

Troponin u urinu kao marker srčanoga oštećenja u djece

Bakoš, Matija

Doctoral thesis / Disertacija

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:156568>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Bakoš

**Troponin u urinu kao marker srčanoga
oštećenja u djece**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Bakoš

**Troponin u urinu kao marker srčanoga
oštećenja u djece**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Autor disertacije je Matija Bakoš, dr. med., specijalist pedijatar u Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Mentor disertacije je prof. dr. sc. Daniel Dilber, dr. med., specijalist pedijatar – subspecijalist pedijatrijske kardiologije, pročelnik Zavoda za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i profesor Katedre za pedijatriju Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu.

Mjesto izvođenja istraživanja: Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur.

ZAHVALA

Hvala prof. dr. sc. Danielu Dilberu, mom mentoru i jednom od učitelja pedijatrije.

Hvala cijelom timu Zavoda za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Hvala prim. dr. Milivoju Novaku i ostalim članovima tima Odjela za intenzivno liječenje djece Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Hvala Ani Lončar Vrančić, Željki Vogrinc i ostalim kolegicama i kolegama iz Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb te Andreji Radeljak i ostalim kolegicama i kolegama iz Kliničkog zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur.

Hvala prof.dr.sc. Anamariji Jazbec na pomoći oko analize podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji na ljubavi, strpljenju i podršci.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

1. UVOD.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA SRČANIH GREŠAKA	1
1.2. KLASIFIKACIJA SRČANIH GREŠAKA	3
1.3. DEFEKT INTERVENTRIKULSKOG SEPTUMA	7
1.3.1. Anamneza i status u djece s defektom interventrikulskog septuma.....	8
1.3.2. Dijagnostički postupak u pacijenata s defektom interventrikulskog septuma	9
1.3.3. Liječenje djece s defektom interventrikulskog septuma	13
1.3.4. Lijekovi u liječenju djece s defektom interventrikulskog septuma.....	13
1.4. SRČANE GREŠKE S FIZIOLOGIJOM JEDNE KLIJETKE	15
1.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA U DJECE S PRIROĐENIM SRČANIM GREŠKAMA	17
1.6. GENETIKA SRČANIH GREŠAKA.....	20
1.7. NENASLJEDNI RIZIČNI FAKTORI I SRČANE GREŠKE	22
1.8. NEURORAZVOJ I SRČANE GREŠKE.....	22
1.9. KIRURGIJA U DJECE S DEFEKTOM INTERVENTRIKULSKOG SEPTUMA.....	24
1.10. ODRASLI S PRIROĐENOM SRČANOM GREŠKOM.....	24
1.11. TROPONIN	25
1.11.1. Troponin, djeca i prirođene srčane greške.....	26
1.12. AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA NAKON OPERACIJE SRCA	28
1.12.1. Definicija bubrežnog zatajenja uz pomoć KDIGO kriterija.....	28
2. HIPOTEZA.....	30
3. CILJEVI RADA.....	31
3.1. OPĆI CILJ	31
3.2. SPECIFIČNI CILJEVI	31
4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE	32
4.1. ETIČKA SUGLASNOST.....	32
4.2. ISPITANICI.....	32
4.3. MATERIJALI I METODE	33
4.3.1. Prikupljanje podataka	33
4.3.2. Metoda mjerenja troponina T	34
4.3.3. Metoda mjerenja troponina I.....	35

4.3.4. Metoda mjerenja kreatinina	37
4.3.5. Metoda određivanja površine tijela.....	37
4.4. STATISTIČKE METODE.....	38
5. REZULTATI.....	39
5.1. KLINIČKE I BIOKEMIJSKE OSOBITOSTI BOLESNIKA	39
5.1.1. Pacijenti s defektom interventrikulskog septuma	39
5.1.2. Pacijenti nakon operacije po Glennu.....	40
5.1.3. Zdrave kontrole.....	40
5.2. REZULTATI TROPONINA T i I	41
5.2.1. Koncentracije prije operacije	41
5.2.2. Analiza varijance ponovljenih mjerenja (RM ANOVA).....	41
5.2.3. Pearsonov test korelacije	46
5.2.4. Usporedba troponina T i I	49
5.2.5. Test parova	52
5.2.6. Troponin i plućna hipertenzija	54
5.2.7. Lijekovi i troponin u urinu	56
6. DISKUSIJA.....	58
6.1. TROPONINI U SERUMU.....	60
6.2. TROPONINI U URINU.....	63
6.3. FIZIOLOGIJA JEDNE KLIJETKE	66
6.4. BIOMARKERI I PLUĆNA HIPERTENZIJA	67
6.5. NEURORAZVOJ I PRIROĐENE SRČANE GREŠKE.....	68
7. ZAKLJUČCI.....	70
8. SAŽETAK	71
9. SUMMARY	73
10. POPIS LITERATURE	74
11. KRATKA BIOGRAFIJA.....	98

Prilog 1

POPIS KRATICA

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (prema engl. *Angiotensin Converting Enzyme*)

AKI – akutna bubrežna ozljeda (prema engl. *Acute Kidney Injury*)

AKIN – mreža akutne ozljede bubrega (prema engl. *Acute Kidney Injury Network*)

ANOVA – univarijatna analiza varijance (prema engl. *Analysis of Variance*)

ANP – atrijski natriuretski peptid

ASD – atrijski septalni defekt

AV – atrioventrikularni

BNP – moždani natriuretski peptid (prema engl. *Brain Natriuretic Peptid*)

BSA – površina tijela (prema engl. *Body Surface Area*)

BWIS – dojenačka studija Baltimore – Washington (prema engl. *Baltimore – Washington Infant Study*)

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

Cao – sadržaj kisika u aorti

cGMP – ciklički gvanozin monofosfat

CK – kreatin kinaza

Cmv – sadržaj kisika miješane venske krvi iz gornje šuplje vene ili desnog atrija

CNV – varijacije u broju kopija (prema engl. *Copy Number Variation*)

CoA – koarktacija aorte

COVID – 19 – bolest uzrokovana koronavirusom (prema engl. *Coronavirus Disease 2019*)

Cpa – sadržaj kisika u plućnoj arteriji

CPB – kardiopulmonalno premoštenje (prema engl. *Cardiopulmonary Bypass*)

Cpv – sadržaj kisika u pulmonalnim venama

CRP – C-reaktivni protein

CSA – AKI – akutna bubrežna ozljeda nakon kardiokirurškog zahvata (prema engl. *Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury*)

cTnI – srčani troponin I (prema engl. *Cardiac Troponin I*)

cTnT – srčani troponin T (prema engl. *Cardiac Troponin T*)

D-L pretok – desno – lijevi pretok

DM – šećerna bolest (prema engl. *Diabetes Mellitus*)

ECHO – ehokardiografija

eGFR – procjena brzine glomerularne filtracije (prema engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*)

EKG – elektrokardiografija

ELISA – Enzimski povezani imunosorbentni test (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

EUROCAT – Europski registar kongenitalnih anomalija (prema engl. *European Registration of Congenital Anomalies and Twins*)

GUCH – odrasla populacija s prirođenom srčanom greškom (prema engl. *Grown-Up Congenital Heart Disease*)

HFABP - srčani protein koji veže masne kiseline (prema engl. *Heart-type Fatty Acid Binding Protein*)

HLHS – sindrom hipoplastičnog lijevog srca (prema engl. *Hypoplastic Left Heart Syndrome*)

hs – visoko osjetljiv (prema engl. *high sensitive*)

ICD – 10 – Deseta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti (prema engl. *International Classification of Disease, 10th revision*)

ICD – implantabilni kardioverter defibrilator (prema engl. *Implantable Cardioverter Defibrillator*)

Il – 6 – interleukin 6

IM – infarkt miokarda

KABC-II - Kauffmanov test procjene djece, druga verzija (prema engl. *Kauffman Assessment Battery Test for Children*)

KBC – Klinički bolnički centar

kDA – kilodalton

KDIGO – bolest bubrega: poboljšanje rezultata na globalnoj razini (prema engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

KIM – molekula ozljede bubrega (prema engl. *Kidney Injury Molecule*)

KR – kvartilni raspon

L-D pretok – lijevo – desni pretok

LDH – laktat dehidrogenaza

InTropIS – logaritamska transformacija troponina I u serumu

InTropIU – logaritamska transformacija troponina I u urinu

InTropTS – logaritamska transformacija troponina T u serumu

InTropTU – logaritamska transformacija troponina T u urinu

InTroTU/UCr – logaritamska transformacija omjera troponina T u urinu i kreatinina u urinu

MR – magnetska rezonanca

NEPSY- II - procjena neuropsihološkog razvoja, druga verzija (prema engl. *Developmental NEuroPSYchological Assessment Battery, second edition*)

NGAL - lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom (prema engl. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*)

NO – dušik (II) oksid

NTproBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

OID – Odjel za intenzivno liječenje djece

PAP – plućni arterijski tlak (prema engl. *Pulmonary Artery Pressure*)

PC – Pearsonov koeficijent korelacije

PDA – otvoreni arterijski duktus (prema engl. *Patent Ductus Arteriosus*)

PDE-5 – fosfodiesteraza-5

PFO – otvoren foramen ovale (prema engl. *Patent Foramen Ovale*)

PH – plućna hipertenzija

PPHN – perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi (prema engl. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*)

PSG – prirođena srčana greška

PTFE – politetrafluoroetilen

PVR – plućna vaskularna rezistencija

Qp – protok kroz plućnu cirkulaciju

Qs – protok kroz sistemska cirkulaciju

RAA – renin-angiotenzin-aldosteron

Registar CONCOR– nizozemski registar pacijenata s prirođenim srčanim greškama

RIFLE - rizik, ozljeda, neuspjeh i gubitak u završnoj fazi bubrežne bolesti (prema eng. *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage renal disease*)

RM ANOVA – ANOVA ponavljanih mjerenja (prema engl. *Repeated Measure ANOVA*)

RNK – ribonukleinska kiselina

RTG – rendgen

sindrom CHARGE – sindrom koji uključuje kolobom oka, srčane mane, atreziju koana, retardaciju, genitalne i urinarne malformacije i slušne poteškoće (prema engl. C – *Coloboma of the eye*, H – *Heart defects*, A – *Atresia of the nasal choanae*, R – *Retardation of growth and/or development*, G – *Genital and/or urinary abnormalities*, E – *Ear abnormalities and deafness*)

spoj mBT – modificirani Blalock-Taussigin spoj

studija EPICARD - populacijska studija novorođenčadi s kongenitalnom srčanom greškom (prema engl. i franc.: *the EPIdemiologie des CAR-Diopaties congenitales (EPICARD) study*)

TNF – faktor nekroze tumora (prema engl. *Tumor Necrosis Factor*)

UZV – ultrazvuk

VO2 – potrošnja kisika nekog organa (u mililitrima po minuti)

VSD – ventrikulski septalni defekt

WSPH – Organizacija svjetskog simpozija za plućnu hipertenziju (prema engl. *World Symposium on Pulmonary Hypertension*)

WU – Woodova jedinica (prema engl. *Wood Unit*)

1. UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA SRČANIH GREŠAKA

Prirođene srčane greške (PSG) čine jednu od najčešćih malformacija čineći gotovo trećinu svih prirođenih anomalija, što predstavlja veliki javnozdravstveni problem (1). Iako su podaci o prevalenciji PSG-a u literaturi različiti, ona, prema brojnim studijama, iznosi otprilike 9 na 1000 živorođene djece u svijetu (2,3). Brojne studije su pokazale da prevalencija PSG-a raste. U jednom od sistematskih pregleda literature, u kojem se pratila prevalencija PSG-a od 1930. do 2009., nađen je porast prevalencije u periodu od 1930. do 1995., s periodom stabilizacije od 1995. do 2009. godine (2). Nešto širi sistematski pregled literature proveli su Liu i suradnici u kojoj je bilo uključeno više od pet puta veći broj novorođenih, čime je omogućeno bolje praćenje trenda prevalencije (3). Prema navedenoj studiji, u periodu između 1970. i 2017. godine, prevalencija PSG-a je rasla za otprilike 10% svakih pet godina (3). Većina porasta (preko 90%) mogla se objasniti boljim i dostupnijim dijagnostičkim metodama najčešćih anomalija: ventrikulski septalni defekt (VSD), atrijski septalni defekt (ASD), otvoreni arterijski duktus (PDA, prema engl. *Patent Ductus Arteriosus*) (3). Zanimljivost koju su autori istaknuli tiče se perioda stabilizacije u prevalenciji PSG-a od 1995. do 2009. godine, uz ipak vidljiv porast, ako se uključe podaci do 2017. godine (3). Mogući razlog stabilizacije u navedenom periodu krije se u prevalenciji opstruktivnih grešaka lijeve strane. Naime, tijekom navedenog perioda prevalencija ASD-a i PDA-a i dalje je rasla, međutim, prevalencija opstruktivnih grešaka lijeve strane (npr. sindrom hipoplastičnog lijevog srca) je bila u značajnom padu, vjerojatno zbog bolje prenatalne dijagnostike i češće odluke o prijevremenom prekidu trudnoće (3). Brojni su faktori utjecali na porast prevalencije. Uz spomenutu bolju dijagnostiku, vrijedi spomenuti i bolje preživljavanje prijevremeno rođene novorođenčadi, veći broj majki koje rađaju u starijoj životnoj dobi, zatim promjene u okolini u kojoj boravimo, primarno izražena industrijalizacija i urbanizacija (2). Čimbenici okoline koji se dovode u vezu s povišenim rizikom za PSG su brojni: dijabetes melitus majke, fenilketonurija, infekcija, teratogenost određenih lijekova, zloupotreba marihuane te korištenje organskih otapala (4). S druge strane, nema empirijskih podataka o povezanosti između više prevalencije PSG-a i izloženosti zračenju u profesionalnom okruženju, konzumaciji alkohola, teških droga ili pušenja tijekom trudnoće (4). U Hrvatskoj je, u periodu između 2002. i 2007., učinjena epidemiološka studija distribucije srčanih grešaka (5,6). U tom je periodu rođeno više od 200 000 djece, dok je u 1480 njih postavljena dijagnoza PSG-a, s incidencijom od 7,2 na 1000 živorođene djece (5). Najzastupljenija srčana greška u nacionalnoj, kao i u drugim studijama jest VSD s učestalosti od 34,6% od svih srčanih grešaka (5,6). Druga najčešća prirođena srčana

greška jest ASD s učestalosti od 15,9% od svih srčanih grešaka, dok je na trećem mjestu po zastupljenosti PDA s učestalosti od 9,8% (5,6). Ostale srčane greške pojedinačno nisu prelazile učestalost od 5% (6). U dijagnostici i liječenju djece s PSG-om zadnjih je godina učinjen golemi napredak, što dovodi do značajnog porasta preživljenja novorođenčadi s PSG-om. Posljedično, sve više djece s PSG-om doživi odraslu dob predstavljajući potpuno novu populaciju odraslih pacijenata s PSG-om, odnosno tzv. pacijenti GUCH (prema engl. *Grown-Up Congenital Heart disease*) (2,6).

1.2. KLASIFIKACIJA SRČANIH GREŠAKA

Zbog svoje složenosti, podjela PSG-a često nije jednostavna. Deseta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti (ICD-10, prema engl. *International Classification of Disease*) sadrži popis od 25 srčanih grešaka (7). Unatoč brojnim podjelama, dvije najvažnije temelje se na morfološkim, odnosno hemodinamskim osobitostima te na etiopatogenetskom mehanizmu (8). Klasifikacija temeljena na hemodinamskim osobitostima je jednostavnija, ali često puno pitanja prilikom klasifikacije ostaje neodgovoreno. Prema istoj, PSG se dijeli na dva osnovna tipa: greške s pretokom (prema engl. *Shunt lesions*) i greške bez pretoka koje uključuju opstruktivne anomalije (lijeve ili desne strane srca) i anomalije velikih krvnih žila (8,9). Pretok, odnosno šant, predstavlja patološki spoj između srčanih šupljina, velikih krvnih žila, ili oboje. Pretok ovisi isključivo o tlaku, odnosno o razlici tlaka između dviju šupljina i/ili velikih krvnih žila. Temeljem vrijednosti tlaka, pretok omogućuje pojačani protok krvi s lijeve na desnu stranu, ili obratno (8), tako da se greške s pretokom dijele na cijanotični PSG (greške s desno-lijevim pretokom) i acijanotični PSG (greške s lijevo-desnim pretokom). Cijanotične se greške često dijagnosticiraju dobrom prenatalnom dijagnostikom ili postanu jasno vidljive ubrzo nakon poroda kada zahtijevaju neposrednu skrb i liječenje. Acijanotični PSG uključuje defekte septuma, odnosno "rupice" u srcu. Prirođene srčane greške s opstrukcijom pretoka uključuju greške u kojih je krv iz klijetki nepravilno usmjerena prema velikim krvnim žilama, a klinički postanu vidljive tek nakon poroda. Klinički se mogu manifestirati već u ranoj novorođenačkoj dobi, pa sve do adolescencije ili kasnije (9). Drugu skupinu podjela PSG-a čini etiopatogenetska podjela koja je temeljena na Clarkovoj ideji iz 1987. godine (10). Ona je obuhvaćala četiri moguća mehanizma (migracija mezenhimalnog tkiva, srčana hemodinamika, stanična smrt miocita i abnormalnost ekstracelularnog matriksa) koji imaju ulogu u nastanku PSG-a. Prvu skupinu čine greške nastale poremećajem migracije stanica neuralnog grebena u mezenhimalnu osnovu. Tu skupinu predstavljaju konotrunkalne anomalije, odnosno anomalije izlaznog trakta srca. U njih spadaju subarterijalni VSD, aortopulmonalni prozor, dvostruki izlaz krvnih žila iz desne klijetke, tetralogija Fallot, D – transpozicija velikih krvnih žila, zajednički arterijski trunkus, prekid luka aorte (tip B) i pulmonalna atrezija s VSD-om. U drugu skupinu svrstane su greške nastale zbog promjene u fetalnoj hemodinamici. U tu su skupinu svrstane koarktacija aorte bez VSD-a, sindrom hipoplastičnog lijevog srca (HLHS, prema engl. *Hypoplastic Left Heart Syndrome*), stenoza aortalnog zaliska, prekid luka aorte tip A, ASD tip II, pulmonalna atrezija bez VSD-a i perimembranozni VSD. U treću skupinu pripadaju greške koje su nastale kao posljedica poremećaja apoptoze stanica miokarda te u tu grupu spadaju samo muskularni VSD i Ebsteinova anomalija. Četvrtu skupinu čine greške nastale kao posljedica abnormalnosti celularnog matriksa. U tu grupu, osim atrioventrikularnog septalnog defekta

pripadaju još i VSD u ulaznom dijelu (tzv. "*inlet*" VSD prema engleskoj terminologiji) i ASD tip I. Ova podjela bila je temelj koji je omogućio smisleni znanstveni pristup i time doveo do razvoja segmentalne analize srca i dao temelj za osmišljavanje i provođenje epidemioloških studija. Na osnovi tih spoznaja provedena je velika multicentrična epidemiološka studija "*BWIS*" (11,12) i europska studija "*EUROCAT*" (13). Nešto kasnije, a na osnovi brojnih pokusa i teoretskih pretpostavki, godine 1996. donesena je modificirana klasifikacija po Clarku (14). Prema njoj, umjesto inicijalne četiri skupine, prirodene srčane greške dijele se u šest skupina razvrstanih prema etiopatogenetskom mehanizmu (tablica 1).

Tablica 1. Etiopatogenetski mehanizmi koji se prema Clarkovoj teoriji smatraju uzrocima anatomskih defekata; preuzeto i modificirano prema Clark 1986 i 1996. (10,14)

Etiopatogenetski mehanizam	Prirođene srčane greške
Poremećaji smještaja i formiranja srčane petlje	a) Nepotpuna lateralizacija (heterotaksija) + atrijski izomerizam (dvostruka jednostranost) b) Korigirana transpozicija velikih krvnih žila c) Horizontalno septirano srce (položaj klijetki iznad – ispod, prema engl. <i>superior-inferior ventricle</i>)
Poremećaj migracije stanica neuroektoderma u mezenhimnu osnovu za srce	Defekti pregradnje konotrunkusa: a) Zajednički arterijski trunkus b) Aortopulmonalni prozor c) Pulmonalna atrezija s VSD-om d) Tetralogija Fallot e) Dvostruki izlaz krvnih žila iz desne klijetke f) VSD – subaortni Anomalni položaj konotrunkalnih jastučića: a) Transpozicija velikih krvnih žila a) Prekid luka aorte tip B b) Dvostruki aortni luk c) Desni aortni luk d) Nenormalna izlazišta arterija aortalnog luka
Poremećaji izvanstaničnog matriksa - poremećaji endokardijalnih jastučića	a) Zajednički AV - kanal b) Parcijalni AV - septalni defekt (ASD tip I) c) VSD AV-kanala (<i>inlet</i> VSD ili tip III VSD-a) d) Displazija pulmonalnog/aortalnog zaliska
Poremećaji usmjerenog rasta	a) Potpuni anomalni utok pulmonalnih vena b) Parcijalni anomalni utok pulmonalnih vena c) <i>Cor triatriatum sinisterum</i>
Abnormalnosti apoptoze	a) Muskularni VSD b) Ebsteinova anomalija trikuspidnog zaliska
Poremećaji intrakardijalnog protoka krvi	Defekti protoka u desnom srcu: a) Pulmonalna atrezija/stenoza bez VSD-a b) Pulmonalna stenoza s VSD-om c) Periferna pulmonalna stenoza Defekti protoka u lijevom srcu: a) Sindrom hipoplastičnog lijevog srca b) Stenoza zalistaka (aorta, mitralni zalistak) c) Koarktacija i hipoplazija aortalnog luka, prekid luka tip A Septalni defekti: a) VSD – perimembranozni b) ASD II Otvoreni arterijski duktus

Prvu skupinu čine defekti položaja i formiranja srčane petlje (tablica 1) u kojima je u prvom redu riječ o lijevo-desnoj asimetriji koja je udružena s PSG-om, a uz to pogađa i druge organe i organske sustave. Tako se uz srčanu grešku mogu naći i poremećaji u položaju jetre i slezene (asplenija/polisplenija) te crijeva (malrotacija). Za greške koje pripadaju u tu grupu karakteristična je nepotpuna lateralizacija koja se još naziva i heterotaksija (15). Pridružene anomalije u lijevom atrijskom izomerizmu (aurikule oba atrija su lijeve) mogu još dodatno uključivati i prekid kontinuiteta donje šuplje vene, polispleniju, malrotaciju, prirođenu srčanu grešku i srčani blok (9,16). U desnom atrijskom izomerizmu može se očekivati normalna donja šuplja vena, asplenija, malrotacija i srčana greška u kojoj nema srčanog bloka (9,16). Drugu skupinu čine anomalije migracije ektomezehimalnog tkiva u mezodermalnu osnovu za srce (tablica 1) (15). Navedene anomalije mogu biti posljedica manjka folne kiseline ili mikrodelecije na kratkom kraku kromosoma 22 (sindrom DiGeorge) zbog čega je zaustavljen utjecaj transkripcijskih čimbenika. Za tu su skupinu također karakteristične pridružene anomalije drugih organskih sustava kao što su hipoplazija timusa, hipoparatiroidizam, anomalije vrata i lica te moguća mentalna retardacija (17). Treću skupinu čine defekti nastali poremećajem izvanstaničnog matriksa u koju se ubrajaju greške na razini "*crux cordis*" (15). Etiopatogenetski, radi se o jedinstvenoj grešci s različitim stupnjem ekspresije: od parcijalnog AV - kanala do kompletnog zajedničkog AV - kanala s različitim stupnjem rascijepljenosti i međusobne spojenosti AV zalistaka. Defekti su karakteristični za djecu s Downovim sindromom (18). Četvrtu skupinu čine anomalije usmjerenog rasta (15). Tu se ubrajaju anomalije u razvoju pulmonalnih vena (totalni ili parcijalni anomalni utok pulmonalnih vena). One se rijetko otkriju u fetalnom periodu. Abnormalnosti apoptoze čine petu skupinu kojoj pripadaju muskularni defekt interventrikulskog septuma i Ebsteinova anomalija trikuspidnog zaliska, dok u šestu skupinu pripadaju greške nastale kao posljedica poremećaja intrakardijalnog protoka krvi, koje su u svojoj osnovi deformacije, a ne malformacije (15). Određenoj skupini kardiovaskularnih poremećaja etiopatogeneza do sada nije utvrđena. Toj skupini pripadaju:

- a) Poremećaji ulaska u klijetku (*double inlet ventricle*, trikuspidna atrezija)
- b) Anomalije septomarginalne trabekule (dvostruka desna klijetka)
- c) Desnostrane anomalije (anomalije trikuspidnog zaliska, insuficijencija pulmonalnog zaliska)
- d) Ljevostrane anomalije (anomalije mitralnog zaliska, aortalna insuficijencija, anomalije koronarnih arterija)
- e) Anomalije velikih krvnih žila (perzistirajuća lijeva gornja šuplja vena, periferne anomalije krvnih žila)
- f) Neoznačene srčane greške

1.3. DEFJEKT INTERVENTRIKULSKOG SEPTUMA

Srčana greška koja je etiopatogenetski izrazito heterogena i jedina pripada u četiri različite etiopatogenetske skupine po Clarku jest VSD (tablica 1). U tom se PSG-u nalazi otvor (jedan ili više njih) u pregradi između dvije klijetke. Gledano hemodinamski, otvor u pregradi dovodi do pojačanog protoka, odnosno recirkulacije krvi. Prema brojnim epidemiološkim studijama, među koje spada i naša nacionalna studija, ventrikulski septalni defekt čini oko 30% svih srčanih grešaka te tako čini najčešću srčanu grešku i u djece i u odraslih (1,2,5). Više je klasifikacija koje VSD dijele u nekoliko tipova. Modificirana etiopatogenetska klasifikacija po Clarku dijeli VSD u četiri skupine (tablica 1) (14): "outlet" koji pripada drugoj skupini (anomalije migracije neuroektoderma u mezodermalnu osnovu za srce), "inlet" koji pripada trećoj skupini po Clarku (defekt endokardijalnih jastučića), muskularni koji pripada petoj skupini po Clarku (abnormalnosti apoptoze) i perimembranozni koji pripada šestoj skupini (defekt intrakardijalnog protoka krvi). Prema podjeli koju su definirali Soto i suradnici ventrikulski septum se dijeli u dva dijela: membranozni i muskularni dio (19). Membranozni dio je lociran na bazi srca između ulaznog ("inlet") i izlaznog ("outlet") dijela muskularnog septuma i ispod desnog i nekoronarnog kuspisa aortalnog zaliska (19). Ako se defekt širi i u jedan od tri muskularna dijela septuma, on se još i naziva perimembranozni, paramembranozni ili infrakristalni defekt (20). S druge strane, mišićni se dio septuma može podijeliti na ulazni ("inlet"), trabekularni i infundibularni dio. Svaki od tih dijelova ograničen je određenim strukturama srca i to tako da "inlet" dio počinje na razini atrioventrikularnog zaliska i završava apikalno na hvatištu kordi. Najveći dio septuma čini trabekularni dio koji se proteže od membranoznog dijela prema apeksu srca do infundibularnog dijela; ako je defekt u tom području u potpunosti obrubljen mišićnim dijelom on se još naziva i muskularni VSD (20). Posebnu vrstu VSD-a čini tzv. tip Gerbode. Radi se o izrazito rijetkoj anomaliji pri kojoj postoji komunikacija između lijeve klijetke i desne pretklijetke, a nastaje kao posljedica visokog VSD-a povezanog s defektom septalnog listića trikuspidnog zaliska (21).

Kako bi se istaknula važnost pri donošenju odluke o operativnom zahvatu, umjesto anatomske, brojni autori podjelu VSD-a temelje na hemodinamskoj značajnosti (20,22,23). Na hemodinamsku značajnost utječe nekoliko faktora koji su povezani: veličina VSD-a, veličina pretoka, tlak u lijevim i desnim šupljina i otpor u plućnom krvožilju (22,23). Tijekom različitih perioda života, na razini VSD-a se zbivaju različite hemodinamske promjene. U ranom novorođenačkom periodu fiziološki je prisutan visoki otpor u plućnom krvožilju zbog čega se VSD i ne mora vidjeti. To je posljedica tlakovnih odnosa između lijeve i desne klijetke koji su izjednačeni, tako da pretoka nema ili je on minimalan. Ubrzo nakon rođenja, u prvim danima odnosno tjednima života dolazi do pada otpora

u plućnom krvožilju (PVR, prema engl. *Pulmonary Vascular Resistance*) zbog čega dolazi do pada tlaka u desnoj klijetki. Ako postoji VSD, dolazi i do porasta gradijenta između lijeve i desne strane srca te VSD postaje vidljiv (22,23). Izuzetak brzom fiziološkom padu PVR-a u prvim danima nakon rođenja čine pacijenti sa sindromom Down, u kojih se prirodni pad PVR-a događa s odgodom (20,23). Ako nema plućne hipertenzije, ili druge opstrukcije protoka krvi prema plućnom krvožilju (npr. stenoza pulmonalnog zaliska), pretok na razini VSD-a je obično iz lijeve strane srca prema desnoj. To kao posljedicu ima povećanje protoka krvi kroz pluća (lijevo-desni pretok), kao i povećanje dotoka krvi iz pluća u lijevu pretklijetku i lijevu klijetku. Konačno, dolazi do povećanja lijevih srčanih šupljina. Kao odgovor na pojačani protok kroz pluća (ako je defekt širok i lijevo-desni pretok velik i greška ostaje neprepoznata) nastaje reakcija plućnog krvožilja, zadebljanje stijenki krvnih žila u plućima uz porast otpora. To se stanje naziva plućna hipertenzija koja, ako ostaje neprepoznata, može dovesti i do Eisenmengerovog sindroma. Tada, zbog višeg tlaka u desnim šupljinama u odnosu na lijeve, pretok na razini VSD-a postaje desno-lijevi. Klinički, takvi pacijenti su cijanotični i niskih saturacija (20,22,23).

1.3.1. Anamneza i status u djece s defektom interventrikulskog septuma

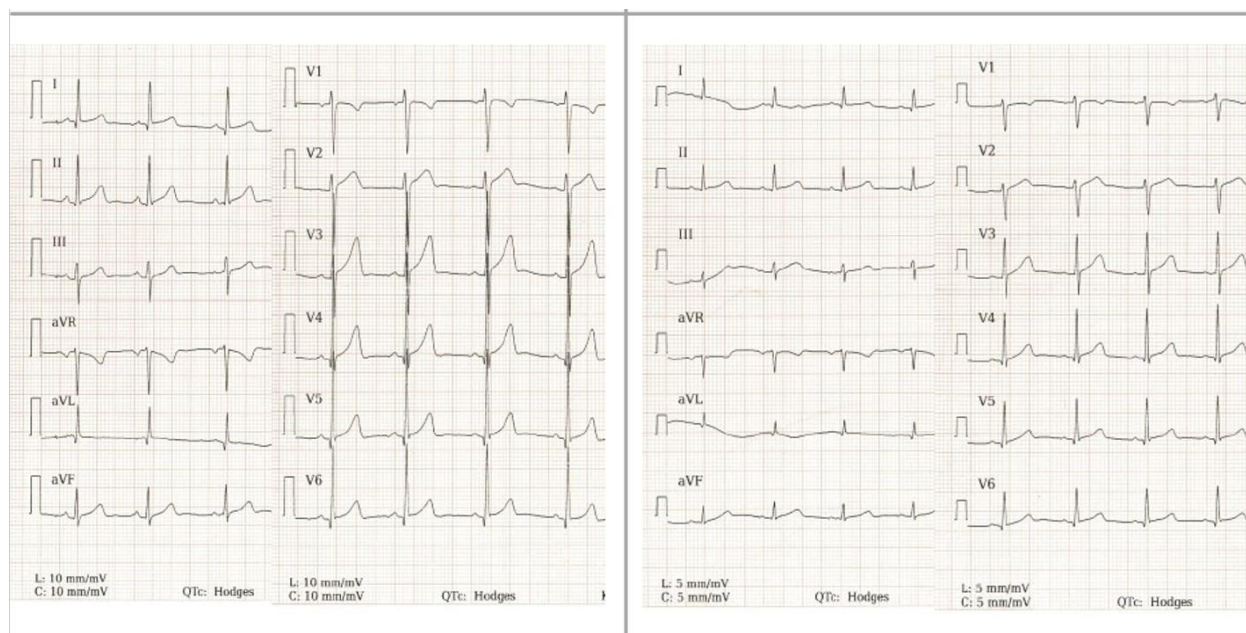
Pregled djeteta sa sumnjom na PSG započinje dobrom anamnezom i fizikalnim pregledom, što je potrebno nadograditi jednostavnim dijagnostičkim metodama koje uključuju elektrokardiografiju (EKG), ultrazvučnu pretragu (UZV) i rendgenski (RTG) pregled prsnog koša. Kao najčešći simptomi i znakovi se, anamnestički ili češće heteroanamnestički od roditelja, navode otežano i ubrzano disanje, slabije toleriranje obroka, slabije napredovanje na tjelesnoj masi i pojačano znojenje (20). Dva su glavna uzroka ubranog (tahipneja) i otežanog (dispneja) disanja u dojenčeta s VSD-om; primarno kardijalni i primarno respiratorni. Primarno kardijalni uzrok čini ili značajna recirkulacija krvi kroz pluća zbog lijevo-desnog pretoka uz inače kompenziran krvotok ili je posljedica srčanog zatajenja. Respiratorna infekcija, čemu je dojenčad sa srčanom greškom sklonija, čini najčešći primarno respiratorni uzrok. Iako je cijanoza jedan od najranijih znakova u djece s PSG-om, djeca s VSD-om se rijetko tako prezentiraju, jer se roditelji jave liječniku prije nego nastupe znakovi cijanoze. U statusu, auskultacijom srca potrebno je odrediti frekvenciju srčane akcije, ritmičnost akcije te postojanje srčanih šumova, intenziteta i kakvoće šuma i točke najjačeg intenziteta šuma ("*punctum maximum*") (24). Auskultacijski se čuje tipičan holosistolčki ili pansistolčki šum s maksimalnom čujnosti u trećem do četvrtom međurebrenom prostoru uz lijevi rub prsne kosti; jačina je obično 3-4/6, a manji defekti zbog većeg gradijenta tlaka imaju jači šum. Lokacija šuma nad prsnim košem ovisi o poziciji VSD-a. Defekt u mišićnom dijelu ventrikulskog septuma je najjače čujan u području donjeg lijevog dijela prsne kosti, subpulmonalni

("outlet") s gornje lijeve strane prsne kosti, dok perimembranozni može imati pridruženi sistolički klik aneurizme trikuspidnog zaliska (20). U slučaju niskog otpora u plućnom vaskularnom žilju i velikih defekata, može se čuti jasan šum koji slabo varira tijekom srčanog ciklusa, a isto tako se osjeća strujanje prekordija (engl. "thrill"). Osim sistoličkog šuma, kod velikih defekata često je zbog već spomenute recirkulacije krvi kroz pluća pridružen i pojačan protok kroz mitralni zalistak što se može auskultacijski prepoznati kao dijastolički šum nad apeksom. Klinička slika djece s VSD-om može biti varijabilna. Ona primarno, osim o položaju VSD-a, ovisi i o njegovoj veličini. Naime, mali defekti imaju malen lijevo-desni pretok, zbog čega i tlak u plućnom krvožilju ostaje normalan. U takvim slučajevima subjektivnih tegoba najčešće nema, roditelji ne navode smetnje, djeca uredno napreduju na tjelesnoj masi, a greška se otkrije auskultacijom srca na nekom od sistematskih pregleda. Obrada je obično uredna, a djeca uglavnom zahtijevaju samo praćenje. U djece sa srednje velikim defektom kod kojih je lijevo-desni pretok uglavnom značajan, tegobe nastaju relativno rano, najčešće u dojenačkoj dobi. U njih dolazi do blago do umjereno povišenog tlaka u plućnoj arteriji (tzv. hiperdinamsko povišenje tlaka). Simptomi i znakovi koji roditelji navode uključuju zaostatak u tjelesnom napredovanju, otežano i ubrzano disanje, teškoće pri hranjenju i sisanju, prekomjerno znojenje te učestale ponavljane tvrdokorne respiratorne infekcije. Krajem prve ili u tijeku druge godine života, ako defekt ostane neprepoznat, kliničko stanje se često stabilizira zbog porasta otpora u plućnom krvožilju i ravnoteže pulmonalnog i sistemskog otpora. Auskultacijski, u takvoj situaciji šum se ne čuje, što ukazuje na izostanak razlike tlaka između lijeve i desne strane srca, odnosno izrazito povišen tlak u plućima. Stanje koje se naziva sindrom Eisenmenger je danas u razvijenim zemljama rijetko (9,20); osim što su takvi pacijenti često cijanotični, liječenje je otežano, a perspektiva pesimistična (25).

