

Distribucija prirođenih srčanih grešaka u Hrvatskoj, analiza rizičnih čimbenika i ishoda liječenja

Dilber, Daniel

Doctoral thesis / Disertacija

2010

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:241352>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Dilber, Daniel (2010) *Distribucija prirođenih srčanih grešaka u Hrvatskoj, analiza rizičnih čimbenika i ishoda liječenja*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/867>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Daniel Dilber

**Distribucija prirođenih srčanih grešaka u
Hrvatskoj, analiza rizičnih čimbenika i
ishoda liječenja**

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te u Zavodu za kardiologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, uz suradnju iz 14 radilišta pedijatrijske kardiologije diljem Hrvatske.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Ivan Malčić

Rad posvećujem svojoj ženi

Danijeli

i mojim princezama

Bruni i Dori

Između mnogih kojima dugujem zahvalu, posebno zahvaljujem:

svojem mentoru, prof. dr. sc. Ivanu Malčiću

predstojniku Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb

SADRŽAJ

1. UVOD ISTRAŽIVANJA.....	7
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	27
3. ISPITANICI I METODE.....	28
3.1. Ispitanici	28
3.2. Metode.....	29
4. REZULTATI.....	34
4.1. Distribucija prirođenih srčanih grješaka.....	34
4.2. Analiza rizičnih čimbenika.....	40
4.1. Analiza ishoda liječenja.....	48
5. RASPRAVA.....	59
6. ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA.....	81
7. SAŽETAK.....	84
8. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU.....	86
9. POPIS LITERATURE.....	87
10. ŽIVOTOPIS.....	106

UPITNIK – REGISTAR SRČANIH BOLESTI U DJECE HRVATSKA

POPIS KRATICA I OZNAKA

<i>ABC score</i>	Aristotle Basic Complexity Score
<i>AEPC</i>	Association for European Paediatric Cardiology
<i>ASD</i>	Defekt interatrijalnog septuma
<i>ASD I</i>	Defekt interatrijalnog septuma tip Ostium primum
<i>ASD II</i>	Defekt interatrijalnog septuma tip Ostium secundum
<i>AS</i>	Aortna stenoza
<i>AVSD</i>	Atrioventrikularni septumski defekt
<i>BWIS</i>	Baltimore Washington Infant Study
<i>C.E.S.P</i>	Confederation of European Specialists in Paediatrics
<i>CHD</i>	Congenital Heart Disease
<i>CoAo</i>	Koarktacija aorte
<i>DORV</i>	Dvostruki izlaz krvnih žila iz desnog ventrikula
<i>d-TGA</i>	Kompletna transpozicija velikih krvnih žila
<i>d-TGAi</i>	Kompletna transpozicija velikih krvnih žila s intaktnim interventrikulskim septumom
<i>d-TGA (VSD; PS)</i>	Kompletna transpozicija velikih krvnih žila s defektom interventrikulskog septuma i/ili pulmonalnom stenozom
<i>ECHO</i>	Ultrazvučni pregled srca
<i>EKG</i>	Elektrokardiogram
<i>EPCC</i>	European paediatric cardiology code
<i>EUROCAT</i>	European Registry of Congenital Anomalies and Twins
<i>HLHS</i>	Sindrom hipoplastičnog lijevog srca
<i>MI</i>	Mitralna insuficijencija
<i>PA</i>	Pulmonalna atrezija
<i>PAPVC</i>	Parcijalna anomalija utoka plućnih vena
<i>PDA</i>	Perzistentni arterijski duktus (Botalli)
<i>PLOS</i>	Prolonged length of stay
<i>PS</i>	Pulmonalna stenoza
<i>PS (IVS)</i>	Pulmonalna stenoza s defektom interventrikulskog septuma

<i>PS (int IVS)</i>	Pulmonalna stenoza s intaktnim interventrikulskim septumom
<i>PSG</i>	Prirođene srčane grješke
<i>RACHS-1Method</i>	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery -1 Method
<i>SLE</i>	Sistemski lupus eritematosus
<i>TA</i>	Trikuspidna atrezija
<i>TAC</i>	Perzistentni arterijski trunkus
<i>TAPVC</i>	Potpuni anomalni utok plućnih vena
<i>TI</i>	Trikuspidna insuficijencija
<i>TF</i>	Tetralogija Fallot
<i>VSD</i>	Defekt interventrikulskog septuma
<i>ZAVK</i>	Zajednički atrioventrikularni kanal

1. UVOD

Prirođene srčane grješke (PSG) spadaju među najčešće i najteže anomalije jednog organskog sustava (1). Zbog svoje učestalosti i javno zdravstvenog značaja važan su predmet medicinskih istraživanja (2,3). Literaturna izvješća o etiopatogenezi, prevalenciji, združenosti s drugim ekstrakardijalnim anomalijama, tijeku bolesti i ishodima liječenja, značajno se razlikuju (4,5).

Prirođene srčane grješke smatraju se najčešćim uzrokom smrti u perinatalnom i ranom neonatalnom razdoblju te najčešćim anomalijama koje se kao kronične bolesti iz dječje prenose u odraslu dob. Zbog sve razvijenih metoda liječenja proporcija djece koja preživljava sve je veća te je i javnozdravstveni značaj prirođenih srčanih grješaka sve veći (6).

Izvješća o prevalenciji značajno se razlikuju i kreću se u rasponu od 2 do 11.7 na 1000 živorođene djece, dobrim dijelom ovisno o definiranim kriterijima uključivanja u studiju, odnosno o metodama istraživanja (7,8,9). Prema izvješću Šamaneka M. i pregleda kroz literaturu, najniža prevalencija djece jest 0.21% (Fyler, New England, SAD), zatim 0.47 % (Bierman, Hawaii), a najviša 8.2% (Tyrol, Austria) do 11.7% (California, SAD) na 1000 živorođenih (10). Potrebno je naznačiti da kada govorimo o učestalosti prirođenih srčanih grješaka, zapravo govorimo o prevalenciji, jer naime, iako epidemiološka istraživanja prvenstveno teže izračunavanju stopa incidencije (obuhvaćaju nove slučajeve koji nastaju tijekom specifičnog razdoblja u rizičnih osoba), kompleksnost etiologije prirođenih grješaka čini određivanje prave incidencije nemogućom. Naime, neke su prirođene srčane grješke genetski određene, dok druge nastaju tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja uslijed infekcije ili toksičnog djelovanja (11). Tako se unutar skupine prirođenih poremećaja koji su genetski determinirani tijekom trudnoće može izdvojiti skupina bolesnih (Incidencija),

gubitak teško zahvaćenih embrija ili fetusa (Mortalitet), te ponekad postoji mogućnost i spontanog vraćanja u normalno stanje (pomak slučajeva zbog ozdravljenja) (8,12,13). Stoga, ako bismo htjeli izračunati stvarnu incidenciju PSG u odnosu na sva začeca, našli bismo slučajeve s letalnim malformacijama koje nikad ne susrećemo kod živorođene djece. Zato govorimo o prevalenciji (broj oboljelih u nekoj populaciji u specifičnom trenutku ili razdoblju). Kod istraživanja kongenitalnih srčanih poremećaja, prevalencija pri rođenju (broj djece sa prirodnom srčanom grješkom u odnosu na ukupan broj živorođene djece), najbolji je pokazatelj učestalosti koja se odnosi na intrauterino preživjele kardiološke i nekardiološke grješke. Tu je prevalenciju relativno jednostavno mjeriti s obzirom na to da se evidencija o živorođenim jednoobrazno vodi u službenim dokumentima svake zemlje, što također pruža i podatke o nazivniku (populacija iz koje zahvaćeni pojedinci dolaze), te omogućuje komparativne studije u različitim populacijama. Novije studije prirodnih srčanih grješaka teže smjernicama EUROCAT registara koji obuhvaćaju prirodene srčane grješke u slučaju kasne fetalne smrti zbog evidentirane, prenatalno prepoznate srčane grješke, mrtvorodenosti ploda s evidentiranom srčanom grješkom i živorođenosti, a ne obuhvaćaju rane fetalne smrti i spontani abortuse (1,6). Jasno, takve studije podatke crpe dijelom i iz obdukcijских nalaza.

Nađena prevalencija prirodnih srčanih grješaka u mnogome je ovisna o kriterijima uključivanja u studiju. U izračunu prevalencije prirodnih srčanih grješaka korisno je dopustiti razdoblje od najmanje jedne godine tijekom kojeg će se postaviti dijagnoza. To vremensko ograničenje, kao i definicija bolesti različiti su u različitim studijama (1,3,8,9,14). Osim toga, živorođenu djece treba razvrstati prema gestacijskoj dobi, s obzirom na to da neonatalni i opstetrički postupci u različitim državama variraju i mogu dovesti do povećanog preživljenja teško oboljele djece. S druge strane, jednogodišnji ili višegodišnji dijagnostički prozor omogućuju uključenje blažih oštećenja koja se prepoznaju tijekom rutinskih pregleda dojenčadi i male djece. Razlike u svim tim komponentama vode razlikama u objavljenim

prevalencijama PSG (11). Razvojem tehnologije dolazimo do toga da se sve više evidentiraju nalazi koji ranije nismo bili u mogućnosti detektirati što može voditi, ovisno o kriterijima studija, povećanju broja grješaka. Jednako tako, na prevalenciju srčanih grješaka može značajno utjecati i dostupnost medicinskim pretragama. Govorimo li o razdiobi pojedinih srčanih grješaka prema učestalosti, ona je u većini opsežnijih istraživanja približno jednaka. Veće su razlike uočene među rijetkim i složenim grješkama. Tako je u živorođene djece najzastupljeniji ventrikulski septumski defekt (VSD) koji čini 25-30% svih grješaka u ranijoj dječjoj dobi, zatim atrijski septumski defekt (ASD) i otvoreni arterijski duktus (PDA) u 8 do 10% oboljelih. Rjeđe su koarktacija aorte (CoAo), stenoza pulmonalne valvule (PS), stenoza aortne valvule (AS), atrioventrikulski septumski defekt (AVSD), tetralogija Fallot (TF) i transpozicija velikih krvnih žila (TGA) (1,8,9,14-20). Prevalencija nekih srčanih grješaka razlikuje se po spolu i rasi (21).

Prirođene srčane grješke javljaju se kao izolirane malformacije ili združene s drugim ekkstrakardijalnim malformacijama. (22,23). Neke srčane grješke primarno su malformacije, nastale u ranom razdoblju kardiovaskularne morfogeneze, dok su druge srčane grješke uzrokovane okolinskim čimbenicima tijekom intrauterinog života nakon završene morfogeneze i nazivaju se deformacijama, ili je posrijedi čak disrupcija (morfološka promjena koja postupno očituje svoju fenotipiju s rastom jedinke, a uvjetovana je genski, npr. Marfanov sindrom) (24-28). Jedno od obilježja pedijatrijske kardiologije jest da je u cijelosti prožeta genetikom. Humana genetika danas analizira genetičke informacije i varijacije od razine genotipa do fenotipa, na razini DNA, gena, genoma, kromosoma. Gotovo sve aneuploidije autosoma imaju srčanu bolest (sindromi Down, Edwards, Patau) kao i delecije (sindrom Wolf), ali i gonosomalne aberacije (Klinefelter, Ullrich-Turner), jednako kao i mikrodelecije kod konotrunkalnih anomalija (delecija kromosoma 22 kod DiGeorgeova sindroma) ili mikrodelecija kromosoma 7 kod sindroma Williams-Beuren, kao i čitav niz monogenskih

bolesti koje se svakog dana sve više raspoznaju (Holt-Oram sindrom, Ellis van Creveld sindrom, Mowat-Willson sindrom i drugi) (29,30,31). Zadnjih godina sve se više istražuje genetički aspekt prirođenih srčanih grješaka te identificiraju geni odgovorni za nastanak pojedinih grješaka (32-36). Ako je srčana grješka jedina malformacija u djeteta, etiologija je najčešće multifaktorska. Mehanizam nastanka takvih grješaka još uvijek se istražuje. Uz takav mehanizam nastanka srčanih grješaka, ako jedan roditelj, ili jedan brat, ili sestra imaju srčanu grješku, rizik od pojave srčane grješke raste od 0.8% za opću populaciju na 2-6 % ovisno o različitim izvješćima. Ako su dva djeteta u istoj obitelji imala srčanu grješku, rizik za buduće dijete povećava se na 20-30%. Ponovljena grješka u brata ili sestre obično je istoga tipa kao u prvog bolesnika, ali mogu postojati i značajne razlike u tipu grješke. U istim radovima opisuje se da neke multifaktorski nastale srčane grješke imaju veći rizik ponavljanja, kao što su opstruktivne lezije lijevog srca (26,29,30,36,37).

Oko 2-4 % prirođenih srčanih grješaka povezano je sa štetnim čimbenicima iz okoliša ili s majčinih bolestima i teratogenima (37,38). Tako se od teratogena najčešće izdvajaju lijekovi (litij, talidomid, alkohol, neki antiepileptici, retinoična kiselina i drugi), patološke promjene intrakardijalnog protoka i oštećenja miokarda i krvožilja infektivnim, metaboličkim ili toksičnim čimbenicima (infekcija virusom rubeole u prvom tromjesečju trudnoće, šećerna bolest, fenilketonurija, sistemski eritemski lupus majke) te izloženost rendgenskom zračenju (37-40). Iz svega navedenog isčitava se isprepletenost embriologije, genetike i okolišnih čimbenika u etiologiji prirođenih srčanih grješaka. Analiziranje etiologije prirođenih srčanih grješaka nosi sa sobom veliki značaj. Spoznavanje genetičkog aspekta srčanog oboljenja vodi ispravnijem genetičkom informiranju i analizi rizika na okolnost ponavljanja srčane grješke u obitelji. Promišljanje o združenosti s ekstrakardijalnim anomalijama, često u sklopu prepoznatih sindroma, vodi ispravnijem uočavanju dodatnih anomalija na koje valja pomisliti (29). Utjecaj teratogenih čimbenika na pojavu srčanih grješaka i dalje aktivno traje. Jedna od

zadaca opservacijskih metoda, kakva je naša, jest evidentirati eventualne štetne čimbenike, potencijalne teratogene i prepoznati njihov utjecaj na pojavnost srčanih grješaka. Istim ciljem vođene su velike i ugledne studije (1,3,14,15).

Tradicionalno se klasifikacija prirođenih srčanih grješaka zasnivala na morfološkim ili hemodinamskim osobitostima (41). Iako je takvo razvrstavanje korisno u imenovanju složenih srčanih grješaka, ono dakako, može sakriti važne patogenetičke odnose. Suvremene spoznaje iz embriologije i genetike iznjedrile su novu klasifikaciju prirođenih srčanih grješaka koja ima etiopatogenetsku, a ne morfološku ili hemodinamsku osnovu (24,27,28). Stoga je Clark 1986. godine predložio klasifikaciju temeljenu na poremećajima poznatih razvojnih mehanizama (42) a 1996. objavio reviziju (24). Klasifikacija se zasniva na pretpostavci da relativno mali broj razvojnih mehanizama uzrokuje vrlo široki spektar fenotipski sličnih srčanih grješaka, ali koje zbog morfoloških razlika mogu imati različitu hemodinamiku. Osnovna je pretpostavka da niti jedna prirođena srčana grješka, neovisno o složenosti, nije poseban entitet već je uvjetovana “međudjelovanjem” više ili manje poznatih embrioloških i genskih čimbenika te čimbenika okoline (genom, epigenom, okoliš). Tako se sve srčane grješke dijele prema patogenetskom mehanizmu nastanka na 6 skupina poremećaja kako je prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija prirodnih srčanih grješaka prema Clarku iz 1986. godine, modificirana prema studiji *Baltimore Washington Infant Study* iz 1993. godine (24)

<i>Patogenetski razvojni mehanizmi</i>	<i>Morfološki defekti</i>
I. DEFEKTI SMJEŠTAJA I STVARANJA SRČANE PETLJE (LOOPING)	
	<i>Heterotaxia</i>
	<i>Situs viscerum inversus totalis</i>
	Korigirana transpozicija velikih krvnih žila (l-TGA)
	Superior-inferior ventrikul
II POREMEĆAJ MIGRACIJE STANICA MEZEKTODERMA	
Defekti pregrađivanja konotrunkusa	Poremećen aortomitralni kontinuitet (asimptomatski)
	VSD tip II – subarterijalni
	Dvostruki izlaz krvnih žila iz desne klijetke (DORV)
	Tetralogija Fallot
	Pulmonalna atrezija s VSD-om
	Aortopulmonalni prozor
	Zajednički arterijski trunkus (TAC)
Abnormalni položaj konotrunkalnih jastučića	Kompletna transpozicija velikih krvnih žila
	- s intaktnim ventrikularnim septalnim defektom
	- s VSD-om, pulmonalnom stenozom ili trikuspidalnom atrezijom (TA IIB)
Defekti arterija faringealnog škržnog luka	Prekinuti luk aorte tip B
	Dvostruki aortni luk
	Desni luk aorte (“zrcalna slika”)
III. POREMEĆAJ U IZVANSTANIČNOM MATRIKSU	
Defekti endokardijalnih jastučića	ASD tip I (<i>Ostium primum</i>)
	VSD tip III (inlet)

	Kompletni atrioventrikularni kanal (CAVC)
Displazija pulmonalne/aortne valvule	Displastični pulmonalni/aortni zalistak
IV. DEFEKTI USMJERENOG RASTA	
Anomalije utoka plućnih vena	Potpuni poremećaj utoka plućnih vena (TAPVC) Djelomični poremećaj utoka plućnih vena
V: ABNORMALNOSTI APOPTOZE	
	VSD (mišićni dio) Ebsteinova anomalija trikuspidalne valvule
VI. DEFEKTI INTRAKARDIJALNOG PROTOKA KRV I	
Defekti protoka u desnom srcu	Pulmonalna atrezija s intaktnim interventrikularnim septumom Pulmonalna stenoza s intaktnim interventrikularnim septumom Pulmonalna stenoza s VSD-om Periferna pulmonalna stenoza Bikuspidna pulmonalna valvula
Defekti protoka u lijevom srcu	Sindrom hipoplastičnog lijevog srca Stenoze srčanih zalistaka (aortna i mitralna valvula) Koarktacija aorte Prekid aortnog luka tip A
Septalni defekti	VSD perimembranozni ASD tip II (<i>Ostium secundum</i>)
Perzistirajući duktus arteriozus	Perzistirajući <i>ductus arteriosus Botalli</i>

U suvremenoj se literaturi stoga teži razvrstavanju prirođenih srčanih grješaka prema Clarkovoj klasifikaciji koja se temelji na patogenetičkom mehanizmu nastanka.

Šarolikosti prezentacije prirođenih srčanih grješaka vjerovatno nema kraja. Prirodene srčane grješke neizmjenno se razlikuju u svojoj anatomiji. S druge strane, tijekom dugog razdoblja pedijatrijski kardiolozi i pedijatrijski kardijalni kirurzi osjećali su potrebu za zajedničkim dijagnostičkim i terapijskim sustavom kodiranja dijagnoza koji bi omogućio klasificiranje svih bolesnika s prirođenim i stečenim srčanim grješkama te operacijskim procedurama, komplikacijama i pridruženim anomalijama, čime bi se omogućila usporedba tipova srčanih grješaka, no i omogućila ocjena ishoda, odnosno uspješnosti liječenja srčanih grješaka (43,44,45). Potaknute potrebom za zajedničkim jezikom u pedijatrijskoj kardiologiji, kasnih 90-tih godina, dvije su velike skupine vrsnih stručnjaka, neovisno, sudjelovale u izradi vlastita sustava kodiranja, jedna sastavljena od većinom europskih pedijatrijskih kardiologa te druga sastavljena većinom od pedijatrijskih kardijalnih kirurga iz Sjeverne Amerike i Europe (*The Society of Thoracic Surgeons and the European Association for Cardiothoracic Surgery*). Društvo pedijatrijskih kardiologa iznjedrilo je tzv. Europski pedijatrijski kardijalni kod (*EPCC*) objavljen u službenom glasilu europskog pedijatrijskog kardijalnog društva (*Cardiology in the Young*) u siječnju 2000. godine (46), a udruženje pedijatrijskih kardijalnih kirurga klasifikaciju znanu po imenu „*The International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project*“ objavljenu u „*The Annals of Thoracic Surgery*“ u travnju 2000. godine (47). Obje nomenklature u osnovi bile su slične, organizirane kao hijerarhijski sustav kodiranja i klasifikacije dijagnoza i liječenja srčanih bolesti opisujući detalje prirodene srčane grješke, operativnih postupaka i komplikacija. Uskoro, postojanje dvaju različitih nomenklatura, koje su više komplementarne a ne kompetitivne metode, rezultiralo je zajedničkim naporom, društava pedijatrijskih kardiologa i pedijatrijskih kardijalnih kirurga u kreiranju, fuzioniranju, dviju prethodnih, u jednu jedinstvenu

nomenklaturu. Tako je oformljena tzv. „*The International Working Group for the Mapping and Coding of Nomenclatures for Paediatric and Congenital Heart Disease*“ koja je u svibnju 2001. godine, „križanjem“ dvaju nomenklatura, u dugogodišnjem zajedničkom radu, 2005. godine objavila tzv Internacionalni pedijatrijski kod srčanih grješaka (IPCCC) koji se od tada koristi u suvremenoj komunikaciji u pedijatrijskoj kardiologiji i kardiokirurgiji te čini način izvještavanja pedijatrijskih kardioloških i kardiokirurških društava (48,49). Nomenklatura je u cijelosti dostupna svima na adresi www.IPCCC.net. (50).

Tablica broj 2 donosi primjer kodiranja srčanih grješaka.

VSD, Type 1 (Subarterial) (Supracristal) (Conal septal defect) (Infundibular)	07.12.00
VSD, Type 1 (Subarterial) (Supracristal) (Conal septal defect) (Infundibular), Conal muscular	07.11.06
VSD, Type 1 (Subarterial) (Supracristal) (Conal septal defect) (Infundibular), Juxtaarterial	07.12.00
VSD, Type 1 (Subarterial) (Supracristal) (Conal septal defect) (Infundibular), Juxtaarterial, Doubly committed	07.12.01
VSD, Type 1 (Subarterial) (Supracristal) (Conal septal defect) (Infundibular), Juxtaarterial, Doubly committed, With membranous septum extension	07.12.03
VSD, Type 1 (Subarterial) (Supracristal) (Conal septal defect) (Infundibular), Juxtaarterial, Doubly committed, With muscular posterior inferior extension	07.12.02
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular)	07.10.01
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular), Confluent	07.10.05
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular), Inlet	07.10.02
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular), Outlet	07.10.04
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular), Outlet, Conal septal malalignment	07.10.12
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular), Outlet, Conal septal malalignment, IAA type	07.10.01, 07.17.06
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular), Outlet, Conal septal malalignment, TOF type	07.10.01, 07.17.05
VSD, Type 2 (Perimembranous) (Paramembranous) (Conoventricular), Trabecular	07.10.03
VSD, Type 3 (Inlet) (AV canal type)	07.14.05
VSD, Type 3 (Inlet) (AV canal type), Associated with AV canal defect	06.06.04
VSD, Type 3 (Inlet) (AV canal type), Not associated with AV canal defect	07.14.06
VSD, Type 4 (Muscular)	07.11.01
VSD, Type 4 (Muscular), Confluent	07.11.09
VSD, Type 4 (Muscular), Confluent, Multiple	07.11.09, 07.15.04
VSD, Type 4 (Muscular), Confluent, Single	07.11.09, 07.15.05
VSD, Type 4 (Muscular), Inlet (Posterior)	07.11.02
VSD, Type 4 (Muscular), Inlet (Posterior), Multiple	07.11.02, 07.15.04
VSD, Type 4 (Muscular), Inlet (Posterior), Single	07.11.02, 07.15.05
VSD, Type 4 (Muscular), Multiple	07.11.01, 07.15.04
VSD, Type 4 (Muscular), Multiple - "Swiss-Cheese"	07.11.05
VSD, Type 4 (Muscular), Outlet	07.11.06
VSD, Type 4 (Muscular), Outlet, Multiple	07.11.06, 07.15.04
VSD, Type 4 (Muscular), Outlet, Single	07.11.06, 07.15.05
VSD, Type 4 (Muscular), Trabecular	07.11.10
VSD, Type 4 (Muscular), Trabecular, Anterior	07.11.07
VSD, Type 4 (Muscular), Trabecular, Anterior, Multiple	07.11.07, 07.15.04
VSD, Type 4 (Muscular), Trabecular, Anterior, Single	07.11.07, 07.15.05
VSD, Type 4 (Muscular), Trabecular, Apical	07.11.03

Koristiti ovu nomenklaturu znači raditi u skladu sa suvremenim smjericama relevantnih europskih i svjetskih pedijatrijskih kardijalnih i kardiokirurških udruženja, znači svaku grješku definirati kodom te joj time dati jednoznačan opis, svesti morfološku, hemodinamsku ili etipatogenetsku osnovu grješke na opisani brojčani kod te time jednoznačno i detaljno reći o kakvoj je grješci riječ. Drugim riječima, znači korištenje

jedinstvenog jezika u komunikaciji. Naravno da nomenklatura omogućava i ispravnije evidentiranje grješaka, odnosno jasno definira koji entitet se može smatrati srčanom grješkom te ga uvrstiti u izračunavanje prevalencije srčanih grješaka. U Hrvatskoj do sada nije zaživio ovakav način kodiranja srčanih grješaka. Ovim radom, nastojali smo ga implementirati u svakodnevnu praksu i time dati svoj obol u evidentiranju prirođenih srčanih grješaka respektirajući embriološke i genetičke spoznaje kao i samo Clarkovu podjelu temeljenu na etiopatogenezi nastanka prirođenih srčanih grješaka.

Zadnjih desetljeća bilježi se strijelovit napredak pedijatrijske kardiologije i pedijatrijske kardijalne kirurgije. Time se značajno povećava postotak preživljenja djece sa srčanom grješkom. Već dugi niz godina držimo se davno proklamirane ideje A. Castanede da djetetu s cijanotičnom srčanom grješkom valja pomoći odmah i bez odgađanja (51). Svakodnevno se spašavaju životi djece sa najsloženijim srčanim grješama. Od vremena spasonosne, prve velike palijativne operacije učinjene godine 1945 godine, Blalock-Tausigove anastomoze, nastale kao konačan rezultat rada i istraživanja Thomasa Viviena (52,53), do vremena razvijanja drugih aortopulmonalnih anastomoza (Waterston-Cooley, Senningova anastomoza), modifikacija Blalock-Taussigove anastomoze), Glennove anastomoze koja označava anastomozu gornje šuplje vene i i desne plućne arterije sa svim modifikacijama (bilateralni, bidirekcionalni) čime je otvoren put prema operaciji po Fontanu i svladavanju kriterija o potpunom premoštenju desne klijetke (54). Valja spomenuti i palijativne operacije poput Mueller-Dammanove operacije koja označava zaomčavanje plućne arterije s ciljem smanjenja protoka kroz plućnu arteriju te time sprečavanja nastanka plućne hipertenzije, zatim operaciju fiziološke korekcije transpozicije velikih krvnih žila po Senningu i Mustardu preusmjeravanjem krvi na razini atrija, fiziološku korekciju po Rastelliju (umetanje provodnika između desne klijetke i plućne arterije), operaciju po Rossu i brojne druge (55). Svladavanje kriterija za premoštenje desne klijetke (operacija po Fontanu i

modifikacije) vodilo je idejama premoštenja lijeve klijetke (operacija po Norwoodu i modifikacije) (56). Značajno se spušta dob kod operacije do dojenačke, pa i novorođenačke. Istodobno se brzo razvijaju pedijatrijska kardiologija, anestezija, perfuzija, neonatologija. Dolazi se usvajanja primjene prostaglandina koji se mogu smatrati medikamentoznom palijacijom za srčane grješke čije postpartalno preživljenje ovisi o duktusu Botalli (o duktusu ovisne srčane grješke) (57). Pedijatrijska kardiologija se razvija, u dobroj mjeri zahvaljujući i sve većim tehnološkim dostignućima, u smislu sve ranije i bolje dijagnostike srčanih grješaka, no i bilježi se sve veći razvoj intervencijske kardiologije. Naime, od vremena kada su Raskind i Miller izveli prvu atrioseptostomiju 1966. godine čime je omogućeno spašavanje brojne djece čiji je postpartalno preživljenje ovisilo o interatrijskoj komunikaciji (58), dolazimo do današnjih kada su gotovo trećina kateterizacija srca intervencije. Zatvaraju se otvoreni arterijski duktusi, atrijski septumski defekti, u nekim centrima i ventrikulski septumski defekti, dilatiraju pulmonalne stenoze, aortne stenoze, nativne koarktacije, rekoarktacije, periferne pulmonalne stenoze, umeću tzv *coilovi* u kolaterale, dilatiraju se sužene periferne krvne žile (59,60). Time sve više postaje jasno da je za liječenje prirođenih srčanih grješaka nužan timski rad, u kojem sudjeluju svi, od kardiologa koji se bavi fetalnom ehokardiografijom i koji još prenatalno može prepoznati srčanu grješku, ginekologa, pedijatra neonataloga, pedijatrijskog kardiologa, potom kardijalnog kirurga, anesteziologa, perfuzionista, pedijatra intenzivista i drugih. U vrijeme dinamičnog razvoja samih metoda liječenja, sve veće mjesto imaju i metode za ocjenu ishoda liječenja (43,44,45). Naime, već sada se zapaža jenjavanje početne euforije u kirurškom pristupu liječenju nekih srčanih grješaka. Protivno nekadašnjim idejama da se neke prirodene srčane grješke korigiraju u novorođenačkoj dobi, što je rezultiralo odbacivanjem palijativnih operacija kao punovrijednih zahvata, dolazimo do spoznaja da su upravo neke palijativne operacije još uvijek metoda izbora u početnom liječenju nekih srčanih grješaka (45). Ne može se dovoljno naglasiti

važnost praćenja ishoda liječenja srčanih grješaka. Dijelom zbog još uvijek itekako prisutne potrebe stvaranja optimalnijeg modela zbrinjavanja srčanih grješaka, a svakako i zbog velike proporcije bolesne djece o čijem zdravlju skrbimo (45,61).

