

Analiza ishoda liječenja djece sa sindromom hipoplastičnoga lijevoga srca u Hrvatskoj

Dasović Buljević, Andrea

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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:105:963017>

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](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Andrea Dasović Buljević

**Analiza ishoda liječenja djece sa sindromom
hipoplastičnoga lijevoga srca u Hrvatskoj**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Andrea Dasović Buljević

**Analiza ishoda liječenja djece sa sindromom
hipoplastičnoga lijevoga srca u Hrvatskoj**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb, u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH, pod mentorstvom prof.dr.sc. Ivana Malčića.

Diseraciju posvećujem svojoj kćeri Viktoriji Ani...
...tertiaee generationi in familia medicorum.

SADRŽAJ

Popis pokrata

1. UVOD	1
1.1. Definicija	1
1.2. Povijesni razvoj pojma sindroma hipoplastičnoga lijevoga srca	1
1.3. Morfološka i hemodinamska obilježja	2
1.4. Vjerojatna etiologija	3
1.5. Učestalost	4
1.6. Dijagnoza - važnost prenatalne dijagnostike	5
1.7. Kliničko očitovanje i zbrinjavanje u novorođenačkoj dobi	6
1.8. Indikacije za operacije, vrste operacija i modifikacije	11
1.9. Nadzor bolesnika nakon potpune kavopulmonalne anastomoze	15
1.10. Moguće kasne komplikacije u dječjoj i adolescentnoj dobi	16
1.11 Svrha rada	21
2. HIPOTEZA	22
3. CILJEVI RADA	23
4. MATERIJALI I METODE (ispitanici - uzorak)	24
4.1. Ispitanici	24
4.2. Metode	24
4.2.1. Sistematski pregled publikacija	24
4.2.2. Statistička analiza	24
5. REZULTATI	26
6. RASPRAVA	35
7. ZAKLJUČCI	44
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU	45
9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU	46
10. POPIS LITERATURE	47
11. ŽIVOTOPIS	54

POPIS POKRATA

AoA - aortalna atrezija

AoS - aortalna stenoza

ASD - atrijski septalni defekt

AV- atrioventrikularno

BAS - balonska atrioseptostomija

CHARGE asocijacija: kolobom, srčane greške, atrezija koana, zastoje u rastu i razvoju, abnormalnosti mokraćnog i /ili spolnog sustava, deformiteti ušiju i gluhoća (akronim prema engl. "*coloboma, heart defects, atresia of the choanae, retardation of growth, genital and/or urinary abnormalities, ear abnormalities and deafness*")

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

EAPC – Europsko udruženje za pedijatrijsku kardiologiju (engl. *EAPC - European Association for Paediatric Cardiology*)

HLHC – kompleks hipoplastičnoga lijevoga srca (engl. *hypoplastic left heart complex*)

HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevoga srca (engl. *hypoplastic left heart syndrome*)

IPCC – Internacionalni pedijatrijski i kongenitalni kardijalni kod (engl. *International Paediatric and Congenital Cardiac Code*)

MA – mitralna atrezija

mBT – modificirana Blalock-Taussig-ina anastomoza

MS – mitralna stenoza

PCPC – parcijalna kavopulmonalna anastomoza (engl. *partial cavopulmonary connection*)

PGE₁ – prostaglandin E₁

PLE – sindrom gubitka bjelančevina crijevom (engl. *protein losing enteropathy*)

PSG – prirođena srčana greška

PTFE – politetrafluoroetilen

RACHS – procjena stupnja kardiokirurškog rizika (engl. *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery*)

RV-PA *conduit* – spoj između desne klijetke i plućne arterije (engl. *right ventricle-pulmonary artery*) tzv. Sano spoj (shunt)

TCPC – potpuna kavopulmonalna anastomoza (engl. *total cavopulmonary connection*)

VAD – uređaj za potporu klijetki (engl. *ventricular assist device*)

1. UVOD

1.1. Definicija

Sindrom hipoplastičnoga lijevoga srca (HLHS, prema engl. *Hypoplastic Left Heart Syndrome*) heterogena je skupina srčanih malformacija s različitim stupnjevima nerazvijenosti struktura lijevoga srca i aorte. To rezultira značajnom opstrukcijom dotoka krvi u sistemsku cirkulaciju, odnosno nemogućnošću lijevoga srca da je održi.^{1,2}

1.2. Povijesni razvoj pojma sindroma hipoplastičnog lijevog srca

Koliko je poznato, prvi opis patofiziologije HLHS-a, opisujući kombinaciju ozbiljne hipoplazije mitralne valvule i lijeve klijetke s atrezijom aortalne valvule, još je 1851. godine dao doktor Bardeleben iz Giessena na njemačkom jeziku. Od 2001. godine tekst je dostupan na engleskom jer je u časopisu „Chest“ objavljen prijevod originalnog članka.³ Stoljeće kasnije, 1952.g. Maurice Lev opisao je zajedničku pojavnost hipoplastičnih i opstruktivnih lezija lijevoga srca i aorte.⁴ Želeći istaknuti heterogenost malformacija, uveo je termin “hipoplazija kompleksa aortalnog sustava” (u originalu “*hypoplasia of the aortic tract complexes*”). S patofiziološkog gledišta isticao je kako se istodobno pojavljuju smanjen protok kroz komponente lijevoga srca i aortu i povećan protok kroz desnu klijetku. U anatomskom smislu inicijalno je naglašavao hipoplaziju aortalnih struktura – aortalno ušće, uzlaznu (tubularnu) aortu i aortalni luk te povećane desne srčane strukture, osobito prošireni trunkus i pulmonalno ušće. Napravio je klasifikaciju svojih “kompleksa” na osnovi 40 patoanatomskih preparata u četiri fenotipa: izoliranu hipoplaziju aorte, hipoplaziju aorte s ventrikularnim septalnim defektom, hipoplaziju aorte s aortalnom atrezijom ili stenozom bez mitralne atrezije i hipoplaziju aorte s aortalnom atrezijom ili stenozom i s mitralnom atrezijom. Klasifikaciju je suzio 1966.g. na ozbiljnu aortalnu stenozu ili atreziju s otvorenom mitralnom valvulom i kombinaciju aortalne i mitralne atrezije.⁵ Istražujući nadalje, na osnovi analize novih 230 srca, gotovo dva desetljeća kasnije, s Bharatijem u kirurškom časopisu objavljuje svoju klasifikaciju “hipoplazije kompleksa aortalnog sustava” bez dodatnih promjena.⁶ U međuvremenu, 1958.godine, pojam “sindrom hipoplastičnoga lijevoga srca” po prvi puta uvode Noonan i Nadas na osnovi obdukcijskog uzorka od 101 bolesnika definirajući sindrom kao opstruktivnu anomaliju lijevoga srca s hipoplazijom lijeve i hipertrofijom desne klijetke.⁷ Originalna definicija uključivala je širok raspon lezija, od aortalne i mitralne atrezije s nerazvijenom lijevom klijetkom do blažih oblika s tek nešto slabijom razvijenošću lijeve klijetke. Njihova klasifikacija sadržavala je pet podskupina: atreziju aortalne valvule,

mitralnu atreziju, mitralnu stenozu, atreziju aortalnog luka i hipoplaziju aortalnog luka. Povezali su navedene različite anatomske oblike s vrlo sličnim kliničkim očitovanjem. Sugerirali su kako bi na HLHS trebalo pomisliti u novorođenčeta u kojeg se naglo pojavi kongestivno srčano zatajenje, bez značajnog srčanog šuma i s blagom cijanozom. Već godinu kasnije, opisana su dva pacijenta koja su umrla u prvom tjednu života, a imala su aortalnu i mitralnu stenozu, hipoplastičnu lijevu klijetku s endokardijalnom fibroelastozom i hipoplastičnu aortu od valvule do mjesta gdje se ulijeva arterijski duktus. Definirani su kao “kompleks hipoplazije lijevoga srca”.⁸ Sljedećih je desetljeća pojam sindroma hipoplastičnoga lijevoga srca prihvaćen i rabljen u engleskom govornom području, a upotrijebili su ga i Norwood i Doty u svojim ranim opisima predloženih kirurških zahvata kojima bi se bolesnici nositelji HLHS-a mogli liječiti.^{9,10,11}

1.3. Morfološka i hemodinamska obilježja

Sindrom hipoplastičnoga lijevoga srca označava spektar poremećaja razvoja svih sastavnica lijevoga srca: šupljina i mišićna masa lijeve klijetke, stenozna ili atrezija mitralne i aortalne valvule te hipoplazija ascendentne aorte i aortalnog luka.^{12,13}

S kliničkog gledišta, težina anatomske varijacije određena je poremećajem razvoja ljevostranih valvula te čini spektar kamo pripadaju svi hemodinamski fenotipovi koje treba liječiti kao HLHS u užem smislu (kao npr. nebalansirani oblik AV kanala). Nemogućnost izbačaja iz lijeve klijetke nedvojbeno predstavlja HLHS. Najteži oblik HLHS-a predstavlja kombinacija mitralne i aortalne atrezije s nepostojećim ili kavitetom lijeve klijetke poput proreza te teškom hipoplazijom aortalnog luka. Na drugom kraju spektra anomalija nalaze se one s djelomično ili sasvim prohodnim valvulama, ali hipoplazija lijeve klijetke i opstrukcija na razini aortalnog luka čine anomaliju postnatalno ovisnom o arterijskom duktusu. To su tzv. granični oblici HLHS-a (“borderline”) koji se još nazivaju i kompleksom hipoplastičnog lijevog srca (*HLHComplex*); takve se anomalije mogu razmatrati za operaciju na “dvije klijetke”.¹⁴ U okviru HLHS-a često se pojavljuje koarktacija aorte. Lijeva pretklijetka obično je normalna ili tek nešto manja, s nesmetanim utokom sve četiri plućne vene; one su vrlo rijetko stenotične, no ako postoji opstrukcija na toj razini, predstavlja ozbiljnu dodatnu anomaliju.

Uspostava jedinstvene nomenklature, definicija i klasifikacija HLHS bio je vrlo složen i dugotrajan proces, s obzirom da su 2000. godine objavljene dvije paralelne nomenklature: nomenklatura Europskog udruženja za kardiotorakalnu kirurgiju i društva torakalnih kirurga (engl. *European Association for Cardio-Thoracic Surgery and the Society of Thoracic*

Surgeons) s jedne strane i s druge nomenklatura Europskog udruženja za pedijatrijsku kardiologiju (engl. *EAPC - European Association for Paediatric Cardiology*). Formirana je Međunarodna radna skupina za mapiranje i kodiranje nomenklatura za pedijatrijske i kongenitalne srčane greške (engl. *International Working Group for Mapping and Coding of Nomenclatures for Paediatric and Congenital Heart Disease*) kako bi stvorila jasan i sveobuhvatan sustav razvrstavanja anomalija opisanih kao HLHS i sličnih anomalija. Nakon detaljne analize 28 osnovnih kategorija kardijalnih anomalija, u Montrealu 2003.g. razvrstavanjem prema načelima Internacionalnog pedijatrijskog i kongenitalnog kardijalnog koda (engl. *IPCCC International Paediatric and Congenital Cardiac Code*), definirane su dvije srodne nomenklature: ona proizašla iz kardiotorakalne kirurške verzije i druga, formirana od Europskog udruženja za pedijatrijsku kardiologiju, prema Europskom pedijatrijskom kardijalnom kodu (engl. *European Paediatric Cardiac Code*). Prva opisuje 64, a druga 73 fenotipa HLHS-a, a međusobno su usklađene.¹ “Kirurška” nomenklatura sadrži četiri velike podskupine: HLHS u užem smislu, potom kompleks hipoplastičnoga lijevoga srca (HLHC prema engl. Hypoplastic Left Heart Complex) gdje se ističu anomalije bez intrinzične stenoze ili atrezije valvula, već je posrijedi hipoplazija ljevostranih srčanih struktura, HLHS-u srodne malformacije (*HLHS related malformations*) i najbrojniju podskupinu HLHS-a s dodatnim anomalijama, tzv. modifikatorima osnovne dijagnoze. Modifikatori su npr. potpuni ili djelomični anomalni utok pulmonalnih vena, anomalije koronarnih arterija, endokardijalna fibroelastoza i sl. U “pedijatrijskoj kardiološkoj” nomenklaturi također su sadržani anatomske detalji koji postaju podudarni s “kirurškom” klasifikacijom u IPCC-u kombiniranjem osnovnog anatomske obilježja s dodatnom anomalijom pri čemu su modifikatori istaknuti kao zasebne dijagnoze.

Uza sve navedene klasifikacijske detalje, HLHS se u kliničkom pristupu i nadzoru uobičajeno dijeli na četiri podskupine prema stenozi i/ili atreziji mitralne i aortalne valvule, a posebnu skupinu čine «ostale greške», kamo prvenstveno pripadaju svi hemodinamski fenotipovi koji se liječe istim metodama i načelima kao i HLHS u užem smislu, uključujući i nebalansirani oblik atrioventrikularnog kanala.¹⁵

1.4. Vjerojatna etiologija

Etiologija HLHS-a dugo je pripisivana sklonosti prematurnog zatvaranja foramena ovale koja dovodi do hipoplazije lijevih srčanih šupljina zbog smanjenog protoka. No, otpočetak ovog tisućljeća u literaturi se nalazi sve više tvrdnji kako u podlozi nastanka HLHS-a stoji malformacija aortalne valvule koja se očituje kao teška intrauterina stenoza.¹⁶ Neovisno o

činjenici da se HLHS prema Clarkovoj etiopatogenetskoj osnovi ubraja u poremećaje protoka, na osnovi dugogodišnjeg promatranja nalazimo da je centralno zbivanje za HLHS na razini aortalne valvule. Ona je uvijek hipoplastična i smanjenog prstena, zadebljala ili sasvim atretična, nerazdvojenih kuspisa (bikuspidalna), pa je posrijedi najvjerojatnije poremećaj apoptoze koji je razlogom nerazdvajanja aortalnih kuspisa u embrionalnom životu (shodno etiopatogenetskoj osnovi Ebsteinove anomalije).¹⁷

Nasljeđivanje HLHS-a povezano je s ostalim ljevostranim anomalijama čemu se u ranim studijama pripisuje autosomno recesivno nasljeđivanje.¹⁸ Neki autori ističu osobito bikuspidalnu aortalnu valvulu,^{19,20} no nalazi se zahvaćenost i drugih ljevostranih struktura (mitralna valvula, lijeva klijetka, aortalna valvula, ascendentna aorta i luk aorte s čestom koarktacijom). Stoga se HLHS u širem smislu riječi može svrstati u pojam koji se u literaturi sve češće spominje kao opstruktivske lezije izlaznoga trakta lijeve klijetke (LVOTOL, eng. *left ventricular outflow tract obstruction lesions*).²¹ Ova pretpostavka temelji se i na molekularno genetičkim istraživanjima koja su vezana uz NOTCH1 gen, kako kod HLHS-a tako i kod LVOTOL-a.²² HLHS je većinom izolirana anomalija. Među nesindromskim monogenским mutacijama najčešće se spominje upravo NOTCH1 gen. U okviru sindroma, od aneuploidija HLHS se nalazi kod monosomije X (Turner sindrom) i trisomije 13 (Patau sindrom). Od delecijjskih sindroma pojavljuje se kao dio fenotipa Jacobsen sindroma (sindrom susjednih gena s telomeričkom delecijom dugog kraka kromosoma 11) te 21q22.3 sindroma²³, a od monogenских kod Holt-Oramova sindroma (mutacija TBX5 gena na 12q24.12) te u asocijaciji CHARGE (mutacija CHD7 na 8q12.2)^{24,25,26} U malog broja bolesnika s HLHS-om nađena je i heterozigotna mutacija gena NKX2-5 (5q35.1) i GJA1 (6q22.31).^{27,28} Uza sve navedeno u nasljeđivanju HLHS-a postoji široka genetička osnova s kompleksnim načinom nasljeđivanja, a multifaktorsko nasljeđivanje nalazi se u 70-80% slučajeva.²²

1.5. Učestalost

Incidencija HLHS-a među svim srčanim anomalijama iznosi između 1,4 i 3,8%, a u Hrvatskoj prema nacionalnoj populacijskoj studiji 2,3%.^{29,30} Prevalencija u SAD iznosi 0,2 do 0,3 slučaja na 1 000 živorođenih.³¹ HLHS je najčešći oblik funkcionalno jedne klijetke. Odnos muške i ženske novorođenčadi s HLHS-om je 1,5:1. Neliječeni u 95% umiru u prvih sedam dana života, a usprkos malom udjelu među srčanim greškama, predstavljaju 23 do 40% svih novorođenačkih srčanih smrti.^{32,33}

1.6. Dijagnoza - važnost prenatalne dijagnostike

Uspostava prenatalne dijagnoze HLHS-a od osobite je važnosti u liječenju bolesnika s HLHS-om. Iako se navodi kako ne utječe značajno na smanjenje smrtnosti, snažno je povezana sa znatno boljim kliničkim statusom uoči prve operacije, kao i boljim konačnim ishodom, po svršenom kirurškom liječenju.³⁴ Prenatalna dijagnoza omogućava planiranje porođaja u tercijarnom centru gdje se novorođenče može odmah zbrinuti kako bi se izbjegle posljedice nedostatne sistemske cirkulacije na sve organske sustave.³⁵ Probir na HLHS provodi se fetalnim kardiološkim pregledom među trudnicama sa srčanom anomalijom u obitelji, osobito lijevostranom, odnosno među samim nositeljicama prirođenih srčanih grešaka (PSG). Uz moguć patološki nalaz fetalne nuhalne translucencije, u vremenu između 11. i 15. tjedna gestacije (nalaz ne pripada samo HLHS-u), u općoj populaciji probir započinje rutinskim opstetričkim ultrazvučnim pregledom u drugom tromjesečju trudnoće kada se mogu uočiti osobitosti fetalnog srca koje upućuju na dijagnozu HLHS-a: premalena ili nepostojeća lijeva klijetka, abnormalne aortalna i/ili mitralna valvula te hipoplastična ascendentna aorta. Pri takvom opstetričkom nalazu postavlja se indikacija za temeljitiji fetalni kardiološki pregled. Osim navedenog, u fetusa s hipoplazijom ili disfunkcijom lijevoga srca nalaze se sljedeće osobitosti: pojačana ehogenost lijeve klijetke (osobito pri kritičnoj opstrukciji na izlazu što upućuje na aortalnu stenozu), izostanak prikaza aorte u prikazu „tri žile“ kod ekstremne hipoplazije ascendentne aorte, retrogradni protok u aortalnom luku zbog opskrbe ascendentne aorte i koronarnih arterija putem arterijskog duktusa, malena lijeva pretklijetka, lijevo - desni pretok na razini atrijskog septuma (normalan je desno - lijevi) te proširene desne srčane šupljine.