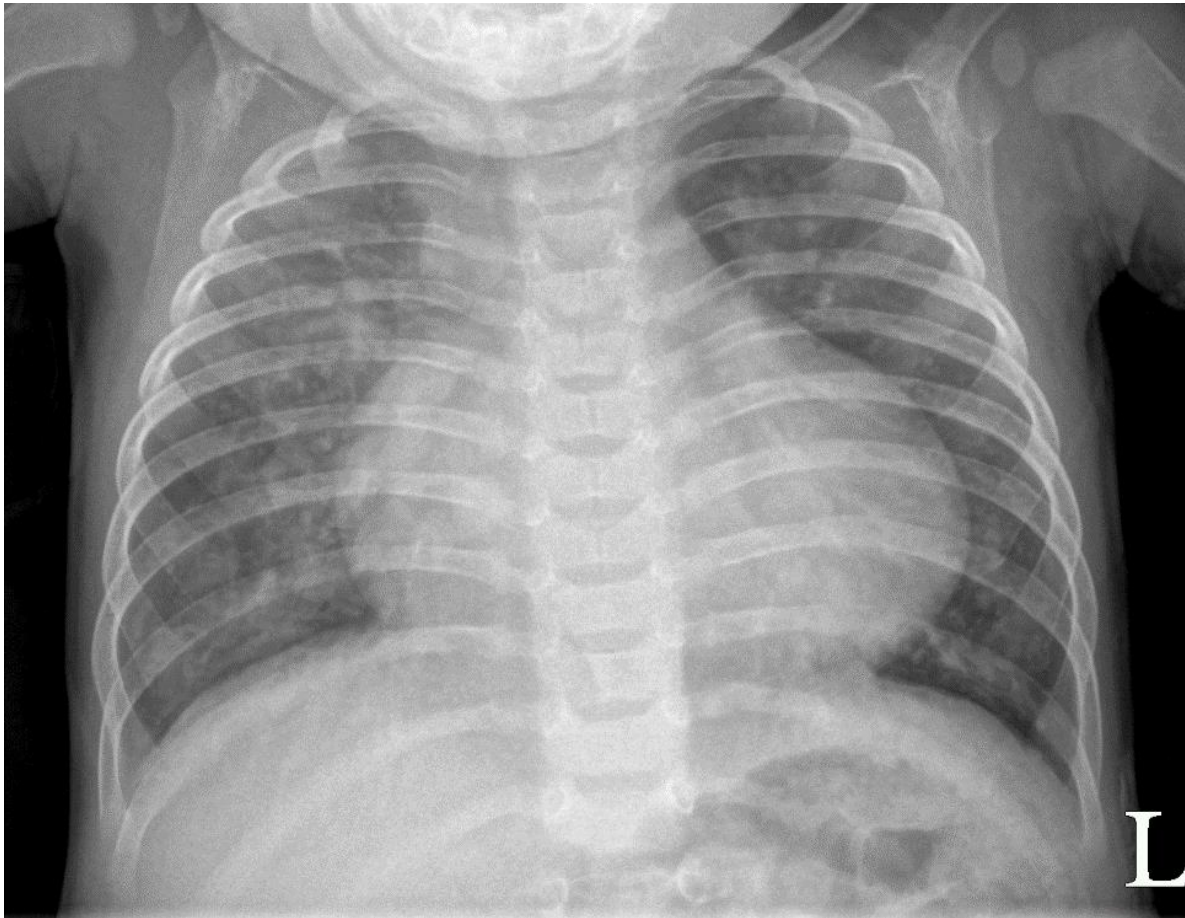
1.3.2. Dijagnostički postupak u pacijenata s defektom interventrikulskog septuma

Najjednostavnija, nimalo bolna, jeftina i prva dijagnostička metoda koju je potrebno učiniti u djece s PSG-om jest EKG. EKG-om se mogu otkriti poremećaji ritma i/ili provođenja i utvrditi znakovi hipertrofije. U djece s malim VSD-om EKG će najčešće biti uredan. Što je taj defekt veći, zbog većeg pretoka, odnosno recirkulacije krvi, na EKG-u mogu biti vidljivi znakovi hipertrofije lijeve klijetke odnosno lijeve pretklijetke (slika 1). U slučaju visokog tlaka u plućima, može se naći i devijacija električne osi u desno, hipertrofija desne klijetke i/ili desnog atrija. Nakon EKG-a, metoda koja je također relativno jednostavna, jeftina i nimalo bolna, a izrazito korisna jest RTG prsnog koša. Radiološki, mali defekti će imati uredan RTG prsnog koša. Kod većih defekata radiološki nalaz najčešće nije uredan, već se vidi uvećano srce uz pojačan plućni vaskularni crtež, što se često opisuje kao "puna pluća" (slika 2). Najbolju, a ujedno i jeftinu metodu otkrivanja

srčanih grešaka i procjene njihove važnosti predstavlja UZV srca, odnosno ehokardiografija (ECHO). Ona je neinvazivna, bezbolna pretraga kojom se relativno jednostavno i detaljno može opisati veličina defekta, procijeniti njegova hemodinamska značajnost, izmjeriti tlak u plućnom krvožilju te otkriti druge pridružene anomalije na srcu. U slučaju nejasnih anatomskih odnosa, magnetska rezonanca (MR) srca također može biti korisna.



Slika 1. EKG u dojenčeta s defektom interventrikulskog septuma na kojem se vidi hipertrofija lijeve klijetke – lijevo na slici snimano standardnom (10 mm/mV), a desno smanjenom (5 mm/mV) voltažom



Slika 2. RTG snimka dojnenčeta prije operativnog zahvata zatvaranja VSD-a pokazuje pojačan plućni vaskularni crtež

Najrizičniju metodu u procjeni veličine i hemodinamske značajnosti VSD-a čini kateterizacija srca (26,27). Kateterizacija srca uz prikazivanje srca i velikih krvnih žila oko srca (angiokardiografija) predstavlja konačnu dijagnozu u mnogih pacijenata s PSG-om (28). Postupak je invazivan i bolan te se najčešće izvodi u anesteziji. Ona može biti lokalna, odnosno opća uz mehaničku ventilaciju u cijanotične novorođenčadi i dojnenčadi te u onih koji su hemodinamski nestabilni. Postupak započinje pristupom kroz (najčešće) femoralnu arterijsku ili vensku cirkulaciju, preko koje se uvodi kateter sve do srčanih šupljina i krvnih žila oko srca. Apliciranjem kontrastnog sredstva (angiokardiografijom) prikazuje se defekt, jedan ili više njih, njihova veličina i, ako postoji, stupanj insuficijencije bilo kojeg srčanog zaliska. Važnost kateterizacije srca ogleda se u određivanju vrijednosti plućne vaskularne rezistencije i volumena pretoka, a na temelju čega se određuje strategija liječenja; intervencijsko liječenje, praćenje ili kardiokirurško zbrinjavanje (20).

Istovremeno se u indiciranim slučajevima može testirati reaktivnost plućnog krvožilja na terapiju plućnim vazodilatatorima (kisik, dušični oksid, preparati prostaciklina) koja može biti ključna u dijagnozi i daljnjoj terapiji (29). Za izračun je potrebno uzorkovati krv iz više mjesta: gornje i donje šuplje vene, plućne arterije, lijeve pretkljetke srca te iz aorte. Uzorci su nam potrebni kako bi iz njih učinili oksimetriju koja se kasnije koristi u izračunu značajnosti pretoka, plućnog i sistemskog vaskularnog otpora. Prethodno navedeno dobije se temeljem Fickovog principa koji govori da je potrošnja kisika nekog organa jednaka umnošku razlike u sadržaju između arterijske i venske krvi tog organa i volumenu krvi koji prođe kroz taj organ (28). Potrošnja kisika se može direktno mjeriti ili se procjenjuje iz tablica. Direktno mjerenje određuje se LaFargeovom jednadžbom, a iako nisu najpreciznije, često se u računu koriste već definirane tablice (30). Drugim riječima, plućni protok (Q_p) je proporcionalan potrošnji kisika, a obrnuto proporcionalan razlici sadržaja kisika u pulmonalnim venama i plućnoj arteriji. Slično tome, sistemski protok je proporcionalan potrošnji kisika, a obrnuto proporcionalan razlici sadržaja kisika u aorti i miješanoj venskoj saturaciji (31).

Formula Fickovog principa za plućni protok (Q_p):

$$Q_p = \frac{VO_2}{C_{pv} - C_{pa}}$$

VO_2 (potrošnja kisika u mililitrima po minuti), C_{pv} (sadržaj kisika u pulmonalnim venama), C_{pa} (sadržaj kisika u plućnoj arteriji)

Formula Fickovog principa za sistemski protok (Q_s):

$$Q_s = \frac{VO_2}{C_{ao} - C_{mv}}$$

VO_2 (potrošnja kisika u mililitrima po minuti), C_{ao} (sadržaj kisika u aorti), C_{mv} (sadržaj kisika miješane venske krvi iz gornje šuplje vene ili desnog atrija)

Nakon što se izračunaju vrijednosti sistemskog i plućnog protoka, lako se može izračunati veličina lijevo-desnog pretoka (L/D pretok = $Q_p - Q_s$) odnosno desno-lijevog pretoka (D/L pretok = $Q_s - Q_p$). Što se tiče pacijenata s VSD-om, pacijenti s L-D pretokom iznad 2:1 su kandidati za kardiokirurško liječenje (20,31). Nadalje, uz pomoć Ohmovog zakona može se odrediti i plućna i sistemaska vaskularna rezistencija (31). Normalne vrijednosti SVR-a iznose između 15 i 30 WU (Woodovih jedinica). Normalne vrijednosti PVR-a su neposredno po porodu visoke, ali nakon dva

do četiri mjeseca iznose otprilike kao i u odraslih (1-3 WU). Normalan omjer između PVR-a i SVR-a (PVR/SVR) iznosi 1:10 do 1:20 (31).

1.3.3. Liječenje djece s defektom interventrikulskog septuma

Prirodni tijek bolesti pacijenata s VSD-om ovisi o veličini samog defekta. Značajan postotak (30-50%) malih defekata će se zatvoriti spontano, većinom unutar prve dvije godine života. Najčešće se zatvori mali VSD u muskularnom području (oko 80%) za razliku od perimembranoznog koji se spontano zatvori u do 50% slučajeva (32). Većina djece s malim restriktivnim defektom ostaje asimptomatska, bez znakova povećanja lijevih srčanih šupljina i porasta tlaka u plućima. Dugotrajni rizici pacijenata s malim VSD-om jesu infektivni endokarditis (rijetko), a u odrasloj dobi je opisana nešto veća incidencija aritmija, subaortne stenoze i slabijeg toleriranja napora (33). Ako je rano liječenje dobro, recirkulacija krvi preko defekta se može smanjiti, a čak može doći i do spontanog oporavka, posebno u prvoj godini života. Važno je u periodu poboljšanja razlikovati poboljšanje uslijed smanjenja veličine defekta i kliničke promjene uzrokovane razvojem Eisenmengerove fiziologije. Kako plućna vaskularna bolest najčešće može biti spriječena ako dijete bude operirano u prvoj godini života, operacija se ne bi trebala odgađati čak ni u djece s dobro kontroliranim srčanim zatajenjem.

1.3.4. Lijekovi u liječenju djece s defektom interventrikulskog septuma

Ciljevi medikamentozne terapije u pripremnom periodu za operativno liječenje jesu smanjenje simptoma srčanog zatajenja i omogućavanje normalnog rasta i razvoja. To često, zbog brojnih problema koji PSG-i nose ne samo na polju hemodinamike, predstavlja izazov i za liječnike i za roditelje. Liječenje, osim farmakološkog liječenja znakova srčanog zatajenja, uključuje i nutritivnu potporu. Važnu komponentu liječenja uključuje i prevencija infekcije respiratornog trakta. U tom je smjeru najveći napredak postignut cijepljenjem protiv virusa influence i pasivnom profilaksom RSV infekcije, koja je posebnu korist pokazala u dojenčadi s hemodinamski značajnim PSG-om (34,35). Dojenčad s hemodinamski značajnim VSD-om zbog velike potrošnje energije na disanje slabije napreduje na težini, zbog čega im je potrebno povećati kalorijski unos do >150 kcal/kg/dan (36,37). Osim veće potrošnje, značajan problem predstavljaju zamor, tahipneja i dispneja zbog čega dojenčad ne tolerira dostatne volumene obroka. Zbog želje za povećanjem energetske unosa, a bez povećanja volumena obroka, često se preporuča prehrana s većim kalorijskim unosom, kao i dodaci prehrani s dodatnim kalorijskim unosom. Ipak, majčino mlijeko predstavlja prvi izbor (38). Ako ga nema dovoljno, preporuča se nadoknada volumena doniranim humanim mlijekom, odnosno adaptiranim dojenačkim pripravkom (38). U postizanju optimalne nutritivne potpore, može se razmotriti i dodavanje ulja ili ugljikohidrata (38). U brojne dojenčadi se, uz sve

pokušaje optimizacije enteralnog unosa, ne uspijevaju zadovoljiti energetske potrebe. U tom se slučaju može koristiti nazogastrična sonda (39). Na taj se način mogu isporučiti veći volumeni obroka, odnosno može se pokušati i s kontinuiranim hranjenjem. Nadalje, problem u liječenju prije operacije predstavlja i promet tekućine, odnosno postizanje ravnoteže između plućnog i sistemskog protoka. S obzirom na velike energetske potrebe, ideja o ograničenju tekućine u simptomatske dojenčadi s VSD-om se nije pokazala kao dobra, jer se u takvim slučajevima unos smanjuje najčešće na račun enteralnog unosa (37). Kako bi se smanjilo volumno opterećenje potrebna je terapija diureticima. Od diuretika, najčešći izbor predstavlja furosemid (u dozi od 1 mg/kg/dozi 2-3 puta na dan) (23,37). U terapiju se može dodati i spironolakton kao diuretik koji štedi kalij (u dozi od 1 mg/kg/dozi 2-3 puta na dan) (37). U slučajevima značajnog srčanog zatajenja uz medikamentoznu terapiju najčešće je potrebno i rano kirurško zbrinjavanje. U slučajevima srčanog zatajenja teorijsko mjesto u primjeni imaju i ACE (prema engl. *Angiotensin Converting Enzyme*) inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora s ciljem smanjenja zaopterećenja lijeve klijetke i omogućavanja lakšeg protoka krvi iz lijeve klijetke prema sistemskoj cirkulaciji (40). Iako su se u prošlosti često koristili, čini se da je njihova korist minimalna te se njihova primjena rutinski ne preporuča. Digoksin, lijek koji je nekad bio temelj liječenja srčanog zatajenja, se također u novije vrijeme ne preporučuje. Jedan od razloga predstavljaju potencijalne značajne nuspojave, dok je s druge strane korist upitna (37,41,42).

Indikacija za kirurško liječenje VSD-a uključuje pacijente bilo koje dobi s velikim defektom u kojih se simptomi i znakovi (tahipneja, dispneja, slabije napredovanje na tjelesnoj masi) ne mogu kontrolirati medikamentozno, zatim dojenčad u dobi između 6 i 12 mjeseci sa srednje velikim do velikim defektima s već pridruženim znakovima plućne hipertenzije (čak i ako su dobro kontrolirani lijekovima) i djeca starija od godine dana s Qp/Qs omjerom većim od 2:1 (20,23). U slučajevima povišene plućne vaskularne rezistencije preporuča se zatvaranje ukoliko je indeks PVR <6 Woodovih jedinica x m² ili je omjer PVR/SVR 0.35 ili manji uz Qp/Qs >1,5 (43-45). Pacijenti s VSD-om su kandidati za zatvaranje defekta ako je Qp/Qs >2 i uz normalnu plućnu vaskularnu rezistenciju (PVR<5 Woodovih jedinica) (20,23). U slučajevima visokog PVR-a, potrebno je učiniti test reaktivnost plućne vaskularne rezistencije s dušikom ili 100% kisikom. Ako vrijednosti indeksa PVR nakon terapije padnu ispod 6 do 8 WU-a, ti pacijenti imaju indikaciju za kiruršku korekciju (45,46).

Napredak u tehnikama kateterizacije i razvoju tehnologije uvode nas u period perkutanog zatvaranja VSD-a. Uređaji kojima bi se to moglo izvesti su trenutno još u procesu razvoja (20). Prvi VSD transkateterskim putem zatvorili su sada već davne 1987. godine Lock i suradnici (47).

U današnje vrijeme perkutano transkatetersko zatvaranje VSD-a sve više predstavlja alternativu kirurškom liječenju (48). Uspjeh zatvaranja ovisi o veličini VSD-a, omjeru visine i težine djeteta kao i udaljenosti između aorte i trikuspidnog zaliska (49). Nekoliko je opisanih komplikacija postavljanja VSD okludera: jedna od najtežih jest razvoj potpunog AV bloka s incidencijom od 0 – 6,4% slučajeva (50-53), dok se prolazni blok grane javlja u oko 3% (51). Ipak, prema novijim studijama incidencija potpunog AV bloka je između 1,25 i 1,4 % i kao takva nosi isti rizik kao i kardiokirurško zatvaranje (54-56). Rjeđe su komplikacije stenoza i insuficijencija trikuspidnog zaliska i druge rjeđe komplikacije. Smrtnost povezana s transkateterskim zahvatom je niska i iznosi između 0 i 3% (57,58). Ono što za sada još nije dovoljno razjašnjeno jest dobna granica u kojoj transkatetersko zatvaranje ima prednost u djece. Prema studiji koju su objavili Wang i suradnici rizik velikih komplikacija je bio značajno viši u djece mlađe od 3 godine (59), dok su drugi autori pokazali povišen rizik u pacijenata ispod 10 kg (60,61). Opisan je još i hibridni pristup u teško dostupnih muskularnih VSD-ova u kojem se nakon sternotomije postavlja uređaj kroz prednju stijenk desne klijetke uz kontrolu transezofagijskog ultrazvuka i fluoroskopije (43,48). I konačno, ne manje važno, meta-analiza koju su objavili Saurav i suradnici, a kojom su usporedili operativno i intervencijsko liječenje VSD-a, pokazala je da je vrijeme boravka u bolnici u intervencijskoj grupi bilo 2,2 dana kraće uz očekivano manje troškove (62).

1.4. SRČANE GREŠKE S FIZIOLOGIJOM JEDNE KLIJETKE

Srčane greške s fiziologijom jedne klijetke predstavljaju rijedak, ali iznimno težak i komplicirani oblik srčanih grešaka pri kojoj jedna klijetka srca može biti manja, nerazvijena ili joj može nedostajati pripadajući zalistak. Među češće oblike PSG-a s fiziologijom jedne klijetke pripadaju HLHS, atrezija pulmonanog zaliska bez VSD-a i atrezija trikuspidnog zaliska. HLHS obuhvaća više srčanih grešaka karakteriziranih hipoplazijom struktura lijeve strane srca i opstrukcijom izlaznog trakta sistemske klijetke (63). Karakteristično za sve greške s fiziologijom jedne klijetke jest da se u ranom novorođenačkom periodu očituju primarno cijanozom. Bez intervencije, ishod je u djece s tim greškama fatalan (63). Napredak u palijacijskom liječenju značajno je poboljšao preživljenje (63-65). Tradicionalni pristup liječenju temelji se na tri operacije u nizu. Prva, odnosno Norwood 1, vrši se u novorođenačkom periodu, najčešće u prvih 7-10 dana života i označava stvaranje nove aorte odnosno "neoaorte" spajanjem pulmonalnog zaliska i glavnog stabla plućne arterije s aortom (64). Začetnik palijativnih operacija, dr. Norwood, je postavio kriterije koji moraju biti ispunjeni prije operativnog zahvata, a koji se nisu promijenili još od samih početaka (66). Ti se zahtjevi odnose na izlaz bez opstrukcije pretoka u sistemsku cirkulaciju iz desne klijetke prema novostvorenoj aorti, zatim povrat krvi bez opstrukcije iz pulmonalnih vena prema atriju i

kontrolirani protok prema plućnoj cirkulaciji (66). U postoperativnom periodu, protok krvi je preusmjeren iz jedne zajedničke klijetke preko pulmonalnog zaliska u sistemsku cirkulaciju. U istom aktu potrebno je omogućiti i protok u pluća koji se uspostavlja postavljanjem bilo spoja Sano bilo modificiranog spoja Blalock-Taussig (mBT, prema engl. *modified Blalock-Taussig*) čime se uvelike utječe na kontrolirani protok prema plućnoj cirkulaciji (63,64). Više je varijanti postavljanja spoja mBT. U klasičnoj varijanti operacije po Norwoodu (Norwood 1) spoj mBT predstavlja politetrafluoroetilensku (PTFE) cijev koja se s jedne strane pripaja na arteriju supklaviju, a s druge strane na jednu granu plućne arterije (najčešće lijevu). Takvim spajanjem omogućen je protok u pluća koji je konstantan, i u sistoli i u dijastoli. Veliki problem predstavlja koronarna insuficijencija koja nastaje zbog krađe krvi s obzirom na to da se čak 70-80% koronarnog protoka odvija u dijastoli, što je važan čimbenik u mortalitetu između prve i druge operacije po Norwoodu (67). Alternativni način stvaranja protoka prema plućnoj cirkulaciji je stvaranje spoja između jedine, dominantne, odnosno sistemske klijetke i plućne arterije (63,64). Iako je opisan već 1981. godine (68), zahvat je popularizirao Sano 20-ak godina kasnije (69,70). Prednost navedenog spoja Sano je eliminacija bijega krvi u dijastoli i posljedične krađe krvi iz koronarne cirkulacije (67). Nedostatak je što se mora napraviti ventrikulotomija sistemske klijetke zbog čega raste rizik disfunkcije klijetke, ali i pojave aritmije (64). Puno je studija koje su uspoređivale prednosti i nedostatke spojeva mBT i Sano – bez pravog i jedinstvenog zaključka (71,72). U novije vrijeme, kao alternativa kardiokirurškom zahvatu izvodi se hibridna procedura. Osnova zahvata je postavljanje stenta u otvoren arterijski duktus uz zaomčavanje plućnih arterija kako bi se smanjio protok krvi u pluća. Fiziologija ostaje ista kao i nakon zahvata Norwood 1, ali je isti manje invazivan i zahtijeva kraće vrijeme oporavka (63,73,74). Druga operacija u nizu, odnosno Norwood 2, označava stvaranje spoja između gornje šuplje vene i plućne cirkulacije, a izvodi se najčešće u dobi između četiri do šest mjeseci. Operacija je prvi put izvedena 1958. godine, a naziva se još i operacija po Glennu (75). Kompletno premoštenje nedostatne polovice srca izvodi se u dobi od 18 do 48 mjeseci spajanjem donje šuplje vene na plućnu cirkulaciju, pri čemu dolazi do stvaranja potpunog kavopulmonalnog premoštenja (64). Navedena se operacija još naziva i operacija po Fontanu (76). Ona je prvi puta opisana 1971. godine i označavala je prekretnicu u liječenju i prognozi najtežih srčanih malformacija (77). Iako je prvi puta bila opisana na pacijentu s trikuspidnom atrezijom, tijekom povijesti se razvilo više varijanti navedene operacije (76,78,79). Potpuno kavopulmonalno premoštenje ili postranični Fontanov tunel, prvi su puta opisali Laval i suradnici 1988. godine (80). Operacija koja se i danas najčešće izvodi jest ekstrakardijalni Fontan u kojem je sistemski krvotok u potpunosti preusmjeren izvan srca uz pomoć provodnika koji spaja donju šuplju venu i plućnu arteriju (81).

1.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA U DJECE S PRIROĐENIM SRČANIM GREŠKAMA

Procijenjena incidencija plućne hipertenzije u djece bilo kojeg uzroka je oko 4-10 slučajeva na milijun djece godišnje, s prevalencijom od 20-40 djece na milijun u Europi (Španjolska, Nizozemska) i 26-33 na milijun u SAD-u (82). U neprepoznate ili neliječene djece sa srčanom greškom s lijevo-desnim pretokom, plućna hipertenzija (PH) je česta komplikacija. Prevalencija PH-a iznosi 4-15% u djece s PSG-om (83). Organizacija Svjetskog simpozija za plućnu hipertenziju iz 2018. (prema engl. *WSPH – World symposium on pulmonary hypertension*) je za djecu i dojenčad stariju od tri mjeseca PH definirala kao srednji arterijski tlak (mPAP, prema engl. *mean Pulmonary Artery Pressure*) >20 mmHg na razini mora te PVR >3 Woodove jedinice s normalnim pulmonalnim venskim tlakom (<15 mmHg) (82). Prethodne smjernice su koristile nešto veću graničnu vrijednost mPAP od >25 mmHg (84). Dijagnoza PH-a u djece je često povezana s PVR-om većim od 3 WU x m² (25,85). Povećan srednji tlak u plućnom arterijskom stablu može biti uzrokovan smanjenom površinom pulmonalnog vaskularnog bazena, pojačanim protokom kroz pluća ili pojačanim pulmonalnim venskim tlakom najčešće kao posljedicom povišenog tlaka u lijevom atriju. Smanjena površina nastaje kao posljedica smanjenog promjera malih pulmonalnih krvnih žila ili smanjenja njihovog broja. U pacijenata s PSG-om u kojih je dominantan lijevo-desni pretok, plućna hipertenzija nastaje primarno kao posljedica pojačanog plućnog protoka (Qp), a rjeđe kao posljedica plućne vaskularne bolesti. Uz plućnu arterijsku hipertenziju, postoji i plućna venska hipertenzija. Ona nastaje kad je tlak u plućnom venskom i kapilarnom sustavu veći ili jednak 15 mmHg (82). Europsko društvo za kardiologiju podjelu plućne hipertenzije temelji na anatomsko-patofiziološkoj klasifikaciji grešaka s lijevo-desnim pretokom (86). Prema navedenom, PSG s lijevo-desnim pretokom se dijeli u jednostavne i složene. Jednostavne srčane greške se dalje dijele na defekte iznad razine trikuspidnog zaliska (npr. ASD) i defekte ispod razine trikuspidnog zaliska (npr. VSD) (86). Složene srčane greške uključuju zajednički AV-kanal, zajednički arterijski trunkus, fiziološki jednu klijetku bez opstrukcije protoka prema plućnom stablu i transpoziciju velikih krvnih žila s VSD-om (86). Ako u pacijenata s PSG-om dođe do razvoja plućne hipertenzije, ona je povezana s većim mortalitetom i značajnim morbiditetom (87-89). U novije vrijeme, razvojem pedijatrijske kardiologije i napretkom kardijalne kirurgije omogućeno je ranije prepoznavanje i konačno zbrinjavanje srčanih defekata čime se sprječava nastanak plućne hipertenzije (90,91). Bez obzira na to, korekcija u nekih pacijenata ili nije ili ne može biti potpuna, zbog čega su pod povišenim rizikom za razvoj PH-a (89). Isto tako, danas još uvijek postoji populacija pacijenata dječje, adolescentske ili čak odrasle dobi u kojih srčana greška s lijevo-desnim pretokom nije prepoznata. U njih postoji određeni stupanj PH-a

nastao kao posljedica patološke remodelacije malih žila i smanjenja lumena plućne vaskulature zbog hipertrofije medije, proliferacije neointimalnih stanica i odlaganja fibroznog tkiva u plućne arterije (92). S patofiziološke strane, povećan protok povećava tlak u plućnoj arteriji što dovodi do pojačanog "naprezanja stijenke" (prema engl. *shear stress*) i posljedične disfunkcije endotela krvne žile (89). Dodatno, dolazi do promjene u ekspresiji vazoaktivnih medijatora (endotelin-1, prostaciklin i dušikov oksid) i posljedično do vazokonstrikcije (92). Ekspresija vaskularnog endotela i faktora rasta fibroblasta potiču vaskularno remodeliranje koje uključuje hipertrofiju glatkih mišića i proliferaciju kao i pojačano odlaganje unutarstaničnog matriksa (93). Remodelacija dovodi do pojačanog otpora plućne vaskulature što u konačnici može dovesti do razvoja Eisenmengerovog sindroma. Sindrom je prvi puta opisan 1897. godine, a definiran je davne 1958. godine kao "plućna hipertenzija na razini sistemske zbog visokog otpora plućnog krvožilja koja kao posljedicu ima ili obrnuti (desno-lijevi) ili obostrani pretok na razini septalnog defekta" (94). Iako je danas rijetko dijagnosticiran, Eisenmengerov sindrom ima tendenciju ranijeg javljanja u djece s PSG-om ispod trikuspidnog zaliska, gdje se većina pacijenata prezentira u dojenačkoj ili ranoj dječjoj dobi. U usporedbi s tim, greške iznad trikuspidnog zaliska ne razviju plućnu hipertenziju uopće ili ju razviju u adolescentskoj ili odrasloj dobi (89). Najučinkovitije liječenje plućne hipertenzije jest njena prevencija, a za izbjegavanje pravovremena kirurška korekcija. To je najbolje u trenutku dok su promjene u plućnom krvožilju još reverzibilne. Malo je vjerojatno da će doći do razvijanja plućne hipertenzije ukoliko je operativni zahvat učinjen u dojenačkom periodu (95). Ako je operativni zahvat učinjen iza druge godine života, PVR unatoč smanjenju može ostati povišen (96). Nastupom ireverzibilnog PH-a, operativno liječenje može pogoršati progresiju bolesti i dovesti do zatajenja desne strane srca (95). Već opisano povećanje PVR-a dovodi do porasta tlaka u desnoj klijetki. S vremenom, kada porast tlaka u desnoj strani srca izjednači sistemska vrijednost tlaka, doći će do obostranog pretoka krvi na razini defekta. Opseg dodatnog pretoka procjenjuje se kao omjer izmjerene "Qp" i "Qs". Posljedična promjena inicijalnog pretoka prema desno-lijevom (iz plućne cirkulacije deoksigenirana krv u sistemska oksigeniranu krv) definira Eisenmengerov sindrom (82,83,86,89,94,95,97). U zdravom srcu, u kojem nema komunikacije između dva dijela (plućnog i sistemske) krvotoka, omjer između Qp/Qs iznosi 1:1. To znači da jednaka količina krvi u svakom trenutku prolazi kroz plućnu i sistemska cirkulaciju. Ako imamo PSG s komunikacijom između plućnog i sistemske krvotoka, omjer Qp/Qs rijetko iznosi 1:1. Kad je pretok na razini otvora lijevo – desni, veća je količina krvi koja prolazi kroz pluća, zbog čega je omjer Qp/Qs >1. Ako nastupi ireverzibilna plućna bolest, rastom PVR-a i tlaka u desnoj strani srca neto pretok preko defekta postaje desno - lijevi. U takvom je slučaju Qp/Qs < 1. Tada venska krv iz šupljih vena prolazi iz desne strane kroz

komunikacijski otvor prema lijevoj, odnosno neoksigenirana dolazi na lijevu stranu i uzrokuje cijanozu (25). Prema petom svjetskom simpoziju za plućnu hipertenziju pacijenti sa srčanom greškom i pridruženom plućnom hipertenzijom su podijeljeni u četiri grupe (98). U prvu grupu pripadaju pacijenti s Eisenmengerovim sindromom kod kojih je dijagnoza prilično jasna. Drugu grupu čine pacijenti s lijevo-desnim pretokom koji se dalje dijele na one u kojih se može učiniti korekcija i one u kojih se to ne može. U tu grupu pripadaju, od najčešće prirodene srčane greške ASD-a do kompliciranijih grešaka kao što su operirane greške u kojih je učinjena djelomična palijativna operacija s nerestriktivnim pretokom ili neoperirane greške kao atrezija pulmonalnog zaliska s velikim aortopulmonalnim kolateralama (5,99). Ta skupina pacijenata obično ima simptome i još uvijek nedostaju jasne smjernice o liječenju. Jedna od preporuka operativnog liječenja u te skupine pacijenata je prikazana u tablici 2. Treću grupu čine pacijenti s malim defektom i malim pretokom (npr. VSD < 1 cm i ASD < 2 cm) koji razviju PH; odnosno pretok na razini defekta nije odgovoran za porast PVR-a. Klinička slika im je slična kao u pacijenata s idiopatskim PH-om s jednom prednosti, a to je da im već postojeći defekt i pretok na njemu služi kao "odušak" desnom srcu, tvoreći tako desno-lijevi pretok. U njih je operativni zahvat zatvaranja defekta kontraindiciran. Četvrtu grupu, čini mala grupa pacijenata u kojih je učinjen kirurški zahvat nakon kojeg nema pretoka, ali unatoč tome PH ili zaostaje od stanja prije operacije ili naknadno nastane. Ujedno i posljednje navedeni pacijenti imaju lošiju prognozu nego pacijenti s nekorigiranim PSG-om i PH-om (100). Revizija iz 2018. godine uključuje još i dodatne uzroke neonatalne i dojenačke PH-a koji uključujući perzistentnu plućnu hipertenziju novorođenčadi (PPHN, prema engl. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*), razvojne bolesti pluća, nove genetske uzroke pedijatrijske PH i druge rjeđe uzroke (82).

