sustav

ATP – adenzin trifosfat

ADP – adenzin difosfat

ATP-aza – adenzin trifosfataza

CK – kreatin kinaza

CK-MB – izoenzim kreatin kinaza MB

CRP – C-reaktivni protein

PCR – polimerazna lančana reakcija (polymerase chain reaction)

IgM – imunoglobulin M

IgG – imunoglobulin G

MR – magnetska rezonancija

MRI - magnetic resonance imaging

TTE – transtorakalna ehokardiografija (transthoracic echocardiography)

RTG – rendgen

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

ECMO – izvantjelesni membranski oksigenator (extracorporeal membrane oxygenation)

VAD – uređaji za pomoć ventrikulima (ventricular assist devices)

SIRS – sindrom sistemskog upalnog odgovora (systemic inflammatory response syndrome)

MIS-C – multisistemski upalni sindrom u djece (multisystem inflammatory syndrome in children)

BIS – Bolnički informacijski sustav

Sadržaj

SAŽETAK.....	I
SUMMARY	II
1. UVOD	1
1.1. DEFINIRANJE AKUTNOG MIOKARDITISA.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	1
1.3. ETIOLOGIJA	2
1.4. KLINIČKA SLIKA	3
1.5. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP	4
1.5.1. Troponin.....	4
1.5.2. N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid.....	7
1.5.3. Kreatin kinaza i kreatin kinaza MB.....	9
1.5.4. C-reaktivni protein	9
1.5.5. Mikrobiološke pretrage	10
1.5.6. Biopsija endomiokarda	10
1.5.7. Magnetska rezonancija srca.....	11
1.5.8. Transtorakalna ehokardiografija	12
1.5.9. Rendgen.....	12
1.5.10. Elektrokardiografija.....	13
1.6. LIJEČENJE I PROGNOZA	13
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	15
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	15
4. SUDIONICI.....	15
5. METODE	16
6. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	17
6.1. DOBNA I SPOLNA STRUKTURA PACIJENATA	17
6.2. GODIŠNJA DISTRIBUCIJA SLUČAJEVA AKUTNOG MIOKARDITISA	18
6.3. LABORATORIJSKI NALAZI SERUMSKIH MARKERA OŠTEĆENJA SRCA I UPALE	18
6.4. REZULTATI ISPITIVANJA NA KARDIOTROPNE VIRUSE	19
6.5. REZULTATI BIOPSIJE ENDOMIOKARDA.....	19
6.6. REZULTATI RADIOLOŠKIH PRETRAGA I EKG-A	19
6.7. REZULTATI TESTA POVEZANOSTI	19
7. RASPRAVA	22
8. ZAKLJUČAK.....	25
9. ZAHVALE.....	26
10. LITERATURA	27
11. ŽIVOTOPIS	31

Sažetak

Akutni miokarditis u djece i adolescenata

Nina Sapunar

Uvod: Miokarditis je upalno stanje središnjeg sloja srca, miokarda, koji se sastoji od srčanih mišićnih stanica odgovornih za srčane kontrakcije, a nalazi se među vodećim uzrocima iznenadnih srčanih smrti mladih. Istraživanje je analiziralo slučajeve akutnog miokarditisa među djecom i adolescentima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb s ciljem da se prepoznaju trendovi u dijagnostičkim postupcima i laboratorijskim nalazima te da se postigne općenito bolje razumijevanje ovoga stanja.

Ispitanici i metode: Ispitanici istraživanja bili su djeca i pacijenti u dobi 0-18 godina zaprimljeni s dijagnozom akutnog miokarditisa u Kliničkom bolničkom centru Zagreb od siječnja 2012. godine do ožujka 2024. godine. Od početno identificiranih 38 ispitanika njih 13 isključeno je zbog isključenja dijagnoze tijekom obrade. Podatci su prikupljeni retrospektivno iz BIS-a i medicinskih arhiva, a uključivali su laboratorijske nalaze, patohistološke nalaze biopsije srca, nalaze direktnih i indirektnih metoda dokazivanja prisutnosti virusa te radiološke i EKG nalaze. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo ukupno 25 pacijenata od kojih je 84% bilo muškog spola, a 68% su bili adolescenti u dobi 16-17 godina. Laboratorijski nalazi pokazali su povišene razine troponina u 96% slučajeva, CK-a u 87%, CK-MB-a u 100%, NT-proBNP-a u 85% i CRP-a u 88% pacijenata. Kardiotropni virusi otkriveni su u 38% pacijenata, a uključuju influencu tip A i B, Epstein-Barr virus, enteroviruse i parvovirus B19. Od 25 pacijenata, samo ih je 11 bilo podvrgnuto biopsiji endomiokarda ili MR-u. Statistički testovi povezanosti nisu pokazali značajnu povezanost između povišenih razina NT-proBNP-a i troponina s patološkim nalazima TTE-a i EKG-a, vjerojatno zbog malog uzorka.

Zaključak: Rezultati istraživanja pokazali su povišene vrijednosti markera oštećenja miokarda i upale u većini slučajeva potvrđujući povezanost ovih markera s akutnim miokarditisom. Istraživanje nije potvrdilo povećanje broja slučajeva povezanih s pojavom SARS-CoV-2 virusa i uvođenjem cjepiva za tu bolest. Uočena je nedosljednost u provedbi dijagnostičkih pretraga što ukazuje na potrebu za standardizacijom postupaka i proširenjem uzorka istraživanja.

Ključne riječi: pedijatrijska kardiologija, akutni miokarditis, dijagnostički postupci

Summary

Acute myocarditis in children and adolescents

Nina Sapunar

Introduction: Myocarditis is an inflammatory condition of the central layer of the heart, the myocardium, composed of cardiac muscle cells responsible for heart contractions and is among the leading causes of sudden cardiac death in young individuals. The study analyzed cases of acute myocarditis among children and adolescents at the Department of Pediatric Cardiology of the University Hospital Centre Zagreb with the aim of identifying trends in diagnostic procedures and laboratory findings to achieve a better understanding of this condition overall.

Patients and methods: Participants in the study were children and patients aged 0-18 years admitted with a diagnosis of acute myocarditis at the University Hospital Centre Zagreb from January 2012 to March 2024. Of the initially 38 identified patients, 13 were excluded due to exclusion of diagnosis during the evaluation. Data were collected retrospectively from BIS and medical archives, including laboratory findings, histopathological findings from heart biopsies, results from direct and indirect methods for virus detection and radiological and ECG findings. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Centre Zagreb.

Results: A total of 25 patients participated in the study of which 84% were male and 68% were adolescents aged 16-17 years. Laboratory findings showed elevated levels of troponin in 96% of cases, CK in 87%, CK-MB in 100%, NT-proBNP in 85% and CRP in 88% of patients. Cardiotropic viruses were detected in 38% of patients and included influenza type A and B, Epstein-Barr virus, enteroviruses and parvovirus B19. Of the 25 patients, only 11 underwent endomyocardial biopsy or MRI. Statistical tests did not show a significant correlation between elevated troponin and NT-proBNP levels with pathological findings on TTE and ECG, likely to the small sample size.

Conclusion: The study results showed elevated troponin, CK, CK-MB, NT-proBNP and CRP in most cases, confirming the association of these markers with acute myocarditis. The research did not confirm an increase in the number of cases related to the emergence of the SARS-CoV-2 virus and the introduction of vaccines for this disease. Inconsistencies in the use of diagnostic tests were observed, indicating the need for standardization of procedures and expansion of research sample.

Keywords: pediatric cardiology, acute myocarditis, diagnostic procedures

1. Uvod

1.1. Definiranje akutnog miokarditisa

Miokarditis je upalno stanje miokarda, središnjeg sloja srca građenog od srčanih mišićnih stanica, miocita, odgovornih za kontrakciju srca. Miokarditis može nastati kao posljedica infekcije, najčešće virusne, neadekvatnog odgovora imunološkog sustava ili izlaganja toksinima. Svjetska zdravstvena organizacija definirala je 1995. godine miokarditis kao upalnu kardiomiopatiju čija se dijagnoza postavlja prema utvrđenim histopatološkim, imunološkim i imunohistokemijskim kriterijima.(1,2) Ovo se stanje može prezentirati akutnim, subakutnim, kroničnim te fulminantnim oblikom.(3) Akutni miokarditis definiran je kao onaj u kojem je prošlo manje od mjesec dana od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze.(4) U subakutnom miokarditisu prisutno je kontinuirano oštećenje miokarda zbog perzistentnog ili rekurentnog poticaja za upalu miokarda, a definira se kao bolest koja traje u razdoblju dužem od mjesec dana, ali kraćem od tri mjeseca između pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze.(3) O kroničnom miokarditisu govori se kada je nastupila upala miokarda s prisutnom dilatativnom kardiomiopatijom ili je miokard poprimio hipokinetični nedilatirani fenotip, a trajanje simptoma je duže od mjesec dana.(4) Iz prethodnoga se vidi da ne postoji jasna granica između subakutnog i kroničnog oblika miokarditisa. Jednako je nejasna situacija kada je u pitanju fulminantni miokarditis. Iako stanje nije točno definirano, može se reći da se ne radi o zasebnom entitetu, već o inačici akutnog miokarditisa koju karakterizira dramatičan i brzoprogresivan klinički tijek s hemodinamskom nestabilnosti pacijenta.(5)