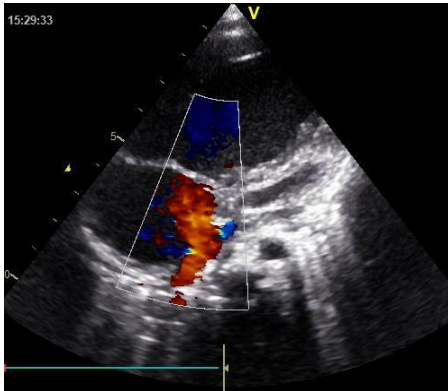
Postnatalno je neophodno ehokardiografski ponovo procijeniti dijagnozu. Osim navedenih anatomskih obilježja (uz urednu segmentalnu građu srca), duktalni protok tipično je bidirekcionalan (desno - lijevi u sistoli) s retrogradnom opskrbom ascendentne i transverzalne aorte i ogranaka, potključnih, karotidnih i koronarnih arterija.

Slika 1. A-D Fetalni nalazi kod HLHS-a: A. Kolorodoplerski prikaz lijevo-desnog pretoka (*shunt*) na razini ovalnog otvora – visoko arterijalizirana krv iz pulmonalnih vena ne može ući u hipoplastično lijevo srce, već ulazi u desne srčane šupljine. B. Izrazito mala lijeva klijetka (*), atretična mitralna valvula, restriktivan ovalni otvor s konveksitetom slijeva nadesno, označeno strelicom (smjer strujanja krvi), u cijelosti povećane desne srčane šupljine (RA *right atrium* – desna pretklijetka; LA *left atrium* – lijeva pretklijetka; RV *right ventricle* – desna

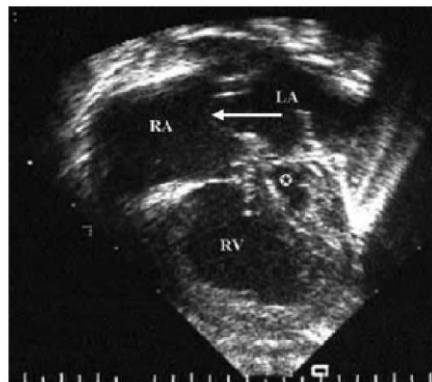
klijetka). C. Kratka os na bazi: u sredini se nalazi korijen aorte (AO) maksimalnoga promjera 2,8 mm, nerazmjerno u odnosu prema širokom prstenu plućne arterije (PA). Također se nalazi dominantna desna klijetka (DV). D. Hipoplazija lijeve klijetke, atrezija aorte, displazija mitralne valvule s insuficijencijom, dominacija funkcionalne desne klijetke.

Originalne slike naših pacijenata.

A.



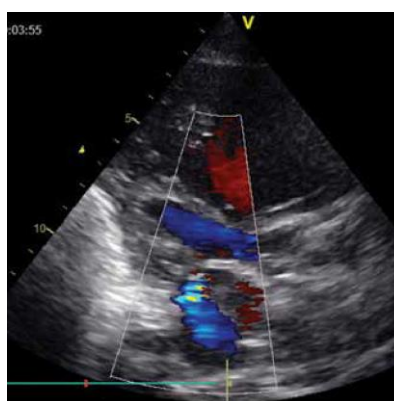
B.



C.



D.



1.7. Kliničko očitovanje i zbrinjavanje u novorođenačkoj dobi

Pojava prvih kliničkih znakova HLHS-a ovisi o otvorenosti arterijskog duktusa koji osigurava sistemski protok iz desne klijetke u aortu te o postojanju interatrijske komunikacije neophodne za miješanje oksigenirane i neoksigenirane krvi.

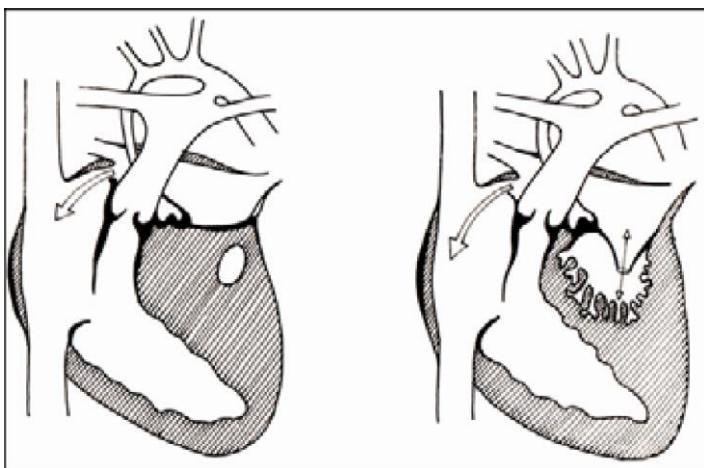
Većina novorođenčadi s HLHS-om ima restriktivan ovalni otvor i mogu izgledati kao zdrava s relativno dugim asimptomatskim periodom; imaju primjerenu sistemsku perfuziju putem perzistirajućeg arterijskog duktusa uz relativno visoku plućnu vaskularnu rezistenciju. Zato se može dogoditi da se novorođenče koje nema prenatalnu dijagnozu iz rodilišta otpusti kući kao zdravo.³⁶ Sa zatvaranjem arterijskog duktusa i padom plućne vaskularne rezistencije nastaje

nagli preokret, novorođenče počinje pokazivati znakove smanjene periferne perfuzije s povećanim protokom krvi kroz pluća. Pojavljuju se slabi periferni pulsevi i hladne okrajine, hipotenzija, acidoza uz progresivnu dispneju i respiratornu insuficijenciju te potom i cijanozu koja ne jenjava na dodavanje kisika. Ako izostane dijagnoza i ne započne se s liječenjem, slijedi uznapredovalo srčano popuštanje, kardiogeni šok i smrtni ishod.

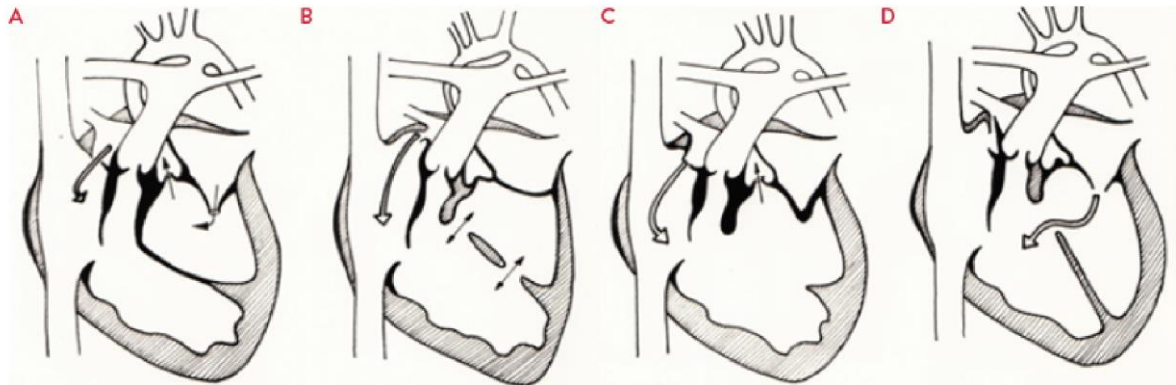
Tipično se u novorođenčeta s HLHS-om čuje glasan i jednostruk drugi ton, a ne čuje se šum. U neke novorođenčadi može se čuti šum turbulencije pulmonalnog protoka ili sistolički šum trikuspidalne insuficijencije uz disfunkciju desne klijetke s posljedičnom hepatomegalijom. EKG pokazuje nekarakterističnu hipertrofiju desne klijetke, uobičajenu za zdravu novorođenčad. Radiogram srca i pluća promjenljiv je i nespecifičan. U slučaju povećanog protoka krvi kroz pluća nalazi se kardiomegalija i plućna pleonemija, a uz restriktivni ovalni otvor “bijela pluća”. Među laboratorijskim nalazima izdvaja se miješana acidoza, ovisno o hemodinamskom trenutku, više respiratorna ili metabolička, pri čemu je potonja uz laktacidemiju karakteristični pokazatelj oslabljene sistemske perfuzije. Ostali nalazi ukazuju na aktualni stupanj oštećenja pojedinih organskih sustava.

U sindromskim slučajevima HLHS-a prisutne su fenotipske osobitosti ranije navedenih sindroma.

Slika 2. 1. Najčešće shematski prikazivani oblici HLHS-a: lijeva klijetka može biti ekstremno hipoplastična tako da izgleda samo kao privjesak bez prohodnosti (atrezija mitralne i aortalne valvule) ali može uz ekstremnu hipoplaziju imati ipak oskudni prolaz kroz mitralnu ili/i aortalnu valvulu.

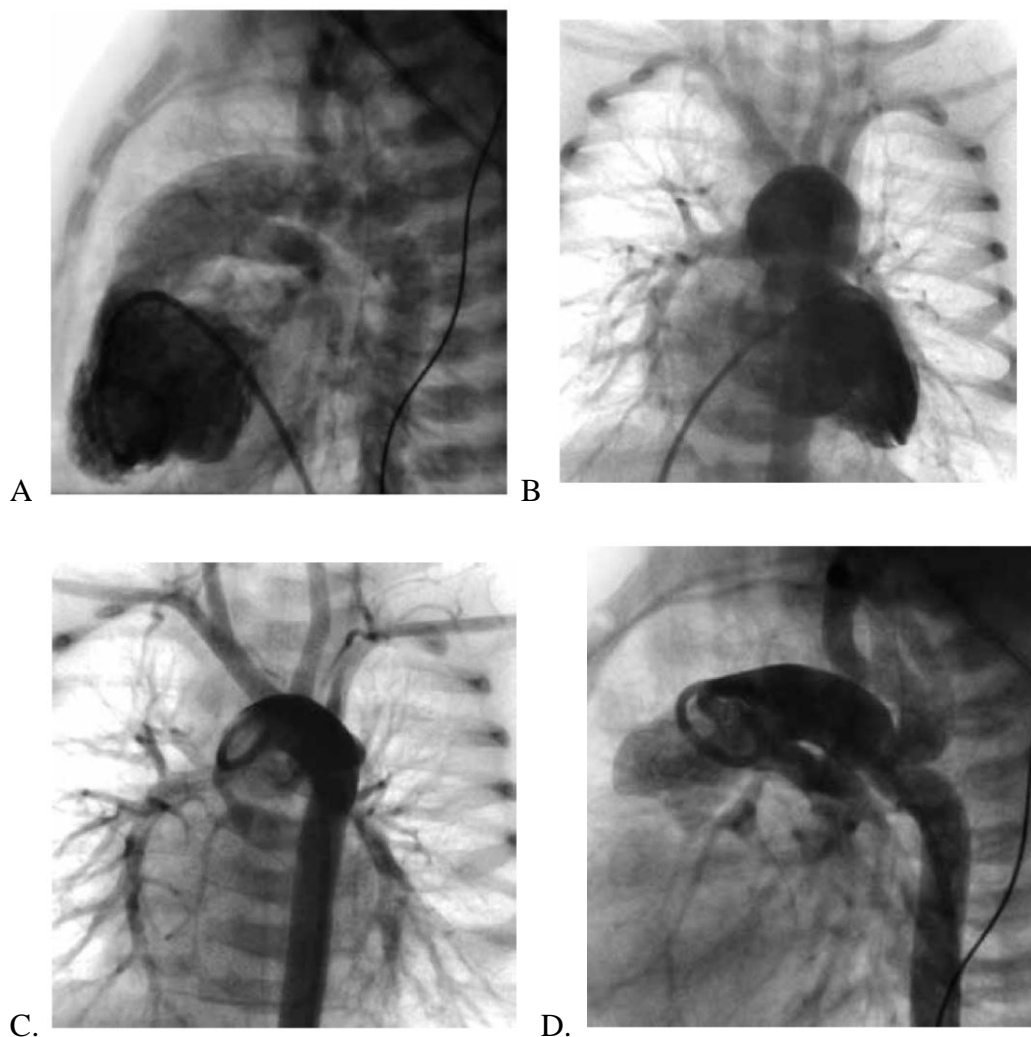


Slika 2.2. Uz tipične oblike HLHS-a, postoji niz kompleksnih grešaka koje imaju hemodinamska obilježja HLHS-a, a morfološki su različite. A. „*Borderline*“ (graničan). B. „*Non-determined*“ (neodređeni) oblik jedinstvene klijetke (sadržava elemente desne i lijeve klijetke uz hipoplaziju aortalne valvule, ascendentne aorte i luka aorte. C. i D. Kompleksne amorfnе srčane anomalije.



Invazivna dijagnostika nije potrebna, kao što nije potrebna ni balonska atrioseptostomija (BAS) po Rashkindu jer taj postupak široko otvara interatrijsku komunikaciju (koja je u pravilu restriktivna), pa prijete opasnost od srčane insuficijencije uslijed prevelikog naviranja krvi u plućnu arteriju. Ipak, u određenih bolesnika izvodi se i invazivna dijagnostika, sa svrhom isključivanja moguće dodatne anomalije.

Slika 3. Angiografski prikaz HLHS-a: A. Injekcijom kontrasta u veliku desnu klijetku prikazuje se široka plućna arterija i descendentna aorta, ali i ogranci aortalnog luka koji se puni putem duktusa. B. Lateralna projekcija. C. Prikaz luka aorte s hipoplazijom tubularne aorte i retrogradnim punjenjem koronarnih krvnih žila. D. Lateralna projekcija. Originalne slike naših pacijenata.



Vrijeme između pretpostavljene dijagnoze ili prvih kliničkih znakova HLHS-a i operacije valja iskoristiti u što boljem ostvarenju sljedećih ciljeva: stabilizacija bolesnika, precizna dijagnoza srčane anomalije, prepoznavanje ekstrakardijalnih anomalija i/ili sindroma te informiranje obitelji. U početnom zbrinjavanju bolesnika ključna je uspostava sistemske perfuzije održanjem otvorenog arterijskog duktusa i dostatno miješanje oksigenirane i neoksigenirane krvi u pretkljetkama. Prvo se ostvaruje uvođenjem kontinuirane intravenske primjene prostaglandina E1 (PGE1). Primjenjuje se odmah pri sumnji, a neizostavno po postavljanju dijagnoze HLHS-a. Ne pokazuje li učinak unutar 20 minuta, doza PGE1 do četverostruko se povisuje; nema li učinka unutar dva sata, ne treba ga ni očekivati i dijete treba što prije operirati. Pri znacima učinka dozu valja sniziti na najmanju djelotvornu zbog brojnih neželjenih učinaka kojih je intenzitet obično proporcionalan dozi. Usprkos brojnim, često i ozbiljnim neželjenim učincima (nuspojavama) primjenu PGE1 nikako ne treba

prekidati, već nastala stanja, poput apneja, hipotenzije, hiperpireksije, valja primjereno zbrinuti.³⁷

Bolesnici koji steknu dijagnozu tek u stadiju kardiogenog šoka, povrh PGE1, trebaju neodgodivo i sve mjere naprednog oživljavanja, intubaciju, boluse tekućine, inotropnu potporu.

U bolesnika s početnim srčanim zatajivanjem indicirana je terapija diureticima za smanjenje predopterećenja te inotropna potpora, najbolje primjenom inhibitora fosfodiesteraze 3 (npr. milrinon) koji osim poticanja kontraktilnosti miokarda bez dodatne potrošnje kisika, djeluju i na smanjenje zaopterećenja. Krucijano je održavanje ravnoteže pulmonalne i sistemske cirkulacije pri čemu snažan učinak u održanju sistemske cirkulacije imaju mjere izbjegavanja pada plućne vaskularne rezistencije. To je prvenstveno izbjegavanje uporabe dodatnog kisika, osim u slučaju hipoksije koja je kod ove greške rijetka, češće je prisutna previsoka oksigenacija. Od respiratornih manevara u svrhu poboljšanja sistemske perfuzije može se primijeniti intubacija i ciljana hipoventilacija, odnosno primjena ugljičnog dioksida u smjesi inhaliranih plinova. Značajan doprinos imaju i svi postupci koji smanjuju potrebe tkiva za kisikom.³⁸ Uz ovako propisno zbrinuto novorođenče s HLHS-om, prvu operaciju (Norwood I) treba učiniti čim to prilike dopuštaju, ali svakako prije navršenog drugog tjedna života, kako se ne bi poremetila hemodinamska stabilnost. To je ujedno vrijeme adaptacije i ostalih organskih sustava na ekstrauterini život.