Tablica 2. Procjena mogućnosti operacije u pacijenata s prirođenom srčanom greškom i plućnom hipertenzijom

Indeks plućne vaskularne rezistencije – WU x m ²	Plućna vaskularna rezistencija (WU)	Mogućnost korekcije/dugotrajni ishod
<4	<2.3	Da
4-8	2.3 – 4.6	Individualni pristup
>8	>4.6	Ne

Preuzeto i modificirano iz Rosenzweig i suradnici (82).

Pojava PH-a i Eisenmengerovog sindroma u djece s PSG-om nosi značajan rizik morbiditeta i mortaliteta. U novije vrijeme, sve je više lijekova koji se koriste u terapiji PH-a. Cilj terapije je poboljšanje tjelesne aktivnosti i smanjenje simptoma zamora uz povećanje preživljenja. Unatoč smanjenju morbiditeta, utjecaj na mortalitet je manji, odnosno smrtnost je ostala visoka. Liječenje je plućne hipertenzije složeno i uključuje brojne lijekove. Među prvim lijekovima koristili su se

blokatori kalcijevih kanala s idejom smanjenog utoka kalcija u glatku mišićnu muskulaturu krvožilja (101). U akutnim stanjima međutim, najčešći lijek u pokušaju smanjenja plućne hipertenzije u jedinicama intenzivnog liječenja jest inhalacijski dušik, čiji se učinak vazodilatacije postiže preko cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) (102). Slično, utjecaj na povećanje cGMP-a imaju i inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE-5 inhibitori) koji uz vazodilatativni učinak imaju i antiproliferativni te proapoptični učinak (103). Najzastupljeniji lijek u toj skupini jest sildenafil, dok se u novije vrijeme pojavljuje i tadalafil (101). U drugu skupinu lijekova spadaju antagonisti endotelinskih receptora. U toj skupini najzastupljeniji je bosentan. Oni djeluju blokirajući stvaranje endotelina-1, potentnog vazoaktivnog peptida koji se stvara prvenstveno u stanicama vaskularnog endotela i glatkih mišića. Ekspresija endotelina-1 pozitivno korelira sa stupnjem remodeliranja plućnog krvožilja (104). U tu grupu spadaju još i macitentan i ambrisentan (101). Nadalje, od lijekova za plućnu hipertenziju često se koristi i prostaciklin koji je metabolit arahidonske kiseline kojeg stvaraju stanice vaskularnog endotela (105–107). Vazodilatacijski učinak postiže preko cikličkog adenozin monofosfata (cAMP), a dodatno još ima i antitrombotsko, antiproliferativno i protuupalno djelovanje (105–107). U tu skupinu pripadaju treprostinil, epoprostenol, iloprost i beraprost. Od navedenih lijekova, u jedinici intenzivnog liječenja djece KBC-a Zagreb koristi se iloprost. Radi se o inhalacijskom analogu prostaciklina koji ima nekoliko prednosti nad intravenskom terapijom prostaciklinima. Neke od prednosti su niži rizik sistemske hipotenzije i manji rizik ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera (108). Primjena iloprosta dokazano ima pozitivan učinak na hemodinamiku u pacijenata s PSG-om i PH-om (109,110).

Iako se dosadašnja terapija PH-a pokazala relativno uspješnom, liječenje PH-a i dalje predstavlja izazov. Brojni su novi lijekovi koji pokušavaju pronaći mjesta u liječenju PH-a. Imatinib, inhibitor tirozin kinaze, je antiproliferativni lijek koji će možda imati ulogu u liječenju PH-a (101,111). Od drugih lijekova, riociguat ima dvostruki mehanizam djelovanja preko endogenog NO i stimulacijom gvanil ciklaze, no još nema dovoljno studija za pedijatrijsku populaciju (112). Nadalje, seleksipeg je oralni selektivni agonist prostaciklinskog receptora (113), a upotreba na djeci je vrlo limitirana (114). Prethodno navedeni lijekovi nisu registrirani u Republici Hrvatskoj, a tek će daljnje studije pokazati ispravnost njihova korištenja.

1.6. GENETIKA SRČANIH GREŠAKA

Razvoj srca od fetalne dobi je izrazito složen proces; on započinje formiranjem srčane cijevi, nastavlja se procesima stvaranja petlje i pregradnje, a završava odvajanjem plućne i sistemske cirkulacije (115). Prekid u bilo kojoj fazi i u bilo kojem dijelu razvoja srca može rezultirati širokim spektrom PSG-a (115-117). One mogu biti posljedica djelovanja okolišnih čimbenika i teratogena

(4), dok je posljednjih nekoliko desetljeća velik napredak postignut u razumijevanju nasljednih (genetskih i kromosomskih) uzroka PSG-a (116,118). Danas je u brojne djece s PSG-om poznat genetski ili kromosomski poremećaj; procjenjuje se da u patogenezi PSG-a sudjeluju patogene varijante oko 400 gena (116,118). Unatoč tome, smatra se da danas u oko 60% slučajeva uzrok ostaje neotkriven, s obzirom na zbunjujuće rezultate genetskih studija i široku heterogenost u ljudskoj populaciji (116,119). Ekspresivnost gena u patofiziologiji PSG-a je velika; bolesti se razlikuju do razine da pojedinci s istom genetskom varijantom imaju različit stupanj težine srčane greške, odnosno, određeni pojedinci mogu imati u potpunosti strukturno zdravo srce. Evidentno je da složene srčane greške ne slijede mendelski tip nasljeđivanja, već se radi o složenom tipu nasljeđivanja (116,117,119). Genetski poremećaji koji su odgovorni za promjene u normalnom razvoju srca mogu se podijeliti u tri glavna tipa: poremećaje u kromosomima, poremećaje u više gena ili poremećaje u jednom genu (116). Obiteljska povezanost koja je potvrđena temeljem epidemioloških studija je pokazala da relativni rizik za nastanak srčanih bolesti u prvih rođaka iznosi između tri i 80 za istu srčanu grešku, a dva za drugu srčanu grešku (120,121). Poremećaj broja kromosoma je prvi prepoznati genetski uzrok PSG-a, a i danas ima veliku ulogu u patogenezi (117). Poremećaji kromosoma čine 5-8% uzroka svih srčanih grešaka (116). Među poremećajima broja kromosoma aneuploidija označava poremećaj broja kromosoma kojih može biti višak (kao u trisomiji 21 – sindrom Down) ili manjak (kao u sindromu Turner, 45 X0). Srčane se greške pojavljuju u oko 40-50% pacijenata s trisomijom 21 (122), u 20-50% pacijenata s Turnerovim sindromom (123), te u gotovo 100 % pacijenata s trisomijom 13 (sindrom Patau) i trisomijom 18 (sindrom Edwards) (124). Iako se gotovo svi oblici srčanih grešaka mogu pojaviti u sklopu kromosomskih anomalija, tipične se lezije uočavaju u pacijenata sa sindromom Down (zajednički AV-kanal) (122) i sindromom Turner (koarktacija aorte) (123), dok se neki oblici, kao transpozicija velikih krvnih žila jako rijetko pojavljuju u sklopu kromosomskih anomalija (117). Poznate su brojne genetske abnormalnosti koje uključuju poremećaj broja i strukture kromosoma, mikroleucije i mutacije koje su povezane s PSG-om (117). Mikroleucijski sindromi povezani s PSG-om uključuju: sindrom DiGeorge, sindrom Williams-Bueren, sindrom Cri-Du-Chat, sindrom Jacobsen i druge rjeđe sindrome. U novije vrijeme analizama egzoma i selektivnim sekvencioniranjem genoma u pacijenata s PSG-om nađene su brojne nove varijante u genima koji imaju ključnu funkciju u nastajanju srčanih grešaka (116,117). Velik je napredak postignut suvremenijim metodama, prvenstveno sekvencioniranjem sljedeće generacije (prema engl. *next generation sequencing*), kojim se može naći ne samo područje odgovorno za PSG, već i točna mutacija (točkasta mutacija) odgovorna za nastanak PSG. Točkaste mutacije koje uzrokuju srčane greške mogu se podijeliti u one gdje se srčane greške pojavljuju u sklopu sindroma i u

one u kojima srčane greške dolaze izolirano. Neki od primjera sindromskih PSG-ova koje su posljedica promjena jednog gena uključuju sindrome: Alagille, Noonan, Holt-Oram, Ellis-van Creveld, Costello, CHARGE i Kabuki (117).. Unatoč napretku, genetski čimbenici kao uzrok srčanih grešaka otkriveni su tek u oko 30-40% slučajeva, iako je za očekivati da će taj broj rasti (125). Porast otkrivenih uzroka PSG-a očekuje se u varijantama gena koje su do sada bile slabo opisane kao na primjer dio gena koji kodira dio za izrezivanje gena i gene koji uključuju nekodirajuću RNK i promotorsku regiju. Novijim tehnikama sekvencioniranja cijelog genoma bolje će se shvatiti utjecaj nekodirajućeg dijela genoma (126–129).

1.7. NENASLJEDNI RIZIČNI FAKTORI I SRČANE GREŠKE

Za razliku od genetskih uzroka, manje je informacija poznato o nenasljednim faktorima koji utječu na nastanak srčanih grešaka. Udio PSG-a koji se mogu spriječiti promjenama okoline ostaje nepoznata, ali se pretpostavlja da za pojedine srčane greške ona može iznositi i do 30% (130,131). Jenkins i suradnici su 2007. objavili znanstveno izvješće o potencijalnim učincima izlaganja fetusa štetnim čimbenicima na razvoj srčanih grešaka (4). Prikupljene su informacije o utjecaju multivitaminskih pripravaka, folne kiseline, bolestima majke, izlaganju majke različitim lijekovima, utjecaju okoline i očevim rizičnim faktorima (4). Rizični čimbenici koji nose povećan rizik za srčane defekte jesu infekcija majke rubelom, fenilketonurija, dijabetes majke, uzimanje talidomida, retinoidi i tokoliza indometacinom. Ipak, za brojne druge rizične čimbenike postoje različite studije s različitim ishodom. Interpretacija rezultata je često problematična jer se teško može zaključiti koji od faktora ima zaseban rizik, a koji faktori imaju skupni utjecaj (131). Preporuke kojima se rizik za srčane greške može smanjiti uključuje uzimanje multivitaminskih pripravaka s dodatkom folne kiseline, briga roditelja oko metaboličke/endokrinološke/infektološke bolesti, prvenstveno testiranje na dijabetes ili rubelu, razgovor s nadležnim liječnikom prije svake upotrebe bilo kojeg lijeka u trudnoći, izbjegavanje kontakta s akutno bolesnim ljudima i izbjegavanje kontakta s organskim otapalima (131). Bolje zbrinjavanje srčane greške u postnatalnom periodu moguće je s boljom prenatalnom dijagnostikom. To je moguće uvođenjem fetalne ehokardiografije kao sustavnog načina pregleda onih trudnica koje su pod rizikom.

1.8. NEURORAZVOJ I SRČANE GREŠKE

S razvojem i napretkom zbrinjavanja djece sa srčanom greškom došlo je i do značajnog smanjenja rizika od smrtnosti. U današnje vrijeme, gotovo 90% djece rođene sa srčanom greškom će doseći odraslu dob (132), što srčane greške čini i značajnim javnozdravstvenim problemom. Velik je naglasak stavljen na dugotrajne rezultate liječenja kao i na neurološke posljedice nakon operativnog zahvata. Brojne su studije koje su istraživale neurorazvojni ishod

djece sa srčanom greškom (133–137). Prema njima, djeca s "kompleksnim" srčanim greškama imaju značajno smanjeni kvocijent inteligencije (136,137), zaostatak u izvršnim funkcijama (137), smanjene govorne vještine (136,137) i zaostatak u pamćenju i akademskom napredovanju (134,137). Patofiziologija neurorazvojnog oštećenja u pacijenata s PSG-om nije dobro poznata. Dva su mehanizma kojim se neurorazvojno oštećenje može objasniti, a to su nezrelost mozga i ozljeda mozga (133,137). Nezrelost mozga nastaje kao posljedica razvojne lezije zbog nedostatka maturacije jednog ili više procesa u razvoju mozga: mijelinizacija, kortikalno nabiranje, migracija glija stanica i distribucija germinativnog matriksa (138). Djeca s određenim tipovima srčanih grešaka, osim postnatalno, već i prenatalno imaju poremećenu cirkulaciju kroz mozak zbog čega je i mozak fetusa izložen hipoksiji (139). Smanjena cirkulacija primarno utječe na frontalni korteks u kojem se nalaze centri za jezik, izvršnu funkciju, pamćenje i pozornost (133,137). Isto tako, dugotrajna hipoksija može dovesti do redukcije mase mozga i volumena korteksa (140). Iako se u početku smatralo da je ozljeda mozga posljedica isključivo kardiokirurškog zahvata (trajanje zahvata, trajanje ishemije, trajanje kardiopulmonalnog premoštenja), lezije koje odgovaraju ozljedi mozga nađene su na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga i prije kardiokirurškog zahvata (141). Pod posebnim su rizikom djeca s cijanotičnim srčanim greškama bez srčanog zatajenja koja su izložena srednje dugoj do produljenoj hipoksiji do vremena kirurgije (137,140,141). Ako je cijanotičnom PSG-u pridruženo srčano zatajenje, ta će novorođenčad, uz hipoksijsku, također imati i prenatalnu i postnatalnu hipoperfuzijsku ozljedu mozga (133,141). S druge strane, novorođenčad s necijanotičnim PSG-om i srčanim zatajenjem su više izloženi hipoperfuziji mozga do trenutka operacije (141). U operirane djece s težim srčanim greškama rizični faktori za razvoj neurološkog, razvojnog i emocionalnog oštećenja jesu dulji boravak u bolnici i starija dob prilikom operativnog zahvata (142). U djece s izoliranim VSD-om, rano kirurško liječenje je povezano s dobrim kliničkih ishodom uz napomenu da je većina studija bila temeljena na somatskim ishodima (142). Studija koju su proveli Eichler i suradnici obuhvatila je ukupno 39 djece ispod tri godine u koje je operiran VSD (142). U toj studiji autori nisu našli većih razlika u većini neurološkog, emocionalnog i bihevioralnog razvoja u usporedbi sa zdravom djecom (142). Sličnu su studiju, također na djeci u koje je operiran VSD proveli Simons i suradnici (143). Oni navode da je funkcija djece u postoperativnom periodu bila unutar normalnog raspona u većini područja istraživanja. Iako, postoje područja u kojima je zamijećen blagi deficit – izvedbeni kvocijent inteligencije, vizualno-motorička sposobnost i vizualna memorija te bihevioralno funkcioniranje. U sve četiri ispitivane kategorije odstupanja su bila unutar jedne standardne devijacije (143). Djeca sa simptomatskim PSG-om (cijanoza i srčano zatajenje) pri rođenju imaju slabiji neurorazvoj u periodu praćenja od 8 godina. Oni s cijanotičnom PSG-om i

srčanim zatajenjem, u kojih je potrebna rana kardiokirurška intervencija su pod najvećim rizikom (133).

1.9. KIRURGIJA U DJECE S DEFEKTOM INTERVENTRIKULSKOG SEPTUMA

Kirurška tehnika zatvaranja VSD-a je jedna od najsigurnijih procedura u suvremenoj pedijatrijskoj kardijalnoj kirurgiji (144). U većini centara smrtnost iznosi manje od 1% za izolirane slučajeve VSD-a (145). Nešto je viši rizik ukoliko postoje pridružene anomalije. Tehnika zatvaranja VSD-a je toliko napredovala da su komplikacije svedene na minimum. Rizik kompletnog AV bloka je 1%, dok je incidencija bloka desne grane oko 6-20% (144). Kirurškim postupcima pokušava se izbjeći oštećenje okolnih struktura, a da defekt bude u potpunosti zatvoren. Strukture koje su najčešće pod rizikom pri operativnom zahvatu jesu trikuspidni i aortalni zalistak te provodni sustav. Operacija po VSD-u počinje postavljanjem kardiopulmonalnog premoštenja postavljanjem kanile u aortu i obje šuplje vene. Temperatura perfuzije se održava na 28°C u pacijenata s izoliranim VSD-om, dok se niže temperature koriste za slučajeve koji zahtijevaju hipotermnu perfuziju. Nakon postignute kardioplegije, VSD se zatvara kroz trikuspidni zalistak (trans-atrijski pristup). Svi "otvori" se zatvaraju korištenjem zakrpe od ePTFE (prošireni politetrafluoretilen, prema engl. *expanded polytetrafluoroethylene*) ili vlastitog perikarda. Kod postavljanja šavi važno je držati se 4-5 mm podalje od donje i stražnje granice defekta kako bi se izbjegao provodni sustav blizu anulusa trikuspidnog zaliska. Nakon kirurškog dijela, ukoliko nema pridruženih anomalija, slijedi zagrijavanje djeteta i skidanje s kardiopulmonalnog premoštenja (144). Dvije su glavne tehnike zatvaranja: tehnika produžnim šavom i tehnika isprekidajućim šavima. Tehnika produžnim šavom koristi jedan šav od monofilamenta kako bi se zatvorio defekt, dok tehnika isprekidajućim šavima koristi više obložnih šavi. Velika skupina kirurga kombinira ove dvije tehnike. Poseban problem predstavlja provodni sustav srca, a pod posebnim rizikom su atrioventrikularni čvor koji se nalazi u Kochovom trokutu i suprotno od anteroseptalne komisure trikuspidnog zaliska i Hisov snop koji je usko povezan sa stražnjom donjom granicom VSD-a sa strane lijeve klijetke (146). S kirurške strane, upravo je taj dio u tehnici isprekidanih šavi očuvan. Razlike odnosno prednosti između dviju tehnika su neznatne. U studiji koju su objavili Varghes i suradnici autori su usporedili dvije gore navedene tehnike te našli manju incidenciju bloka desne grane, kompletnog AV-bloka i manju smrtnost u djece u kojih je korištena tehnika isprekidajućih šavi (144).

1.10. ODRASLI S PRIROĐENOM SRČANOM GREŠKOM

Važna epidemiološka odrednica uspjeha operacije PSG-a jest porast populacije odraslih sa srčanom greškom, čak i onih s najsloženijim tipom srčane greške (147). Prema procjenama

Triedmana i suradnika u SAD-u, odrasli sa srčanom greškom čini brojniju populaciju od djece i čine oko 60% ukupne populacije ljudi sa srčanom greškom (129). Iako brojni pojedinci s operiranom srčanom greškom žive gotovo normalan život, ipak kao grupa imaju određene posljedice svoje dijagnoze. U usporedbi s općom populacijom, smrtnost u odraslih pacijenata sa srčanom greškom (tzv. pacijenti GUCH) je viša (129). Najčešću komplikaciju predstavlja zatajenje srca koje može biti posljedica ostalih strukturnih problema (npr. popuštanje nekog zaliska), posljedica srčane operacije (npr. ventrikulotomija) ili same srčane greške (npr. prirođena korigirana transpozicija velikih krvnih žila i posljedično zatajenje desne, u ovom slučaju sistemske klijetke) (129,148). Kao krajnja opcija, zbog svega navedenog u odrasle populacije jedina opcija često ostaje transplantacija srca (149). Osim zatajenja, česti problem predstavljaju i različite aritmije koje isto tako mogu biti posljedica samih prirođenih malformacija, perioperativnih komplikacija i hemodinamskih posljedica (150). Ti su pacijenti pod povećanim rizikom za intervencijsko liječenje, postavljanje implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD, prema engl. *Implantable Cardioverter Defibrillator*), tromboembolije i moždanog udara te iznenadnu srčanu smrt (151). Izdvojenu populaciju pacijenata GUCH čine trudnice koje su pod povećanim kardiovaskularnim rizikom, posebno one s težim PSG-om ili PH-om (152,153).

1.11. TROPONIN

Osnovna kontraktilna jedinica poprečno-prugastog mišićnog tkiva je sarkomera koja se sastoji od proteina zaduženih za kontrakciju – aktina, miozina, tropomiozina i troponinskog kompleksa (154). Troponinski kompleks ima ključnu ulogu u kontroli interakcije između debljih (miozin) i tankih (aktinskih i tropomiozinskih) filamenata, sve kao odgovor na povećanu unutarstaničnu koncentraciju kalcija. Troponinski kompleks je jednako zastupljen duž cijelog srca i sastavljen je od tri odvojene, ali povezane podjedinice: troponin C je podjedinica koja veže kalcij, troponin T je odgovoran za vezanje na tanke filamente, dok troponin I služi u inhibiranju aktinsko-miozinskih formacija (155). Većina srčanih troponina T (oko 95%) i I (oko 98%) je vezano za strukturne komponente kontraktilnog aparata srca, dok se ostatak nalazi u citosolu (155). Postoji nekoliko izoformi srčanih troponina T i I. Srčani troponin I (cTnI, prema engl. *cardiac Troponin I*) ima dvije izoforme: odrasli troponin I i izoforma slična odraslom skeletnom troponinu I koja do dobi od devet mjeseci života bude u potpunosti zamijenjena odraslom izoformom u dojenčadi bez PSG-a, dok se u djece s PSG-om ta promjena dogodi nešto kasnije, do druge godine života (155,156). Troponin T (cTnT, prema engl. *cardiac Troponin T*) ima četiri poznate izoforme: u fetalnom životu eksprimirane su izoforma 1 i u manjoj mjeri izoforma 2, u zdravom odraslom srcu izoforma 3, dok se u fetalnom srcu i u zatajenju srca nalazi izoforma 4 (157). Iako se izoforme tijekom odrastanja

mijenjaju, dijagnostička korist molekule troponina u procjeni srčanog oštećenja je značajna. Krajem prošlog stoljeća ostvaren je veliki napredak u laboratorijskoj medicini i dijagnostici akutnog srčanog oštećenja. Relativno nespecifične markere kao što su bili laktat dehidrogenaza (LDH) i kreatin kinaza (CK) zamijenili su specifičniji proteini kao što su kreatin kinaza MB (CK-MB) i srčani troponini T i I (cTnI i cTnT) (154,155,158). Biokemijski markeri koji su se prije koristili kao markeri srčanog oštećenja (LDH, CK i mioglobin) imaju nedostatak jer imaju smanjenu specifičnost zbog ekspresije i u drugim tkivima osim srca, odnosno, mogu biti povišeni u oštećenju skeletnih mišića te u bubrežnoj insuficijenciji (154,155,159,160). S druge strane, molekule cTnT i cTnI su srčano specifični proteini. Međutim, postoji i ekspresija troponina T i I izvan ljudskog srca koja je nađena u pacijenata s mišićnom distrofijom i kroničnim miozitisom (161). O osjetljivosti i specifičnosti cTnT i cTnI u akutnom infarktu miokarda, nestabilnoj angini i mnogim drugim stanjima u odrasloj je populaciji mnogo toga poznato (162), no zbog drukčije patologije srčanog oštećenja u pedijatrijskoj su dobi ta znanja od male važnosti. S obzirom da je infarkt miokarda u pedijatrijskoj populaciji izrazito rijedak, specifičnost i osjetljivost troponinskih testova u djece je istražena populaciji djece s PSG-om (155). Jasna je granica između normalnih koncentracija za troponine za odraslu i pedijatrijsku populaciju. Nekoliko je studija potvrdilo da zdrava dojenčad ima relativno više koncentracije troponina nego zdrava populacija odraslih (155). Značaj tog povišenja nije u potpunosti jasan; neki autori smatraju da se radi o supkliničkom srčanom oštećenju, dok drugi pretpostavljaju da postoji fiziološka apoptoza koja je odgovorna za više koncentracije troponina (155,163). Smanjena gestacijska dob i rodna masa su povezani s većim koncentracijama srčanih troponina (164). U bubrežnoj insuficijenciji vrijednost cTnT može biti ili lažno povećana ili produljeno povećana. To je vjerojatno posljedica produljenog poluvijeka raspada troponina i smanjene eliminacije (165).

1.11.1. Troponin, djeca i prirodene srčane greške

Srčane greške imaju specifičnu hemodinamiku, uključujući volumno i tlakovno opterećenje, kao i cijanozu i plućnu hipertenziju. Bilo koje od prethodnog može uzrokovati nekrozu, apoptozu i mehanički stres što uzrokuje srčano oštećenje (166). Kad se srce nađe pod opterećenjem, kompenzatornim mehanizmima, kao što su hipertrofija miokarda ili ubrzanje rada srca, pokušava očuvati normalnu funkciju. Biljezi srčanog oštećenja olakšavaju prepoznavanje patološkog stanja, uključujući težinu oštećenja miokarda, kao i kompenzacijske odgovore na oštećenje (166). Najčešći markeri koji se koriste u dijagnozi srčanog oštećenja jesu CK, CK-MB, mioglobin i HFABP (prema engl. *Heart-type Fatty Acid Binding Protein* – srčani protein koji veže masne kiseline), koji se svi nalaze u citoplazmi, zatim cTnT i cTnI i laki lanac miozina koji čine miofibrile

(166). cTnT, cTnI i HFABP se nalaze unutar miocita srčane stanice te mogu infiltrirati u krvotok u slučaju oštećenja miocita. U dječjoj dobi biomarkeri srčanog oštećenja koji se većinom koriste jesu troponin T i I. Najčešći razlog koji dovodi do otpuštanja i detekcije biljega srčanog oštećenja u djece jesu operativni zahvati prirođenih srčanih grešaka. Srčani troponini su jako senzitivni biljeg za detekciju srčanog oštećenja te je sposobnost detekcije i najmanjih koncentracija troponina u serumu značajno promijenilo koncept male ozljede miokarda (158). Srčani troponini u pedijatrijskoj populaciji dobro koreliraju s težinom srčanog oštećenja nakon kardiokirurške operacije te mogu služiti kao prediktor oporavka i mortaliteta (155,158,167). S druge strane, povećanje srčanih troponina prije operativnog zahvata je rijetko u pacijenata sa stabilnom srčanom bolesti, a ako postoji, ishod nakon operativnog zahvata je lošiji (168,169). Međutim, povišene koncentracije troponina T i I nađene su u pedijatrijskoj populaciji s lijevo-desnim pretokom (ASD i VSD), što ukazuje da volumno opterećenje klijetki uzrokuje oštećenje miokarda. U istoj populaciji, koncentracije troponina T i I su pokazale pozitivnu korelaciju s omjerom plućnog prema sistemsom tlaku, što sugerira da, osim volumnog, i tlačno opterećenje oštećuje miokard (166). U slučaju teške akutne bolesti, značajno povišenje cTnI može biti indikator lošeg ishoda, upravo zbog mogućeg volumnog i/ili tlačnog opterećenja miokarda (170). U pogledu kretanja koncentracije biljega srčanog oštećenja novorođenčad predstavlja posebnu skupinu djece. Već u fetalno doba, važan faktor je tokoliza u trudnice koja povisuje koncentraciju troponina nakon poroda tako da su referentne vrijednosti za zdravu novorođenčad više nego one u odrasloj dobi (158). Povišene koncentracije srčanih biomarkera (troponin T i I, CK-MB, mioglobin) iz umbilikalne krvi u novorođenčadi bez kliničkih znakova su povezani s duljom hospitalizacijom, manjom rodnom masom i pozitivnim cervikalnim brisevima majke (158). Nadalje, oni mogu služiti kao dobri biljezi u procjeni težine oštećenja miokarda u respiratornom distres sindromu i asfiksiji (171). U djece s PSG-om uz troponin kao biljeg srčanog oštećenja koristi se i NTproBNP (N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida) kao marker srčanog zatajenja. Bez obzira na NTproBNP, u zatajenju srca na molekularnoj razini ključnu ulogu imaju neurohumoralni faktori, noradrenalin, renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) sustav, interleukin 6 (IL-6) i faktor nekroze tumora alfa (TNF-alfa, prema engl. *Tumor Necrosis Factor-alfa*). Njihova koncentracija u serumu je jako promjenjiva i dosta su nestabilni stoga je te faktore teško mjeriti (166). BNP (prema engl. *Brain Natriuretic Peptid* – moždani natriuretski peptid) je protein odgovoran za induciranje fizioloških aktivnosti kao što su diuretski efekt, vazodilatacija, inhibicija i remodeliranje miokarda, a većinom se sintetizira i izlučuje u miocitima lijeve klijetke kao odgovor na volumno ili tlakovno opterećenje (172). NTproBNP je protein bez fiziološke aktivnosti, jako je stabilan, s poluvijekom života od 70 minuta, za razliku od poluvijeka BNP-a od 5 minuta (166). Tijekom djetinjstva,

koncentracija NTproBNP-a se smanjuje s dobi, a poznato je da su koncentracije posebno visoke u novorođenačkom periodu (173). U djece s PSG-om, NTproBNP također ima svoju dijagnostičku važnost. U greškama s lijevo – desnim pretokom (ASD i VSD), njegove su koncentracije više uz povišen Qp/Qs. Isto tako, koncentracija pada nakon operacije što indicira da je povišena koncentracija NTproBNP-a posljedica kongestivnog zatajenja miokarda zbog volumnog opterećenja (174). Također, NTproBNP je dobar biljeg srčanog zatajenja u pacijenata s univentrikulskom cirkulacijom nakon operacije po Fontanu (175). Dakle, u liječenju djece s PSG-om, koncentracije NTproBNP-a su korisne za procjenu srčanog zatajenja, za procjenu efekta terapije i identifikacije potrebe za kirurškom intervencijom (166).

1.12. AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA NAKON OPERACIJE SRCA

Česta komplikacija u ranom postoperativnom zbrinjavanju nakon operacije srca jest akutna bubrežna ozljeda (AKI, prema engl. *Acute Kidney Injury*) koja negativno utječe i na kratkoročni i na dugoročni ishod te nosi značajan mortalitet i morbiditet. Isto tako, povezana je s većom potrebom za dijalizom, srčanim aritmijama i duljim trajanjem mehaničke ventilacije i duljim boravkom u bolnici (176). AKI nakon kardiokirurškog zahvata uz korištenje kardiopulmonalnog premoštenja je poseban klinički entitet te se za njega često koristi kratica CSA-AKI (prema engl. *Cardiac Surgery - Associated Acute Kidney Injury*). Incidencija CSA-AKI iznosi između 10-50% u dojenčadi i starije djece, pa čak i do 64% u dojenčadi (177,178). Prema istraživanju provedenom u našoj instituciji, incidencija iznosi 25% (178). Pod posebnim rizikom i akutnog i kroničnog bubrežnog oštećenja su pacijenti s cijanotičnom srčanom greškom (179). Mehanizmi akutnog bubrežnog oštećenja nakon kardiokirurškog zahvata uključuju ishemiju bubrega uz naknadnu reperfuzijsku ozljedu, nepotpun upalni odgovor, oksidativni stres, mikroembolijske incidente i promjene u metabolizmu tubularnih stanica (179,180). Isto tako, pod povećanim rizikom kroničnog oštećenja bubrega jesu pacijenti sa sindromima, kao što su sindrom Down i sindrom DiGeorge (181).