1.2. Epidemiologija

Akutni miokarditis stanje je koje u najvećem broju zahvaća djecu i mlade odrasle. Na svjetskoj razini prevalencija akutnog miokarditisa iznosi između 10,2 i 15,6 slučajeva na 100 000 stanovnika, odnosno oko 1,8 milijuna slučajeva godišnje. Točnu incidenciju i prevalenciju akutnog miokarditisa u pedijatrijskoj populaciji teško je precizno izračunati zbog velikog broja slučajeva koji ostaju neprepoznati ili ne zahtijevaju medicinsku intervenciju, stoga budu nezabilježeni. Akutni miokarditis odgovoran je za 0,05% pedijatrijskih hospitalizacija. Najčešće zahvaćena skupina su adolescentni muškarci s prevalencijom od 81% među oboljelima. Dobna distribucija pokazuje bimodalni obrazac s vrhuncem pojavnosti u djece u dobi od 1 i 16 godina.(6–8)

1.3. Etiologija

Prema etiologiji miokarditis se može podijeliti u sljedeće skupine: infektivni, imunološki i toksični. U Sjevernoj Americi i Zapadnoj Europi virusi su prepoznati kao najbrojniji uzročnici akutnog miokarditisa. Među njima najčešće se identificiraju enterovirusi, točnije coxsackie B virusi i ECHO virusi. Osim enterovirusa, mogu se naći i herpes virusi, preciznije humani herpes virus 6, Epstein-Barr virus, citomegalovirus i varicella-zoster virus, zatim parvovirus B19, adenovirusi, virusi influence, rubeola virus, virus humane imunodeficijencije te SARS-CoV-2. To su takozvani kardiotropni virusi. Bakterijski miokarditisi učestaliji su u zemljama u razvoju. Lijekovi mogu uzrokovati akutni miokarditis direktnim toksičnim djelovanjem ili pokretanjem hipersenzitivne reakcije imunološkog sustava koja rezultira eozinofilnom infiltracijom miokarda. Autoimune bolesti poput Kawasakijske bolesti i sistemskog eritemskog lupusa također mogu biti uzrok akutnog miokarditisa. Najučestaliji uzročnici sažeto su prikazani u tablici 1. Nažalost, etiologija akutnog miokarditisa često ostaje nepotvrđena, stoga se akutni miokarditis u tom slučaju označava kao idiopatski.(6,9–12)

Tablica 1. Uzročnici miokarditisa

Prema:(9–11)

<i>infektivni</i>				<i>neinfektivni</i>	
<i>virusi</i>	<i>bakterije</i>	<i>gljive</i>	<i>protozoe</i>	<i>autoimuni</i>	<i>toksični</i>
CBV	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	SLE	tetraciklini
ECHO	<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Aspergillus spp.</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>	sklerodermija	sulfonamidi
HHV-6	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Candida spp.</i>		juvenilni idiopatski artritis	penicilini
EBV	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>		reumatoidni artritis	
CMV	<i>Haemophilus influenzae</i>			nodozni periarteritis	
parvovirus B19	<i>Legionella pneumophila</i>			Takayasuov arteritis	
adenovirus	<i>Listeria monocytogenes</i>			Kawasakijska bolest	
influenca virusi	<i>Leptospira spp.</i>			Churg-Straussova bolest	
rubeola virus	<i>Borrelia burgdorferi</i>				
HIV	<i>Streptococcus spp.</i>				
SARS-CoV-2	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>				

1.4. Klinička slika

Akutni miokarditis u djece može se klinički prezentirati rasponom od asimptomatskih slučajeva do životno ugrožavajućih stanja poput kardiogenog šoka i ventrikularne aritmije. U anamnezi polovina do dvije trećine oboljelih navodi prethodnu virusnu infekciju. Klinička prezentacija ovisi o dobi. Novorođenčad i dojenčad prezentiraju se simptomima hipoaktivnosti, poteškoćama hranjenja, apnejom i cijanozom. U starije djece blaži slučajevi prezentiraju se simptomima poput bolova u prsima i palpitacija udruženih s prolaznim promjenama EKG-a. Česti su gastrointestinalni simptomi poput mučnine i povraćanja, smanjenog apetita i bolova u abdomenu. Zbog nespecifičnosti simptoma i njihove sličnosti s drugim češćim stanjima poput respiratornih infekcija, astme i gastroenteritisa, blaži slučajevi akutnog miokarditisa često ostaju nedijagnosticirani. U težim slučajevima simptomi uključuju malaksalost, tahipneju i dispneju, u početku samo u naporu, a s progresijom bolesti i u mirovanju. Prisutna je i tahikardija koja može biti disproporcionalna stanju djeteta. S napredovanjem bolesti i sve izraženijim srčanim zatajenjem nastupa respiratorni distress, letargija, galopni ritam srca i hepatomegalija. U fazi zatajenja srca, za razliku od odraslih, u pedijatrijskoj populaciji najčešće izostaju periferni tjestasti edemi. Konačno, miokarditis može rezultirati životno ugrožavajućim aritmijama i smetnjama provođenja te kardiogenim šokom, a u najtežim slučajevima smrtnim ishodom.

Fulminantni miokarditis puno je češći u djece nego u odraslih. Kako bi se postavila ova dijagnoza, moraju biti zadovoljeni određeni kriteriji. To su zatajenje srca uz tešku hemodinamsku nestabilnost koje zahtijeva inotropnu ili mehaničku cirkulacijsku potporu te barem dva od sljedećih kriterija: povišena tjelesna temperatura, nagli nastup simptoma unutar 1-2 dana različitih od onih kod zatajenja srca te anamnestički virusna bolest do 2 tjedna prije hospitalizacije. Pacijenti su lošeg općeg stanja, ekstremiteti su hladni, periferni pulsevi se teško palpiraju ili ne palpiraju uopće, nastupaju maligne aritmije, čuje se galopni ritam srca i nastupa hepatomegalija. Takvi su pacijenti hemodinamski nestabilni i zahtijevaju hitno zbrinjavanje. Fulminantni miokarditis brzo može preći u multiorgansko zatajenje. Postoje i slučajevi akutnog miokarditisa bez prodromalnih simptoma kojima je prvi znak bolesti iznenadna srčana smrt. Brojne studije pokazale su da je upravo akutni miokarditis među najčešćim uzrocima iznenadnih srčanih smrti u mladima, pogotovo u sportaša. Relativna incidencija miokarditisa među iznenadnim srčanim smrtima u mladima iznosi 3-12%.(1,6,11–18)

1.5. Dijagnostički pristup

Pri postavljanju dijagnoze akutnog miokarditisa kliničari koriste laboratorijske, patohistološke, mikrobiološke i radiološke metode uz neizostavan EKG. Korištenje seroloških markera oštećenja funkcije miokarda i upale pomaže pri postavljanju dijagnoze, praćenju stanja pacijenata i postavljanju prognoze ishoda bolesti, međutim niti jedan dostupan marker nije specifičan za akutni miokarditis. Iz tog se razloga samo na temelju seroloških markera ne može razlikovati akutni miokarditis od bilo kojeg drugog uzroka oštećenja funkcije miokarda, no mogu se pratiti trendovi porasta i snižavanja njihovih vrijednosti te su visoke vrijednosti indikativne za teže slučajeve koji zahtijevaju daljnju dijagnostičku obradu. Promjene na EKG-u također nisu specifične za akutni miokarditis. Mikrobiološke metode pružaju uvid u moguću etiologiju, no samostalno ne mogu pobuditi sumnju na akutni miokarditis. Kako bi se uspješno postavila dijagnoza, potrebno je uz ove nespecifične metode koristiti i za akutni miokarditis pouzdanije patohistološke i radiološke metode. Trenutno ne postoji jasan dogovor oko smjernica za dijagnostiku akutnog miokarditisa.(3,6,11,19,20)

1.5.1. Troponin

Troponin je komponenta tankih filamenata miofibrila skeletnih i srčanih mišića te ima ključnu ulogu u mišićnoj kontrakciji povezujući promjene u intracelularnoj koncentraciji kalcijevih iona s uspostavljanjem kontrakcije. Sastoji se od tri podjedinice, troponina C, I i T. Troponin C veže kalcijeve ione, troponin I inhibira aktivnost ATP-aze u kompleksu aktin-miozin sprječavajući kontrakciju u odsustvu vezanja kalcijevih iona za troponin C, a troponin T povezuje troponin s tropomiozinom i s miofibrilarnim tankim filamentom. U zdravih pojedinaca troponini I i T nalaze se u srcu u specifičnim srčanim izoformama koje se ne mogu naći niti u jednom drugom tkivu. To omogućuje korištenje ovih proteina kao visoko specifičnih markera oštećenja miocita.(21,22) Do otpuštanja troponina dolazi jednim od sljedećih mehanizama: nekroza miocita, apoptoza miocita, regeneracija i obnova miocita, povećana propusnost stanične membrane, otpuštanje putem vezikularnog transporta te povećana proteolitička razgradnja troponinskih molekula unutar miocita i otpuštanje reduciranih fragmenata. Nekroza miocita karakteristična je za akutni infarkt miokarda, a ostali mehanizmi događaju se u fiziološkim procesima te reverzibilnim i ireverzibilnim oštećenjima miocita neishemijske etiologije među kojima je i miokarditis.(23) U slučajevima akutnog miokarditisa u djece i adolescenata troponini I i T mogu biti povišeni te se tada najčešće radi o značajnom

povišenju. Međutim, povišene vrijednosti troponina nisu se pokazale ni dovoljno osjetljivim ni dovoljno specifičnim pokazateljima u slučajevima akutnog miokarditisa potvrđenog biopsijom srca. Normalne vrijednosti troponina ne isključuju dijagnozu akutnog miokarditisa.(11,13)