Svi preoperacijski postupci usmjereni su zaštiti organskih sustava, prvenstveno središnjeg živčanog sustava, jer je upravo to glavna odrednica kasnijeg razvoja i pacijentovih dosegâ u odrasloj dobi, neovisno o složenosti i broju operacija ili drugih intervencija koje slijede u liječenju HLHS-a.

Roditelji čija se djeca spremaju za operativno liječenje trebaju dobiti potpunu informaciju o stanju djeteta, o prirodi srčane anomalije i eventualno pridruženim anomalijama te o mogućnostima liječenja. Osobito je važno istaknuti kako se anomalija ne može trima operacijama izliječiti, što mogu očekivati u periodima prije i nakon pojedine operacije te kako je njihovu djetetu potreban cjeloživotni nadzor. Istodobno je neophodno istaknuti mogućnost da njihovo dijete živi kvalitetnim životom koji se razlikuje od života zdrave djece, ali pruža mogućnost razvijanja osobnosti i brojnih vještina neovisnih o teškoj fizičkoj aktivnosti, kao ni osobitostima psihomotoričkog i kognitivnog razvoja određenima samom anomalijom.³⁹

Roditeljima je važno pružiti psihološku potporu te ih povezati s obiteljima u kojima su rođena i žive djeca s HLHS-om.

1.8. Indikacije za operacije, vrste operacija i modifikacije

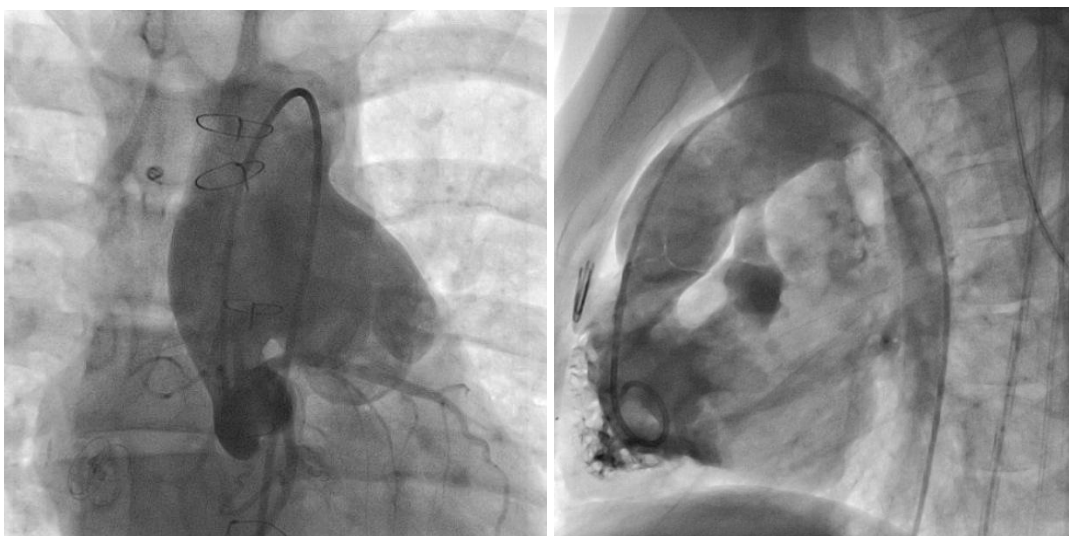
U posljednjem desetljeću u cijelom su svijetu svladane dvojbe oko kirurškog pristupa HLHS-u: metoda su izbora tri palijacijske operacije koje omogućuju cjeloživotnu funkciju jedine, desne klijetke kao systemske. To su operacije: po Norwood-u koja se mora učiniti u prva dva tjedna života, potom po Glenn-u s 3 do 6 mjeseci i uspostava Fontan-ove cirkulacije u dobi od 18 do 30 mjeseci života. Novorođenačka, odnosno dojenačka transplantacija srca ranije predlagana kao jedna od inicijalnih mogućnosti, sačuvana je samo za slučajeve koji nemaju uvjete za slijed palijacijskih operacija jednoventrikulskog srca, prvenstveno kod kardiomiopatije desne klijetke i teške insuficijencije trikuspidalne valvule. To je jedna od indikacija za inicijalnu tzv. hibridnu proceduru. Hibridna procedura predstavlja postavljanje potpornice (stenta) u arterijski duktus i ovalni otvor (transkateterski), uz istodobni “banding” (suženje) obje grane plućne arterije (kardiokirurški), kako bi novorođenče moglo čekati eventualni presadak. Zagovornici hibridne procedure i u drugim indikacijama kao glavnu prednost ističu skraćanje trajanja zahvata i mogućnost pomicanja operacije s hipotermijskim cirkulacijskim arestom u kasniju dob. Naime, upravo Norwood-ova procedura u ranoj novorođenačkoj dobi ima najvišu smrtnost i dovodi do komplikacija koje utječu na ukupan razvojni ishod.^{40, 41} Osobit pristup za visokorizične bolesnike s HLHS-om predstavlja suženje obje grane plućne arterije bez potpornice u duktus kako bi se izbjegle krvožilne komplikacije povezane s klasičnom hibridnom procedurom. Duktalni protok održava se produljenom primjenom prostaglandina do stjecanja mogućnosti operacije. Navedeno se odnosi na sljedeće: nedonoščad gestacijske dobi manje od 36 tjedana, nedonoščad ili nedostaščad s porođnom masom manjom od 2000 gr i/ili s preoperativno ozbiljnim komorbiditetom (ozbiljno intrakranijsko krvarenje, stanje nakon septičkog šoka, nekrotizirajućeg enterokolitisa, oštećenje više organskih sustava), pacijente s genetičkim abnormalnostima i one s opstrukcijom pulmonalnih vena. Gormide i suradnici iz *Great Ormond Street Hospital for Children*, iznose svoja iskustva s pacijentima koji dožive Norwood-ovu operaciju, a smrtnošću i preživljenjem do kraja prve godine života ne razlikuju se od pacijenata sa standardnim rizikom, bez obzira na njihovo znatno lošije inicijalno stanje.⁴² Pristup se naziva “*rapid 2-stage NW1 strategy*”.

Norwood-ovom operacijom ostvaruju se tri cilja: opskrba systemske cirkulacije krvlju iz desne klijetke, uspostava kontroliranog izvora plućnog dotoka i slobodan dotok krvi iz pulmonalnih vena u desnu pretklijetku, odnosno klijetku. Opskrba systemske cirkulacije krvlju iz desne klijetke ostvaruje se odvajanjem glavnog pulmonalnog stabla od pulmonalnih

arterija, formiranjem neoaorte od glavnog pulmonalnog stabla, nativne hipoplastične ascendentne aorte i po potrebi dodatnog homografta. Kontrolirani dotok krvi u pluća može se ostvariti na dva načina: putem modificirane Blalock-Taussigine anastomoze (GoreTex spoj promjera 3,5 mm između potključne arterije i proksimalnog dijela desne plućne arterije -mBT spoj), ili postavljanjem politetrafluoroetilenskog (PTFE) provodnika širine od 5 do 6 mm između desne klijetke i plućne arterije (*RV-PA conduit*), što se naziva još i Sanno procedurom. Potrebno je još i ekscidirati interatrijski septum (atrioseptektomija – operacija po Blalock-Hanlon-u).

Ova operacija po složenosti spada u najvišu kategoriju rizika prema RACHS sustavu procjene (*Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery*) pa je smrtnost od 5 do 10% i u najboljim tercijarnim centrima prihvatljiva. Djeca se otpuštaju kući nakon tri do četiri tjedna sa saturacijom kisikom između 75 i 80%. Smrtnost između operacija najviša je upravo između prve i druge operacije i iznosi od 4 do 15%. Najčešći uzroci smrti su aritmije, ostatne anatomske lezije (luk aorte, interatrijska komunikacija), stenoza ili tromboza provodnika, ozbiljna neravnoteža plućnog i sistemskog krvotoka, volumna preopterećenost klijetke i koronarna ishemija zbog dijastoličkog bijega krvi što je jedno od obilježja mBT anastomoze.

Slika 4. Angiokardiografski nalaz operacije po Norwood-u: desna klijetka vrši funkciju sistemske klijetke, koronarne krvne žile i dalje se opskrbljuju putem rudimentarne (hipoplastične) aorte; A. posteroanteriorna projekcija. B. Lateralna projekcija. Originalne slike našeg pacijenta.



Parcijalna kavopulmonalna anastomoza (PCPC prema engl. *partial cavo pulmonary connection*) poznata kao bidirekcionalna Glenn-ova operacija, a inicijalno zvana i Norwood II, indicirana je kada pacijent preraste svoj prvi spoj (pretok) i postaje sve više cijanotičan. To se događa za 3 do 6 mjeseci nakon prve operacije. Prije zahvata potrebna je kateterizacija srca radi prikaza stanja nakon prethodne palijativne operacije. Prva anastomoza (mBT ili Sano) se uklanja, a gornja šuplja vena spaja se s desnom plućnom arterijom pa tako gornji dio kardinalnog venskog sustava ulazi direktno u pluća. Saturacija kisikom održava se oko 80% s obzirom da se donja šuplja vena još uvijek drenira u desnu pretklijetku. Otpust iz bolnice obično slijedi tjedan dana nakon operacije. Smrtnost povezana s PCPC kreće se između 1 i 2%, a ona prije sljedeće operacije je minimalna. Ipak, nisu rijetke ozbiljnije poteškoće u hranjenju i napredovanju, pa i pojava novog neurološkog zbivanja, npr. konvulzija. Kada djeca postaju aktivnija, počinju puzati, hodati i trčati cijanoza postaje sve ozbiljnija, osobito u naporu. Tada treba razmotriti daljnje operacijsko liječenje, uzimajući u obzir posljedice dugoročne cijanoze. Uoči sljedeće operacije u svakog pacijenta treba ponoviti kateterizaciju srca kako bi se definirali potrebni anatomske i hemodinamske kriteriji, dok je u procjeni funkcije klijetke i AV valvule najsenzitivniji ehokardiografski pregled.

Slika 5. Angiokardiografski prikaz mogućih sistemsko-pulmonalnih spojeva pri **Norwood I** operaciji; mBT anastomoza (A) ili Sano shunt (B) te prikaz monokavobipulmonalne anastomoze (**modificirani Glenn**) (C).

Originalne slike naših pacijenata.

A



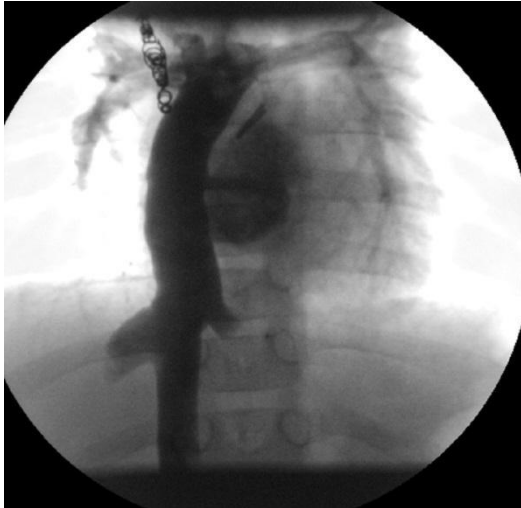
B.



C.



Potpuna kavopulmonalna anastomoza (TCPC prema engl. *total cavo pulmonary connection*) ili modificirana Fontanova operacija podrazumijeva spajanje donje šuplje vene s desnom plućnom arterijom. Tako cjelokupan sistemski venski dotok pasivno ulazi u pluća što pacijenta oslobađa cijanoze, ostvaren je sustav serijskih cirkulacija, plućne i sistemske, u koje krv dovodi jedna klijetka.^{43,44.}



Slika 6. Angiokardiografski prikaz modificirane operacije po Fontan-u: potpuna kavopulmonalna anastomoza (TCPC) s ekstrakardijalnim provodnikom i formiranjem fenestracije. Originalna slika našeg pacijenta.

Tijekom više od četiri desetljeća, tragajući za smanjenjem posljedica i komplikacija Fontanove cirkulacije, originalna operacija (atriopulmonalni spoj) doživjela je modifikacije u smjeru potpune kavopulmonalne drenaže. Jedna modifikacija sastoji se od intrakardijalnog pripoja donje šuplje vene pulmonalnoj arteriji putem lateralnog tunela u desnom atriju, a druga kao ekstrakardijalni pripoj provodnikom.^{45,46,47}

Iako je pristup djelomično određen iskustvom i stavom kardiokirurške institucije, otpočetka ovog stoljeća većina bolesnika operira se ekstrakardijalnim pristupom. Ipak, u manje djece ponekad se prednost daje lateralnom tunelu unutar desnog atrija. Kod te modifikacije skretnica (*baffle*) koja odjeljuje sistemski i plućni venski optok zauzima manje od polovine promjera spoja donje šuplje vene i plućne arterije; to okolnom nativnom atrijskom tkivu omogućuje daljnji rast i prilagodbu na rastući venski priljev u budućnosti. Implantacija ekstrakardijalnog sintetskog provodnika (PTFE) rabi se u veće djece u koje provodnik veličinom može odgovarati i odraslome; jednim krajem spaja se s donjom šupljom venom, a drugim s konfluensom (sabirni bazen) plućnih arterija. U odabраних bolesnika ostavlja se

prozorić promjera 4 mm, tzv. fenestracija koja funkcionira poput rezidualnog ASD-a putem kojeg je i nakon uspostave Fontanove cirkulacije prisutan mali desno lijevi pretok između provodnika i sustava pretklijetki. Rabi se obično u visokorizičnih bolesnika, ponajprije onih sa sumnjom na povišenu plućnu vaskularnu rezistenciju ili sa srednjim tlakom u plućima iznad 17 mmHg. Fenestracija povećava rizik od paradoksalne embolizacije, cijanoze ako je pretok prevelik, kao i potencijalne potrebe za kasnijom perkutanom intervencijom (transkatetersko zatvaranje umetkom). Fenestracija omogućava lakšu i bržu prilagodbu na Fontanovu cirkulaciju jer prevenira nagli porast središnjeg venskog tlaka, a čini se i da skraćuje trajanje postoperacijskog pleuralnog izljeva.

Originalni kriteriji („*ten commandments*“) koje je postavio Fontan početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća koji su naknadno još prošireni na posebnu skupinu bolesnika, u značajnoj su mjeri promijenjeni. To se prvenstveno odnosi na dob operacije koja je snižena na manje od četiri godine u većine bolesnika s HLHS-om, ali i drugi kriteriji koji se u većoj ili manjoj mjeri revidiraju u svakog pacijenta ponaosob. Nepromijenjeni kriteriji su: niska plućna vaskularna rezistencija (<2.5 Wood-ove jedinice), nizak tlak u plućnoj arteriji (<17 mmHg), Nakata index > 350 mm²/m², odsutnost anatomske opstrukcije u sistemskim venama, pulmonalnom vaskularnom bazenu i plućnim venama, nizak krajnji dijastolički tlak klijetke (<8 mmHg) i izostanak ili minimalna insuficijencije AV valvule.

Operacija ima nizak postotak smrtnosti, oko 3%. Usprkos tome, rani i kasni morbiditet, kao i potreba za budućim opetovanim intervencijskim i operativnim zahvatima su značajni.

Iako u bolesnika s HLHS ciljna, Fontanova je operacija ipak palijacijska, a ne korektivna.

Međutim, značajan broj bolesnika ostvaruje normalan rast i razvoj, ima zadovoljavajuću fizičku kondiciju i dobru kvalitetu života. Oko 20 do 30% bolesnika, najčešće u odmaku od više desetljeća, treba transplantaciju srca.

1.9. Nadzor bolesnika nakon potpune kavopulmonalne anastomoze

Svaki bolesnik s Fontanovom cirkulacijom zahtijeva cjeloživotno praćenje i to od kardiologa iskusnog s pacijentima sa složenim srčanim greškama, pedijatrijskog kardiologa i adultnog specijaliste za prirođene srčane greške.⁴⁸

Ovi bolesnici spadaju među najizazovnije za liječnike zbog složenosti svoje hemodinamike i visokog rizika za morbiditet i mortalitet. U bolesnika koji nemaju nikakvih tegoba ni znakova destabilizacije potrebna je kontrola jednom godišnje: pregled i procjena stanja od strane subspecijaliste za PSG. Od laboratorijskih pretraga treba odrediti krvnu sliku, pokazatelje bubrežne funkcije, elektrolite te serumski albumin, a u bolesnika u kojih je prošlo deset

godina od Fontanove operacije neophodno je odrediti i pokazatelje jetrene funkcije. Ako se u standardnom EKG-u nađu nepravilnosti, indiciran je 24-satni EKG (Holter) i ergospirometrija. Na radiogramu srca i pluća prati se veličina srca i stanje plućnog krvožilja, a traga se i za eventualnim izljevima. Neophodno je učiniti i detaljnu ehokardiografiju kojom se procjenjuje: ventrikularna funkcija, funkcija (kompetencija) valvula i status provodnika. Poželjna je transezofagijska ehokardiografija koja omogućava detaljniji prikaz cijelog provodnika, a neizostavna je pri sumnji na trombu u desnoj pretklijetki.

Dodatne slikovne metode, magnetna rezonancija ili kompjutorizirana tomografija (CT), potrebne su ako je ehokardiografski nalaz sumnjiv ili nejasan, a kateterizacija srca indicirana je pri neobjašnjivoj retenciji tekućine, intoleranciji napora i/ili umoru izvan napora, atrijskoj aritmiji, cijanozi ili hemoptoi.

Izvanredna kontrola i detaljna obrada indicirana je pri pojavi dotada nepostojećih znakova ili simptoma poput palpitacija, dispneje, umora, proljeva te edema ili ascitesa. To ukazuje na moguću aritmiju, ventrikularnu ili valvularnu disfunkciju, enteropatiju s gubitkom bjelančevina, jetreno oštećenje ili još složenija stanja.

