

# Imunizacija djece s kongenitalnim srčanim grješkama - klinički i kritički osvrt

---

**Katavić, Matej; Dilber, Daniel**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 2018, 140, 24 - 34**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

<https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-4>

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:349718>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



**IMUNIZACIJA DJECE  
S KONGENITALNIM SRČANIM GRJEŠKAMA  
– KLINIČKI I KRITIČKI OSVRT**

**IMMUNISATION OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS  
– CLINICAL AND CRITICAL OVERVIEW**

MATEJ KATAVIĆ, DANIEL DILBER\*

**Deskriptori:** Prirodene srčane greške – imunologija, komplikacije; Imunizacija; Bakterijska cjepiva – doziranje; Virusna cjepiva – doziranje; Imunodeficijencije – komplikacije; Kromosomski poremećaji – komplikacije; Digeorge-ov sindrom – komplikacije, Down sindrom – komplikacije; Heterotaksija – komplikacije; Slezena – anomalije; Transplantacija srca – komplikacije; Kardiopulmonalno premoštenje – komplikacije; Enteropatije s gubitkom bjelančevina – patofiziologija; Vakcinacija

**Sažetak.** Brojni znanstveni radovi upućuju na dobrobit cijepljenja djece s prirodnim srčanim grješcima. Povišen rizik od razvoja infekcija povezuje se s kompromitiranim kardiopulmonalnim statusom, promijenjenim tlakovima u plućnoj cirkulaciji (uključujući plućnu hipertenziju) te poremećajima ventilacije i perfuzije. Brojne srčane malformacije u sklopu sindroma heterotaksije u svojoj osnovi imaju funkcionalnu hipospleniju s pojačanom sklonošću za razvoj infekcija. Kromosomopatije, genomopatije i genopatije često su udružene s hemodinamski važnim srčanim grješcima i prirodnim poremećajima imunosti i/ili malformacijama drugih organa koje pogoduju nastanku infektivnih bolesti. Velik dio prirodnih srčanih grješaka nalaže kardiokirurško liječenje operacijom na otvorenom srcu uz uporabu ekstrakorporalne cirkulacije ili je ona nužna za liječenje sindroma smanjenoga srčanog izbačaja, čime se snižava razina cirkulirajućih protutijela prije nastalih tijekom aktivne imunizacije. Slijedom navedenoga, u današnjoj medicinskoj znanosti nezaobilaznu ulogu u zaštiti takvih bolesnika ima sustavno procjepljivanje dodatnim cjepivima i oboljele djece i članova njihove obitelji. Ovaj rad daje sustavni pregled navedene problematike.

**Descriptors:** Heart defects, congenital – complications, immunology; Immunization; Bacterial vaccines – administration and dosage; Viral vaccines – administration and dosage; Immunologic deficiency syndromes – complications; Chromosome disorders – complications; Digeorge syndrome – complications; Down syndrome – complications; Heterotaxy syndrome – complications; Spleen – abnormalities; Heart transplantation – adverse effects; Cardiopulmonary bypass – adverse effects; Protein-losing enteropathies – pathophysiology; Vaccination

**Summary.** Numerous scientific articles indicate the benefit of immunisation when dealing with children with congenital heart defects. High possibility of gaining infections can be related to compromised cardiopulmonary status, changed pressures in pulmonary circulation (including pulmonary hypertension) as well as ventilation-perfusion mismatch. Many children with heart anomalies within heterotaxy syndrome have functional hyposplenism with high susceptibility to infections. Children with chromosomopathies and many other syndromes have a high frequency of immunodeficiency states of various intensity, alongside hemodynamically significant, often complex heart defects and numerous anomalies of other organs. Cardiopulmonary bypass and ECMO device are inevitably used for operative corrections and palliative procedures, however, main issue is their tendency to decrease the circulating antibodies that have occurred during active immunisation, thereby compromising the acquired immune system. Protecting such patients by systematic immunisation of children and their family members should be the main interest of scientific community. This paper gives a systematic overview of the above mentioned controversy.

Liječ Vjesn 2018;140:24–34

Brojna istraživanja i studije na odraslima i djeci upućuju na dobrobit cijepljenja. Djeca s prirodnim srčanim grješcima u odnosu prema zdravoj populaciji imaju povišen rizik od razvoja infekcija. Povišen rizik povezuje se s promijenjenim kardiopulmonalnim statusom u pogledu plućne pleonemije u grješaka s lijevo-desnim pretokom, posljedičnim porastom hidrostatskog tlaka, transudatima, sklonošću edemu pluća, poremećajem limfne drenaže, porastom centralnoga venskog tlaka, venskom stazom i drugim hemodinamski važnim reperkusijama prirodene srčane grješke (PSG) koje povisuju rizik od nastanka infek-

cije. Stanja s povišenim srednjim tlakom u plućima, stanja s cijanozom te ona s patološki promijenjenim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom također pogoduju razvoju in-

\* Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice (Matej Katavić, dr. med.), Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Daniel Dilber, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Katavić, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb, [katavicmatej@gmail.com](mailto:katavicmatej@gmail.com)

Primljeno 5. listopada 2017., prihvaćeno 6. veljače 2018.