Caselli C. i sur. proveli su 2016. godine istraživanje s ciljem da prikažu referentne vrijednosti za troponin I u zdrave djece. Procijenili su 95. percentilu vrijednosti troponina I koja je za novorođenčad iznosila 139 ng/L, za dojenčad 85 ng/L, za djecu u dobnoj skupini 1-10 godina 39 ng/L te za djecu u dobi 10-18 godina 6 ng/L.(24)

Kiess A. i sur. proveli su 2022. godine istraživanje na uzorcima iz njemačkog istraživanja The LIFE Child Study s ciljem da prikažu referentne vrijednosti za troponin T u zdrave djece, uzimajući u obzir spol i dob. U tablici 2. prikazani su njihovi rezultati.

Tablica 2. Rezultati istraživanja Kiess A. i sur.

Procijenjene vrijednosti 5., 50., 75., 95. i 97,5. percentile za vrijednosti troponina T u ng/L prilagođene po spolu i dobi iskazanoj u godinama. Prema:(25)

dob	n		5.		50.		75.		95.		97,5.	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
0,25	20	17	8,35	6,11	17,71	16,22	22,25	20,47	32,38	28,26	37,72	31,66
0,5	79	89	5,14	3,92	10,81	10,12	13,51	12,71	19,67	17,49	23,04	19,61
1	88	107	2,56	2,05	5,32	5,04	6,58	6,26	9,63	8,58	11,43	9,64
2	77	83	1,73	1,50	3,59	3,45	4,37	4,21	6,52	5,75	8,02	6,50
3	74	76	1,39	1,44	2,90	3,15	3,49	3,80	5,33	5,19	6,83	5,93
4	74	73	1,39	1,37	2,91	2,93	3,47	3,50	5,41	4,81	7,18	5,56
5	93	102	1,36	1,42	2,81	2,99	3,31	3,55	5,20	4,94	7,05	5,80
6	111	111	1,28	1,48	2,58	3,12	3,02	3,69	4,70	5,21	6,36	6,24
7	118	127	1,36	1,40	2,64	2,96	3,08	3,49	4,67	5,04	6,20	6,16
8	130	155	1,51	1,28	2,81	2,75	3,25	3,24	4,79	4,78	6,18	5,98
9	142	173	1,53	1,28	2,74	2,81	3,16	3,33	4,52	5,02	5,65	6,41
10	149	174	1,62	1,22	2,80	2,74	3,22	3,26	4,49	5,04	5,47	6,54
11	152	155	1,66	1,30	2,81	3,01	3,23	3,60	4,42	5,66	5,27	7,45
12	157	172	1,66	1,25	2,77	3,00	3,19	3,61	4,31	5,78	5,07	7,67
13	158	154	1,62	1,25	2,71	3,12	3,13	3,80	4,21	6,16	4,91	8,18
14	156	168	1,71	1,23	2,88	3,25	3,34	4,01	4,51	6,55	5,26	8,66
15	123	105	1,72	1,30	2,97	3,67	3,47	4,59	4,75	7,54	5,57	9,88
16	122	94	1,61	1,38	2,93	4,22	3,45	5,38	4,83	8,87	5,77	11,48
17	74	48	1,45	1,37	2,84	4,64	3,39	6,04	4,97	10,00	6,14	12,77
18	36	21	1,18	1,56	2,63	5,98	3,18	8,00	5,07	13,31	6,71	16,76

Legenda: n – broj slučajeva, M – muški ispitanici, Ž – ženski ispitanici

1.5.2. N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid

Natriuretski peptidi skupina su vazoaktivnih hormona, a uključuju ANP, BNP i CNP. Miociti lijevog ventrikula proizvode BNP kao odgovor na rastezanje miocita zbog preopterećenja pritiskom ili volumenom krvi u ventrikulu. Ovaj se hormon ne skladišti u miocitima, već je njegova proizvodnja trenutna i eksplozivna te se takav novoproducirani BNP brzo otpušta u krvotok. BNP nastaje iz prekursora proBNP-a koji se cijepa u aktivni hormon BNP i neaktivni fragment NT-proBNP. Aktivni hormon veže se na natriuretske peptidne receptore A na membrani vaskularnog endotela i organa poput bubrega i mozga. Djeluje protiv RAAS-a i simpatičkog živčanog sustava svojom diuretskom, natriuretskom i vazodilatacijskom funkcijom te poboljšavajući glomerularnu filtraciju. U slučajevima zatajenja srca ili disfunkcije lijevog ventrikula dolazi do pojačanog otpuštanja BNP-a u krvotok, a s njim i hormonski neaktivnog NT-proBNP-a. Tada se ti peptidi mogu mjeriti i koristiti kao osjetljivi i specifični markeri zatajenja srca i ventrikularne disfunkcije.(26–28) U kontekstu akutnog miokarditisa u djece i adolescenata, BNP i NT-proBNP često su povišeni i tada su povezani s patološkim nalazom TTE-a, no normalne vrijednosti ne isključuju bolest.(11,12,29)

Kiess A. i sur. su 2022. godine u svome istraživanju uz referentne vrijednosti troponina T prikazali i referentne vrijednosti za NT-proBNP u zdrave djece, uzimajući u obzir spol i dob. U tablici 3. prikazani su rezultati.

Tablica 3. Rezultati istraživanja Kiess A. i sur.

Procijenjene vrijednosti 5., 50., 75., 95. i 97,5. percentile za vrijednosti NT-proBNP-a u ng/L prilagođene po spolu i dobi iskazanoj u godinama. Prema:(25)

dob	n		5.		50.		75.		95.		97,5.	
			M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
0,25	77	77	54,3	46,7	157,8	139,7	230,8	204,1	388,5	345,2	458,8	409,9
0,5	92	98	50,6	44,1	147,2	133,0	215,6	194,7	363,5	330,3	429,4	392,4
1	92	121	44,1	39,8	129,4	121,5	190,0	178,6	321,2	304,6	379,7	362,6
2	81	98	35,5	33,5	105,5	105,3	155,5	156,2	264,4	269,2	313,1	321,5
3	75	82	30,8	29,2	93,0	94,6	137,7	141,5	235,4	246,7	279,3	295,6
4	79	77	28,6	26,0	87,5	87,0	130,2	131,3	223,8	231,4	265,9	278,3
5	98	104	27,4	24,0	85,2	82,9	127,3	126,3	220,1	225,3	262,0	271,8
6	113	115	26,5	22,9	83,5	81,6	125,4	125,4	218,1	226,2	260,1	273,9
7	128	130	25,4	21,2	81,3	78,3	122,6	121,5	214,5	221,9	256,2	269,6
8	136	162	23,9	18,7	77,8	71,6	117,8	112,2	207,4	207,3	248,1	252,8
9	146	178	22,2	16,1	73,1	63,8	111,3	101,0	197,0	189,0	236,2	231,3
10	155	174	19,9	14,1	66,8	57,9	102,1	92,7	181,9	175,6	218,4	215,7
11	154	161	17,6	12,8	59,8	54,8	91,9	88,5	164,7	169,8	198,1	209,4
12	158	174	15,4	11,5	53,3	50,9	82,3	83,1	148,4	161,6	178,9	200,1
13	163	160	13,6	9,5	48,0	43,8	74,6	72,3	135,2	142,4	163,3	177,0
14	162	168	12,3	7,2	44,1	34,8	68,9	58,1	125,7	115,9	152,0	144,6
15	130	117	11,3	5,3	41,2	26,7	64,6	45,1	118,6	91,3	143,7	114,4
16	127	100	10,5	4,0	39,0	20,8	61,4	35,6	113,5	73,0	137,8	91,8
17	78	50	10,1	3,1	37,9	16,8	60,1	29,0	111,7	60,3	135,9	76,2