Klinički pregled uvijek je nezaobilazan. Kod Fontanove cirkulacije normalna je blaga distenzija jugularnih vena (bez pulsabilnosti), ali jasan hepatojugularni refluks ili hepatomegalija ozbiljno upućuju na opstrukciju provodnika. Spojevi (pretoci) iz prethodnih operacija mogu utjecati na fizikalni pregled: u bolesnika s prethodnom mBT anastomozom bit će snižen tlak na ruci sa strane gdje je bila anastomoza (uglavnom desno), dok nakon Glennove operacije među znacima opstrukcije Fontanova provodnika izostaje jugularna distenzija, već prije nastaje hepatomegalija i periferni edemi. Pojava edema ili ascitesa indikacija je za neodložnu procjenu ventrikularne funkcije te traganje za opstrukcijom Fontanova provodnika, enteropatijom s gubitkom bjelančevina ili hepatopatijom (ciroza). U bolesnika s nekom od komplikacija pristup je individualiziran prema ozbiljnosti stanja, pa su u nekih potrebne česte kontrole. Za bolesnike koji ne žive u blizini kardiološkog centra treba osigurati dobru komunikaciju s liječnikom primarne zaštite, kao i kardiologom u najbližoj bolnici, uz uvijek otvorenu mogućnost konzultacije sa subspecijalistom.

1.10. Moguće kasne komplikacije u dječjoj i adolescentnoj dobi

Uspostava Fontanove cirkulacije uvijek podrazumijeva povišenje sistemskog venskog tlaka, za razliku od biventrikularne cirkulacije. Stoga je neophodno u plućima osigurati niži tlak nego u kardinalnom venskom sustavu (tzv. podtlak). Uobičajene posljedice i komplikacije

nakon Fontanove operacije direktno ili indirektno povezane su s kronično povišenim središnjim venskim tlakom.

Enteropatija s gubitkom bjelančevina – PLE (prema *engl. protein losing enteropathy*)

može se pojaviti bilo kada nakon operacija po Fontanu, ali je srednje vrijeme pojave nakon oko 3,5 godine. Simptomi i znaci koji upućuju na PLE su slijedeći: proljev, periferni edemi, boli u trbuhu i nadutost te pleuralni i perikardijalni izljevi. Crijevni gubitak bjelančevina zajedno s malapsorpcijom dovodi do hipoalbuminemije, limfopenije i

hipogamaglobulinemije. Kronično nedovoljan srčani izbačaj koji uzrokuje slabu perfuziju gastrointestinalne sluznice i povišen otpor u mezenteričkim krvnim žilama dovode do disfunkcije enterocita. Specifično se gube heparan-sulfat i drugi proteoglikani. Za nastanak PLE nakon Fontanove operacije odgovorne su kronična inflamacija i zasada nedefinirana genetička predispozicija.^{49,50} Mortalitet nakon dijagnoze PLE je visok, tako da nakon 5, 10 i 20 godina preživi 50, 35, odnosno 19% bolesnika.⁵¹ Uzroci smrti su srčano zatajivanje, tromboembolijski incidenti, aritmije, terapiji teško dostupna hipokalcemija i infekcije koje zbog kronične hipogamaglobulinemije često progrediraju do sepse i septičkog šoka.

Za dijagnozu PLE potrebno je učiniti 24 satni test klirensa alfa-1-antitripsina iz stolice kojeg ne može zamijeniti određivanje koncentracija enzima iz samo jednog uzorka stolice. Poželjan je individualizirani pristup. Kateterizacijom srca provjerit će se postoji li stenoza Fontanova provodnika, ozbiljna disfunkcija AV valvule, opstrukcija izlaznog dijela klijetke ili aortalnog luka. U suradnji s gastroenterologom koji poznaje fiziologiju Fontanove cirkulacije valja isključiti druge uzroke malapsorpcije.

Terapijske mogućnosti su ograničene. Treba liječiti anemiju i nedostatak željeza te provoditi posebno adaptiranu prehranu s povećanim unosom energije, uz visok sadržaj proteina i srednjelančanih masti te potpunu redukciju ostalih masti, uz redukciju unosa soli, prvenstveno natrija. Poboljšanju može pridonijeti oprezna primjena diuretika, furosemida i spironolaktona. Supstitucija venskih albumina provodi se prema potrebi, a smanjenje gastrointestinalnih gubitaka proteina najizazovniji je aspekt liječenja PLE. Mogućnosti su sljedeće: primjena heparina koji smanjuje simptome, ali ne doprinosi boljoj remisiji PLE.⁵² S primjenom oktreotida (polipeptidni analog somatostatina) nema puno objavljenih uspjeha, postoje tek prikazi slučajeva. Nije sigurno djelotvoran, a može precipitirati nastanak kolelitijaze.

Sustavna primjena glukokortikoida može značajno smanjiti gubitak proteina, ali su sistemske nuspojave često ograničavajuće. Pri primjeni prednizona najčešće su pojave hiperglikemija, hipertenzija, osteopenija i supresija nadbubrežne žlijezde. Budezonid je hepatotoksičan i u bolesnika s jetrenom bolesti je kontraindiciran. Na poboljšanje srčanog izbačaja može se

djelovati smanjenjem zaopterećenja ili ugradnjom elektrostimulatora, ako postoji indikacija. U nekih se bolesnika odlučuje uspostaviti fenestracija (rizici i prednosti navedeni u ranijem tekstu). Kod povećane plućne arteriolarne rezistencije primjenjuje se sildenafil s uobičajenim nuspojavama kao što su hipotenzija i prijelazna. Izostanak remisije PLE i/ili terapijska ograničenja zbog neželjenih učinaka, postavljaju PLE kao jednu od indikacija za transplantaciju srca nakon Fontanove operacije.

Aritmije se pojavljuju u više od petine bolesnika deset godina nakon Fontanove operacije. Najčešće su atrijska kružna tahikardija te undulacija i fibrilacija atrijska. Bolesnici mogu biti bez tegoba, ali češće imaju palpitacije i hemodinamske promjene, nespecifični gubitak neke funkcije, manifestacije embolije. Novodijagnosticirana atrijska aritmija nalaže opsežnu obradu kako bi se otkrio uzrok: najprije treba isključiti elektrolitnu neravnotežu ili poremećaj funkcije štitnjače, a potom i strukturne razloge kao što su opstrukcija Fontanovog provodnika, disfunkcija klijetke ili AV valvule. Sistemska antikoagulantna terapija preporuča se svim pacijentima s atrijskim aritmijama nakon Fontanove operacije. Neprekidna tahikardija sa znacima hemodinamske nestabilnosti hitno je stanje s potrebom za neodložnim liječenjem. Elektrokardioverzija metoda je izbora i obično učinkovita. U svih bolesnika koji se pripremaju za kardioverziju neophodno je učiniti transezofagijsku ehokardiografiju zbog visokog rizika za postojanje tromba u atriju. Bolesnici u kojih se atrijska tahikardija pojavljuje manje od jednom godišnje, koji je odmah prepoznaju i dobro toleriraju, mogu primati blokatore AV nodalnog provođenja kao što je digoksin, beta blokator ili blokator kalcijevih kanala, antikoagulancije i prema potrebi ih treba podvrgnuti elektrokardioverziji. Za aritmije praćene stvaranjem tromba racionalna terapija predstavlja velik izazov. Kateterska ablacija u mladih je bolesnika nesklonih cjeloživotnoj terapiji antiaritmikima metoda prvog izbora. Farmakoterapijska mogućnost je primjena antiaritmika III. skupine (sotalol, amiodaron) što obvezatno treba započeti u hospitalnim uvjetima. U starijih bolesnika indicirano je postavljanje prikladnog elektrostimulatora.^{53,54}

Venovenske fistule nalaze se u 20 do 45% bolesnika operiranih po Fontanu ili Glennu. Najvjerojatnije su i one posljedica trajno povišenog središnjeg venskog tlaka. Manifestiraju se kao desno lijevi pretok izazivajući sistemsku desaturaciju, a predstavljaju i rizik za nastanak paradoksalne embolije. U odsutnosti cijanoze ili novih simptoma ne treba ih zatvarati, no u suprotnom je okluzija fistula racionalan postupak.⁵⁵

Nije rijetka ni prisutnost plućnih **arteriovenskih** fistula, prvenstveno desnoga pluća.

Jetrena bolest - kongestivna hepatopatija pojavljuje se sa zasada nepoznatom incidencijom, iako svi bolesnici nakon Fontanove operacije imaju rizik od nastanka jetrene bolesti. Kombinacija kronično oslabljenog srčanog izbačaja, povišenja vaskularne rezistencije u mezenterijskom krvožilju te kroničan venski zastoj pogoduju jetrenom opterećenju koje se očituje jetrenom fibrozom s brzim napredovanjem prema teškoj cirozi. Još ozbiljniji mogući ishod je nastanak hepatocelularnog karcinoma. Jetrena bolest može dugo biti asimptomatska te je treba ciljano tražiti. Laboratorijski pokazatelji jetrene funkcije također mogu dugo biti normalni pa se prednost daje slikovnim metodama. Koja od njih je najbolja, zasada nije jasno definirano, ali se MR smatra metodom izbora. Od pete godine nakon Fontanove operacije nadalje indicirana je jednom u tri do pet godina, a u slučaju prisutne ciroze jednom godišnje zbog rizika od nastanka hepatocelularnog karcinoma. Nakon 10 godina treba učiniti i biopsiju jetre. Neki centri je rabe kao rutinsku, a drugi samo uz patološke nalaze slikovnih pretraga. Za neinvazivni nadzor stanja jetre obećavajuća je metoda magnetne rezonantne elastografije, ali su za njenu senzitivnost potrebna daljnja istraživanja.⁵⁶ Kod prisutne jetrene bolesti valja je liječiti kao i svaku drugu, u konzultaciji s iskusnim hepatologom. Uvijek treba tragati i nekardijalnim uzrocima ciroze.

Plućna bolest i plastični bronhitis u bolesnika s Fontanovom cirkulacijom očituje se kao restriktivan obrazac plućne bolesti s ograničenom tolerancijom napora u kardiopulmonalnom testu opterećenja. Važnim čimbenicima u nastanku čine se promjene u difuzijskom kapacitetu zbog promijenjenog dotoka krvi u pluća, a opetovane sternotomije i prateća skolioza također doprinose plućnoj bolesti. Ovo je rijetko stanje u bolesnika operiranih po Fontanu, s incidencijom od oko 3 do 4%, a pogoduju mu isti čimbenici rizika kao i PLE. Očituje se pojavom izrazito žilavog mukofibrinskog sekreta koji kompromitira dišne putove, u bolesnika su potrebne česte intervencijske bronhoskopije, a oko 40% ih doživi akutnu životnu ugrozu.⁵⁷ Terapija se provodi uglavnom inhalacijski (kortikosteroidi, mukolitici i fibrinoliti). Ponekad su potrebni i sistemski steroidi. U bolesnika s transplantiranim srcem koji dožive 30 dana, nastupa potpuna rezolucija plastičnog bronhitisa.

Insuficijencija trikuspidalne valvule može određeno vrijeme biti bez simptoma, a onda nastupa dispneja, dilatacija ili disfunkcija klijetke te aritmije. Smanjenje predopterećenja (*preload*) i zaopterećenja (*afterload*) mogu dati privremene rezultate, ali najčešće je potrebna kirurška intervencija. U novije se vrijeme razmatra i transkateterska implantacija trikuspidalne valvule.⁵⁸

Srčana insuficijencija u bolesnika operiranih zbog HLHS-a dogodit će se u velike većine s kraćim vremenskim odmakom ili nakon više desetljeća po završenom operacijskom liječenju. Stanje može biti reverzibilno ili pokazatelj krajnjeg stadija disfunkcije klijetke, dominantno sistolička ili dijastolička, o čemu će ovisiti i kliničko očitovanje. Terapijske mogućnosti nisu bogate ali pažljivim izborom mogu biti učinkovite. Diuretici se rabe s oprezom jer utječu negativno na srčani izbačaj. ACE inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora smatraju se razumnima usprkos malom broju istraživanja koja bi znanstveno poduprla njihovu učinkovitost. Negativno inotropne lijekove treba izbjegavati. Sildenafil, inhalacijski prostaglandini i antagonisti endotelinskih receptora terapija je visoke plućne vaskularne rezistencije. Kod iscrpljene farmakoterapije smanjenog srčanog izbačaja aplicira se elektrostimulator. U bolesnika s terminalnim zatajenjem rabi se mehanička potpora klijetki (*VAD* prema engl. *ventricular assisted device*) u eventualnom očekivanju oporavka funkcije, ali znatno češće za premoštenje vremena do transplantacije srca.⁵⁹

1.11 Svrha rada

Na ovo istraživanje odlučili smo se zbog zapažanja da preživljava znatno veći broj bolesnika sa srčanom greškom koja se prethodno smatrala nelječivom, a rezultati operacijskih postupaka i drugih oblika liječenja su neočekivano dobri. Dapače, već je određen broj prethodno nelječive djece doživio odraslu dob, s visokom kvalitetom života. Drugi je motiv u činjenici da u našim uvjetima ima vrlo malo kliničkih epidemioloških studija, tj. studija koje argumentirano prate tijek i ishod liječenja. Time želimo iz populacijskih epidemioloških istraživanja krenuti i u klinička epidemiološka istraživanja. Ovim smo radom također željeli prikazati kako organizirani timski rad, neovisno o relativno ograničenim mogućnostima, može unaprijediti pedijatrijsku kardiologiju i visoko razvijenu pedijatrijsku medicinu općenito.

2. HIPOTEZA

Od početka sustavnog bavljenja bolesnicima s HLHS-om unazad gotovo 40 godina bilježi se stalan trend poboljšanog preživljavanja pojedinih faza bolesti, odnosno liječenja i sveukupno. Na početku 21. stoljeća ti ishodi u Hrvatskoj ne zaostaju bitno za visokorazvijenim zemljama. Shodno tome, u nadolazećim godinama u svakoj sredini koja je postigla takvu razinu skrbi, visoki postotak oboljelih doživljava odraslu dob i na taj način predstavlja novi javnozdravstveni problem.

3. CILJEVI RADA

OPĆI: procijeniti ishode liječenja, prvenstveno preživljenje bolesnika s HLHS-om.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Procijeniti preživljenje po stadijima bolesti/liječenja i ukupno te prepoznati moguće najznačajnije prediktore ishoda za razdoblje 1990.-2000. i 2000-danas.
2. Procijeniti preživljenje po stadijima bolesti/liječenja i ukupno u Hrvatskoj na temelju ispitne skupine uspostavljene od kada se problemom HLHS-a sustavno bavimo.
3. Procijeniti incidenciju HLHS-a u visokorazvijenim zemljama i u Hrvatskoj.

Na temelju podataka o preživljenju i incidenciji, napraviti projekcije o broju djece s HLHS-om koja će doživjeti adolescentnu i odraslu dob u idućem 10 - godišnjem razdoblju u Hrvatskoj, odnosno u uvjetima razvijene medicinske skrbi.

4. MATERIJALI I METODE (ispitanici - uzorak)

4.1. Ispitanici

Ispitanici su svi bolesnici operirani zbog HLHS-a rođeni u Hrvatskoj od 03.11.1999. do 01.09.2011.g. Riječ je o 57 bolesnika operiranih u dva inozemna centra koji su zbrinjavani i nadzirani u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb i to: kao novorođenčad uoči prve operacije (po Norwoodu) i nakon povratka iz inozemnog centra, potom tijekom dojenačke dobi do druge operacije (po Glennu) i potom do treće palijacijske operacije po Fontanu u dobi od 2,5 do 4 godine. U periodu između operacija, kao i nakon završenog kardiokirurškog liječenja, sve su dijagnostičke i terapijske mjere (invazivne i neinvazivne) provođene u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Podatci su prikupljeni iz inozemnih ustanova u kojima su djeca operirana te Klinike za pedijatriju KBC-a gdje je arhivirana cjelovita medicinska dokumentacija (povijesti bolesti, otpusna pisma, ambulanti listovi). Operacije su izvedene u sljedećim ustanovama: „*Deutsches Herzzentrum Muenchen*“ i „*Landes-Frauen-und-Kinderklinik Linz*“.

4.2. Metode

4.2.1. Sistematski pregled publikacija

Pregled literature ograničen je na publikacije iz visokorazvijenih zemalja koje definiramo kao članice EU osim Rumunjske, Bugarske i baltičkih zemalja, kao i one iz SAD-a Kanade, Australije i Novog Zelanda. Pretraživanje je provedeno prema pojmovima „*hypoplastic left heart syndrome + survival*“, putem elektroničkih baza podataka: PubMed Central, Ovid Medline, Cochrane Database of systematic reviews, Cochrane Central Register of controlled clinical trials, EMBASE i Scopus.

4.2.2. Statistička analiza

Vjerojatnosti preživljenja djece sa sindromom hipoplastičnoga lijevoga srca (HLHS) koja su podvrgnuta Norwood-ovom zahvatu u ovisnosti o dobi, procijenjena je Kaplan-Meierovom metodom. Interval pouzdanosti vjerojatnosti preživljenja, uz pogrešku tipa 1 (α) od 5%, procijenjen je Greenwood-ovom formulom.