Iz svega navedenog isčitava se važnost i kompleksnost zbrinjavanja prirodnih srčanih grješaka. U prikazu i shvaćanju ovog problema, u velikoj mjeri mogu pomoći epidemiološke studije. Kako zbog samog evidentiranja pojavnosti, distribucije srčanih grješaka tako i u bilježenju tijeka bolesti i ishoda liječenja. Svoj značaj temelje i na razvoju javnozdravstvenih programa u zbrinjavanju ove proporcije bolesnika (11,15).

U pedijatriji, kao opservacijske metode, epidemiološke studije ujedno su i etički najprihvatljivije. Većina medicinsko-etičkih foruma koji se bave razvojem etičkog pristupa istraživanju kod djece (Helsinška deklaracija, ICH 2000, Topic 11, EU Directive 2001 kao i CESP/EAP- recommendations et guidelines 2003) preferiraju epidemiološku studiju kao prvu u dječjoj dobi (62). Upravo prema smjernicama CESP-a, u kliničkim istraživanjima, na prvom su mjestu opservacijska istraživanja (epidemiologija, klinički podatci iz tijeka bolesti), a na osnovi kojih se mogu nastaviti neopservacijske studije koje se odnose na etiopatogenezu, prevenciju i ublažavanje problema neke pojave u populaciji.

Javnozdravstveno problemi mogu se najbolje prikazati populacijskim registrima pomoću kojih je moguće problem registrirati kvantitativno i ocijeniti preventivne programe te tako utjecati na zdravstvenu zaštitu određene skupine u populaciji. Važno je navesti, da se po svojim karakteristikama, u osnovi, razlikuju dvije vrste registara, populacijski i bolnički registri. Populacijski registri obuhvaćaju sve slučajeve neke bolesti u određenoj populaciji te kvantitativno registriraju problem, dok s druge strane, bolnički registri sadrže detaljne podatke o dijagnozi, liječenju, tijeku bolesti i ishodu za svakog pojedinog bolesnika, pa tako kvalitativno registriraju problem i daju objektivan prikaz i ocjenu liječenja. Na osnovu bolničkih registara može se ocijeniti kvaliteta bolničkog liječenja no i ocijeniti cjelokupan

model zbrinjavanja, cjelokupne zdravstvene zaštite, određenog dijela populacije (1,6,11,15). Znanstveno obrađeni bolnički registri na svoj su način imperativ za ustanove koje pretendiraju biti i ostati znanstvene. Svrha je populacijskih registara obuhvatiti sve slučajeve u određenoj populaciji, dati što više informacija o populaciji, što sociodemografskih, što npr detalja o izloženosti određenim vanjskim čimbenicima, dok bolnički registar otvara mogućnost prikupljanja niza detalja vezanih za dijagnozu, tijek i ishod liječenja (11,15). Idealno je kada se populacijski i bolnički registri prožimaju te time i nadopunjuju, jer bolnički registri mogu svojim podacima pridonijeti populacijskim, a populacijski registri mogu dati informacije o eventualnoj smrti registriranih bolesnika u bolničkom registru, a time i uvid u preživljenje bolesnika s različitim dijagnozama i značajkama bolesti, odnosno ocijeniti prognostičku vrijednost.

U Europi se prirodene srčane grješke prate od 1979 godine u sklopu EUROCAT (*European Registry of Congenital Anomalies and Twins*) projekta, projekta kojemu se svake godine pridružuje sve više zemlja, i koji sada obuhvaća oko 1 500 000 poroda godišnje s podacima iz 41 centra u 20 zemalja (1,6). Svrha projekta je osigurati osnovne epidemiološke podatke o prirođenim anomalijama u Europi, biti izvor informacija i temelj prepoznavanja eventualnih nakupljanja određene vrste grješaka u vremenu i prostoru, a vezano za određene, definirane, rizične čimbenike za populaciju, načiniti temelje sustavnog, međuregionalnog praćenja prirođenih anomalija u svrhu prevencije, liječenja i zaštite djece te ocjenjivati utjecaj prenatalnog probira i dijagnostike na prevalenciju prirođenih grješaka. Druga velika studija, koja spada među najveće epidemiološke studije, Baltimore Washington Infant Study (BWIS) također je populacijsko-etiolološka, a trajala je između 1981. i 1989 godine (14,15). Obuhvatila je 4 390 slučajeva prirođenih srčanih grješaka. U ovoj studiji stvoren je upitnik koji ima svrhu određivanja genetske podloge prirođenih srčanih grješaka, socio-demografskih odrednica, sadrži medicinsko-opstetričke podatke, izloženost eventualnim štetnim teratogenim utjecajima

kao i lijekovima. Među druge velike populacijske epidemiološke studije prirođenih srčanih grješaka spadaju uz EUROCAT i BWIS slijedeće: Dallas studija (379.561 poroda s 2509 PSG-a), Liverpool studija (163.692 poroda s 1081 djece s PSG-a), Bas-Rhin studija (104.649 poroda s 767 PSG-a), Alberta studija (103.411 poroda s 573 PSG-a) i Britanska studija (93 823 poroda s 779 PSG-a). U ovom radu navest ćemo rezultate naše studije, koja obuhvaća razdoblje od 1.10.2002. do 1.10.2007. godine u kojem je bilo 205 051 živorođene djece, od čega 1480 prepoznate djece s prirođenim srčanim grješkama. Po tome naša studija spada među najveće studije prirođenih srčanih grješaka objavljene u literaturi.

U našoj je zemlji ozbiljnije epidemiološko istraživanje prirođenih srčanih grješaka započelo potkraj devedesetih godina, a obuhvatilo je šestogodišnje razdoblje od početka 1995. do konca 2000. godine. Posrijedi je bila retrospektivna multicentrična epidemiološka studija koja je uključila sve kardiološke pedijatrijske centre u Hrvatskoj, u studiju je uključeno 276 565 djece rođene u tom razdoblju, od kojih je 2 204 imalo prirođenu srčanu grješku. Izračunata je ukupna prevalencija od 8 promila. Time smo po prvi put dobili egzaktnu podatke o broju prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj. Fenotipski spektar prirođenih srčanih grješaka istražen je na osnovi etiopatogenetske razdiobe prirođenih srčanih grješaka prema Clarku, a na osnovi tog istraživanja utvrđena je, u granicama mogućnosti koje pruža retrospektivna studija, udruženost ekstrakardijalnih malformacija i sindromnih bolesti s prirođenim srčanim grješkama (63). Neovisno o kvaliteti ovog istraživanja, tu se uglavnom iscrpljuju mogućnosti populacijskih registara. S druge strane, Hrvatska je, s središnjicom u Referentnom centru Ministarstva zdravstva za praćenje kongenitalnih anomalija Republike Hrvatske u Klinici za dječje bolesti Zagreb, članica projekta EUROCAT od 1983. godine. Svoje dosadašnje praćenje temeljeno je na podacima iz četiri hrvatske regije i 5700 poroda godišnje, u redovitim izvješćima prikazuju se stope prevalencije za 66 skupina prirođenih srčanih grješaka (64,65,66).

Ovdje smo, po prvi put, razvili registar koje objedinjava osobine populacijskih i bolničkih registara iz razloga jer bolnički registri dodatno uključuju čitav niz detalja o bolesniku. Takovi registri ispunjavaju se prospektivno, dakle, neposredno prate dinamiku zbivanja oko bolesnika, u dijagnostičkom i terapijskom smislu, te time omogućuju višestruki *follow up* kao i procjenu kvalitete dijagnostike, terapije, kardiokirušskog liječenja i analize ishoda liječenja.

Naime, zaseban je problem usporedba ishoda kardiokirurških operacija i ocjena rezultata različitih centara. U divergentnom svijetu anatomije kongenitalnih srčanih grješaka te pojedinih operativnih procedura, puka analiza ishoda temeljem kalkulacije mortaliteta, svakako nije adekvatna. Drugim riječima, u analizi ishoda operativnog liječenja različitih grješaka, moraju se postaviti kriteriji (43-45). Naime, ako jedan tim operira pretežno jednostavne srčane grješke u djece s relativno velikom tjelesnom masom, onda se ta skupina bolesnika ne može uspoređivati s rezultatima operacijskog ishoda u teških bolesnika s niskom tjelesnom masom. To se u žargonu kaže da se ne mogu uspoređivati kruške i jabuke. Na tom su polju dvije multinacionalne skupine, neovisnim i dugotrajnim radom iznjedrile dvije metode za ocjenu ishoda kardiokirušskog liječenja. Prva metoda, *the Aristotle Basic Complexity Score* kreirana je od strane 50 vrsnih stručnjaka iz 23 zemlje, u tri godine dugom radu, čime su ocijenili pojedinačno 145 kardiokirurških operacija, pridodavajući svakoj operaciji ocjenu od 1.5 do 15, ovisno o procijenjenom očekivanom mortalitetu operacije, postoperacijskom morbiditetu i samoj težini tehničke izvedbe operacije (67). Osnovna logika bila je skupiti različite operacije prema kompleksnosti na način da što veći stupanj, to veća kompleksnost, odnosno veći očekivani mortalitet i morbiditet. Na sličan način, neovisno od ABC scora, skupina stručnjaka iz područja pedijatrijske kardiologije i kardiokirurgije, većinom iz Amerike, kreirala je tzv RACHS -1 metodologiju (*the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1 system*), kojom se različiti zahvati dijele prema kompleksnosti u 6 kategorija,

od onih jednostavnijih s očekivano niskim mortalitetom i morbiditetom do onih složenijih s očekivano višim mortalitetom i morbiditetom (68). Obje su metode široko priznate te se koriste u službenim izvješćima svjetskih, europskih i inih, kardioloških i kardiokirurških udruženja. Tako, primjerice, *the Society of Thoracic Surgeons and The European Association for Cardio-Thoracic Surgery* koristi ABC score u svojim izvješćima od 2002. godine, a RACHS-1 sistem od 2006. godine (69-73).

Tablični prikaz. Primjer (izvadak) ocjene zahvata prema kompleksnosti prema ABC score direktno preuzet iz literature (67)

Procedures	Total (Basic Score)	Mortality	Morbidity	Difficulty
PFO, Primary closure	3,0	1,0	1,0	1,0
ASD repair, Primary closure	3,0	1,0	1,0	1,0
ASD repair, Patch	3,0	1,0	1,0	1,0
ASD, Common atrium (Single atrium), Septation	3,8	1,0	1,0	1,8
ASD creation/enlargement	4,0	2,0	2,0	1,0
ASD partial closure	3,0	1,0	1,0	1,0
Atrial septal fenestration	5,0	2,0	2,0	1,0
VSD repair, Primary closure	6,0	2,0	2,0	2,0
VSD repair, Patch	6,0	2,0	2,0	2,0
VSD, Multiple, Repair	9,0	3,0	2,5	3,5
VSD creation/enlargement	9,0	3,0	3,0	3,0
Ventricular septal fenestration	7,5	3,0	2,0	2,5
AVC (AVSD) repair, Complete (CAVSD)	9,0	3,0	3,0	3,0
AVC (AVSD) repair, Intermediate (transitional)	5,0	1,5	1,5	2,0
AVC (AVSD) repair, Partial (incomplete) (PAVSD)	4,0	1,0	1,0	2,0
AP window repair	6,0	2,0	2,0	2,0
Pulmonary artery origin from ascending aorta (hemitruncus) repair	9,0	3,0	3,0	3,0
Truncus arteriosus repair	11,0	4,0	3,0	4,0
Valvuloplasty, Truncal valve	7,0	2,0	2,0	3,0
Valve replacement, Truncal valve	6,0	2,0	2,0	2,0
PAPVC repair	5,0	2,0	1,0	2,0
PAPVC, Scimitar, Repair	8,0	3,0	2,0	3,0
TAPVC repair	9,0	3,0	3,0	3,0
Cor triatriatum repair	6,0	2,0	2,0	2,0
Pulmonary venous stenosis repair	12,0	4,0	4,0	4,0
Atrial baffle procedure (non-Mustard, non-Senning)	7,8	2,8	2,0	3,0
Anomalous systemic venous connection repair	7,0	2,0	2,0	3,0
Systemic venous stenosis repair	8,0	3,0	2,0	3,0
TOF repair, No ventriculotomy	8,0	3,0	2,0	3,0
TOF repair, Ventriculotomy, Non-transannular patch	7,5	2,5	2,0	3,0
TOF repair, Ventriculotomy, Transannular patch	8,0	3,0	2,0	3,0
TOF repair, RV-PA conduit	8,0	3,0	2,0	3,0
TOF - AVC (AVSD) repair	11,0	4,0	3,0	4,0
TOF - Absent pulmonary valve repair	9,3	3,0	3,0	3,3
Pulmonary atresia - VSD (including TOF, PA) repair	9,0	3,0	3,0	3,0
Pulmonary atresia - VSD - MAPCA (pseudotruncus) repair	11,0	4,0	3,0	4,0
Unifocalization MAPCA(s)	11,0	4,0	3,0	4,0
Occlusion MAPCA(s)	7,0	2,0	2,0	3,0
Valvuloplasty, Tricuspid	7,0	2,0	2,0	3,0
Valve replacement, Tricuspid (TVR)	7,5	2,5	2,0	3,0
Valve closure, Tricuspid (exclusion, univentricular approach)	9,0	4,0	3,0	2,0
Valve excision, Tricuspid (without replacement)	6,0	2,0	2,0	2,0
RVOT procedure	6,5	2,0	2,0	2,5
1 1/2 ventricular repair	9,0	3,0	3,0	3,0
PA, reconstruction (plasty), Main (trunk)	6,0	2,0	2,0	2,0
PA, reconstruction (plasty), Branch, Central (within the hilar bifurcation)	7,8	2,8	2,0	3,0
PA, reconstruction (plasty), Branch, Peripheral (at or beyond the hilar bifurcation)	8,8	2,8	2,5	3,5
DCRV repair	7,0	2,0	2,0	3,0
Conduit reoperation	8,0	3,0	2,0	3,0
Valvuloplasty, Pulmonic	5,6	1,8	1,8	2,0
Valve replacement, Pulmonic (PVR)	6,5	2,0	2,0	2,5
Conduit placement, RV to PA	7,5	2,5	2,0	3,0
Conduit placement, LV to PA	8,0	3,0	2,0	3,0
Valvuloplasty, Aortic	8,0	3,0	2,0	3,0
Valve replacement, Aortic (AVR), Mechanical	7,0	2,0	2,0	3,0
Valve replacement, Aortic (AVR), Bioprosthetic	7,0	2,0	2,0	3,0
Valve replacement, Aortic (AVR), Homograft	8,5	3,0	2,0	3,5
Aortic root replacement, Valve sparing	8,5	2,0	2,0	4,5
Aortic root replacement, Mechanical	8,8	3,3	2,0	3,5
Aortic root replacement, Homograft	9,5	3,5	2,0	4,0
Ross procedure	10,3	4,0	2,3	4,0
Konno procedure	11,0	4,0	3,0	4,0
Ross-Konno procedure	12,5	4,5	3,0	5,0
Aortic stenosis, Subvalvar, Repair	6,3	2,0	1,8	2,5
Aortic stenosis, Supraaortic, Repair	5,5	1,5	2,0	2,0
Sinus of Valsalva, Aneurysm repair	7,5	2,5	2,0	3,0
LV to aorta tunnel repair	8,3	3,0	2,3	3,0
Valvuloplasty, Mitral	8,0	3,0	2,0	3,0
Mitral stenosis, Supraaortic mitral ring repair	8,0	3,0	2,0	3,0
Valve replacement, Mitral (MVR)	7,5	2,5	2,0	3,0
Norwood procedure	14,5	5,0	4,5	5,0
HLHS biventricular repair	15,0	5,0	5,0	5,0

Risk category 1 Atrial septal defect surgery (including ASD secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure)

Aortopexy

Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d

Coarctation repair at age >30 d

Partially anomalous pulmonary venous connection surgery

Risk category 2 Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d

Subaortic stenosis resection

Pulmonary valvotomy or valvuloplasty

Pulmonary valve replacement

Right ventricular infundibulectomy

Pulmonary outflow tract augmentation

Repair of coronary artery fistula

Atrial septal defect and ventricular septal defect repair

Atrial septal defect primum repair/Ventricular septal defect repair

Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection

Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal

Repair of unspecified septal defect, Total repair of tetralogy of Fallot

Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d

Glenn shunt

Vascular ring surgery

Repair of aorta-pulmonary window

Coarctation repair at age 30 d

Repair of pulmonary artery stenosis

Transection of pulmonary artery

Common atrium closure

Left ventricular to right atrial shunt repair

Risk category 3 Aortic valve replacement

Ross procedure

Left ventricular outflow tract patch

Ventriculomyotomy

Aortoplasty

Mitral valvotomy or valvuloplasty

Mitral valve replacement

Valvectomy of tricuspid valve

Tricuspid valvotomy or valvuloplasty

Tricuspid valve replacement

Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d

Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel
Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)
Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary
Right ventricular to pulmonary artery conduit
Left ventricular to pulmonary artery conduit
Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction
Fontan procedure
Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement
Pulmonary artery banding
Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia
Repair of cor triatriatum
Systemic to pulmonary artery shunt
Atrial switch operation/Arterial switch operation
Reimplantation of anomalous pulmonary artery/Annuloplasty
Repair of coarctation and ventricular septal defect closure
Excision of intracardiac tumor

Risk category 4 Aortic valvotomy or valvuloplasty at age 30 d

Konno procedure
Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement
Repair of total anomalous pulmonary veins at age 30 d, Atrial septectomy
Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli)
Atrial switch operation with ventricular septal defect closure
Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis
Arterial switch operation with pulmonary artery band removal
Arterial switch operation with ventricular septal defect closure
Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis
Repair of truncus arteriosus
Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure
Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure
Transverse arch graft
Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia
Double switch

Risk category 5 Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age 30 d

Repair of truncus arteriosus and interrupted arch

Risk category 6

Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)
Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions
Damus-Kaye-Stansel procedure

Literaturna izvješća ističu, uglavnom, podjednaku uspješnost obaju metoda u ocjeni očekivanog mortaliteta i morbiditeta te njihovu praktičnu primjenu u usporedbi uspješnosti kardiokirušskog zbrinjavanja među centrima (45). Novija su nastojanja usmjerena objedinjavanju ovih dviju metodologija u jednu jedinstvenu (73).

Suočeni sa činjenicom da u Hrvatskoj razvoj pedijatrijske kardiologije nije bio popraćen adekvatnim razvojem pedijatrijske kardiokirurgije što je rezultiralo time da se i danas većina kompleksnijih zahvata izvodi u inozemnim kardiokiruškim centrima, u uvom radu nastojali smo objektivno prikazati rezultate operacijskog liječenja djece u Hrvatskoj i rezultate operacijskog liječenja naše djece koje smo nužno uputili u inozemne centre. U ocjeni smo primjenili općeprihvaćene metode za ocjenu ishoda liječenja prema kompleksnosti zahvata, analizirali rezultate i nastojali donijeti valjane zaključke. Izračunali smo mortalitet zahvata i učestalost postoperativnih komplikacija zahvata izvedenih u Hrvatskoj te onih izvedenih u inozemstvu. Temeljem nađenog nastojali smo argumentirano i objektivno ocijeniti sveukupni model zbrinjavanja djece sa srčanim grješkama u Hrvatskoj, ukazati na eventualne probleme te pokušali dati smjernice za poboljšanja stanja i daljni razvoj struke.

2. CILJEVI

- 1) osnovni cilj je ostvariti registar prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj koji bi imao značajke populacijskog i bolničkog registra
- 2) procijeniti prevalenciju prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj u 5-godišnjem razdoblju (2002-2007)
- 3) procijeniti utjecaj okolišnih čimbenika i pozitivne obiteljske anamneze na pojavnost prirođenih srčanih grješaka
- 4) objektivno prikazati rezultate kardiokirurških operacija, kako onih izvedenih u Hrvatskoj tako i onih izvedenih na našim pacijentima u inozemstvu, a uporabom općeprihvaćenih metoda za ocjenu ishoda liječenja prema kompleksnosti (Aristotle Basic Complexity Score and Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery -1 Method),
- 5) obzirom na nizak mortalitet i činjenicu da sve veći broj djece s prirođenim srčanim grješkama danas preživljava i čini značajnu populaciju kroničnih bolesnika koja odlazi u odraslu dob, praktična važnost ovog istraživanja i dodatan cilj jest stvoriti uvjete za ispravan odnos prema ovom javnozdravstvenom problemu.

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanici

Studiju smo ustrojili prema smjernicama EUROCAT registara koji obuhvaćaju prirodene srčane grješke u slučaju kasne fetalne smrti zbog evidentirane, prenatalno prepoznate srčane grješke, mrtvorodenosti ploda s evidentiranom srčanom grješkom i živorodenosti (1,6). Rane fetalne smrti i spontani abortusi nisu uključene u studiju.

U studiju su uključena sva djeca rođena od 1.10.2002. do 1.10.2007. s dijagnozom od 745 do 747 prema devetoj reviziji, odnosno Q20 do Q28 prema desetoj reviziji Internacionalne klasifikacije bolesti (ICD 9, ICD 10), odnosno, od 01.01.01 do 09.29.31 prema tzv *International Paediatric Cardiac Code – The Short List* (46).

Kriteriji isključenja iz studije: nalaz otvorenog arterijskog duktusa u nedonoščadi do dobi od tri mjeseca (tzv. odloženo zatvaranje duktusa Botalli), mali defekti interatrijalnog septuma koji predstavljaju prohodan foramen ovale koji se spontano zatvori do konca prve godine života, nalaz bikuspidne aortne valvule, nalaz brzine preko aortne valvule manje od 2 m/s koji nije pokazivao progresije jednako kao i nalaz brzine preko pulmonalne valvule ispod 2 m/s koji nije pokazivao progresije, prolaps mitralne valvule, izolirana insuficijencija jednog od zalistaka. Prema kategoriji koju sadržava EUROCAT upitnik, skupina pacijenata s nalazom na srcu koji se tijekom praćenja nije izdiferencirao kao srčana grješka koju treba uvrstiti u izvješće o prevalenciji, praćeni su kao skupina označena kao „upitno postojanje srčane grješke“. Jednako tako evidentirane su i rijetke srčane grješke, no koje se obično ne uključuju u izvješća o prevalenciji (8,9,15,19). Tako, u izvješće o prevalenciji nismo uključili anomalije velikih vena bez hemodinamskog značaja, izolirani parcijalni anomalni utok plućnih vena, abnormalnosti koronarnih arterija, perikarda i arteriovenske fistule, anomalije luka aorte i vaskularni prsten.

3.2. Metode

Tijekom pet godina studije ispunjavali smo upitnik koji smo u cijelosti preuzeli iz EUROCAT studije. U cijelosti je priložen na kraju disertacije.

Sadrži sljedeće podatke: ime i prezime bolesnika, spol, datum i godina rođenja, mjesto rođenja, županija rođenja, paritet majke, podatci o višeploidnoj trudnoći, podatak o prenatalnoj kardiološkoj dijagnozi, podatci o akutnoj bolesti majke tijekom trudnoće (akutna febrilna bolest, influenza, rubeola), kroničnoj bolesti majke (fenilketonurija, dijabetes, epilepsija, SLE, nasljedne hematološke bolesti), dob oca i majke, izloženost utjecajima okoliša (alkohol, droga, antiepileptici, pušenje, izloženost olovu, štetnim bojama i supstancama vezanim za okolinu, radno mjesto), opstetrička anamneza (podatci o prethodnim trudnoćama, o pobačajima), obiteljska anamneza na okolnost srčane grješke, obiteljska anamneza na okolnost drugih nasljednih bolesti, datum dijagnoze, centar pedijatrijske kardiologije, podatci o neinvazivnoj i invazivnoj kardiološkoj obradi, kardiološka dijagnoza, združenost s ekstrakardijalnim malformacijama- bilo u vidu definirane kromosomopatije, prepoznatog sindroma ili izolirane major malformacije, podatak o učinjenom kariogramu ili nekoj drugoj dostupnoj genetičkoj obradi, podatci o liječenju, potreba za samo medikamentoznim liječenjem, potreba za operativnim liječenjem, bez potrebe za liječenjem, broj i vrsta operativnog zahvata, dob kod zahvata, mjesto zahvata, kompliciran postoperativni tijek, ABC score, RACHS-1 score, ishod bolesti, sadašnje stanje, nalaz obdukcije u slučaju smrtnog ishoda.

Obzirom da upitnik sadrži anamnezu o izloženosti definiranim okolišnim čimbenicima (prema uzoru na BWIS), podatak o akutnim bolestima majke, definiranim kroničnim bolestima majke, dobi oca i majke, porođajnoj težini djeteta, gestacijskoj dobi, opstetričkoj anamnezi i paritetu majke, jednako kao i podatak iz obiteljske anamneze na okolnost postojanja srčane grješke u obitelji ili neke druge nasljedne bolesti u obitelji,

navedeni parametri uvršteni su u analizu rizičnih čimbenika za pojavnost pojedine srčane grješke s ciljem prepoznavanja eventualne povećane pojavnosti pojedine srčane grješke vezane za neki od parametara (tzv. clustera). Samo pacijenti kod kojih je postajao podatak o izloženosti/neizloženosti nekom od rizičnih čimbenika, uvršteni su u analizu.

Dijagnoze su dobijene iz medicinske dokumentacije tijekom perioda studije, iz 14 pedijatrijskih kardioloških centara koji pokrivaju cijelu Hrvatsku. Obrađeni su podaci iz 14 centara pedijatrijske kardiologije: KBC Rebro, KB “Sestre Milosrdnice”, KB “Osijek”, KB “Rijeka”, KB “Firule” Split, OB “Bjelovar”, OB “Virovitica”, OB “Požega”, OB “Dubrovnik”, OB “Zadar”, OB „Šibenik“, OB “Slavonski Brod”, OB “Varaždin” i OB “Pula”. Podaci su prikupljeni osobno, ponavljanim odlascima u pedijatrijske kardijalne centre ili su dijelom nama poslani u elektroničkom putu. Tom prilikom, na svakom od radilišta, instaliran je program (File Maker Pro 5) unutar kojeg je načinjen upitnik za prikupljanje podataka.