fekcija. Kronično bolesna djeca s PSG-om i djeca s kardiomiopatijama dodatne su skupine s povišenim rizikom od nastanka infekcija. Najteže prirodene srčane grješke tipa totalnog anomalnog utoka plućnih vena u desni atrij, zajedničkog atrioventrikularnog kanala, jedinstvenog ventrikula bez abnormalnog izlazišta velikih krvnih žila ili s njim učestalo se nalaze u sklopu tzv. heterotaksijskih sindroma i kao takve nerijetko su združene s asplenijskom ili polisplenijskom (i funkcionalnom hiposplenijskom) čime su postale osjetljive za razvoj infekcija uzrokovanih invazivnim sojevima inkapsuliranih bakterija. Uz navedeno, kromosomopatije, genomopatije i genopatije te razni drugi sindromi u svojoj biti imaju veću učestalost imunodeficijenција različita intenziteta, hemodinamski važne, nerijetko i složene prirodene srčane grješke te brojne anomalije drugih organa i organskih sustava. Istodobno, za operativne korekcije i palijativne zahvate nužna je primjena kardiopulmonalnog *bypassa* uz eventualno postoperativno premoštenje sindroma smanjenoga srčanog izbačaja upotrebom tzv. ECMO-a (*Extracorporeal membrane oxygenation*) – uređaja koji privremeno zamjenjuje funkciju srca kao mišićne crpke i pluća kao organa za izmjenu plinova u krvi. Takvi uređaji tijekom svojeg rada kompromitiraju imunost zbog nastanka sustavnog upalnog odgovora i smanjenja cirkulirajućih protutijela prije nastalih tijekom aktivne imunizacije. Svi navedeni entiteti nose povećanu mogućnost razvoja teških infekcija koje dodatno utječu na morbiditet i mortalitet ionako ranjive populacije, otežavajući klinički oporavak i povećavajući sveukupne troškove liječenja. Stoga u današnjoj medicinskoj znanosti nezaobilaznu ulogu pri zaštiti takvih bolesnika ima sustavno procjepljivanje dodatnim cjepivima i oboljele djece i članova njihovih obitelji, čime se rizik od infekcija i superinfekcija snižava na najmanju moguću mjeru. Temeljem službene statistike dostavljene Eurostatu i OECD-u, koja je javno dostupna u *Pregledu stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2017. – Hrvatska* te prema informacijama preuzetima sa Zavoda za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije, procijepljenost djece vakcinama iz redovitog kalendara u našoj je zemlji i dalje razmjerno visoka. Tako je u našoj zemlji 2016. godine primarno cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B i *Haemophilus* tipa B (6u1) primilo oko 93% djece. Zabrinjava, pak, podatak o padu (!) procijepljenosti protiv ospica, rubeole i zaušnjaka, koja je prvi put u dvadeset godina pala ispod 90% na državnoj razini, dok u Dubrovačko-neretvanskoj županiji ta stopa za 2016. iznosi poražavajućih 64%. Nažalost, nema dostupnih podataka o procijepljenosti djece s prirodnim srčanim grješcima niti s imunodeficijencijama, već samo za kronične bolesnike neovisno o dobi.

### Cilj rada

Ovaj rad osmišljen je radi pregleda mogućnosti aktivne i pasivne imunizacije temeljem niza preporuka preuzetih iz svjetske literature s dodatnim zadatkom – približavanjem cjelokupne problematike općim pedijatrima, pedijatrijskim kardiolozima, infektolozima i intenzivistima koji rade s posebno ugroženim skupinama djece. Podatci su preuzeti iz brojnih neonatoloških i pedijatrijskih udžbenika te udžbenika iz infektologije i pedijatrijske kardiologije, pretraživanjem baza *PubMed*, *UpToDate*, *Medscape*, *WebMed*, *OMIM* i ostalih medicinski važnih baza podata-

ka te raznih smjernica i preporuka niza država Sjeverne Amerike, Europske unije i ostalih zemalja uz konačan osobni kritički osvrt na cjelokupnu problematiku sklapanjem svih podataka u složenu cjelinu.

### Dodatna cjepiva koja se preporučuju izvan redovitog kalendara cijepjenja

#### *Influenca i cijepjenje protiv gripe*

Osim tipične kliničke manifestacije u obliku akutne infekcije gornjih dišnih putova, influenza se može prezentirati širokim spektrom respiratornih bolesti poput laringitisa (krupa), traheobronhitisa, bronhiolitisa i upalom pluća. Od komplikacija najčešće su sekundarne pneumonije (uzrokovane bakterijama) te upale uha i sinusa. Sekundarne bakterijske infekcije kao komplikacija influence javljaju se najčešće u primarno zdrave djece koja su inficirana virusom, no bolest uzrokovana virusom gripe osobito je teška među djecom s kroničnim bolestima, dok je za prethodno zdravu djecu to u većini slučajeva tek blaga samozlječiva bolest koja najčešće traje nekoliko dana.<sup>1,7,19</sup> Više je studija i preglednih radova koji upućuju na dobrobit cijepjenja protiv gripe sve djece starije od šest mjeseci s hemodinamski važnim prirodnim srčanim grješcima, kroničnim bolestima pluća (uključivši astmu i cističnu fibrozu), kroničnim bubrežnim bolestima, metaboličkim bolestima (uključujući šećernu bolest), zatim djece s ugrađenim sustavom za odvodnju likvora i umjetnom pužnicom, imunosuprimiranih te djece koja dugotrajno primaju acetilsalicilnu kiselinu zbog Kawasakijske bolesti.<sup>1,7-10,58</sup> Uz navedeno, postoji i logična indikacija za procjepljivanje ukućana koji žive s ugroženim skupinama djece te zdravstvenih djelatnika i svih osoba koje dolaze u dulji kontakt s djetetom uz nezaobilazne mjere prevencije širenja virusa pojačanom higijenom ruku tijekom sezone gripe.<sup>1,2,21,22</sup> Trenutačno na tržištu postoje živa atenuirana cjepiva (trovalentno i četverovalentno) koja se primjenjuju intranazalno (navedena nisu registrirana u RH) te inaktivirano cjepivo koje se daje intramuskularno.<sup>23</sup> Iako je intranazalna primjena jednostavnija, prema nedavnim istraživanjima, imunizacija djece živim atenuiranim intranazalnim cjepivom ne pruža bolju kolektivnu zaštitu od inaktiviranog cjepiva.<sup>1,2,23,24</sup> Istodobno, cijepljenje intranazalnim živim atenuiranim cjepivom kontraindicirano je u djece mlađe od dvije godine te pacijenata koji su predmet zanimanja ovog rada.<sup>1,2,20-24</sup> U Republici Hrvatskoj inaktiviranim cjepivom o trošku zdravstvenog sustava mogu se cijepiti sva djeca koja pripadaju u navedenu rizičnu skupinu. Tako djeca od 6 do 36 mjeseci (treće godine) primaju jednu dozu od 0,25 ml te drugu dozu nakon četiri tjedna, dok djeca od 3. do 8. godine primaju jednu dozu od 0,5 ml, a dodatnu (drugu) u razmaku od mjesec dana ako prije nisu cijepljena. Starija školska djeca, adolescenti i odrasli primaju samo jednu dozu od 0,5 ml.<sup>1,2,20-24</sup> Nažalost, nisu dostupni podatci o ukupnoj procijepljenosti sve djece protiv virusa gripe, već samo od šestog mjeseca do treće godine.