1.12.1. Definicija bubrežnog zatajenja uz pomoć KDIGO kriterija

Velika razlika u incidenciji CSA-AKI je posljedica različitih definicija AKI-ja (179). Najčešće se koriste klasifikacija AKIN (prema eng. *Acute Kidney Injury Network* – mreža akutne ozljede bubrega), zatim RIFLE (prema eng. *Risk Injury Failure Loss End-stage renal disease* – rizik, ozljeda, neuspjeh i gubitak u završnoj fazi bubrežne bolesti) i pRIFLE (prema engl. *pediatric modified RIFLE* – modificirana pedijatrijska verzija RIFLE kriterija), odnosno KDIGO (prema engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – Bolest bubrega: poboljšanje globalnih ishoda) grupe. Jedan od glavnih biljega u liječenju AKI nakon kardiokirurškog zahvata jest porast

kreatinina, koji se vidi tek nakon što se funkcija bubrega smanji za 50% za što je potrebno otprilike 24-48 sati nakon početnog inzulta (179). S obzirom na značajan morbiditet i mortalitet, potreba za pravovremenim dijagnosticiranjem CSA-AKI dovela je do otkrića novih biokemijskih biljega (178), iako su kliničke studije pokazale proturječne rezultate. Isto tako je danas nejasno jesu li novi biljezi bolji prediktori CSA-AKI ako su mjereni u urinu ili u plazmi/serumu (178). Marker koji se danas najviše istražuju su serumski cistatin-C i NGAL (prema engl. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* - lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom), te urinarni NGAL i urinarni KIM (prema engl. *kidney injury molecule* – molekula ozljede bubrega) (178,179). Ako se biljezi gledaju pojedinačno, nijedan od njih nije idealan u pojedinačnoj procjeni bubrežnog oštećenja da bi zamijenio serumski kreatinin u procjeni AKI-ja nakon kardiokirurške operacije (179). Danas još uvijek nema puno radova koji bi istražili najbolju kombinaciju biokemijskih biljega u procjeni AKI-ja nakon kardiokirurške operacije. Noviji biljezi kao NGAL, KIM-1 i cistatin-C će možda pojedinačno, ili u kombinaciji, biti bolji u procjeni bubrežnog oštećenja. U studiji provedenoj u našoj ustanovi koju su objavili Galić i suradnici, najbolja kombinacija novih biljega uključivala je cistatin-C u plazmi i NGAL u urinu s visokom osjetljivošću i specifičnošću (178).

2. HIPOTEZA

Nakon kardiokirurških zahvata u djece starosti do 24 mjeseca povišene su koncentracije troponina T i I u urinu.

3. CILJEVI RADA

3.1. OPĆI CILJ

Cilj ovog istraživanja je istražiti dinamiku kretanja izlučivanja troponina T i I u urinu kod djece mlađe od 24 mjeseca starosti nakon kardiokirurške operacije zatvaranja VSD-a i operacije po Glennu.

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

- 1.) Utvrditi koncentracije troponina T i I u serumu i urinu kod djece mlađe od 24 mjeseca starosti prije, neposredno nakon i u danima nakon kardiokirurškog zahvata.
- 2.) Utvrditi razliku između koncentracija troponina T i I u serumu i urinu kod djece mlađe od 24 mjeseca starosti s različitim tipovima VSD-a.
- 3.) Utvrditi razliku između koncentracija troponina T i I u serumu i urinu kod djece mlađe od 24 mjeseca starosti nakon operacije zatvaranja VSD-a i operacije po Glennu.
- 4.) Utvrditi razliku između preoperativnih koncentracija troponina T i I u urinu s koncentracijama u zdrave djece mlađe od 24 mjeseca starosti.
- 5.) Utvrditi postoji li povezanost između duljine trajanja operacijskog zahvata i porasta koncentracija troponina T i I u urinu.
- 6.) Utvrditi postoji li povezanost između koncentracija troponina T i I u urinu i glomerularne filtracije.
- 7.) Utvrditi utječu li specifični (inotropni, vazopresorni, diuretski) lijekovi na promjenu koncentracija troponina T i I u urinu.

4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

4.1. ETIČKA SUGLASNOST

Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb odobrili su istraživanje (Broj 02/21 AG, Klasa 8.1-17/131-4). Ono je provedeno u skladu s važećim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba, uključujući *Osnove dobre kliničke prakse*, *Helsinšku deklaraciju*, *Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske* i *Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske*.

Svi su ispitanici, odnosno njihovi roditelji, prije uključivanja u studiju bili detaljno informirani o prirodi i cilju istraživanja. Objašnjene su im sve metode, postupak i rizici povezani sa studijom te su potpisali informirani pristanak. Kako bi se zaštitio identitet ispitanika, svakome od njih dodijeljen je identifikacijski broj.

4.2. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno na djeci dobi do 24 mjeseca, oba spola nakon kardiokirurške operacije zatvaranja VSD-a. Ispitanici s navedenom srčanom greškom koji su imali pridruženi sindrom poznate etiologije su isključeni iz studije. Dvije su kontrolne skupine uključene u istraživanje.

Prvu kontrolnu skupinu činila je dojenčad nakon kardiokirurške operacije po Glennu iz koje je također isključena dojenčad s pridruženim sindromom poznate etiologije, dok su drugu kontrolnu skupinu činila zdrava djeca mlađa od 24 mjeseca.

Kriteriji uključivanja u studiju bili su:

- a) djeca do druge godine života s indikacijom za kardiokirurško liječenje VSD-a,
- b) dojenčad s indikacijom za kardiokirurško liječenje po Glennu,
- c) zdrava djeca do druge godine nakon ispunjavanja upitnika i pregleda u kardiološkoj ambulanti.

Kriteriji isključivanja bili su:

- a) sindrom poznate etiologije,
- b) djeca starija od dvije godine.

Prije uključivanja u istraživanje, roditelji ispitanika iz ispitivane i prve kontrolne grupe, a koji su zadovoljavali uključne kriterije, a nisu imali isključnih, dobili su usmenu i pismenu obavijest o istraživanju. Uručen im je i informirani pristanak za njihovo dijete koje boluje od prirođene srčane greške. Također im je uručena i suglasnost za sudjelovanje maloljetne osobe (njihovo dijete) koje

boluje od PSG-a. Roditeljima ispitanika je objašnjeno da je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno i da će podaci djeteta biti zaštićeni.

Drugu kontrolnu skupinu činila su djeca mlađa od 24 mjeseca starosti koja su bila pregledana u pedijatrijskoj kardiološkoj ambulanti Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb, čime se potvrdilo nepostojanje prirodene srčane greške. Temeljem anketnog upitnika kojeg su ispunjavali roditelji i ehokardiografskog nalaza, iz te skupine isključena je dojenčad s akutnim ili drugim kroničnim stanjem, djeca sa sindromom poznate etiologije i oni s novootkrivenom srčanom greškom (prilog 1. Upitnik o zdravoj kontrolnoj skupini).

Prilikom svake operacije na otvorenom srcu, roditeljima pacijenata je bio uručen informirani pristanak za kardiokirurški zahvat te su bili informirani o metodi operacije, postoperativnom oporavku te rutinskom nadzoru stanja djeteta. Navedene pretrage i postojeći informirani pristanci dio su algoritma rutinskog praćenja. Isto tako, prije prikupljanja podataka roditelji su potpisali dodatne pristanke odobrene od strane etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb za sudjelovanje u istraživanju.

4.3. MATERIJALI I METODE

4.3.1. Prikupljanje podataka

Informacije o zdravim ispitanicima prikupljene su putem anketnog lista (prilog 1. Upitnik o zdravoj kontrolnoj skupini) koji su ispunili roditelji ispitanika uz pomoć liječnika. Tim upitnikom heteroanamnestički su isključene druge poznate akutne i/ili kronične bolesti. Podaci iz anketnog lista su obrađeni u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb. Identitet ispitanika i svi drugi podaci dobiveni putem anketnog lista bili su dostupni samo glavnom istraživaču na projektu u sklopu kojeg se istraživanje provodilo (mentor ove doktorske disertacije), pod-istraživaču (doktorandu) te najbližim suradnicima. Podaci o pacijentima liječenim kardiokirurškim zahvatom dobiveni su izravnim kontaktom s liječnicima koji su skrbili o ispitanicima.

Vrijednosti troponina analizirane su iz ostatne krvi rutinskih pretraga te uzoraka urina. Urin se skupljao iz urinarnog katetera ili vrećice za skupljanje urina. Odmah po uzimanju uzoraka krvi svakog pojedinog ispitanika, epruvete su obilježene odgovarajućim identifikacijskim brojem i otpremljene u Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb. Iz krvi je izdvojen serum, koji je potom bio pohranjen na temperaturi od -20°C. Nakon što su prikupljeni uzorci

određenog broja ispitanika, koncentracija troponina T i I, te kreatinina u serumu i urinu izmjerena je imunoenzimskom metodom ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*).

Koncentracije troponina T i I izmjerene su iz seruma i urina u šest navrata:

- a) na dan primitka, odnosno najčešće, dan prije kardiokirurškog zahvata (mjerenje 0)
- b) po prijemu na Odjel za intenzivno liječenje djece (OID) Klinike za pedijatriju (mjerenje 1)
- c) prvi postoperativni dan (mjerenje 2)
- d) treći postoperativni dan (mjerenje 3)
- e) peti postoperativni dan (mjerenje 4)
- f) deseti postoperativni dan

Zbog malog broja uzoraka desetog postoperativnog dana kada se krv više nije rutinski uzorkovala, a vađenje krvi samo u znanstvene svrhe etički nije opravdano, mjerenje desetog postoperativnog dana je izbačeno iz analize.

Drugoj kontrolnoj grupi zdrave dojenčadi je bio uzet samo uzorak prvog jutarnjeg urina iz kojeg su bile izmjerene koncentracije troponina T i I.

4.3.2. Metoda mjerenja troponina T

Nakon prikupljenih uzoraka svih ispitanika koncentracija troponina T izmjerena je u serumu i urinu u KBC-u Zagreb, odnosno Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku na uređaju Roche Cobas 6000 CEE (Roche Diagnostics International, Rotkreuz, Švicarska). Troponin T mjereno je u serumu i urinu metodom elektrokemiluminiscencije korištenjem Roche Troponin T visoko osjetljivog "hs" (prema engl. *high sensitivity*) STAT reagensa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Roche Troponin T s visokom osjetljivošću STAT imunotest namijenjen je *in vitro* kvantitativnom određivanju hsTnT u ljudskom serumu i plazmi. Linearnost Roche hsTnT STAT testa je 3-10000 ng/L (granica slijepog uzorka 2 ng/L, granica detekcije 3 ng/L). 99. percentila za određivanje troponina T s Roche hsTnT STAT imunotestom je 14 ng/L (95 % interval pouzdanosti 12,7-24,9 ng/L s ≤ 10 % CV) (182). U analizi troponina T, prvih 50 μ L uzorka inkubira se 9 minuta s biotiniziranim monoklonskim antitijelom specifičnim za troponin T, monoklonskim antitijelom specifičnim za troponin T obilježenim rutenijevim kompleksom i mikročesticama obloženim streptavidinom. Sve reakcijske tvari tvore "sendvič kompleks". Reakcijska smjesa se zatim prenosi u mjernu ćeliju gdje se mikročestice magnetski vežu za površinu elektrode, a sav nevezani materijal se ispiru. Na elektrodu se dovodi napon koji inducira kemiluminiscentnu emisiju

koju mjeri fotomultiplikator. Rezultati se očitavaju s kalibracijske krivulje. Detaljne informacije dostupne su u tehničkom listu proizvoda (Roche Troponin T (hs) STAT, REF 05092728 190).

4.3.3. Metoda mjerenja troponina I

Koncentracije srčanog visoko osjetljivog troponina I u uzorcima seruma i prvom jutarnjem uzorku urina određene su na analitičkom sustavu Abbott Architect i1000SR (Abbott Laboratories) kemiluminiscentnom imunokemijskom metodom na mikročesticama (CMIA) u KBC-u Zagreb i Kliničkom zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Merkur, akreditiranom prema HR EN ISO 15189. CMIA je imunokemijska metoda koja se sastoji od dva osnovna koraka. Prvi korak je vezanje antigena iz uzorka (hsTnI) za antitijela imobiliziran na paramagnetskim mikročesticama. Drugi korak reakcije neophodan za detekciju signala je vezanje sekundarnog obilježenog antitijela koji se također vezuje za hsTnI pri čemu nastaje imunokompleks primarno antitijelo - hsTnI - sekundarno obilježeno antitijelo. Kako se radi o nekompetitivnoj "sendvič metodi" izmjereni signal direktno je proporcionalan količini analita u uzorku.

Protokol reakcije:

- 1) Pipetiranje paramagnetskih mikročestica obloženih antitijelima za hsTnI iz reagensa u uzorak u reakcijskoj komorici. Miješanje reakcijske smjese.
- 2) Inkubacija reakcijske smjese i vezanje hsTnI za antitijela imobilizirana na paramagnetskim česticama pri čemu nastaje imunokompleks primarnog antitijela i hsTnI.
- 3) Magnetsko privlačenje paramagnetskih čestica za stijenke reakcijske komorice.
- 4) Ispiranje nevezanog sadržaja.
- 5) Dodatak akridinom obilježenog antitijela za hsTnI. Vezanje obilježenog antitijela za imunokompleks čime je završena reakcijska smjesa.
- 6) Inkubacija reakcijske smjese.
- 7) Ispiranje nevezanog sadržaja.
- 8) Dodatak *pre-trigger* otopine (H_2O_2) i mjerenje pozadinskog signala (engl. *Background*). Funkcije *pre-trigger* otopine:
 - a) Osiguravanje kiselog medija radi sprječavanja preuranjene emisije energije (svjetlosti).
 - b) Sprječava nastanak nakupina mikročestica.
 - c) Omogućava odvajanje akridina s kompleksa na mikročesticama što osigurava uspješnost idućeg koraka reakcije

- 9) Dodatak otopine trigger (NaOH) u otopinu. Oksidacijska reakcija akridina prilikom izloženosti H₂O₂ i NaOH. Nastaje reakcijski produkt N-metilakridon te dolazi do emisije energije (svjetlosti)
- 10) Optički sustav mjeri intenzitet kemiluminiscentne emisije u definiranom vremenskom periodu te se mjeri očitavanje kao RLU (prema engl. *Relative Light Unit*) kao razlika signala.

Abbott za određivanje hsTnI koristi kalibratore koji su priređeni gravimetrijski koristeći rekombinantni humani kardijalni troponin IC kompleks. Rezultati se iskazuju u ng/L. Kalibrator B sljediv je prema standardu NIST SRM pri 20 ng/L. Metoda je linearna u području od 1,2 ng/L (granica detekcije) do 50 000 ng/L. Deklarirana granica kvantifikacije od strane proizvođača iznosi 10,0 ng/L, ali je naveden mogući raspon granice kvantifikacije od 4,0-10,0 ng/L, ovisno o kombinaciji LOT-a reagensa i serije analizatora. Stoga je, sukladno CLSI EP17- A2 smjernicama i uz zadovoljavanje kriterija za visoko osjetljivi test (KV<10%) (183), određena granica kvantifikacije koja iznosi 5 ng/L.

Reagensi i sastav otopina:

1. Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I Reagent Kit – trikomponentni reagens kojeg čine mikročestice, konjugat i diluent
2. Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I Calibrators (u 6 koncentracijskih razina)
3. Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I Controls (u 3 koncentracijske razine)
4. Abbott ARCHITECT PRE-TRIGGER OTOPINA - otopina vodikovog peroksida (1,32%)
5. Abbott ARCHITECT TRIGGER OTOPINA - 0,35N natrijev hidroksid
6. Alinity i-series Concentrated Wash Buffer – fiziološka otopina puferirana fosfatnim puferom uz dodatak antimikrobnih sredstava

Oprema i pribor:

1. Imunokemijski analizator Abbott Architect i1000SR
2. Klipne pipete
3. Nastavci za pipete
4. Čašice za uzorke (engl. *sample cups*)

S obzirom na minimalne izmjerene koncentracije troponina I u urinu za sve vrijednosti ispod granice detekcije (<1,2 ng/L) dogovorno smo uzeli vrijednost od 0,2 ng/L.

4.3.4. Metoda mjerenja kreatinina

Koncentracija kreatinina u serumu i urinu mjerena je spektrofotometrijski pomoću reagensa Roche Diagnostics Creatinine Plus 2 (*Roche Diagnostics GmbH*, Mannheim, Njemačka). Opseg oštećenja bubrega određen je prije i nakon operacije procjenom brzine glomerularne filtracije (eGFR; engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*) koristeći Schwartzovu formulu (engl. *"bedside" Schwartz equation*) koja za izračun, osim veličine djeteta koristi i kreatinin u serumu [$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2) = 0,413 \times \text{visina (cm)/razina kreatinina u serumu (mg/dL)}$] (184). Budući da koncentracija bilo kojeg biomarkera u mokraći ovisi o brzini protoka mokraće kao i o brzini izlučivanja biomarkera, koncentracije biomarkera u mokraći obično se izražavaju kao omjer prema koncentraciji kreatinina u mokraći (185,186). Isto je učinjeno u ovoj studiji: troponin T i I u urinu su podijeljeni s kreatininom u urinu (tropTU/UCr; tropIU/UCr).

4.3.5. Metoda određivanja površine tijela

Površinu tijela odredili smo koristeći "online" kalkulator, dostupan na stranici: [Body Surface Area \(bsa\) | Medical Calculator \(pediatricncall.com\)](#).

4.4. STATISTIČKE METODE

U ovom istraživanju podaci su prikazani opisno, tablično i grafički. Za sve analizirane varijable učinjena je deskriptivna statistika. Za opis kontinuiranih varijabli korišteni su aritmetička sredina i standardna devijacija (uz minimalnu i maksimalnu vrijednost) te medijan [kvartilni raspon KR: Q1 i Q2] kod nenormalno distribuiranih varijabli, a za kategorijske varijable postotak. Normalnost distribucije zavisnih varijabli testirana je Kolmogor-Smirnovljevim testom. Varijable - troponin T i I u serumu i urinu kao i tropTU/UCr su logaritamski transformirani (ln transformacija) zbog nenormalnosti distribucije. Za sve statističke testove, razina značajnosti od 5% ($p < 0,05$) smatrana je statistički značajnom osim ako nije drugačije navedeno. Razlike između skupina u nultoj točki mjerenja (prije operacije) za težinu, tjelesnu površinu (BSA, prema engl. *Body Surface Area*), troponin T i I i kreatinin u serumu i u urinu ispitane su korištenjem univarijatne analize varijance (ANOVA; prema engl. *Analysis of Variance*). Za svaki dan (dan prijema u Odjel za intenzivno liječenje djece, 1., 3. i 5. postoperativni dan) posebno, razlike logaritamskih transformacija troponina T i I ($\ln\text{TropTU}$; $\ln\text{TropIU}$) u urinu, u serumu ($\ln\text{TropTS}$; $\ln\text{TropIS}$), kao i logaritam omjera između koncentracija troponina T i I u urinu i kreatinina u urinu ($\ln\text{TropTU/UCr}$; $\ln\text{TropIU/UCr}$) između skupina ispitani su korištenjem univarijatne ANOVA-e s Tukeyjevim *post hoc* testom. Za testiranje razlika između $\ln\text{TropTS}$, $\ln\text{TropIS}$, $\ln\text{TropTU}$, $\ln\text{TropIU}$, $\ln\text{TropTU/UCr}$ i $\ln\text{TropIU/UCr}$ između grupa tijekom analiziranog razdoblja (mjerenja, dani) korištena je ANOVA ponovljenih mjerenja (RM ANOVA, prema engl. *Repeated Measure ANOVA*) i interakciju između grupe i dana. Pomoću testa parova testiralo se postoje li statistički značajne razlike između $\ln\text{TropT}$ u serumu i urinu, kao i $\ln\text{TropI}$ u serumu između svih mjerenja međusobno.

Korelacija između klirensa kreatinina, trajanja kardiopulmonalnog premoštenja, broja dana u intenzivnoj jedinici, sati trajanja mehaničke ventilacije i razine $\ln\text{TropT}$ u serumu i urinu odnosno $\ln\text{TropI}$ u serumu za svaki analizirani dan procijenjena je koristeći Pearsonov koeficijent korelacije. Zbog nemogućnosti detekcije troponina I u urinu u većini uzoraka, analiza je učinjena uzevši u obzir dogovorenu vrijednost od 0,2 ng/L. S obzirom da je takvih vrijednosti bilo više od 90%, rezultati u doktoratu nisu prikazani. Sve statističke analize rađene su u statističkom paketu SAS9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

5. REZULTATI

5.1. KLINIČKE I BIOKEMIJSKE OSOBITOSTI BOLESNIKA

U istraživanje je bilo uključeno 90-ero djece od kojih je 58 bilo muško (64%) (tablica 3). Od njih 90, više od polovice, njih 49, odnosno 54% je operiralo VSD. Od 49 djece s VSD-om, njih 30 je bilo muško (61%). Svih pet podtipova VSD-a, temeljem revidirane klasifikacije prema Clarku, je bilo zastupljeno. Najviše je njih, 31 dijete (63%), bilo s perimembranoznim tipom VSD-a, dok je najmanje, tek po jedno dijete (2%) u svakoj skupini bilo s muskularnim tipom VSD-a i tipom Gerbode. Operacija po Glennu je u promatranom periodu provedena u 18 pacijenata, od kojih je 11 bilo muško (61%). Indikacija za navedenu operaciju je u osmero djece (44%) bila druga operacija u liječenju sindroma hipoplastičnog lijevog srca, dok je u sedmero djece (39%) u podlozi bila srčana greška s jednom klijetkom. Po jedno dijete je prošlo zahvat po Glennu s dijagnozom trikuspidne atrezije, Ebsteinove anomalije i sindroma hipoplastičnog desnog srca. Zdravih pacijenata je bilo 23, od toga 17 muških (74%). Po dobi se prva grupa statistički razlikuje od druge grupe, dok se po težini i BSA statistički razlikuju druga i treća grupa.

Tablica 3. Rezultati analize varijance za analizirane varijable u nultom mjerenju po grupama

Varijabla	grupa	N	Aritmetička sredina	St.dev.	Testna statistika	p
Dob (mjeseci)	1	49	9,50	5,16	F = 7,98	0,0007 (1,3)(2,3)
	2	18	4,81	1,04		
	3	23	7,52	3,91		
Težina (kg)	1	49	7,14	2,06	F = 6,17	0,0031 (1,2)(1,3)
	2	18	6,19	0,96		
	3	23	8,17	1,72		
BSA (m ²)	1	49	0,38	0,07	F = 5,02	0,0087 (1,2)(1,3)
	2	18	0,33	0,03		
	3	23	0,39	0,06		

Kratice: N -broj pacijenata, St.dev. – standardna devijacija, p – p vrijednost, kg – kilogram, BSA – površina tijela (prema engl. *Body Surface Area*), m²- kvadratni metar, F – F vrijednost

5.1.1. Pacijenti s defektom interventrikulskog septuma

Ukupno je u studiju uključeno 49 djece s VSD-om. Srednja dob uključenih pacijenata je bila 9,5 (standardna devijacija [SD] 5,1) mjeseci (minimalna vrijednost 1,5 – maksimalna vrijednost 23,5), a prosječna težina 7,1 [2,0] kg (3,5 – 12,8). Prosječna površina tijela (BSA) je iznosila 0,37 [0,075] m² (0,22 – 0,58). U 45 njih (92%) je prije operacije učinjena kateterizacija srca. Prosječna vrijednost lijevo - desnog pretoka (Qp/Qs) izračunatog prema Fickovom principu, a nakon oksimetrije učinjene invazivnim mjerenjem na kateterizaciji srca, je bila 2,46:1. Plućna hipertenzija je bila pridružena u 62% slučajeva. U sve djece u operativnoj sali je zatvoren VSD, dok je dodatno

u jedanaestero djece zatvoren foramen ovale, u sedmero djece je uz to još napravljena i korekcija trikuspidnog zaliska, u dvoje je podvezan PDA, dok je u 15-ero djece uz zatvaranje VSD-a učinjen još neki drugi zahvat (najčešće se radilo o istovremenom zatvaranju i PFO-a i PDA-a, zatim sporadični slučajevi miomektomije, resekcije supramitralnog grebena i resekcije izlaznog trakta desne klijetke). Prosječno vrijeme boravka u OID-u je bilo 5,5 [4,6] dana (2-28), dok je prosječno vrijeme boravka u bolnici (i preoperativno i postoperativno) bilo 21,9 [14,5] dana (8-67). Prosječan broj sati mehaničke ventilacije nakon operacije VSD-a je bilo 39,3 [58] sata (0-306). Prosječno trajanje kardiopulmonalnog premoštenja (CPB, prema engl. *Cardiopulmonary Bypass*) prilikom operacije je bilo 106,4 [32] minute (54-215), dok je trajanje vremena ishemije aorte bilo 62,4 [22] min (26-124). Medijan troponina T u krvi prije operacije je iznosila 16,5 [KR 8,4-35,2] ng/L, dok je medijan u urinu iznosila 6,5 [KR 4,4 – 8,9] ng/L. Medijan tropTU/UCr prije operacije je iznosio 2,7 [KR 0,8 – 9,2] ng/umol. Za troponin I medijan u krvi prije operacije je iznosio 11,8 [KR 3,45 – 22,2] ng/L, dok su sve koncentracije troponina I u urinu prije operacije bile nemjerljivo niske.

5.1.2. Pacijenti nakon operacije po Glennu

U studiju je ukupno uključeno 18 pacijenata u kojih je učinjena operacija po Glennu. Srednja dob pri operaciji je bila nepunih 4,8 [1,0] mjeseci (3 – 6,5), dok je prosječna težina bila 6,2 [0,9] kg (4,4-7,4). Prosječni BSA je iznosio 0,33 [0,034] m² (0,26-0,38). Prosječno vrijeme boravka na OID-u u postoperativnom periodu je bilo 10,2 [6,9] dana (4-31), dok je ukupno vrijeme boravka na Klinici bilo 36,6 [26,9] dana (16-133). Prosječno trajanje mehaničke ventilacije je bilo 50,9 [97] sati (0-407). Od 18 djece u ovoj skupini, šestoro dojenčadi (33%) je bilo odvojeno od mehaničke ventilacije već u sali, šestoro dojenčadi u prvih 24 sata od operacije, dok je u troje dojenčadi mehanička ventilacija trajala više od 100 sati. Maksimalno trajanje je bilo 407 sati (gotovo 17 dana). Prosječno vrijeme trajanja CPB-a je bilo 107 [40,8] minuta (48-169). Medijan troponina T prije operacije u serumu je iznosio 20,9 [KR 16,3 - 36] ng/l, dok je medijan u urinu iznosio 7,3 [KR 6,6 – 13,3] ng/L. Medijan tropTU/UCr prije operacije je iznosio 3,3 [KR 2,3 – 12,5] ng/umol. Medijan troponina I u krvi prije operacije je iznosio 10,6 [KR 6,1 – 23,6] ng/L. U urinu je samo jedna vrijednost bila iznad vrijednosti detekcije.

5.1.3. Zdrave kontrole

Preko kardiološke ambulante ukupno je pregledano 23 zdrave djece mlađe od 24 mjeseca kojima je uspješno pohranjen urin, od kojih je 17 bilo muško (74%). Prosječna dob je bila 7,5 [3,9] mjeseci (1,5-19,5), dok je prosječna težina bila 8,2 [1,7] kg (5,4-12,5). Medijan troponina T u urinu je bio 5,5 [KR 5,1 – 6,7] ng/L, dok je medijan tropTU/UCr iznosio 3,4 [KR 1,8-6,2] ng/umol. Troponin I u urinu zdrave djece je u svim uzorcima bio ispod granica detekcije.

5.2. REZULTATI TROPONINA T i I

5.2.1. Koncentracije prije operacije

Iako su koncentracije troponina T u grupi pacijenata prije operacije po Glennu (grupa 2) i u serumu i u urinu bile više nego u pacijenata prije operacije VSD-a (grupa 1), statistički značajne razlike nisu pronađene nakon logaritmiranja koncentracija (tablica 4). Također razlika nema nakon logaritmiranja omjera koncentracija troponina T i kreatinina u urinu (lnTropTU/UCr). U serumu prije operacije, također nema razlike između vrijednosti lnTropT.

Koncentracije troponina I u grupi pacijenata prije operacije po Glennu (grupa 2) su također u serumu bile više nego u pacijenata prije operacije VSD-a (grupa 1), no također nakon logaritmiranja rezultata nisu pronađene statistički značajne razlike (tablica 4). Koncentracije u urinu nisu bile mjerljive ni u jednom uzorku u prvoj i trećoj grupi, dok je u drugoj grupi bio izmjeren u samo nekoliko uzoraka. Daljnja analiza zbog toga neće biti prikazana.

Tablica 4. Rezultati analize varijance po grupama u mjerenju prije operacije

Varijable	grupe	N	Prosjeak	St.Dev.	statistika	p-vrijednost
lnTropTU	1	46	1,82	0,55	F = 2,02	0,1398
	2	14	2,09	0,63		
	3	23	1,78	0,28		
lnTropTU/UCr	1	39	0,98	1,28	F = 1,01	0,3707
	2	14	1,49	1,23		
	3	23	1,19	0,88		
lnTropTS	1	46	2,90	0,96	F = 2,59	0,1129
	2	15	3,23	0,64		
lnTropIS	1	32	2,03	2,11	F = 0,13	0,7225
	2	7	2,32	0,73		
lnTropIU	1	33	-1,61	0		
	2	11	-1,32	0,94		
	3	23	-1,61	0		

Kratice: N – broj pacijenata, St.Dev. – standardna devijacija, 1 – pacijenti nakon operacije ventrikulskog septalnog defekta, 2 – pacijenti nakon operacije po Glennu, 3 – zdrava kontrola, lnTropTU – logaritamska transformacija troponina T u urinu, lnTropTU/UCr – logaritamska transformacija omjera troponina T u urinu i kreatinina u urinu, lnTropTS – logaritamska transformacija troponina T u serumu, lnTropIS – logaritamska transformacija troponina I u serumu, lnTropIU – logaritamska transformacija troponina I u urinu.

5.2.2. Analiza varijance ponovljenih mjerenja (RM ANOVA)

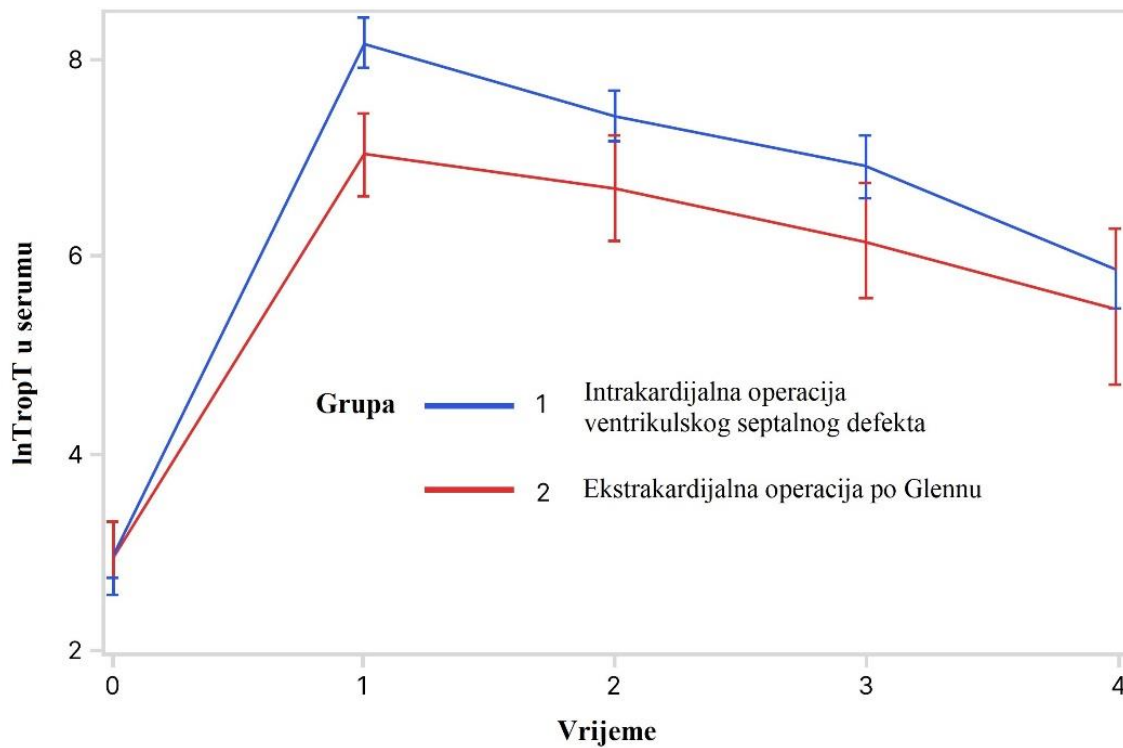
Slike 3, 4, 5 i 6, zasebno, prikazuju vrijednosti lnTropT u serumu, lnTropI u serumu, lnTropT u urinu i lnTropTU/UCr tijekom promatranog perioda. Analiza varijance ponovljenih mjerenja (tablica 5) je pokazala da postoji značajna razlika između dviju promatranih grupa (grupa 1 i grupa 2) za lnTropT u serumu (slika 3). Isto tako, u istom promatranom periodu, razlika za lnTropT u urinu (slika 5) i za lnTropTU/UCr nije bila značajna (slika 6). Statistički značajna interakcija

ukazuje da se troponin T u serumu ne ponaša jednako tijekom analiziranog vremena u obje grupe. To znači da vrijednosti lnTropT u serumu nemaju isti trend, odnosno da postoji razlika u koncentracijama troponina T između dviju grupa tijekom vremena. Slično nije nađeno za troponin I u serumu, troponin T u urinu kao niti za lnTropTU/UCr, odnosno razlike u ponašanju navedenih parametara tijekom analiziranog vremena nisu statistički značajne.