Log-rang test je primijenjen za provjeru statističke značajnosti razlike između preživljenja skupina (grupa) dobivenih podjelom ukupnog skupa bolesnika na temelju potencijalnih rizičnih čimbenika (spol, godina dijagnoze, vrijeme dijagnoze HLHS-a, anatomske

podskupine, rodna masa, mjesto rođenja, mjesto operacije i ekstrakardijalne malformacije). Svaka p vrijednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

Broj živorođene djece s HLHS-om za svaku godinu procijenjen je modeliranjem Poisson-ovom razdiobom, pri čemu je prosječan broj živorođene djece s HLHS-om (parametar λ) procijenjen kao umnožak ukupnog broja živorođene djece u Hrvatskoj za datu godinu⁶⁰, incidencije srčanih anomalija u Hrvatskoj populaciji od 0,78%²⁹ te udjela HLHS-a u srčanim anomalijama (2,3%)³⁰. Udio djece koja će doživjeti odraslu dob dobiven je umnoškom broja djece s HLHS-om, vjerojatnosti da dijete doživi kirurški zahvat (do 1999. godine 0%, nakon 1999. godine 76%)³⁰ i vjerojatnosti preživljenja od Norwood-ovog zahvata do starije dobi što je procijenjeno ovom disertacijom. Dobivene vrijednosti su prikazane kao teoretski najvjerojatniji broj odraslih osoba s HLHS-om uz interval pouzdanosti od 95%.

Za statističku obradu i procjene korišten je programski jezik R⁶¹ uz proširenje „*survival*“.^{62,63}

5. REZULTATI

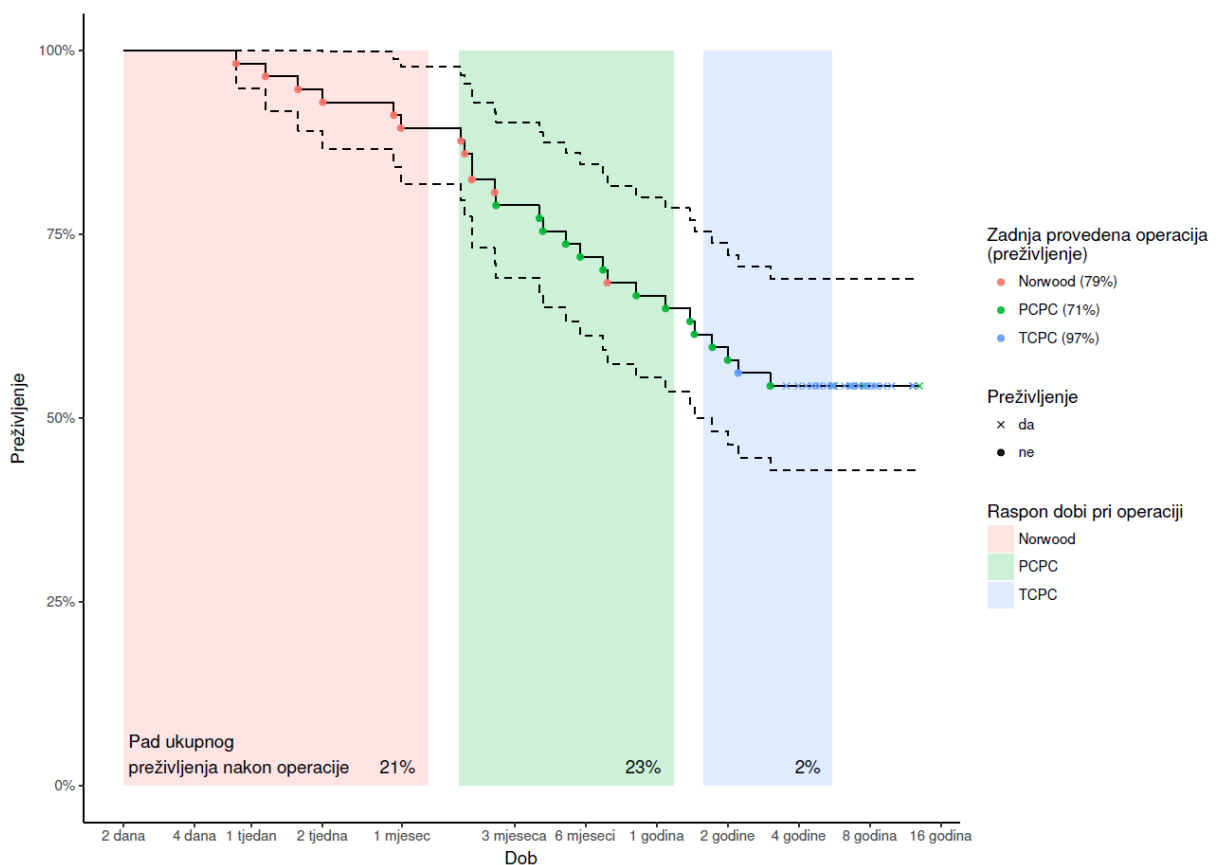
Ishod liječenja u svih ispitanika procijenjen je prema preživljenju nakon i između operacija i to: od Norwood-ove u novorođenačkoj do Glenn-ove (PCPC) te od Glenn-ove tijekom dojenačke dobi do Fontan-ove operacije u dobi od dvije do četiri godine i konačno, nakon Fontan-ove operacije, tj. uspostave potpune kavopulmonalne anastomoze (TCPC).

Tablica 1. Preživljenje u pojedinom intervalu dobi kod djece s HLHS-om. Preživljenje je određeno Kaplan-Meier-ovom metodom, a 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) određen je Greenwood-ovom metodom.

Interval dobi	Broj djece pod rizikom	Broj mortaliteta	Broj prestanka praćenja	Preživljenje % (95% CI)
≤ 1 tjedan	57	1	0	98 (95 - 100)
1 tjedan – 1 mjesec	56	5	0	89 (82 - 98)
1 mjesec – 3 mjeseca	51	6	0	79 (69 - 90)
3 mjeseca – 6 mjeseci	45	4	0	72 (61 - 85)
6 mjeseci – 1 godina	41	3	0	67 (55 - 80)
1 godina – 3 godine	38	6	0	56 (45 - 71)
3 godine – 6 godina	32	1	12	54 (43 - 69)
> 6 godina	19	0	19	54 (43 - 69)

U tablici 1 pregledno se prikazuje mortalitet i preživljenje (95% CI) za cijelu skupinu bolesnika. Najveći broj bolesnika umro je između operacije po Norwood-u i potpunog premoštenja desne klijetke; neposredno po Norwood I operaciji jedno u prvom tjednu i petero tijekom prvog mjeseca života, do konca prve godine života još 13 bolesnika, a prije navršene treće godine (prije TCPC) još 6 bolesnika. Nakon TCPC anastomoze u skupini praćenih bolesnika umrlo je samo jedno dijete. Broj preživjelih više od 6 godina je 54%. Najviše ispitanika umrlo je tijekom prvih 6 mjeseci života (16 bolesnika), a manji broj djece u dobi od šest mjeseci do treće godine (9 bolesnika).

Slika 7. Kaplan-Meier-ova krivulja preživljenja bolesnika s HLHS-om. Puna krivulja prikazuje preživljenje, a iscrtane linije prikazuju gornju i donju granicu 95% intervala pouzdanosti (određen Greenwood-ovom metodom). Osjenčane pozadine označavaju raspone dobi u kojima se izvodila pojedina operacija. Punim točkama je označen svaki smrtni ishod pri čemu boja točke označava posljednju provedenu operaciju. Oznake slovom „X“ označavaju prestanak praćenja bolesnika, a boja također označava posljednju provedenu operaciju (ružičasta: Norwood, zeleno: PCPC i plavo: TCPC).



Kaplan-Meier-ova krivulja preživljenja prikazuje stalan porast smrtnosti do dobi od 2,5 do 3 godine kada su završene prve dvije faze liječenja: Norwood-ova operacija, period između prve dvije operacije, druga operacija, po Glenu – PCPC i period do operacije po Fontanu (TCPC). Ne nalazi se razlika u broju smrtnih ishoda u razdoblju između prve i druge te u razdoblju između druge i treće operacije (21%:23%). Jasno je vidljivo da se broj smrtnih ishoda naglo prekida s ostvarenjem potpune kavopulmonalne anastomoze (TCPC).

Tablica 2. Vjerojatnost preživljenja između ili nakon operacija kod djece s HLHS-om. Preživljenje je određeno Kaplan-Meier-ovom metodom, a 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) je određen Greenwood-ovom metodom.

Razdoblje između operacija	Broj djece pod rizikom	Broj mortaliteta	Broj prestanka praćenja	Preživljenje % (95% CI)
Norwood – PCPC	57	12	0	79 (69 - 90)
PCPC – TCPC	45	13	3	56 (45 - 71)
nakon TCPC	29	1	28	54 (43 - 69)

U ovoj su tablici bolesnici razvrstani prema razdiobljima između operacija. U vremenu između Norwood I i PCPC anastomoze umrlo je 12 bolesnika, a u vremenu između PCPC i TCPC anastomoze 13 bolesnika, pa se na osnovi toga ne nalazi razlike. No, valja uzeti u obzir činjenicu da prvo razdoblje uključuje samo nekoliko mjeseci (3-6), a drugo razdoblje više od tri godine. Nakon treće palijacijske operacije - TCPC umrlo je samo jedno dijete.

Tablica 3. Ukupno preživljenje djece s HLHS-om prikazano s obzirom na odabrane podjele temeljene na demografskim i kliničkim karakteristikama. Preživljenja su određena Kaplan-Meier-ovom metodom, a 95% intervali pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) su određeni Greenwood-ovom metodom. Razlika između grupa je testirana primjenom log-rang testa.

Pokrate: AoS – aortalna stenoza, AoA – aortalna atrezija, MS – mitralna stenoza, MA – mitralna artrezija.

Temelj podjele u grupe	Broj djece pod rizikom	Broj mortaliteta	Preživljenje % (95% CI)	p
<i>Spol</i>				
Muški	39	14	62 (48 - 79)	0,153
Ženski	18	11	39 (22 - 69)	
<i>Godina rođenja</i>				
1999. – 2005.	22	9	59 (42 - 84)	0,719
2006. – 2011.	35	17	51 (37 - 71)	
<i>Vrijeme dijagnoze</i>				
prenatalno	6	2	67 (38 - 100)	0,716
postnatalno	51	24	53 (41 - 69)	
<i>Anatomska podskupina^A</i>				
AoS/MS	18	7	61 (42 - 88)	0,479
AoA/MS	11	7	36 (17 - 79)	
AoS/MA	2	0	100 (100 - 100)	
AoA/MA	24	11	54 (37 - 78)	
<i>Rodna masa</i>				
< 2500 g	3	2	33 (7 - 100)	0,507
≥ 2500 g	54	24	56 (44 - 71)	
<i>Mjesto rođenja</i>				
Zagreb ^B	34	14	59 (44 - 78)	0,438
Izvan Zagreba	23	12	48 (31 - 73)	
<i>Mjesto operacije^C</i>				
Linz	25	12	52 (36 - 76)	0,700
München	31	14	55 (40 - 75)	
<i>Ekstrakardijalne malformacije</i>				
Da	7	4	43 (18 - 100)	0,469
Ne	50	22	56 (44 - 72)	

^A dva bolesnika su izostavljena jer imaju nebalansirani CAVC (engl. *common atrioventricular canal*)

^B jedan je bolesnik rođen u Linzu kamo je poslan nakon prenatalne dijagnoze u Zagrebu

^C izostavljen je jedan bolesnik operiran u Zagrebu

Tablica 3 pokazuje da na preživljenje nije uočen utjecaj definiranih demografskih ni kliničkih obilježja ; nema razlike prema spolu (p = 0.719), ni rodnoj masi (p=507), nema razlike prema vremenu uspostave dijagnoze – prenatalno ili postnatalno (p =0.716), prema anatomskim

podskupinama ($p= 0.479$), rodnoj masi ($p = 0.507$), mjestu rođenja, odnosno brzini i načinu transporta ($p = 0.438$), mjestu operacije ($p= 0.700$) kao niti s obzirom na ekstrakardijalne anomalije ($p=0,469$).

Tablica 4. Ukupno preživljenje bolesnika operiranih po Norwoodu u periodu do i nakon godine dana, ovisno o vrsti sistemno-pulmonalnog spoja (mBT i RV-PA). Preživljenja su određena Kaplan-Meier-ovom metodom, a 95% intervali pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) određeni su Greenwood-ovom metodom. Razlika između grupa je testirana primjenom log-rang testa.

Vrsta spoja uz Norwood i dob	Broj djece pod rizikom	Broj mortalitet a	Preživljenje % (95% CI)	p
<i>mBT</i>				
do godinu dana	12	3	75 (54 - 100)	0,446
nakon godinu dana	9	1	67 (45 - 99)	
<i>RV-PA</i>				
do godinu dana	45	16	64 (52 - 80)	0,446
nakon godinu dana	29	6	51 (38 - 68)	

U tablici 4 prikazano je ukupno preživljenje bolesnika operiranih po Norwoodu, u periodu do i nakon godine dana, ovisno o vrsti sistemno-pulmonalnog spoja (mBT i RV-PA). Statistički značajna razlika među pridruženim operacijama Norwood-ovoj (mBT I RVPA) nije pokazana, $p =0,446$. Ipak, postotno preživljenje s mBT anastomozom je bolje i do godine dana (75%) i nakon godine dana (67%), u odnosu na RV-PA u oba perioda.

Tablica 5. Procjena broja bolesnika koji će navršiti odraslu dob određene godine. Procjena broja živorođenih bolesnika s HLHS-om temelji se na Poisson-ovoj distribuciji s očekivanjem izračunatim na temelju broja rođenih (izvješće Državnog zavoda za statistiku 2016 godina) te godišnjom incidenciji srčanih anomalija (0,78%) od kojih 2,3 % čine bolesnici HLHS-om ^{lit Liječ Vjesn 2003;125(9-10):232-41}. Procjena broja odraslih temelji se na vjerojatnosti preživljenja operacija (54%, 95% CI = 43% - 69%) određenoj ovom studijom i vjerojatnosti preživljenja do operacije (76% za period od 1999. godine ^{lit Liječ Vjesn 2011;133(3-4):81-8}, te 0% prije 1999. godine – budući da se tada nisu provodile operacije). Procjene su napravljene na temelju pretpostavke da se incidencija i vjerojatnost preživljenja ne mijenjaju u navedenom periodu.

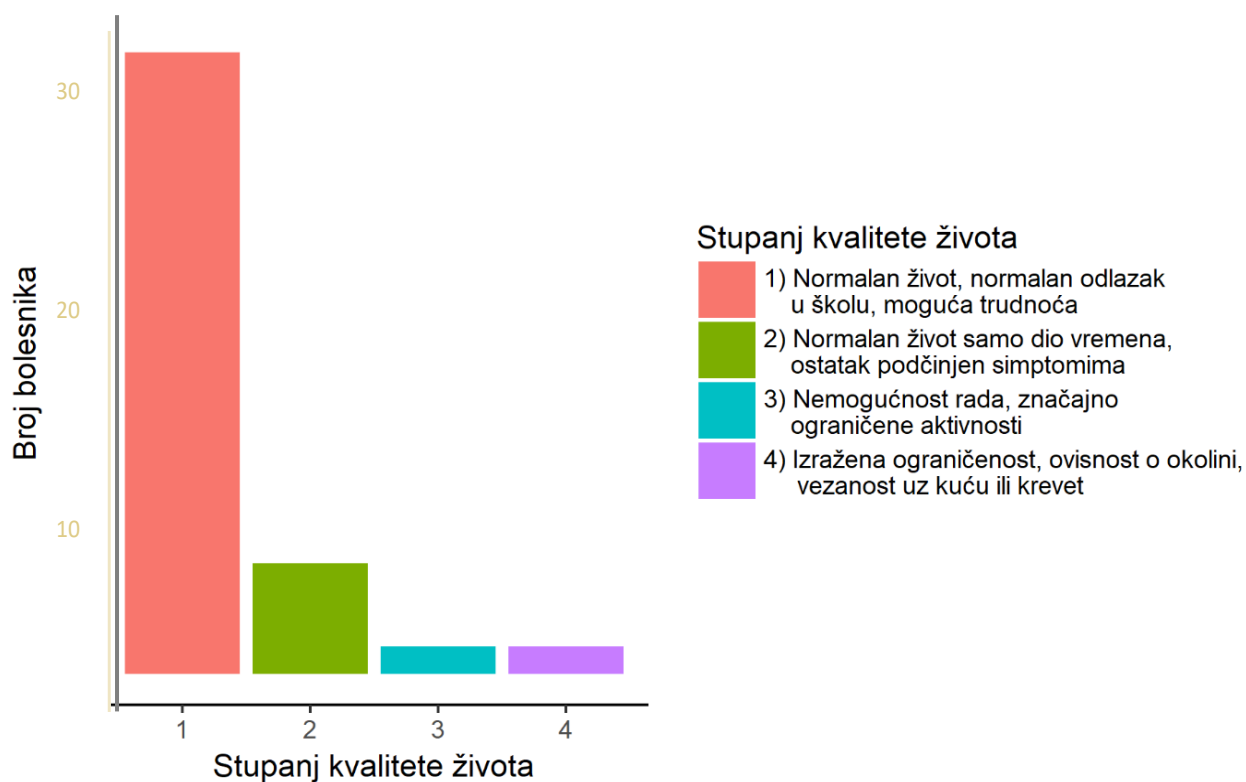
Godina odrasle dobi	Godina rođenja	Broj živorođenih u Hrvatskoj	Procjena broja živorođenih s HLHS (95% CI)	Uzorkovano studijom	Procjena broja odraslih s HLHS (95% CI)	Procjena kumulativnog broja odraslih s HLHS (95% CI)
2009	1991	51829	9 (4 - 16)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2010	1992	46970	8 (3 - 15)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2011	1993	48535	9 (3 - 15)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2012	1994	48584	9 (3 - 15)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2013	1995	50182	9 (4 - 15)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2014	1996	53811	9 (4 - 16)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2015	1997	55501	10 (4 - 17)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2016	1998	47068	8 (3 - 15)		0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
2017	1999	45179	8 (3 - 14)	3	3,3 (0,9 - 7,6)	3,3 (0,9 - 7,6)
2018	2000	43746	8 (3 - 14)	0	3,2 (0,9 - 7,6)	6,6 (1,7 - 15,2)
2019	2001	40993	7 (3 - 13)	3	3,0 (0,9 - 7,6)	9,6 (2,6 - 22,7)
2020	2002	40094	7 (2 - 13)	1	3,0 (0,4 - 6,9)	12,6 (3,0 - 29,6)
2021	2003	39668	7 (2 - 13)	3	2,9 (0,4 - 6,9)	15,5 (3,4 - 36,5)
2022	2004	40307	7 (3 - 13)	5	3,0 (0,4 - 7,6)	18,5 (3,8 - 44,1)
2023	2005	42492	7 (3 - 13)	7	3,1 (0,9 - 7,6)	21,6 (4,7 - 51,7)
2024	2006	41446	7 (3 - 13)	4	3,1 (0,9 - 7,6)	24,7 (5,5 - 59,2)
2025	2007	41910	7 (3 - 13)	9	3,1 (0,9 - 7,6)	27,8 (6,4 - 66,8)
2026	2008	43753	8 (3 - 14)	9	3,2 (0,9 - 7,6)	31,0 (7,3 - 74,4)
2027	2009	44577	8 (3 - 14)	9	3,3 (0,9 - 7,6)	34,3 (8,1 - 82,0)
2028	2010	43361	8 (3 - 14)	2	3,2 (0,9 - 7,6)	37,5 (9,0 - 89,5)
2029	2011	41197	7 (3 - 13)	2	3,0 (0,9 - 7,6)	40,6 (9,8 - 97,1)
2030	2012	41771	7 (3 - 13)		3,1 (0,9 - 7,6)	43,6 (10,7 - 104,7)
2031	2013	39939	7 (2 - 13)		3,0 (0,4 - 6,9)	46,6 (11,1 - 111,6)
2032	2014	39566	7 (2 - 13)		2,9 (0,4 - 6,9)	49,5 (11,5 - 118,5)
2033	2015	37503	7 (2 - 12)		2,8 (0,4 - 6,9)	52,3 (11,9 - 125,4)
2034	2016	37537	7 (2 - 12)		2,8 (0,4 - 6,9)	55,1 (12,4 - 132,2)