#### *RSV (Respiratorni sincicijski virus) i pasivna imunoprofilaksa protiv RSV-a – Synagis*

RSV je najčešći uzročnik infekcija donjih dišnih putova u dojenčadi i male djece, nešto češće muškog spola. Do kraja prve godine od tog virusa oboli 25 – 70% djece (ovi-

sno o autorima), dok do druge godine gotovo sva djeca barem jedanput prebole respiratornu infekciju uzrokovanu RS-virusom.<sup>1,11</sup> U dječjoj dobi oko 50% respiratornih infekcija uzrokovano je RS-virusom. To je ujedno i najčešći uzročnik bronholitisa (90%), upale pluća (40%), traheobronhitisa (30%) te oko 10% sindroma krupa.<sup>9</sup> Kod svih entiteta liječenje je simptomatsko, dok je antimikrobna terapija indicirana tek nakon razvoja sekundarne bakterijske infekcije.

Posebno su ugroženi pacijenti s bronhopulmonalnom displazijom, nedonoščad i nedostaščad te novorođenčad i dojenčad s hemodinamski važnim prirođenim srčanim grješcima, imunodeficijencijom i kroničnim plućnim bolestima jer se u njih znatno češće razvijaju komplikacije u sklopu akutne infekcije RSV-om, što dodatno utječe na morbiditet i mortalitet ionako ranjivih skupina.<sup>1,2,7,11–13,16–18</sup> Istodobno, porastom broja oboljelih iz gore navedene rizične skupine i porastom broja komplikacija koje treba aktivno, katkad i agresivno liječiti, proporcionalno raste i trošak u zdravstvenom sustavu.<sup>14,15</sup>

S kardiološkog aspekta, prema smjernicama kardioloških društava, profilaksu palivizumabom trebala bi primiti sva djeca do druge godine života s cijanotičnim i hemodinamski važnim srčanim grješcima, djeca koja medikamentno liječe kongestivno zatajenje srca, djeca sa znatnom plućnom hipertenzijom i/ili kroničnom plućnom bolešću te djeca s kardiomiopatijama.<sup>1,2,11</sup> No, kao i vezano za odluku o drugim cjepivima, preporuku o osobitoj potrebi za cijepljenje pedijatrijskoga kardiološkog bolesnika treba donijeti u konzultaciji s pedijatrijskim kardiologom.

Profilaksa nakon druge godine ne preporučuje se ni za jednu populaciju bolesnika. Određene skupine autora demotiviraju rutinsko cijepljenje djece s Downovim sindromom, cističnom fibrozom i blagom imunodeficijencijom, ne precizirajući težinu njihovih osnovnih bolesti i priloženih komorbiditeta.<sup>11</sup> Nedostaju istraživanja o dobrobiti imunoprofilakse djece s imunodeficijencijom u sklopu DiGeorgeova sindroma, no među mnogim autorima postoji stajalište da su i ti pacijenti kandidati za primjenu profilakse „cjepivom“ protiv RSV-a.<sup>1,2,27,28</sup> Pacijenti s kongestivnim zatajenjem srca kojima je srčana grješka adekvatno operativno korigirana, ali pritom ne primaju medikamentnu terapiju, pacijenti s hemodinamski nevažnim srčanim grješcima (ASD tipa sekundum, mali VSD, otvoreni Botallov duktus, blaga aortalna stenoza, blaga koarktacija aorte i blaga stenoza pulmonalne valvule) te djeca s blagom kardiomiopatijom (koja ne iziskuje terapiju) nisu kandidati za imunoprofilaksu Synagisom®.<sup>1,2,10–14</sup> Iako nema točno definiranih indikacija za procjepljivanje djece s funkcionalnom i anatomskom asplenijom, logično je da pacijenti s hemodinamski važnim srčanim grješcima i/ili kongestivnim zatajenjem srca prime imunoprofilaksu do druge godine života.

#### *Pneumokokna bolest i pneumokokno cjepivo*

*Streptococcus pneumoniae* gram-pozitivna je bakterija koja raste kao diplokok. Od brojnih dijelova najvažniju patogenu ulogu ima polisaharidna kapsula koja obavlja mikroorganizam i s pomoću polisaharidnog kompleksa razvrstava ga u čak 90 antigeno različitih serotipova. Incidencija obolijevanja najčešća je u najranjivijim skupinama, tj. u dojenčadi i male djece te odraslih, starijih od 65 godina. Streptokok je najčešći uzročnik upale pluća u

općoj populaciji, jedan od najčešćih uzročnika meningitisa, sinusitisa, mastoiditisa i upale srednjeg uha, nešto rjeđe endokarditisa, peritonitisa i artritisa. Ujedno je i najčešći uzročnik bakterijske upale pluća u sklopu superinfekcije kao komplikacije gripe.<sup>1,24,32,33</sup> S obzirom na to da je upravo slezena mjesto razgradnje bakterijske polisaharidne kapsule, djeca s anatomskom i funkcionalnom asplenijom posebno su ranjiva i osjetljiva za uzročnike invazivnih oblika bolesti. Istodobno, djeca s agamaglobulinemijom i hipogamaglobulinemijom zbog slabijeg stvaranja protutijela mogu se višekratno razboljeti zbog istog tipa pneumokoka.<sup>1,2,32,33</sup>

Rizične skupine kod kojih je indicirana primjena cjepiva dodatno su i bolesnici s hemodinamski važnim prirođenim srčanim grješcima, kroničnim bolestima pluća, bubrega i jetre, metaboličkim bolestima (uključujući šećernu bolest!), bolesnici s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom te splenektomirana djeca, zatim pacijenti s ugrađenim kohlearnim implantatom (ima) („umjetnom pužnicom“), sustavom za odvodnju likvora (ventrikuloperitonealnim – VP *shuntom*) i na kraju djeca s prirođenim i stečenim imunodeficijencijama.<sup>1,2,7,10,32–35,41–43,58</sup> HZZO prepoznaje potrebu i priznaje troškove nabave i cijepljenja protiv invazivne pneumokokne bolesti ugroženih skupina.