Troponin I u serumu u promatranom periodu je, slično kao i troponin T u serumu, imao očekivano kretanje (slika 4). Od niskih koncentracija prije operacije, do očekivanog porasta u postoperativnom periodu, do postupne normalizacije u petom postoperativnom danu. Također se prati veći porast koncentracije u postoperativnom periodu u prvoj grupi u odnosu na drugu grupu. Analiza varijance ponavljanih mjerenja nije pokazala da postoji razlika između dviju promatranih grupa (grupa 1 i grupa 2) za lnTropI u serumu tijekom promatranog perioda. S obzirom da interakcija za lnTropI u serumu nije bila statistički značajna to nam ukazuje da nema značajne razlike između dviju grupa tijekom analiziranog vremena.

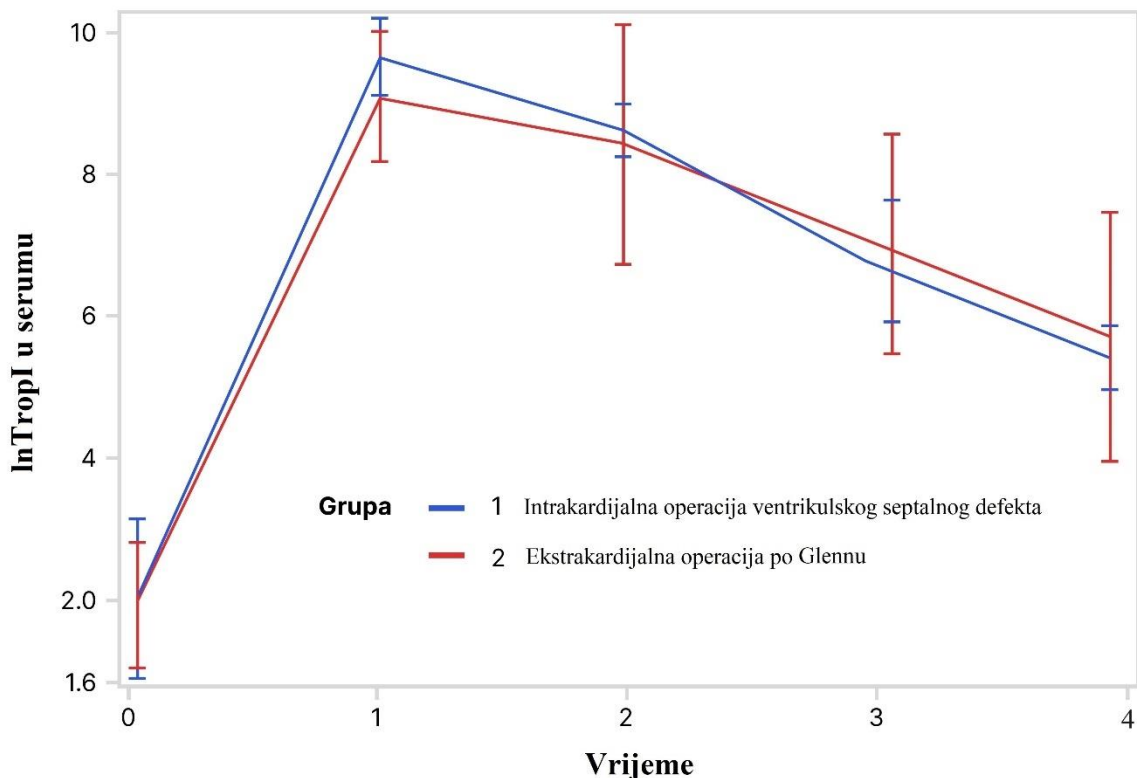
Univarijatna analiza varijance je u istraživanju korištena za svaki dan pojedinačno (tablica 6). Rezultat te analize pokazuje da se vrijednosti za lnTropT u serumu značajno razlikuju između grupa u 1., 2. i 3. mjerenju, dok za 4. mjerenje ta razlika nije statistički značajna. U pojedinačnim mjerenjima, razlike za lnTropT u urinu i lnTropTU/UCr postoje, ali nisu statistički značajne.

S druge strane, univarijatna analiza varijance za lnTropI u serumu (tablica 6) pokazuje da postoje razlike između grupa u pojedinačnim točkama mjerenja, no ni u jednoj točki mjerenja ona nije bila statistički značajna.



Slika 3. Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za lnTropT u serumu tijekom promatranog perioda: test RM ANOVA je pokazao da postoji statistički značajna razlika u lnTropT u serumu između dviju grupa

Kratice: lnTropT – logaritamska transformacija troponina T



Slika 4. Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za lnTropI u serumu tijekom promatranog perioda: test RM ANOVA je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika u lnTropI u serumu između dviju grupa

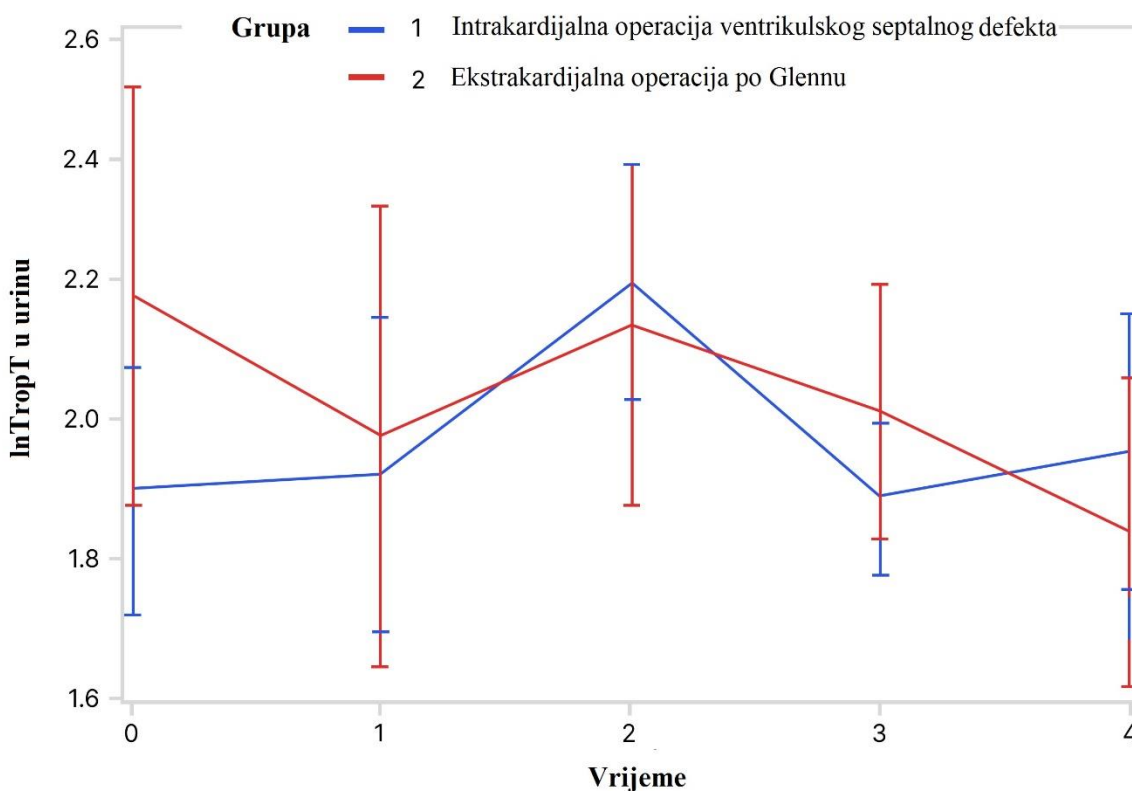
Kratice: lnTropI - logaritamska transformacija troponina I

Tablica 5. Rezultati RM ANOVE za lnTropT u serumu, lnTropT u urinu, lnTropTU/UCr i lnTropI u serumu po grupama (tip operacije)

Izvor varijabilnosti	ss	lnTropTS		lnTropTU		lnTropTU/UCr		lnTropIS	
		Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F
Grupa	1	5,11	0,0292	0,27	0,6033	0,89	0,3521	0,02	0,8838
Vrijeme	4	394,23	<0,0001¹	2,63	0,0524 ¹	150,36	<0,0001	97,49	<0,0001¹
Vrijeme grupa	x 4	6,37	0,0031¹	1,40	0,2455 ¹	0,46	0,7675	0,36	0,7108 ¹
Test sferičnosti	9	chi ² =106,27	<0,0001	chi ² =24,89	0,0031	chi ² =9,912	0,3576	chi ² =47,47	<0,0001

Opaska: ¹ Prilagođeno s Greenhouse-Geisser Epsilon

Kratice: lnTropTS – logaritamska transformacija troponina T u serumu, lnTropTU – logaritamska transformacija troponina T u urinu, lnTropTU/UCr – logaritamska transformacija omjera troponina T u urinu i kreatinina u urinu, ss – stupanj slobode, chi² – hi-kvadrat test



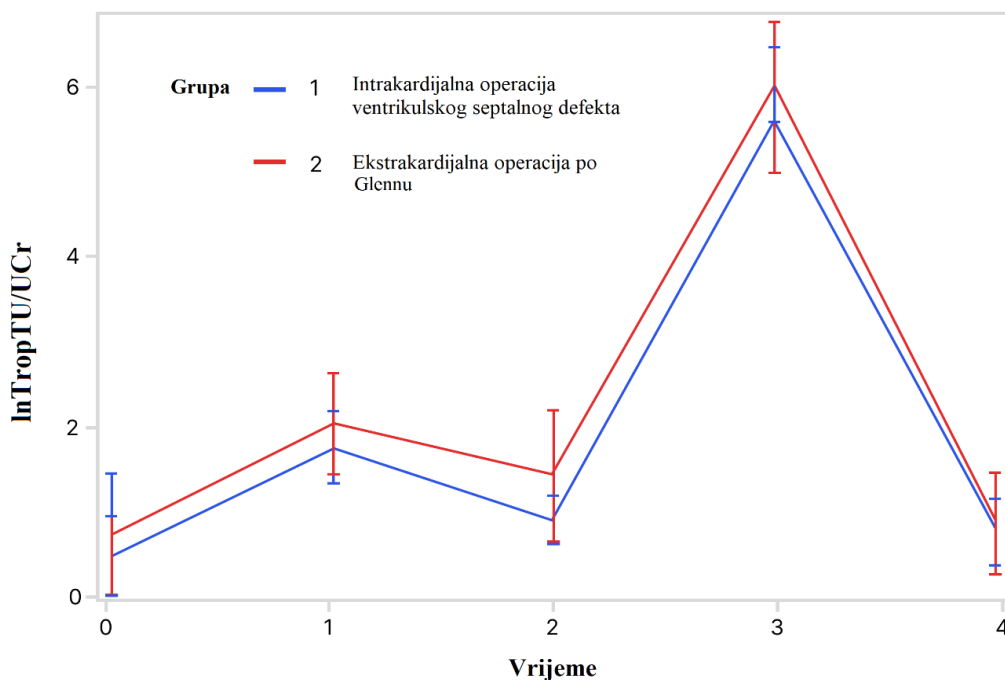
Slika 5. Trend kretanja vrijednosti aritmetičkih sredina i 95% intervali pouzdanosti za lnTropT u urinu tijekom promatranog perioda (RM ANOVA): test RM ANOVA pokazuje da nema statistički značajne razlike u vrijednostima lnTropT u urinu između promatranih grupa (tablica 5)

Kratice: lnTropT – logaritamska transformacija troponina T

Tablica 6. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim danima za lnTropT u serumu i urinu i lnTropTU/UCr između grupa 1 i 2

Vrijeme (mjerjenje)	Izvor varijabilnosti	lnTropTS		lnTropTU		lnTropTU/UCr		lnTropIS	
		Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F
1	Grupa (1,2)	23,38	<0,0001	0,08	0,7841	0,55	0,4617	1,44	0,2426
2	Grupa (1,2)	8,17	0,0067	0,15	0,7044	2,63	0,1130	0,14	0,7111
3	Grupa (1,2)	5,89	0,0197	1,57	0,2172	0,12	0,7348	0,08	0,7748
4	Grupa (1,2)	0,98	0,3286	0,47	0,4977	0,07	0,7877	0,30	0,5886

Kratice: lnTropTS – logaritamska transformacija troponina T u serumu, lnTropTU – logaritamska transformacija troponina T u urinu, lnTropTU/UCr – logaritamska transformacija omjera troponina T u urinu i kreatinina u urinu, grupa 1 – nakon operacije VSD-a, grupa 2 – nakon operacije po Glennu



Slika 6. Aritmetičke sredine i 95% intervali pouzdanosti za vrijednosti $\ln\text{TropTU/UCr}$ tijekom promatranog perioda (RM ANOVA): test RM ANOVA pokazuje da nema statističke razlike u $\ln\text{TropTU/UCr}$ između promatranih grupa (tablica 5)

Kratice: $\ln\text{TropTU/UCr}$ – logaritamska transformacija omjera troponina T u urinu i kreatinina u urinu

5.2.3. Pearsonov test korelacije

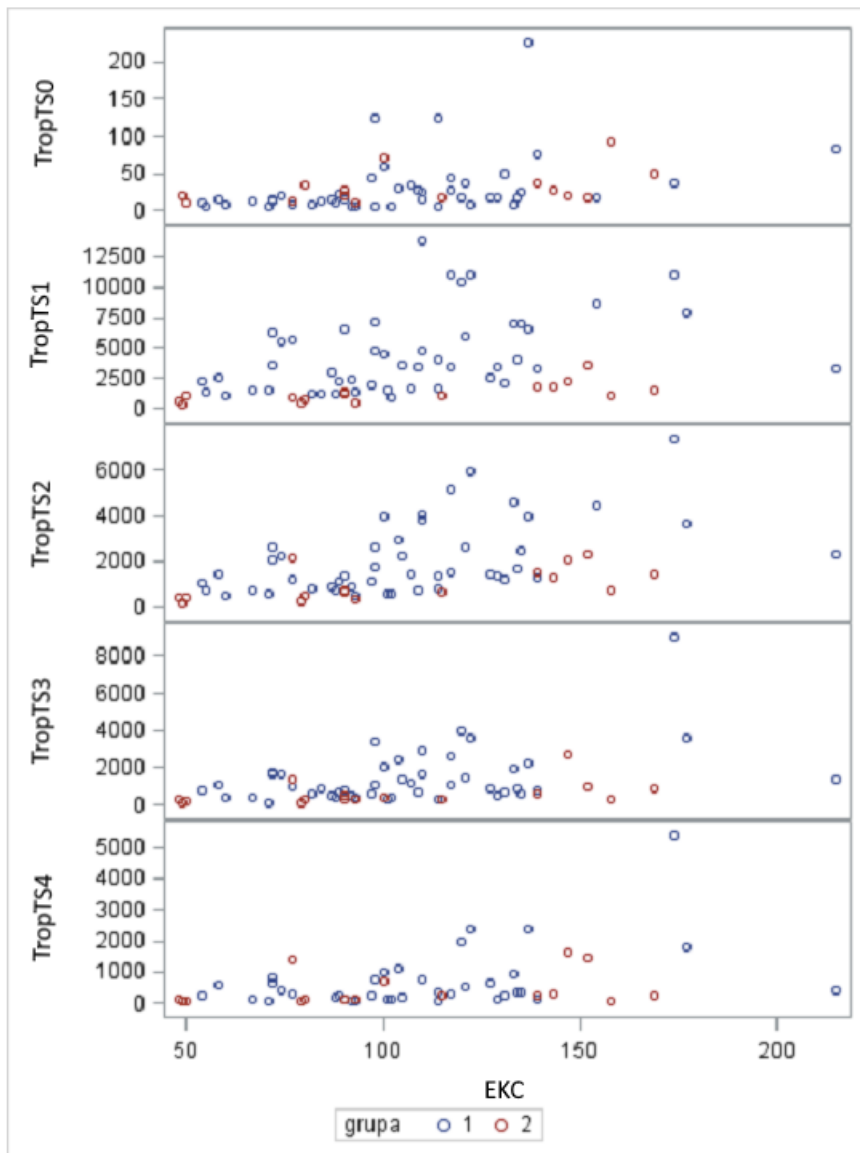
Prilikom ispitivanja, učinjen je i Pearsonov koeficijent korelacije. Pozitivna korelacija između $\ln\text{TropTS}$ i $\ln\text{TropTU}$ je nađena u svim mjeranjima, ali je u mjeranju prije operacije i mjeranju peti postoperativni dan korelacija bila slaba (tablica 7). Negativna korelacija postoji između klirensa kreatinina s vrijednosti $\ln\text{TropT}$ i u serumu i u urinu u prva tri mjerenja. To znači da su djeca s nižim klirensom kreatinina, odnosno većim oštećenjem bubrega imali više vrijednost troponina T u serumu. Postoji pozitivna korelacija između vrijednosti $\ln\text{TropT}$ u serumu i urinu s vremenom trajanja kardiopulmonalnog premoštenja, a u prvoj grupi i za vrijeme trajanja aortalne ishemije. Trajanje mehaničke ventilacije također pozitivno korelira s vrijednostima $\ln\text{TropT}$ u serumu i urinu kao i s $\ln\text{TropI}$ u serumu, u većini mjerenja (tablica 7). Slike 7 i 8 prikazuju korelaciju troponina T u serumu i urinu s duljinom trajanja kardiopulmonalnog premoštenja. Troponin I u serumu je očekivano pokazao sličan smjer kao i troponin T u serumu. Između troponina T i I u serumu u svim mjeranjima je pokazana korelacija srednje jačine. Troponin I u serumu je u negativnoj korelaciji s klirensom kreatinina u prva tri mjerenja, dok je u preostala dva u pozitivnoj korelaciji.

Također, pozitivna korelacija postoji između koncentracija troponina I u serumu s duljinom trajanja kardiopulmonalnog premoštenja (slika 9) te u prvoj grupi s duljinom trajanja aortalne ishemije.

Tablica 7. Korelacija između logaritamskih transformacija koncentracija troponina (u serumu i urinu) i analiziranih varijabli

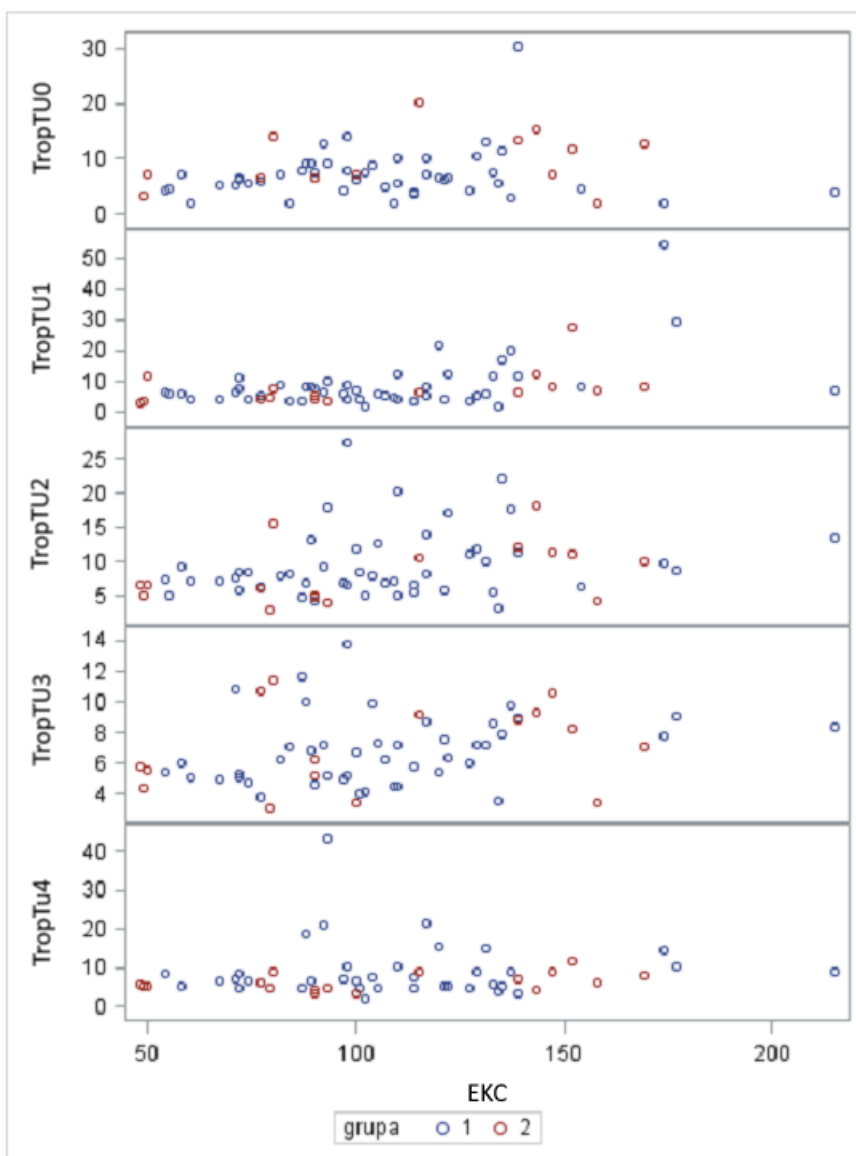
		Pearsonov koeficijent korelacije (r) i vjerojatnost Ho:ρ= 0 (p)														
Mjerenje		0			1			2			3			4		
		InTrop TU	InTrop TS	InTrop IS	InTrop TU	InTrop TS	InTrop IS	InTrop TU	InTrop TS	InTrop IS	InTrop TU	InTrop TS	InTrop IS	InTrop TU	InTrop TS	InTrop IS
InTropTS po mj.	r	0,022		0,637	0,455		0,624	0,377		0,644	0,309		0,464	0,161		0,292
	p	0,865		<0,0001	0,0002		<0,001	0,002		<0,0001	0,016		0,001	0,245		0,094
CrCl po mj.	r	-0,350	-0,241	-0,259	- 0,24	-0,127	-0,003	0,39	-0,22	-0,108	- 0,01	-0,12	0,121	- 0,04	- 0,08	0,120
	p	0,006	0,061	0,111	0,054	0,347	0,982	0,001	0,08	0,470	0,912	0,333	0,422	0,779	0,573	0,499
CPB	r	0,087	0,478	0,095	0,421	0,429	0,489	0,306	0,534	0,376	0,279	0,449	0,093	0,164	0,412	-0,048
	p	0,509	<0,0001	0,567	0,0005	0,0004	0,0007	0,014	<0,0001	0,009	0,029	0,0002	0,539	0,231	0,002	0,789
OID	r	0,144	0,186	0,105	0,266	0,003	0,101	0,259	0,137	0,194	0,284	0,165	-0,171	-0,022	0,269	-0,182
	p	0,272	0,152	0,523	0,152	0,981	0,506	0,039	0,283	0,192	0,026	0,201	0,256	0,874	0,049	0,303
Bor. u Bol.	r	0,016	0,432	0,177	0,185	-0,049	-0,120	0,097	0,146	-0,104	0,078	0,141	-0,226	-0,007	0,205	-0,195
	p	0,904	0,0005	0,280	0,143	0,696	0,427	0,443	0,255	0,488	0,549	0,275	0,130	0,957	0,137	0,269
Meh. vent.	r	0,257	0,307	0,263	0,496	0,228	0,120	0,524	0,321	0,179	0,398	0,383	0,006	-0,025	0,343	0,071
	p	0,047	0,016	0,106	<0,0001	0,070	0,426	<0,0001	0,010	0,229	0,002	0,002	0,967	0,856	0,011	0,691
AOX (grupa 1)	r	0,064	0,448	0,224	0,443	0,493	0,307	0,282	0,547	0,263	0,312	0,414	-0,104	0,152	0,358	-0,286
	p	0,670	0,002	0,218	0,002	0,0004	0,078	0,052	<,0001	0,121	0,037	0,004	0,547	0,361	0,029	0,166

Kratice: InTropTS – logaritamska transformacija troponina T u serumu, InTropTU – logaritamska transformacija troponina T u urinu, InTropIS – logaritamska transformacija troponina I u serumu, po mj. – po mjerenju, CrCl – klirens kreatinina, CPB – kardiopulmonalno premoštenje, OID – Odjel za intenzivno liječenje djece, Bor. u bol. – Boravak u bolnici, Meh. vent. – mehanička ventilacija, AOX – vrijeme klemanja aorte



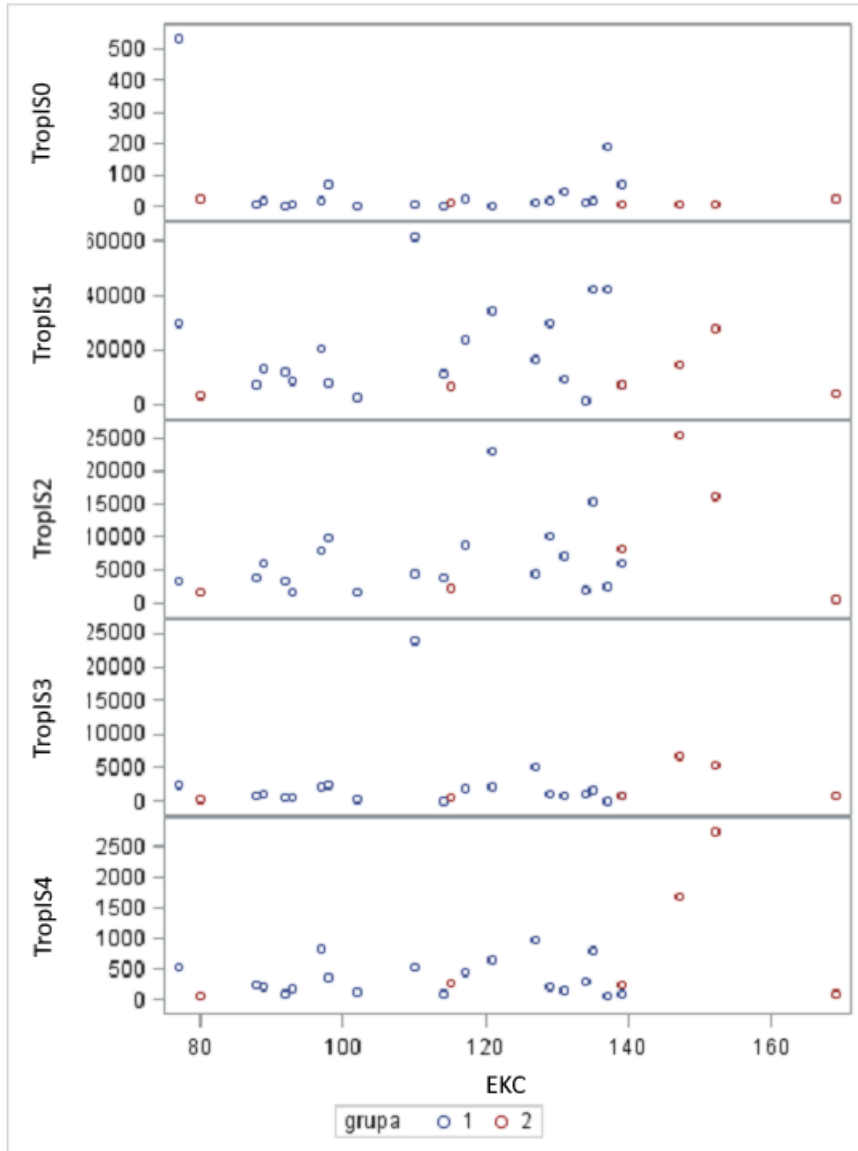
Slika 7. Pozitivna korelacija između troponina T u serumu po mjerenju i trajanja vremena kardiopulmonalnog premoštenja (EKC)

Kratice: TropTS – troponin T u serumu, grupa 1 – pacijenti nakon intrakardijalne operacije VSD-a, grupa 2 – pacijenti nakon ekstrakardijalne uspostave parcijalne kavopulmonalne anastomoze po Glennu



Slika 8. Korelacija između troponina T u urinu po mjeranju i trajanja vremena kardiopulmonalnog premoštenja (EKC), pozitivna korelacija je izraženija u 1., 2. i 3. mjeranju

Kratice: TropTU – troponin T u urinu, grupa 1 – pacijenti nakon intrakardijalne operacije VSD-a, grupa 2 – pacijenti nakon ekstrakardijalne uspostave parcijalne kavopulmonalne anastomoze po Glennu



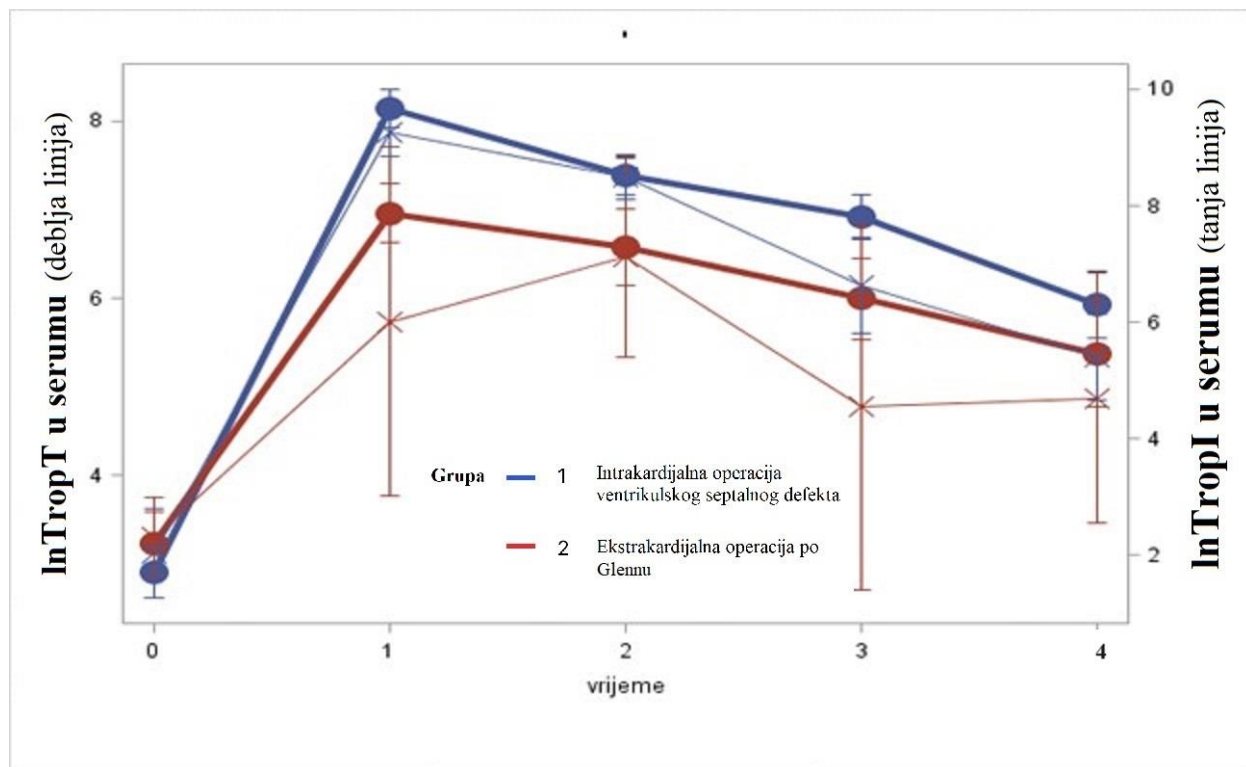
Slika 9. Pozitivna korelacija između troponina I u serumu po mjeranju i trajanja vremena kardiopulmonalnog premoštenja (EKC), pozitivna korelacija je izraženija u prvom i drugom mjeranju

Kratice: TropIS – troponin I u serumu, grupa 1 – pacijenti nakon intrakardijalne operacije VSD-a, grupa 2 – pacijenti nakon ekstrakardijalne uspostave parcijalne kavopulmonalne anastomoze po Glennu

5.2.4. Usporedba troponina T i I

U serumu, kretanje koncentracije troponina T i I je približno jednako u obje skupine (slika 10). Bolja je podudarnost između troponina T i I nađena u prvoj, nego u drugoj grupi. U prvoj se grupi za oba markera prati očekivani porast koncentracije nakon operacije, te postupni pad u danima nakon operativnog zahvata. Međutim, u drugoj grupi vrijednosti InTropI ne slijede navedeni obrazac, već se u drugom mjeranju nakon operacije nalazi viša vrijednost nego u prvom mjeranju

nakon operacije. Slično se zamjećuje između treće i četvrte točke mjerenja, gdje je također veća vrijednost zabilježena u četvrtoj točki mjerenja. Slična usporedba u urinu nije bila moguća, zbog nemogućnosti detekcije troponina I u urinu u većini analiziranih uzoraka.



Slika 10. Usporedba aritmetičkih sredina i 95% intervali pouzdanosti za lnTroponina T i I u serumu između grupe pacijenata nakon intrakardijalne operacije ventrikulskog septalnog defekta (grupa 1) i ekstrakardijalne operacije po Glennu (grupa 2)

Kratice: lnTroponin T – logaritamska transformacija troponina T, lnTroponin I - logaritamska transformacija troponina I

5.2.5. Test parova

Test parova je učinjen za svako mjerenje posebno, za troponin T i I u serumu i za troponin T u urinu. U tablici 8 i 9 prikazani su rezultati testa parova za lnTroponin T i lnTroponin I u serumu. Razlike u vrijednosti lnTroponin T u serumu za sve točke mjerenja su statistički značajne. Prema vrijednosti t statistike se vidi da se ta razlika s vremenom smanjuje. Razlike za ista mjerenja su veće za grupu nakon intrakardijalne operacije VSD-a nego za grupu nakon ekstrakardijalne formacije kavopulmonalne anastomoze po Glennu.