Klinička dijagnoza u svih je bolesnika potvrđena radiološkom snimkom srca i pluća, elektrokardiografijom, ehokardiografijom, a u nekih i kateterizacijom srca, operacijom i rijetko obdukcijom. U studiju su uvršteni podatci dobijeni fetalnom ehokardiografijom, u žena u kojih je u tijeku prenatalnog praćenja, temeljem učinjenog ehokardiografskog pregleda, postavljena sumnja na srčanu grješku te su upućeni na fetalnu ehokardiografiju ili u onih u kojih je fetalna ehokardiografija učinjena zbog nekih drugih indikacija bilo od strane majke, bilo od strane fetusa.

Srčanim grješaka pridružene malformacije podjeljene su u tzv. minor i major malformacije prema uputama iz EUROCAT registara (1), u studiju smo uvrstili samo major malformacije.

Kromosomska analiza učinjena je prema standardnim metodama citogenetske analize i fluorescentnom in situ hibridizacijom kod sumnje na delecijske sindrome (126).

Podaci o broju poroda, živorođenosti, korišteni su i dostupni su na www.hzjz.hr/publikacije, obuhvaćaju podatke iz zdravstvenih ustanova i podatke Državnog zavoda za statistiku, koji se međusobno razlikuju, a korišteni su podatci iz zdravstvene statistike prema EUROSTAT metodologiji (prema prebivanju majke u Hrvatskoj godinu ili duže) iz razloga jer omogućavaju i dobijanje podataka za određeno razdoblje, izvan kalendarske godine. Podatci su prikupljeni nakon odobrenja etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Pacijenti i pripadajuće dijagnoze organizirane su kao kohorte prema godini rođenja, navodeći pacijente i njihove dijagnoze prema godini rođenja, bez obzira kada je dijagnoza postavljena. Ukoliko je pacijent imao više od jedne grješke, onu koja je činila osnovni hemodinamski učinak, smatrali smo i navodili kao osnovnu grješku. Za potrebe studije, jednako kao u literaturi, “teškom” srčanom grješkom definirali smo sljedećih 12 grješaka: hipoplastično lijevo srce, jedinstvena klijetka (single ventricle), trikuspidna atrezija, zajednički arterijski trunkus, interrupcija luka aorte, pulmonalna atrezija bez ventrikulskog septumskog defekta, transpozicija velikih krvnih žila, dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desne klijetke, zajednički atrioventrikularni kanal, potpuni anomalni utok plućnih vena, tetralogiju Fallot i Epsteinovu anomaliju (4,5).

Za procjenu tijeka bolesti te potrebe ocjene i usporedbe ishoda operativnog liječenja, koristili smo ABC score (Aristotle Basic Complexity Score) te RACHS-1 metodologiju (Risk adjustment for congenital heart surgery method-1). U analizu ishoda kardiokirušskog liječenja uključene su sve operacije s ili bez uporabe kardiopulmonalne prenosnice izvedene na djeci rođenoj od 1.10.2002. do 1.10.2007. godine. U slučaju više kardiokirurških postupaka u tijeku jedne operacije, kao primarni, to jest onaj prema kojem je dodijeljen tzv. *score* (ocjena složenosti) smatran je onaj s najvišim scorom, s nekim iznimkama navedenim u literaturi (67,68). U slučaju više operacija u tijeku jedne hospitalizacije, mortalitet vezan za zahvat

pridružen je prvom izvedenom zahvatu. Mortalitet kod otpusta iz bolnice (da/ne), mortalitet je koji navodimo u izvješćima. Kardiokirurški zahvat ligature duktusa, kao jedinog zahvata u djece manje tjelesne težine od 2 500 g isključen je iz studije analize ishoda liječenja zbog činjenice da je mortalitet u te skupine djece u velikoj mjeri određen drugom patologijom karakterističnom za tu populaciju djece (74). ABC ocjena kao i RACHS-1 kategorija izračunavate su kod pacijentova primitka u bolnicu zbog operacije. Prema uputama iz literature, deset postoperativnih komplikacija analizirano je u svrhu studije (potreba za hitnom reoperacijom, kardijalni arrest, potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca zbog atrioventrikularnog bloka, odgođeno zatvaranje sternuma, akutno zatajenje bubrega s potrebom za dijalizom, reoperacija zbog krvarenja, mediastinitis, neurološke sekvele zahvata u smislu psihomotornog ispada ili pojave cerebralnih napada, produljen boravak u jedinici intenzivnog liječenja). Postoperativne komplikacije u izvješću svedene su pod zajednički nazivnik produljenog boravka u jedinici intenzivnog liječenja, odnosno PLOS prema eng. *prolonged length of stay*. (73)

Kako za ocjenu tijeka bolesti nije dovoljno uzimati u obzir samo ishod operacije ili pak produljeni postoperacijski tijek, u svrhu praćenja djece sa srčanom grješkom, period praćenja produljili smo na dvije godine. Ona djeca koja su praćena kraće od dvije godine, ukoliko nemamo podatke o njihovoj smrti u tom razdoblju, označena su kao cenzurirana.

Statističke metode

U analizi, za sve relevante podatke, najprije je prikazana deskriptivna statistika. Pri utvrđivanju rizičnih čimbenika za pojedine srčane grješke koristili smo binarne logističke regresije s pojedinim srčanim grješkama kao kriterijskim varijablama, a potencijalnim rizičnim čimbenicima kao prediktorskim varijablama. Za svaku srčanu grješku napravili smo niz binarnih logističkih regresija, a potom smo one varijable koje su se u analizama pokazale kao statistički značajni prediktori uvrstili u multivarijatnu analizu. Prije analize bilo koje

kontinuirane varijable proveli smo Kolmogorov Smirnovljev test za testiranje normalnosti distribucije. Ukoliko se pokazalo da je dotična varijabla normalno distribuirana, pri daljnjim analizama koristili smo parametrijske testove, u suprotnom - ukoliko se pokazalo da varijabla nije normalno distribuirana – koristili smo neparametrijske testove. U svim testovima upotrijebljena je konvencionalna razina statističke značajnosti od $p < 0.05$.

Sve statističke analize napravljene su statističkim paketom Statistical Package for Social Sciences 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Baza podataka rađena je programu File Maker 5.0, a podatci su naknadno prenešeni u Microsoft Office Excel.

4. REZULTATI

4.1. Distribucija prirodnih srčanih grješaka

U razdoblju od 1. listopada 2002. godine do 1. listopada 2007. godine, u Hrvatskoj je rođeno 205 051 dijete. Od ukupnog broja, u 1480 djece postavljena je dijagnoza prirodne srčane grješke, s izračunatom prevalencijom od 0.72%. U tablici 3 prikazana je prevalencija tijekom pet godina studije, s najvišom 8.14 ‰ na ukupan broj živorođene djece u 2002 godini, do prevalencije od 6.59‰ u 2007 godini.

Tablica 3. Prevalencija prirodnih srčanih grješaka u Hrvatskoj od 1. listopada 2002. do 1. listopada 2007.

	Broj živorođene djece	Broj djece s PSG	Prevalencija
1.10-31.12.2002	9704	79	8.14
2003	39 668	314	7.92
2004	40 307	289	7.17
2005	42 492	314	7.39
2006	41 446	277	6.68
1.1-1.10.2007	31 434	207	6.59
UKUPNO (1.10.02-1.10.07)	205051	1480	0.72

Od ukupnog broja djece, u njih 847 dijagnoza je postavljena ili potvrđena u KBC Zagreb (57%), ostale grješke evidentirane su u 13 preostalih radilišta pedijatrijske kardiologije. Od ukupnog broja djece, u njih 315 (21.3%) učinjena je dijagnostička/terapijska kateterizacija

srca. Od ukupnog broja djece s prirođenom srčanom grješkom 513 djece imalo je ventrikulski septumski defekt (34.6%). Po učestalosti slijedi atrijski septumski defekt koji je dijagnosticiran u 235 djece (15.9%), 145 djece imalo je perzistirajući arterijski duktus (9.8%), 73 pulmonalnu stenozu (4.9%), 49 tetralogiju Fallot (3.3%), 49 transpoziciju velikih krvnih žila (3.3%), 49 aortnu stenozu (3.3%), 47 koarktaciju aorte (3.2%), 64 djece imalo je jedan od oblika atrioventrikulskog kanala (4.3%), 34 je imalo grješku u sklopu sindroma hipoplastičnog lijevog srca (2.3%), 26 je imalo kardiomiopatiju (1.8%), 73 poremećaje ritma (4.9%), a 123 (8.3%) imalo je jednu od grješaka opisanih u skupini teških srčanih grješaka (izuzev hipoplastičnog lijevog srca, atrioventrikularnog kanala, tetralogije Fallot i transpozicije velikih krvnih žila koje su zasebno navedene). U tablici 4. navedena je distribucija pojedinih grješaka te razdioba prema spolu.

Tablica 4. Razdioba prirodnih srčanih grješaka prema tipu i spolu

Tip srčane grješke	Broj	Postotak	Spol M/F
Ventrikulski septumski defect	513	(34,6%)	1/0,97
Atrijski septumski defect	235	(15,9%)	1/1,14
Otvoreni arterijski duktus	145	(9,8%)	1/1,16
Pulmonalna stenozna	73	(4,9%)	1/0,97
Tetralogija Fallot	49	(3,3%)	1/0,78
Transpozicija velikih krvnih žila	49	(3,3%)	1/0,58
Aortna stenozna	49	(3,3%)	1/0,48
Koarktacija	47	(3,2%)	1/0,42
Atrioventrikularni kanal	64	(4,3%)	1/1,2
Sindrom hipoplastičnog lijevog srca	34	(2,3%)	1/0,62
Kardiomiopatija	26	(1,8%)	1/0,86
Poremećaji ritma	73	(4,9%)	1/0,59
Teška srčana grješka (izuzev tetralogije Fallot, hipoplastičnog lijevog srca, zajedničkog atrioventrikularnog kanala i transpozicije)	123	(8,3%)	1/0,73
Ukupno	1480	(100%)	1/0,90

Statistički značajna razlika u pojavnosti prema spolu nađena je za koarktaciju aorte (OR 2.17, CI 1.15-4.09, $p < 0.05$) i aortnu stenozu (OR 1.89, CI 1.03-3.47, $p < 0.05$) koje su se češće javljale u muškog spola, te za atrijski septumski defekt koji se signifikantno češće registrirao u ženskog spola (OR 1.32, CI 1.0-1.75, $p = 0.05$).

U tablici 5 navedena je prevalencija pojedinih grješaka tijekom godina studije gdje je nađena statistički značajna razlika u pojavnosti tijekom godina studija samo za koarktaciju aorte, s rastućim trendom ($p < 0.05$). Zbog potencijalne sistematske pogriješke, pristranosti, koji proizlazi iz činjenice da će jedan dio grješaka, moguće biti prepoznat tek kasnije, iz analize prevalencije pojedinih grješaka tijekom godina studije, isključene su 2006. i 2007. godina.

Tablica 5. Prevalencija pojedinih grješaka tijekom godina studije

Tip grješke	2002		2003		2004		2005		2006		2007		p
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Ventrikulski septumski defekt	30	(38)	112	(35.7)	97	(33.6)	102	(32.5)	92	(33.2)	80	(38.6)	0.570
Otvoreni arterijski duktus	7	(8.9)	34	(10.8)	36	(12.5)	30	(9.6)	24	(8.7)	14	(6.8)	0.756
Atrijski septumski defekt	5	(6.3)	50	(15.9)	54	(18.7)	48	(15.3)	46	(16.6)	32	(15.5)	0.832
Pulmonalna stenozna	6	(7.6)	15	(4.8)	10	(3.5)	17	(5.4)	12	(4.3)	13	(6.3)	0.598
Tetralogija Fallot	3	(3.8)	7	(2.2)	10	(3.5)	16	(5.1)	7	(2.5)	6	(2.9)	0.148
Transpozicija velikih krvnih žila	7	(8.9)	12	(3.8)	10	(3.5)	8	(2.6)	7	(2.5)	5	(2.4)	0.670
Aortna stenozna	5	(6.3)	10	(3.2)	11	(3.8)	7	(2.2)	6	(2.2)	10	(4.8)	0.629
Koarktacija aorte	1	(1.3)	3	(1.3)	8	(2.8)	18	(5.7)	14	(5.1)	3	(1.4)	0.002
Zajednički atrioventrikularni kanal	1	(1.3)	19	(6.1)	13	(4.5)	15	(4.8)	12	(4.3)	4	(1.9)	0.551
Hipoplastično lijevo srce	0	(0.0)	4	(1.3)	7	(2.4)	10	(3.2)	4	(1.4)	9	(4.3)	0.276
Kardiomiopatija	3	(3.8)	6	(1.9)	4	(1.4)	6	(1.9)	4	(1.4)	3	(1.4)	0.779
Poremećaji ritma	6	(7.6)	16	(5.1)	8	(2.8)	18	(5.7)	16	(5.8)	9	(4.3)	0.135
Teška srčana grješka	5	(6.3)	26	(8.3)	21	(7.3)	19	(6.1)	33	(11.9)	19	(9.2)	0.554
Ukupno	79	(100)	314	(100)	289	(100)	314	(100)	277	(100)	207	100	0.506

Srednja dob postavljanja dijagnoze je 70.41 dana (SD 188.13), s medianom od 4 dana (Q1-Q3: 1-37). Srednja dob postavljanja dijagnoze grješaka iz skupine “teških” srčanih grješaka bila je 9.6 dana (SD 32.52) s medianom od 1 dan (Q1-Q3: 0-4).

Prenatalna dijagnoza postavljena je u 3% djece. Tijekom studije nije zabilježen niti jedan slučaj kasne fetalne smrti uz registriranu dijagnozu prirodene srčane grješke. Od ukupnog broja djece s prirođenom srčanom grješkom, 215 (14.5%) imalo je pridruženu ekstrakardijalnu malformaciju. U tablici broj 6 naveden je postotak združenosti ekstrakardijalnih malformacija s pojedinom prirođenom srčanom grješkom.

Tablica 6. Združenost s ekstrakardijalnim malformacijama

Prirodna srčana grješka	Postotak združenosti s pojedinom grješkom	Da / Ne	
		Da	Ne
Ventrikulski septumski defect	7,8%	40	473
Atrijski septumski defect	12,3%	29	206
Otvoreni arterijski duktus	9%	13	132
Pulmonalna stenoza	8,2%	6	67
Tetralogija Fallot	20,4%	10	39
Transpozicija velikih krvnih žila	12,2%	6	43
Aortna stenoza	8,2%	4	45
Koarktacija	19,1%	9	38
Atrioventrikularni kanal	67%	43	21
Sindrom hipoplastičnog lijevog srca	17,6%	6	28
Kardiomiopatija	15,4%	4	22
Poremećaji ritma	5,5%	4	69
Teška srčana grješka (izuzev transpozicije, tetralogije Fallot, zajedničkog atrioventrikularnog kanala, hipoplastičnog lijevog srca)	33,3%	41	82
Ukupno	14,5%	215	1265

Postotak združenosti s pojedinom grješkom vidno je različit i očekivano je najveći postotak združenosti atrioventrikularnog kanala s ekstrakardijalnim malformacijama – 67%. Od ukupnog broja djece s pridruženom ekstrakardijalnom malformacijom, učinjenom obradom u 50.2% dokazana je kromosomopatija, 8.8 % djece svrstano je u skupinu mikrodelecijskih sindroma (genomopatije), 5.7 % djece svrstano je u skupinu genopatija, dok su u 35.3% od ukupnog broja djece s ekstrakardijalnim malformacijama, nađene ekstrakardijalne malformacije koje nisu mogle biti svrstane u jedan od poznatih kliničkih sindroma (izolirano

postojanje anomalija gastrointestinalnog trakta, rascjepa usne i/ili nepca, drugih anomalija glave i lica, malformacija CNSa, genitourinarnih malformacija, anomalija organa prsnog koša, anomalija krvotvornog sustava, multiplih malformacija

Navedena razdioba prikazana je u tablici broj 8.

Tablica 8. Učestalost pojedinih kromosopatija, mikrodelecijskih sindroma, mutacija gena te ekstrakardijalnih malformacija koje nisu dio prepoznatog sindroma

A.Kromosomatije	% od ukupnog broja ekstrakardijalnih malformacija
Sindrom Down	45.1
Sindrom Turner	2.8
Sindrom Edwards	1.4
Sindrom Patau	0.9
Ukupno	50.2
B. Genomatije i genopatije	
Mikrodelecije	
Di George	5.1
Williams Beuren	2.8
Konotruncal face sindrom	0.9
Ukupno	8.8
Mutacije gena	
Noonan	1.4
Ivemark	1.4
Allagile	0.5
Ellis van Creveld	0.5
Jeune	0.5
Klippel-Trenaunay-Weber	0.5
VACTERL	0.9
Ukupno	5.7
C. Ostale ekstrakardijalne malformacije	
Anomalije gastrointestinalnog trakta	8.4
Rascjep usne/nepca	5.6
Anomalije glave i lica	5.6
Malformacije CNS-a	4.7
Genito-urinarne malformacije	4.2
Multiple malformacije	4.2
Anomalije organa prsnog koša	1.4
Anomalije krvotvornog sustava	1.4
Ukupno izoliranih ekstrakardijalnih malformacija	35.3
UKUPNO	100%

Od ukupnog broja kromosomopatija među kojima je nađena srčana grješaka, 89.8% otpada na sindrom Down, u kojeg je najčešće (41.5% ili brojkom 39 od 95 djece sa sindromom Down i srčanom grješkom) nađena forma atrioventrikularnog kanala (kompletni, tranzicijski oblik, parcijalni AV kanal). Od ostalih srčanih grješaka, u sindroma Down, prema učestalosti slijede ventrikulski septalni defekt - 27.4% (inlet 4/95, subaortalni 9/95, perimembranozni 8/95, muskularni 5/95), atrijski septalni defekt tipa secundum – 14.7% (14/95), otvoreni arterijski duktus 10.5% (10/95), tetralogia Fallot -3.2% (3/95), pulmonalna stenoza- 3.2 % (2/95), 1 srčana grješka iz sindroma hipoplastičnog lijevog srca (1%).

Po učestalosti, iza sindroma Down, slijedi sindrom Turner na kojeg otpada 2.8% od ukupnog broja djece s ekstrakardijalnom malformacijom. Slijedeća aneuploidija po učestalosti bila je trisomija 18. kromosoma (Edwards) potom trisomija 13. kromosoma (Patau). Najčešće nađen mikrodelecijski sindrom bio je sindrom diGeorge, na kojeg otpada 58% od ukupnog broja mikrodelecijskih sindroma, odnosno 5.1 % u ukupnom broju djece s ekstrakardijalnom malformacijom. Drugi po učestalosti mikrodelecijski sindrom bio je Williams-Beuren sindrom, nađen u ukupnom postotku od 2.8% od ukupnog broja djece s ekstrakardijalnom malformacijom. Najčešće nađene ekstrakardijalne malformacije iz skupine onih koje nisu dio prepoznatog sindroma, bile su gastrointestinalne malformacije, zatim rječepi usne i/ili nepca, anomalije glave i lica, malformacije živčanog sustava, genitourinarne malformacije, multiple malformacije, anomalije organa prsnog koša i anomalije krvotvornog sustava.

4.2. Analiza rizičnih čimbenika

Od ukupnog broja djece rođene sa srčanom grješkom 106 (7.16%) rođeno je iz trudnoće tijekom koje je majka imala akutnu febrilnu bolest. Četrdeset i četvero djece, odnosno 3% od ukupnog broja djece, rođeno je od majke koja je imala kroničnu bolest (fenilketonurija, šećerna bolest, SLE, nasljedne hematološke bolesti ili od majke koja je imala epilepsiju i bila na terapiji antiepilepticima). Iz višeplođnih trudnoća rođeno je 36 djece (2.43%) s prirođenom srčanom grješkom. Od 1480 rođene djece sa srčanom grješkom, kod svega 13 iz anamneze majke dobijen je podatak o izloženosti okolišnim čimbenicima (alkohol, droga, pušenje, izloženost olovu, štetnim bojama i supstancama vezanim za okolinu, radno mjesto), od čega je 1 majka bila izložena zračenju tijekom trudnoće, 2 su uzimale alkohol, a ostatak je bio izložen pušenju. Nije evidentirano drugih štetnih čimbenika ili supstanci vezanih za okolinu odnosno radno mjesto. Od ukupnog broja djece sa srčanom grješkom 223 djece (15.1%) je prvo dijete u obitelji. Prekid prethodnih trudnoća imale su 84 majke djece sa srčanom grješkom, odnosno 5.7% od ukupnog broja. Nije evidentiran niti jedan prekid trudnoće zbog prenatalno postavljene dijagnoze srčane grješke. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na okolnost prirođene srčane grješke imalo je 61 dijete, 4.1% od ukupnog broja djece sa srčanom grješkom, a pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku drugu nasljednu bolest u obitelji 55 djece (3.7%).

U tablici 9. prikazana je univarijanta analiza a potom za pojedine varijable i multivarijanta analiza na okolnost pojedinih rizičnih čimbenika za pojavnost prirođenih srčanih grješaka.

Samo ispitanici za koje smo imali podatak o izloženosti/neizloženosti rizičnom čimbeniku uvršteni su u analizu.

Tablica 9. Univarijantna/multivarijantna analiza rizičnih čimbenika na okolnost pojedinih prirodnih srčanih grješaka

Pojedine srčane grješke VSD		N (%)		Total	OR (95% CI) p*	
		ne	Da		Univarijantna analiza	Multivarijantna analiza
porodajna težina	<2500 g	108 (78,3)	30 (21,7)	138 (100,0)	0,594 (0,391-0,902) 0,015	0,962 (0,549-1,596) 0,880
	2500-4500 g	1028 (68,1)	481 (31,9)	1509 (100,0)	1	1
	>4500 g	9 (81,8)	2 (18,2)	11 (100,0)	0,475 (0,102-2,207) 0,342	0,819 (0,161-4,158) 0,810
majčina dob prilikom poroda	<18 god	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (100,0)	0,674 (0,136-3,352) 0,630	0,930 (0,169-5,119) 0,934
	18 - 28 god	991 (66,9)	490 (33,1)	1481 (100,0)	1	1
	>28 god	148 (87,6)	21 (12,4)	169 (100,0)	0,287 (0,179-0,459) <0,001	0,812 (0,465-1,418),0,465
Trudnoća	Jednoplodna	1115 (69,0)	500 (31,0)	1615 (100,0)	1	-
	Viseplodna	30 (69,8)	13 (30,2)	43 (100,0)	0,966 (0,500-1,868) 0,919	-
Gestacija	37-42	1053 (68,2)	491 (31,8)	1544 (100,0)	1	1
	<37	90 (80,4)	22 (19,6)	112 (100,0)	0,567 (0,352-0,914) 0,020	0,759 (0,427-1,350) 0,349
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	<0,001 (0,000-) 0,999
Kronične bolesti majke	Ne	1108 (68,5)	510 (31,5)	1618 (100,0)	1	1
	Da	37 (92,5)	3 (7,5)	40 (100,0)	1,176 (0,054-0,574) 0,004	0,279 (0,083-0,943) 0,040
Akutne bolesti tijekom trudnoće	Ne	1058 (67,9)	500 (32,1)	1558 (100,0)	1	1
	Da	86 (87,8)	12 (12,2)	98 (100,0)	0,295 (0,160-0,545) <0,001	0,512 (0,268-0,978) 0,043
Očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	957 (66,7)	478 (33,3)	1435 (100,0)	1	1
	>28 god	188 (84,3)	35 (15,7)	223 (100,0)	0,373 (0,256-0,543) <0,001	0,634 (0,415-0,970) 0,036
prirodne srčane bolesti u obitelji	Ne	1102 (68,9)	498 (31,1)	1600 (100,0)	1	-
	Da	42 (75,0)	14 (25,0)	56 (100,0)	0,738 (0,399-1,363) 0,331	-
Ostale prirodne bolesti u obitelji	Ne	1096 (68,4)	507 (31,6)	1603 (100,0)	1	1
	Da	49 (89,1)	6 (10,9)	55 (100,0)	0,265 (0,113-0,622) 0,002	0,757 (0,303-1,887) 0,550
prva trudnoća	Ne	232 (87,2)	34 (12,8)	266 (100,0)	1	1
	Da	913 (65,6)	479 (34,4)	1392 (100,0)	3,580 (2,457-5,217) <0,001	2,365 (1,547-3,617) <0,001
anamneza spontanog abortusa	Ne	1089 (68,3)	506 (31,7)	1595 (100,0)	1	1
	Da	55 (88,7)	7 (11,3)	62 (100,0)	0,274 (0,124-0,606) 0,001	0,808 (0,343-1,902) 0,625
PDA porodajna težina	<2500 g	126 (90,0)	14 (10,0)	140 (100,0)	1,262 (0,706-2,254) 0,433	-
	2500-4500 g	1476 (91,9)	130 (8,1)	1606 (100,0)	1	-
	>4500 g	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100,0)	1,032 (0,132-8,058) 0,976	-
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	-
	18 - 28 god	1437 (91,4)	136 (8,6)	1573 (100,0)	1	-
	>28 god	168 (94,9)	9 (5,1)	177 (100,0)	0,566 (0,283-1,132) 0,108	-
Trudnoća	jednoplodna	1572 (91,8)	141 (8,2)	1713 (100,0)	1	-
	Viseplodna	41 (91,1)	4 (8,9)	45 (100,0)	1,088 (0,384-3,081) 0,874	-
Gestacija	37-42	1515 (92,2)	128 (7,8)	1643 (100,0)	1	1
	<37	96 (85,0)	17 (15,0)	113 (100,0)	2,096 (1,214-3,620) 0,008	2,323 (1,335-4,041) 0,003
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	<0,001 (0,000-) 0,999
Kronične bolesti majke	Ne	1574 (91,6)	144 (8,4)	1718 (100,0)	1	-
	Da	39 (97,5)	1 (2,5)	40 (100,0)	0,280 (0,038-2,055) 0,211	-
akutne bolesti tijekom trudnoće	Ne	1512 (91,5)	140 (8,5)	1652 (100,0)	1	-
	Da	99 (95,2)	5 (4,8)	104 (100,0)	0,545 (0,218-1,362) 0,194	-
Očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1401 (91,6)	128 (8,4)	1529 (100,0)	1	-
	>28 god	212 (92,6)	17 (7,4)	229 (100,0)	0,878 (0,519-1,485) 0,627	-
prirodne srčane bolesti u obitelji	Ne	1558 (91,8)	140 (8,2)	1698 (100,0)	1	-
	Da	54 (93,1)	4 (6,9)	58 (100,0)	0,824 (0,294-2,310) 0,713	-
ostale prirodne bolesti u obitelji	ne	1559 (91,5)	144 (8,5)	1703 (100,0)	1	-
	da	54 (98,2)	1 (1,8)	55 (100,0)	0,200 (0,028-1,460) 0,113	-
prva trudnoća	ne	265 (95,3)	13 (4,7)	278 (100,0)	1	-
	da	1349 (91,1)	132 (8,9)	1481 (100,0)	1,195 (1,111-3,579) 0,021	-
anamneza spontanog	ne	1552 (91,7)	140 (8,3)	1692 (100,0)	1	-