Legenda: n – broj slučajeva, M – muški ispitanici, Ž – ženski ispitanici

1.5.3. Kreatin kinaza i kreatin kinaza MB

CK je enzim koji se nalazi u citosolu i mitohondrijima te ima ulogu regulatora energetske homeostaze stanica. Katalizira reverznu reakciju između kreatina i ATP-a pri čemu nastaju fosfokreatin i ADP u mitohondriju, odnosno regenerira ATP iz ADP-a i fosfokreatina u citosolu. Nalazi se u svim stanicama s velikom energetsom potražnjom, a to su miociti, mišićne stanice skeletnih mišića te moždane stanice. CK je građen od dvije podjedinice, M (mišićni tip) i B (moždani tip), koje različitim kombinacijama tvore 3 izoenzima. To su CK-MM koji se nalazi uglavnom u skeletnim mišićima, CK-BB koji se nalazi u mozgu i CK-MB koji se nalazi u miokardu. Normalno se u krvotoku nalaze manje koncentracije CK-a zbog fizioloških promjena skeletnog mišićja. Povišene koncentracije CK-a u krvotoku prije svega govore u prilog oštećenju skeletnih mišića. Kako bi se provjerilo radi li se o oštećenju miokarda, nužno je uz CK mjeriti i njegov izoenzim CK-MB. Razine CK-a počinju rasti u prvih 12 sati od srčanog događaja, dosežu svoj vrhunac između 24 i 36 sati te se normaliziraju nakon 48 do 72 sata.(30,31) Kao i ostali markeri srčanog oštećenja, CK i CK-MB mogu biti povišeni u akutnom miokarditisu, no normalan nalaz ne isključuje dijagnozu.(11) Referentne vrijednosti za CK u novorođenčadi je 87-1175 U/L, a za dojenčad i djecu 60-365 U/L.(9) Normalne vrijednosti CK-MB smatraju se 3-5% vrijednosti CK.(31)

1.5.4. C-reaktivni protein

CRP je protein akutne faze upale. Radi se o plazmatskom proteinu iz porodice pentraksina koji u upalnim stanjima pokreće klasični put aktivacije komplementa urođenog imunskog sustava aktivirajući C1q. CRP se može vezati direktno za C1q ili djelovati kao opsonin koji se veže za fagocitni C1q-receptor. Indukcija transkripcije gena za CRP većinom se događa u hepatocitima kao odgovor na povišene koncentracije upalnih citokina, prije svega interleukina-6. Upalna stanja koja povisuju koncentraciju CRP-a su infekcije, autoimune bolesti, traume, upalna stanja u abdomenu, neke kardiovaskularne bolesti i dr. Radi se stoga o nespecifičnom markeru akutne faze upale. Počinje rasti unutar 12-24 sata od upalnog poticaja, doseže svoj vrhunac unutar 2-3 dana, a vrijeme poluživota mu je 19 sati.(32–36)

Normalne vrijednosti CRP-a smatraju se onima ispod 10 mg/L. U blažim upalnim stanjima i virusnim infekcijama vrijednosti CRP-a rastu do 20-40 mg/L, no u težim virusnim infekcijama mogu preći i 100 mg/L. U težim upalnim stanjima i bakterijskim infekcijama CRP je u pravilu značajno povišen i iznosi 150-350 mg/L, no nije neuobičajno da se prijeđu i te vrijednosti.

Međutim, samo CRP nije dovoljan kako bi se reklo radi li se o virusnoj ili bakterijskoj infekciji ili pak upali neinfektivne etiologije. I u slučaju CRP-a, normalne vrijednosti ne isključuju akutni miokarditis.(11,35,37,38)

1.5.5. Mikrobiološke pretrage

Dokazivanje potencijalnog infektivnog uzročnika važan je dio dijagnostike akutnog miokarditisa s obzirom na činjenicu da je akutni miokarditis povezan s brojnim infekcijama. Virusi su najznačajniji infektivni uzročnici, posebice u razvijenim zemljama. Dijagnosticiranje virusne etiologije moguće je direktnim i indirektnim metodama. Direktne metode ispituju prisutnost samog virusa, a indirektne učinke virusa, primarno proizvodnju antitijela kod zaražene osobe, odnosno virusnu serologiju. Od direktnih metoda danas se najčešće koristi PCR i brzi antigenski testovi. Uzorci za PCR mogu se uzimati periferno, najčešće iz krvi ili nazofaringealnih i orofaringealnih brisova te tijekom biopsije endomiokarda direktno iz miokarda. Uzorci za brze antigenske testove najčešće su nazofaringealni i orofaringealni brisovi. U virusnoj serologiji prisutnost IgM protutijela na određeni virus potvrđuje akutnu virusnu bolest. Povećanje titra IgG protutijela u uzastopnim uzorcima također može ukazivati na akutnu bolest iako IgG protutijela u pravilu ukazuju na prethodni kontakt s virusom. Međutim, virusna serologija i PCR na temelju uzoraka iz periferne cirkulacije slabo su povezani s konačnom dijagnozom pa dokazivanje virusne etiologije na temelju uzoraka biopsije endomiokarda ostaje najpouzdanija metoda. (3,16,20,29,39,40)

1.5.6. Biopsija endomiokarda

Biopsija endomiokarda invazivna je dijagnostička metoda koja može potvrditi dijagnozu akutnog miokarditisa, a do početka upotrebe magnetske rezonancije predstavljala je apsolutni zlatni standard u dijagnostici ove bolesti. Uzorci se obrađuju histološki i imunohistološki te PCR-om za identifikaciju potencijalnih infektivnih uzročnika. Histološki se uzorci analiziraju prema Dallasovim kriterijima iz 1987. godine prema kojima dijagnozu potvrđuje prisutnost upalnih stanica i nekroza miocita koja ne može biti objašnjena drugom patogenezom. Imunohistokemija je unaprijedila osjetljivost biopsije za otkrivanje infiltrata upalnih stanica. U slučajevima kada je osnovna histologija nejasna za postavljanje dijagnoze akutnog miokarditisa, imunohistokemija može pokazati povećan izražaj humanih leukocitnih antigena i markera upalnih stanica, klastera diferencijacije (CD-a).(3,11,20,41) Biopsija endomiokarda,

međutim, može biti lažno negativna. Naime, magnetska rezonancija pokazala je da se žarišta miokarditisa predominantno nalaze u slobodnom zidu lijevog ventrikula koji je nedostupan standardnim tehnikama uzimanja uzoraka.(11) Također, miokarditis često ima fokalnu distribuciju zbog čega je moguće da se pri uzimanju uzorka uzme zdravi dio miokarda. Kako bi se mogućnost uzimanja krivog uzorka svela na najmanju razinu, preporuča se uzimanje više uzoraka veličine 1-2 mm iz desne i/ili lijeve klijetke.(13) Pristup za uzimanje uzoraka iz desnog ventrikula u djece se najčešće ostvaruje putem desne unutarnje jugularne vene. Lijevom ventrikulu pristupa se u pravilu putem femoralne arterije. Djeca su tijekom zahvata u općoj anesteziji. Kao i sve druge invazivne metode, biopsija endomiokarda nosi sa sobom određene rizike. Komplikacije se događaju u 1-2% slučajeva u centrima s velikim brojem izvršenih procedura, odnosno u do 8,9% u centrima s malim brojem izvršenih procedura.(4,42)

1.5.7. Magnetska rezonancija srca

MR srca je neinvazivna dijagnostička metoda s velikom osjetljivošću (67%) i specifičnošću (91%) u postavljanju dijagnoze i praćenju stanja akutnog miokarditisa koja sve više zamjenjuje invazivnu biopsiju endomiokarda. U odnosu na biopsiju velika mu je prednost što prikazuje cijeli miokard te daje informacije o morfologiji i hemodinamskoj funkciji srca. Ograničenje MR-a je u potrebi za dubokom sedacijom male djece, korištenju kontrasta na bazi gadolinija te ograničenoj korisnosti kada je prisutna nestabilna aritmija. Postoji nekoliko metoda snimanja MR-a koje se koriste u dijagnostici miokarditisa. To su T1 ponderirane slike za procjenu frakcije izvanstaničnog volumena pri čemu povećana frakcija govori u prilog difuzne fibroze ili upale, T2 ponderirane slike koje se koriste za otkrivanje edema miokarda, kasno pojačanje gadolinijem za procjenu vijabilnosti miokarda, odnosno prikazivanje fibroze ili ožiljnog tkiva te T1, nativno i kontrastno, i T2 mapiranje koji se koriste za procjenu edema, fibroze ili ožiljnog tkiva u miokardu.(1,6,12,43,44)

U postavljanju dijagnoze akutnog miokarditisa pomoću MR-a koriste se Lake Louise kriteriji. Postoje dvije inačice ovih kriterija. Prva je izvorna iz 2009. godine prema kojoj se dijagnoza akutnog miokarditisa postavlja kada su prisutna barem dva od tri glavna nalaza. Ti nalazi su edem miokarda na T2 ponderiranim slikama, hiperemija i kapilarna propusnost koristeći tehniku kasnog gadolinijevog pojačanja i nekroza ili fibroza miocita također na snimanju kasnim gadolinijevim pojačanjem. Pomoćni nalazi koji govore u prilog miokarditisa su oštećenje globalne ili regionalne sistoličke funkcije lijeve klijetke te perikardijalni izljev. 2018.