Tablica 8. Test parova za InTropT u serumu

t statistika	InTropTS 0	InTropTS 1	InTropTS 2	InTropTS 3	InTropTS 4
P vrijednost					
InTropTS 0	x	-13,12 <0,0001	-14,06 <0,0001	-10,78 <0,0001	-6,16 <0,0001
InTropTS 1	-28,77 <0,0001	x	2,44 0,0326	4,55 0,0008	5,74 <0,0001
InTropTS 2	-27,20 <0,0001	13,61 <0,0001	X	5,60 0,0002	7,12 <0,0001
InTropTS 3	-22,85 <0,0001	13,96 <0,0001	7,78 <0,0001	x	4,44 0,0010
InTropTS 4	-14,92 <0,0001	17,85 <0,0001	15,77 <0,0001	12,90 <0,0001	x

Opaska: plavim slovima – grupa 1, crvenim slovima – grupa 2

Tablica 9. Test parova za InTropI u serumu

t statistika	InTropIS 0	InTropIS 1	InTropIS 2	InTropIS 3	InTropIS 4
P vrijednost					
InTropIS 0	x	-10,29 0,0001	-6,60 0,0012	-5,66 0,0024	-3,78 0,0129
InTropIS 1	-14,85 <0,0001	x	1,59 0,1725	6,37 0,0014	10,38 0,0001
InTropIS 2	-12,56 <0,0001	4,92 0,0001	X	3,13 0,0260	7,19 0,0008
InTropIS 3	-7,67 <0,0001	6,48 <0,0001	4,79 0,0001	x	5,38 0,0030
InTropIS 4	-6,59 <0,0001	16,17 <0,0001	15,97 <0,0001	4,75 0,0002	x

Opaska: plavim slovima – grupa 1, crvenim slovima – grupa 2

Za razliku od seruma, razlike za InTropT u urinu su samo u nekim točkama mjerenja statistički značajne. Statistička se značajnost nalazi u drugom postoperativnom mjerenju (prvi postoperativni dan) u grupi jedan u odnosu na sva ostala mjerenja. To znači da se vrijednosti prvog jutarnjeg urina nakon operativnog zahvata razlikuju od ostalih mjerenja u grupi 1. U grupi 2, nema slične povezanosti.

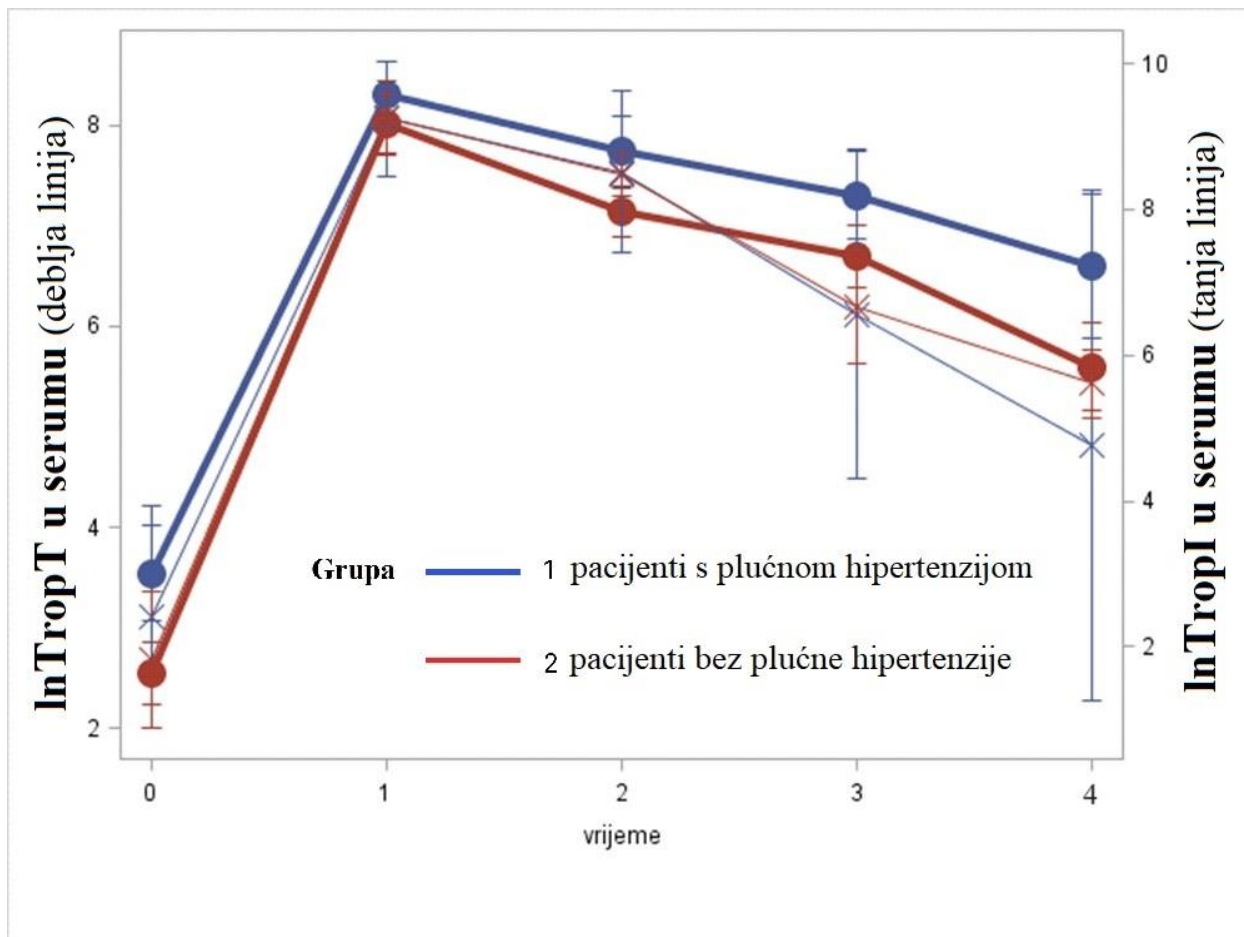
Tablica 10. Test parova za InTropT u urinu

t statistika P vrijednost	InTropTU 0	InTropTU 1	InTropTU 2	InTropTU 3	InTropTU 4
InTropTU 0	x	1,37 0,1977	0,46 0,6545	1,58 0,1433	2,67 0,0218
InTropTU 1	-0,16 0,8777	x	-1,29 0,2219	-0,23 0,8219	1,05 0,3166
InTropTU 2	-2,94 0,0063	-3,00 0,0053	x	1,55 0,1484	2,83 0,0162
InTropTU 3	0,14 0,8879	0,35 0,7297	4,09 0,0003	x	1,91 0,0824
InTropTU 4	-0,44 0,6602	-0,30 0,7636	2,39 0,0235	-0,69 0,4947	x

Opaska: plavim slovima – grupa 1, crvenim slovima – grupa 2

5.2.6. Troponin i plućna hipertenzija

Pacijenti s plućnom hipertenzijom (PH) u grupi prije kardiokirurške korekcije zatvaranja VSD-a imali su više vrijednosti InTropT nego oni bez PH-a (slika 11). Statistički značajne vrijednosti, univarijatnom analizom, su bile u mjerenjima 0, 2, 3 i 4 (tablica 11). Slični rezultati nisu uočeni usporedbom InTropI u serumu (tablica 11). Vrijednosti InTropI u serumu se ni u jednoj točki mjerenja nisu statistički značajno razlikovale u grupi pacijenata s PH-om ili bez PH-a (slika 11, tablice 11 i 12). Učinjena analiza varijance ponovljenih mjerenja pokazala je da postoji statistički značajna razlika za troponin T u serumu kod onih koji su imali PH dok se ta razlika za troponin I nije pokazala statistička značajnom. Tijekom vremena postoji razlika u koncentracijama troponina T i I u serumu, a interakcija je statistički značajna kod troponina T u serumu što nam ukazuje da se troponin T ne ponaša jednako tijekom vremena kod pacijenata koji su imali i koji nisu imali PH. Kod troponina I u serumu interakcija je značajna uz nivo značajnosti od 8,5% (tablica 11).



Slika 11. Usporedba vrijednosti lnTroponina T i I u serumu po prisutnosti plućne hipertenzije u grupi pacijenata nakon operacije ventrikulskog septalnog defekta

Kratice: lnTroponin T – logaritamska transformacija troponina T, lnTroponin I - logaritamska transformacija troponina I

Tablica 11. Rezultati univarijatne analize varijance po analiziranim vremenima za lnTropT i lnTropI u serumu između pacijenata s i bez plućne hipertenzije

Vrijeme (mjerjenje)	Izvor varijabilnosti	lnTropT		lnTropI	
		Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F
V0	PH (DA/NE)	11,27	0,0023	2,63	0,1232
V1	PH (DA/NE)	0,30	0,5852	0,34	0,5667
V2	PH (DA/NE)	4,24	0,0488	0,11	0,7450
V3	PH (DA/NE)	5,51	0,0262	1,17	0,2951
V4	PH (DA/NE)	7,08	0,0127	0,01	0,9149

Kratice: PH – plućna hipertenzija, lnTropT – logaritamska transformacija troponina T, lnTropI - logaritamska transformacija troponina I

Tablica 12. Rezultati RM ANOVA-e za lnTropT i lnTropI u serumu u prvoj grupi ovisno o prisutnosti plućne hipertenzije

Izvor varijabilnosti	ss.	lnTropTS		lnTropIS	
		Vrijednost F	p>F	Vrijednost F	p>F
PH (DA/NE)	1	7,04	0,0130	0,31	0,5834
Vrijeme	4	405,50	<0,0001¹	49,47	<0,0001¹
Vrijeme x PH (DA/NE)	4	4,56	0,0187¹	2,54	0,0849 ¹
Test sferičnosti	9	chi ² =76,09	<0,0001	chi ² =31,16	0,0003

Opaska: ¹ Prilagođeno s Greenhouse-Geisser Epsilon

Kratice: lnTropTS – logaritamska transformacija troponina T u serumu, lnTropIS – logaritamska transformacija troponina I u serumu, ss. – stupanj slobode, chi² – hi-kvadrat test

5.2.7. Lijekovi i troponin u urinu

Zbog spomenute nemogućnosti detekcije troponina I u urinu, utjecaj lijekova je istražen za troponin T u urinu. Usporedba je učinjena višestrukom regresijskom analizom tako da je uspoređena prisutnost lijekova u terapiji djeteta s koncentracijama troponina T u urinu dan nakon primjene lijeka. Iz tablice 13 vidljiv je minimalan utjecaj lijekova na vrijednost lnTropT u urinu. Dvije su značajne povezanosti, jedna je nađena u drugom mjeranju nakon operacije (mjerjenje prvog postoperativnog dana) pri kojem je primjetno da je porast koncentracije adrenalina dan ranije pratilo sniženje koncentracije troponina T u urinu, dok je druga nađena u trećem mjeranju (mjerjenje treći postoperativni dan) pri kojem je manja koncentracija troponina T u urinu pratilo smanjenje doze furosemda dan ranije. Nije nađen utjecaj lijekova milrinona i dobutamina na koncentracije troponina T u urinu dan nakon primjene lijeka.

Tablica 13. Rezultati regresijske analize za lijekove u terapiji dan ranije i InTropT u urinu kao zavisne varijable

varijabla	InTropT urin 2 F (4, 53 = 4.12; p=0.0056) R ² = 0.2370				InTropT urin 3 F (4, 50 = 3.34; p = 0.0169) R ² = 0.2107				InTropT urin 4 F (4, 45 = 0.31; p = 0.8719) R ² = 0.0266			
	Pr. P.	St. pog.	t	P	Pr. P.	St. pog.	t	p	Pr. P.	St. pog.	t	p
Slobodni član	3,276	0,588	5,57	<0,0001	1,883	0,457	4.12	0.0001	2.866	0,906	3,16	0,003
Adrenalin	-0,404	0,193	-2,10	0,041	-0,093	0,153	-0,60	0,549	-0.225	0,278	-0,81	0,422
Milrinon	-0,085	0,118	-0,72	0,472	-0,071	0,091	-0,78	0,439	0,008	0,172	0,04	0,965
Dobutamin	-0,241	0,138	-1,75	0,086	0,012	0,105	0,11	0,912	-0,184	0,208	-0,88	0.381
Furosemid	0,045	0,041	1,10	0,275	0,074	0,032	2,28	0,027	-0,049	0,061	-0,81	0,423

Kratice: InTropT – logaritamska transformacija troponina T, F – F omjer, P – vjerojatnost, t vrijednost – t statistika, R2 – koeficijent determinacije, Pr.P – procijenjeni parametar, St. pog. – standardna pogreška

6. DISKUSIJA

Glavni rezultati ove studije jesu pozitivna korelacija između troponina T u serumu i urinu te nemogućnost detekcije troponina I u urinu. Nije nađena statistički značajna razlika između koncentracije troponina T u urinu između grupa ni u jednoj točki mjerenja. Statistički značajna negativna korelacija je nađena između koncentracije troponina T u serumu i urinu s vrijednosti glomerularne filtracije procijenjene preko klirensa kreatinina. Što se tiče koncentracija troponina T u serumu, očekivano je nađena viša vrijednost troponina T u prva tri postoperativna mjerenja u djece nakon operacije VSD-a u usporedbi s djecom nakon operacije po Glennu. Međutim, koncentracija troponina I u serumu nije u potpunosti slijedila koncentraciju troponina T u serumu.

Prije početka istraživanja, 2018. godine, samo je nekoliko sažetaka i radova govorilo o mogućnosti mjerenja troponina T ili I u urinu (187–191). Hipoteza istraživanja da će kardiokirurška operacija uzrokovati povišenje troponina u urinu je samo djelomično potvrđena. Porast vrijednosti troponina u urinu kao posljedica direktnog oštećenja miokarda je djelomično izostao u slučaju troponina T, a gotovo u potpunosti izostao u slučaju troponina I. Štoviše, u većine djece troponin I u urinu nije uopće mogao biti izmjeren. Još je više zbunjujuća činjenica da čak ni u točki mjerenja jedan, dakle neposredno po prijemu u OID, a nakon kardiokirurškog zahvata, nije bilo porasta troponina I u urinu. Očekivani porast se temeljio i na studiji koju su objavili Pervan i suradnici, a u kojima se prate više razine troponina I u pacijenata hipertenzijom u odnosu na zdravu populaciju (189). Objašnjenje mogućnosti detekcije u navedenoj studiji leži u činjenici kako u pacijenata s hipertenzijom postoji supkliničko oštećenje miokarda. Kako je ta studija bila provedena na odrasloj populaciji, mogući razlog nedostatka troponina I u urinu djece se može tražiti u nezrelosti bubrega. Isto tako, odrasli na kojima je provedeno istraživanje, nisu bili pacijenti podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu.

Srčano zatajenje i oštećenje miokarda je i dalje jedan od važnih uzroka morbiditeta i mortaliteta u suvremenom svijetu. Unatoč ehokardiografiji, srčanu je funkciju često teško procijeniti, zbog čega postoje brojna istraživanja potencijalnih biljega koji dobro predviđaju odgovor na liječenje i ishod (192). Pedijatrijska populacija pacijenata s PSG-om čini posebno vulnerabilnu kiruršku populaciju. Neposredna stabilizacija djece s PSG-om često započinje već u novorođenačkoj dobi, prije kirurške potpune korekcije ili palijativne operacije. Razlog potrebne stabilizacije leži u činjenici da PSG u najranijoj dobi mogu imati bilo volumno bilo tlakovno opterećenje klijetki i posljedično slabiju srčanu funkciju i prije operacije (192). Direktna kirurška manipulacija i postoperativna reperfuzija mogu dodatno uzrokovati ishemiju miokarda. U navedenoj populaciji,

biljezi srčanog zatajenja su posebno važni za ranu identifikaciju i stratificiranje pacijenata u one sa sistemskom bolesti i one povezane s ranim razvojem srčanog zatajenja. Dobri biljezi moraju imati određene karakteristike, od kojih su najvažniji visoka osjetljivost i specifičnost, kratko vrijeme analize, niski troškovi i korist u kliničkoj primjeni (193). U novije vrijeme, dvije su ideje u otkrivanju novih biljega srčanog zatajenja: prvi je baziran na proteomici i metabolomici, što znači da se uspoređuju uzorci krvi i tkiva pacijenata sa srčanim zatajenjem i zdravih pojedinaca (193). Biljezi srčanog zatajenja se uglavnom određuju u krvi, no neki se mogu određivati i u urinu. Prema podjeli temeljenoj na patofiziološkom mehanizmu biljezi srčanog zatajenja se mogu podijeliti u sedam grupa, od kojih prve dvije uključuju biljege srčanog rastezanja i biljege ozljede miokarda. Trećoj skupini pripadaju biljezi srčanog remodeliranja, a daljnje grupe uključuju sistemske biljege upale (npr. CRP, TNF-alfa, IL-6,...), biljege bubrežnog zatajenja (npr. NGAL, KIM-1, cistatin C,...), biljege neurohumoralne aktivacije (npr. kopeptin) i biljege oksidativnog stresa (npr. ceruloplazmin, vitamin D3,...) (193).

Prvoj skupini pripadaju biljezi srčanog rastezanja. Srčano zatajenje predstavlja situaciju u kojoj srčana pumpa ne može zadovoljiti potrebe svih tkiva. Posljedično dolazi do povećanja volumena krvi reguliranjem natrija i zadržavanjem vode u tijelu. Natriuretski peptidi proizvode se u atrijskim i ventrikulskim stanicama zbog preopterećenja tlakom ili volumenom. ANP (atrijski natriuretski peptid) i BNP (moždani natriuretski peptid) koriste se u dijagnozi zatajenja srca te dovode do izlučivanja natrija urinom, pojačane diureze te vazodilatacije sistemskog krvožilja kako bi se djelomično kompenziralo zatajenje srca (193,194). U kliničkoj praksi prekursor BNP-a, tj. NTproBNP (N-terminal-proBNP), se primarno koristi kao biljeg zatajenja srca. Na koncentraciju BNP-a i NTproBNP-a utječu dob, spol, pretilost, bubrežna funkcija i plućna bolest (195).

Drugoj skupini pripadaju biljezi srčane ozljede koji su od posebnog interesa u našem istraživanju. Kod ozljede miokarda, srčani troponin T otpušta se polako unutar nekoliko dana do dva tjedna nakon ozljede, dok se srčani troponin I oslobađa brzo, najčešće unutar dva sata nakon ozljede (196). Povišeni srčani troponini nisu specifični samo za dojenčad s PSG-om i srčane bolesti dječje dobi kao što su zatajenje srca, hipertrofična kardiomiopatija, miokarditis i aritmije već i za odraslu dob u kojima su, uz prethodno navedeno, češći akutni infarkt miokarda ili bolesti aortnih zalistaka. Uz to, povišene se koncentracije troponina mogu pronaći i u nekim stanjima koja nisu direktno vezana za srčanu bolest. Nekoliko je kardijalnih i ekstrakardijalnih stanja koja uzrokuju povećanje troponina u djece i odraslih. Ti se uzroci mogu podijeliti u tri grupe. Prva grupa uključuje gore spomenutu primarnu bolest srca, u drugu grupu pripadaju sistemske bolesti koje pogađaju srčani mišić (npr. sepsa, kronične bolesti, plućna embolija, sistemska hipoksija, COVID-19, itd.), dok

treću grupu čine "laboratorijski" problemi bilo u predanalitičkoj fazi bilo u fazi analize uzoraka (npr. hemoliza, lipemija, žutica, pogrešno sakupljanje uzoraka) (197). Posljednje navedeno se vidi u djece sa skeletnim miopatijama u kojima troponin može biti kronično povišen uz odsustvo bolesti miokarda. S obzirom da je troponin srčano specifičan enzim, to povišenje je vjerojatno posljedica križne reakcije troponinskih testova s mišićnom izoformom troponina (161,198). U pedijatriji, visokoosjetljivi srčani troponin T (hs-cTnT) u plazmi može biti koristan biljeg oštećenja miokarda tijekom kemoterapije u pacijenata s leukemijama (199). Od drugih biljega srčanog oštećenja izdvaja se HFABP (prema engl. *Heart-type fatty acid-binding protein* - protein koji veže masne kiseline srčanog tipa) koji se tek počinje mjeriti u populaciji djece s PSG-om. HFABP predstavlja skupinu malih unutarstaničnih proteina koji su locirani u tkivima sa značajnim metabolizmom masnih kiselina, kao što su srce, jetra i crijeva (193,200).

6.1. TROPONINI U SERUMU

U ovom smo istraživanju promatrali kretanje koncentracija troponina T i troponina I nakon kardiokirurške operacije. S obzirom da se troponini ne pojavljuju u izvanstaničnom prostoru, njihova pojava u serumu predstavlja osjetljiv i specifičan biljeg ozljede miokarda (201). Troponin T je veća molekula od troponina I s molekularnom masom od 43 kDa (202). Nakon što se pojavi u krvi, molekula troponina se razgrađuje u manje segmente tako da čitave molekule troponina nema u krvi nakon 12 sati (203). Molekularna masa najvećeg degradacijskog segmenta je oko 20 kDa, i to se radi o fragmentu troponina T (202). Puno je razloga povišenja serumskog troponina T, kao pokazatelja srčanog oštećenja, od dječje do odrasle dobi. S patofiziološke strane, u odrasloj dobi povišenje izvan referentnih vrijednosti je najčešće posljedica akutnog koronarnog zbivanja (162), dok je u dječjoj dobi najčešće posljedica postojanja PSG-a i njihovog zbrinjavanja (166,201,204–206). Danas se u dijagnostici srčanog zatajenja koriste visoko specifični troponinski testovi zadnje, pete generacije (hsTn – prema engl. *High-sensitivity troponin*). U usporedbi sa standardnim metodama, određivanje hs-cTn omogućuje točniju analizu, jer imaju do deset puta veću osjetljivost testa (207). Oni također pokazuju sličan trend u populaciji zdrave djece; nešto više vrijednosti u prvim mjesecima života, zatim slijedi pad vrijednosti u prvih šest mjeseci, nakon toga sporiji pad tijekom djetinjstva, da bi konačno dosegli stalne koncentracije u periodu adolescencije (167). Iako su referentne vrijednosti određene, i dalje postoje dva velika ograničenja, prvenstveno u novorođenčadi, dojenčadi i manje djece. Jedno od njih uključuje potreban volumen krvi za analizu (0,5-1,0 mL), dok drugi uključuje broj djece potreban kako bi se odredile referentne vrijednosti (167). Isto tako, na području PSG-a i dalje nema dovoljno radova koji su koristili hsTn testove (167). Poznato je da se koncentracije troponina T i I mijenjaju na

sličan način nakon kardiokirurške operacije (168). Naše je istraživanje jedno od prvih koje je uspoređivalo vrijednosti hsTn T i I u serumu. Vrijednosti između dviju grupa su također bile usporedive; u prvoj skupini pacijenata prati se gotovo jednaka linija kretanja, dok u drugoj grupi postoje razlike u dvije točke: u prvom mjerenju po prijemu u OID i treći postoperativni dan. Očekivano je i da su koncentracije u prvoj grupi bile više nego u drugoj u postoperativnom tijeku. Međutim, prije operacije, koncentracije su u drugoj grupi bile više, što je posljedica većeg opterećenja miokarda u pacijenata s fiziologijom jedne klijetke u kojem ista mora zadovoljiti i plućnu i sistemska cirkulaciju. Posljedično volumnom i/ili tlačnom opterećenju, dolazi do većeg otpuštanja molekule troponina. U drugim studijama troponin T se pokazao kao dobar prediktor komplikacija i neželjenih kliničkih događaja nakon operativnog zahvata (158). Prethodne studije pokazale su da sva djeca nakon intrakardijalne operacije pokazuju postoperativno povišenje troponina T (158). S druge strane, Immer i suradnici su pokazali da djeca nakon ekstrakardijalne operacije npr. velikih krvnih žila ne pokazuju postoperativni porast troponina T (169). To je u suprotnosti s našom studijom, u kojoj se ipak prati porast koncentracije troponina u ranom postoperativnom periodu. Taj je porast bio značajno niži nego u prvoj skupini. Immer i suradnici u svom istraživanju nisu koristili zadnju generaciju testova, što je mogući razlog detekcije troponina T u našoj studiji. Boronski i suradnici su na svojoj populaciji pacijenata (41 dijete sa srčanom greškom) našli da troponin T može imati prediktivnu vrijednost kada se procjenjuje vrijeme boravka u jedinici intenzivnog liječenja i potreba za inotropnom potporom u pedijatrijskih pacijenata nakon operacije korekcije složene srčane greške (205). Isto tako, autori su našli pozitivnu korelaciju s težinom operativnog zahvata i trajanja CPB-a i aortalne ishemije (205). Sličnu korelaciju nalazimo i u našoj studiji. Također je u drugim studijama pokazano da su složenost operativnog zahvata, trajanje kardiopulmonalnog premoštenja, trajanje klemanja aorte i kirurška ozljeda uzroci značajnog postoperativnog otpuštanja troponina (208–210). Mildh i suradnici su u svojoj studiji kojom je obuhvaćeno 1001 dijete nakon kardiokirurške operacije, pokazali da je serumska koncentracija troponina T uzeta po prijemu u OID snažan nezavisni prediktor lošeg ishoda i komplikacija u postoperativnom tijeku (211). S obzirom na nisku smrtnost (jedan umrla u drugoj skupini), temeljem naše studije ne možemo govoriti o značaju koncentracije troponina na mortalitet. Niska smrtnost je posljedica, osim dobre medicinske prakse, manjeg broja pacijenata i relativno manje složenosti operativnih zahvata u našem centru tijekom provođenja studije. Nagy i suradnici su pokazali da su djeca s cijanotičnom srčanom greškom imala višu razinu troponina T od djece s acijanotičnom srčanom greškom (212). U istom istraživanju, također je nađena pozitivna korelacija između vršne koncentracije troponina i duljine trajanja srčanog zastoja tijekom operativnog zahvata kao i s duljinom trajanja klemanja aorte. U pacijenata koji su

zahtijevali inotropnu potporu, koncentracije troponina T su ostale visoke i do 24 sata nakon operativnog zahvata. U suprotnom, vrijednosti su počele padati već četiri sata nakon završetka operacije (212). U našem smo istraživanju pokušali odrediti utjecaj lijekova na koncentracije troponina u urinu. Jedini lijek koji je imao utjecaj je bio adrenalin, no i taj je utjecaj bio suprotan od očekivanog. Smanjenje koncentracije troponina T u urinu dan nakon primjene adrenalina je vjerojatno posljedica ili (pre)malog uzorka ili ipak govori o urinu kao o nepouzdanom mediju za analizu troponina u postoperativnom periodu u djece. U metaanalizi objavljenoj 2017. na odrasloj populaciji troponin T je u usporedbi s troponinom I pokazivao bolju povezanost s budućim kardiovaskularnim događajima i značajno je bio jače povezan sa smrtnim ishodom (213). Pretpostavlja se da bi troponin I trebao biti više specifičan i osjetljiv biljeg od troponina T jer na troponin I ne utječe bubrežna funkcija (168). Troponin I najvišu vrijednost nakon kardiokirurške operacije PSG-a dostiže unutar 24 sata, nakon čega slijedi pad i normalizacija vrijednosti, najkasnije 5-7 dana nakon operativnog zahvata (192). Prethodna istraživanja su pokazala da dojenčad ima više koncentracije troponina nakon oštećenja miokarda u komparaciji s većom djecom (214). To je također jedan od razloga zbog kojeg je ova studija provedena na dojenčadi. U našoj je studiji troponin I, kao i troponin T, bio u pozitivnoj korelaciji s vremenom trajanja kardiopulmonalnog premoštenja i trajanjem aortalne klemme. Međutim, u literaturi su rezultati o tome jesu li vrijednosti troponina I povezane s lošijim ishodom nakon kardiokirurške operacije konfliktne (214,215). Su i suradnici su našli da perzistiranje koncentracije troponina I osam sati nakon operativnog zahvata predstavlja snažan i nezavisan čimbenik hipoperfuzijske ozljede i smrti (192). Klinička važnost toga se krije u mogućim dodatnim mjerenjima troponina I osam i 12 sati nakon operativnog zahvata, što uz druge parametre, može koristiti u identifikaciji pacijenata pod povišenim rizikom za postoperativni mortalitet i morbiditet (192). Kao i troponin T, i troponin I je, osim biljega akutne srčane ozljede, biljeg perzistirajuće ozljede miokarda i posljedično smanjene funkcije miokarda (216). Bottio i suradnici su proveli istraživanje sa željom da pronađu povezanost između koncentracija troponina I i funkcije lijeve klijetke u dugotrajnijem periodu praćenja u populaciji djece nakon operacije PSG-a. U periodu praćenja slabija je funkcija bila u djece u kojih je koncentracija troponina I bila $>35 \mu\text{g/l}$ (216). Posebno su rizični pacijenti koji su tijekom operacijskog zahvata imali dulje vrijeme kardiopulmonalnog premoštenja. To su pacijenti koji su zahtijevali dulji postoperativni period intubacije i imali su više hipoperfuzijskih ozljeda (216,217). U našoj studiji, slični se rezultati ne mogu potvrditi, što je vjerojatno posljedica manje složenosti operativnog zahvata. Uz to, većina prethodnih studija nije koristila najnoviju generaciju troponinskih testova. Osim s kliničke strane, detekcija molekule troponina može biti otežana i s analitičke strane. S laboratorijske strane, nekoliko je faktora koji utječu na izmjerene koncentracije

troponina. Troponini se u krvi nalaze ili vezani (za druge podjedinice troponina ili za imunoglobuline) ili slobodni (kao netaknuti proteini). Najčešći razlog za neusklađenost u rezultatu između različitih troponinskih testova je razlika u specifičnosti određenih protutijela prema specifičnim epitopima troponinske molekule (218,219). Iako je proteoliza glavni čimbenik posttranslacijskih modifikacija, postoje i neki drugi faktori (220). Faktori koji utječu na izmjerene vrijednosti uključuju fosforilaciju troponina, vezanje s drugim proteinima, postranične modifikacije troponinskog lanca, deaminaciju, citrulinaciju i druge modifikacije (220). Danas je proces degradacije troponina T uglavnom poznat, međutim puni klinički značaj toga još nije shvaćen. Važnost toga krije se u dijagnostičkim testovima i detekciji određenih razgradnih produkata (220). Isto tako, problem detekcije komplicira i postojanje specifičnih autoprotutijela protiv troponina. U krvi zdravih pojedinaca oko 10% njih je imalo protutijela na troponin T, dok je oko 20% njih imalo protutijela protiv troponina I (221). U određenog broja i zdravih i pojedinaca s PSG-om su nađena autoprotutijela na cTnI (222). Protutijela negativno utječu na prepoznavanje cTnI, odnosno, što je koncentracija autoprotutijela viša, izmjerena koncentracija u krvi će biti lažno niža. Poseban problem, što u našoj studiji nije bio slučaj, kod niskih vrijednosti troponina I predstavljaju heterofilna protutijela koja nastaju kada su ljudi izloženi različitim produktima dobivenih od životinjskih materijala. S druge strane, problem u imunodijagnostici mogu predstavljati ljudska protutijela protiv mišjih antigena s obzirom da mnogi dijagnostički testovi koriste protutijela dobivena iz miševa (196). U dijagnostičkom smislu, ta protutijela mogu uzrokovati i lažno pozitivne i lažno negativne rezultate (223). Protutijela korištena u detekciji troponina I u našoj studiji su bila himerična mišja-humana. Točan utjecaj autoprotutijela na dijagnostiku hsTnT za sada nije poznata, međutim, smatra se da nova generacija može detektirati i vezane troponine (224). Objašnjenje stvaranja protutijela se krije u činjenici da troponini uglavnom ne cirkuliraju u ekstracelularnom prostoru, tako da ih imunološki sustav može smatrati stranim nakon otpuštanja iz srca (220). Između dvije vrste dijagnostičkih troponina, jača je imunoreaktivnost na troponin I nego na troponin T, vjerojatno zbog dominantnog epitopa unutar troponina I (225). Druga mogućnost je posttranslacijska modifikacija u vidu citrulinacije, koja je nepovratna, a uključuje konverziju arginina u citrulin, što se češće dešava u troponinu I (226). Utjecaj navedenih čimbenika na nemogućnost detekcije troponina I u urinu ovim istraživanjem nije bilo moguće odrediti.

6.2. TROPONINI U URINU

Iako je analitička imunoreaktivnost cTnT-a proučena u krvi, troponin se također može detektirati u urinu. Izlučivanje netaknutog oblika cTnT-a bubrezima bi, barem u teoriji, bilo ograničeno

njegovim negativnim električnim potencijalom kod fiziološkog pH i zbog njegove veličine i oblika (220). Prema biokemijskim studijama zbog molekularne mase molekule troponina T od 23 kDa pretpostavlja se da se bubrežima filtrira oko 40% cijele molekule, međutim zbog izduženog oblika molekule misli se da je ta brojka i manja i iznosi <1% (220). Međutim, nakon proteolize mijenja se i oblik i molekularna masa i izoelektrična točka tako da takav produkt troponina T ima veću frakciju u urinu (>40%) (220). S druge strane, temeljem molekularne mase (24kDa) oko 70% troponina I se filtrira (220). Za sada još uvijek ostaje nejasno koji oblik molekule troponina je prisutan u urinu, a da izaziva imunoreaktivnost (220). Izoelektrična točka razgradnih molekula troponinskog kompleksa je različita. Za troponin C iznosi 4,1, za troponin I 9,9, a za troponin T 5,1 (227). Izoelektrična točka je pH otopine pri kojem je neto naboj molekule jednak nuli. Odnosno, temeljem vrijednosti izoelektrične točke se može procijeniti topljivost molekule u određenom mediju koji direktno ovisi o pH vrijednosti samog medija. Utjecaj pH urina na topljivost molekula troponina u našoj studiji nije bio istražen, međutim, možda bi mogao odgovoriti na pitanje zašto se troponin I u urinu nije mogao mjeriti.