Procjena broja bolesnika koji će navršiti odraslu dob određene godine temelji se na vjerojatnosti preživljenja operacija određenoj ovom studijom i iznosi 54% i vjerojatnosti preživljenja do operacije³⁰ koja je za period od 1999.g. 76%, a prije 1999.g. 0%, s obzirom da se do tada nisu provodile operacije. Do 2017.g., kada su prvi bolesnici obuhvaćeni ovom studijom doživjeli odraslu dob, očekivalo ih se ukupno troje, dok će ih u sljedećem desetogodišnjem razdoblju na osnovi njihova kumulativnog broja biti u prosjeku između 37 i 40.

Tablica 6. Stupnjevi kvalitete života bolesnika s HLHS-om prema srčanom popuštanju po Ross-u⁶⁴

Stupanj kvalitete života	Broj (udio) bolesnika
1) Normalan život, normalan odlazak u školu, moguća trudnoća	31 (79%)
2) Normalan život samo dio vremena, ostatak podčinjen simptomima	4 (14%)
3) Nemogućnost rada, značajno ograničene aktivnosti	1 (3,5%)
4) Izražena ograničenost, ovisnost o okolini, vezanost uz kuću ili bolesnički krevet	1 (3,5%)

Slika 8. Stupnjevi kvalitete života bolesnika s HLHS-om
(prema srčanoj funkciji – stupnju insuficijencije)



Analiza kvalitete života (po stupnjevima srčanog zatajivanja) izvršena je prema klasifikaciji po Rossu ⁶⁴ koja je prilagođena i niskim dobnim skupinama, za razliku od NYHA klasifikacije predviđene samo za adultne pacijente. Prema priloženom grafikonu većina bolesnika (79%) po fizičkim se mogućnostima ne razlikuje od zdravih. Oko 14% bolesnika ima ograničene mogućnosti koje, međutim, dopuštaju normalan život uz oslobađanje od natjecateljskih sportova i teških tjelesnih napora. Svega 3,5% ispitanika ima značajno ograničene tjelesne aktivnosti, a isto toliko vezano je uz postelju, odnosno isključiv boravak kod kuće.

6. RASPRAVA

U rezultatima naše studije prikazujemo vjerojatnost preživljenja bolesnika po intervalima dobi (vidi tablicu 1) iz kojih je razvidno da je najviše ispitanika umrlo tijekom prvih šest mjeseci života, njih 16, a još devetero do kraja treće godine života. Nakon toga umrlo je još samo jedno dijete, a ukupno preživjelih nakon više od 6 godina je 54%. To pokazuje kako nema bitne razlike u broju smrtnih ishoda između prve i druge operacije (palijacije 1-2) te druge i treće (palijacije 2-3) te da značajan pad smrtnosti nalazimo nakon treće faze liječenja, uspostave potpune kavopulmonalne anastomoze (TCPC).

Kaplan Meier-ova krivulja preživljenja (vidi sliku 7) pokazuje stalan porast smrtnosti do vremena kada ispitanici završavaju prvu i drugu fazu kirurškog liječenja, kada dožive od 2,5 do 3 godine. Pad ukupnog preživljenja nakon prve operacije iznosi 21%, a nakon druge 23%. Broj smrtnih ishoda naglo se prekida ostvarenjem potpunog premoštenja desne klijetke (TCPC). To sugerira potrebu da se završnom palijacijskom liječenju, TCPC operaciji pristupi ranije, čim bolesnik ostvari tjelesnu masu od 10 kilograma. Moguće je da je period čekanja treće operacije koja je za naše ispitanike vezana i uz značajnu materijalnu potporu, u našim uvjetima produžen i tehničkim poteškoćama. S druge strane, ako se gleda na fiziološko sazrijevanje pulmonalnog krvožilja (*compliance*, rastegljivost plućnih arteriola) te na distenzibilnost prsnoga koša koji po svemu sudeći dostiževaju u svoju najbolju fazu s navršene 2,5 godine, onda ovakvo razmišljanje ostavlja potrebu za daljnjom raspravom. Nadalje, prvi kriteriji po Fontanu⁶⁵ postavljeni su tako da se djeca ne operiraju prije četvrte godine života. Iskusni kardiolozi koji nadziru bolesnike s HLHS-om, kao i one s jednoventrikulskim srcem koje nije HLHS, a liječe se premoštenjem desne klijetke, predlažu kako djeca ne bi trebala čekati ni 30 mjeseci do te operacije, već da se kao kriterij uzme spomenuta granica od 10 kg tjelesne mase. Moguće je da će se taj kriterij, a uključujući i rezultate ove studije, s vremenom mijenjati.

Prateći preživljenje, bolesnike smo razvrstali i prema razdobljima između, odnosno nakon operacija (vidi tablicu 2). U vremenu između Norwood-ove operacije i PCPC anastomoze umrlo je 12 bolesnika, a između PCPC i TCPC 13 bolesnika, pa se prema tome ne nalazi razlike u broju djece koja nisu preživjela period između prve i druge te druge i treće operacije. Pri tome valja uzeti u obzir činjenicu da prvo razdoblje uključuje samo nekoliko mjeseci, a drugo više od tri godine. Prema novijim istraživanjima ti su rezultati u skladu s nastojanjem da se period između prve i druge operacije treba skratiti. Stoga je u bolesnika nakon prve operacije neophodan poman i redovit nadzor: zbog mogućeg zastoja tekućine valja redovito

mjeriti tjelesnu masu, zbog mogućeg zatvaranja mBT ili Sano anastomoze neophodno je mjeriti zasićenje krvi kisikom pulsним oksimetrom, a frekvenciju pulsa zbog moguće kompenzatorne tahikardije uslijed prijeteće srčane dekompenzacije ili one u nastajanju. Iako se statističkom analizom razlika nije uspjela dokazati, logična analiza pokazuje da najviše djece ipak umire između prve i druge operacije. Stoga u analizu valja uključiti i vrijeme kao važan čimbenik preživljenja.

U prikazu vjerojatnosti preživljenja djece s HLHS-om s obzirom na određene demografske i kliničke karakteristike najčešće rabljene u drugim epidemiološkim studijama⁶⁶ (vidi tablicu 3) nalazimo kako ni jedno obilježje među našim ispitanicima nije statistički značajno. Međutim, naslućuje se kako je prisutna razlika u srednjim vrijednostima te je vjerojatno da razlika uistinu i postoji, ali je nismo bili u mogućnosti otkriti zbog malog uzroka. Stoga je moguće da prikazani rezultati potencijalno predstavljaju prognostičke čimbenike. No, za stvarnu procjenu neophodno je daljnje istraživanje.

Među našim bolesnicima imamo više od dvostruko muških nego li ženskih ispitanika što je značajno različito prema odnosu 1,5:1 u korist muških koji se nalazi u podacima hrvatske populacijske studije.²⁹ Među našim bolesnicima taj je odnos 2,2:1. Tu treba uzeti u obzir da se pojavnost u muških u odnosu na ženske od 1,5:1 odnosi na incidenciju HLHS-a, a naši bolesnici predstavljaju skupinu bolesnika koji su doživjeli prvu operaciju. Preživljenje muške djece među našim ispitanicima iznosi 62% (od 39 umrlo 14), a ženske tek 39%, od 18 ispitanica preživjelo ih je samo sedam. Veću smrtnost ženske djece nalazimo u većini izvješća, a zanimljivi su rezultati Lare i suradnika: oni u svojoj populacijskoj studiji dokumentiraju značajno veću smrtnost bolesnica s HLHS-om koje imaju i Turnerov sindrom. Pri tome razmatraju mogućnost nedovoljne detekcije Turnerova sindroma, s obzirom na općenito veću smrtnost među bolesnicama s HLHS-om.⁶⁷ Među našim ispitanicama nismo detektirali bolesnice sa sindromom Turner. Naime, među njima nije bilo ženske novorođenčadi niske porođajne mase za gestacijsku dob, a osobito ne one sa smanjenom porođajnom duljinom (nije prikazano u tablici), kao što nisu nađena ni druga fenotipska obilježja karakteristična za nositeljice Turner-ova sindroma. Stoga smatramo kako nismo propustili dijagnosticirati monosomiju X. Kako je naša skupina ispitanika rođenih s HLHS-om definirana preživljenjem do prve operacije, moguće je da se „skrivene“ bolesnice s monosomijom X nalaze među onima koje nisu doživjele operacijsko liječenje. Naime, upravo vrlo rani novorođenački period predstavlja najvulnerabilnije razdoblje u tih bolesnica i upravo je u prvim danima njihova smrtnost najviša.⁶⁷

Izostanak razlike u preživljenju ovisno o godinama prve polovice studije (1999.-2005.) u odnosu na drugu (2006.-11.), mogao bi biti u većem broju dijagnosticiranih u drugom šestogodišnjem razdoblju (61%); moguće je i da su bolje zbrinjavani te doživjeli operaciju i najteži bolesnici, dok su bolesnici iz te kategorije u prvom razdoblju vjerojatno umrli prije postavljene dijagnoze HLHS-a. Tome doprinosi i prikazano bolje preživljenje u ranijim godinama (59%) u odnosu na kasnije (51%).

Među anatomskim obilježjima nalazimo podatke o najboljem preživljenju bolesnika s inače najnepovoljnijom anatomijom (aortalna stenoza i mitralna atrezija), ali njih je bilo samo dvoje (3,5% svih ispitanika) i oboje su preživjeli. Druga prema literaturi⁶⁸ prognostički nepovoljna anatomija aortalne atrezije i mitralne stenozе, imala je, pak preživljenje od samo 36%.

Aortalna i mitralna stenoza imaju preživljenje od 61%, a aortalna i mitralna atrezija 54%.

S obzirom na samo troje bolesnika (5,3% ispitanika) rođenih s masom pri rođenju manjom od 2500 grama jasno je kako nema statističkih pokazatelja njihova očekivano lošijeg preživljenja.

Ohrabrujuće iz naše studije je kako moguća rana smrtnost nije povezana s mjestom porođaja u Zagrebu ili izvan Zagreba. To znači da je naša država dobro premrežena informiranim i educiranim neonatolozima i pedijatrijskim kardiolozima. To je ujedno i znak da se novorođenčad prije transporta stabilizira primjenom prostaglandina i ostalim mjerama liječenja te da tijekom transporta u kontroliranim uvjetima s kontinuiranim nadzorom vitalnih funkcija, ne doživljava pogoršanje stanja. U Hrvatskoj nije organiziran intenzivan neonatalni transport (tzv. transport u dva smjera) pri kojem tim iz tercijarnog centra dolazi po ugroženo novorođenče (osim za područje Južne Dalmacije iz Splita). Naši rezultati pokazuju kako su timovi iz većine hrvatskih rodilišta, tzv. transportom u jednom smjeru, sposobni opskrbiti novorođenče s kritičnom srčanom greškom ovisnom o duktalnom protoku. Za transport se uvijek osiguravaju dva venska puta: jedan za kontinuiranu primjenu prostaglandina, a drugi za unos glukozne otopine i po potrebi primjenu drugih lijekova, kao što su vazoaktivni ili oni za suzbijanje mogućih neželjenih učinaka prostaglandina. Postoji i mogućnost strojne ventilacije. U transportu sudjeluju barem dva medicinska profesionalca, liječnik i medicinska sestra, a po potrebi se tim upotpunjuje drugim liječnikom, npr. anesteziologom, drugim pedijatrom, neonatologom. Tako se osigurava neprekinuti proces liječenja od postavljene sumnje na dijagnozu do dolaska u intenzivnu jedinicu.^{69,70}

Razliku u smrtnosti između dvaju centara u kojima su naša djeca operirana nije dokazana, a nismo je ni očekivali. U tom se izostanku razlike smrtnosti krije i činjenica da je timski rad u preoperacijskoj pripremi i složeni transport zrakoplovom također na zavidnoj razini. Pacijente

smo upućivali na liječenje prema vlastitom odabiru i spoznajama, istodobno prema raspoloživim terminima u ustanovama gdje su operirana, uvažavajući kriterije ABC-*scora* i RACHS-a.⁷¹

Prema ukupnom preživljenju bolesnika u periodu do i nakon 12 mjeseci života, ovisno o vrsti sistemno - pulmonalnog spoja (*shunt-a*) pri Norwood-ovoj operaciji (vidi tablicu 4), ne nalazi se statističke razlike. Ipak, postotno preživljenje bolesnika s mBT anatomozom, ukupno i nakon navršene godine dana, bolje je nego li u bolesnika sa Sano spojem (*RV-PA*). Vidljivo je i kako je u značajno većeg broja operiranih ispitanika uspostavljena *RV-PA* anastomoza (ukupno u 45 bolesnika, odnosno 79%). To je posljedica inicijalno boljih kratkoročnih rezultata liječenja nakon uvođenja te metode 2003.g., odnosno bržeg oporavka nakon Norwood-ove operacije.⁷² Intencija da se ova anastomoza pretpostavi mBT anastomozi branjena je zbog dijastoličkog bijega krvi pri mBT anastomozi i posljedične koronarne ishemije, a moguće je tome razlog i lakši kirurški pristup, odnosno skraćenje operacijskog zahvata. Međutim, u bolesnika s *RV-PA* anastomozom znatno je više kasnih komplikacija koje se pojavljuju nakon godine dana, a veći je i broj reintervencija.⁴⁶ Stoga Sano operacija ne predstavlja revolucionarno poboljšanje u pristupu cjelokupnom preživljavanju bolesnika s HLHS-om. Kada se uzme u obzir i činjenica da se kod Sano anastomoze reže tkivo jedine funkcionalne, desne klijetke, u budućnosti bi vjerojatno valjalo vratiti težište na mBT anastomozu u većine bolesnika ili raditi nadalje na poboljšanju *RV-PA* spoja.⁷³

Na osnovi kvalitete života (s obzirom na stupanj srčane insuficijencije) prikazane u grafikonu na slici 8, u većine bolesnika, vidljivo je kako je liječenjem djece sa sindromom hipoplastičnoga lijevog srca moguće postići jako dobre rezultate. Iako na umu uvijek treba imati moguće kasne komplikacije (sindrom gubitka bjelančevina, poremećaji srčanog ritma, venovenske fistule, trombotičke komplikacije, jetrena bolest, plastični bronhitis, insuficijencija trikuspidalne valvule, srčana insuficijencija) i nikada ispustiti bolesnika iz redovite kontrole, u budućnost bismo mogli ići s većim optimizmom.

Glavni cilj ovoga rada bio je procjena broja bolesnika koji će doživjeti odraslu dob u dolazećim godinama. Ta se procjena temelji na vjerojatnosti preživljenja operacija određenoj ovom studijom i vjerojatnosti preživljenja do operacije (vidi tablicu 5). Procjena broja živorođenih s HLHS-om u Hrvatskoj temelji se na Poisson-ovoj distribuciji s očekivanjem izračunatim na temelju broja rođenih (Godišnja izvješća Državnog zavoda za statistiku) te godišnjoj incidenciji srčanih anomalija od 0,78% od kojih 2,3% čine bolesnici s HLHS-om.^{29,30} Vjerojatnost ukupnog preživljenja iznosi 54% (uz interval pouzdanosti 95%

preživljenje se nalazi između 45 i 69%. Vjerojatnost preživljenja do operacije za period od 1999.g. je 76%, a prije 1999.g. 0%, s obzirom da se tada nisu provodile operacije. Procjene pretpostavljaju da se incidencija i vjerojatnost preživljenja nisu mijenjale u navedenom periodu. Do 2017.g., kada su prvi bolesnici obuhvaćeni ovom studijom doživjeli odraslu dob, očekivalo ih se ukupno troje, dok će ih u sljedećem desetogodišnjem razdoblju na osnovi njihova kumulativnog zbroja biti između 37 i 40.