godine objavljeni su revidirani Lake Luise kriteriji. Prema njima oba glavna kriterija moraju biti zadovoljena kako bi se postavila dijagnoza akutnog miokarditisa, a uključuju regionalno ili globalno povećanje T2 signala u miokardu, bilo na T2 ponderiranim slikama ili T2 mapiranju te regionalno ili globalno povećanje T1 signala u miokardu, bilo na nativnom T1 mapiranju, T1 ponderiranim slikama ili kasnom pojačanju gadolinijem u pretežno neishemičnom uzorku. Pomoćni kriteriji uključuju perikardijalni izljev ili visoki signal intenziteta perikarda na snimkama kasnim pojačanjem gadolinijem, T1 ili T2 mapiranju te sistoličku abnormalnost pokreta stijenke lijeve klijetke. Iako pozitivna oba glavna kriterija povećavaju specifičnost pretrage, moguće je postaviti dijagnozu i na temelju samo jednog zadovoljenog glavnog kriterija uz odgovarajuću kliničku sliku i laboratorijske nalaze.(12,43,45,46)

1.5.8. Transtorakalna ehokardiografija

TTE je među najčešće korištenim dijagnostičkim metodama u postavljanju dijagnoze i praćenju akutnog miokarditisa. Patološki nalaz u akutnom miokarditisu je raznolik te može pokazivati dilataciju lijeve klijetke sa stijenkama normalne ili blago povećane debljine i abnormalnih pokreta te umjereno do ozbiljno smanjenu sistoličku funkciju. Čest je i nalaz funkcionalne insuficijencije atrioventrikularnih zalistaka, perikardijalnog izljeva te tromba unutar srčanih komora. U fulminantnom obliku ehokardiografijom se vidi značajno smanjena sistolička funkcija uz najčešće normalnu veličinu lijevog ventrikula s relativno zadebljanom stijenkom što se pretpostavlja da je posljedica edema miokarda. Nalaz TTE-a nije specifičan, odnosno ranije navedene patologije mogu se naći i u drugim stanjima kao što su hipertrofična kardiomiopatija ili dilatativna kardiomiopatija. Bez obzira na to, TTE ostaje nezaobilazna metoda u postavljanju dijagnoze i praćenju progresije akutnog miokarditisa.(10–12)

1.5.9. Rendgen

Nalaz RTG-a kod pacijenata oboljelih od miokarditisa može pokazati kardiomegaliju, plućni edem i/ili infiltrate te pleuralni izljev. Ovakav nalaz je ipak nespecifičan i rijedak pa će većina pedijatrijskih pacijenata s akutnim miokarditisom imati uredan nalaz.(1,29,47)

1.5.10. Elektrokardiografija

Svim pacijentima sa sumnjom na akutni miokarditis radi se EKG koji u 93% slučajeva pokaže patološki nalaz.(1,29,48) Nalaz EKG-a nije niti osjetljiv, niti specifičan, no može pobuditi sumnju na miokarditis uz odgovarajuću kliničku sliku i nalaze ostalih pretraga. S druge strane, uredan nalaz ne isključuje dijagnozu. U djece su u nalazu moguća sinusna tahikardija, nespecifični poremećaji repolarizacije poput nespecifičnih promjena i inverzije T-valova, elevacija ST-spojnice, QRS kompleksi niskog napona u ekstremitetnim odvodima, aritmije poput ventrikularnih i supraventrikularnih tahikardija te smetnje provođenja. ST-elevacija je difuzna ako je miokarditis udružen s perikarditisom, a u slučaju izoliranog miokarditisa ona je češće lokaliziranog tipa, ovisno o zahvaćenom dijelu miokarda.(11,20,49)

1.6. Liječenje i prognoza

Liječenje akutnog miokarditisa u dječjoj i adolescentnoj dobi u velikoj mjeri ovisi o težini simptoma i stadiju bolesti. Osnova svakog liječenja je mirovanje i sedacija. Liječenje hemodinamski stabilnih pacijenata osniva se na oralnoj ili intravenskoj terapiji diureticima za smanjenje venske kongestije, ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora za smanjenje naknadnog opterećenja te beta-blokatorima i antagonistima aldosterona koji podržavaju remodeliranje ventrikula. Po potrebi se daju i antiaritmiци. O imunosupresivnoj terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima može se razmišljati kada je miokarditis popraćen perikarditisom i perikardijalnim izljevom, no do sada je teško zaključiti ima li poboljšanja samog miokarditisa. Miokarditis se liječi i imunosupresijom steroidima. U djece se pokazalo da ovakav način liječenja nema razlike u smrtnosti, ali značajno je poboljšana ejekcijaska frakcija lijeve klijetke. Imunološka terapija intravenskim imunoglobulinima također poboljšava sistoličku funkciju lijeve klijetke, a prema nekim istraživanjima smanjuje i smrtnost od miokarditisa. Liječenje antivirusnim lijekovima primjenjuje se u slučajevima aktivne infekcije pri čemu nije nužno da je poznat podatak o zahvaćenosti miokarda virusnom infekcijom. Hemodinamski nestabilni pacijenti zahtijevaju inotropnu potporu milrinonom, inhibitorom fosfodiesteraze 3, koji poboljšava kontraktilnost srca i vazodilatacijskim učinkom smanjuje opterećenje. U slučajevima hipotenzije i kardiogenog šoka primjenjuju se vazopresori poput epinefrina. Pacijenti s fulminantnim miokarditisom ili miokarditisom refraktornim na farmakološko liječenje zahtijevaju ECMO kao hitnu i kratkoročnu mjeru spašavanja života. Kod pacijenata koji zahtijevaju dugoročnu podršku koriste se VAD-ovi koji mogu premostiti

vrijeme do transplantacije srca kao zadnje mjere kada sve ostale zakažu. Tijekom liječenja miokarditisa važno je imati na umu da se pacijentima stanje može naglo i značajno pogoršati, stoga uvijek valja imati predviđajući pristup.(1,6,9–12,20,29)

Prognoza akutnog miokarditisa jednako je raznolika kao i klinička slika. U većine oboljelih od akutnog miokarditisa očekuje se potpuni oporavak, međutim manjem broju može zaostati dilatativna kardiomiopatija. Općenito govoreći, oko 50% pacijenata potpuno će se oporaviti unutar 2-4 tjedna od početka bolesti, 30% će razviti dilatativnu kardiomiopatiju, a preostalih 20% ići će u smjeru pogoršanja bolesti, potrebe za transplantacijom srca i, u najgorem slučaju, smrti. Stopa preživljenja u djece koja nisu zahtijevala transplantaciju srca je između 70 i 75%. Novorođenčad i dojenčad imaju znatno lošiju stopu preživljenja, odnosno stopa mortaliteta im je 45%. Pokazatelji lošeg ishoda bolesti su ejskijska frakcija manja od 30%, dilatacija lijeve klijetke i umjerena do značajna mitralna insuficijencija. Pacijenti s fulminantnim miokarditisom imaju veću vjerojatnost oporavka funkcije ventrikula nakon što prežive akutnu fazu s kardiogenim šokom. Posebno je važno pratiti mlade sportaše nakon preboljelog miokarditisa zbog povećanog rizika od iznenadne srčane smrti u intenzivnim fizičkim aktivnostima. Američka udruga za srca (AHA) preporučuje kontrolu najmanje 3-6 mjeseci nakon bolesti pri kojoj se radi kontrolni TTE, 24-satni Holter nadzor i EKG. Sportaši se mogu vratiti normalnoj aktivnosti nakon normalizacije upale i sistoličke funkcije miokarda te odsutnosti aritmije na Holter nadzoru.(1,12,17)

2. Hipoteza istraživanja

Akutni miokarditis u djece i adolescenata češće zahvaća dječake.

Akutni miokarditis u djece i adolescenata najčešće zahvaća adolescentnu skupinu.

S pojavom bolesti izazvane SARS-CoV-2 virusom i uvođenjem cjepiva za tu bolest porastao je broj slučajeva akutnog miokarditisa među djecom i adolescentima.

Pacijenti s povišenim razinama troponina i NT-proBNP-a imat će i patološki nalaz TTE-a i EKG-a.

3. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je prikazati sve slučajeve akutnog miokarditisa u razdoblju od siječnja 2012. godine do ožujka 2024. godine zaprimljenih na Zavod za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, s naglaskom na prikaz korištenih dijagnostičkih metoda pri postavljanju dijagnoze akutnog miokarditisa.

4. Sudionici

Sudionici u istraživanju bili su djeca i adolescenti u dobi 0 -18 godina zaprimljeni s dijagnozom akutnog miokarditisa na Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od siječnja 2012. godine do ožujka 2024. godine.

U početku je identificirano 38 potencijalnih sudionika istraživanja. Obradom podataka njih 13 je isključeno iz istraživanja jer se dijagnostičkom obradom isključila dijagnoza akutnog miokarditisa.

3 ispitanika isključeno je jer se dijagnostičkom obradom potvrdilo da se radi o slučajevima izoliranog akutnog perikarditisa.

1 ispitanik isključen je jer se dijagnostičkom obradom potvrdilo da se radi o slučaju kroničnog perikarditisa.

6 ispitanika isključeno je jer se dijagnostičkom obradom ustanovila dilatacijska kardiomiopatija koja nije povezana s akutnim miokarditisom.

1 ispitanik isključen je jer se radilo o bolovima u prsištu nepovezanim s akutnim miokarditisom.

2 ispitanika isključeno je jer se miokarditis javio u sklopu slike SIRS-a, odnosno MIS-C-a.