Na tržištu u Republici Hrvatskoj trenutačno postoje dva cjepiva. Konjugirano, 13-valentno cjepivo, PCV13 koje se sastoji od 13 purificiranih kapsularnih polisaharidnih serotipova te polisaharidno 23-valentno cjepivo – PPSV23 (*23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*) koje se sastoji od 23 polisaharidna serotipa.

PCV13 (13-valentno cjepivo) odobreno je za djecu ne mlađu od (6) 8 tjedana, ovisno o autorima, a do druge godine idealno bi bilo da se primijene sveukupno četiri doze cjepiva s najmanjim razmakom od dva mjeseca (preporučena shema 2 – 4 – 6 – 12 do 15 mjeseci). S obzirom na to da cjepivo PPSV23 nije ni imunogeno ni zaštitno u djece mlađe od 2 godine, u ranijoj se dobi ne daje. Nakon tog razdoblja preporučuje se PPSV23 (23-valentno cjepivo) s obvezatnim razmakom od minimalno dva mjeseca nakon posljednje doze PCV13. U slučaju potrebe daje se dodatna doza 23-valentnog cjepiva 5 godina nakon posljednje primjene.<sup>1,2,7–10,32,33,36,58</sup>

#### *Meningokokna bolest i meningokokno cjepivo*

*Neisseria meningitidis* gram-pozitivna je bakterija koja, kao i pneumokok, raste u parovima, a faktori virulencije ovog mikroorganizma jesu njegova polisaharidna kapsula, stvaranje IgA-proteaza, sposobnost vezanja željeza iz transferina te lipooligosaharid. Često asimptomatski kolonizira sluznicu nazofarinksa, nerijetko uzrokujući kliničnost. Nas zanimaju invazivni oblici zbog svoje potentnosti da životno ugrožavaju pacijente uzrokujući sepu s gnojnim meningitisom ili bez njega, izolirani gnojni meningitis te fulminantnu meningokokcemiju. Od svih patogena u hrvatskoj populaciji ipak se najviše ističe meningokok grupe B (oko 80% slučajeva). Invazivni sojevi imaju kapsulu pa se zato preporučuje cijepljenje djece s funkcionalnom i anatomskom asplenijom, djece s imunodeficijencijama koje se javljaju u sklopu DiGeorgeova sindroma te imunokompromitirane djece (oboljele od zloćudnih bolesti i transplantirane).<sup>1,2,7,10,34,36–40</sup> Posebno su ugroženi pacijenti s defektnim terminalnim komponentama komplementa (deficitom C3, C5-9, properdina, fak-

tora D i H) pa njih zbog sprječavanja recidivirajućih infekcija treba dodatno zaštititi cjepivom protiv meningokoka grupe A, B, C, W135, X i Y.

Postoje dva cjepiva protiv meningokoka grupe B – četverovalentno cjepivo (Bexsero®) koje se sastoji od četiri komponente (fHBP, NadA, NHBA, PorA P1.4), dok dvokomponentno cjepivo (Trumenba®), čija suspenzija u sastavu ima dvije rekombinantne lipidirane varijante fHBP-a, nije dostupno u Republici Hrvatskoj (Halmed). Četverovalentno cjepivo registrirano je za djecu nakon druge godine života, *no HZZO zasad ne priznaje troškove procjepljivanja ugroženih pacijenata*. Daje se prema shemi 2 – 4 – 6 mjeseci te između 12. i 15. mjeseca (ukupno četiri doze), u dozi od 0,5 ml intramuskularno. Dojenčad između 6. i 11. mjeseca prima po dvije doze s razmakom ne manjim od dva mjeseca uz *booster* (docjepljivanje) u drugoj godini života (ukupno tri doze). Djeca koja dobivaju primovakcinaciju između druge godine i adolescentne dobi trebaju dobiti dvije doze s razmakom od dva mjeseca. Neki preporučuju *booster* svakih pet godina, ali još traju klinička istraživanja je li u kasnijoj dobi *booster* doza uopće potrebna.<sup>1,2,37,38</sup>

#### Rotavirusno cjepivo

Rotavirus je najčešći uzročnik akutnoga gastroenteritisa u dojenčadi i male djece i smatra se uzrokom oko 40% hospitalizacija zbog akutnoga gastroenteritisa u svijetu. Postoje brojni genotipovi, no četiri (G1P[8], G2P[4], G3P[8] i G4P[8]) odgovorna su za 90% svih infekcija. Razvojem infekcije stvara se „aktivna imunizacija“, a protutijela usmjerena protiv glavnih površinskih antigena (G i P-proteina) pokazuju križnu aktivnost i prema drugim sojevima pa primoinfekcija zapravo rezultira najtežom kliničkom slikom, dok su sljedeće epizode sve blaže.<sup>9,10,46</sup> Stoga je indicirana primjena rotavirusnog cjepiva za posebno ranjive skupine.<sup>1,2,7,25,26</sup>

Zbog osnovne bolesti i bojazni od razvoja komplikacija prepoznata je potreba za cijepljenje sve nedonoščadi rođene prije 33. tjedna gestacijske dobi, novorođenčadi s hemodinamski važnim prirođenim srčanim grješcima, novorođenčadi s prirođenim bolestima metabolizma, dojenčadi s kroničnim bolestima jetre i bubrega te dojenčadi s teškim oštećenjima SZS-a.<sup>1,2,7–10,25,26</sup> Cjepivo je živo, atenuirano, monovalentno i daje se samo oralnim putem u dvije doze u razmaku ne manjem od 4 tjedna, najranije u dobi od šest tjedana. Idealno je primijeniti cjepivo do četvrtog mjeseca, no postoji *prozor* do šestog, odnosno osmog mjeseca života ovisno o autorima.<sup>1,2,7,26</sup> Za kardiološke bolesnike prije primjene cjepiva nužna je prethodna konzultacija s pedijatrijskim kardiolozima.