Kod planiranja ovog istraživanja jedna od glavnih niti vodilja je bila istražiti odnos između koncentracija troponina T i I u prvom jutarnjem urinu između djece s acijanotičnim i cijanotičnim PSG-om i zdravih kontrola. Naime, Tarkowska i suradnici su našli razliku u koncentraciji troponina T između novorođenčadi sa srčanom greškom i zdravih pojedinaca sa značajnom povezanosti između koncentracija troponina T u krvi i hemodinamske značajnosti srčane greške novorođenčadi (201). Nekoliko studija objavljeno je na temu prisustva molekula troponina u urinu, zbog čega se i bubrezi smatraju glavnim putem izlučivanja (187,197,228). Međutim, do sada nema studije koja bi istraživala troponin T ili I u urinu kao biljeg srčanog oštećenja u djece. Zeibig i suradnici su među prvima pokazali da je troponin T moguće detektirati u urinu (191). Oni su u svom istraživanju koristili drugu generaciju troponinskih testova, a istraživanje su proveli na 24 odrasla pacijenta podijeljenih u tri grupe, svi s povišenim vrijednostima troponina u krvi. U prvoj je grupi bilo pet pacijenata s akutnim infarktom miokarda i tri pacijenta nakon kardiokirurške operacije, svi s normalnom ili minimalno oštećenom bubrežnom funkcijom (191). U drugoj je grupi bilo dvoje pacijenata s akutnim koronarnim sindromom i šest pacijenata nakon kardiokirurške operacije. U toj su skupini svi imali bitno smanjenu bubrežnu funkciju (191). U trećoj je grupi bilo osam pacijenata s terminalnim bubrežnim zatajenjem i kroničnom hemodijalizom, od kojih su svi imali ostatnu diurezu i nitko nije imao bolove u prsima. Najviše koncentracije troponina u urinu su imali pacijenti u grupi B, s time da je koncentracija troponina I bila viša od vrijednosti troponina T (191). Slično istraživanje su proveli Streng i suradnici koji su također pokazali da se troponin T može detektirati u urinu odraslih (187). U njihovoj studiji, jednako kao i u našoj, korištena je peta

generacija cTnT testova. U pacijenata sa srčanim udarom izmjerene koncentracije troponina T u urinu su bile značajno više nego one u zdrave populacije (187). U našem istraživanju, vrijednosti troponina T u urinu su dobivene, kao i u serumu, elektrokemiluminiscentnom metodom troponinskih markera tvrtke Roche zadnje, pete generacije. Iako se statistički nije pokazalo značajnim, moguće zbog malog uzorka, vrijednosti troponina T u urinu prije operativnog zahvata u djece s fiziologijom jedne klijetke su bile više u odnosu na populaciju zdrave kontrolne skupine. Problem kod dijagnostike svih proteina u urinu, iako urin kao medij ima prednost zbog mogućnosti velikog i neinvazivnog prikupljanja, predstavlja identifikacija proteina (187). Naime, puno je faktora koji ometaju dijagnostiku: visoke koncentracije različitih soli i ureje, širok spektar kiselosti urina (različit pH) i relativno niska koncentracija proteina (229). Značajnu prospektivnu studiju kao pilot projekt su nedavno proveli Fraiha i suradnici na skupini odraslih pacijenata (230). Od 139 ispitanika, 15 njih je bilo zdravih volontera (srednja dob 30.4 godina), dok su preostale 124 osobe imale infarkt miokarda (srednja dob 58.3 godina). Pacijenti s infarktom miokarda (IM) su, osim većih koncentracija cTnT u serumu imali i veću koncentraciju troponina T u urinu u usporedbi sa zdravom populacijom. Među pacijentima s IM-om, oni koji su imali kronično bubrežno zatajenje su imali niže koncentracije cTnT u serumu u usporedbi s onima koji nisu imali bubrežno oštećenje, iako tu nije bilo značajne razlike. Ono što je bilo zanimljivo jest da su pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti imali više koncentracije cTnT u urinu u usporedbi s pacijentima koji nisu imali kronično bubrežno oštećenje (230). Slično se može povezati i s našom studijom u kojoj je nađena negativna korelacija između troponina u urinu i klirensa kreatinina. Odnosno, što je zatajenje bubrega bilo izraženije (manji klirens kreatinina), koncentracija troponina T u urinu je bila viša.

Zanimljivo je istraživanje koje su nedavno objavili Chen i suradnici (231). Oni su u svom istraživanju gledali mogućnost detekcije troponina I u urinu kao prediktora kardiovaskularnog događaja u pacijenata sa šećernom bolesti (DM – prema engl. *Diabetes mellitus*). Svi uključeni pacijenti su imali DM. Koncentracija troponina I je bila određena u svježem urinu, nakon čega se medicinska dokumentacija uključenih ispitanika prospektivno pratila kroz tri mjeseca. Ukupno je u studiju bilo uključeno 378 ispitanika. Autori su našli značajno više koncentracije troponina I u urinu u onih s posljedičnim kardiovaskularnim događajem u odnosu na one koji nisu imali kardiovaskularni događaj (231). Analizom multivarijatne logističke regresije, koristeći različite modele, vrijednost hsTnI u urinu >4.10 pg/ml je bio nezavisni faktor za posljedični kardiovaskularni rizik u periodu praćenja od tri mjeseca. Istraživanu populaciju čine pacijenti koji su pod povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata zbog pozitivne anamneze o arterijskoj hipertenziji, kroničnom bubrežnom zatajenju i zatajenju srca sa smanjenom ili očuvanom ejekcijskom frakcijom (231). Još jedan parametar koji su autori u studiji istraživali, a koji u našoj studiji nije bio

promatran, je bila pojava mikro- i makroalbuminurije. U navedenoj studiji nije bilo značajne razlike između pacijenata s i bez kardiovaskularnih događaja u promatranom periodu. Međutim, u drugoj su studiji, također na odrasloj populaciji, autori pokazali da je omjer albumina prema kreatininu u urinu bio povišen u pacijenata s kroničnim bubrežnim zatajenjem i bio je prediktivan za kardiovaskularni incident (232). Omjer albumina i kreatinina u urinu je značajno korelirao s troponinom I u urinu u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti, ali ne i u onih bez kronične bubrežne bolesti. U pacijenata s DM-om i kroničnom bubrežnom bolesti, značajno više vrijednosti hsTnI u urinu su nađene u onih s mikro- i makroalbuminurijom (231). Iako je jedna od pretpostavki, temeljem rijetkih studija, bila i da će troponin I u urinu biti bolje povezan od troponina T, rezultati ne samo da to nisu potvrdili, već su pokazali nešto sasvim neočekivano. U našoj je studiji razina detekcije troponina I u urinu bila izrazito niska, tako da slične rezultate, kao u gore navedenim studijama, nismo mogli potvrditi. Razlog tome nam za sada ostaje nepoznat. Bez obzira na relativno malen uzorak, bez obzira na cjelokupnu svjetsku situaciju s pandemijom COVID-19 bolesti koja je možda utjecala i na predanalitičke i analitičke čimbenike niske detekcije, rezultat o nemogućnosti detekcije troponina I u urinu je značajan. S obzirom na različitu izoelektričnu točku troponina T i I buduće studije koje će istraživati troponin I u urinu bi trebale uzeti u obzir i pH urina. Naime, s obzirom da je izoelektrična točka troponina I u alkalnom području, moguće je da kiselost urina (niski pH) djelomično neutralizira negativnu nabijenu molekulu troponina I zbog čega ona mijenja strukturu i kao takva ostaje "sakrivena" od imunoenzimskih testova i ostaje nedetektirana.

6.3. FIZIOLOGIJA JEDNE KLIJETKE

Jedna od kontrolnih grupa u našoj studiji je bila dojenčad s fiziologijom jedne klijetke s uvjetima za operativni zahvat stvaranja parcijalnog kavopulmonalnog spoja (operacija po Glennu). To je zahvat koji se ne izvodi direktno na srcu te se izvodi (uglavnom) bez uspostave kardiopulmonalnog premoštenja. U periodu prije operativnog zahvata, tu skupinu predstavlja dojenčad koja zbog fiziologije jedne klijetke ima pojačan rad jedne klijetke zbog čega su pod povećanim rizikom razvoja srčanog zatajenja u usporedbi s drugom djecom s PSG-om. U literaturi do sada nisu objavljene studije u kretanju molekule troponina visoke osjetljivosti niti u serumu niti u urinu. Iako je troponin češće biljeg ishemije nego zatajenja miokarda (193), možda bi istraživanje molekule NTproBNP bilo korisnije u procjeni zatajenja miokarda. Od brojnih biljega koji su bili ispitivani u studiji koju su proveli Shah i suradnici, cTnI se nije pokazao dobrim u procjeni srčanog zatajenja u srčanim greškama s fiziologijom jedne klijetke. Štoviše, bez obzira na stres miocita i prije i nakon operacije stvaranja kavopulmonalne anastomoze, cTnI vrijednosti su bile ispod limita detekcije u većine njihove ispitivane skupine (175). Slični su rezultati nađeni i

za cTnT (169). U našoj su studiji, međutim, koncentracije troponina bile detektibilne. Očekivano su bile više u periodu prije operacije nego u grupi 1, niže u ranom postoperativnom periodu u odnosu na grupu 1, uz prolongirano vraćanje na normalne vrijednosti. Povišenje koncentracija koje nije bilo dokazano s prethodnim generacijama testova, možda u budućim studijama omogućiti detektiranje kritičnih vrijednosti troponina vezanih za lošiji ishod, bolju prognozu i bolje praćenje pacijenta.

6.4. BIOMARKERI I PLUĆNA HIPERTENZIJA

Jedan od glavnih razloga plućne hipertenzije u djece s PSG-om su greške s lijevo-desnim pretokom (99). Iako je kateterizacija srca zlatni standard u procjeni plućne hipertenzije, ona nije baš prikladna s obzirom da je invazivna (233). Kateterizacijom i angiokardiografijom se mogu detaljno prikazati strukture, invazivno izmjeriti tlakovi iz odgovarajućih šupljina te tako svrstati pacijente u određene rizike, što je značajno unaprijedilo zbrinjavanje djece s PSG-om (233). Međutim, napretkom neinvazivnih slikovnih metoda, dijagnostička kateterizacija već desetak godina u razvijenijim centrima nije indicirana kao rutinska metoda u preoperativnoj pripremi većine djece s PSG-om, uključujući i djecu s VSD-om (233). Ehokardiografija je neinvazivna i praktičnija dijagnostička metoda, ali je manje osjetljiva i specifična od kateterizacije (233). U našem istraživanju u više od 90% djece u grupi 1 je učinjena kateterizacija, te je direktnim, invazivnim putem određen stupanj plućne hipertenzije. Kako volumno preopterećenje, tako i tlakovno zaopterećenje koje nastaje uslijed plućne hipertenzije uzrokuje određeni stupanj oštećenja miokarda. Kayali i suradnici (234) su svom istraživanju tražili povezanost biomarkera, primarno visoko osjetljive troponine, i plućne hipertenzije u pacijenata s PSG-om. Pacijenti su bili raspoređeni u tri grupe; prvu su grupu činila zdrava djeca, drugu grupu djeca s PSG-om i plućnom hipertenzijom kao posljedica lijevo-desnog pretoka, dok su treću grupu činila djeca s PSG-om bez plućne hipertenzije, svi u dobi između četiri i 36 mjeseci (234). U njihovoj studiji su i visoko osjetljiv troponin T i osjetljiv troponin I bili statistički značajno povišeni u grupi djece s PH-om u odnosu na djecu bez PH-a i u odnosu na zdravu kontrolu ($p < 0,05$). Važno je napomenuti da su u istraživanju koristili treću generaciju visoko osjetljivih troponina T i prvu generaciju troponina I. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka u plućima utvrđene angiokardiografijom su bile uspoređene samo s hsTnT, dok su neinvazivno mjerene vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka u plućima bile korelirane s oba markera (234). Štoviše, autori su u istraživanju pokazali da su u pacijenata s PH-om vrijednosti hsTnT-a bile značajno bolje povezane nego vrijednosti hsTnI (234). Nadalje, analizom logističke regresije, hsTnT je pokazao veću senzitivnost. Slični rezultati se mogu potvrditi u našoj studiji gdje su također djeca s PH-om imala višu vrijednost troponina u odnosu

na djecu bez PH-a. Također je značajno veća vrijednost bila za troponin T, dok je ista za troponin I bila u samo jednom mjerenju. Prednost naše studije jest to što je plućna hipertenzija u svih pacijenata bila određena direktnim, invazivnim mjerenjima i računanjem iste temeljem Fickova principa. Druga je prednost naše studije što su u analizi rezultata korišteni visoko osjetljivi troponinski testovi zadnje generacije. Najveća bojazan dugotrajne i perzistirajuće plućne hipertenzije u djece s PSG-om predstavlja razvoj sindroma Eisenmenger. Prema nizozemskom registru CONCOR, prevalencija PH-a iznosi 3% u djece s otvorenim arterijskim duktusom i 100% u djece s aortopulmonalnim prozorom (83). Rizik razvoja Eisenmengerova sindroma je varirao između 10-17% u pacijenata s ASD-om, preko 50% u pacijenata s VSD-om pa do 90% u pacijenata s neoperiranim zajedničkim AV-kanalom (83). U našoj istraživanoj populaciji, odnosno u cijelom periodu praćenja, nije bilo pacijenta s razvijenim Eisenmengerovim sindromom. To je vjerojatno posljedica pravovremene dijagnoze diljem cijele države, a posljedično tome i dobroj odluci za operativno liječenje. Isto tako, mogući razlog nepostojanja pacijenata s plućnom hipertenzijom u studiji jest i to što su iz studije bili isključeni pacijenti s poznatim sindromom. Naime, prema belgijskom registru pacijenata s Eisenmengerovim sindromom pacijenti sa sindromom Down predstavljaju gotovo polovicu svih pacijenata s Eisenmengerovim sindromom (235).

6.5. NEURORAZVOJ I PRIROĐENE SRČANE GREŠKE

Jedan od nedostataka ove studije jest što nije stavljen dovoljan naglasak na praćenje neurološkog ishoda. S obzirom da je naglasak istraživanja bio na promjenama istraživanih biomarkera, neurološki ishod, i kratkoročni, ali i dugoročni, nije detaljno procijenjen. Jedna od studija koja se bavila problematikom neurorazvojnog ishoda djece sa srčanim greškama objavili su Calderon i suradnici (236). Oni su istraživali ishod djece u dobi od tri godine. Glavni zaključci navedene studije su da se djeca s neoperiranom PSG-om ne razlikuju od onih koji su bili podvrgnuti otvorenoj operaciji srca u većini kognitivnih ishoda. Međutim, sva su djeca, i operirana i neoperirana, bila pod povećanim rizikom kognitivne disfunkcije u odnosu na populaciju djece bez srčane greške. Pod najvećim su rizikom djeca rođena kao nedostaščad (mala za gestacijsku dob) s operiranom srčanom greškom koja imaju čak do šest puta veći rizik od kognitivnog zaostajanja (236). Nedostatak te studije jest da istraživači nisu mogli procijeniti specifične kognitivne funkcije koje se mogu ispitati tek u starijoj dobi (kao npr. pozornost i izvršavanje određenih funkcija) (236). Velika populacijska studija novorođenčadi s PSG-om (studija EPICARD) je istraživala neurorazvoj djece sa srčanom greškom u dobi od 8 godina koristeći već postojeće instrumente (Kauffmanov test procjene djece, drugo izdanje (KABC-II), prema engl. *Kauffman Assessment*

Battery Test for Children - Procjena neuropsihološkog razvoja, drugo izdanje (NEPSY-II), prema engl. *Developmental NEuroPSYchological Assessment Battery, Second Edition (NEPSY-II)* kojim se omogućuje detaljna, specifična procjena neurorazvojnog ishoda (133). U toj je studiji obuhvaćeno 473 djece (što je činilo 39.5% početne populacije) koji su prošli detaljnu neurorazvojnu procjenu. Glavni je zaključak studije da su djeca koja su već pri rođenju imala simptomatski PSG bila pod povećanim rizikom za lošiji neurološki ishod. Pod najvećim su rizikom djeca s cijanotičnim PSG-om i ona sa simptomima srčanog zatajenja (133). Za našu skupinu pacijenata od posebnog su značaja istraživanja o kognitivnom razvoju pacijenata nakon operacije VSD-a. Problem neurorazvoja i mentalnog zdravlja nakon korekcije VSD-a su istraživali Eichler i suradnici (142). Oni su istraživali jesu li neurorazvoj (spoznaja, vještine govora,...), emocionalni znakovi (anksioznost i depresija), bihevioralni simptomi (manjak pažnje, hiperaktivnost i antisocijalno ponašanje) i kvaliteta života promijenjeni u toj skupini pacijenata u odnosu na zdravu populaciju. Studija je provedena kroz 6 godina, a obuhvatila je ukupno 39 djece mlađe od tri godine u koje je operiran VSD, nakon što je iz studije isključeno 47 djece iz različitih razloga (142). Neurorazvoj je mjereno uz pomoć Skale inteligencije i razvoja (prema engl. *"Intelligence and Development Scales"*), standardnim testom koji se sastoji od sedam kognitivnih testova, tri psihomotorna i dva testa jezika (237). Razina oštećenja je bila ovisna o razini složenosti operativnog zahvata, odnosno, bolje su rezultate pokazali oni kojima je operacija bila učinjena ranije i ako se radilo o jednostavnom VSD-u. U usporedbi s djecom s normalnim razvojem u većini neurološkog, emocionalnog i razvoja ponašanja nije bilo razlike. Većina djece nakon operacije VSD-a je pokazala značajno slabije rezultate u razvoju govora, što se može pripisati problemima u neurorazvoju od fetalnog doba, preko hemodinamskih promjena u razdoblju prije operativnog zahvata pa do samog operativnog zahvata. Međutim, na rezultate je značajno utjecao odnos roditelja prema djetetu. Manje poteškoće u razvoju govora ili anksioznosti bi se mogle pripisati slabijem uključivanju roditelja u rehabilitacijski proces (142). U Hrvatskoj za sada nema sličnih studija, no sigurno je da povećani broj operacija djece s PSG-om svake godine iziskuje potrebu za stvaranje tima koji će sustavno pratiti djecu, uz tjelesno i njihovo mentalno, socijalno, emocionalno zdravlje kao i zdravlje cijele obitelji.

7. ZAKLJUČCI

1. Ovo je prva studija koja je istraživala kretanje troponina u urinu u pedijatrijskoj populaciji.
2. Visoko osjetljiv troponin T kao marker srčanog oštećenja se može detektirati u urinu.
3. Nalazi se pozitivna korelacija između vrijednosti hsTnT u serumu i urinu.
4. Vrijednosti hsTnT prije operativnog zahvata su više, iako ne statistički značajno, u grupi pacijenata s fiziologijom jedne klijetke u odnosu na zdravu populaciju.
5. hsTnT u urinu nije pokazao razliku između dviju operiranih grupa ni u preoperativnom ni u postoperativnom periodu.
6. Razlike nije bilo niti kad se koncentracija troponina podijelila s kreatininom u urinu.
7. Bubrežna funkcija ima značajan utjecaj na koncentraciju hsTnT u urinu u djece nakon kardiokirurških operacija.
8. Visoko osjetljiv troponin I kao marker srčanog oštećenja se ne može detektirati u urinu.
9. Vrijednosti hsTnT i hsTnI u serumu se bolje poklapaju u grupi pacijenata nakon operacije VSD-a nego u grupi nakon operacije po Glenn-u.
10. Pacijenti s plućnom hipertenzijom u grupi pacijenata prije kardiokirurške korekcije zatvaranja VSD-a su imali više vrijednosti hsTnT u serumu nego oni bez plućne hipertenzije u istoj skupini.
11. Vrijednosti hsTnI u serumu se ni u jednoj točki mjerenja nisu statistički razlikovale u grupi pacijenata prije kardiokirurške korekcije zatvaranja VSD-a s plućnom hipertenzijom i onih bez plućne hipertenzije.
12. Od lijekova, jedino je adrenalin imao minimalan utjecaj na koncentraciju troponina T u urinu.
13. Nedostatak ove studije jest nepotpuno neurološko praćenje pacijenata nakon kardiokirurške operacije.

8. SAŽETAK

Do sada još nije objavljena studija o upotrebi visoko osjetljivih srčanih troponina T i I u urinu kao biljega srčanog oštećenja u djece. Troponinski kompleks ima ključnu ulogu u kontroli interakcije između debljih (miozin) i tankih (aktinskih i tropomiozinskih) filamenata, a sve kao odgovor na povećanu unutarstaničnu koncentraciju kalcija. Srčani troponini su jako senzitivni biljeg za detekciju srčanog oštećenja te je sposobnost detekcije i najmanjih koncentracija troponina u serumu značajno promijenila koncept male ozljede miokarda. Srčani troponini u pedijatrijskoj populaciji dobro koreliraju s težinom srčanog oštećenja nakon kardiokirurške operacije te mogu služiti kao prediktor oporavka i mortaliteta. Za sada još ne postoje studije koje bi objasnile točan mehanizam izlučivanja troponina.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati razine hsTnT i hsTnI u serumu i urinu u zdrave i u djece mlađe od 24 mjeseca nakon kardiokirurškog zahvata.

Ovo istraživanje provedeno je na 90 dojenčadi i djece mlađe od 24 mjeseca koji su podijeljeni u tri skupine. Eksperimentalnu skupinu činili su bolesnici nakon intrakardijalne operacije VSD-a, prvu kontrolnu skupinu činila je dojenčad nakon ekstrakardijalnog formiranja kavopulmonalnog spoja (operacija po Glennu), a drugu kontrolnu skupinu činila su zdrava djeca. Koncentracije troponina T i I izmjerene su u serumu i urinu u pet vremenskih točaka: prvi uzorak uzet je dan prije kardiokirurškog zahvata (vrijeme 0), a ostala četiri uzorka uzeta su nakon operacije; odmah nakon (vrijeme 1), prvog (vrijeme 2), trećeg (vrijeme 3) i petog postoperativnog dana (vrijeme 4). Uz navedeno, uzet je uzorak prvog jutarnjeg urina u kontrolnoj skupini zdrave djece za određivanje troponina T i I.

Istraživanje je djelomično potvrdilo hipotezu pozitivnom korelacijom između vrijednosti hsTnT u serumu i urinu. Međutim, slično se nije moglo potvrditi i za hsTnI, jer su vrijednosti istog u više od 90% slučajeva bile ispod granice detekcije. Bubrežna funkcija je pokazala značajan utjecaj na koncentraciju hsTnT u urinu u djece nakon kardiokirurških operacija. Naime, nađena je statistički značajna negativna korelacija između koncentracije hsTnT u serumu i urinu i brzine glomerularne filtracije procijenjene klirensom kreatinina. Pacijenti koji su bili podvrgnuti kardiokirurškoj korekciji VSD-a su imali značajno više koncentracije troponina T u serumu u prva tri postoperativna mjerenja u usporedbi s onima koji su imali operaciju po Glennu. Isto nije potvrđeno s hsTnI. U grupi pacijenata s VSD-om prije kardiokirurškog zahvata, pacijenti s plućnom hipertenzijom su imali više vrijednosti hsTnT u serumu nego oni bez plućne hipertenzije, što također nije bio slučaj s hsTnI.

Prema rezultatima ove studije, čini se da bubrežna funkcija nakon kardiokirurškog zahvata ima veliki utjecaj na koncentracije hsTnT u urinu, tako da ostaje pitanje koliko on može biti pogodan biljeg procjene srčanog oštećenja u djece nakon kardiokirurškog zahvata. S druge strane, možemo zaključiti da se hsTnI ne može detektirati u urinu te kao takav sigurno nije pogodan biljeg postoperativnog oštećenja miokarda u djece. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se postiglo bolje razumijevanje konačne eliminacije srčanih troponina u djece.

9. SUMMARY

Troponin in urine as a marker of cardiac damage in children

Matija Bakoš, 2024.

This study, the first of its kind, explores the potential use of highly sensitive cardiac troponins T (hsTnT) and I (hsTnI) in urine as markers of cardiac damage in children. The troponin excretion mechanism remains poorly understood. The research involved 90 infants and children under 24 months, divided into three groups: the experimental group consisted of patients after intracardiac VSD surgery, the first control group consisted of infants after extracardiac formation of cavopulmonary anastomosis (Glenn operation), and the second control group consisted of healthy children.

Results indicated a positive correlation between hsTnT values in serum and urine, supporting the hypothesis. However, hsTnI values were mostly undetectable in over 90% of urine samples, hindering confirmation. Renal function significantly influenced hsTnT concentration in urine for children after cardiac surgery.

The study raises questions about hsTnT's potential as a marker for assessing cardiac damage in post-cardiac surgery children. It underscores the need for further research to comprehend the final elimination of cardiac troponins in this population.

10. POPIS LITERATURE

1. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405
2. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, i sur. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, i sur. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):455–63. doi: 10.1093/ije/dyz009
4. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, i sur. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge - a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2007;115(23):2995–3014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216
5. Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr*. 2010;169(5):543-50. doi: 10.1007/s00431-009-1064-3
6. Malčić I, Dilber D. Distribucija prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj i analiza ishoda liječenja. *Hrvatska epidemiološka studija (2002.-2007)*. *Lijec Vjesn*. 2011;133(3-4):81-8.
7. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision, Fifth edition: World Health Organization [Internet] 2016 [pristupljeno 11.04.2023.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
8. Ottaviani G, Buja LM. Congenital heart disease: pathology, natural history, and interventions. *Cardiovascular Pathology*: 4 izd. U: Buja LM, Butany J. Amsterdam. Elsevier Inc.; 2016. str 611–47. doi: 10.1016/B978-0-12-420219-1.00014-8
9. Frescura C, Valsangiacomo Büchel E, Yen Ho S, Thiene G. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. U Saremi F, Achenbach S, Arbustini E, Narula J , ur. *Revisiting cardiac anatomy: a computed-tomography-based atlas and reference*. New Jersey: Blackwell Publishing LTD.; 2010. str 40-75. <https://doi.org/10.1002/9781444323191.ch2>
10. Clark EB. Mechanisms in the pathogenesis of congenital cardiac malformations. U:

- Pierpont MEM, Moller JH, ur. The genetics of cardiovascular disease. Boston: Springer.;1987. str 3–11. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2305-1_1
11. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, i sur. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington infant study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(2):31–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113979
 12. Ferencz C., Rubin JD, Loffredo CA i Magee CM. U: Ferencz C., ur. The epidemiology of congenital heart disease, the Baltimore-Washington infant study (1981-1989). *Perspectives in pediatric cardiology.* New York: Futura Publishing Co. Inc.; 1993. str 33-73.
 13. Lechat MF, Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environ Health Perspect.* 1993;101(2):153–7. doi: 10.1289/ehp.93101s2153
 14. Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol.* 1996;20(6):465–72. doi: 10.1016/s0146-0005(96)80062-0
 15. Malčić I, Kniewald H, Buljević B, Ferek-Petrić B, Boban M, Hrabak Paar M, i sur. U: Malčić I, Šmalcelj A, Anić D, Planinc D, ur. Medicinski aspekti. Prirođene srčane greške od dječje do odrasle dobi - smjernice za liječenje odraslih s prirođenim srčanim greškama (OPSG): 1 izd., Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 25-102.
 16. Kim SJ. Heterotaxy syndrome. *Korean Circ J.* 2011;41(5):227–32. doi: 10.4070/kcj.2011.41.5.227
 17. Goldmuntz E. 22Q11.2 Deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(1):64–72. doi: 10.1002/ajmg.c.31774
 18. Benhaourech S, Drighil A, El Hammiri A. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(5):287–90. doi:10.5830/CVJA-2016-019
 19. Becker AE. Classification of ventricular septal defects. *Curr Opin Cardiol.* 1991;6(1):135–7.
 20. Minette MS, Sahn DJ. Ventricular septal defects. *Circulation.* 2006;114(20):2190–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618124
 21. Saker E, Bahri GN, Montalbano MJ, Johal J, Graham RA, Tardieu GG, i sur. Gerbode

- defect: a comprehensive review of its history, anatomy, embryology, pathophysiology, diagnosis, and treatment Gerbode defect. *J Saudi Hear Assoc.* 2017;29(4):283–92. doi: 10.1016/j.jsha.2017.01.006
22. Spicer DE, Hsu HH, Co-Vu J, Anderson RH, Fricker FJ. Ventricular septal defect. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:144. doi: 10.1186/s13023-014-0144-2
 23. Doshi U, Wang-Giuffre E. Ventricular septal defects: a review. *Congenital heart defects - recent advances.* IntechOpen [Internet]. 2022 [pristupljeno 05.02.2023.]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/81658>
 24. Penny DJ, Vick GW. Ventricular septal defect. *Lancet.* 2011;377(9771):1103–12. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61339-6
 25. Frank DB, Hanna BD. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current practice in pediatrics. *Minerva Pediatr.* 2015;67(2):169–85.
 26. Tailor N, Philip R, Sathanandam S. Cardiac catheterization in congenital heart disease. *Congenital heart disease.* IntechOpen [Internet]. 2018. [pristupljeno 07.02.2023.]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/63754>
 27. Kumar P, Joshi VS, Madhu P V. Diagnostic pediatric cardiac catheterization: experience of a tertiary care pediatric cardiac centre. *Med J Armed Forces India.* 2014;70(1):10–6. doi: 10.1016/j.mjafi.2013.01.002
 28. Fagard R, Conway J. Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization. *Eur Heart J.* 1990;11(1): 1–5. doi: 10.1093/eurheartj/11.suppl_i.1
 29. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young.* 2009;19(1):8–12. doi: 10.1017/S1047951109003886
 30. Rutledge J, Bush A, Shekerdemian L, Schulze-Neick I, Penny D, Cai S, i sur. Validity of the LaFarge equation for estimation of oxygen consumption in ventilated children with congenital heart disease younger than 3 years - A revisit. *Am Heart J.* 2010;160(1):109–14. doi: 10.1016/j.ahj.2010.04.003
 31. Park MK. Special tools in cardiac evaluation. U: Park MK, ur. *The paediatric cardiology handbook.* Philadelphia: Elsevier; 2003. str 60-5.