Konačan broj ispitanika uključenih u istraživanje bio je 25.

5. Metode

Ovo retrospektivno istraživanje započelo je uvidom u knjigu upisa pacijenata glavne odjelne sestre iz koje su se izdvojili svi pacijenti upisani s dijagnozom akutnog miokarditisa u razdoblju od siječnja 2012. godine do ožujka 2024. godine.

Odabranim pacijentima pristupilo se medicinskim podacima dostupnima u BIS-u i/ili u arhivskom gradivu te su se prikupili oni podatci koji se tiču korištenih dijagnostičkih metoda. Preciznije, prikupljali su se podatci vezani uz laboratorijske nalaze i to vrijednosti troponina T i/ili I, CK-a, CK-MB-a, NT-proBNP-a i CRP-a, zatim podatci o patohistološkim nalazima biopsije srca te o serološkim, brzim antigenskim i PCR nalazima prisustva kardiotropnih virusa iz perifernih uzoraka. Uz prethodno navedene podatke promatrali su se radiološki nalazi MR-a, TTE-a i RTG-a te nalaz EKG-a. Na kraju se pomoću hi-kvadrat testa utvrdilo postoji li povezanost između povišenih vrijednosti NT-proBNP-a i patoloških nalaza TTE-a i EKG-a, odnosno povišenih vrijednosti troponina i patoloških nalaza TTE-a i EKG-a.

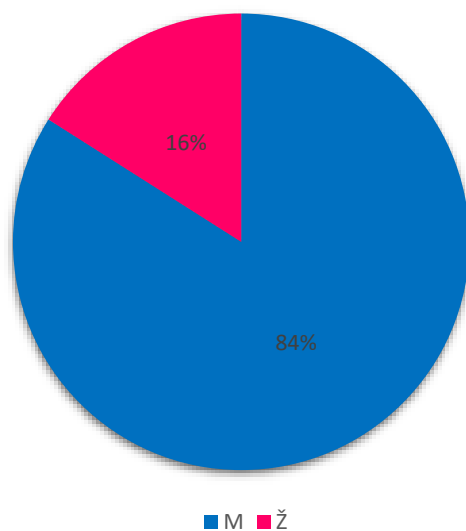
Za sve izračune, tablični i grafički prikaz podataka korišteni su programi Microsoft Excel iz paketa Microsoft Office 365 i The jamovi project (2024), jamovi (Version 2.5) [Computer Software].

Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

6. Rezultati istraživanja

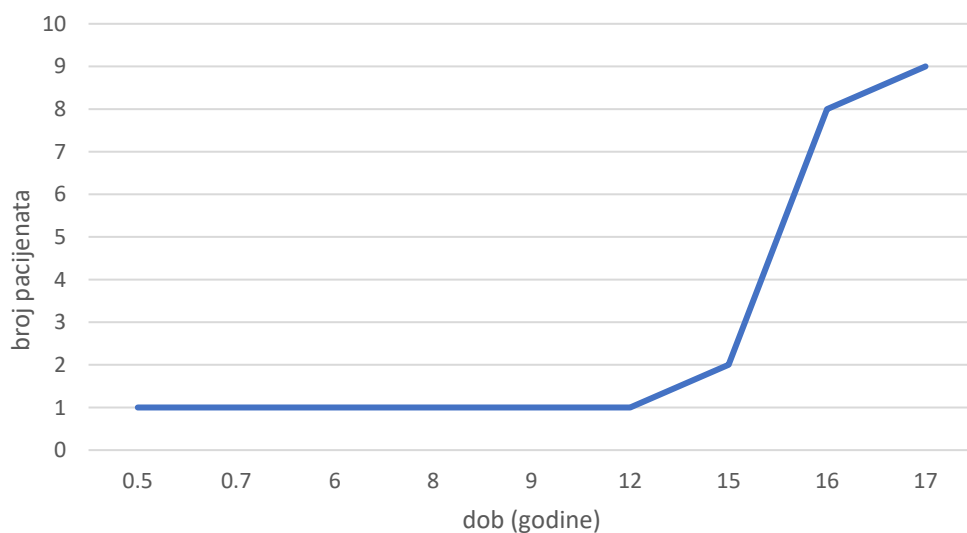
6.1. Dobna i spolna struktura pacijenata

Među pacijentima je bio 21 dječak i 4 djevojčice. Distribucija je prikazana na slici 1.



Slika 1. Spolna distribucija pacijenata

Najmlađi pacijent imao je 6 mjeseci, najstariji 17 godina. Medijan dobi iznosio je 16 godina. Distribucija je prikazana na slici 2.



Slika 2. Dobna distribucija pacijenata

6.2. Godišnja distribucija slučajeva akutnog miokarditisa

Tablica 4. Godišnja distribucija

<i>godina</i>	<i>broj slučajeva</i>
2012.	3
2013.	0
2014.	2
2015.	2
2016.	4
2017.	0
2018.	2
2019.	5
2020.	0
2021.	2
2022.	0
2023.	4
2024.*	1

*u 2024. godini promatrali su se slučajevi akutnog miokarditisa zaključno s ožujkom

6.3. Laboratorijski nalazi serumskih markera oštećenja srca i upale

U tablici 5. prikazani su rezultati mjerenja serumskih markera oštećenja srca i upale. S obzirom na to da su se od 2018. godine mjerili i troponin T i troponin I te od 2021. godine samo troponin I, u tablici su prikazani pojedinačno, no konačan rezultat je li troponin povišen ili ne prikazan je za oba troponina zajedno. Pri određivanju koje su vrijednosti povišene, izmjerene vrijednosti uspoređivale su se s referentnim vrijednostima za dob navedenim u uvodnom dijelu ovoga rada.

Tablica 5. Rezultati laboratorijskih nalaza

<i>marker</i>	<i>n</i>	<i>A</i>	<i>M</i>	<i>max</i>	<i>min</i>	<i>p</i>	<i>p(%)</i>
troponin T (ng/L)	17	1704,6	1530,0	4404,0	151,0	24	96
troponin I (ng/L)	9	18440,9	18261,9	43816,5	3073,0		
CK (U/L)	23	974,3	764,0	2380,0	135,0	20	87
CK-MB (U/L)	18	85,7	73,0	266,0	22,0	18	100
NT-proBNP (pg/mL)	20	2980,0	737,5	34063,0	15,0	17	85
CRP (mg/L)	25	97,1	65,9	328,0	0,1	22	88

Legenda: *n* – broj pacijenata kojima je učinjena pretraga, *A* – aritmetička sredina, *M* – medijan, *max* – najveća izmjerena vrijednost, *min* – najmanja izmjerena vrijednost, *p* – broj povišenih nalaza, *p (%)* – postotak povišenih nalaza

6.4. Rezultati ispitivanja na kardiotropne viruse

Na kardiotropne viruse testiran je 21 pacijent. U tablici 6. prikazani su rezultati. Među identificiranim virusima bili su influenza virusi tip A i B, EBV, enterovirusi i parvovirus B19.

Tablica 6. Rezultati ispitivanja na kardiotropne viruse

	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>p</i> (%)	<i>IgM</i>	<i>PCR</i>	<i>BAT</i>
kardiotropni virusi	21	8	38	4	2	2

Legenda: *n* – broj pacijenata koji su testirani na kardiotropne viruse, *p* – broj patoloških nalaza, *p*(%) – postotak patoloških nalaza, *IgM* – virusi identificirani imunoglobulinom M, *PCR* – virusi identificirani polimeraznom lančanom reakcijom, *BAT* – virusi identificirani brzim antigenskim testom

6.5. Rezultati biopsije endomiokarda

Biopsiji srca bilo je podvrgnuto 4 pacijenata. Njih dvoje imalo je pozitivan nalaz za akutni miokarditis.

6.6. Rezultati radioloških pretraga i EKG-a

U tablici 7. prikazani su rezultati pretraga

Tablica 7. Rezultati radioloških pretraga i EKG-a

<i>pretraga</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>p</i> (%)
MR	7	6	85,7
TTE	24	15	62,5
RTG	23	1	4,3
EKG	24	20	83,3

Legenda: *n* – broj pacijenata kojima je učinjena pretraga, *p* – broj patoloških nalaza u skladu s akutnim miokarditisom, *p*(%) – postotak patoloških nalaza u skladu s akutnim miokarditisom

6.7. Rezultati testa povezanosti

Tablica 8. Tablica kontigencije za NT-proBNP i TTE

	<i>TTE</i>			
<i>NT-proBNP</i>	<i>/</i>	<i>u</i>	<i>p</i>	<i>ukupno</i>
<i>/</i>	0	4	1	5
<i>u</i>	0	0	3	3
<i>p</i>	1	5	11	17
<i>ukupno</i>	1	9	15	25

Legenda: */* - pretraga nije učinjena, *u* – uredan nalaz, *p* – patološki nalaz

Tablica 9. Hi-kvadrat test za NT-proBNP i TTE

	vrijednost	df	p
X²	6,88	6	0,332

Legenda: X²- hi-kvadrat kritična vrijednost, *n* – broj sudionika, *df* – stupnjevi slobode, *p* – razina statističke značajnosti