Dodatne informacije o svim navedenim cjepivima mogu se naći na stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), *European Medicines Agency* (EMA) te *Food and Drug Administration* (FDA).

#### Sindromi

Dolje su navedene najčešće kromosopatije koje u sklopu kliničke slike mogu imati prirodene srčane grješke različite težine s konkomitantnim imunodeficijencijama ili bez njih i zato su predmet zanimanja ovog rada.

*DiGeorgeov sindrom* (OMIM#188400) i *velokardiofacijalni sindrom* (OMIM#192430) dio su spektra poremećaja koji se označava kraticom *CATCH22* (*cardiac de-*

*fects, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia*). Nastaje zbog mikroleucije u području kromosoma 22q11.2, a dijagnosticira se FISH-om (fluorescentnom *in situ* hibridizacijom). Javlja se u 1 : 3000 do 1 : 4000 porođaja.<sup>1,27–30</sup> U klasičnom obliku mogu se naći konotrunkalne srčane anomalije, hipokalcemija zbog hipoplazije paratiroidnih žlijezda te u 75% slučajeva imunodeficijencija različita stupnja kao posljedica hipoplazije timusa sa smanjenim brojem limfocita T.

U konotrunkalne prirodene srčane grješke združene s DiGeorgeovim sindromom ubrajamo subaortalni ventrikularni septalni defekt, dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desne klijetke, Fallotovu tetralogiju, pulmonalnu atreziju s ventrikularnim septalnim defektom, aortopulmonalni prozor, prekid aortalnog luka i transpoziciju velikih krvnih žila. Redom je riječ o hemodinamski važnim srčanim grješcima koje se očituju povećanim lijevo-desnim pretokom s naknadnim razvojem plućne hipertenzije ili, pak, nalazimo grješke sa smanjenim protokom kroz pluća poput Fallotove tetralogije ili pulmonalne atrezije s cijanozom i ventilacijsko-perfuzijskim nerazmjerom. Kod transpozicije velikih krvnih žila nalazimo dva razdvojena kruga o čijoj će međusobnoj komunikaciji i stupnju miješanja krvi ovisiti stupanj cijanoze. Izuzev ove hemodinamske osobitosti nabrojanih prirodnih srčanih grješaka u sklopu DiGeorgeova sindroma, to su srčane grješke koje iziskuju jednu ili često i više kardiokirurških operacija s uporabom ekstrakorporalne cirkulacije.

Kada govorimo o imunodeficijencijama različita stupnja u sklopu DiGeorgeova sindroma, valja istaknuti da, iako postoji uredan broj limfocita B, nerijetko se nađe i hipogamaglobulinemija.<sup>1,29,30</sup> U sklopu inicijalne obrade nužno je određivanje frakcija limfocita s pomoću protočne citometrije (*Flow cytometric lymphocyte analysis*). Određuje se ukupan broj T-limfocita (CD3, CD40), „naivnih“ T-stanica (CD4/CD45RA), memorijskih T-stanica (CD4 ili CD45RO), B-stanica (CD19) i NK (*Natural killer*) stanica (CD3-CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>). Potrebno je i redovito praćenje koncentracije imunoglobulina (i eventualna nadoknada) uz redovit probir na postotak CD4<sup>+</sup>-limfocita prije davanja živostaničnih cjepiva kako bi se objektivizirao stupanj imunodeficijencije.<sup>1,3,27–31</sup> Apsolutni broj CD4-stanica > 500 stanica/mm<sup>3</sup> i ≥ 200 CD8-stanica/mm<sup>3</sup> donja je granica za sigurnu primjenu cjepiva.<sup>50</sup> Naime, istraživanja na pacijentima s blagom do umjerenom imunodeficijencijom pokazuju dobar klinički odgovor nakon cijepljenja živostaničnim cjepivima (*MMR, vodene kozice, poliomijelitis – IPV, gripa – inaktivirano, Rotavirus*), stoga njihova primjena nije kontraindicirana, nego unatoč prijašnjim mišljenjima čak i preporučljiva.<sup>1,27–30</sup> Istodobno, istraživanja na zdravoj populaciji i onoj s velokardiofacijalnim sindromom pokazala su da je incidencija nuspojava u djece s blagim i srednje teškim oblikom imunodeficijencije slična onoj u zdrave populacije. Stoga je trenutno stajalište da dobrobit cjepiva prelazi potencijalni rizik od cijepljenja<sup>29,30</sup> jer necijepljenje djece može rezultirati razvojem infekcije divljim sojem virusa. Ipak, živostanična cjepiva ne smiju se davati djeci s DiGeorgeovim sindromom koja imaju teške oblike imunodeficijencije zbog rizika od infekcije uzrokovane cijepnim sojem virusa.<sup>1,3,28</sup> Cijepljenje *protiv gripe i poliomijelitisa* preporučuje se samo inaktiviranim cjepivom, nikako atenuiranim.<sup>1,2,7,21–24,27–30</sup> Djecu s DiGeorgeovim sindromom koja

imaju imunodeficienciju trebalo bi cijepiti protiv pneumokoka, meningokoka i infekcije *Haemophilus influenzae* tipa B,<sup>1-3,7-13,27,28</sup> osobito pacijente s hipogamaglobulinemijom.<sup>38,39</sup> Podsjećamo da je nužno redovito praćenje takvih bolesnika i prema potrebi indicirana je nadoknada imunoglobulina.<sup>1-3,23,27-30,34</sup> Davanje MMR-a, varicelnog cjepiva (ako ukućani nisu preboljeli vodene kozice) te cjepiva protiv gripe i Rotavirusa preporučuje se i ukućanima (članovima obitelji) kako bi se „minikolektivnim“ imunitetom dijete zaštitilo od potencijalnog prijenosa infektivnog agensa. Ponavljamo da se primovakcinacija MMR-om i varicelnim cjepivom daje odvojeno. Rotavirusno cjepivo može se dati dojenčadi koja živi s oboljelim od imunodeficiencija, no zabranjen je bilo kakav kontakt s pacijentom u tjedan dana od primjene cjepiva. Ako je ipak imunodeficientno dijete zabunom cijepljeno živostaničnim cjepivom (varicela), potrebno je dati IVIG ili varicela-imunoglobulin u roku od 72 sata.<sup>1,2,7</sup>