abortusa	da	60 (92,3)	5 (7,7)	65 (100,0)	0,924 (0,365-2,338) 0,867	
ASD porođajna težina	<2500 g	113 (80,7)	27 (19,3)	140 (100,0)	1,606 (1,030-2,505) 0,037	1,812 (1,153-2,849) 0,010
	2500-4500 g	1398 (87,0)	208 (13,0)	1606 (100,0)	1	1
	>4500 g	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	<0,001 (0,000-.) 0,999
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	<0,001 (0,000-.) 0,999
	18 - 28 god	1349 (85,8)	224 (14,2)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	166 (93,8)	11 (6,2)	177 (100,0)	0,399 (0,213-0,747) 0,004	0,423 (0,215-0,833) 0,013
Trudnoća	jednoplodna	1485 (86,7)	228 (13,3)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	38 (84,4)	7 (15,6)	45 (100,0)	1,200 (0,529-1,719) 0,663	
Gestacija	37-42	1428 (86,9)	215 (13,1)	1643 (100,0)	1	-
	<37	94 (83,2)	19 (16,8)	113 (100,0)	1,343 (0,803-2,243) 0,261	
	>42	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	6,642 (0,414-106,581) 0,181	
Kronične bolesti majke	ne	1488 (86,6)	230 (13,4)	1718 (100,0)	1	-
	da	35 (87,5)	5 (12,5)	40 (100,0)	0,924 (0,358-2,383) 0,870	
akutne bolesti tijekom trudnoće	ne	1426 (86,3)	226 (13,7)	1652 (100,0)	1	-
	da	95 (91,3)	9 (8,7)	104 (100,0)	0,598 (0,294-1,201) 0,148	
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1309 (85,6)	220 (14,4)	1529 (100,0)	1	-
	>28 god	214 (93,4)	15 (6,6)	229 (100,0)	0,417 (0,242-0,718) 0,002	
prirodene srčane bolesti u obitelji	ne	1471 (86,6)	227 (13,4)	1698 (100,0)	1	-
	da	50 (86,2)	8 (13,8)	58 (100,0)	1,037 (0,485-2,215) 0,926	
ostale prirodene bolesti u obitelji	ne	1474 (86,6)	229 (13,4)	1703 (100,0)	1	-
	da	49 (89,1)	6 (10,9)	55 (100,0)	0,788 (0,334-1,861) 0,587	
prva trudnoća	ne	252 (90,6)	26 (9,4)	278 (100,0)	1	1
	da	1272 (85,9)	209 (14,1)	1481 (100,0)	1,593 (1,037-2,447) 0,034	1,240 (0,779-1,974) 0,364
anamneza spontanog abortusa	ne	1462 (86,4)	230 (13,6)	1692 (100,0)	1	-
	da	61 (93,8)	4 (6,2)	65 (100,0)	0,417 (0,150-1,157) 0,093	
PS porođajna težina	<2500 g	133 (95,0)	7 (5,0)	140 (100,0)	1,248 (0,561-2,776) 0,037	-
	2500-4500 g	1541 (96,0)	65 (4,0)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100,0)	2,155 (0,274-16,946) 0,465	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	-
	18 - 28 god	1504 (95,6)	69 (4,4)	1573 (100,0)	1	
	>28 god	173 (97,7)	4 (2,3)	177 (100,0)	0,504 (0,182-1,398) 0,188	
Trudnoća	jednoplodna	1642 (95,9)	71 (4,1)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	43 (95,6)	2 (4,4)	45 (100,0)	1,076 (0,255-4,529) 0,921	
Gestacija	37-42	1575 (95,9)	68 (4,1)	1643 (100,0)	1	-
	<37	108 (95,6)	5 (4,4)	113 (100,0)	1,072 (0,424-2,715) 0,883	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Kronične bolesti majke	ne	1645 (95,8)	73 (4,2)	1718 (100,0)	1	-
	da	40 (100,0)	0 (0,0)	40 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
akutne bolesti tijekom trudnoće	ne	1581 (95,7)	71 (4,3)	1652 (100,0)	1	-
	da	102 (98,1)	2 (1,9)	104 (100,0)	0,437 (0,106-1,805) 0,253	
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1471 (96,2)	58 (3,8)	1529 (100,0)	1	-
	>28 god	214 (93,4)	15 (6,6)	229 (100,0)	1,778 (0,990-3,193) 0,054	
prirodene srčane bolesti u obitelji	ne	1627 (95,8)	71 (4,2)	1698 (100,0)	1	-
	da	56 (96,6)	2 (3,4)	58 (100,0)	0,818 (0,196-3,421) 0,784	
ostale prirodene bolesti u obitelji	ne	1627 (95,8)	71 (4,2)	1698 (100,0)	1	-
	da	56 (96,6)	2 (3,4)	58 (100,0)	0,419 (0,057-3,075) 0,393	
prva trudnoća	ne	272 (97,8)	6 (2,2)	278 (100,0)	1	-
	da	1414 (95,5)	67 (4,5)	1481 (100,0)	2,148 (0,922-5,002) 0,076	
anamneza spontanog abortusa	ne	1620 (95,7)	72 (4,3)	1692 (100,0)	1	-
	da	64 (98,5)	1 (1,5)	65 (100,0)	0,352 (0,048-2,570) 0,303	
TF porođajna težina	<2500 g	134 (95,7)	6 (4,3)	140 (100,0)	1,667 (0,696-3,993) 0,251	-
	2500-4500 g	1564 (97,4)	42 (2,6)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100,0)	3,385 (0,427-26,826) 0,248	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (100,0)	13,838 (2,703-70,852) 0,002	8,914 (1,322-59,639) 0,024
	18 - 28 god	1536 (97,6)	37 (2,4)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	167 (94,4)	10 (5,6)	177 (100,0)	2,486 (1,214-5,090) 0,013	0,994 (0,395-2,502) 0,990
Trudnoća	jednoplodna	1667 (97,3)	46 (2,7)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	42 (93,3)	3 (6,7)	45 (100,0)	2,589 (0,774-8,658) 0,123	

Gestacija	37-42	1601 (97,4)	42 (2,6)	1643 (100,0)	1	1
	<37	107 (94,7)	6 (5,3)	113 (100,0)	2,138 (0,889-5,140) 0,090	1,739 (0,698-4,330) 0,235
	>42	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	38,119 (2,344-619,803) 0,011	17,235 (0,611-486,13) 0,095
Kronične bolesti majke	ne	1672 (97,3)	46 (2,7)	1718 (100,0)	1	-
	da	37 (92,5)	3 (7,5)	40 (100,0)	2,947 (0,877-9,908) 0,081	
akutne bolesti tijekom trudnoće	ne	1608 (97,3)	44 (2,7)	1652 (100,0)	1	-
	da	99 (95,2)	5 (4,8)	104 (100,0)	1,846 (0,716-4,758) 0,205	
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1495 (97,8)	34 (2,2)	1529 (100,0)	1	1
	>28 god	214 (93,4)	15 (6,6)	229 (100,0)	3,082 (1,651-5,753) <0,001	2,699 (1,252-5,817) 0,011
prirodene srčane bolesti u obitelji	ne	1651 (97,2)	47 (2,8)	1698 (100,0)	1	-
	da	56 (96,6)	2 (3,4)	58 (100,0)	1,255 (0,297-5,295) 0,758	
ostale prirodene bolesti u obitelji	ne	1659 (97,4)	44 (2,6)	1703 (100,0)	1	1
	da	50 (90,9)	5 (9,1)	55 (100,0)	3,770(1,434-9,915) 0,007	2,257 (0,806-6,319) 0,121
Prva trudnoća	ne	260 (93,5)	18 (6,5)	278 (100,0)	1	-
	da	1450 (97,9)	31 (2,1)	1481 (100,0)	0,309 (0,170-0,560) <0,001	
anamneza spontanog abortusa	ne	1648 (97,4)	44 (2,6)	1692 (100,0)	1	1
	da	60 (92,3)	5 (7,7)	65 (100,0)	3,121 (1,195-8,153) 0,020	1,908 (0,667-5,453) 0,228
TGA porodajna težina	<2500 g	139 (99,3)	1 (,7)	140 (100,0)	0,244 (0,033-1,783) 0,164	0,199 (0,027-1,466) 0,113
	2500-4500 g	1560 (97,1)	46 (2,9)	1606 (100,0)	1	1
	>4500 g	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100,0)	6,783(1,445-31,836) 0,015	3,725 (0,751-18,470) 0,107
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	-
	18 - 28 god	1534 (97,5)	39 (2,5)	1573 (100,0)	1	
	>28 god	167 (94,4)	10 (5,6)	177 (100,0)	2,355 (1,155-4,804) 0,019	
Trudnoća	jednoplodna	1664 (97,1)	49 (2,9)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	45 (100,0)	0 (0,0)	45 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Gestacija	37-42	1595 (97,1)	48 (2,9)	1643 (100,0)	1	-
	<37	112 (99,1)	1 (,9)	113 (100,0)	0,297 (0,041-2,169) 0,231	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Kronične bolesti majke	ne	1670 (97,2)	48 (2,8)	1718 (100,0)	1	-
	da	39 (97,5)	1 (2,5)	40 (100,0)	0,892 (0,120-6,629) 0,911	
akutne bolesti tijekom trudnoće	ne	1607 (97,3)	45 (2,7)	1652 (100,0)	1	-
	da	100 (96,2)	4 (3,8)	104 (100,0)	1,428 (0,504-4,051) 0,503	
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1491 (97,5)	38 (2,5)	1529 (100,0)	1	-
	>28 god	218 (95,2)	11 (4,8)	229 (100,0)	1,980 (0,997-3,931) 0,051	
prirodene srčane bolesti u obitelji	ne	1652 (97,3)	46 (2,7)	1698 (100,0)	1	-
	da	55 (94,8)	3 (5,2)	58 (100,0)	1,959 (0,591-6,493) 0,271	
ostale prirodene bolesti u obitelji	ne	1657 (97,3)	46 (2,7)	1703 (100,0)	1	-
	da	52 (94,5)	3 (5,5)	55 (100,0)	2,078(0,626-6,900) 0,232	
prva trudnoća	ne	258 (92,8)	20 (7,2)	278 (100,0)	1	1
	da	1452 (98,0)	29 (2,0)	1481 (100,0)	0,258 (0,144-0,462) <0,001	0,256 (0,141-0,465) <0,001
anamneza spontanog abortusa	ne	1645 (97,2)	47 (2,8)	1692 (100,0)	1	-
	da	63 (96,9)	2 (3,1)	65 (100,0)	1,111 (0,264-4,677) 0,886	
AS porodajna težina	<2500 g	136 (97,1)	4 (2,9)	140 (100,0)	1,020 (0,362-2,879) 0,970	-
	2500-4500 g	1561 (97,2)	45 (2,8)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	-
	18 - 28 god	1529 (97,2)	44 (2,8)	1573 (100,0)	1	
	>28 god	172 (97,2)	5 (2,8)	177 (100,0)	1,010 (0,395-2,582) 0,983	
Trudnoća	jednoplodna	1664 (97,1)	49 (2,9)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	45 (100,0)	0 (0,0)	45 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Gestacija	37-42	1597 (97,2)	46 (2,8)	1643 (100,0)	1	-
	<37	110 (97,3)	3 (2,7)	113 (100,0)	0,947 (0,290-3,093) 0,928	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Kronične bolesti majke	ne	1671 (97,3)	47 (2,7)	1718 (100,0)	1	-
	da	38 (95,0)	2 (5,0)	40 (100,0)	1,871 (0,430-7,986) 0,397	
akutne bolesti tijekom trudnoće	ne	1604 (97,1)	48 (2,9)	1652 (100,0)	1	-
	da	103 (99,0)	1 (1,0)	104 (100,0)	0,324 (0,044-2,374) 0,268	
Očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1487 (97,3)	42 (2,7)	1529 (100,0)	1	-
	>28 god	222 (96,9)	7 (3,1)	229 (100,0)	1,116 (0,495-2,516) 0,791	

prirodene srčane bolesti u obitelji	ne	1652 (97,3)	46 (2,7)	1698 (100,0)	1	-
	da	55 (94,8)	3 (5,2)	58 (100,0)	1,959 (0,591-6,493) 0,271	
ostale prirodene bolesti u obitelji	ne	1654 (97,1)	49 (2,9)	1703 (100,0)	1	-
	da	55 (100,0)	0 (0,0)	55 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Prva trudnoća	ne	267 (96,0)	11 (4,0)	278 (100,0)	1	-
	da	1443 (97,4)	38 (2,6)	1481 (100,0)	0,639 (0,323-1,266) 0,199	
anamneza spontanog abortusa	ne	1643 (97,1)	49 (2,9)	1692 (100,0)	1	-
	da	65 (100,0)	0 (0,0)	65 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,997	
CoAo porodajna težina	<2500 g	137 (97,9)	3 (2,1)	140 (100,0)	0,796 (0,244-2,599) 0,705	-
	2500-4500 g	1563 (97,3)	43 (2,7)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100,0)	3,304 (0,417-26,172) 0,258	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)		8 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	<0,001 (0,000-.) 0,999
	18 - 28 god	1538 (97,8)	35 (2,2)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	165 (93,2)	12 (6,8)	177 (100,0)	3,196 (1,627-6,277) 0,001	2,711 (1,181-6,222) 0,019
Trudnoća	jednoplodna	1667 (97,3)	46 (2,7)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	44 (97,8)	1 (2,2)	45 (100,0)	0,824 (0,111-6,108) 0,849	
Gestacija	37-42	1598 (97,3)	45 (2,7)	1643 (100,0)	1	-
	<37	111 (98,2)	2 (1,8)	113 (100,0)	0,640 (0,153-2,672) 0,540	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Kronične bolesti majke	ne	1672 (97,3)	46 (2,7)	1718 (100,0)	1	-
	da	39 (97,5)	1 (2,5)	40 (100,0)	0,932 (0,125-6,931) 0,945	
akutne bolesti tijekom trudnoće	ne	1672 (97,3)	46 (2,7)	1718 (100,0)	1	-
	da	39 (97,5)	1 (2,5)	40 (100,0)	2,406 (0,997-5,804) 0,051	
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1494 (97,7)	35 (2,3)	1529 (100,0)	1	1
	>28 god	217 (94,8)	12 (5,2)	229 (100,0)	2,360 (1,207-4,617) 0,012	0,692 (0,302-1,583) 0,383
prirodene srčane bolesti u obitelji	ne	1653 (97,3)	45 (2,7)	1698 (100,0)	1	-
	da	56 (96,6)	2 (3,4)	58 (100,0)	1,312 (0,310-5,544) 0,712	
ostale prirodene bolesti u obitelji	ne	1658 (97,4)	45 (2,6)	1703 (100,0)	1	-
	da	53 (96,4)	2 (3,6)	55 (100,0)	1,390 (0,329-5,883) 0,654	
prva trudnoća	ne	271 (97,5)	7 (2,5)	278 (100,0)	1	-
	da	1441 (97,3)	40 (2,7)	1481 (100,0)	1,075 (0,476-2,424) 0,862	
anamneza spontanog abortusa	ne	1647 (97,3)	45 (2,7)	1692 (100,0)	1	-
	da	63 (96,9)	2 (3,1)	65 (100,0)	1,162 (0,276-4,897) 0,838	
CAVC porodajna težina	<2500 g	135 (96,4)	5 (3,6)	140 (100,0)	0,971 (0,383-2,461) 0,951	-
	2500-4500 g	1547 (96,3)	59 (3,7)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100,0)	5,475 (0,658-45,553) 0,116	3,558 (0,397-41,227) 0,310
	18 - 28 god	1533 (97,5)	40 (2,5)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	154 (87,0)	23 (13,0)	177 (100,0)	5,724 (3,339-9,812) <0,001	2,071 (0,963-4,451) 0,062
Trudnoća	jednoplodna	1649 (96,3)	64 (3,7)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	45 (100,0)	0 (0,0)	45 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Gestacija	37-42	1582 (96,3)	61 (3,7)	1643 (100,0)	1	-
	<37	110 (97,3)	3 (2,7)	113 (100,0)	0,707 (0,218-2,291) 0,564	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Kronične bolesti majke	Ne	1656 (96,4)	62 (3,6)	1718 (100,0)	1	-
	Da	38 (95,0)	2 (5,0)	40 (100,0)	1,406 (0,332-5,959) 0,644	
akutne bolesti tijekom trudnoće	Ne	1598 (96,7)	54 (3,3)	1652 (100,0)	1	1
	Da	94 (90,4)	10 (9,6)	104 (100,0)	3,148 (1,554-6,378) 0,001	1,700 (0,769-3,762) 0,190
Očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1483 (97,0)	46 (3,0)	1529 (100,0)	1	1
	>28 god	211 (92,1)	18 (7,9)	229 (100,0)	2,750 (1,565-4,832) <0,001	1,177 (0,557-2,486) 0,670
prirodene srčane bolesti u obitelji	ne	1634 (96,2)	64 (3,8)	1698 (100,0)	1	-
	da	58 (100,0)	0 (0,0)	58 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
ostale prirodene bolesti u obitelji	ne	1642 (96,4)	61 (3,6)	1703 (100,0)	1	-
	da	52 (94,5)	3 (5,5)	55 (100,0)	1,553 (0,472-5,112) 0,469	
prva trudnoća	ne	250 (89,9)	28 (10,1)	278 (100,0)	1	1
	da	1445 (97,6)	36 (2,4)	1481 (100,0)	0,222 (0,133-0,371) <0,001	0,367 (0,191-0,706) 0,003
anamneza spontanog abortusa	ne	1634 (96,6)	58 (3,4)	1692 (100,0)	1	1
	da	59 (90,8)	6 (9,2)	65 (100,0)	2,865 (1,189-6,905) 0,019	0,588 (0,214-1,617) 0,304
HLHS	<2500 g	136 (97,1)	4 (2,9)	140 (100,0)	1,545 (0,536-4,450) 0,420	-

porodajna težina	2500-4500 g	1576 (98,1)	30 (1,9)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	<0,001 (0,000-) 0,999
	18 - 28 god	1546 (98,3)	27 (1,7)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	170 (96,0)	7 (4,0)	177 (100,0)	2,358 (1,012-5,496) 0,047	0,797 (0,305-2,083) 0,643
Trudnoća	jednoplodna	1679 (98,0)	34 (2,0)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	45 (100,0)	0 (0,0)	45 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	
Gestacija	37-42	1612 (98,1)	31 (1,9)	1643 (100,0)	1	-
	<37	110 (97,3)	3 (2,7)	113 (100,0)	1,418 (0,427-4,712) 0,568	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	
Kronične bolesti majke	ne	1686 (98,1)	32 (1,9)	1718 (100,0)	1	-
	da	38 (95,0)	2 (5,0)	40 (100,0)	2,773 (0,641-11,992) 0,172	
akutne bolesti tijekom trudnoće	ne	1624 (98,3)	28 (1,7)	1652 (100,0)	1	1
	da	98 (94,2)	6 (5,8)	104 (100,0)	3,551 (1,437-8,778) 0,006	2,458 (0,951-6,355) 0,063
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1503 (98,3)	26 (1,7)	1529 (100,0)	1	-
	>28 god	221 (96,5)	8 (3,5)	229 (100,0)	2,093 (0,936-4,680) 0,072	
prirodne srčane bolesti u obitelji	ne	1666 (98,1)	32 (1,9)	1698 (100,0)	1	-
	da	56 (96,6)	2 (3,4)	58 (100,0)	1,859 (0,435-7,952) 0,403	
ostale prirodne bolesti u obitelji	ne	1672 (98,2)	31 (1,8)	1703 (100,0)	1	-
	da	52 (94,5)	3 (5,5)	55 (100,0)	3,112 (0,922-10,506) 0,067	
prva trudnoća	ne	262 (94,2)	16 (5,8)	278 (100,0)	1	1
	da	1463 (98,8)	18 (1,2)	1481 (100,0)	0,201 (0,101-0,400) <0,001	0,208 (0,096-0,451) <0,001
anamneza spontanog abortusa	ne	1661 (98,2)	31 (1,8)	1692 (100,0)	1	-
	da	62 (95,4)	3 (4,6)	65 (100,0)	2,593 (0,722-8,711) 0,123	
KARDIOMIOP. porodajna težina	<2500 g	139 (99,3)	1 (7)	140 (100,0)	0,495 (1,066-3,694) 0,493	0,382 (0,050-2,915) 254
	2500-4500 g	1583 (98,6)	23 (1,4)	1606 (100,0)	1	1
	>4500 g	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100,0)	13,765 (2,855-66,363) 0,001	7,848 (1,340-45,957) 0,022
majčina dob prilikom poroda	<18 god	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	<0,001 (0,000-) 0,999
	18 - 28 god	1553 (98,7)	20 (1,3)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	171 (96,6)	6 (3,4)	177 (100,0)	2,725 (1,079-6,877) 0,034	1,259 (0,329-4,825) 0,737
Trudnoća	jednoplodna	1688 (98,5)	25 (1,5)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	44 (97,8)	1 (2,2)	45 (100,0)	1,535 (0,203-11,580) 0,678	
Gestacija	37-42	1618 (98,5)	25 (1,5)	1643 (100,0)	1	-
	<37	112 (99,1)	1 (9)	113 (100,0)	0,578 (0,078-4,304) 0,592	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	
Kronične bolesti majke	Ne	1696 (98,7)	22 (1,3)	1718 (100,0)	1	1
	Da	36 (90,0)	4 (10,0)	40 (100,0)	8,566 (2,808-26,130) <0,001	6,793 (2,034-22,681) 0,002
akutne bolesti tijekom trudnoće	Ne	1628 (98,5)	24 (1,5)	1652 (100,0)	1	-
	Da	102 (98,1)	2 (1,9)	104 (100,0)	1,330 (0,310-5,706) 0,701	
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1510 (98,8)	19 (1,2)	1529 (100,0)	1	1
	>28 god	222 (96,9)	7 (3,1)	229 (100,0)	2,506 (1,042-6,029) 0,040	1,431 (0,438-4,668) 0,553
prirodne srčane bolesti u obitelji	Ne	1674 (98,6)	24 (1,4)	1698 (100,0)	1	-
	Da	56 (96,6)	2 (3,4)	58 (100,0)	2,491 (0,575-10,800) 0,223	
ostale prirodne bolesti u obitelji	Ne	1683 (98,8)	20 (1,2)	1703 (100,0)	1	-
	Da	49 (89,1)	6 (10,9)	55 (100,0)	10,304(3,963-26,79)0,001	
prva trudnoća	Ne	270 (97,1)	8 (2,9)	278 (100,0)	1	1
	Da	1463 (98,8)	18 (1,2)	1481 (100,0)	0,415 (0,179-0,965) 0,041	0,701 (0,237-2,076) 0,522
anamneza spontanog abortusa	Ne	1667 (98,5)	25 (1,5)	1692 (100,0)	1	-
	Da	64 (98,5)	1 (1,5)	65 (100,0)	1,042 (0,139-7,809) 0,968	
ARITMIJE porodajna težina	<2500 g	136 (97,1)	4 (2,9)	140 (100,0)	0,655 (0,236-1,823) 0,418	-
	2500-4500 g	1537 (95,7)	69 (4,3)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	<0,001 (0,000-) 0,999	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (100,0)	7,493 (1,484-37,819) 0,015	6,788 (1,334-34,535) 0,021
	18 - 28 god	1506 (95,7)	67 (4,3)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	173 (97,7)	4 (2,3)	177 (100,0)	0,520 (0,187-1,443) 0,209	0,529 (0,190-1,469) 0,222
Trudnoća	jednoplodna	1641 (95,8)	72 (4,2)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	44 (97,8)	1 (2,2)	45 (100,0)	0,518 (0,070-3,813) 0,518	
Gestacija	37-42	1578 (96,0)	65 (4,0)	1643 (100,0)	1	-

	<37	105 (92,9)	8 (7,1)	113 (100,0)	1,850 (0,865-3,957) 0,113	
	>42	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
Kronične bolesti majke	Ne	1647 (95,9)	71 (4,1)	1718 (100,0)	1	-
	Da	38 (95,0)	2 (5,0)	40 (100,0)	1,221 (0,289-5,161) 0,786	
akutne bolesti tijekom trudnoće	Ne	1583 (95,8)	69 (4,2)	1652 (100,0)	1	-
	Da	100 (96,2)	4 (3,8)	104 (100,0)	0,918 (0,328-2,565) 0,870	
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1463 (95,7)	66 (4,3)	1529 (100,0)	1	-
	>28 god	222 (96,9)	7 (3,1)	229 (100,0)	0,699 (0,317-1,543) 0,375	
prirodene srčane bolesti u obitelji	Ne	1625 (95,7)	73 (4,3)	1698 (100,0)	1	-
	Da	58 (100,0)	0 (0,0)	58 (100,0)	<0,001 (0,000-.) 0,999	
ostale prirodene bolesti u obitelji	Ne	1631 (95,8)	72 (4,2)	1703 (100,0)	1	-
	Da	54 (98,2)	1 (1,8)	55 (100,0)	0,419 (0,057-3,075) 0,393	
prva trudnoća	Ne	270 (97,1)	8 (2,9)	278 (100,0)	1	-
	Da	1416 (95,6)	65 (4,4)	1481 (100,0)	1,549 (0,735-3,266) 0,250	
anamneza spontanog abortusa	Ne	1621 (95,8)	71 (4,2)	1692 (100,0)	1	-
	Da	63 (96,9)	2 (3,1)	65 (100,0)	0,725 (0,174-3,022) 0,659	
TEŠKE PSG	<2500 g	109 (77,9)	31 (22,1)	140 (100,0)	1,296 (0,853-1,970) 0,225	-
porodajna težina	2500-4500 g	1317 (82,0)	289 (18,0)	1606 (100,0)	1	
	>4500 g	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100,0)	1,519 (0,409-5,646) 0,533	
majčina dob prilikom poroda	<18 god	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (100,0)	5,473 (1,360-22,032) 0,015	5,635 (1,242-25,564) 0,025
	18 - 28 god	1330 (84,6)	243 (15,4)	1573 (100,0)	1	1
	>28 god	101 (57,1)	76 (42,9)	177 (100,0)	4,118 (2,968-5,715) <0,001	1,107 (0,709-1,729) 0,222
Trudnoća	jednoplodna	1400 (81,7)	313 (18,3)	1713 (100,0)	1	-
	viseplodna	35 (77,8)	10 (22,2)	45 (100,0)	1,278 (0,626-2,608) 0,500	
Gestacija	37-42	1344 (81,8)	299 (18,2)	1643 (100,0)	1	-
	<37	90 (79,6)	23 (20,4)	113 (100,0)	1,149 (0,715-1,847) 0,567	
	>42	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	4,495 (0,280-72,067) 0,288	
Kronične bolesti majke	Ne	1412 (82,2)	306 (17,8)	1718 (100,0)	1	1
	Da	23 (57,5)	17 (42,5)	40 (100,0)	3,411 (1,800-6,461) <0,001	2,068 (0,994-4,300) 0,052
akutne bolesti tijekom trudnoće	Ne	1376 (83,3)	276 (16,7)	1652 (100,0)	1	1
	Da	58 (55,8)	46 (44,2)	104 (100,0)	3,954 (2,629-5,946) <0,001	2,346 (1,490-3,693) <0,001
očeva dob prilikom poroda	18 - 28 god g	1289 (84,3)	240 (15,7)	1529 (100,0)	1	1
	>28 god	146 (63,8)	83 (36,2)	229 (100,0)	3,053 (2,256-4,132) <0,001	1,452 (0,985-2,140) 0,059
prirodene srčane bolesti u obitelji	Ne	1389 (81,8)	309 (18,2)	1698 (100,0)	1	-
	Da	44 (75,9)	14 (24,1)	58 (100,0)	1,430 (0,774-2,643) 0,253	
ostale prirodene bolesti u obitelji	Ne	1404 (82,4)	299 (17,6)	1703 (100,0)	1	1
	Da	31 (56,4)	24 (43,6)	55 (100,0)	3,635 (2,103-6,284) <0,001	1,002 (0,527-1,904) 0,995
prva trudnoća	Ne	155 (55,8)	123 (44,2)	278 (100,0)	1	1
	Da	1281 (86,5)	200 (13,5)	1481 (100,0)	0,197 (0,149-0,260) <0,001	0,277 (0,196-0,390) <0,001
anamneza spontanog abortusa	Ne	1400 (82,7)	292 (17,3)	1692 (100,0)	1	1
	Da	34 (52,3)	31 (47,7)	65 (100,0)	4,371 (2,664-7,228) <0,001	1,358 (0,761-2,423) 0,301

* objašnjenje simbola: OŠ - omjer šansi (eng: OR - odds ratio); IP - interval pouzdanosti (eng: CI - confidence interval); p – asimptotska dvosmjerna statistička značajnost

Kategorija koja ima oznaku „1” je referentna. U stupcu “Univarijatna analiza” nalaze se “odds-ratio” za svaku varijablu za sebe, izračunati jedan po jedan. U stupcu “Multivarijatna analiza” nalaze se “odds-ratio” za sve varijable koje su se u univarijatnoj analizi pokazale statistički značajnim, izračunate zajedno. Ti “odds-ratio” predstavljaju omjere šansi kod

pojedinih kategorija/varijabli, nakon što je utjecaj svih ostalih uključenih varijabli zadržan konstantnim. U multivarijantnu analizu uključivane su samo varijable koje su se u univarijantnim analizama pokazale statistički značajnim. Na primjeru analize rizičnih čimbenika za VSD isčitava se da su statistički značajni rizični faktori za VSD sljedeći: ne postojanje kroničnih bolesti majke, ne postojanje akutnih bolesti tijekom trudnoće, očeva dob prilikom poroda, prva trudnoća, odnosno, svedemo li statističku logiku na primjenjive zaključke, jasno je da nalaz da je ne postojanje kroničnih bolesti majke i ne postojanje kroničnih bolesti oca samo od statističkog značenja dok se praktični zaključci mogu eventualno donositi samo iz nalaza da je VSD rjeđi u djece očeva dobi iznad 28 godina te da je češći u prvorodene djece. Isčistimo li dobijene podatke jednakom logikom, u daljnjem slijedu nalazimo da je otvoreni arterijski duktus statistički značajno češći u djece rođene ispod 37 tjedana gestacije, a atrijski septumski defekt je statistički značajno češći u djece rođene s tjelesnom težinom ispod 2500 grama. Atrijski septumski defekt rjeđi je u djece starijih majki. Vežano za dob, nalazi se da je tetralogija Fallot u statistički značajnoj mjeri češća u mladim majki (manje od 18 godina), a češća u očeva starije dobi. Transpozicija velikih krvnih žila, zajednički atrioventrikularni kanal, hipoplastično lijevo srce, jednako kao i cijela skupina obilježena kao teške srčane grješke češća je u trudnoći koja nije prva. Poremećaji ritma češći su u mladim majki (skupina manje od 18 god). Teške srčane grješke statistički su češće u mladim majki ispod 18 godina i češće se javljaju iz trudnoća tijekom kojih je prepoznata akutna febrilna bolest. Kardiomiopatije javljaju se češće u djece rodne mase veće od 4500 grama i od majki koje boluju od kronične bolesti. Koarktacija je češća u majki dobi iznad 28 godina.