Tablica 10. Tablica kontigencije za NT-proBNP i EKG

NT-proBNP	EKG			ukupno
	/	u	p	
/	0	1	4	5
u	0	1	2	3
p	1	2	14	17
ukupno	1	4	20	25

Legenda: / - pretraga nije učinjena, *u* – uredan nalaz, *p* – patološki nalaz

Tablica 11. Hi-kvadrat test za NT-proBNP i EKG

	vrijednost	df	p
X²	1,35	4	0,852

Legenda: X²- hi-kvadrat kritična vrijednost, *n* – broj sudionika, *df* – stupnjevi slobode, *p* – razina statističke značajnosti

Tablica 12. Tablica kontigencije za troponin i TTE

troponin	TTE			ukupno
	/	u	p	
u	0	0	1	1
p	1	9	14	24
ukupno	1	9	15	25

Legenda: / - pretraga nije učinjena, *u* – uredan nalaz, *p* – patološki nalaz

Tablica 13. Hi-kvadrat test za troponin i TTE

	vrijednost	df	p
χ^2	1,33	3	0,723

Legenda: χ^2 - hi-kvadrat kritična vrijednost, n – broj sudionika, df – stupnjevi slobode, p – razina statističke značajnosti

Tablica 14. Tablica kontigencije za troponin i EKG

	EKG			
troponin	/	u	p	ukupno
u	0	1	0	1
p	1	3	20	24
ukupno	1	4	20	25

Legenda: / - pretraga nije učinjena, u – uredan nalaz, p – patološki nalaz

Tablica 15. Hi-kvadrat test za troponin i EKG

	vrijednost	df	p
χ^2	5,47	2	0,065

Legenda: χ^2 - hi-kvadrat kritična vrijednost, n – broj sudionika, df – stupnjevi slobode, p – razina statističke značajnosti

7. Rasprava

S obzirom na sve veći broj slučajeva iznenadnih srčanih smrti među mladima, posebno među naizgled zdravim sportašima, i spoznaju da je akutni miokarditis među vodećim uzrocima ovih tragičnih događaja, istraživanje je zamišljeno s ciljem da prikaže slučajeve akutnog miokarditisa zaprimljenih na Zavod za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i pokaže eventualne trendove u dijagnostičkim postupcima i nalazima te na taj način pruži bolje razumijevanje ovoga stanja.

U uzorku u ovom istraživanju bilo je ukupno 25 pacijenata. Od njih 25, 21 je bio dječak i 4 su bile djevojčice, odnosno 84% ispitanika je bilo muško, a 16% žensko. Takav uzorak u skladu je s poznatim epidemiološkim podacima za akutni miokarditis.(6–8) Dobna distribucija pokazala je da su najčešće zahvaćeni adolescenti u dobi 16-17 godina. U toj dobnoj skupini bilo je ukupno 17 od 25 ispitanika, odnosno 68% ispitanika. Istraživanje nije pokazalo bimodalni obrazac dobne distribucije koji se navodi u literaturi.(6–8) Razlog tome vjerojatno je mali uzorak.

Istraživanjem se nije potvrdila hipoteza da se broj slučajeva akutnog miokarditisa povećao s pojavom bolesti izazvane SARS-CoV-2 virusom i uvođenjem cjepiva za tu bolest. Na temelju broja slučajeva kojim se raspolaže i dobivene godišnje distribucije nemoguće je prepoznati uzorak i donositi zaključke kojima bi se hipoteza potvrdila ili opovrgnula.

Laboratorijski nalazi pokazali su povišene razine troponina u 96% slučajeva, odnosno u 24 od 25 pacijenata. Vrijednosti troponina T bile su u rasponu 151,0-4404,0 ng/L s medijanom od 1530,0 ng/L. Vrijednosti troponina I bile su u rasponu 3073,0-43816,5 ng/L s medijanom od 18261,9 ng/L. Vrijednosti CK bile su izmjerene u 23 ispitanika te su se kretale u rasponu 135,0-2380,0 U/L s medijanom od 764,0 U/L. Povišene u odnosu na referentni interval bile su u 20 pacijenata, odnosno u 87% slučajeva kojima je CK mjereno. CK-MB bio je izmjereno u 18 pacijenata i njegove vrijednosti bile su u rasponu 22,0-266,0 U/L s medijanom od 73,0 U/L, a povišen je bio u 100% slučajeva kada je bio mjereno. Vrijednosti NT-proBNP-a mjerene su u 20 pacijenata i kretale su se u rasponu 15,0-34063,0 pg/mL s medijanom od 737,5 pg/mL. NT-proBNP bio je povišen u 17 od 20 izmjerenih slučajeva što je 85% slučajeva. Vrijednosti CRP-a izmjerene su u svih 25 pacijenata. Kretale su se u rasponu 0,1-328,0 mg/L s medijanom od 65,9 mg/L. U 88%, točnije 22 slučaja CRP je bio povišen. Ovakvi laboratorijski nalazi potvrdili su da razine markera oštećenja srca i upale rastu u akutnom miokarditisu, no nisu pokazali različitosti nalaza i mogućnost urednih vrijednosti koje se opisuje u literaturi.(11,35) Također

se pokazalo da dijagnostički pristup nije konstantan, odnosno da se svi navedeni markeri ne mjere rutinski kada je postavljena sumnja na akutni miokarditis.

Na akutnu infekciju kardiotropnim virusom bio je ispitan 21 pacijent. Pozitivan nalaz našao se u 8, odnosno 38% slučajeva. Od tih 8 slučajeva, 4 ih je bilo potvrđeno prisutnošću IgM protutijela na kardiotropni virus, 2 ih je bilo potvrđeno PCR-om i 2 brzim antigenim testom. Identificirani virusi bili su influenza virusi tip A i B, Epstein-Barr virus, enterovirusi i parvovirus B19. To su virusi koji se u literaturi navode među najčešćim virusnim etiološkim čimbenicima akutnog miokarditisa.(9–11) Važno je naglasiti da su rezultati dobiveni na temelju uzoraka uzetih s periferije. Niti jedan uzorak nije uzet tijekom biopsije miokarda, stoga je teško definitivno potvrditi virusnu etiologiju akutnog miokarditisa u ovim slučajevima.

Biopsija endomiokarda učinjena je u samo 4 ispitanika te je u 2 od tih 4 slučaja pokazala nalaz u skladu s akutnim miokarditisom. Takvi rezultati mogu se objasniti dostupnom literaturom, međutim uzorak je premalen za donošenje ikakvih zaključaka.(11,13)

MR srca učinjen je u 7 pacijenata i kod njih 6 pokazao je nalaz koji potvrđuje akutni miokarditis. Jedan negativan nalaz može se objasniti provođenjem pretrage u fazi oporavka.

Gledajući zajedno broj učinjenih biopsija i MR-a, može se primijetiti da je samo 11 pacijenata bilo podvrgnuto ovim pretragama, odnosno da 14 pacijenata nije učinjena jedna od dvije pretrage koje kardiološka zajednica smatra zlatnim standardom u dijagnostici akutnog miokarditisa.(3,6,11,12,20,44)

TTE je učinjen u 24 pacijenata te je u njih 15, tj. 62,5% pokazao patološki nalaz. RTG-u je podvrgnuto 23 pacijenata te je samo 1 imao patološki nalaz. Time se postavlja pitanje opravdanosti korištenja RTG-a kao dijagnostičke metode u djece i adolescenata s postavljenom sumnjom na akutni miokarditis, posebice uzimajući u obzir da postoji manje štetna, više osjetljiva i specifična metoda u obliku MR-a. EKG je učinjen u svih 25 pacijenata, no nalazi jednog pacijenta nisu poznati. Od 24 poznatih nalaza, 20 ih je pokazalo nespecifične prolazne patološke promjene koje je moguće objasniti s poznatim činjenicama o akutnom miokarditisu iz dostupne literature.(11,20,49)

Od testova povezanosti radio se hi-kvadrat test za NT-proBNP i TTE, NT-proBNP i EKG, troponin i TTE te troponin i EKG kako bi se potvrdila hipoteza da su povišene vrijednosti NT-proBNP-a i troponina povezane s patološkim nalazima TTE-a i EKG-a. Da bi test bio značajan, razina statističke značajnosti (p) mora biti manja od 0,05. U svim učinjenim testovima razina

statističke značajnosti bila je veća od dopuštene, stoga niti jedan od tih testova nije pokazao značajan rezultat. To može i ne mora nužno značiti da nema povezanosti između navedenih varijabli. Naime, moguće je da je uzorak premalen i nedovoljno raznolik da bi se na temelju njega donio zaključak. Preciznije, troponin je bio povišen u 96% slučajeva, a NT-proBNP u 85% i to zajedno sa svega 25 uzoraka pridonosi ovakvom rezultatu. Kako bi se definitivno potvrdila ili opovrgnula postavljena hipoteza, nužno je proširiti uzorak.