U devedesetim godinama prošlog stoljeća najveći broj izvješća o bolesnicima s HLHS-om temelji se na retrospektivnim studijama, obično iz jedne ustanove pri čemu se među prediktorima ishoda najviše diskutira o kirurškim tehnikama. Tako su Bove i Lloyd u svom osvrtu na učinke triju palijacijskih operacija u liječenju HLHS-a u svojih 158 bolesnika, praćenih tijekom pet godina u kojem je periodu preživljenje bilo visokih 58(+/-9)% istakli kako je usavršavanje operativnih tehnika u najvećoj mjeri odgovorno za ishod liječenja.⁷⁴ Na važnost minucioznog kardiokirurškog pristupa osobito je ukazano u retrospektivnom osvrtu s Harvardskog sveučilišta u kojem je sudjelovao i Van Praagh. U studiju je uvršteno 122 bolesnika koji nisu preživjeli modificiranu Norwood-ovu operaciju u periodu od 1980 do 1995.g. Pod zajednički nazivnik uzroka smrti stavili su koronarnu hipoperfuziju, opstrukciju pulmonalnih arterija ili neoorte, disfunkciju trikuspidalne valvule, insuficijenciju jedine klijetke, nazvavši ih „uglavnom ispravljivim kirurškim tehničkim problemima“ koji su uzrokovali poremećaj u perfuziji pluća, srca i ostalih organa.⁷⁵ Među ranim izvješćima o ishodu bolesnika s HLHS-om nalazi se i jedno iz Indianapolisa gdje je za preživljenje nakon palijacijskih operacija kao osnovni kriterij izdvojen pravilan odabir bolesnika te su već tijekom šestogodišnje studije po toj osnovi zabilježili značajano veće preživljenje do kraja prve godine života: od 38% 1989. do 75% od 1993 do 1995.g.⁷⁶ Danska skupina izvješćuje o ranim iskustvima s Norwood-ovom operacijom: među 19 ispitanika u četiri godine rana je smrtnost bila 31,5%, osmero je nastavilo liječenje do Glenn-ove operacije, a jedan bolesnik je ostvario i Fontan-ovu operaciju. Ukupno preživljenje bilo je 47%, a kao pozitivan prediktor za rani postoperativni oporavak izdvojili su inhalaciju ugljičnog dioksida u mješavini plinova tijekom operacije.⁷⁷ Bilo je raznih pokušaja izdvajanja pojedinačnih kliničkih ili laboratorijskih nalaza kao prediktora uspjeha liječenja od kojih ni danas većina u mozaiku karakteristika nisu beznačajni, ali kao zasebni se nisu pokazali značajnima. Zanimljivo je npr. izdvajanje vrijednosti serumskog bilirubina kao važnog čimbenika u ukupnom morbiditetu i mortalitetu u bolesnika operiranih po Norwoodu⁷⁸ s kraja devedesetih godina prošlog stoljeća, ali se u kasnijim studijama taj podatak ne pojavljuje. S obzirom na snažno antioksidativno

djelovanje bilirubina, bilo bi zanimljivo testirati utjecaj na preoperacijski status i ishod operacije po Norwoodu. Kako su iskustva bivala sve bogatija, definicija prediktora ishoda značajno se mijenjala. Tako npr. Forbes i suradnici 1995. najprije izvješćuju o desetogodišnjem ishodu 212 bolesnika nakon prve palijacijske operacije pri čemu ističu da najveći utjecaj na ishod imaju anatomske varijacije (loši prediktori su mala ascendentna aorta, aortna atrezija i mitralna atrezija, a dobri aortna stenoza i mitralna stenoza), tjelesna masa (manja od 3 kg je loš prediktor) te prva preoperacijska pH vrijednost.⁷⁹ Dvije godine kasnije isti autori daju osvrt na preživljenje istih 212 bolesnika u desetogodišnjem razdoblju: oni su preživjeli prvu operaciju i nalaze se u fazi druge ili treće operacije pri čemu se izdvaja odabir bidirekcionalne kavopulmonalne anastomoze kao najvažniji čimbenik u smanjenju smrtnosti kod same operacije, kao i u sljedećem međuoperacijskom periodu. Usto navode kako su prediktori uspjeha/neuspjeha za prvu operaciju daljnjom analizom izgubili na važnosti.⁸⁰ Na početku novog tisućljeća, dvadesetak godina od prve Norwood-ove operacije, u literaturi se počinju pojavljivati rezultati multicentričnih studija te pojedine grupe autora redovito objavljuju nove spoznaje o liječenju i ishodima bolesnika s HLHS-om.

Nacionalni instituti za zdravstvo u 24 sjevernoameričke države 2001.g. osnovali su „*Pediatric Heart Network*“. U njihovim istraživanjima su im pridružena još četiri centra iz drugih država, jedan u Torontu, dva u Seoulu i jedan u Gentu, u Belgiji. Između ostalih projekata, u tijeku je „*Single Ventricle Reconstruction Trial*“ iz kojeg je proizašlo nekoliko zapaženih radova s različitim interesnim aspektima i sve širom osnovom za analizu ishoda liječenje bolesnika s HLHS-om, od socioekonomskih i psihoemocionalnih, do potankog raščlanjivanja samih kirurških tehnika i nekirurškog liječenja.⁸¹ Ohye i suradnici objavljuju studiju kojom je obuhvaćeno 555 bolesnika, a rezultati pokazuju kako se većina smrti bolesnika s HLHS-om dogodila unutar 12 mjeseci od Norwood-ove operacije, najviše u kratkom periodu nakon operacije (unutar 0,6 do 3,7 mjeseci). Najčešći uzrok smrti bio je kardiovaskularni, u četvrtine nepoznat, a slijedi ga višestruko zatajenje organa. Većina smrti zbilja se za vrijeme hospitalizacije.⁸² Cross i suradnici izvješćuju o mortalitetu po Norwood-ovoj operaciji i periodu do sljedeće operacije o 247 bolesnika iz 33 kirurška centra obuhvaćena registrom *National Pediatric Cardiology-Quality Improvement Collaborative*. Smrtnost je bila 9%, a među prediktorima lošeg međuoperacijskog ishoda izdvajaju anatomiju AoS/MA, AoA/MA, potrebu za antikonvulzivnim lijekovima te gestacijsku dob nižu od 34 tjedna.⁸³

Izrazito puno informacija o dugoročnom ishodu bolesnika s HLHS-om doznaje se iz studije Pundi i suradnika pod nazivom „*40-year follow-up after the Fontan operation*“ u kojoj je

analizirano 1052 bolesnika liječenih u *Mayo Clinic*, u Rocchesteru u Minessoti. Za cijelu skupinu su definirali ukupno preživljenje nakon 10, 20 i 30 godina od 74%, 61% i 43%. Navode kako se dugoročno preživljenje ne razlikuje značajno prema morfologiji jedine klijetke, što je rijedak podatak, jer se u većini studija o jednoventrikulskom srcu, desnoventrikulska morfologija izdvaja kao prognostički lošija.⁴⁶ Među najvažnijim pozitivnim dugotrajnim prediktorima preživljenja navode sinusni ritam tijekom i nakon operacije, dok su glavni negativni prediktori za ukupno i kasno preživljenje sljedeći: preoperacijska primjena diuretika, produljen kardiopulmonalni *bypass*, operacija izvedena prije 1991.g., potreba za zamjenom atrioventrikularne valvule tijekom operacije po Fontanu, postoperativna torakalna drenaža (izljevi) dulja od 21 dana, postoperativna ventrikularna aritmija, bubrežna insuficijencija i nastanak enteropatije s gubitkom bjelančevina (PLE). Zaključuju kako je preživljenje tijekom vremena zahvaljujući usavršavanju same operacije značajno poboljšano, ali da se izazovi za daljnjim poboljšanjem nalaze u liječenju aritmija i PLE. Te kasne komplikacije još su uvijek prečesti pratitelji bolesnika operiranih po Fontanu i uzroci kasne smrtnosti. Među svim dostupnim studijama, ona s kojom smo mogli dobro usporediti našu, istraživanje je Siffelove koja je sa suradnicima provela populacijsku studiju na 212 bolesnika s nesindromskim oblikom HLHS-a rođenih između 1979. i 2005.g. identificiranih putem „*Metropolitan Atlanta Congenital Program*“-a. Procijenili su vjerojatnost preživljenja prema izabranim demografskim i kliničkim obilježjima. Od demografskih to su: rođenje u određenom periodu studije (1979-84, 1985-91, 1992-98 i 1999-2005.g.), rasa, odnosno etnička pripadnost (ne – Latino Amerikanci bijeli, ne – Latino Amerikanci crni i drugi), spol (muški, ženski), majčina dob (<20, 20-34,> ili jednako 35 godina života) te socioekonomski status (loš, dobar). Kliničke karakteristike su : masa pri rođenju (<1500, 1500-2499 i > ili jednako 2500 gr), tjedni trudnoće pri rođenju (nedonoščad ili <37 tjedana i termimska novorođenčad >ili jednako 37 tjedana), višeploidnost (rođenje jednog djeteta ili više), prisutnost velikih ekstrakardijalnih anomalija i kardiokirurški zahvat nedugo po rođenju (da ili ne); pri tome su uključili samo podatke o pacijentima od 1992. do 2005.g. (njih 111, od toga 23 neoperiranih) jer su u prvih 12 godina studije informacije o kirurškim intervencijama bile vrlo oskudne. Među navedenim obilježjima najsnažniju statističku značajnost u vjerojatnosti preživljenja pokazala su dva: rođenje u određenom periodu studije (od 0% u periodu od 1979-84, do 42,5% u onom od 1999-2005.g), i kardiokirurški zahvat – u 88 djece (0% među neoperiranima, 52,1% u operiranih); među operiranima su nedonoščad imala značajno slabije ukupno preživljenje. Niska masa pri rođenju i loš socioekonomski status također su pokazali statističku značajnost, odnosno ukazali na značajno slabije preživljenje. Ukupna vjerojatnost

preživljenja do kraja 2009.g. iznosila je 24% s najvećim brojem umrlih u prvoj godini života, a tijekom studije značajno je porasla. Od ispitanika koji nisu bili operirani nedugo po rođenju vjerojatnost preživljenja u prvom tjednu bila je 66%, tijekom prve godine 27% i tijekom prvih deset godina života 24%. Među operiranim je posve drugačije: u prvom tjednu 95%, prvoj godini 58%, a do 18. godine života vjerojatnost ukupnog preživljenja iznosila je 52%, odnosno, među onima koji su preživjeli dojenačku dob, dugoročno preživljenje kreće se oko 90%. Naša skupina ispitanika premalena je za statističku usporedivost, kako je već navedeno u analizi dobivenih podataka. Ipak, moramo izdvojiti neke osobitosti naših ispitanika u odnosu na one iz navedene američke studije. To je ponajprije činjenica da svi naši bolesnici ostvaruju ista prava od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, neovisno o socioekonomskom statusu obitelji. Slabiji socioekonomski status ne utječe značajno ni na eventualno lošiji nadzor i zbrinjavanje bolesnika s HLHS-om kod kuće, s obzirom na izrazito dobru organizaciju ambulantnog nadzora, kao i potporu obiteljima od strane udruge liječnika roditelja i drugog medicinskog osoblja pod nazivom „Veliko srce malom srcu“ koja neprekidno djeluje od 1994.

Osobitosti liječenja sindroma hipoplastičnoga lijevoga srca u Hrvatskoj

Do kraja devedesetih godina prošlog stoljeća djeca s HLHS-om u Hrvatskoj nisu liječena. Otada svu novorođenčad s ovom dijagnozom upućujemo na kardiokirurško liječenje u zemljopisno bliske inozemne centre, u Njemačku (*Deutsches Herzzentrum Muenchen*) i Austriju (*Landes-Frauen-und-Kinderklinik Linz*). To su ustanove s kojima se gotovo četiri desetljeća neprekidno razvija obostrana suradnja. Brojni članovi našeg tima za zbrinjavanje djece s PSG (kardiolozi, kardiokirurzi, intenzivisti, anesteziolozi, medicinske sestre, perfuzionisti) proveli su određeno vrijeme na edukaciji u tim centrima, a njihovi eksperti u puno su navrata sudjelovali na znanstvenim i stručnim skupovima u Hrvatskoj. Prigodice naši kirurzi prate bolesnike na operacije te u njima sudjeluju. Na osnovi dosadašnjih ishoda liječenja bolesnika s HLHS-om i nadalje je opravdano upućivati ih u navedene centre. Kako je incidencija HLHS-a niska, opterećenje hrvatskog zdravstvenog proračuna njihovim liječenjem nije jako značajno. Valja naglasiti kako se inicijalno zbrinjavanje pacijenata do prve operacije provodi u Zavodu za neonatologiju i neonatalno intenzivno liječenje Klinike za pedijatriju. Nakon Norwood-ove operacije se sve dijagnostičke i intervencijske kateterizacije srca u prvom i drugom interoperacijskom periodu, kao i sve druge slikovne i laboratorijske kontrole te subspecijalistički nadzor bolesnika ostvaruju u našem Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju. Daljnja osobitost je trajna edukacija opstetričara u prenatalnom prepoznavanju

srčanih anomalija, organizacija fetalne kardiološke službe u okviru Referentnog centra, trajna edukacija pedijatarata i pedijatrijskih kardiologa na razini cijele države te jasan dijagnostičko-terapijski kardiološki protokol prema kojem je omogućen transport bolesnika s HLHS-om u inozemni kardiokirurški centar. Na osnovi vlastitih istraživanja s krivuljama preživljenja i procjene na osnovi dijagnostičke i kardiokirurške kompleksnosti, racionalnim odabirom bolesnika uspjela se ukupna smrtnost djece u svim skupinama PSG u Hrvatskoj održati ispod 5%, neovisno o tome gdje se djeca operiraju. Očekuje se kako će se i po inicijalnom liječenju HLHS-a (operacija po Norwood-u spada u najvišu kategoriju kardiokirurške kompleksnosti) naši kardiokirurški timovi uskoro izjednačiti s razvijenim inozemnim centrima, a operacije po Glenn-u i Fontan-u posljednjih se godina već uspješno izvode i kod nas.

7. ZAKLJUČCI

1. Svi bolesnici sa sindromom hipoplastičnoga lijevoga srca mogu se liječiti.
2. Uz zbrinjavanje novorođenčadi po suvremenim načelima liječenja odmah po uspostavi dijagnoze, transport nije utjecao na preoperacijsku smrtnost. Zaključuje se kako transport može započeti tek kada se pacijent primjereno zbrine te se potom transportira u optimalnim uvjetima sanitetskog transporta.
3. Najveća smrtnost očekuje se između operacija Norwood I i operacije po Glenn-u, neovisno je li se kod prve operacije radi mBT anastomoza ili nevalvularni provodnik od desne klijetke do plućne arterije (RV-PA).
4. U razdoblju između prve i druge operacije (3-6 mjeseci) umre 21% djece, a u razdoblju od druge operacije do potpunog premoštenja desne klijetke (2,5-3,5 godina) umre 23% djece. Poslije toga nastupa mirno razdoblje za većinu bolesnika sa sindromom hipoplastičnoga lijevoga srca.
5. Kvaliteta života mjerena prema skali po Rossu odlična je (stupanj I) za 79% bolesnika, vrlo dobra za 14% bolesnika, dok mali broj bolesnika ima lošu ili vrlo lošu kvalitetu života (po 3,5%).
6. Rastući broj bolesnika sa sindromom hipoplastičnoga lijevoga srca prelazi u skrb adultnih kardiologa, odnosno u javnozdravstvenu kategoriju odraslih s prirođenim srčanim greškama.

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Sindrom hipoplastičnoga lijevoga srca (HLHS, prema engl. *hypoplastic left heart syndrome*) označava spektar poremećaja razvoja svih sastavnica lijevoga srca. Incidencija HLHS-a u Hrvatskoj prema nacionalnoj populacijskoj studiji iznosi 2,3% od svih srčanih grešaka. Dijagnoza se postavlja ehokardiografijom. Nakon inicijalnog zbrinjavanja, provode se tri palijacijske operacije koje omogućuju funkciju jedine, desne klijetke kao systemske. To su operacije po Norwood-u, Glenn-u i Fontan-u. Cilj je ovoga rada bio procijeniti ishod liječenja bolesnika s HLHS-om. Ispitanici su svi bolesnici operirani zbog HLHS-a rođeni u Hrvatskoj u periodu od dvanaest godina (1999.-2011.), njih 57 operiranih u dva inozemna centra koji su zbrinjavani u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb. Glavne metode bile su statističke, a studija kreirana prema kliničkim i demografskim obilježjima. Ishod liječenja u svih ispitanika procijenjen je prema preživljenju nakon i između operacija od Norwood-ove u novorođenačkoj dobi do Glenn-ove (PCPC) te od Glenn-ove tijekom dojenačke dobi do Fontan-ove operacije (TCPC) i nakon završenog palijacijskog kirurškog liječenja. Najviše ispitanika umrlo je između prve i druge te druge i treće operacije, a potom nastupa mirno razdoblje. Ukupno dugoročno preživljenje određeno Kaplan-Meier-ovom metodom iznosi 54% (43-69%). Gotovo 80% bolesnika ima odličnu kvalitetu života, dok je u malog broja bolesnika ona loša ili vrlo loša (po 3,5%). Sve veći broj bolesnika doživljava odraslu dob.