4.3. Analiza ishoda liječenja

Od ukupnog broja djece s prirođenom srčanom grješkom, tijekom 5 godina studija, njih 754 (50.1%) zahtijevalo je samo praćenje, bez potrebe za terapijskim djelovanjem (lijekovima, terapijskom kateterizacijom srca ili kardiokiruškim liječenjem). Od ukupne brojke, njih 274 (18.5%) liječeno je samo medikamentozno. Dvadeset i dvoje djece s prirođenom srčanom grješkom liječeno je samo invazivnim terapijskim kardiološkim zahvatom (terapijskom kateterizacijom srca – dilatacija aortne ili pulmonalne stenoze, dilatacija nativne koarktacije aorte, zatvaranje otvorenog duktusa ili atrijskog septalnog defekta). Od ukupnog broja djece, 430 (29%) zahtijevalo je jednu ili više kardiokiruških operacija.

Tijekom studije, učinjeno je ukupno 556 kardiokiruških operacija. Od 556 operacija, ABC score mogli smo pridružiti 553 zahvatu, a RACHS-1 score 536 zahvatu. Samo oni zahvati s pridruženim scorom te s poznatim mortalitetom kod otpusta iz bolnice uključeni su u analizu. Od 553 operacija opisanih ABC scorom, 202 učinjeno je u Hrvatskoj, a 351 u inozemnim kardiokiruškim centrima. S druge strane, govorimo li o zahvatima koje smo opisali RACHS-1 scorom, 200 je učinjeno u Hrvatskoj, a 336 u inozemstvu. Kardiokiruški zahvati izvedeni su u dva centra u Hrvatskoj te u 7 inozemnih kardiokiruških centara. Govorimo li o zahvatima koje smo opisali ABC scorom, njih 553, ukupni mortalitet nakon zahvata bio je 4.3%, a učestalost postoperativnih komplikacija 24.1%. Govorimo li o zahvatima koje smo opisali RACHS-1 metodologijom, njih 536, rezultati su slični, ukupni mortalitet nakon zahvata 4.5%, s učestalošću postoperativnih komplikacija od 24.3 %. U tablici 10 navedena je razdioba svih zahvata prema ABC scoru i RACHS-1 metodologiji skupa s navedenim mortalitetom i morbiditetom.

Tablica 10. Razdioba svih operacija prema kompleksnosti s mortalitetom i PLOS (prolonged length of stay) prema skupinama

RACHS Score	Broj(%) operacija		Mortalitet Broj (%)		PLOS Broj (%)		Stupanj	Aristotle score	Broj(%) operacija		Mortalitet Broj (%)		PLOS Broj (%)	
1	53	9,9%	0	0	5	9,4%	1	1.5-5.9	29	5,2%	0	0	2	6.9%
2	164	30,6%	7	4.3%	35	21,3%	2	6 – 7.9	254	45,9%	10	3,9%	69	27.2%
3	223	41,6%	9	4.0%	61	27,4%	3	8 – 9.9	143	25,9%	4	2,8%	26	18.2%
4	73	13,6%	5	6.8%	19	26%	4	10.0-15.0	127	23%	10	7,9%	36	28.3%
5	3	0,6%	0	0	0	0	<i>Ukupno</i>		553	100%	24	4,3%	133	24.1%
6	20	3,7%	3	15%	10	50								
<i>Ukupno</i>	536		24	4.5%	130	24,3%								

Većina zahvata izvedena je do dobi od godinu dana, 84.1% od ukupnog broja zahvata. Od toga 186 zahvata (33.6%) izvedeno je već u novorođenačkoj dobi. Tablica broj 11 prikazuje razdiobu dobi bolesnika kod zahvata.

Tablica 11. Razdioba dobi bolesnika kod zahvata

Dob kod operacije	Broj (postotak)
< 30 dana	186 (33.6%)
31 dan do 1 god	279 (50.5%)
1-3 godine	82 (15.3%)
>3 godine	6 (1.1%)
Ukupno	556 (100%)

Od ukupnog broja operacija, 30.2% odnosno brojkom 168, učinjeno je na djeci koja su uz srčanu grješku imali i neku ekstrakardijalnu malformaciju. Od toga, najveći dio, 62 zahvata, na djeci koja su imala sindrom Down.

Analiziramo li zahvate opisane ABC scorom, prosječna kompleksnost zahvata izvedenih u Hrvatskoj bila je 6.1, a prosječna kompleksnost zahvata izvedenih u inozemstvu 9.2 što čini statistički značajnu razliku ($p < 0.001$). Analiziramo li zahvate opisane RACHS-metodologijom uočavamo jednaku statistički značajnu različitost, prosječna kompleksnost zahvata izvedenih u Hrvatskoj bila je 2.2, u odnosu na 3.1 što je kompleksnost zahvata izvedenih na našoj djeci u inozemnim kardiokirurškim centrima, što čini statistički značajnu razliku ($p < 0.001$). Razdiobom prema kompleksnosti uočavamo da je u Hrvatskoj samo 5 zahvata izvedeno u kompleksnijoj skupini, u RACHS-1 kategoriji 4, dok niti jedan zahvat nije izveden u skupinama koje označavaju još kompleksnije zahvate, skupinama 5 i 6. Slično uočavamo promatramo li zahvate opisane ABC scorom, samo 4 zahvata izvedeno je iz skupine kompleksnosti 4, prema ABC scoru. Detaljni prikaz distribucije zahvata izvedenih u

Hrvatskoj prema kompleksnosti izraženoj ABC scorom i RACHS metodologijom i pridruženim mortalitetom i učestalošću postoperativnih komplikacija nalazi se u tablici 13.

Tablica 13. Udio pojedinih operacija izvedenih u Hrvatskoj prema stupnju kompleksnosti, s pridruženim mortalitetom zahvata i učestalošću postoperativnih komplikacija (PLOS)

RACHS Score	Broj (%) Operacija		Mortalitet Broj (%)		PLOS N (%)		Stupanj	Aristotle score	Broj(%) operacija		Mortalitet Broj (%)		PLOS	
1	47	23,5%	0	0	5	10,6%	1	1.5-5.9	29	14,4%	0	0	2	6,9%
2	68	34%	5	7,4%	15	22,1%	2	6 – 7.9	146	72,3%	7	4,8%	40	27,4%
3	80	40%	5	6,2%	29	36,2%	3	8 – 9.9	23	11,4%	3	13%	8	34,8%
4	5	2,5%	0	0	1	20%	4	10.0-15.0	4	2%	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	Ukupno		202	100%	10	5%	50	24,8%
6	0	0	0	0	0	0								
Ukupno	200	100%	10	5%	50	25%								

Jednako tako, u tablici broj 14 navedena je razdioba operativnih zahvata izvedenih u inozemstvu prema kompleksnosti s pridruženim mortalitetom i postoperativnim komplikacijama.

Tablica 14. Udio operacija izvedenih u inozemstvu prema stupnju kompleksnosti, s pridruženim mortalitetom zahvata i učestalošću postoperativnih komplikacija (PLOS)

RACHS Score	Broj(%) operacija		Mortalitet Broj (%)		PLOS Broj (%)		Stupanj kompleksnosti	Aristotle score	Broj(%) operacija		Mortalitet Broj(%)		PLOS Broj(%)	
1	6	1,8%	0	0	0	0	1	1.5-5.9	0	0	0	0	0	0
2	96	28,6%	1	1%	20	20,8%	2	6 – 7.9	108	30,8%	2	1,9%	29	26,9%
3	143	42,6%	5	3,5%	32	22,4%	3	8 – 9.9	120	34,2%	2	1,7%	18	15%
4	68	20,2%	5	7,4%	18	26,5%	4	10.0-15.0	123	35%	10	8,1%	36	29,3%
5	3	0,9%	0	0	0	0	Ukupno		351	100%	14	4,0%	83	23,6%
6	20	6,0%	3	15,0%	10	50%								
Ukupno	336	100%	14	4,16%	80	23,8%								

Navodimo li pojedine zahvate, nalazimo, da je većina zahvata izvedenih u Hrvatskoj iz skupine palijativnih zahvata te manje kompleksnih zahvata u odnosu na one izvedene u inozemstvu.

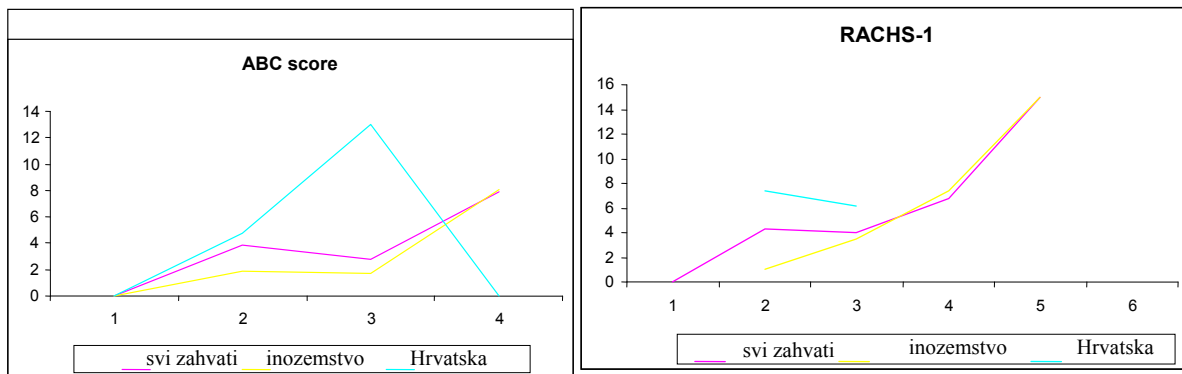
Tablica 15. donosi 6 najučestalijih zahvata u Hrvatskoj naspram 6 najučestalijih zahvata u inozemstvu, s informacijama o učestalosti u ukupnom broju zahvata, kompleksnosti zahvata te pridruženim mortalitetom.

Operativni zahvat	Hrvatska				Operativni zahvat	Inozemstvo			
	Broj(%) u ukupnom broju zahvata	Mortalitet (%)	ABC score	RACHS-1 kategorija		Broj(%) u ukupnom broju zahvata	Mortalitet (%)	ABC score	RACHS-1 kategorija
Omčanje plućne arterije	37/18%	5%	6.0	3	Arterijski switch	49/14%	0	10	4
Zatvaranje ventrikulskog septalnog defekta zakrpom	36/18%	0	6.0	2	Operacija po Norwood-u	34/10%	12%	14.5	6
Operacija koarktacije aorte (terminalna anastomoza)	18/9%	5%	6.0	1	Uspostava bidirekcionalnog spoja po Glenn-u	30/8.6%	0	7.5	2
Ligatura duktusa Botalli	18/9%	0	3.0	1	Kompletna korekcija atrioventrikul. kanala	27/7.7%	4%	9.0	3
Modificirana Blalock- Tausig anastomoza	17/8%	18%	6.3	3	Kompletna korekcija tetralogije Fallot	25/7%	0	8.0	2
Zatvaranje atrijskog septalnog defekta zakrpom	10/5%	0	3.0	1	Kompletna korekcija dvostrukog izlaza velikih krvnih žila iz desnog ventrikla	15/4.3%	0	10.3	3

Govorimo li o ukupnom mortalitetu nakon kardiokirurških operacija izvedenih u Hrvatskoj (njih 202 opisanih ABC scorom, odnosno 200 opisanih RACHS scorom) nalazimo ukupni mortalitet od 5 %. S druge strane analiziramo li zahvate izvedene u inozemstvu, ukupni mortalitet je sličan, 4% ukoliko govorimo o zahvatima opisanim ABC scorom, odnosno 4.2% ukoliko govorimo o zahvatima koje smo analizirali RACHS-1 metodologijom. Naizgled,

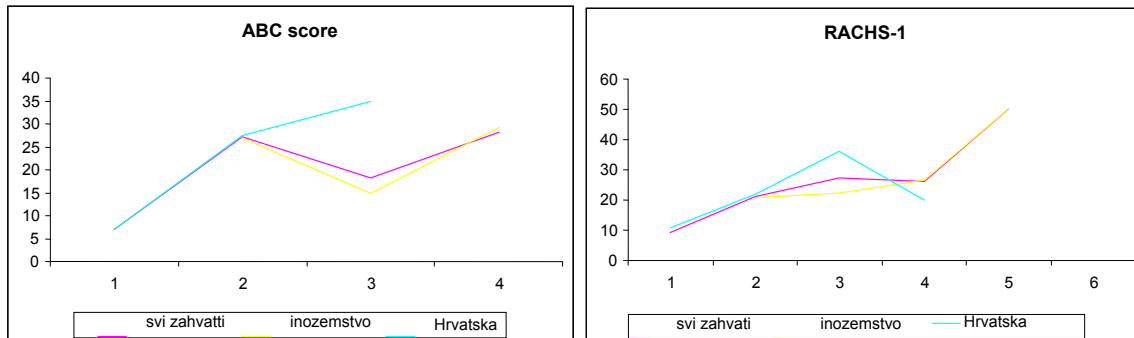
nema statistički značajne razlike u mortalitetu kardiokirurških zahvata izvedenih u Hrvatskoj naspram mortaliteta zahvata izvedenih u inozemstvu ($p=0.667$). Slično je govoreći o učestalosti postoperativnih komplikacija nakon kardiokirurških zahvata, oko 25 % je učestalost nakon zahvata izvedenih u Hrvatskoj, odnosno 23.6-23.8% nakon zahvata izvedenih u inozemstvu (tablica 13). Jednako tako ne nalazi se statistički značajne razlike u učestalosti postoperativnih komplikacija nakon zahvata izvedenih u Hrvatskoj naspram onih izvedenih u inozemstvu ($p=0.836$). No drugačiji se rezultati uočavaju ukoliko analiziramo kardiokirurške zahvate prema kompleksnosti. Naime, promatramo li mortalitet i učestalost postoperativnih komplikacija nakon zahvata prema skupinama koje označavaju istu kompleksnost zahvata, uočavamo značajnu razliku u mortalitetu u skupinama ABC razine 2 i 3, sa statistički značajno višim mortalitetom u Hrvatskoj od 4.2 % naspram 1.9% u skupini kompleksnosti 2, odnosno mortalitet od 13% u Hrvatskoj, naspram 1.7% u skupini kompleksnosti 3 prema ABC score metodologiji (tbl. 13,14). Slično doznajemo iz analize koristeći se razdiobom prema kompleksnosti prema RACHS-1 metodologiji. Tako u kategoriji kompleksnosti označenoj kao RACHS-1 skupina 2, mortalitet u Hrvatskoj je 7.4% što je značajno više u odnosu na mortalitet zahvata izvedenih u istoj skupini u inozemstvu od 1%. (tbl. 13,14). Različitosti u uspješnosti kardiokirurškog liječenja obzirom na mortalitet nakon operacija izvedenih u Hrvatskoj naspram mortaliteta nakon operacija izvedenih u inozemstvu mogu se prikazati i grafički.

Slika 1. Grafički prikaz odnosa stupnja kompleksnosti (prema ABC score sistemu/RACHS-1 metodologiji) i mortaliteta svih operacija i zasebno, mortaliteta operacija izvedenih u Hrvatskoj naspram mortaliteta operacija učinjenih u inozemstvu



Slično je analiziramo li učestalost postoperativnih komplikacija. Promatramo li skupinu zahvata iz kompleksnosti opisane kao ABC stupanj 3, učestalost postoperativnih komplikacija nakon zahvata izvedenih u Hrvatskoj je 34.8%, što je značajno više u odnosu na zahvate iz iste skupine izvedene u inozemstvu s nađenom učestalošću od 22.4%. Razlika je razvidnija uočimo li razilaženje krivulja u grafičkom prikazu.

Slika 2. Grafički prikaz odnosa stupnja kompleksnosti i pridruženosti postoperativnih komplikacija svih operacija, i zasebno, učestalosti postoperacijskih komplikacija operacija izvedenih u Hrvatskoj naspram onih izvedenih u inozemstvu



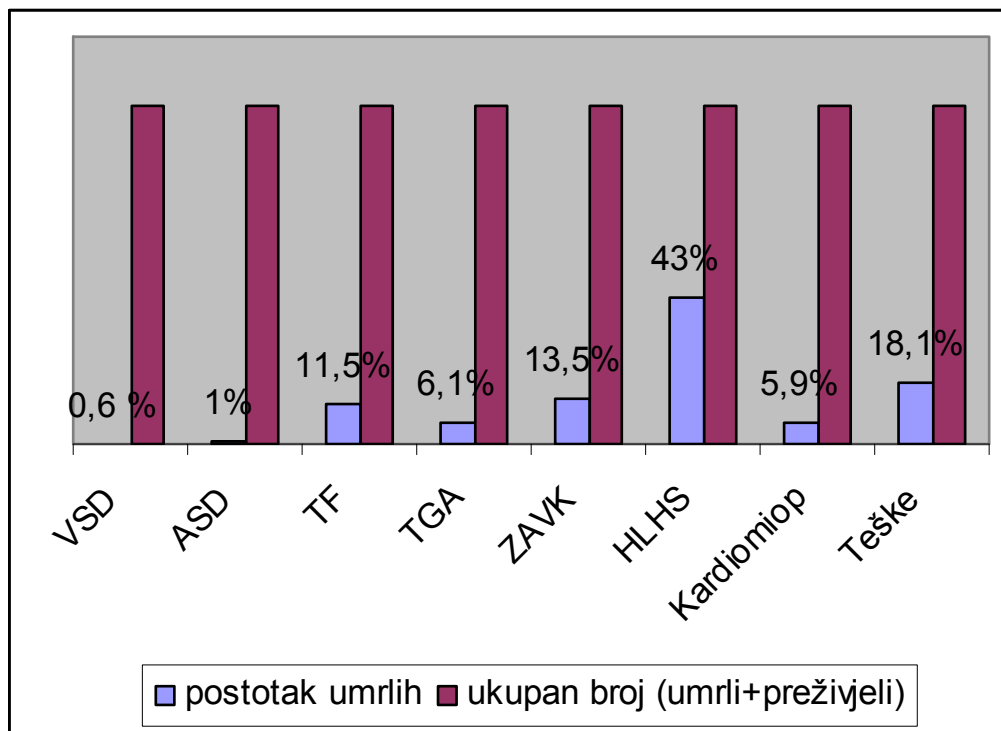
Testiramo li prediktivnu vrijednost ABC score metodologije i RACHS-1 metodologije u odnosu na očekivani mortalitet i očekivanu učestalost postoperativnih komplikacija, na našem uzorku našli smo slijedeće rezultate: analiziramo li ukupnu brojku zahvata opisanih ABC scorom (553), nismo našli statistički značajnu povezanost na relaciji što većeg ABC scora to većeg očekivanog mortaliteta ($\chi^2=5.982$; $df=3$, $p=0.113$), no pravilnost da veći ABC score prati i veći očekivani mortalitet uočili smo tek nakon što smo izdvojili zahvate izvedene u Hrvatskoj te analizirali samo zahvate izvedene u inozemstvu ($\chi^2=8.317$; $df=2$, $p=0.016$). Analiziramo li tezu da viši ABC score nosi sa sobom i veću očekivanu učestalost postoperativnih komplikacija, našli smo povezanost kada smo analizirali sve zahvate zajedno ($\chi^2=9.853$; $df=3$, $p=0.020$) ($V=0.134$, $p=0.020$), a povezanost je bila još veća kada smo izlučili zahvate izvedene u Hrvatskoj te analizirali samo one izvedene u inozemstvu ($\chi^2=7.537$; $df=2$, $p=0.023$) ($V=0.147$, $p=0.023$). Analizom ukupnog broja zahvata opisanih prema RACHS-1 metodologiji nismo našli povezanosti između RACHS-1 grupa i očekivanog mortaliteta ($\chi^2=8.881$; $df=5$, $p=0.114$) niti u slučaju analize samo onih zahvata izvedenih u

inozemstvu ($\chi^2=10.507$; $df=5$, $p=0.062$) što može biti rezultat analize malih brojeva (malog broja smrti u pojedinim RACHS-1 kategorijama). Analizom povezanosti RACHS-1 grupa i očekivane učestalosti postoperativnih komplikacija, na cijelom uzorku, našli smo statistički značajnu povezanost ($\chi^2=16.590$; $df=5$, $p=0.005$)($V=0.176$, $p=0.005$), prediktivna vrijednost bila je veća nakon izlučivanja zahvata izvedenih u Hrvatskoj i analize samo onih zahvata izvedenih u inozemstvu ($\chi^2=11.428$; $df=5$, $p=0.044$)($V=0.184$, $p=0.044$).

Tijekom trajanja studije, od ukupnog broja djece s prirođenim srčanim grješkama njih 56 je umrlo kao posljedica srčane grješke što čini 3.78% od ukupnog broja djece sa srčanom grješkom.

Da bismo na temelju podataka iz naše studije pokušali doznati koji postotak djece s određenom srčanom grješkom završi letalno odredili smo period praćenja. Ukoliko ograničimo period praćenja na dvije godine, a svu ostalu djecu koja su praćena kraće od dvije godine i ukoliko nemamo podataka o njihovoj smrti označimo kao cenzurirane tada možemo govoriti o postotku preživljenja nakon dvije godine praćenja. Tako je nađeno da je tijekom praćenja 0.6 % djece rođene s ventrikulskim septalnim umrlo, 1% djece rođene s atrijskim septumskim defektom umrlo, 11.5% djece rođene s tetralogijom Fallot, 6.1 % djece rođene s transpozicijom velikih krvnih žila, 13.5% djece rođene s zajedničkim AV kanalom, 43% djece s hipoplastičnim lijevim srcem, 5.9% djece s kardiomiopatijom, 18.1% djece rođene sa srčanom grješkom iz skupine teških srčanih grješaka. Nije evidentirano smrtnog ishoda u djece s otvorenim arterijskim duktusom, pulmonalnom stenozom, aortalnom stenozom, koarktacijom aorte i aritmijom. Na slici broj 3 nalazi se grafički prikaz postotka umrlih za pojedine grješke nakon 2 godine praćenja.

Slika 3. Postotak umrlih unutar pojedinih skupina grješaka nakon 2 godine praćenja



5. RASPRAVA

Podatci o prevalenciji prirođenih srčanih grješaka važni su iz više razloga. Služe kao indikator razvijenosti metoda prepoznavanja, govore o uspješnosti liječenja, no što je dodatno važno, služe predočavanju i razumijevanju cjelokupnog problema zbrinjavanja ove skupine bolesnika. Jednako tako, upućuju na javnozdravstveni značaj, prikazuju ekonomsko i socijalno opterećenje koje ove bolesti nose (1,9,11,15). Osim toga, ukoliko postoje razlike u načinu i učestalosti pojave pojedine grješke, mogu ponuditi važne smjernice za razumijevanje uzroka tih bolesti i prepoznavanju potencijalnih endogenih ili egzogenih uzroka bolesti (1,15,25,37,38).

Za točnu procjenu prevalencije prirođenih srčanih grješaka mora postojati efikasan medicinski sustav koji omogućuje postavljanje dijagnoze prirodene srčane grješke u dobro opremljenim centrima pedijatrijske kardiologije, a koji omogućuje čitavoj populaciji pristup takvim centrima. U pojedinim skupinama srčanih grješaka dijagnozu je u cijelosti moguće postaviti temeljem postojećih neinvazivnih metoda u pedijatrijskog kardiologiji (klinički pregled, elektrokardiografija, radiokardiografija, ehokardiografija) koje su svakako komplementarne u dijagramu dijagnostičkog toka, no u drugoj skupini srčanih grješaka, za razumijevanje i potpunije oslikavanje detalja dijagnoze nužna je i kateterizacija srca (75,76). Jednako tako, treba naglasiti i dijagnostički značaj radiokardiografije u pedijatrijskoj kardiologiji (77). Zbog takvih razloga, u našoj zemlji koja je relativno mala, s prihvatljivim brojem pedijatrijskih kardiologa na broj stanovnika, temeljem podataka prikupljenih iz 14 regionalnih centara, od kojih je velik dio nalaza, čak 60%, revidiran u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH, prikupljeni podatci mogu se smatrati egzaktnima i objektivnima i mogu vjerno prikazivati i izračunavati stvarnu distribuciju prirođenih srčanih grješaka. Čak i uz adekvatnu organizaciju medicinske službe, prevalencija PSG-a u populacijama jako varira,

ovisno o metodama prepoznavanja i dijagnoze ovih bolesnika te se izvješća o prevalenciji značajno razlikuju i kreću u rasponu od 4 do 14 na 1000 živorođene djece (2,3,4,5,7,8,9,10,11,14,15).