Ograničenje istraživanja, uz mali uzorak, svakako je i činjenica da su se podatci o zaprimljenim slučajevima akutnog miokarditisa prikupljali iz knjige upisa glavne odjelne sestre, a ne službenog registra zbog čega je moguće da je određen broj slučajeva ostao nezabilježen, no u trenutku istraživanja to je bila najbolja dostupna metoda. Također, zbog toga što se radi o retrospektivnom istraživanju, bila je ograničena dostupnost podataka, odnosno moguće je da su dostupni podatci bili nepotpuni ili netočni. Nije bilo kontrole nad načinom kojim su se pretrage izvodile što je moglo rezultirati neusklađenošću u prikupljanju podataka.

8. Zaključak

Istraživanje je imalo za cilj analizirati slučajeve akutnog miokarditisa među djecom i adolescentima zaprimljene na Zavod za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb s posebnim naglaskom na prepoznavanje trendova u dijagnostičkim postupcima i laboratorijskim nalazima. Istraživanje je uključilo ukupno 25 pacijenata od kojih su 84% bili dječaci, a 68% su činili adolescenti u dobnoj skupini 16-17 godina.

Unatoč malom uzorku, rezultati su pokazali povišene vrijednosti troponina, CK-a, CK-MB-a, NT-proBNP-a i CRP-a u većini slučajeva potvrđujući tako povezanost ovih markera s akutnim miokarditisom. Međutim, nisu sve laboratorijske pretrage provedene rutinski što ukazuje na potrebu za standardizacijom dijagnostičkog postupka.

Istraživanje nije potvrdilo povećanje broja slučajeva akutnog miokarditisa u vezi s pojavom bolesti izazvane SARS-CoV-2 virusom i uvođenjem cjepiva za tu bolest, moguće zbog nedostatka značajnog uzorka i nedosljednosti u podacima. Također, pretrage poput biopsije endomiokarda, TTE-a i MR-a nisu bile provedene kod svih pacijenata što je dodatno otežalo donošenje čvrstih zaključaka o dijagnostičkim metodama i nalazima.

Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu za proširenjem uzorka i uvođenjem standardiziranih dijagnostičkih protokola za akutni miokarditis kako bi se poboljšalo razumijevanje i liječenje ovog stanja. Također, važno je uspostaviti službeni registar slučajeva kako bi se osigurala potpuna i točna evidencija te omogućilo bolje praćenje i analiza trenda pojave bolesti.

Ograničenje ovog istraživanja, uključujući prikupljanje podataka iz knjige upisa i retrospektivnu prirodu istraživanja, ukazuju na potrebu za budućim, prospektivnim studijama koje bi pružile preciznije i pouzdanije podatke o akutnom miokarditisu među djecom i adolescentima.

9. Zahvale

Prije svega htjela bih zahvaliti mome mentoru, izv. prof. dr. sc. Danielu Dilberu na ukazanom povjerenju, strpljenju i savjetima pri pisanju diplomskog rada.

Također bih htjela zahvaliti svim odjelnim liječnicima, specijalizantima i medicinskim sestrama na Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju koji su uvijek bili spremni pomoći sa savjetom i riječima ohrabrenja.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog studiranja. Podržavali su me u svakom koraku puta i vjerovali u mene i kad ja nisam vjerovala u sebe.

10. Literatura

1. Torbey AFM, Souza ALA de AG de, Bustamante ACD, Brandão CZ, Abdallah LR, Souza YPDM e, et al. Acute Myocarditis in Childhood and Adolescence in the Covid-19 Era. *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2021 Jun 6;1(1):44–54.
2. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996 Mar;93(5):841–2.
3. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttmann O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med Lond Engl.* 2021 Sep;21(5):e505–10.
4. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2020 Nov 12;13(11):e007405.
5. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol.* 2018 Apr;19(4):279–86.
6. Popa A, Lazea C, Agoston-Coldea L. Novel insights on acute myocarditis in pediatric patients.
7. Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(1):117–25.
8. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, Gambetta K, Knecht KR, Prada-Ruiz CA, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol.* 2017 Aug 1;38(6):1175–82.
9. Mardešić D, sur. *Pedijatrija.* 8th ed. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
10. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatr Rev.* 2019 Jan 1;40(1):14–25.
11. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children. *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):e123–35.
12. Williams JL, Jacobs HM, Lee S. Pediatric Myocarditis. *Cardiol Ther.* 2023 Jun;12(2):243–60.
13. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep 1;34(33):2636–48.
14. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res.* 2001 May 1;50(2):399–408.
15. Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, Dettmeyer R. Sudden cardiac death—update. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):483–95.
16. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 6;42(3):466–72.

17. Gajewski KK, Saul JP. Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). *Ann Pediatr Cardiol.* 2010;3(2):107–12.
18. Sherwin ED, Berul CI. Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents. *Card Electrophysiol Clin.* 2017 Dec;9(4):569–79.
19. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation.* 2014 Jan 7;129(1):115–28.
20. Pomiato E, Perrone MA, Palmieri R, Gagliardi MG. Pediatric Myocarditis: What Have We Learnt So Far? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 May 3;9(5):143.
21. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochem Mosc.* 2013 Dec;78(13):1447–65.
22. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004 Nov 1;47(3):159–76.
23. Chaulin AM. The Metabolic Pathway of Cardiac Troponins Release: Mechanisms and Diagnostic Role. *Cardiol Res.* 2022 Aug;13(4):190–205.
24. Caselli C, Cangemi G, Masotti S, Ragusa R, Gennai I, Del Ry S, et al. Plasma cardiac troponin I concentrations in healthy neonates, children and adolescents measured with a high sensitive immunoassay method: High sensitive troponin I in pediatric age. *Clin Chim Acta.* 2016 Jul 1;458:68–71.
25. Kiess A, Green J, Willenberg A, Ceglarek U, Dähnert I, Jurkutat A, et al. Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatr Cardiol.* 2022;43(5):1071–83.
26. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 12;20(8):1820.
27. Maalouf R, Bailey S. A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart Fail Rev.* 2016;21:567–78.
28. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an ‘emergency’ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 1995 Sep;96(3):1280–7.
29. Bejiqi R, Retkoceri R, Maloku A, Mustafa A, Bejiqi H, Bejiqi R. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Jan 4;7(1):162–73.
30. Aujla RS, Zubair M, Patel R. Creatine Phosphokinase. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
31. Cabaniss CD. Creatine Kinase. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990.
32. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018 Apr 13;9:754.

33. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Stanična i molekularna imunologija*. 8th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
34. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine*. 2014 Oct 1;69(2):165–79.
35. Liu Y, Huang X, Liu Y, Li D, Zhang J, Yang L. Application value of hypersensitive C-reactive protein, lactic acid and myoglobin in the combined detection of myocarditis. *Exp Ther Med*. 2019 Jun;17(6):4471–6.
36. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Jul 3;2(3):ofv098.
37. Sadovsky R. Value of C-Reactive Protein Measurements in Children. *Am Fam Physician*. 1998 Mar 15;57(6):1384–6.
38. C-reactive protein. Available from: <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/medical-tests/c-reactive-protein>
39. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2073–82.
40. Louten J. Detection and Diagnosis of Viral Infections. *Essent Hum Virol*. 2016;111–32.
41. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987 Jan;1(1):3–14.
42. Pilati M, Rebonato M, Formigari R, Butera G. Endomyocardial Biopsy in Pediatric Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: A Tool in Search for a Role. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jan 12;9(1):24.
43. Grgat D, Hrabak Paar M. Uloga magnetske rezonancije srca u dijagnostičkoj obradi bolesnika s kardiomiopatijama. *Liječnički Vjesn*. 2021 Jul 11;143(5–6):209–19.
44. Peretto G, Merlo M, Gentile P, Porcari A, Palmisano A, Vignale D, et al. Cardiac magnetic resonance abnormalities in patients with acute myocarditis proven by septal endomyocardial biopsy. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2023 Mar;112(3):392–400.
45. Lewis AJM, Burrage MK, Ferreira VM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for inflammatory heart diseases. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020 Jun;10(3):59809–59609.
46. Li S, Duan X, Feng G, Sirajuddin A, Yin G, Zhuang B, et al. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: Comparison of 2009 and 2018 Lake Louise Criteria With Endomyocardial Biopsy Confirmation. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 12;8:739892.
47. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Jun;22(3):278.
48. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):1965–70.

49. Jeserich M, Konstantinides S, Pavlik G, Bode C, Geibel A. Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(12):753–63.

11. Životopis

Rođena sam 10. listopada 1999. godine u Rijeci. Završila sam Osnovnu školu Bartola Kašića i XV. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Tijekom pohađanja srednje škole i studiranja volontirala sam u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi - Gornja Bistra te u Udruzi Down. Upisom na fakultet pridružila sam se skupini volontera u projektu Bolnica za medvjediće pod okriljem EMSA-e Zagreb i skupini volontera CroMSIC-a Zagreb s kojima sam sudjelovala u brojnim javnozdravstvenim akcijama. 2021. godine postala sam član Udruge Kolajna ljubavi pod čijim vodstvom volontiram u zagrebačkim dječjim domovima. Na ljeto 2022. godine provela sam 2 mjeseca u Sirotištu Sv. Ante u Tanzaniji, također pod njihovim vodstvom. Od 2022. godine radim kao prva pomoć na sportskim događajima u organizaciji Unisport-a Zagreb te Hrvatskog rukometnog saveza. U slobodno vrijeme bavim se sportom.