*Downov sindrom (OMIM#190685)* najčešća je bolest uzrokovana kromosomskom aberacijom (trisomijom) na 21. (somatskom) kromosomu, fenotipski vjerojatno i najupadljivija. Javlja se u 1 : 700 – 800 djece, a karakterizira ga niži ili viši stupanj mentalne retardacije, fenotipski upadljive crte lica, uz (moguće) brojne anomalije unutarnjih organa. Prirodne srčane grješke javljaju se u otprilike 50 – 60% bolesnika, najčešće u obliku zajedničkog AV kanala, potpunog ili parcijalnog oblika (oko 50% ukupnog broja srčanih grješaka), no mogu se naći atrijski i ventrikularni septalni defekti, perzistentni arterijski kanal (Botallov duktus), Fallotova tetralogija i plućna hipertenzija. Opisane prirodne srčane grješke nose sa sobom hemodinamsku važnost te povišen rizik od infekcija. Uz navedeno, zahvaćena djeca nerijetko imaju različit stupanj imunodeficiencije. Naime, na razini stanične i humoralne imunosti mogu se naći uredne vrijednosti limfocita B i T (uz smanjen omjer CD4/CD8), uredan broj neutrofila, monocita i NK-stanica, ali uz različit stupanj oslabljene funkcije te kvantitativno smanjen broj imunoglobulina, čime se znatno smanjuje sposobnost stvaranja specifičnih protutijela nakon cijepjenja. Šećerna bolest koja prati mnoge zahvaćene bolesnike dodatno takvu djecu čini osjetljivom za infekcije.

Osim uobičajenih cjepiva, dodatna imunizacija djece s trisomijom 21 preporučuje se cjepivom protiv gripe već nakon 6. mjeseca života te pneumokoknim cjepivom nakon druge godine života prema prije navedenoj shemi.<sup>7,34,41-44</sup> Inkonzistentna su stajališta oko primjene RSV-cjepiva.<sup>11-18,41-44</sup> Skupina autora<sup>16</sup> čak ne preporučuje rutinsko cijepjenje RSV-cjepivom djece s blagom imunodeficiencijom, djece s Downovim sindromom i kroničnom plućnom bolešću, ali postoji apsolutna indikacija procijepiti takvu djecu mlađu od 2 godine koja su prolirano hospitalizirana zbog teške plućne bolesti te ako su teško imunodeficientna ili imaju hemodinamski važnu srčanu anomaliju.

*(Ullrich-)Turnerov sindrom (Bonnie-Ullrichov sindrom)* nešto je rjeđi, s incidencijom od 1 : 2000 – 5000 djece. Radi se o parcijalnoj ili potpunoj monosomiji 45X, koja ima karakteristična fenotipska obilježja, ali i heterogenu kliničku sliku. Srčane grješke javljaju se u 40% djece, a najčešće se nađe koarktacija aorte udružena s bispudalnom aortalnom valvulom, mnogo rjeđe sindrom hipoplastičnoga lijevog srca, anomalije mitralne valvule i aneurizma aorte.<sup>45</sup>

*Noonanin sindrom (OMIM#163950)* nasljeđuje se autosomno dominantno, s brojnim genima koji mogu uzrokovati heterogenu kliničku sliku sličnu onoj u djece s monosomijom 45X uz incidenciju 1 : 1000 – 1 : 2500. Pacijenti s ovim sindromom često imaju prirodne srčane grješke od kojih je najistaknutija stenoza pulmonalne valvule različita stupnja, nerijetko praćena displazijom zalistka. Mogu se registrirati i hipertrofična kardiomiopatija, defekt interatrijskog ili interventrikularnog septuma, parcijalni (češće nego kompletni) atrioventrikularni kanal, Fallotova tetralogija, dok je koarktacija aorte zapravo češća nego što se prije mislilo.

*Williams-Beurenov sindrom (OMIM#194050)* javlja se u 1 : 7000 – 10.000 ljudi. Izazvan je delecijom na kromosomu 7q11.23 koji kodira gen za elastin, uzrokujući supralvalvularnu aortalnu stenozu sa stenozom ogranaka plućne arterije, stenozom koronarnih krvnih žila i/ili stenozom ogranaka sistemskih arterija ili bez njih. Mogu se vidjeti i VSD, ASD te sistemska hipertenzija. U dojenačkoj dobi karakteristična je hiperkalcemija s hiperkalciurijom i razvojem mokraćnih kamenaca, ali – maknuto. Zbog upadljivoga, simpatičnog izgleda takva se djeca često propuste do školske dobi kad počinju imati teškoće s koncentracijom i probleme s okolinom zbog izražene hiperaktivnosti i ekstrovertiranosti.<sup>3-8,80,81</sup>

Incidencija *Alagille(-Watsonova) sindroma (OMIM#118450)* procjenjuje se na 1 : 7000. Uzrok u većini slučajeva leži u mutaciji gena *JAG1*, puno rjeđe (oko 1%) gena *NOTCH2*. S obzirom na moguću perifernu pulmonalnu stenozu s VSD-om ili bez njega te bolest jetre, nedvosmisleno je indicirano procjepeljivanje protiv pneumokoka i gripe.<sup>1-3</sup>

Za sve gore navedene sindromske bolesti nedostaju smjernice o procjepeljivanju izvan redovitog kalendara cijepjenja. Zbog prirode srčanih grješaka takva djeca nerijetko budu podvrgnuta kardiokirurškom zahvatu na otvorenom srcu primjenom kardiopulmonalnog *bypassa* čime se kompromitira imunost i snižava razina cirkulirajućih protutijela prije nastalih tijekom aktivne imunizacije. Istodobno, takva djeca često borave u manjim zajednicama čija je osnovna svrha prilagođena edukacija prema posebnom programu uz tjelesnu i psihičku potporu zahvaćenim pojedincima i cijeloj obitelji. Stoga je sa zdravorazumskoga medicinskoga gledišta takvu djecu s hemodinamski važnim srčanim grješcima, cijanozom, plućnom hipertenzijom, srčanom insuficijencijom te teškom ili srednje teškom imunodeficiencijom indicirano procijepiti protiv pneumokoka i gripe, a protiv meningokoka prema specifičnoj indikaciji.<sup>1-3,58</sup> U slučaju neodumice preporučljiva je i konzultacija s pedijatrijskim infektolozima i pedijatrijskim kardiolozima.