Novije studije, u dobrom dijelu zahvaljujući razvoju tehnologije, osobito kolor doplera, odlikuju se većim brojem prepoznatih blagih aortnih stenoza, pulmonalnih stenoza i atrijskih septumskih defekata (2,4,5,9,78,79). Naime, prirodene srčane grješke značajno se razlikuju u svojoj kliničkoj prezentaciji. Tako teže srčane grješke, bilo one koje se prezentiraju klinički vidnom cijanozom poput trikuspidne atrezije, pulmonalne atrezije i drugih, bilo one koje se prezentiraju kolapsom sistemske opskrbe krvlju poput grješaka iz sindroma hipoplastičnog lijevog srca, interrupcije luka aorte ili teške koarktacije, bilo one iz skupine grješaka koje se očituju ekscesivnom recirkulacijom pluća te time i vidnim simptomima u sklopu restriktivne dispneje, budu prepoznate razmjerno rano i razmjerno lako. S druge strane, djeca s minimalnom pulmonalnom stenozom, minimalnom aortnom stenozom, blagom stenozom na istmusu aorte, defektom interatrijskog septuma, većinom su asimptomatska ili s neznatnim kliničkim simptomima i često se ne prepoznaju na redovitim kliničkim pregledima, pa se stoga i ne uključuju u studije (8,9,15,19). Većina te djece nema simptoma zbog svoje minimalne srčane grješke, ali njihovo neuključivanje u epidemiološka istraživanja podcjenjuje utjecaj mogućih teratogenih ili genskih čimbenika koji sudjeluju u njihovom nastanku (15). Organizacija pedijatrijske kardijalne službe koja nudi dostupnost dobro opremljenim radilištima pedijatrijske kardiologije (osobito kolor doplera) svakako će voditi registraciji većeg broja grješaka koje ranije nisu bile evidentirane (4,5,6,11,15). Pojedina izvješća u kojima nalazimo nižu prevalenciju, ograničila su ispitanike na dojenačku populaciju što umanjuje broj prepoznatih grješaka za onaj broj djece koji bude prepoznat u kasnijem periodu. Jednako tako, izvješća koja se baziraju na pacijentima selekcioniranim fetalnom ehokardiografijom sa sobom nose činjenicu da će jedan dio grješaka s manjim atrijskim

septumskim defektima, otvorenim duktusom Botalli i koarktacijom aorte ostati neprepoznat.. S druge strane, studije u kojima je metoda bila ehokardiografski pregled sve novorođenčadi biti će obilježena većim brojem grješaka, no i dijelom zbog registiranja još uvijek otvorenog foramena ovale ili otvorenog arterijskog duktusa naročito u nedonošene djece s GD ispod 37 tj. (1,11,15). Registrirana prevalencija srčanih grješaka osim o uzorku, tj ispitanicima, u velikoj mjeri ovisi o kriterijima uključenja pojedinih srčanih grješaka u studije. Studije koje su uključivale bikuspidnu aortnu valvulu, prolaps mitralne valvule, izoliranu insuficijenciju pulmonalne ili mitralne valvule, anomalije velikih vena, aortnu ili pulmonalnu stenozu ukoliko je gradijent preko valvule niži od 20 mmHg, obilježene su izvješćima o većoj prevalenciji (8,9). Najbolje studije učinjene u ovom području uspjele su obuhvatiti velik broj djece unutar grupe intenzivnom suradnjom skupina multicentričnih perinatalnih studija (19,80), studijom registra PSG (81) ili uključujući institucije ili regije u koje se upućuju sva djeca sa suspektnim PSG-om (1,11,15). U većini slučajeva prolaps mitralne valvule, koji je relativno čest nalaz, po nekima s učestalošću od 5-10% u cjelokupnoj populaciji, nije uključen u studiju (8,9). Slično je i s kongenitalnom bikuspidalnom aortnom valvulom. Još jednom naglašavamo da ovakove grješke dijelom i nisu bile uključivane u studije zbog neupečatljive kliničke slike pa su ostale neprepoznate a dijelom i zbog toga jer temelj ovih dvaju dijagnoza jest ehokardiografija koja i nije bila tako dostupna za vremena ovih studija. U jednoj od najranijih publikacija o epidemiologiji PSG-a, prevalencija PSG-a iznosila je 8,14 na 1.000 živorođene djece u populaciji od 56.109 živorođene djece (80). 1987. godine, Hoffman i suradnici objavili su pregledni članak o devet studija u kojima je prevalencija varirala od 5,51‰ do 8,56‰ (8). Pregled novijih istraživanja o epidemiologiji PSG-a, objavili su godine 2000. Šámanek i suradnici u kojima je prevalencija PSG-a unutar, većinom, europskih država iznosila između 4,23‰ i 12,23‰ (10). Novija izvješća referiraju prevalenciju do čak 14 na 1000 živorođene djece (82,83,84). U Europi se prirodene srčane grješke prate od 1979 godine

u sklopu EUROCAT (*European Registry of Congenital Anomalies and Twins*) projekta kojemu se svake godine pridružuje sve više zemlja, i koji sada obuhvaća oko 1 500 000 poroda godišnje s podacima iz 41 centra u 20 zemalja. Izračunata prevalencija tijekom 1986. i 1987. godine iznosila je 6.1 na 1000 živorođene djece (1,6). Druga velika studija, Baltimore Washington Infant Study (BWIS) populacijsko-etiološka je studija, trajala je između 1981. i 1989 godine, obuhvatila je 4 390 slučajeva prirođenih srčanih grješaka na 906 646 poroda, a izračunata prevalencija bila je 4.9 na 1000 živorođene djece (11,15). Brojem ispitanika, po veličini slijede Dallas studija (379.561 poroda s 2509 PSG-a i izračunatom prevalencijom 6.6 na 1000 živorođene djece), Liverpool studija (163.692 poroda s 1081 djece s PSG-a i prevalencijom 6.6 na 1000 živorođene djece), Bas-Rhin studija (104.649 poroda s 767 PSG-a, s prevalencijom 7.3 na 1000 živorođenih), Alberta studija (103.411 poroda s 573 PSG-a, prevalencija 5.5 na 1000 živorođenih) i Britanska studija (93 823 poroda, 779 PSG-a s nađenom prevalencijom 8.3 na 1000 živorođene djece). U novije vrijeme, na broj živorođene djece s prirođenom srčanom grješkom sve više utječe razvoj prenatalne medicine, rane dijagnostike anomalija različitih organskih sustava (2). Sve je veći udio žena kod kojih se dijagnoza srčane grješke u djeteta postavi još intrauterino - fetalnom ehokardiografijom. U pojedinim zemljama prenatalno postavljena dijagnoza srčane grješke vodi odluci o arteficialnom prekidanju trudnoće što utječe na smanjivanje broja grješaka u živorođene djece (2,45). S druge strane, prenatalno postavljena dijagnoza doprinosi ranom prepoznavanju srčanih grješaka i doprinosi povećanju referirane prevalencije srčanih grješaka. Studije ustrojene na način da obuhvaćaju prirodne srčane grješke u slučaju kasne fetalne smrti zbog evidentirane, prenatalno prepoznate srčane grješke, mrtvorodenosti ploda s evidentiranom srčanom grješkom i živorođenosti, ne evidentiraju slučajeve rane fetalne smrti i spontane abortuse te takove ne uključuju u studije, unatoč činjenici da navedeno može utjecati na prikazivanje objektivno nižih prevalencija (1,6). Upravo zbog toga, ne težimo izračunavanju

incidencije, nego prevalencije, svjesni ograničenja kojima su opterećene i velike, ugledne studije (1,4,5,6,8,9,11) U našem istraživanju našli smo da je ukupna prevalencija za petogodišnjeg trajanja studije 7.2 promila, što je u skladu s izvješćima iz studija sličnih kriterija (4,5,8,9,11,82,83,84). Kako je i očekivano, najveći udio otpada na ventrikulski septumski defekt, potom atrijski septumski defekt, otvoreni arterijski duktus, pulmonalnu stenozu i zajednički atrioventrikularni kanal koje zajedno čine više od 60% grješaka. Razdioba pojedinih grješaka slična je izvješćima iz literature (4,5,8,9,11,82,83,84) kao i nalazu retrospektivne studije u Hrvatskoj koja je obuhvatila razdoblje od 1995-2000. godine (63). Tijekom trajanja studije nije bilo slučaja prekidanja trudnoće zbog prenatalno postavljene dijagnoze srčane grješke, no, kako su u studiju nisu uključeni slučajevi rane fetalne smrti, niti postoje podatci o eventualno učinjenim ilegalnim prekidima trudnoće, tako brojka može biti veća. Slična ograničenja studije nalazimo i u drugim velikim studijama (1,2,6). Analizirano li prevalenciju tijekom pet godina studije, uočava se smanjivanje ukupnog broja evidentiranih grješaka, što može biti uvjetovano činjenicom da jedan dio bude prepoznat kasnije te će prevalencija biti veća. Jedan od razloga zbog kojih će broj biti povećan je i činjenica da će jedan dio ispitanika praćen kao otvoreni ovalni otvor, nakon 12 mjeseci starosti biti uključen u apsolutni broj kao atrijski septumski defekt.

Analizom učestalosti pojedinih srčanih grješaka tijekom godina studije, iz koje smo zbog potencijalne pristranosti (*biasa*), isključili zadnje dvije godine, zabilježen je statistički značajan porast prevalencije samo za koarktaciju. Rastući trend prepoznavanja koarktacije možemo zahvaliti sve bolje organiziranoj kardiološkoj službi te sve boljim tehničkim mogućnostima ehokardiografskih uređaja. Istom analizom, tijekom koje dakle, nije nađeno statistički značajnog porasta učestalosti drugih srčanih grješaka, zaključujemo da nije bilo tzv, nakupljanja pojedine grješke tijekom studije, odnosno značajnog porasta učestalosti koji istraživača treba uputiti na razmišljanje o potencijalnim uzrocima spomenutog nakupljanja.

U svim većim studijama od pojedinačnih dijagnoza PSG-a najučestaliji je bio VSD (17,6 do čak 66,7%), bez obzira na podjelu prema mehanizmu nastanka. Neke su studije zatim zabilježile PDA, kao drugu najčešću grešku (6,5 do 27,2%), dok je u drugih na tom mjestu ASD II (6 – 31,9%). Pulmonalna stenoza je isto tako vrlo česta srčana greška prema većini većih studija (6,8 – 13%) (1,4,5,6,8,9,11,15,82,83,84). U BWIS studiji (11,15), kao i u ostalima, najučestalija dijagnoza bio je VSD (32,1% svih PSG, odnosno s prevalencijom od 15,5/10.000 živorođene djece (‰)), a slijedili su pulmonalna stenoza (9,0%, odnosno 4,3‰), ASD II (7,7%, odnosno 3,7‰) i AVSD (7,4%, odnosno 3,6‰). Te četiri dijagnoze činile su više od polovine svih dijagnoza PSG (11,15).

U našoj studiji najučestalija srčana grješka očekivano je ventrikulski septalni defekt s nađenom učestalošću od 34.6% u ukupnom broju grješaka. Po učestalosti slijedi atrijski septumski defekt koji je dijagnosticiran u 235 djece (15.9%), 145 djece imalo je perzistirajući arterijski duktus (9.8%), 73 pulmonalnu stenozu (4.9%), 49 tetralogiju Fallot (3.3%), 49 transpoziciju velikih krvnih žila (3.3%), 49 aortnu stenozu (3.3%), 47 koarktaciju aorte (3.2%), 64 djece imalo je jedan od oblika atrioventrikulskog kanala (4.3%), 34 je imalo grješku u sklopu sindroma hipoplastičnog lijevog srca (2.3%), 26 je imalo kardiomiopatiju (1.8%), 73 poremećaje ritma (4.9%), a 123 (8.3%) imalo je jednu od grješaka opisanih u skupini teških srčanih grješaka (izuzev hipoplastičnog lijevog srca, atrioventrikularnog kanala, tetralogije Fallot i transpozicije velikih krvnih žila koje su zasebno navedene).

Velika je razlika u objavljenjnoj učestalosti u prvom redu, ventrikulskog septumskog defekta. Studije obilježene izvješćima o prevalenciji prirođenih srčanih grješaka temeljene na neselektivnom pregledavanju sve novorođenčadi biti će određene i izvješćima o velikom postotku ventrikulskog septumskog defekta u ukupnom broju grješaka. Navedeno je obilježeno činjenicom da se registrira i veliki broj VSDa koji će biti spontano zatvoren (1,6,8,9,11,15). Šámanek i suradnici su u svojoj studiji ehokardiografski dokumentirali

spontano zatvaranje 576 od 2.092 VSD-a što je iznosilo 27,5% odnosno $\frac{1}{4}$ svih slučajeva (10). S druge strane, pojedina istraživanja dokazala su povećanje prevalencije VSD-a kao odgovor na bolju dijagnostiku i ranije dijagnosticiranje malih muskularnih VSD-a koji se do prve godine života često spontano zatvore (85-90). U EUROCAT-u su, istražujući razlike, odnosno povećanje prevalencije VSD-a defekte podijelili prema veličini (1,6). Udio velikih defekata u cjelokupnom broju VSD-a bio je 1–16%, srednje velikih 25–45%, a malih defekata 30–77%. Time su dokazali da centri s višom prevalencijom PSG-a imaju također i višu prevalenciju VSD-a s vrlo visokim udjelom malih VSD-a (70-80% Strasbourg, Berlin i Emilia Romagna). Iz tog razloga, upravo EUROCAT upitnik za evidentiranje i praćenje pojavnosti prirođenih srčanih grješaka, stvoren 1985. godine, kojega smo mi u cijelosti preuzeli kao osnovni obrazac u našem istraživanju, prati postotak spontanog zatvaranja ventrikulskog septumskog defekta i kao takav nudi isključivanje spontano zatvorenih defekata iz objavljene prevalencije. Jednako tako postoje različita izvješća o učestalosti atrijskog septalnog defekta obilježena činjenicom da se dobar dio defekata praćen kao foramen ovale tijekom prve godine zatvori što može utjecati na referirani broj atrijskih septalnih defekata. Fukazawa i suradnici, analizirali su 102 terminska novorođenčeta i našli prevalenciju od 24% ASD-a u prvom tjednu života, no samo 2% su još postojala i na kraju prve godine života (91). Slično kao što je to slučaj kod ventrikulskog i atrijskog septumskog defekta, i distribucija otvorenog arterijskog duktusa ovisna je o kriterijima uvrštenja u studiju. Naime, perzistirajući arterijski duktus osobito je čest u skupini nedonoščadi, obilježava zapravo fiziološko odstupanje, i u velikom postotku obilježen je zatvaranjem do dobi od tri mjeseca (78,79,92). Upravo zbog toga korisno je dopustiti tzv vremenski prozor” u postavljanju dijagnoze prirođene srčane grješke. Tako smo, u skladu sa dosadašnjim spoznajama, za atrijski septumski defekt definirali period od godine dana unutar kojeg se velik dio otvorenih foramena ovale zatvori, a preostali dio čini atrijski septumski defekt. U našoj studiji nađena

udio ASD-a u ukupnom broju je 15.9%, otvorenog arterijskog duktusa 9.8%, što je u skladu sa slično definiranim studijama (1,4,5,6,11,15,63,82,83,84). Nađena prevalencija ostalih prirođenih srčanih grješaka, uključivo i one koje smo združili u skupinu tzv. teških srčanih grješaka, u skladu je sa slično koncipiranim studijama referiranim u literaturi (4,5,82,83,84). Tijekom studije našli smo statistički značajan porast prevalencije koarktacije što možemo objasniti sve boljom organiziranošću pedijatrijske kardijalne službe u Hrvatskoj te boljim dijagnostičkim i tehnološkim metodama što sve doprinosi većem i ranijem prepoznavanju koarktacije. Za razliku od VSD-a kod kojeg je u retrospektivnom radu provedenom na našoj Klinici od 1995-2000. godine (63) zabilježen statistički značajan porast učestalosti, broj VSDa je tijekom godina naše studije bio bez značajnih odstupanja. Ovdje je važno još jednom naglasiti potrebu jedinstvenog jezika u komuniciranju na polju pedijatrijske kardiologije čime se mogu izbjeći nesuglasice i poboljšati evidentiranje i praćenje prirođenih srčanih grješaka (45-49). Potreba za takvim sustavom unificiranog kodiranja bolesnika pokazala se i tijekom studije u Bristolu u Velikoj Britaniji, gdje je trebalo usporediti rezultate tog centra s rezultatima drugih centara pri čemu je nužno bilo imati jedinstven sustav kodiranja koji omogućuje odgovarajuću klasifikaciju i usporedbu bolesnika iz različitih centara s istim prirođenim ili stečenim srčanim grješakama (93,94). Potaknute potrebom za zajedničkim jezikom u pedijatrijskoj kardiologiji, kasnih 90-tih godina, dvije su velike skupine vrsnih stručnjaka, neovisno, sudjelovale u izradi vlastita sustava kodiranja, društvo pedijatrijskih kardiologa donijelo je tzv. Europski pedijatrijski kardijalni kod (*EPCC*) objavljen u službenom glasilu evropskog pedijatrijskog kardijalnog društva (*Cardiology in the Young*) u siječnju 2000. godine (46), a udruženje pedijatrijskih kardijalnih kirurga klasifikaciju znanu po imenu „*The International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project*“ objavljenu u „*The Annals of Thoracic Surgery*“ u travnju 2000. godine (47). Objekti nomenklature u osnovi bile su slične, organizirane kao hijerarhijski sustav kodiranja i

klasifikacije dijagnoza i liječenja srčanih bolesti opisujući detalje prirođene srčane grješke, operativnih postupaka i komplikacija. Uskoro je uslijedilo fuzioniranje dviju prethodnih, u jednu jedinstvenu nomenklaturu čime je kreirana tzv. „*The International Working Group for the Mapping and Coding of Nomenclatures for Paediatric and Congenital Heart Disease*“ koja je u svibnju 2001. godine, „križanjem“ dvaju nomenklatura, u dugogodišnjem zajedničkom radu, 2005. godine objavila tzv. Internacionalni pedijatrijski kod srčanih grješaka (IPCCC) koji se od tada koristi u suvremenoj komunikaciji u pedijatrijskoj kardiologiji i kardiokirurgiji, uvažava etiopatogenetske spoznaje i Clarkovu podjelu srčanih grješaka prema mehanizmu nastanka te čini način izvještavanja pedijatrijskih kardioloških i kardiokirurških društava (48,49,50). U našem radu implementiranjem koda u definiranju i evidentiranju srčanih grješaka nastojali smo objektivno evidentirati pojavnost prirođenih srčanih grješaka te respektirati suvremena stremljenja i spoznaje na polju pedijatrijske kardiologije.

Prirođene srčane grješke često su združene s ekstrakardijalnim malformacijama (1,4,5,11,15,22,23,30,31,94-97). U našem istraživanju našli smo da je 215 djece (14.5% od ukupnog broja djece sa srčanom grješkom) imalo pridruženu ekstrakardijalnu malformaciju. Udio ekstrakardijalnih malformacija u velikoj mjeri ovisi o kriterijima uključivanja u studiju, srednjoj dobi populacije, utjecaju prenatalno postavljene dijagnoze na postotak prekinutih trudnoća te varira, ovisno o ustroju studije, od 4-45% (1,4,5,8,11,15,22,97). Ekstrakardijalne malformacije prezentiraju se u sklopu sindroma nastalih zbog aneuploidija, mikrodelecija (genomopatija), mutacija gena ili pak kao izolirane malformacije koje nisu dio prepoznatog sindroma (22,23,30). Od ukupnog broja kromosomopatija združenih sa srčanom grješkom, 89.8% otpada na sindrom Down, u kojeg je najčešće (41.2%), nađena kompletna forma zajedničkog atrioventrikularnog kanala (1,5,8,15,22,30). Razdioba ostalih grješaka u sindroma Down slijedila je očekivanu razdiobu kakvu nalazimo u izvješćima iz literature (5,15). Od sindromskih oboljenja obilježenih postojanjem prirođene srčane grješke, po

učestalosti slijede sindrom Turner na kojeg otpada 2.8% od ukupnog broja djece s ekstrakardijalnom malformacijom, zatim trisomija 18. kromosoma (sindrom Edwards) te trisomija 13. kromosoma (sindrom Patau). Najčešće nađen mikrodelecijski sindrom bio je sindrom diGeorge, na kojeg otpada 58% od ukupnog broja mikrodelecijskih sindroma, odnosno 5.1 % u ukupnom broju djece s ekstrakardijalnom malformacijom. Drugi po učestalosti mikrodelecijski sindrom bio je Williams-Beuren sindrom, nađen u ukupnom postotku od 2.8% od ukupnog broja djece s ekstrakardijalnom malformacijom. Najčešće nađene ekstrakardijalne malformacije iz skupine onih koje nisu dio prepoznatog sindroma, bile su gastrointestinalne malformacije, slijede rascjepi usne i/ili nepca, anomalije glave i lica, potom malformacije živčanog sustava, genitourinarne malformacije, multiple malformacije, anomalije organa prsnog koša, anomalije krvotvornog sustava. Slična razdioba nađena je u literaturnim izvješćima (1,4,5,8,15,22,23,30,82,83,84). Kako je prevalencija Downovog sindroma približno jednaka u većini populacijskih skupina, tako je i prevalencija najučestalije srčane grješke u ove skupine bolesnika, zajedničkog atrioventrikularnog kanala, konstantna u većini literaturnih podataka (Hoffman, Bosi 5.3%, EUROCAT 5%, Šámanek 4.0%, Malta 4.0%). Učestalost zajedničkog atrioventrikularnog kanala u našoj populaciji je 4.3%. Razlike u pojavnosti ove grješke mogu se zapaziti u izvješćima iz novijih studija, naime, porast dobi stanovništva, odnosno veća proporcija žena starije dobi koje se odlučuju na potomstvo odražava se na povećanje učestalosti rođenja djece sa sindromom Down te time i povećanom učestalosti grješaka iz skupine grješaka nastalih zbog nedostatka endokardijalnih jastučića. S druge strane, na postotak rađanja djece sa zajedničkim atrioventrikularnom kanalom utječu i sve dostupnije metode prenatalnog probira čime se povećava učestalost arteficialnih prekida trudnoće (2,4,5,8,82,83,84). Slično stoje stvari za sve ostale prenatalno prepoznate malformacije. Genetika u cijelosti prožima pedijatrijsku kardiologiju, a u razjašnjavanju multifaktorijske etiologije prirođenih srčanih grješaka, nasljeđe ima značaj i u smislu

pozitivne obiteljske anamneze na okolnost prirodnih srčanih grješaka. Po nekim izvješćima rizik od pojave srčane grješke raste od 0.8% za opću populaciju na 2-6 % ovisno o različitim izvješćima. Ako su dva djeteta u istoj obitelji imala srčanu grješku, rizik za buduće dijete povećava se na 20-30% (1,5,15,26,29). U našem istraživanju pozitivnu obiteljsku anamnezu na okolnost prirodne srčane grješke imalo je 61 dijete, 4.1% od ukupnog broja djece sa srčanom grješkom.

Prenatalna dijagnoza u našoj studiji postavljena je u 3% djece. Tijekom studije nije zabilježen niti jedan slučaj kasne fetalne smrti uz registriranu dijagnozu prirodne srčane grješke. U Hrvatskoj, zadnjih godina, raste udio žena kojima je učinjena fetalna ehokardiografija što može utjecati na ranije prepoznavanje srčanih grješaka te time i povećanje prevalencije. Tijekom trajanja studije nije bilo slučaja prekidanja trudnoće zbog prenatalno postavljenje dijagnoze srčane grješke, no, kako u studiju nisu uključeni slučajevi rane fetalne smrti niti postoje podatci o eventualno učinjenim ilegalnim prekidima trudnoće, tako brojka može biti veća. Slična ograničenja studije nalazimo i u drugim velikim istraživanjima (1,6,11).

Ukupna razdioba prema spolu bila je neznatno u korist muške populacije, odnosno 1/0.9 što odgovara izvješćima iz literature (1,4,5,14,15,98,99). Odnos dječaka prema djevojčicama po učestalosti određenih srčanih grješaka istraživani su u različitim studijama. Iako je u većini studija ukupna prevalencija srčanih grješaka u dječaka i djevojčica približno jednaka, kod određenih srčanih grješaka postoji spolna predispozicija. U većini studija veća proporcija dječaka zabilježena je kod DORV (1,7–2,7/1), HLHS (1,4–2,3/1) te d-TGA (2,1–2,2/1). Također se često nalazi nešto veća učestalost aortne stenoze (2/1) te pulmonalne (1,6/1) i trikuspidalne atrezije (2,6/1) u dječaka u odnosu na djevojčice (8,9,14,15,98,99). U našem istraživanju našli smo statistički značajnu razliku u pojavnosti prema spolu za koarktaciju aorte (OR 2.17, CI 1.15-4.09, $p < 0.05$) i aortnu stenozu (OR 1.89, CI 1.03-3.47, $p < 0.05$) koje

su se češće javljale u muškog spola te graničan nalaz za atrijski septumski defekt (OR 1.32, CI 1.0-1.75, $p=0.05$).

Srednja dob postavljanja dijagnoze je niska, većina grješaka prepoznata se tijekom dojenačke dobi, osobito je niska srednja dob prepoznavanja teških srčanih grješaka. Navedeno možemo zahvaliti dostatnoj dostupnosti pedijatrijske kardiološke službe diljem zemlje, no i činjenici da se više od dvije trećine djece, u konačnici, kardiološki obradi u Referentnom centru.

Na pojavnost srčanih grješaka utječu brojni endogeni (genetski) i egzogeni, u brojnim dosadašnjim studijama definirani i istraživani čimbenici (1,6,14,15,25,37,38,39,40). Oko 2-4 % prirodnih srčanih grješaka povezano je sa štetnim čimbenicima iz okoliša ili s majčinih bolestima (25,37). Prema dosada objavljenim radovima, najviše informacija o utjecaju okolišnih čimbenika na pojavnost srčanih grješaka doznajemo iz 2 velike studije. Prva je svakako BWIS provedena od 1981-1989. godine u Baltimoru, Washington i sjevernoj Virginiji (14,15,25,26,37), a druga je retrospektivna studija provedena za razdoblje od 1982-1984 godine od strane *The National Public Health Institute in Helsinki* (100). Okolišne čimbenike u osnovi možemo razvrstati u one čiji utjecaj može smanjiti pojavnost prirodnih srčanih grješaka te na one čiji utjecaj utječe na povećanje učestalosti srčanih grješaka (38). Najviše dokaza za preventivno djelovanje nalazimo u podacima o prenatalnom uzimanju multivitaminskih pripravaka koji sadržavaju folnu kiselinu na smanjenje incidencije konotrunkalnih anomalija. Na temelju saznanja da pretkonceptijsko uzimanje 0.4 mg folne kiseline smanjuje prevalenciju konotrunkalnih anomalija (tetralogija Fallot, zajednički arterijski trunkus, dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desnog ventrikula, transpozicija velikih krvnih žila i interrupcija tip B) i do 40%, razvijene su smjernice prenatalne zaštite kojima se nastoji smanjiti učestalost ovih srčanih grješaka (24,25,37,38). Brojnija su izvješća o združenosti egzogenih čimbenika i povećane učestalosti prirodnih srčanih grješaka. Novija istraživanja referiraju povećanu prevalenciju srčanih grješaka nakon akutne majčine bolesti

koja pogađa embriogenezu (u prvom redu rubeole, akutne febrilne bolesti poput influenze), no i kod kroničnih bolesti majke (epilepsija, sistemski eritemski lupus, fenilketonurija), izloženosti nekim lijekovima (antikonvulzivi, benzodiazepini, NSAID, sulfasalazin, talidomid, trimetoprim-sulfamataksazol, marihuana, kokain) ili rendgenskom zračenju (24,25,37-40). Većina izvješća kao posljedicu izloženosti navedenih čimbenicima navodi mogućnost pojave bilo koje srčane grješke, no moguće su i kompleksnije lezije. Infekcija majke virusom rubeole uzrokuje perzistiranje duktusa, perifernu pulmonalnu stenozu, leziju SŽS-a i očiju. Infekcija mumpsom može izazvati transpoziciju a infekcija coxackie virusima dilatacijsku kardiomiopatiju (38). Majke s protutijelima, anti-Ro i/ili anti La mogu imati djecu u kojih se razvija kompletni atrioventrikularni blok ali i fibroelastoza. Već sa 16-18 tjedana gestacije ova protutijela prelaze placentarnu barijeru (ako majka ima SLE ili Sjorgenov sindrom) i uzrokuju razvoj kompletnog atrioventrikularnog bloka u fetusa (38,102). U našem istraživanju našli smo da je od ukupnog broja djece rođene sa srčanom grješkom 106 (7.16%) rođeno je iz trudnoće tijekom koje je majka imala akutnu febrilnu bolest. Njih 44, odnosno 3% od ukupnog broja djece rođeno je od majke koja je imala kroničnu bolest (fenilketonurija, dijabetes, SLE, nasljedne hematološke bolesti, epilepsiju i bila na terapiji antiepilepticima). Osim što je nađena povećana prevalencija ukupnog broja srčanih grješaka u majki kod kojih je postojao podatak o akutnoj febrilnoj bolesti, temeljem provedene univarijantne analize te potom multivarijantne analize za one varijable koje su se u univarijantnoj analizi pokazale statistički značajnima, osobita povezanost nađena je u skupini teških srčanih grješaka te kardiomiopatija. Od 1480 djece rođene sa srčanom grješkom, kod svega njih 13, iz anamneze majke dobijen je podatak o izloženosti okolišnim čimbenicima (alkohol, droga, pušenje, izloženost olovu, štetnim bojama i supstancama vezanim za okolinu ili radno mjesto), od čega je jedna majka bila izložena zračenju tijekom trudnoće, dvije su uzimale alkohol, a ostatak je bio izložen nikotinu. Nije evidentirano drugih štetnih čimbenika, supstanci, vezanih za

okolinu odnosno radno mjesto. Zbog malenog broja ispitanika, izloženost ovim štetnim čimbenicima izlučena je iz analize. Važno je napomenuti ograničenje presječnih studija kod kojih su podatci o izloženosti dobiveni retrospektivno. Kao takve obilježene su potencijalnom sistematskom pogreškom, naime podatci ispitanika temelje se dobrim dijelom na sjećanju, svjesnosti o izloženošću, iskrenošću, temeljitosti uzimanja anamneze. Međutim, vrijednost ovakovih studija postoji u prepoznavanju potencijalnih *clustera*, a treba biti i svjestan činjenice da do danas i nema publicirane veće prospektivne, kohortne studije o izloženosti okolišnim čimbenicima (38). Prevalencija blizanačkih trudnoća u općoj populaciji je 1-2%. Opisana je veća učestalost srčanih grješaka u djece rođene iz blizanačkih trudnoća (14,15). Iako neke studije ističu veću učestalost pojedinih defekata, većina izvješćuje o podjednako učestalosti pojavnosti bilo koje grješke (14,15). U blizanačkim trudnoćama, rijetko su srčanom grješkom zahvaćena oba blizanca (14,15). Kod nas, 36 djece s prirođenom srčanom grješkom (2.43%) rođeno je iz višeplođnih trudnoća. Multivarijantnom analizom nije nađeno statistički značajne združenosti blizanačke trudnoće s pojavnosću specifične srčane grješke. Nismo našli slučaja srčane grješke u oba živorođena blizanca.