32. Zhao QM, Niu C, Liu F, Wu L, Ma XJ, Huang GY i sur. Spontaneous closure rates of ventricular septal defects (6750 Consecutive Neonates). *Am J Cardiol.* 2019;124(4):613-617. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.022
33. Dakkak W, Oliver TI. Ventricular septal defect. In: *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.*
34. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, i sur. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415–20. doi: 10.1542/peds.2014-1666
35. Ratti C, Greca A Della, Bertocelli D, Rubini M, Tchana B. Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study : palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):4. doi: 10.1186/s13052-022-01399-z
36. Rudolph AM. Ventricular Septal Defect. U: Rudolph A, ur. *Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations*, third edition. New York: Futura Publishing Company; 2001., str 148-78.
37. Fulton DR, Saleeb S. Management of isolated ventricular septal defects (VSDs) in infants and children. U: UpToDate, Triedman JK, ur. UpToDate [Internet]; 2022 [pristupljeno 04.03.2023.] Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/management-of-isolated-ventricular-septal-defects-vsds-in-infants-and-children#H27>
38. Herridge J, Tedesco-Bruce A, Gray S, Floh AA. Feeding the child with congenital heart disease: A narrative review. *Pediatr Med.* 2021;4.
39. Vanderhoof JA, Hofschire PJ, Baluff MA, Guest JE, Murray ND, Pinsky WW, i sur. Continuous enteral feedings. An important adjunct to the management of complex congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1982 Sep;136(9):825-7.
40. Momma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. *Pediatr Drugs.* 2006;8(1):55–69. doi: 10.2165/00148581-200608010-00005
41. Berman W, Yabek SM, Dillon T, Niland C, Corlew S, Christensen D. Effects of digoxin in infants with a congested circulatory state due to a ventricular septal defect. *N Engl J Med.* 1983;308(7):363–6. doi: 10.1056/NEJM198302173080704

42. Kimball TR, Daniels SR, Meyer RA, Hannon DW, Tian J, Shukla R, i sur. Effect of digoxin on contractility and symptoms in infants with a large ventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 1991;68(13):1377–82. doi: 10.1016/0002-9149(91)90249-k
43. Rao PS, Harris AD. Recent advances in managing septal defects: ventricular septal defects and atrioventricular septal defects. *F1000Res.* 2018;7:1–16. doi: 10.12688/f1000research.14102.1
44. Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(5):665–70. doi: 10.1002/ccd.21446
45. Rao PS. Consensus on timing of intervention for common congenital heart diseases: Part I - Acyanotic heart defects. *Indian J Pediatr.* 2013;80(1):32–8. doi: 10.1007/s12098-012-0833-6
46. Cannon BC, Feltes TF, Fraley JK, Grifka RG, Riddle EM, Kovalchin JP. Nitric oxide in the evaluation of congenital heart disease with pulmonary hypertension: factors related to nitric oxide response. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(5):565–9. doi: 10.1007/s00246-004-0767-5
47. Lock JE, Block PC, McKay RG, Baim DS, Keane JD. Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation.* 1988;78(2):361–8. doi: 10.1161/01.cir.78.2.361
48. Bergmann M, Germann CP, Nordmeyer J, Peters B, Berger F, Schubert S. Short- and long-term outcome after interventional VSD closure: a single-center experience in pediatric and adult patients. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(1):78–88. doi: 10.1007/s00246-020-02456-2
49. Weryński P, Skorek P, Wójcik A, Rudek-Budzyńska A, Dziewulska A, Rudziński A. Recent achievements in transcatheter closure of ventricular septal defects: a systematic review of literature and a meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2021 Feb 25;79(2):161-169. doi: 10.33963/KP.15708
50. Masura J, Gao W, Gavora P, Sun K, Zhou AQ, Jiang S, i sur. Percutaneous closure of perimembranous ventricular septal defects with the eccentric amplatzer device: multicenter follow-up study. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(3):216–9. doi: 10.1007/s00246-005-1003-7
51. Arora R, Trehan V, Kumar A, Kalra GS, Nigam M. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: experience with various devices. *J Interv Cardiol.* 2003;16(1):83–91. doi: 10.1046/j.1540-8183.2003.08006.x

52. Koneti NR, Sreeram N, Penumatsa RR, Arramraj SK, Karunakar V, Trieschmann U. Transcatheter retrograde closure of perimembranous ventricular septal defects in children with the amplatzer duct occluder II device. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2421–2. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1004
53. Haas NA, Kock L, Bertram H, Boekenkamp R, De Wolf D, Ditkivskyy I, i sur. Interventional VSD- closure with the Nit-Occlud® Lê VSD-Coil in 110 Patients: early and midterm results of the EUREVECO-registry. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(2):215–27. doi: 10.1007/s00246-016-1502-8
54. Siehr SL, Hanley FL, Reddy VM, Miyake CY, Dubin AM. Incidence and risk factors of complete atrioventricular block after operative ventricular septal defect repair. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(3):211–5. doi: 10.1111/chd.12110
55. El Shedoudy S, El-Doklah E. Mid-term results of transcatheter closure of ventricular septal defect using Nit-Occlud Lê ventricular septal defect coil, single-center experience. *J Saudi Hear Assoc.* 2019;31(2):78–87. doi: 10.1016/j.jsha.2018.11.002
56. Nguyen HL, Phan QT, Dinh LH, Tran HB, Won H, Thottian JJ, i sur. Nit-Occlud Lê VSD coil versus duct occluders for percutaneous perimembranous ventricular septal defect closure. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(4):584–93. doi: 10.1111/chd.12613
57. Chessa M, Butera G, Negura D, Bussadori C, Giamberti A, Fesslova V, i sur. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: Mid-term results and complications. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):70–3. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.098
58. Knauth AL, Lock JE, Perry SB, McElhinney DB, Gauvreau K, Landzberg MJ, i sur. Transcatheter device closure of congenital and postoperative residual ventricular septal defects. *Circulation.* 2004;110(5):501–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000137116.12176.A6
59. Wang L, Cao S, Li J, Yang L, Liu Y, Ren J, i sur. Transcatheter closure of congenital perimembranous ventricular septal defect in children using symmetric occluders: an 8-year multiinstitutional experience. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):592–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.067
60. Qin Y, Chen J, Zhao X, Liao D, Mu R, Wang S, i sur. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect using a modified double-disk occluder. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1781–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.069

61. Zuo J, Xie J, Yi W, Yang J, Zhang J, Li J, i sur. Results of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):1034–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.040
62. Saurav A, Kaushik M, Mahesh Alla V, White MD, Satpathy R, Lanspa T, i sur. Comparison of percutaneous device closure versus surgical closure of peri-membranous ventricular septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(6):1048–56. doi: 10.1002/ccd.26097
63. Gobergs R, Salputra E, Lubaua I. Hypoplastic left heart syndrome: a review. *Acta Ned Litu.* 2016;23(2):357–81. doi: 10.6001/actamedica.v23i2.3325
64. Ohye RG, Schranz D, D’Udekem Y. Current therapy for hypoplastic left heart syndrome and related single ventricle lesions. *Circulation.* 2016;134(17):1265–79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022816
65. Kiene AM, Waller BR, Knott-Craig C, Sathanandam SK. Percutaneous stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(5):e341–3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.02.007
66. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery. *Am J Cardiol.* 1980;45(1):87–91. doi: 10.1016/0002-9149(80)90224-6
67. Ohye RG, Ludomirsky A, Devaney EJ, Bove EL. Comparison of right ventricle to pulmonary artery conduit and modified Blalock-Taussig shunt hemodynamics after the Norwood operation. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(3):1090–3. doi: 10.1016/S0003-4975(03)01386-9
68. Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;82(4):511–9. doi:10.1016/S0022-5223(19)39288-8
69. Sano S, Ishino K, Kado H, Shiokawa Y, Sakamoto K, Yokota M, i sur. Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: A multi-institutional study. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):1951–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.055
70. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, i sur. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):504–9. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73575-7

71. Caspi J, Pettitt TW, Mulder T, Stopa A. Development of the pulmonary arteries after the Norwood procedure: comparison between Blalock-Taussig shunt and right ventricular-pulmonary artery conduit. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1299–304. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.016
72. Januszewska K, Kołcz J, Mroczek T, Procelewska M, Malec E. Right ventricle-to-pulmonary artery shunt and modified Blalock-Taussig shunt in preparation to hemi-Fontan procedure in children with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2005;27(6):956–61. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.03.003
73. Ho AB, Hribernik I, Shillaker D, Thomson J, Salam A, Dedieu N, et al. Hybrid palliation for hypoplastic left heart syndrome: association with contemporary outcomes. *Circulation.* 2021;144(14):1189–91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055183
74. Yörüker U, Akintürk H. Giessen procedure as comprehensive stage II palliation with aortic arch reconstruction after hybrid bilateral pulmonary artery banding and ductal stenting for hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2018;21:19–27. doi: 10.1053/j.pcsu.2017.11.007
75. Glenn WW, Ordway NK, Talner NS, CALL Jr EP. Circulatory bypass of the right side of the heart. VI. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application in thirty-eight cases. *Circulation.* 1965;31(2):172–89. doi: 10.1161/01.cir.31.2.172
76. Kverneland LS, Kramer P, Ovrouski S. Five decades of the Fontan operation: a systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(2):181–93. doi: 10.1111/chd.12570
77. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26(3):240–8. doi: 10.1136/thx.26.3.240
78. Bjork VO, Olin CL, Bjarke BB, Thoren CA. Right atrial - right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;77(3):452–8.
79. Kreutzer C, Kreutzer J, Kreutzer GO. Reflections on five decades of the Fontan Kreutzer procedure. *Front Pediatr.* 2013;1:1–8. doi: 10.3389/fped.2013.00045
80. De Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *Experimental*

- studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96 (5):682-95.
81. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100(2):228–32.
 82. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, *i sur.* Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019;53(1): 1801916. doi: 10.1183/13993003.01916-2018
 83. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, *i sur.* Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):198–204. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.09.017
 84. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, *i sur.* Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015.132(21): 2037–2099. doi: 10.1161/CIR.0000000000000329
 85. Abman SH, Ivy DD. Recent progress in understanding pediatric pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(3):298–304. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283464a52
 86. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, *i sur.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493–537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
 87. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Iltu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population: impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):538–46. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.033
 88. Rodriguez FH, Moodie DS, Parekh DR, Franklin WJ, Morales DLS, Zafar F, *i sur.* Outcomes of hospitalization in adults in the United States with atrial septal defect, ventricular septal defect, and atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 2011; 108(2):290–3. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.036
 89. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):328–37. doi: 10.1183/09059180.00004712
 90. Rosenzweig EB, Krishnan U. Congenital heart disease - associated pulmonary

- hypertension. *Clin Chest Med.* 2021; 42(1):9-18. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.005
91. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115(8):1039–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386
 92. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J.* 2011;37(3):665–77. doi: 10.1183/09031936.00056110
 93. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: The global perspective. *Chest.* 2010;137:52S-61S. doi: 10.1378/chest.09-2861
 94. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J.* 1958;2:755-62. doi: 10.1136/bmj.2.5099.755
 95. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart.* 2002;88(6):658–64. doi: 10.1136/heart.88.6.658
 96. Balint OH, Samman A, Haberer K, Tobe L, McLaughlin P, Siu SC, et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart.* 2008;94(9):1189–93. doi: 10.1136/hrt.2006.114660
 97. Chen H, Xu Z, Wang S, Shen J, Zhang Z, Hong H. Eisenmenger ventricular septal defect: classification, morphology, and indications for surgery. *Pediatr Cardiol.* 2011 Jan;32(1):17-23. doi: 10.1007/s00246-010-9797-3
 98. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, Eckman JR. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev.* 2007;15(1):31–4. doi: 10.1097/01.crd.0000214959.82120.97
 99. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
 100. Van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, Ten Harkel ADJ, Van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation.* 2011;124(16):1755–64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584

101. Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug treatment of pulmonary hypertension in children. *Pediatr Drugs*. 2020;22(2):123–47. doi: 10.1007/s40272-019-00374-2
102. Klinger JR. The nitric oxide / cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. 2007;28:143–67. doi: 10.1016/j.ccm.2006.12.002
103. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:1864–71. doi: 10.1056/NEJMc0904473
104. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S62–7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.042
105. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, i sur. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1925–32. doi: 10.1164/ajrccm.159.6.9804054
106. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, i sur. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*. 2002;296(5567):539–41. doi: 10.1126/science.1068711
107. Ruan K-H. Advance in understanding the biosynthesis of prostacyclin and thromboxane A₂ in the endoplasmic reticulum membrane via the cyclooxygenase pPathway. *Mini Rev Med Chem*. 2012;4(6):639–47. doi: 10.2174/1389557043403710
108. Ivy DD. Prostacyclin in the intensive care setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;11:S41-5. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181d10845
109. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB, Beghetti M, Barst RJ, i sur. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):161–9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.031
110. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(1):98–104. doi: 10.1002/ccd.21793
111. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galié N, i sur. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: Results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127(10):1128–38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765

112. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(4):567–76. doi: 10.1517/13543784.2011.565048
113. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, Hamamoto T, Yamada T, Okubo K, i sur. 2-{4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl) acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(3):1181–8. doi: 10.1124/jpet.107.124248
114. Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G, Alejos J. Single-center experience using selexipag in a pediatric population. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(7):1405–9. doi: 10.1007/s00246-017-1677-7
115. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The transitional heart: from early embryonic and fetal development to neonatal life. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(5):373–86. doi: 10.1159/000501906
116. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of congenital heart disease. *Biomolecules*. 2019;9(12):879. doi: 10.3390/biom9120879
117. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: The glass half empty. *Circ Res*. 2013;112(4):707–20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853
118. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro R V., McGuire AL, i sur. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(21):653-711. doi: 10.1161/CIR.0000000000000606
119. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ Res*. 2017;120(6):923–40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309140
120. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120(4):295–301. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857987
121. Øyen N, Poulsen G, Wohlfahrt J, Boyd HA, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of discordant congenital heart defects in families. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(2):122–8. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.890103
122. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet*. 2004;5(10):725–38.

doi: 10.1038/nrg1448

123. Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Horm Res.* 2009;71(1):52–6. doi: 10.1159/000178039
124. Pont SJ, Robbins JM, Bird TM, Gibson JB, Cleves MA, Tilford JM i sur. Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. *Am J Med Genet.* 2006;(3):1749–56. doi: 10.1002/ajmg.a.31382
125. Homsy J, Zaidi S, Shen Y, Ware JS, Samocha KE, Karczewski KJ, i sur. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science.* 2015;350(6265):1262–6. doi: 10.1126/science.aac9396
126. Li Y, Klena NT, Gabriel GC, Liu X, Kim AJ, Lemke K, i sur. Global genetic analysis in mice unveils central role for cilia in congenital heart disease. *Nature.* 2015;521(7553):520–4. doi: 10.1038/nature14269
127. Guimier A, Gabriel GC, Bajolle F, Tsang M, Liu H, Noll A, i sur. MMP21 is mutated in human heterotaxy and is required for normal left-right asymmetry in vertebrates. *Nat Genet.* 2015;47(11):1260–3. doi: 10.1038/ng.3376
128. Martin LJ, Pilipenko V, Kaufman KM, Cripe L, Kottyan LC, Keddache M, i sur. Whole exome sequencing for familial bicuspid aortic valve identifies putative variants. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(5):677–83. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000526
129. Triedman JK, Newburger JW. Trends in congenital heart disease: the next decade. *Circulation.* 2016;133(25):2716–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023544
130. Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villaseñor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol.* 1998;148(5):414–23. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009666
131. Patel SS, Burns TL. Nongenetic risk factors and congenital heart defects. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(7):1535–55. doi: 10.1007/s00246-013-0775-4
132. Raissadati A, Nieminen H, Jokinen E, Sairanen H. Progress in late results among pediatric cardiac surgery patients: a population-based 6-decade study with 98% follow-up. *Circulation.* 2015;131(4):347–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011190
133. Derridj N, Guedj R, Calderon J, Houyel L, Lelong N, Bertille N, i sur. Long-term neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart defects. *J Pediatr.*

2021;237:109-114.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.032

134. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr.* 2007;151(1):73-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.02.020
135. Espinosa-Garamendi E, Labra-Ruiz NA, Naranjo L, Chávez-Mejía CA, Valenzuela-Alarcón E, Mendoza-Torreblanca JG. Habilitation of executive functions in pediatric congenital heart disease patients through LEGO®-based therapy: a quasi-experimental study. *Healthcare (Basel).* 2022;10(12): 2348. doi: 10.3390/healthcare10122348
136. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 2000;105(5):1082–9. doi: 10.1542/peds.105.5.1082
137. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, i sur. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management a scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2012;126(9):1143–72. doi: 10.1161/CIR.0b013e318265ee8a
138. Leonetti C, Back SA, Gallo V, Ishibashi N. Cortical dysmaturation in congenital heart disease camille. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):192–204. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.003
139. Nagaraj UD, Evangelou IE, Donofrio MT, Vezina LG, McCarter R, Du Plessis AJ, i sur. Impaired global and regional cerebral perfusion in newborns with complex congenital heart disease. *J Pediatr.* 2015;167(5):1018–24. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.004
140. Kelly CJ, Makropoulos A, Cordero-Grande L, Hutter J, Price A, Hughes E, i sur. Impaired development of the cerebral cortex in infants with congenital heart disease is correlated to reduced cerebral oxygen delivery. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-017-14939-z
141. Mebius MJ, Kooi EMW, Bilardo CM, Bos AF. Brain injury and neurodevelopmental outcome in congenital heart disease: A systematic review. *Pediatrics.* 2017;140(1): e20164055. doi: 10.1542/peds.2016-4055
142. Eichler A, Köhler-Jonas N, Stonawski V, Purbojo A, Moll GH, Heinrich H, i sur. Child neurodevelopment and mental health after surgical ventricular septal defect repair: risk and

- protective factors. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(2):152–60. doi: 10.1111/dmcn.13992
143. Simons JS, Glidden R, Sheslow D, Pizarro C. Intermediate neurodevelopmental outcome after repair of ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(5):1586–91. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.082
144. Varghese R, Saheed S, Ravi AK, Sherrif EA, Agarwal R, Kothandam S. The “ excluding ” suture technique for surgical closure of ventricular septal defects : A retrospective study comparing the standard technique. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016;9(3): 229–35. doi: 10.4103/0974-2069.189116
145. Anderson BR, Stevens KN, Nicolson SC, Gruber SB, Spray TL, Wernovsky G, i sur. Contemporary outcomes of surgical ventricular septal defect closure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):641–7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.032
146. Anderson RH, Ho SY. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(11):1233–48. doi: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00097.x
147. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130(9):749–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396
148. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, i sur. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation*. 2015;132(22):2118–25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202
149. Cohen S, Houyel L, Guillemain R, Varnous S, Jannot AS, Ladouceur M, i sur. Temporal trends and changing profile of adults with congenital heart disease undergoing heart transplantation. *Eur Heart J*. 2016;37(9):783–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv628
150. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, i sur. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). *En. Hear Rhythm*. 2014;11(10):e102–65. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.009
151. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in adults with

- congenital heart disease incidence, cumulative risk, and predictors. *Circulation*. 2015;132(25):2385–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011241
152. Gouton M, Nizard J, Patel M, Sassolas F, Jimenez M, Radojevic J, i sur. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: a multicentric observational study. *Int J Cardiol*. 2015;187 (1):84–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.344
 153. Thompson JL, Kuklina E V., Bateman BT, Callaghan WM, James AH, Grotegut CA. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 2015;126(2):346–54. doi: 10.1097/AOG.0000000000000973
 154. Sharma S, Jackson PG, Makan J. Cardiac troponins. *J Clin Pathol*. 2004;57(10):1025–6. doi: 10.1136/jcp.2003.015420
 155. Kanaan UB, Chiang VW. Cardiac troponins in pediatrics. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(5):323–9. doi: 10.1097/01.pec.0000125664.35690.51
 156. Sasse S, Brand NJ, Kyprianou P, Dhoot GK, Wade R, Arai M, i sur. Troponin I gene expression during human cardiac development and in end- stage heart failure. *Circ Res*. 1993;72(5):932–8. doi: 10.1161/01.res.72.5.932
 157. Anderson PAW, Greig A, Mark TM, Malouf NN, Oakeley AE, Ungerleider RM, i sur. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart. *Circ Res*. 1995;76(4):681–6. doi: 10.1161/01.res.76.4.681
 158. Correale M, Nunno L, Ieva R, Rinaldi M, Maffei G, Magaldi R, i sur. Troponin in newborns and pediatric patients. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009;7(4):270–8. doi: 10.2174/187152509789541927
 159. Bohn MK, Steele S, Hall A, Poonia J, Jung B, Adeli K. Cardiac biomarkers in pediatrics : an undervalued resource. *Clin Chem*. 2021; 67(7):947-58. doi: 10.1093/clinchem/hvab063
 160. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins : from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113(14):1708–18. doi: 10.1093/cvr/cvx183
 161. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, i sur. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1540–9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070

162. Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA, Body R, Collinson PO, Jaffe AS. High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guidelines for the evaluation and diagnosis of acute chest pain. *Circulation*. 2022;146(7):569–81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059678
163. Karlén J, Karlsson M, Eliasson H, Bonamy AKE, Halvorsen CP. Cardiac troponin T in healthy full-term infants. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(8):1645–54. doi: 10.1007/s00246-019-02199-9
164. Bader D, Kugelman A, Lanir A, Tamir A, Mula E, Riskin A. Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: a study and review of the literature. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1–2):61–5. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.018
165. Song D, De Zoysa JR, Ng A, Chiu W. Troponins in acute kidney injury. *Ren Fail*. 2012;34(1):35–9. doi: 10.3109/0886022X.2011.623440
166. Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, Iwamoto Y, Senzaki H. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr*. 2015;11(4):309–15. doi: 10.1007/s12519-015-0039-x
167. Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population. *Clin Chem Lab Med*. 2021;60(1):18–32. doi: 10.1515/cclm-2021-0976
168. Immer FF, Stocker FP, Seiler AM, Pfammatter J, Printzen G, Carrel TP. Comparison of troponin-I and troponin-T after pediatric cardiovascular operation. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(6):2073-7. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00795-4
169. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, Pfammatter JP, Printzen G, Peheim E. Troponin-T: improved diagnostic assessment of myocardial damage in childhood. *Acta Paediatr*. 1997;86(12):1321–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14906.x
170. Sugimoto M, Ota K, Kajihama A, Nakau K, Manabe H, Kajino H. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. Evaluation using a highly sensitive cardiac troponin I assay in children with congenital heart disease. *Circ J*. 2011;75(9):2213-9. doi: 10.1253/circj.cj-10-1211
171. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Serum troponin in neonatal intensive care. *Neonatology*. 2008;94(1):1–7. doi: 10.1159/000112540
172. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular

- disease. *Lancet*. 2003;362(9380):316–22. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13976-1
173. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Temma S, i sur. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: Marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol*. 1995;133(2):207–9. doi: 10.1530/eje.0.1330207
 174. Schoen SP, Zimmermann T, Kittner T, Braun MU, Fuhrmann J, Schmeisser A, i sur. NT-proBNP correlates with right heart haemodynamic parameters and volumes in patients with atrial septal defects. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6–7):660–6. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.01.014
 175. Shah A, Feraco AM, Harmon C, Tacy T, Fineman JR, Bernstein HS. Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1280–4. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.046
 176. Van den Eynde J, Salaets T, Louw JJ, Herman J, Breyssem L, Vlasselaers D, Desmet L, Meyns B, Budts W, Gewillig M, Mekahli D. Persistent markers of kidney injury in children who developed acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e024266. doi: 10.1161/JAHA.121.024266
 177. Yuan S. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(1):3–11. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.03.007
 178. Galić S, Milošević D, Filipović-Grčić B, Rogić D, Vogrinc Ž, Ivančan V, i sur. Early biochemical markers in the assessment of acute kidney injury in children after cardiac surgery. *Ther Apher Dial*. 2022;26(3):583–93. doi: 10.1111/1744-9987.13736
 179. Aoun B, Daher GA, Daou KN, Sanjad S, Tamim H, El Rassi I, i sur. Acute kidney injury post-cardiac surgery in infants and children: a single-center experience in a developing country. *Front Pediatr*. 2021; 9:637463. doi: 10.3389/fped.2021.637463
 180. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1503–20. doi: 10.1681/ASN.2006010017
 181. Morton SU, Quiat D, Seidman JG, Seidman CE. Genomic frontiers in congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(1):26–42. doi: 10.1038/s41569-021-00587-4
 182. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, i sur. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta*. 2011;412(9–10):748–54.

doi: 10.1016/j.cca.2010.12.034

183. Pierson-Perry JF. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute. [Internet]. 2012 Jun 18 [pristupljeno 04.03.2023.]. Dostupno na: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep17/>
184. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular filtration rate estimation formulas for pediatric and neonatal use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23(6):424–31. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.424
185. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089–100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
186. Waikar SS, Sabbiseti VS, Bonventre J V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2010;78(5):486–94. doi: 10.1038/ki.2010.165
187. Streng AS, van der Linden N, Kocken JMM, Bekers O, Bouwman FG, Mariman ECM, i sur. Mass spectrometric identification of cardiac troponin T in urine of patients suffering from acute myocardial infarction. *J Appl Lab Med.* 2018;2(6):857–67. doi: 10.1373/jalm.2017.024224
188. Pervan P, Svaguša T, Prkačin I, Vuković J, Radeljak A, Perkov S. Urine concentrations of high-sensitivity cardiac troponin i in healthy adults – preliminary reference intervals. *Acta Medica Croat.* 2018;72(4):461–5.
189. Pervan P, Svaguša T, Prkačin I, Savuk A, Bakos M, Perkov S. Urine high sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae.* 2017;13(8):62–4.
190. Maruta T, Li T, Morrissey J, Blood J, Macy E, Bach R, i sur. (sažetak 252): Urinary cardiac troponin I is detectable in patients with myocardial injury using a high-sensitive immunoassay. *Crit Care Med.* 2012;40:1-328. doi: 10.1097/01.ccm.0000424470.26633.42
191. Ziebig R, Lun A, Hocher B, Priem F, Altermann C, Asmus G, i sur. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem.* 2003;49(7):1191–3. doi: 10.1373/49.7.1191
192. Su JA, Kumar SR, Mahmoud H, Bowdish ME, Toubat O, Wood JC, i sur. Postoperative

- serum troponin trends in infants undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31(2):244–51. doi: 10.1053/j.semtcv.2018.08.010.
193. Kojc TS, Varda NM. Novel biomarkers of heart failure in pediatrics. *Children (Basel).* 2022;9(5):740. doi: 10.3390/children9050740
 194. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698–717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0
 195. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, i sur. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):345–53. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.025
 196. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem.* 2017;63(1):73–81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109
 197. Chaulin A. Cardiac troponins: contemporary biological data and new methods of determination. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:299–316. doi: 10.2147/VHRM.S300002
 198. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, Kruijshaar ME, Van Gestel TJM, In 'T Groen S, i sur. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(1):6–13. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001322
 199. Cheung YF, Li VWY, Lai CTM, Shin VY, Keung W, Cheuk DKL, i sur. Circulating high-sensitivity troponin T and microRNAs as markers of myocardial damage during childhood leukaemia treatment. *Pediatr Res.* 2021;89(5):1245–52. doi: 10.1038/s41390-020-1049-5
 200. Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005;352(1–2):15–35. doi: 10.1016/j.cccn.2004.09.001
 201. Tarkowska A, Furmaga-Jabłońska W. The evaluation of diagnostic role of cardiac troponin T (cTnT) in newborns with heart defects. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:682538. doi: 10.1100/2012/682538
 202. Cardinaels EPM, Mingels AMA, Van Rooij T, Collinson PO, Prinzen FW, Van Dieijen-Visser MP. Time-dependent degradation pattern of cardiac troponin T following myocardial infarction. *Clin Chem.* 2013;59(7):1083–90. doi: 10.1373/clinchem.2012.200543

203. Michielsen ECHJ, Diris JHC, Kleijnen VWVC, Wodzig WKWH, Van Dieijen-Visser MP. Investigation of release and degradation of cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2007;40(12):851–5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.04.004
204. Abiko M, Inai K, Shimada E, Asagai S, Nakanishi T. The prognostic value of high sensitivity cardiac troponin T in patients with congenital heart disease. *J Cardiol.* 2018;71(4):389–93. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.09.012
205. Boroński B, Piotrowski A, Pagowska-Klimek I. Value of troponin T measurements for prediction of postoperative course and length of ICU stay of children after surgical correction of congenital heart disease. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2022;54(2):114–9. doi: 10.5114/ait.2022.114488
206. Pérez-Navero JL, de la Torre-Aguilar MJ, Ibarra de la Rosa I, Gil-Campos M, Gómez-Guzmán E, Merino-Cejas C, i sur. Cardiac biomarkers of low cardiac output syndrome in the postoperative period after congenital heart disease surgery in children. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(4):267-74. doi: 10.1016/j.rec.2016.09.011.
207. Chenevier-Gobeaux C, Bailleul S, Mzabi A, Blanc MC, Lefevre G. Upper reference limits of high-sensitivity cardiac troponin T in a general population: comparison with those of sensitive cardiac troponin I. *Clin Lab.* 2013;59(3–4):333–6. doi: 10.7754/clin.lab.2012.120230
208. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR. Intraoperative release of troponin T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart.* 1998;80(4):341–8. doi: 10.1136/hrt.80.4.341
209. Papachristofi O, Mackay JH, Powell SJ, Nashef SAM, Sharples L. Impact of the anesthesiologist and surgeon on cardiac surgical outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(1):103–9. doi: 10.1053/j.jvca.2013.07.004
210. Zhou HM, Ling XY, Ni YJ, Wu C, Zhu ZP. Pre-cardiopulmonary bypass administration of dexmedetomidine decreases cardiac troponin I level following cardiac surgery with sevoflurane postconditioning. *J Int Med Res.* 2019;47(8):3623–35. doi: 10.1177/0300060519856750
211. Mildh LH, Pettilä V, Sairanen HI, Rautiainen PH. Cardiac troponin T levels for risk

- stratification in pediatric open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1643–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.05.014
212. Nagy ZL, Collins M, Sharpe T, Mirsadraee S, Guerrero RR, Gibbs J i sur. Effect of two different bypass techniques on the serum troponin T levels in newborns and children: does pH-stat provide better protection? *Circulation.* 2003;108(5):577–82. doi: 10.1161/01.CIR.0000081779.88132.74
213. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, i sur. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 1;70(5):558-68. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.062
214. Gupta-Malhotra M, Kern JH, Flynn PA, Schiller MS, Quaegebeur JM, Friedman DM. Cardiac troponin I after cardiopulmonary bypass in infants in comparison with older children. *Cardiol Young.* 2013;23(3):431–5. doi: 10.1017/S1047951112001163
215. Montgomery VL, Sullivan JE, Buchino JJ. Prognostic value of pre- and postoperative cardiac troponin I measurement in children having cardiac surgery. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3(1):53–60. doi: 10.1007/s100240050007
216. Bottio T, Vida V, Padalino M, Gerosa G, Stellin G. Early and long-term prognostic value of troponin-I after cardiac surgery in newborns and children. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006;30(2):250–5. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.05.001
217. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, Pfammatter JP, Bachmann D, Printzen G, i sur. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1719–23. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00061-3
218. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Kharitonov AV, Tamm NN, Filatov VL, i sur. Full-size cardiac Troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development. *Clin Chem.* 2018;64(7):1104–12. doi: 10.1373/clinchem.2017.286211
219. Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(11–12):1091–5. doi: 10.1515/CCLM.1999.159
220. de Boer D, Streng AS, van Doorn WPTM, Vroemen WHM, Bekers O, Wodzig WKWH, Mingels AMA. Cardiac troponin T: the impact of posttranslational modifications on

- analytical immunoreactivity in blood up to the excretion in urine. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1306:41-59. doi: 10.1007/978-3-030-63908-2_4
221. Vilela EM, Bettencourt-Silva R, da Costa JT, Barbosa AR, Silva MP, Teixeira M, i sur. Anti-cardiac troponin antibodies in clinical human disease: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2017;5(15):307. doi: 10.21037/atm.2017.07.40
222. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autoantibodies against cardiac troponins. *N Engl J Med.* 2005;352(1):98–100. doi: 10.1056/NEJM200501063520123
223. Morton A. When lab tests lie ... heterophile antibodies. *Aust Fam Physician.* 2014;43(6):391–3.
224. Vylegzhanina AV, Kogan AE, Katrukha IA, Antipova OV, Kara AN, Bereznikova AV, i sur. Anti-cardiac troponin autoantibodies are specific to the conformational epitopes formed by cardiac troponin I and troponin T in the ternary troponin complex. *Clin Chem.* 2017;63(1):343–50. doi: 10.1373/clinchem.2016.261602
225. Ziya Kaya, Katus HA, Rose NR. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clin Immunol.* 2010;134(1):80-8. doi: 10.1016/j.clim.2009.04.008
226. Fert-Bober J, Giles JT, Holewinski RJ, Kirk JA, Uhrigshardt H, Crowgey EL, i sur. Citrullination of myofilament proteins in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2015;108(2):232–42. doi: 10.1093/cvr/cvv185
227. Chan CPY, Rainer TH. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv Clin Chem.* 2013;59:23-63. doi: 10.1016/b978-0-12-405211-6.00002-4
228. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta.* 1999;284(2):175–85. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00079-0
229. Afkarian M, Bhasin M, Dillon ST, Guerrero MC, Nelson RG, Knowler WC, i sur. Optimizing a proteomics platform for urine biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics.* 2010;9(10):2195–204. doi: 10.1074/mcp.M110.000992
230. Westreich R, Fraiha YA, Fridman V, Tsaban G, Cohen M, Haviv Y, i sur. Urine troponin excretion in patients with and without renal failure - the role of the kidney in troponin elimination. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9_Supplement):1009. doi:10.1016/S0735-

231. Chen JY, Lee SY, Li YH, Lin CY, Shieh MD, Ciou DS. Urine high-sensitivity troponin I predict incident cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2020;9(12):3917. doi: 10.3390/jcm9123917
232. Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, i sur. Comparison between urine albumin-to creatinine ratio and urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):1–8. doi: 10.1186/s12882-016-0261-3
233. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, i sur. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(22):2607–52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821b1f10
234. Kayali S, Ertugrul I, Yoldas T, Kaya O, Ozgür S, Orün UA, i sur. Sensitive cardiac troponins: could they be new biomarkers in pediatric pulmonary hypertension due to congenital heart disease? *Pediatr Cardiol*. 2018;39(4):718–25. doi:10.1007/s00246-018-1811-1
235. Van de Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, i sur. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: implications for treatment strategies? *Acta Cardiol*. 2009 Aug;64(4):447–53. doi: 10.2143/AC.64.4.2041608
236. Calderon J, Willaime M, Lelong N, Bonnet D, Houyel L, Ballon M, i sur. Population-based study of cognitive outcomes in congenital heart defects. *Arch Dis Child*. 2018;103(1):49–56. doi: 10.1136/archdischild-2016-310830
237. Grob A, Meyer C, Hagmann-von AP. *Intelligence and Development Scales (IDS)*. Bern: Huber, 2009.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Matija Bakoš je rođen 13.02.1989. u Čakovcu. Pohađao je opći smjer gimnazije Josip Štolcer Slavenski u Čakovcu koju je završio 2007.godine. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu je diplomirao 2013. godine. Dobitnik je Dekanove nagrade za najuspješnijeg studenta šeste godine. Tijekom studija je dvije godine bio demonstrator na predmetu "Klinička propedeutika". Specijalizaciju iz pedijatrije je započeo 2016., a završio 2021. godine na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Po završetku specijalizacije započinje subspecijalizaciju iz pedijatrijske kardiologije. Instruktor je više tečajeva reanimacije u organizaciji Hrvatskog reanimatološkog društva. Proveo je dva mjeseca na stručnom usavršavanju u pedijatrijskoj jedinici za intenzivnu njegu u *Deutsches Herzzentrum München*. Kao autor je publicirao više znanstvenih i stručnih radova od kojih je 10 indeksirano u bazi *Current Contents*. Dobitnik je stipendije Zaklade Zergollern-Čupak za financiranje poslijediplomskog studija treće godine. Dobitnik je nagrade "Ernest Mayerhofer" Hrvatskog pedijatrijskog društva.

Prilog 1.

Ime i prezime djeteta: _____ Odaberite lozinku:

Spol: M Ž

Datum rođenja: dan/mjesec/godina ____ . ____ . ____

Rodna masa: _____ Rodna duljina: _____ Apgar skor: _____

U kojem tjednu je nastupio porod:

Trenutna težina: _____ Trenutna visina: _____

Je li dojenački period protekao uredno: DA NE

Je li do sad bio/bila teže bolestan/bolesna (zbog čega je ležao/ležala u bolnici): DA NE

Je li bio/bila bolestan/bolesna u zadnjih tjedan dana (temperatura, osip, bolesti koštano mišićnog sustava, bolesti bubrega): DA NE

Ukoliko je odgovor na prethodna 2 pitanja DA – zahvaljujemo na suradnji, nije potrebno dati uzorak urina.

Ukoliko je odgovor na prethodna 2 pitanja NE – molimo nastavite dalje

Je li bilo do sad problema s bubrezima radi kojih je ležao/la u bolnici: DA NE

Je li bilo do sad problema sa srcem radi kojih je ležao/la u bolnici: DA NE

Je li bilo pojačane tjelesne aktivnosti zadnja 3 dana: DA NE

Zahvaljujemo na suradnji!