### Asplenija i polisplenija

Heterotaksija kao sindrom označava abnormalan odnos između bronha, želuca, jetre i srca te je snažan indikator prisutnosti kompleksne srčane grješke s pridruženim anomalijama okolnih krvnih žila ili bez njih, uz dodatne ekstrakardijalne anomalije kao što su asplenija ili polisplenija – prema kojima se i sami sindromi svrstavaju u dvije grupe. Riječ je o poremećaju u embriogenezi visceralnih, tj. torakoabdominalnih organa. *Asplenija koju obično nalazimo u sklopu desnog atrijskog izomerizma* ili bilateralna „desnostranost“ očituje se bilateralnom sime-

trijom desne strane, oba plućna krila sastoje se od tri reznja, jetra je simetrično smještena, postoje bilateralni sinusni čvor i dvije atrijske aurikule, s odsutnosti ili hipoplazijom slezene. Često se nalazi i malrotacija crijeva. Nerijetko je združena s teškim i složenim srčanim grješcima poput atrioventrikularnoga septalnog defekta (85%), teške pulmonalne stenoze ili atrezije, transpozicije velikih krvnih žila (80%), totalnog anomalnog utoka plućnih vena u desni atrij (70 – 75%), univentrikularnog srca i dvostrukog izlaza iz desnog srca (*double outlet right ventricle*), a od krvožilnih anomalija česta je perzistentna gornja šuplja vena (50%).

*Polisplenija* (lijevi atrijski izomerizam ili obostrana „lijevostranost“ – *bilateral left-sidedness*) očituje se višestrukim slezenama (doduše slabo funkcionalnim), desnostrano postavljenim želucem, bilobularnim plućnim krilima (poput lijevog pluća) uz moguću odsutnost žučnog mjehura. Srčane i krvožilne anomalije ipak su nešto rjeđe, a osim gore navedenih mogu se naći dekstrokardija, prekid suprarenalnog dijela donje šuplje vene s *hemiazzygos* kontinuitetom (70%), parcijalni anomalni utok plućnih vena u desni atrij (40%) i opstruktivne lezije lijevog srca.

Iako jedna skupina autora *Ivemarkovim sindromom* (OMIM#208530) označava samo aspleniju s kardiovaskularnim anomalijama, drugi, pak, navedeni entitet povezuju općenito sa sindromom heterotaksije. Treća skupina opisuje Ivemarkov sindrom mimo pojma heterotaksija, kao X-vezanu, autosomno dominantnu ili recisivnu bolest vezanu uz koneksin 43 i gen *ZIC3*<sup>34–36</sup> uz koje se nerijetko nađu složene srčane grješke.

Prema brojnim izvorima, djeca s asplenijom/hiposplenijom (anatomskom odsutnosti slezene) odnosno polisplenijom (nedostatnom funkcijom) sklona su infekcijama i fulminantnim sepsama uzrokovanim inkapsuliranim bakterijama. Stoga se potpuno opravdano preporučuje procjepljivanje *pneumokoknim i meningokoknim cjepivom te cjepivom protiv HiB-a*.<sup>1,2,3,7,9,10,34–36</sup> Djecu s asplenijom nije preporučljivo kombinirano cijepiti pneumokoknim (PCV13) i meningokoknim cjepivom tijekom istog posjeta liječniku, već je potreban razmak od najmanje četiri tjedna između primjene tih cjepiva.<sup>2,7–10</sup> Sva ostala cjepiva iz redovitog kalendara daju se prema standardnim smjernicama. Dodatno se preporučuje cijepljenje HiB-cjepivom (*booster*) nakon pete godine.<sup>2</sup>

### Influenca

Iako nije opisan viši rizik od teških oblika gripe, cijepjenje u asplenične djece preporučljivo je radi prevencije sekundarne bakterijske superinfekcije (najčešće pneumokokom).<sup>53</sup> Prednost se daje inaktiviranom cjepivu.<sup>1,2,20–23</sup> Nema kontraindikacije za primjenu ostalih živih atenuiranih cjepiva (*MMR*) koja su u redovitom kalendaru cijepjenja.<sup>1,2,7,10</sup>

### Splenektomija

Prije eventualne splenektomije (zbog bilo koje indikacije) preporučuje se potpuna procijepljenost *protiv pneumokoka, meningokoka i HiB-a*. Ako dijete nije prije procijepljeno, nakon druge godine indicirana je primjena PSV23  $\geq$  2 tjedna prije splenektomije i  $\geq$  2 tjedna nakon operacije.<sup>1,2,58</sup> Uz navedeno, indicirana je profilaksa penicilinom ili amoksicilinom djeci do pete godine.<sup>1,2</sup>