Analiza reproduktivne anamneze majke ima značaj u ocjeni rizika pojavnosti prirođenih srčanih grješaka (16,16,29,30). Slično kao u BWIS nismo našli statistički značajne združenosti broja prijašnjih trudnoća opterećenih anamnezom o mrtvorodenosti ili preranom prekidu trudnoće sa združenošću s pojedinim srčanim grješkama. Multivarijantnom analizom nađena združenost pojedinih grješaka s dobi roditelja je slučajan nalaz, a rezultati su nastali zbog velikog uzorka, a neravnomjerne raspodjele unutar prediktora. Podatak da je otvoreni arterijski duktus statistički značajno češći u djece rođene ispod 37 tjedana gestacije, jednako kao podatak da je atrijski septumski defekt statistički značajno češći u djece rođene s tjelesnom težinom ispod 2500 grama vjerovatno može biti objašnjen činjenicom da je u istraživanje ipak uključen određeni, no vjerovatno mali broj perzistirajućih arterijskih duktusa

u nedonoščadi prije 3 mjeseca i otvorenog foramena ovale prije dobi od 12 mjeseci. Multivarijantnom analizom nađena statistički značajna združenost transpozicije velikih krvnih žila, zajedničkog atrioventrikularnog kanala, hipoplastičnog lijevog srca, kao i cijele skupine obilježene kao teške srčane grješke s rednim brojem trudnoće (s prvom trudnoćom) vjerovatno se može objasniti socioekonomskim i psihološkim opterećenjem obitelji kronično bolesnim djetetom i posljedično ne-odlučivanjem roditelja na dodatno potomstvo. Kardiomiopatije se češće javljaju u djece rodne mase veće od 4500 grama i od majki koje boluju od kroničnih bolesti. Identična povezanost nađena je u drugim sličnim studijama, osobito ako znamo da dijabetes (kao kronična bolest) učestalo rezultira rođenjem makrosomnog djeteta s hipertrofičnom kardiomiopatijom (38,40).

Jedan od ciljeva ove studije je i analiza ishoda srčanih grješaka, odnosno analiza ishoda kardiokirurškog liječenja prema kompleksnosti.

Prognoza prirođenih srčanih grješaka o velikoj je mjeri ovisna o tipu grješke. Unutar grješaka koje se naizgled mogu svesti na isti nazivnik, primjerice ventrikulski septumski defekt, postoji velika razlika u prezentaciji i prognozi, od onih koji se velikom većinom spontano zatvore u nekoliko tjedana po rođenju, do onih koji dovode do plućne hipertenzije i potrebe za operacijama. Slično je i s ostalim grješkama. Iz tih razloga razvijene su nomenklature koje definiraju pojedinosti prirođenih srčanih grješaka respektirajući etiopatogenetsku osnovu razvoja srčanih grješaka (*IPCCC*), a u usporedbi ishoda liječenja razvijeni su sustavi za ocjenu i usporedbu ishoda liječenja prema kompleksnosti (43,44,45,48,49,67,68,104,111).

Na prognozu srčanih grješaka utječe mnoštvo čimbenika. Ocjena modela zbrinjavanja djece sa srčanom grješkom može poslužiti kao model za ocjenu medicinske skrbi u jednoj državi. Siromašnije i slabije razvijene zemlje bilježe lošiju dostupnost medicinske skrbi, slabije prepoznavanje prirođenih srčanih grješaka, oskudijevaju u dijagnostičkim pomagalima što utječe da jedan dio grješaka promakne, bilježi se manja dostupnost metodama liječenja i

slabija uspješnost kirurških zahvata (110,112). U jednom dijelu zemalja problemi se rješavaju međunarodnom suradnjom temeljenom na posjetama inozemnih stručnjaka, u drugima pokušava se problem riješiti slanjem djece u inozemstvo (111). I sama evolucija srčanih grješaka u mnogočemu je različita. Jedan dio djece sa srčanom grješkom spontano se izliječi, jedan dio zahtijeva medikamentozno liječenje, jedan dio zahtijeva zahvat, bilo kirurški bilo intervencijski. Većina te djece u odličnoj su formi i ne trebaju lijekove. No, neka od njih trebaju stalno specijalističko praćenje, dodatnu dijagnostičku obradu, lijekove, operacije (palijativne, kompletne korekcije), reoperacije. Većina literaturnih izvješća referira da trećina djece, u tijeku dijagnostičke obrade zahtijeva kateterizaciju, operativno liječena bude, jednako tako, obično trećina djece sa srčanom grješkom. Gotovo četiri petine djece rođene sa srčanom grješkom preživi djetinjstvo. Oni koje prežive čine udio djece koja odlazi u odraslu dob i sa sobom nosi kongenitalnu patologiju (i sve probleme i potrebe) iz pedijatrijske u odraslu dob (8,9,61,116,117,108,120). Dolazimo do pojma GUCH (*grown-up congenital heart disease*) pacijenata koji predstavljaju izazov pedijatrima i internistima (116,117,120,122,123).

Meberg i suradnici u 15-godišnjoj prospektivnoj kohortnoj studiji našli su da je 28.1% od ukupnog broja djece sa srčanom grješkom kateterizirano, većina njih nije trebalo nikakvog liječenja, a 33.1% djece trebalo je zahvat - bilo kirurški (operacija) bilo kateterizacijski intervencijski zahvat (61). Slična su izvješća iz drugih studija (83,83,113-117). Meberg i suradnici navode da je 11.7% djece sa srčanom grješkom umrlo, od toga 52% u tijeku novorođenačke dobi, 73.8% do dobi od 12 mjeseci, a 11.9% djece umrlo je nakon dobi od 3 godine (61).

U našem istraživanju našli smo da je od ukupnog broja djece s prirođenom srčanom grješkom, tijekom 5 godina studija, njih 754 (50.1%) zahtijevalo samo praćenje, bez potrebe za terapijskim djelovanjem (lijekovima, terapijskom kateterizacijom srca ili kardiokirurškim liječenjem). Od ukupne brojke, njih 274 (18.5%) liječeno je samo medikamentozno. Dvadeset

i dvoje djece s prirođenom srčanom grješkom liječeno je samo invazivnim terapijskim kardiološkim zahvatom (terapijskom kateterizacijom srca – dilatacija aortne ili pulmonalne stenoze, dilatacija nativne koarktacije aorte, zatvaranje otvorenog duktusa ili atrijskog septalnog defekta). Od ukupnog broja djece, 430 (29%) zahtijevalo je jednu ili više kardiokirurških operacija. Tijekom studije, učinjeno je ukupno 556 kardiokirurških operacija. Postoji velika razlika u izvješćima o mortalitetu nakon kardiokirurških operacija iz pojedinih centara, u rasponu od 2.5 do 11.4% (83,84,103,113-117). Osobito je kompleksna usporedba rezultata kardiokirurškog liječenja među centrima. Iz tih razloga došlo je do razvoja metoda za ocjenu ishoda kardiokirurškog liječenja (44,45,67,68). Samo adekvatna analiza ishoda ocjenom mortaliteta i morbiditeta operacija prema kompleksnosti donosi valjane zaključke. Literaturna izvješća naglašavaju komplementarnost, a ne konkurentnost dvaju metoda za ocjenu ishoda liječenja, ABC scora i RACHS metode, navodeći pojedine razlike, no ocjenjujući ih jednako uspješnima u procjeni očekivanog mortaliteta i morbiditeta te navode njihovu uporabu u službenim izvješćima kardioloških i kardiokirurških europskih i svjetskih udruženja (67-73,111). Tako se u izvješću The Society of Thoracic Surgeons and The European Association for Cardio-Thoracic Surgery, koje se koristi i ABC scrom i RACHS-1 metodologijom, navodi mortalitet kod otpusta iz bolnice nakon kardiokirurškog liječenja između 4% i 5% (43).

U našem istraživanju, od 553 operacija opisanih ABC scrom, 202 učinjeno je u Hrvatskoj, a 351 u inozemnim kardiokirurškim centrima, odnosno analiziramo li zahvate koje možemo opisati RACHS-1 scrom, 200 je učinjeno u Hrvatskoj, a 336 u inozemstvu. Iz toga zaključujemo da se još uvijek većina, više od 60% zahvata obavlja u inozemstvu. Govorimo li o zahvatima koje smo opisali ABC scrom, njih 553, ukupni mortalitet nakon zahvata bio je 4.3%, a učestalost postoperativnih komplikacija 24.1%. Govorimo li o zahvatima koje smo opisali RACHS-1 metodologijom, njih 536, rezultati su slični, ukupni mortalitet nakon

zahvata 4.5%, s učestalošću postoperativnih komplikacija od 24.3 %. Zbog osobitosti situacije u Hrvatskoj gdje se još uvijek značajan broj djece operira u inozemstvu imali smo priliku analizirati ishod operacija izvedenih u inozemstvu i onih izvedenih u Hrvatskoj obzirom na mortalitet i učestalost postoperacijskih komplikacija. Ukupni mortalitet nakon kardiokirškog liječenja u Hrvatskoj iznosi 5 %, a mortalitet nakon zahvata izvedenih u inozemnim kardiokirškim centrima je 4%. Međutim, značajne razlike u mortalitetu i morbiditetu nakon operacija izvedenih u Hrvatskoj i onih u inozemstvu uviđaju se tek nakon analize ishoda prema kompleksnosti. Učinjenom obradom našli smo da se većina složenijih operacija obavlja u inozemstvu, da su operacije izvedene u Hrvatskoj uglavnom u skupinama niže kompleksnosti, da je mortalitet i morbiditet nakon operacija izvedenih u Hrvatskoj značajno viši ukoliko se analiziraju ishodi operacija iz skupina koje označavaju kompleksnije operacijske postupke. Obje metode za analizu ishoda liječenja prema kompleksnosti pokazale su se dobrim prediktorima očekivanog mortaliteta i morbiditeta tek nakon isključivanja iz analize operacija izvedenih u Hrvatskoj, temeljem čega smo mogli zaključiti jedno, na ishod kardiokirškog liječenja naše djece, u velikoj mjeri ovisi gdje će biti operirana, osobito ako nose težu srčanu grješku. Analize ovog tipa služe prepoznavanju potencijalnih problema i pomažu u izrađivanju smjernica kako stvari popraviti. Rezultatata se ne bismo trebali bojati nego bi trebali poslužiti kao poticaj za poboljšanje vlastitih rezultata. Samo valjana usporedba s ostalima može pomoći u ocjeni vlastitog rada. Razlozi za rezultate koji nisu najsajniji jesu brojni, a mnoge od njih nalazimo i u drugim centrima. Pedijatrijska kardijalna kirurgija jedina je kiruška grana u kojoj je dokumentirano da uspješnost u značajnoj mjeri ovisi o veličini centra, a centri u kojima se izvodi manje od 200 operacija mogu se klasificirati kao manji centri (106,107). Iz navedenog se može zaključiti da u Hrvatskoj, zemlji u kojoj se svake godine rađa oko 400 djece sa srčanom grješkom, od kojih će trećina, dakle oko 150 nove djece, godišnje trebati operacijski zahvat, centralizacija operacijskih postupaka u smislu

jednog centra u kojem se takvi zahvati izvode svakako je medicinski opravdana. Vratimo li se na metode obrade pacijenata u toku dijagnostičkog dijagrama, temeljem našeg istraživanja uviđa se da tek jedna trećina djece zahtijeva kateterizaciju srca, dakle istom logikom, oko 150 godišnje na novorođenoj djeci, iz čega se može isčitati i medicinska opravdanost izvođenja ovog postupka u što manjem broju medicinskih centara. Jedan od razloga manje uspješnosti u operacijskom liječenju prirođenih srčanih grješaka može biti i činjenica da zahvate na dječjem srcu izvode kardijalni kirurzi za odrasle, naime izvještava se o manjoj uspješnosti zahvata ukoliko su izvedeni od strane kirurga koji se bavi operacijama na odraslom srcu (108).

S druge strane, ukupni mortalitet nakon kardiokirušskog liječenja naše djece zavidno je nizak, 5% je u skladu s izvješćima iz razvijenih centara (69,70,103,113,114,115), iz čega možemo zaključiti da je model zbrinjavanja djece sa srčanim grješkama, temeljen dobrim dijelom na suradnji s inozemnim kardiokiruškim centrima, ipak rezultirao prihvatljivom stopom preživljenja djece sa srčanim grješkama. No sa sobom nosi velike troškove slanja djece u inozemstvo. Moramo biti svjesni da smo u tijeku 5 godina trajanja ove studije oko 350 zahvata na našoj djeci izveli u inozemnim centrima, što bi značilo svaki 5 dan operirali smo naše dijete vani. Troškovi upućivanja i liječenja djece u inozemstvu su enormni i svode se na ogroman teret Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. Iz ovakvog prikaza može se isčitati koliko bi bilo racionalnije planski ulagati u razvoj pedijatrijske kardijalne kirurgije nego trošiti ogromna sredstva za liječenje naše djece u inozemstvu. Analizirajući operacije izvedene u našim centrima i one u inozemstvu uviđamo da smo selekcionirali one zahvate koje smo prepoznali kao teže i takove uputili u inozemstvo. Rezultati ove studije prikazuju uspješnost operacija u Hrvatskoj naspram onih izvedenih u inozemstvu te još uvijek opravdavaju postupak upućivanja djece u inozemstvo. Ukupni mortalitet u Hrvatskoj uspjeli smo održati na razini koja je usporediva s rezultatima razvijenih zemalja. Tijekom 5 godina studije, od ukupnog broja djece s prirođenom srčanom grješkom, njih 56 je umrlo kao posljedica srčane

grješke što čini svega 3.78%. Razvojem dijagnostičkih metoda, metoda liječenja, razvojem pedijatrijske kardijalne kirurgije, značajno je povećan postotak djece koji preživljavaju do u odraslu dob. Boneva i suradnici u populacijskoj studiji tijekom 1979-1997 godine referiraju smanjenje mortaliteta od 2.7 % godišnje (113). Jednako tako bilježi se da je dob umiranja pomaknuta u sve kasniju dob. Produkcija populacije koja tako prelazi u odraslu dob sa srčanom grješkom postaje sve veća. Wren i suradnici, u populacijskoj studiji koja je obuhvatila djecu s evidentiranom prirođenom srčanom grješkom u razdoblju od 1985-1994 godine u Velikoj Britaniji, izvješćuju o 82% preživjelih do dobi od godinu dana, 78% sve djece sa srčanom grješkom koja su preživjela do dobi od 16 godina. Analizom populacije koja odlazi u odraslu dob našlo se da čak 82% ima grješku koja se može smatrati hemodinamski značajnom a tek 18% „kozmetičke“ defekte (116). U 25 godišnjem praćenju preživljenja populacije sa srčanom grješkom kod kojih je učinjen kardiokirurški zahvat u izvješću Morris i suradnici navode 25-godišnju smrtnost nakon korekcije tetralogije Fallot i VSD-a od 5%, 10% nakon korekcije aorte, 17% nakon operacije aortne stenoze, 5% nakon pulmonalne stenoze, manje od 1% nakon operacije otvorenog arterijskog duktusa i nijednog umrlog nakon operacije ASD-a (117). Najčešće nađeni uzrok smrti u kasnijoj dobi jest aritmija (116,117,123). U istom izvješću navodi se 10% smrtnost poslije 10 godina nakon fiziološke korekcije transpozicije velikih krvnih žila po Senningu te 15% smrtnost nakon 15 godina operacije po Mustardu. Analizom preživljenja populacije sa srčanom grješkom u našem istraživanju, u kojem smo praćenje ograničili na dvije godine, a one praćene manje od dvije godine označili kao cenzurirane, našli smo da je 0.6 % djece rođene s ventrikulskim septalnim umrlo, 1% djece rođene s atrijskim septalnim defektom, 11.5% djece rođene s tetralogijom Fallot, 6.1 % djece rođene s transpozicijom velikih krvnih žila, 13.5% djece rođene s zajedničkim AV kanalom, 43% djece s hipoplastičnim lijevim srcem, 5.9% djece s kardiomiopatijom, 18.1% djece rođene sa srčanom grješkom iz skupine teških srčanih

grješaka. Nije evidentirano smrtnog ishoda tijekom 2 godine praćenja djece s otvorenim arterijskim duktusom, pulmonalnom stenozom, aortalnom stenozom, koarktacijom aorte, aritmijom. Izvješća o distribuciji prirodnih srčanih grješaka kao i izvješća o mortalitetu daju sliku medicinske stvarnosti u pojedinim zemljama ukazujući na razvijenost i dostupnost medicinske službe ali jednako tako govore i o modalitetima liječenja pojedinih grješaka. Pojedina izvješća iz razvijenih zemalja šokiraju nas visokim mortalitetom u pojedinim skupinama grješaka, osobito formama hipoplastičnog lijevog srca što govori o manje aktivnom liječenju teških srčanih grješaka (116,124,125). Konačni sud o uspješnosti pojedinih operacija još nije donesen jednim dijelom što su te operacije i novijeg doba. Prve operacije u sklopu filozofije premoštenja desne klijetke učinjene su nešto ranije, 1958. godine operacija po Glennu, 1968. operacija korekcije trikuspidne atrezije po Fontanu i Kreutzeru, potom slijede modifikacije, operacija po Norwoodu (54,56). Sve su spomenute operacije učinjene i u našoj Klinici (Fontan 1993. godine, Norwood 1998. godine). U uvodnom dijelu naglašena je kompleksnost analize rezultata kardiokirškog liječenja zadana činjenicom o osobitim varijacijama u anatomiji i kirurškim modalitetima liječenja. Čini se da misao da se svakom pacijentu treba pristupiti posebno dobija pravo značenje u pedijatrijskoj kardiologiji i kardiokirurgiji. Tek novija nastojanja obilježena stvaranjem zajedničkih baza podataka na razini europskih i svjetskih kardijalnih društava temeljena na korištenju zajedničkog jezika u nomenklaturi srčanih grješaka (*IPCCC*) te analizama ishoda prema kompleksnosti (*ABC score* i *RACHS-1 method*) trebala bi, respektirajući sve detalje u morfologiji, hemodinamici, etiopatogenezi prirodne srčane grješke te detalje operacijskog pristupa donijeti iscrpnije i objektivnije analize ishoda liječenja, odnosno mortaliteta i morbiditeta nakon kardiokirškog liječenja.

Suvremena stremljenja obilježena su ne samo ocjenom pukom preživljenja nakon operacija srčanih grješaka nego ocjenjuju kvalitetu života preživjelih (NYHA klasifikacija). Novije

studije analiziraju neurorazvojne posljedice srčanih grješaka. Rastuća proporcija djece koja odlazi u odraslu dob nosi sa sobom nove probleme, nove dileme, probleme adaptacije mladih sa srčanom grješkom u zajednici, profesionalnu orijentaciju, socijalna opterećenja, reprodukciju (118-123).

Analizom distribucije prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj i analizom ishoda liječenja dali smo svoj obol suvremenim stremljenjima u pedijatrijskoj kardiologiji. Formiranjem registra prirođenih srčanih grješaka na način da smo u svakom od 14 radilišta pedijatrijske kardiologije instalirali baze za popunjavanje upitnika stvorili smo temelje sustavnog praćenja prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj. Zajedničkim naporima u prikupljanju podataka ojačali smo suradnju među centrima. Preostaje nam nastaviti zajednički rad, jačati suradnju i timski rad u rješavanju problema koje sa sobom nosi ova populacija bolesnika.

6. ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA

1. Tijekom razdoblja istraživanja u Hrvatskoj je rođeno 205 051 djece, od čega je 1480 djece imalo srčanu grješku, s izračunatom prevalencijom od 7.2 promila.
2. U većine djece (57%) konačna dijagnoza postavljena je u KBC Zagreb. Samo ¼ djece u svojoj obradi zahtijevalo je invazivnu kardiološku obradu (21.3%).
3. Najčešće nađene srčane grješke su VSD, ASD i PDA. Na ove tri dijagnoze otpada 60%.
4. Statistički značajna razlika u pojavnosti prema spolu nađena je za koarktaciju aorte i aortnu stenozu koje su se češće javljale u muškog spola
5. Statistički značajna razlika u pojavnosti tijekom godina studija nađena je samo za koarktaciju aorte, s rastućim trendom prepoznavanja ove grješke.
6. 14.5% djece sa srčanom grješkom imalo je pridruženu ekstrakardijalnu malformaciju, od čega 50.2% u sklopu kromosomopatije, 8.8 % u sklopu mikrodelecijskog sindroma, 5.7 % u sklopu genopatije, a 35.3% ekstrakardijalne malformacije izvan poznatih kliničkih sindroma
7. Povećana je učestalost prirođenih srčanih grješaka iz trudnoći majki kod kojih je prepoznata akutna febrilna bolest (7.16%), osobito je nađena združenost s teškim srčanim grješkama i kardiomiopatijama.

8. 3% djece sa srčanom grješkom rođeno je od majke koja je imala kroničnu bolest (fenilketonurija, dijabetes, epilepsija, SLE, nasljedne hematološke bolesti)

9. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na okolnost prirodene srčane grješke imalo je 4.1% djece, a pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku drugu nasljednu bolest u obitelji 3.7% djece.

10. Kod malog postotka djece (0.9%) sa srčanom grješkom prepoznat je potencijalni štetni čimbenik iz okoline što može biti nedostatak ovakvog tipa studije gdje su podaci o izloženosti skupljani retrospektivno.

11. Većina djece sa srčanom grješkom (51%) treba samo praćenje, 18.5% liječeno je samo medikamentozno, 1.5% zahtijevalo je intervencijsku kateterizaciju srca, a 29% zahtijevalo je jednu ili više kardiokirurških operacija.

12. Tijekom razdoblja ispitivanja, većina operacija izvođena je u inozemnim kardiokirurškim centrima (60%)

13. Ukupni mortalitet nakon kardiokirurškog liječenja u Hrvatskoj iznosi 5 %, a mortalitet nakon zahvata izvedenih u inozemnim kardiokirurškim centrima je 4%. Značajne razlike u mortalitetu i morbiditetu nakon operacija izvedenih u Hrvatskoj i onih u inozemstvu uviđaju se tek nakon analize ishoda prema kompleksnosti.

14. Većina složenijih operacija obavlja u inozemstvu, operacije izvedene u Hrvatskoj uglavnom u skupinama niže kompleksnosti, mortalitet i morbiditet nakon operacija izvedenih

u Hrvatskoj značajno je viši ukoliko se analiziraju ishodi operacija iz skupina koje označavaju kompleksnije operacijske postupke.

15. Obje metode za analizu ishoda liječenja prema kompleksnosti pokazale su se dobrim prediktorima očekivanog mortaliteta i morbiditeta tek nakon isključivanja iz analize operacija izvedenih u Hrvatskoj, temeljem čega smo mogli zaključiti da ishod kardiokirurškog liječenja naše djece u velikoj mjeri ovisi o tome gdje će biti operirana, osobito ako nose težu srčanu grješku.

16. Ukupni mortalitet nakon kardiokirurškog liječenja uspjeli smo očuvati zavidno niskim (5%) zahvaljući ispravnom prepoznavanju zahvata koje smo opravdano upućivali u inozemstvo.

17. Ovakav model zbrinjavanja prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj rezultira enormnim troškovima upućivanja djece u inozemstvo.

18. Formiranjem registra prirođenih srčanih grješaka stvorili smo temelje za sustavno praćenje prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj te ojačali suradnju među centrima .

7. SAŽETAK

Cilj: prikazati distribuciju prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj tijekom 5 godišnje studije (2002-2007), analizirati rizične čimbenike za pojavnost srčanih grješaka te objektivno prikazati rezultate liječenja.

Metode: Tijekom 5 godina ispunjavali smo upitnik koji je sadržavao pitanja o populacijskom kretanju prirođenih srčanih grješaka (prema preporukama BWIS i EUROCAT study) i hospitalni registar kojim smo pratili liječenje i ishod liječenja u djece koja su u spomenutom razdoblju rođena u Hrvatskoj.

Rezultati: Od 1.10.2002 -1.10. 2007. u Hrvatskoj je rođeno 205 917 djece, od čega je 1480 djece imalo prirođenu srčanu grješku (7.2 promila). Najčešće postavljena dijagnoza je ventrikulski septumski defekt (34,6%). Većina dijagnoza postavljena je u KBC Zagreb (57%) u najvećoj mjeri temeljem neinvazivne obrade, tek 21.3% zahtijevalo je kateterizaciju srca. 14.5% djece sa srčanom grješkom imalo je pridruženu ekstrakardijalnu malformaciju, od čega 50.2% u sklopu kromosomopatije, 14.4 % u sklopu sindroma, a 35.3% ekstrakardijalne malformacije izvan poznatih kliničkih sindroma. 7.16% djece rođeno je iz trudnoće tijekom koje je majka imala akutnu febrilnu bolest, 3% iz trudnoće majke koja boluje od kronične bolesti, 4.1% djece imalo je pozitivnu obiteljsku anamnezu na okolnost prirođene srčane grješke, 3.7% djece pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku drugu nasljednu bolest u obitelji. Većina djece sa srčanom grješkom treba samo praćenje, 18.5% liječeno je samo medikamentozno, 1.5% zahtijevalo je intervencijsku kateterizaciju srca, a 29% zahtijevalo je jednu ili više kardiokirurških operacija. Na kardiokirurško liječenje upućeno je 430 djece, na njima učinjeno 556 zahvata, 202 u Hrvatskoj a ostatak u inozemnim ustanovama. Značajne razlike u mortalitetu i morbiditetu nakon operacija izvedenih u Hrvatskoj i onih u inozemstvu uviđaju se tek nakon analize ishoda prema kompleksnosti. Od ukupnog broja djece sa

srčanom grješkom, 3.8% njih umrlo je tijekom godina praćenja što je zadovoljavajuće, no sa sobom nosi velike troškove upućivanja djece u inozemstvo.

Zaključak: Registar prirođenih srčanih grješaka čini osnovu za epidemiološka istraživanja no i za razvoj smjernica u struci.

8. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

Objective: The aim of our study is to analyse distribution of congenital heart defects during study period (2002-2007), to analyse risk factors for CHD, and outcome analysis

Methods: Information on patients born during five years study and with the diagnoses of congenital heart defect, obtained all across the country, were collected in the population and hospital register set up according to the EUROCAT and BWIS registries principles.

Results: Between October 1st, 2002. and October 1st 2007., there were 205 051 live births in Croatia, of which 1480 patients were diagnosed with congenital heart disease, accounting for 0.72 % of the live-born children. The most common diagnoses was ventricular septal defect with percentage of 34.6%. Mostly, the final diagnose was made in University Hospital Zagreb. Only 21.3 % children needed catheterisation for diagnoses. 14.5% of all patients had associated non-cardiac anomalies. Of these, 50.2% had chromosomal defects, 14.4% syndromes and 35.3% other major congenital anomalies. 7.16% children was born from the mother with acute febrile illness during pregnancy, 3% from mother with chronic disease, 4.1% of children had CHD in family history, 3.7% had other hereditary diseases in family history. Most of children with CHD needed follow up only, 18.5% needed medications, 1.5% catheterisation as treatment procedure, 29% one or more operations. Among 1480 children, 430 needed an operation. Among 553 cardiac surgeries performed, 202 were done in Croatia and others were done in institutions abroad. Only after adjustment for complexity there are marked differences in mortality and occurrence of postoperative complications between Croatia and centers abroad. During the period of study, only 3.8% of patients died. This result can be satisfying but brings enormous costs of sending children in centers abroad.