9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLLESKOM JEZIKU

Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) indicates the spectrum of developmental disorders of all left heart components. The incidence of HLHS in Croatia is 2.3% among congenital heart malformations. Diagnosis is primarily attributed to echocardiography. After initial stabilisation, the main treatment method are three palliative operations that allow lifelong function of the right ventricle as systemic (operations by Norwood, Glenn and Fontan). The aim of this study was to evaluate the outcomes of treating patients with HLHS. We included 57 patients in 12-year period operated in foreign centers, who have been treated at University hospital center Zagreb, before and in the meantime. The main methods were statistical, and the study was created according to clinical and demographic characteristics. The outcome of treatment was estimated to survive after and between surgery - from Norwood to Glenn (PCPC), Glenn to Fontan (TCPC) and after completion of surgical palliative treatment. The majority of subjects passed in interstage, followed by a quiet period. Total long-term survival by Kaplan-Meier's is 54% (43-69%). Almost 80% of patients have excellent quality of life, while negligible number of patients have poor or very poor quality of life (3,5%). An increasing number of patients are experiencing an adult age.

Analysis of treatment outcome in children with hypoplastic left heart syndrome in Croatia, Andrea Dasović Buljević, 2019.y

10. POPIS LITERATURE

1. Tchervenkov CI, Jacobs JP, Weinberg PM, Aiello VD, Beland MJ, Colan SD, i sur. The nomenclature, definition and classification of hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2006;16:339-68.
2. Franklin RCG, Jacobs JP, Tchervenkov CI, Béland M. Report from the Executive of The International Working Group for Mapping and Coding of Nomenclatures for Paediatric and Congenital Heart Disease: Bidirectional Crossmap of the Short Lists of the European Paediatric Cardiac Code and the International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project. *Cardiol Young*. 2002;12(Suppl 2):18-22.
3. Gehrman J, Krasemann T, Kehl HG, Vogt J. Hypoplastic left heart syndrome. The first description of the pathophysiology in 1851; Translation of a Publication by Dr. Bardeleben From Giessen, Germany. *Chest*. 2001;120:1368-71.
4. Lev M. Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes. *Lab Invest*. 1952;1:61-70.
5. Lev M. Some newer concepts of the pathology of congenital heart disease. *Med Clin North Am*. 1966;50:3-14.
6. Bharati S, Lev M. The surgical anatomy of hypoplasia of aortic tract complex. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88:97-101.
7. Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome, an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am*. 1958;5(4)1029-56.
8. Currarino G, Edwards FK, Kaplan S. Hypoplasia of the left heart complex. *AMA J Dis Chil*. 1959;97:839-44.
9. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome. Experience with palliative surgery. *Am J Cardiol*. 1980;45:87-91.
10. Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82:511-19.
11. Doty DB, Marvin WJ, Schieken RM, Lauer RM. Hypoplastic left heart syndrome. Successful palliation with a new operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80:148-52.
12. van Praagh R, Ongley PA, Swan HJC. Anatomic types of single or common ventricle in man: morphologic and geometric aspects of 60 necropsied cases. *Am J Cardiol*. 1964;13:367-86.
13. van Praagh R, David I, van Praagh S. What is a ventricle? The single-ventricle trap. *Pediatr Cardiol*. 1982;2:79-84.

14. Anderson RH, Macartney FJ, Tynan M. Univentricular atrioventricular connection: the single ventricle trap unsprung. *Pediatr Cardiol.* 1983;4:273-80.
15. Jacobs M, Anderson RH. Nomenclature of the functionally univentricular heart. *Cardiol Young.* 2006;16(Suppl 1):3-8.
16. Hinton RB Jr, Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1590-5. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.021
17. Clark E.B. Mechanisms in the Pathogenesis of Congenital Cardiac Malformations. U: Pierpont MEM, Moller JH, ur. *The Genetics of Cardiovascular Disease.* Boston: Springer; 1987. Str 3-11.
18. Shokeir MH. Hypoplastic left heart. Evidence for possible autosomal recessive inheritance. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1974;10:223-7.
19. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, i sur. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet.* 2007;121:275-84. doi: 10.1007/s00439-006-0316-9
20. Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, Boughman JA, Clark EB, Scheel J, i sur. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet.* 2004;124A(3):225-30. doi:10.1002/ajmg.a.20366
21. Taquiso JL, Obillos SMO, Mojica JV, Abraham LL, Cunanan EC, Aherrera JAM, i sur. Systolic Anterior Motion of Mitral Valve Subchordal Apparatus: A rare echocardiographic pattern in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Res.* 2017;8(5):258-64.
22. Malčić I, Dasović Buljević A, Grgat J. Genetika u razumijevanju sindroma hipoplastičnog lijevog srca. *Paediatr Croat.* 2013;57:375-82.
23. Ciocca L, Digilio MC, Lombardo A, D'Elia G, Baban A, Capolino R, i sur. Hypoplastic left heart syndrome and 21q22.3 deletion. *Am J Med Genet.* 2015;167A(3):579-86.
24. Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(2):91-7. doi: 10.2174/157340310791162703
25. Johnson D, Morrison N, Grant L, Turner T, Fantes J, Connor JM, i sur. Confirmation of CHD7 as a cause of CHARGE association identified by mapping a balanced chromosome translocation in affected monozygotic twins. *J Med Genet.* 2006;43(3):280-4.

26. Chaix MA, Andelfinger G, Khairy P. Genetic testing in congenital heart disease: A clinical approach. *World J Cardiol.* 2016;8(2):180-91.
27. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest.* 1999;104:1567-73. doi: 10.1172/JCI8154
28. Horton A, Brooker J, Streitfeld WS, Flessa M.E, Balakrishnan P, Simpson R, i sur. Nkx2–5 Second Heart Field Target Gene Ccdc117 Regulates DNA Metabolism and Proliferation. *Scientific Reports.* 2019;9:1738 doi.org/10.1038/s41598-019-39078-5
29. Rojnić-Putarek N, Malčić I. Epidemiology of congenital heart diseases in Croatia - a multicenter nationwide study, 1995-2000. *Liječ Vjesn.* 2003;125(9-10):232-41.
30. Malčić I, Dilber D. Distribution of congenital heart disease in Croatia and outcome analysis. A Croatian epidemiological study (2002-2007). *Liječ Vjesn.* 2011;133(3-4):81-8.
31. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Collaruso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr.* 2008;153(6):807-13.
32. Twedell JS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Frommelt MA, Mussatto KA, Berger S. Hypoplastic Left Heart Syndrome. U: Allen H, Driscoll D, Shady R, ur. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents including the fetus and Young Adult 7th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. Str. 1005-37.
33. Baron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet.* 2009;374(9689):551-64.
34. Thakur V, Munk N, Martens L, Mield LE. Does prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome make a difference. A sistematic review. *Obst and Gynaecology.* 2016;36(9):854-63.
35. Malčić I. Sindrom hipoplastičnog lijevog srca. U: Malčić I, Škrabliln-Kučić S, ur. *Fetalna i neonatalna kardiologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 176-81.
36. Abu-Harb M, Wyllie J, Hey E, Richmond S, Wren C. Presentation of obstructive left heart malformations in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;71(3):F179-83.
37. Dasović Buljević A. Sindrom hipoplastičnog lijevog srca – specifični problemi. U: Malčić I, Šmalcelj A, Anić D, Planinc D ur. *Prirođene srčane greške od dječje do odrasle dobi.* Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 227-36.
38. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, i sur. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *Journ Am Coll Cardiol.* 2012;59(Suppl1): S1-42.

39. Mlczoch E, Brugger P, Ulm B, Novak A, Frantal S, Prayek D, i sur. Structural congenital brain disease in congenital heart disease: Results from a fetal MRI program. *EJPN*. 2013;17(2):153-60.
40. Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR. Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy; a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *Br Heart J*. 1993;69:551-5.
41. Yerebakan C, Valeske K, Elmontaser H, Yörüker U, Mueller M, Thul J, i sur. Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(4):1112-21. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.066
42. Gomide M, Furci B, Mimic B, Brown KL, Hsia TY, Yates R, i sur. Rapid 2-stage Norwood I for high-risk hypoplastic left heart syndrome and variants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(5):1146-51; doi:10.1016/j.jtcvs.2013.01.051
43. Fontan F, Mounicot FB, Baudet E. "Correction" of tricuspid atresia. 2 cases "corrected" using a new surgical technic. *Ann Chir Thorac Cardiovasc*. 1971;10:39-47.
44. Kreutzer G, Galindez E, Bono H. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973;66:613-21.
45. Russo P, Danielson GK, Puga FJ. Modified Fontan procedure for biventricular hearts with complex forms of double-outlet right ventricle. *Circulation*. 1988;78:20-5.
46. Puga FJ. Modified Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome after palliation with the Norwood operation. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1150-51.
47. Norwood WI Jr, Jacobs ML, Murphy JD. Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:1025-30.
48. Malčić I. Prirođene srčane greške od dječje do odrasle dobi – problem odraslih s prirođenim srčanim bolestima. U: Bralić I. i sur. ur. *Tranzicijska medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 190-201.
49. Mertens L, Hagler JH, Sauer U, Sonverville J, Gewelling H. Protein- losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study (Malčić, Croatia). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(5):1063-73.
50. Malčić I, Sauer U, Greil G, Soppa C, Vogt M, Kirshner K, i sur. Protein losing enteropathy after Fontan operation. *Paediatr Croat*. 1998;42:61-8.
51. Pundi KavitaN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KrishnaN, Li Z, Hinck CA, i sur. 40-year Follow-up After the Fontan Operation. *JACC*. 2015;66(15):1700-10. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.065

52. Malčić I. Osobiti problemi - primjena antikoagulancija kod prirođenih srčanih grešaka u djece i odraslih. U: Malčić I, Šmalcelj A, Anić D, Planinc D ur. Prirođene srčane greške od dječje do odrasle dobi. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 356-63.
53. Šmalcelj A, Strozzi M, Malčić I, Anić D. Zatajivanje srca u odraslih s prirođenim srčanim greškama: izazov na pomolu. *Heart Failure in Adults with Congenital Heart Disease: An Emerging Challenge*. *Cardiol Croat*. 2016;11(1-2):17–30. doi: 10.15836/ccar2016.17
54. Lasa JJ, Glatz AC, Daga A, Shah M. Prevalence of arrhythmias late after the Fontan operation. *Am Cardiol*. 2014;113(7):1184-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.025
55. Szkutnik M, Bialkowski J, Knapik P. Major intrahepatic veno-venous fistula after modified Fontan operation treated by transcatheter implantation of amplatzer septal occluder. *Cardiol Young*. 2001;11(3):257-60.
56. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, Cetta F, Li Z, Poterucha JT, i sur. Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol*. 2016;117(3):456-60. doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.014
57. Schumacher KR, Singh TP, Kuebler J, Aprile K, O'Brien M, Blume ED, i sur. Risk Factors and Outcome of Fontan-Associated Plastic Bronchitis: A Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;11(3):357-60. doi: 10.1161/JAHA
58. Perrier SL, Zhu MZL, Weintraub RG, Konstantinov IE. Tricuspid valve replacement in failing Fontan circulation with severe ventricular dysfunction: the road not taken? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):e141-e3 doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.097
59. Malčić I. Univentrikularno srce - Fontanova operacija - filozofija premoštenja desne klijetke. U: Malčić I, Šmalcelj A, Anić D, Planinc D ur. Prirođene srčane greške od dječje do odrasle dobi. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str 236-43.
60. Rodin U, Draušnik Ž, Cerovečki I, Jezdić D. Prirodno kretanje u Hrvatskoj u 2016. godini. Izvješće za 2016. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za javno zdravstvo. Zagreb, 2017.
61. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2018. URL <https://www.R-project.org/>.
62. Therneau T (2015). A Package for Survival Analysis in S. version 2.38. 2017 Apr 04. Dostupno na: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
63. Therneau T, Grambsch P. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. New York: Springer; 2000. ISBN 0-387-98784-3.

64. Ross RD. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1295-300. doi 10.1007/s00246-012-0306-8
65. Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan procedure. U: Anderson RH, Shineborn EA. *Pediatric cardiology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1978. str 559-66.
66. Siffle C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 2015;136(4):864-70. doi:10.1542/peds.2014-1427
67. Lara DA, Ethen MK, Canfield MA, Nembhard WN, Morris SA. A population based analysis of mortality in patients with Turner syndrome and hypoplastic left heart syndrome using the Texas Birth Defects Registry. *Cong Heart Dis.* 2017;12(1):105-12. doi:10.1111/chd.12413
- 68 Feinstein JA, Wodroow Benson D, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, i sur. Hypoplastic left heart syndrome. Current considerations and Expectations. *JACC.* 2012;59(1)Suppl S:S1-42. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.022
69. Valjak B. Zaštita nedonoščeta u transportu. *Perinatalni dani.* Zagreb,1974:335-41.
70. Dasović Buljević A. Postupnik za intenzivni transport djeteta sa srčanom bolešću. U: Malčić I. ur. *Pedijatrijska kardiologija, odabrana poglavlja, 3. dio.* Zagreb: Medicinska naklada; 2008. Str 89-101.
71. Malčić I, Dilber D, Kniewald H, Anić D, Belina D, Šarić D, i sur. Hrvatske populacijske i kliničke epidemiološke studije prirođenih srčanih grješaka (1995.-2011): primjena pokazatelja ABC i kardiokirurškog modela RACHS-1 za procjenu kvalitete zbrinjavanja prirođenih srčanih grješaka. *Croatian population and clinical epidemiological studies of congenital heart disease (1995-2011): the use of ABC score and RACHS cardiosurgical model for the assesment of quality of treatment of congenital heart disease.* *Liječ Vjesn.* 2015;137:348-58.
72. Newburger JW, Sleeper LA, Frommelt PC, Pearson GD, Mahle WT, Chen S, i sur. Transplantation Norwood free survival and interventions at 3 years in the single ventricle reconstruction trial. *Circulation.* 2014;129(20):2013-20. doi: 10.1161/circulationaha.113.006191
73. Bentham JR, Baird CW, Porras DP, Rathod RH, Marshall AC. A reinforced right-ventricle-to-pulmonary-artery conduit for the stage-1 procedure improves pulmonary artery growth. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(6):1502-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.02.046
74. Bove EL, Lloyd TR. Staged reconstruction for HLHS. Contemporary results. *Ann Surg.* 1996;22(3):387-94, discussion 394-5.

75. Bertram U, Gruenenfeld J, Van Praagh R. Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(6):1795-802.
76. Bando K, Turentine MW, Sun K, Sharp TG, Caldevel RL, Daarragh RK, i sur. Surgical management of hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1989;62:70-6, discussion 76-7.
77. Conte S, Hansen PB, Jensen T, Jacobsen JR, Helvind M, Lauridsen P, i sur. Early experience with the Norwood procedure. *Cardiovasc surg.* 1997;5(3):315-19.
78. Malec E, Januszewska K, Kolz J, Pajak J. Factors influencing early outcome of Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiovasc Surg.* 2000;18(2):202-6.
79. Forbes JM, Cook N, Roth SJ, Serraf A, Mayer JE Jr, Jonas R. 10-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. Risk factors related to stage I mortality. *Circulation.* 1995;92(Suppl19):II262-6.
80. Forbes JM, Cook N, Serraf A, Burke RP, Mayer JE Jr, Jonas R. Institutional experience with second and third- stage palliative procedures for hypoplastic left heart syndrome: the impact of the bidirectional cavopulmonary shunt. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):665-70.
81. Granayem NS, Allen KR, Tabbutt S, Atz AM, Clabby ML, Cooper DS, i sur. Interstage mortality after the Norwood procedure: Results of the multicenter Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(4):896-906. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.020
82. Ohye RG, Schonbeck JV, Eghtesady P, Laussen PC, Pizarro C, Shrader P, i sur. Pediatric Heart Network Investigators. Cause, timing, and location of death in the Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(4):907-14. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.04.028
83. Cross RR, Harahshek AS, McCarter R, Martin GR. Identified mortality risk factors associated with presentation, initial hospitalisation and interstage period for the Norwood operation in a multicentre registry: a report from the National Pediatric Cardiology-Quality Improvement Collaborative. *Cardiol Young.* 2014;24(2):253-62. doi:10.1017/S10479511130001

11. ŽIVOTOPIS

Andrea Dasović Buljević rođena je u Zagrebu 23. ožujka 1961.g., udata je, majka mlade liječnice. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Zagrebu gdje je diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1985. Obvezni liječnički staž obavila je u Domu zdravlja Novi Zagreb, a stručni ispit položila 1986. godine. Od 1986. do 1992. radila je u pedijatrijskom dispanzeru Doma zdravlja Novi Zagreb. Specijalizaciju iz pedijatrije u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb započela je 1992. godine tijekom koje je završila i postdiplomski studij „Klinička pedijatrija“ (1993/94). Specijalistički ispit položila je 1996.g. Zaposlena je kao pedijatar u Zavodu za neonatologiju i neonatalno intenzivno liječenje u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb od 1996. godine. Magistarsku tezu “Rast i razvoj djece nakon operacije prirođene srčane mane” obranila je 2000.g. Godine 2005. uslijedio je studijski boravak u Neonatalnoj intenzivnoj jedinici Univerzitetske klinike za pedijatriju u Grazu. Subspecijalist neonatolog postala je 2008. g. Doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisala je 2009.g. Vanjski je suradnik u nastavi pri Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Predavač je na Sveučilišnim poslijediplomskim studijima „Pedijatrija“ i „Hitna medicina“. Među znanstvenim radovima pet ih je objavljeno u časopisima indeksiranim u bazi podataka Current Contents.