Conclusion: Importance of registries of congenital heart diseases lies in field of epidemiological research but can be used as a tool for future planning of health services.

9. POPIS LITERATURE

1. Lechat FM, Dolk H. Registries of Congenital Anomalies: EUROCAT. *Environ Health Perspect.* 1993; 101: 153–7.
2. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115: 163-72.
3. Ferencz C, Villasenor AC Epidemiology of cardiovascular malformations: The state of the art. *Cardiol Young* 1991; 1: 264-84.
4. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular Defects, Part I: A Study Based on Data from Three Large Registries of Congenital Malformations, *Pediatric Cardiol* 2003; 24: 95-221.
5. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular Defects, Part II: A Study Based on Data from Three Large Registries of Congenital Malformations, *Pediatric Cardiol* 2003; 24: 222-35.
6. A EUROCAT Working Group. 15 years of surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1994. EUROCAT Report 7. Belgium: Scientific Institute Of Public Health Louis Pasteur, 1997; 10-149.
7. Bound JP, Logan WFWE. Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1947-1971. *Br Heart J* 1977; 39: 445-50.

8. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-1900.
9. Hoffman JIE, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004; 147: 425-39.
10. Šámanek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. *Cardiol Young* 2000; 10: 179-185.
11. Ferencz C, Correa-Villaseñor A. Overview: The epidemiologic approach to the study of congenital cardiovascular malformations. U: Clark EB, Markwald RR, Takao A (ur). *Developmental mechanisms of heart disease*. Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1995; 629-39.
12. Bower C, Ramsay JM. Congenital heart disease: a 10 year cohort. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 414-18.
13. Poland BJ, Lowry RB. The use of spontaneous abortions and stillbirths in genetic counseling. *Am J Obstetr Gyn* 1974; 118: 322-26.
14. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-6.

15. Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA. Epidemiology of congenital heart disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. 1995. Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York.
16. Strauss AW, Johnson MC. The genetic basis of paediatric cardiovascular disease. *Semin Perinatol* 1996; 20: 564-76.
17. Guyer B, Strobino DM, Ventura SJ. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 1996; 98: 1007-19.
18. Moller JH, Allen HD, Clark EB. Report of the task force on children and youth. *Circulation* 1992; 88: 2479-86.
19. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19 502 births with long-term follow up. *Am J Cardiol* 1978; 42: 641-47.
20. Bound JP, Logan WFWE. Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1947-1971. *Br Heart J* 1977; 39: 445-50.
21. Storch TG, Mannick EE. Epidemiology of congenital heart disease in Louisiana: an association between race and sex and the prevalence of specific cardiac malformations. *Teratology* 1992; 46: 271-76.
22. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol.* 1988; 68: 151-56.

23. Gucer S, Ince T, Kale G, Akcoren Z, Ozkutlu S, Talim B, Caglar M. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 159-66.
24. Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996; 20: 465-72.
25. Correa-Villaseñor A, Ferencz C, Loffredo C, Magee C. Paternal exposures and cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993; 1: 173-85.
26. Ando M, Takao A, Mori K. Genetic and environmental factors in congenital heart disease. U: Inouye E, Nishimura H: Gene-environmental interaction in common diseases. University Park Press, 1977. Baltimore 71-88.
27. Lacro RV. Dysmorphology. U: Fyler DC (ur): *Nadas' pediatric cardiology*. Hanley & Belfus, Philadelphia, 1992; 37-57.
28. Schoetzau A, Sauer U, van Santen F. Klassifizierung angeborener kardiovaskulärer Fehlbindungen nach pathogenetischen Mechanismen. U: Schmacher G, Sauer U (ur): *Pathogenese, Epidemiologie und Genetik*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999; 67-74.

29. Pierpont ME, Basson CT, Benson W, Gelb DB, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D and Webb CL. Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge. A Scientific Statement From the American Heart Association Congenital Cardiac defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics.. *Circulation* 2007; 115; 3015-38.
30. Ferencz C, Boughman JA, Neill CA, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations: questions on inheritance. Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 756-63.
31. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Bergara D, Mesquita S, Lopes AA, Krieger JE. Frequency of 22q11.2 microdeletion in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *Int J Cardiol* 2008; 126: 374-78.
32. Chien KR. Molecular advances in cardiovascular biology. *Science* 1993; 260: 916-17.
33. Anderson PAW. Cardiovascular molecular genetics. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 78-90.
34. Bouvagnet P, Sauer U, Debrus S. Deciphering the molecular genetics of congenital heart disease. *Herz* 1994; 19: 119-25.
35. Payne RM, Johnson MC, Grant JW. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995; 91: 494-504.

36. Johnson MC, Payne RM, Grant JW. The genetic basis of pediatric heart diseases. *Ann Med* 1995; 27: 289-300.
37. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villaseñor A, Wilson PD. Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989, Futura Publishing, Inc: Mount Kisco, New York: 1997.
38. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics.. *Circulation* 2007; 115; 2995-3014.
39. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *New Engl J Med* 1980; 303: 1202-8.
40. Watkins PJ. Congenital malformations and blood glucose control in diabetic pregnancy. *Br Med J* 1982; 284: 1357-8.
41. Van Praagh R. The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease. In Bergsma D (ed). *Birth Defects: original Article Series* 1972; 8: 4-23.
42. Clark EB. Mechanisms in the pathogenesis of congenital heart defects. U: Pierpont ME, Moller J (ur); *The genetics of cardiovascular disease*. Martinus-Nijhoff, Boston, 1986; 3-11.

43. Jacobs ML, Jacobs JP, Franklin RCG, Mavroudis C, Lacour-Gayet F, Tchervenkov CI, Walters III H, Bacha EA, Clarke DR, Gaynor JW, Spray TL, Stellin G, Ebels T, Maruszewski B, Tobota Z, Kurosawa H, Elliott M. Databases for assessing the outcomes of the treatment of patients with congenital and paediatric cardiac disease – the perspective of cardiac surgery. *Cardiol Young* 2008; 18: 101–15.
44. Mavroudis C, Jacobs JP. Congenital heart disease outcome analysis: methodology and rationale. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 6-7.
45. Jacobs JP, Wernovsky G, Elliott MJ. Analysis of outcomes for congenital cardiac disease: can we do better? *Cardiol Young* 2007; 17: 145–58.
46. Franklin RC. The European Paediatric Cardiac Code Long List: structure and function. *Cardiol Young* 2000; 10: 27-146.
47. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1-372.
48. Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, Maruszewski B, Tchervenkov CI, Lacour-Gayet FG, Clarke DR, Gaynor JW, Spray TL, Kurosawa H, Stellin G, Ebels T, Bacha EA, Walters III, HL, Elliott MJ. Nomenclature and Databases – The Past, the Present, and the Future: A Primer for the Congenital Heart Surgeon. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 105–15.
49. Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, Backer CL, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI, Franklin RCG, Béland MJ, Jenkins KJ, Walters III H, Bacha EA, Maruszewski B, Kurosawa H, Clarke DR, Gaynor JW, Spray TL, Stellin G, Ebels T, Krogmann ON, Aiello VD, Colan SD, Weinberg P, Giroud JM, Everett A, Wernovsky G, Elliot MJ, Edwards FH. Nomenclature

and databases for the surgical treatment of congenital cardiac disease – an updated primer and an analysis of opportunities for improvement. *Cardiol Young* 2008; 18: 38-62.

50. www.IPCCC.NET, May 21, 2005

51. Castaneda AR, Norwood WI, Jonas RA et al. Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: anatomical repair in the neonate. *Ann Thoracic Surg* 1984; 5: 438-43.

52. Vivien TT. *Pioneering Research in Surgical Shock and Cardiovascular Surgery. Vivien Thomas and His Work with Alfred Blalock. An Autobiography by Vivien T. Thomas.* University of Pennsylvania Press, 1996.

53. Blalock A. Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart. *JAMA* 1945; 128: 420-9.

54. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240-8.

55. Vogel M, Freedom RM, Smallhorn JF et al. Complete transposition of the great arteries and coarctation of aorta. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1627.

56. Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome: a review. *Cardiol Clin* 1989; 7: 377-85.

57. Hornung TS, O' Sullivan JJ. Should we standardise the preoperative management of babies with complete transposition. *Cardiol Young* 2000; 10: 458-60.

58. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of great arteries. *JAMA* 1996; 96: 991-2.
59. Carminati M, Giusti S, Hausdorf G, Quershi S, Tynan M, Witensburg M, Hess J, Piechaud JF, Bonhoffer P, Donti A, Ovaert C, Sievert H, Elzenga N, Talsma M, van Oort A, Ernst J, Gewilling M, DeGeeter B. A European multicentric experience using the CardioSEAL and Starflex double umbrella devices to close interatrial communications holes within the oval fossa. *Cardiol Young* 2000; 10: 519-26.
60. Report of the European Registry. Transcatheter occlusion of persistent arterial duct. *The Lancet* 1992; 340: 1062-1092.
61. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects-a population-based study. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1344-51.
62. Status of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (C.E.S.P) www.eapaediatrics.eu
63. Putarek NR, Malčić I. Epidemiology of congenital heart disease in Croatia – a multicenter nationwide study, 1995-2000. *Lijec Vjesn* 2003; 125: 232-41.
64. Barišić I, Ligutić I, Gjergja R, Beer Z, Modrušan Mozetič Z, Žužek A, Vondraček, N. Epidemiological surveillance of congenital anomalies in north-western Croatia. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 177.

65. Tokić V, Barišić I. Epidemiological surveillance of oral clefts in North –Western Croatia during 1983-2000 period. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 246.
66. Barišić I, Tokić V, Petković G, Modrušan-Mozetič Z, Beer Z, Žužek A, Vondraček N. Milevoj Ražem M, Mršić Toth M, Ligutić I. EUROCAT – važnost epidemiološkog praćenja prirođenih mana. *Paediatr Croat* 2004; 210-19.
67. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J et al. The Aristotle score: a complexity adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 911-24.
68. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 110-18.
69. Larsen SG, Pedersen J, Jacobsen J, Johnsen SP, Hansen OK, Hjortdal V. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of stay in a Danish population of children operated for congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 877-81.
70. Boethig D, Jenkins KJ, Hecker H, Thies WR, Breymann T. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of hospital stay in a large German pediatric cardiac surgery population. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 12-7.
71. Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI. Executive Summary: The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database – Sixth Harvest - (2002-2005). The Society of Thoracic Surgeons (STS) and Duke Clinical Research

Institute (DCRI), Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, United States, Spring 2006 Harvest.

72. O'Brien SM, Jacobs JP, Clarke DR et al. Accuracy of the Aristotle Basic Complexity Score for classifying the mortality and morbidity potential of congenital heart surgery procedures. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 2027–37.

73. Jacobs ML, Jacobs JP, Jenkins KJ, Gauvreau K, Clarke DR, Lacour-Gayet F. Stratification of complexity: The Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 Method and The Aristotle Complexity Score – past, present, and future. *Cardiol Young* 2008; 18:163-8.

74. Bové T, Francois K, De Groot K et al. Outcome Analysis of Major Cardiac Operations in Low Weight Neonates. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 181-7.

75. Malčić I. Racionalizacija dijagnostičkog postupka u djece s prirođenim srčanim greškama srca sa shuntom slijeva nadesno. Disertacija, 1986.

76. Malčić I, Ivančević D. Databases and decision system for diagnoses of congenital heart disease. In: G.T. Meester and F. Pinciroli (eds), *Databases for Cardiology*, Cluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, *Development in Cardiovascular Medicine*, 1990; 115: 273-80.

77. Malčić I, Ivančević D, Težak S, Ugarković B. The role of radioangioscintigraphy in diagnoses of congenital heart disease. *Periodicum biologorum* 1989; 91: 481-82.

78. Mandorla S. The ductus arteriosus in healthy newborn infants studied by continuous Doppler guided by two-dimensional Doppler color echocardiography. *G Ital Cardiol* 1990; 20: 705-12.
79. Lim MK, Hanretty K, Houston AB, Lilley S, Murtagh EP. Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1217-18.
80. Mitchel SC, Korons SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971; 43: 323-32.
81. Carlgreen LE, Ericson A, Källén B. Monitoring of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 1987; 8: 247-56.
82. Bache A, Garne E. Congenital heart defects in the county of Fyn. Epidemiology and mortality 1986-1995. *Ugeskr Laeger* 2002. 164: 4169-72.
83. Bosi G, Scorrano M, Tosato G, Forini E, Chakrokh R. The Italian Multicentric Study on Epidemiology of Congenital Heart Disease: first step of the analysis. Working Party of the Italian Society of Pediatric Cardiology. *Cardiol Young* 1999; 9: 291-99.
84. Stephensen SS, Sigfusson G, Eiriksson H. Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999. *Cardiol Young* 2004; 14: 396-401.

85. Fixler DE, Pastor P, Chamberlin M. Trends in congenital heart disease in Dallas county births 1971-1984. *Circulation* 1990; 81: 137-42.
86. Colloridi V, Ventriglia F, Bastianon V. Natural history of ventricular septal defects by serial color-flow Doppler echocardiographic studies. *Cardiol Young* 1993; 3: 140.
87. Cook D, Izukawa T, Rowe RD. An epidemic of ventricular septal defects? *Lancet* 1980; 1: 1297.
88. Hiraishi S, Agata Y, Nowatari M. Incidence and natural course of trabecular ventricular septal defects: two-dimensional echocardiography and color Doppler flow imaging study. *J Pediatr* 1992; 120: 409-15.
89. Martin GR, Perry LW, Ferencz C. Increased prevalence of ventricular septal defect: epidemic or improved diagnosis. *Pediatrics* 1989; 83: 200-3 .
90. Spooner EW, Hook EB, Farina MA. Evaluation of a temporal increase in ventricular septal defects: estimated prevalence and severity in northeastern New York, 1970-1983. *Teratology* 1988; 37: 21-28.
91. Fukazawa M, Fukushige J, Ueda K. *Am Heart J* 1988; 116: 123-7.
92. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. *J Pediatr* 1988; 112: 441-6.

93. Smith R. All changed, changed utterly. *Brit Med J* 1998; 316: 1917-8.
94. Stocker FP. AEPC Newsletter. What is happening with the European Paediatric Cardiac Code? *Cardiol Young* 1999; 9: 342-3.
94. Czarniak P, Kosiak W, Chojnicki M, Krol E, Zorowska A. Prevalence of congenital kidney and urinary tract anomalies in neonates and infants with congenital heart disease. *Przegl Lek* 2006; 63: 124-6.
95. Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Noncardiac comorbidities of congenital heart disease in children. *Acta Paediatr* 2007; 96: 753-5.
96. Roskes EJ, Boughman JA, Schwart S, Cohen MM. Congenital cardiovascular malformations (CCVM) and structural chromosome abnormalities: a report of 9 cases and literature review. *Clin Genet* 1990; 38: 198-210.
97. Šámanek M, Goetzova J, Benesova D. Distribution of congenital heart malformations in an autopsied child population. *Int J Cardiol* 1985; 8: 235-50.
98. Šámanek M, Slavík Z, Zbořilová B. Prospective study on incidence, treatment and outcome of heart diseases in 91 823 liveborn children. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 205-11.
99. Jacobs EGJ, Leung MP, Karlberg J. Distribution of symptomatic congenital heart disease in Hong Kong. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 148-57.

100. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for cardiovascular malformations in Finland. *Eur J Epidemiol*. 1990; 6: 348-56.
101. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE: Normal and abnormal cardiac development ed Allan, Hornberger, Saarland, 2000; 1-15.
102. Bloom NR, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Poelman RE, Mentink MMT, Ottenkamp J. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression. *Circulation* 1999; 99: 800-6.
103. Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 97-104.
104. Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI, Gaynor JW, Clarke DR, Spray TL, Maruszewski B, Stellin G, Elliott MJ, Dokholyan RS, Peterson ED. Lessons learned from the data analysis of the second harvest (1998-2001) of the Society of Thoracic Surgeons (STS) Congenital Heart Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 18-37.
105. Al-Radi OO, Harrell FEJ, Caldarone CA, McCrindle BW, Jacobs JP, Williams MG, Van Arsdell GS, Williams WG. Case Complexity scores in congenital heart surgery: A comparative study of the Aristotle Basic Complexity score and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 865-74.

106. Gauvreau K. Reevaluation of the Volume-Outcome Relationship for Pediatric Cardiac Surgery. *Circulation* 2007; 115: 2599-601.
107. Welke KF, Diggs BS, Karamlou T, Ungerleider RM. The Relationship Between Hospital Surgical Case Volumes and Mortality Rates in Pediatric Cardiac Surgery: A National Sample, 1988-2005. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 889-96.
108. Karamlou T, Diggs BS, Person T, Ungerleider RM, Welke KF. National Practice Patterns for Management of Adult Congenital Heart Disease: Operation By Pediatric Heart Surgeons Decreases In-Hospital Death. *Circulation* 2008; 118: 2345-52.
109. Larrazabal LA, Jenkins KJ, Gauvreau K, Vida VL, Benavidez OJ, Gaitán GA, Garcia F, Castañeda AR. Improvement in Congenital Heart Surgery in a Developing Country: The Guatemalan Experience. *Circulation* 2007; 116: 1882-7.
110. Novick WM, Stidham GL, Karl TR, Guillory KL, Ivančan V, Malčić I, Sandoval N, Reid RW, Lazorishisnets VV, Davis MC, Baum VC, Di Sessa TG. Are we improving after 10 years of humanitarian paediatric cardiac assistance? *Cardiol Young* 2005; 15: 379-84.
111. Clarke DR, Lacour-Gayet F, Jacobs JP, Jacobs ML, Maruszewski B, Pizarro C, Edwards FH, Mavroudis C. The assessment of complexity in congenital cardiac surgery based on objective data. *Cardiol Young* 2008; 18: 169-76.

112. Begić H, Tahirović H, Dinarević SH, Ferković V, Atić N, Latifagić A. Epidemiological and clinical aspects of congenital heart disease in children in Tuzla Canton, Bosnia-Herzegovina. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 191-3.
113. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: Trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001; 103: 2376-81.
114. Jenkins KJ, Newburger JW, Lock JE, Davis RB, Coffman GA, Iezzoni LI. In-Hospital Mortality for Surgical Repair of Congenital Heart Defects. Preliminary Observations of Variation by Hospital Caseload. *Pediatrics* 1995, 95; 323-30.
115. Stark J, Gallivan S, Lovegrove J, Hamilton JRL, Monro JL, Pollock JCS, Watterson KG. Mortality rates after surgery for congenital heart defects in children and surgeons' performance. *The Lancet* 2000; 355; 1004-7.
116. Wren C, O'Sullivan JJ, Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* 2001; 85: 438-43.
117. Morris CD, Menashe VD. 25-year mortality after surgical repair of congenital heart defect in childhood. A population-based cohort study. *JAMA* 1991; 266; 3447-52.
118. Laane KM, Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Sorland S, Lindstrom B, Eriksson B. Quality of life in children with congenital heart defects. *Acta Paediatrica* 2008; 86; 975-98.

119. Dittrich H, Buhner C, Grimmer I, Dittrich S, Khaliq HA, Lange PE. Neurodevelopmental at 1 year of age in infants with congenital heart disease. *Heart* 2003; 89: 436-41.
120. Tong ME, Sparacino PSA, Messias DKH, Foote D, Chesla CA, Gilliss CL. Growing up with congenital heart disease: the dilemmas of adolescents and young adults. *Cardiol Young* 1998; 8: 303-9.
121. Rose M, Kohler K, Kohler F, Sawitzky B, Fliege H, Klapp BF. Determinants of the quality of life of patients with congenital heart disease. *Qual Life Res* 2005; 14: 35-43.
122. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Okada Y, Yamada O, Ono Y, Yagihara T, Echigo S. Stratification of Pediatric Heart Failure on the Basis of Neurohormonal and Cardiac Autonomic Nervous Activities in Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2003; 108: 2368.
123. Somerville J. Management of adults with congenital heart disease: An Increasing Problem. *Annu Rev Med.* 1997; 48: 283-293.
124. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Paediatrics* 1990; 85: 977-83.
125. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T. Hypoplastic left heart syndrome: duration of survival without surgical intervention. *Am Heart J* 1999; 137: 535-42.

126. Yunis JJ, Sawyer JR, Ball DW. The characterisation of high resolution G-banded chromosomes of man. *Chromosoma* 1978;67:293-307.

10. ŽIVOTOPIS

DANIEL DILBER, dr. med
Klinički centar Zagreb,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Kišpatićeva 12, Zagreb 10 000, Croatia
E-mail: dilber_daniel@yahoo.com
Tel: +38512367600
Mob: +385917205602

OSOBNIA

Datum rođenja: 19.9.1976.
Mjesto rođenja: Zenica, BiH
Nacionalnost: hrvat
Obitelj: oženjen, dvoje djece

EDUKACIJA:

Dodiplomski studij: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Postdiplomski: Doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet u Zagrebu
Studij Kliničke pedijatrije, Medicinski fakultet, KBC Zagreb
Niz tečajeva stalnog usavršavanja

ZAPOSLENJE:

Pedijatar na Zavodu za intenzivno liječenje djece KBC Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za pedijatriju, znanstveni novak

ZNANSTVENI RAD:

1. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. Dilber D, Malčić I.
Eur J Pediatr. 2010 May;169: 543-50.
2. Evaluation of paediatric cardiosurgical model in Croatia by using the Aristotle basic complexity score and the risk adjustment for congenital cardiac surgery-1 method. Dilber D, Malčić I. Cardiol Young. 2010 Aug; 20:443-40.
3. Clinical and epidemiological features of the mitral valve prolaps in children Malčić I, Kniewald H, Dilber D, Mustapić Z, Dorner S. Lijec Vjesn. 2007; 129: 181-5.

4. Diagnostic value of myocardial biopsy in the diagnostic algorithm in cardiomyopathies in children. Malčić I, Jelašić D, Šarić D, Kniewald H, Jelusić M, Rojnić-Putarek N, Šćukanec M, Pazanin L, Dilber D. *Lijec Vjesn.* 2004 Sep-Oct;126: 227-34
5. Malčić I, Dilber D, Kniewald H, Lasan R, Begović D, Jelušić M. Supravalvular aortic stenosis and peripheral pulmonary stenosis in family with balanced translocation t (7;14) and break point within the elastin gene region. *Paediatr Croat* 2008; 52: 77-81.
6. Malčić I, Vidaković M, Kniewald H, Dilber D, Vuković J, Dasović BA. Mowat-Wilsonov sindrom. *Paediatr Croat* 2010; 54: 105-9.
7. Poglavlje u knjizi *Pedijatrijska kardiologija- odabrana poglavlja- 2 dio*. Malčić i suradnici. Medicinska naklada, Zagreb 2003.
8. Niz aktivnih sudjelovanja na međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima

REGISTAR SRČANIH BOLESTI U DJECE HRVATSKA

1

A. PACIJENT

Ime Prezime Spol muski zenski

Datum rođenja Matični broj

Porodajna težina Mjesto rođenja Mjesto stanovanja

B. RODITELJI

Ime majke

Majčina dob prilikom poroda Zanimanje

Trudnoća jednoplodna višeplodna

Ishod trudnoće živorođeno mrtvorodeno spontani pobačaj arteficijalni pobačaj

Prenatalna dijagnoza da ne nije poznato

Trajanje trudnoće (tjedni)

Kronične bolesti majke da ne nije poznato

Akutne bolesti tijekom trudnoće da ne nije poznato

Izloženost utjecajima okoline da ne nije poznato

Mjesto stanovanja tijekom prvog trimestra

Obstetrička anamneza porodi mrtvorodjeni spontani abortusi inducirani abortusi

Ime oca

Očeva dob u vrijeme poroda zanimanje oca

Krvno srodstvo da ne nije poznato

Prirodne srčane bolesti u obitelji (prvi i drugi rod) da ne nije poznato

Ostale prirodne bolesti u obitelji (prvi i drugi rod) da ne nije poznato

C. LIJEČNIK

Ime i prezime liječnika Specijalnost

Datum kada je postavljena sumnja na prirodnu srčanu grešku pacijentova dob kada je postavljena sumnja na PSC

Stranica 2

Stranica 3

Pozovi sve

Novi pacijent

Obriši pacijenta

Beep

REGISTAR SRČANIH BOLESTI U DJECE HRVATSKA

2

I. Medicinska obrada: početna praćenje promjena smjera obrade bez promjene obrade

Datum početka obrade: IIA medicinska Dob djeteta kod započinjanja obrade:

II. Izvješće od: IIA izvješće od

III. Dijagnostički postupci klinički pregled RTG Kateterizacija Biopsija
 EKG UZV Operacija Obdukcija

IV. Radna dijagnoza

- nema prirodene srčane greške (potreba daljnjeg praćenja)
- upitno postojanje prirodene srčane greške bez detaljnije obrade
- dijagnoza prirodene srčane greške bez potrebe za dodatnom obradom
- dijagnoza prirodene srčane greške uz potrebnu dodatnu obradu
- nepravilnosti srčanog ritma (bez strukturne greške)

V. Konačna dijagnoza

V a. Visceralni i atrijalni situs solitus, AV konkordancija, levokardija

VSD IIA VSD mali srednji veliki nije poznata spontano zatvaranje

lokalizacija: IIA VSD lokalizacija

PDA IIA PDA mali srednji veliki nije poznata spontano zatvaranje

ASD IIA ASD mali srednji veliki nije poznata spontano zatvaranje

lokalizacija: IIA ASD tip

Stenoza plućne arterije IIA St subvalvularna valvularna supralvalvularna

detalji: IIA pulmonalna stenoza detalji

Tetralogija Fallot IIA Tet detalji: IIA tetralogija Fallot detalji

Transpozicija velikih krvnih žila IIA TG detalji: IIA TGA detalji

Aortalna stenoza IIA Aor subvalvularna valvularna supralvalvularna

detalji: IIA aortalna stenoza detalji

Koarktacija aorte IIA Koar detalji: IIA koarktacija detalji

Zajednički AV kanal IIA Za parcijalni kompletni tip I tip II tip III

Hipoplazija lijevog srca IIA Hi

Kardiomiopatija IIA Ka detalji: IIA kardiomiopatija tip

Endokardijalna fibroelastozis IIA End

Poremećaji ritma IIA Po detalji: IIA ritam detalji

Stranica 1

Stranica 3

REGISTAR SRČANIH BOLESTI U DJECE HRVATSKA

3

V b. Svaka anomalija koja se ne može opisati u odjeljku a. i/ili složene srčane greške

IIB opis anomalije koja nije u IIA

VI. Ima li srčana greška ili kombinacija grešaka uobičajeno i

da ne nije poznato
 Ime IIB ime neobične anomalije opis

Jesu li srčane greške dio sindroma? da ne nije poznato

Naziv sindroma IIB sindrom ime

VII. Ekstrakardijalne anomalije da ne nije poznato

Opis ekstrakardijalnih anomalija	IIB ekstrakardijalne anomalije opis

VIII. Kariotip da ne nije poznato **detalji** IIB kariotip opis

IX. Liječenje

<input type="checkbox"/> nije poznato	<input type="checkbox"/> operacija	<input type="checkbox"/> digitalis	<input type="checkbox"/> ACE-inhibitor	<input type="checkbox"/> kortikosteroidi
<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> diuretik	<input type="checkbox"/> beta-blokator	<input type="checkbox"/> antiagregansi	<input type="checkbox"/> Other...

		Mjesto	Datum	Dob
1. Operacija	IIB liječenje operacija opis	Mjesto I	IIB liječenje o	IIB liječen
2. Operacija	IIB liječenje operacija opis2	Mjesto II	IIB liječenje o	IIB liječen
3. Operacija	IIB liječenje operacija opis3	Mjesto III	IIB liječenje o	IIB liječen

Ostali postupci IIB liječenje ostali postupci

X. Ishod

<input type="checkbox"/> izlječenje <input type="checkbox"/> rezidualne srčane greške <input type="checkbox"/> ostale, za srce VEZANE posljedice osnovne bolesti <input type="checkbox"/> ostale, za srce NE VEZANE posljedice osnovne bolesti <input type="checkbox"/> moždano oštećenje <input type="checkbox"/> smrt	detalji	IIB ishod detalji

Stranica 1

Stranica 2

XI. Smrt da ne nije poznato PSG kao uzrok smrt

Obdukcija da ne nije poznato

Nalaz obdukcije IIB nalaz obdukcije

XII. Ostalo IIB ostali komentari