## Djeca nakon kardiokirurške operacije – kardiopulmonalni bypass

Svjedoci smo brzog razvoja pedijatrijske kardiologije i kardiokirurgije koja za sobom nosi niz dosad nepoznatih komplikacija i komorbiditeta kao što su sindrom gubitka bjelančevina (*Protein losing enteropathy* – PLE) i plastični (odljevni) bronhitis. Od gore navedenih najintenzivnije patofiziološke hemodinamske promjene događaju se nakon Fontanove operacije, tj. nakon uspostave totalne kavopulmonalne anastomoze. Iako etiologija dosad nije potpuno razjašnjena (jer se PLE javlja i u djece s Fontanovom cirkulacijom uz normalne tlakove u venskom sustavu), gubitak proteina može se povezati s povišenim sistemskim venskim tlakovima koji se uz ionako oslabljenu sistoličku funkciju i povišenu plućnu vaskularnu rezistenciju retrogradno prenose na limfni sustav i *ductus thoracicus*, što je i dokazano u hemodinamskim studijama.<sup>49–52</sup> Navedeno stanje u konačnici rezultira hipoalbuminemijom, hipoproteinemijom, limfocitopenijom, gubitkom imunoglobulina i povišenim klirensom alfa-1-antitripsina.<sup>49</sup> Gubitak imunoglobulina i limfocita povisuje rizik od infekcija, što i jest predmet zanimanja ovog rada. Periooperativno oštećenje sluznice crijeva i koagulopatija kao posljedica jetrene lezije dodatno pogoduju gore navedenim procesima. Istodobno, zamijećeno je da se PLE češće javlja u djece s postoperativnim konstriktivnim perikarditisom i kongestivnim zatajenjem srca te u djece koja su dugo bila na kardiopulmonalnom *bypassu*. Isti se sindrom opisuje i pri Mustardovoj operaciji<sup>54</sup> te kod kardiomiopatija i konstriktivnog perikarditisa, nepovezanih s operacijom. PLE se uz dekonjestivnu terapiju liječi i nadoknadom imunoglobulina i albumina, a zbog opasnosti od razvoja težih infekcija preporučuje se dodatno cijepljenje protiv *gripe, pneumokoka i Haemophilusa tipa B*.<sup>53,56</sup>

Sama srčana kirurgija koja uključuje kardijalni *bypass* povezana je sa sistemskim upalnim odgovorom koji obuhvaća aktivaciju alernativnog sustava komplementa, stimulaciju i degranulaciju leukocita, sintezu citokina i povećanu reakciju između leukocita i endotela. Glavni induktori sistemskog upalnog odgovora na stres jesu kontakt između krvi i strane površine za vrijeme kardiopulmonalnog premoštenja te ishemijsko-perfuzijska oštećenja. Proinflamatorni citokini kao što je TNF- $\alpha$  glavni su medijatori upale koji uzrokuju vazodilataciju, povećavaju propusnost krvožilja i pogoduju razvoju intersticijskog edema. Time se potiče stvaranje mikroinfarkata nastalih nakupljanjem leukocita s naknadnom hipoperfuzijom tkiva i gubitkom funkcije organa. Kad se isti mehanizam počne odvijati i u miokardu, TNF- $\alpha$  djeluje kao kardio-depresivni citokin, čime se remeti protok kalcija i smanjuje osjetljivost miofilamenata na  $\beta$ -adrenoreceptorski odgovor. Depresija miokarda kao odgovor na citokine klinički se očituje oslabljenom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom, prolaznim srčanim aritmijama te slabim odgovorom na inotropnu terapiju.<sup>34,55</sup> Nakon kardiopulmonalnog *bypassa* nerijetko se može registrirati i trombocitopenija koja čak može biti intenzivnija zbog prethodno primljenog cjepiva (npr., protiv ospica) tako da je potreban oprez kod idućih davanja cjepiva protiv morbila.<sup>1,2</sup> Nekoliko radova opisuje suprimiranu funkciju T-limfocita,<sup>55,58</sup> a njihova je funkcija dodatno oslabljena zbog sinergističke uporabe kortikosteroida. Time se postoperativno dodatno povisuje rizik od infekcije. U jednom radu<sup>55</sup> pokušaj da se

Tablica 1. Djeca s težim prirođenim srčanim grješcima i stanjima koja uz prethodnu konzultaciju s pedijatrijskim kardiologom nalažu cijepljenje dodatnim cjepivima (modificirano prema referenciji 18. i kombinacijom ostalih)

Table 1. Children with severe CHDs and conditions who need additional immunisation (after consultation with pediatric cardiologist) (modified after ref. 18 and other combined)

1) Cijanotične srčane grješke /Cyanotic congenital heart defects (CHD)	– Fallotova tetralogija/tetralogy of Fallot – pulmonalna atrezija bez ventrikularnoga septalnog defekta /pulmonary atresia without ventricular septal defect – trikuspidalna atrezija/tricuspid atresia – Ebsteinova anomalija/Ebstein's anomaly – transpozicija velikih krvnih žila/transposition of great arteries – sve ostale srčane grješke s cijanozom ( $SO_2 < 85\%$ ) /all other cyanotic congenital heart defects with $SO_2 < 85\%$
2) Acijanotične, hemodinamski važne srčane grješke /Acyanotic hemodynamically significant CHDs	– znatan ventrikularni septalni defekt/significant ventricular septal defect – atrioventrikularni kanal/AV channel defect – velik defekt interatrijskog septuma/significant atrial septal defect – perzistentni Botallov duktus/persistent ductus arteriosus Botalli – znatne stenozе ili insuficijencije srčanih zalistaka /significant stenosis or insufficiency of cardiac valves – ostale hemodinamski važne srčane grješke/other hemodynamically significant CHDs
3) Stanja koja uključuju znatnu hipertrofiju lijeve klijetke /Conditions that include significant left ventricular hypertrophy	– hipertrofična kardiomiopatija/hypertrophic cardiomyopathy – znatna stenozа aortalne valvule/significant aortic valve stenosis
4) Stanja sa znatnom disfunkcijom lijeve klijetke (EF LV < 45%) /Conditions with significant left ventricular dysfunction (EF LV < 45%)	– dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy – ostala stanja s disfunkcijom LV-a/other conditions with LV dysfunction
5) Svi pacijenti sa srednje teškom i teškom plućnom hipertenzijom/All patients with medium and highly increased pulmonary artery pressure	
6) Cijanotične srčane grješke na kojima je obavljen palijativni zahvat /Cyanotic CHDs after palliative procedure	– uz stavljanje spoja između sistemske i plućne cirkulacije (Blalock-Taussig <i>shunt</i> ) s <i>bandingom</i> plućne arterije ili bez njega/with connection between systemic and pulmonary circulation (Blalock-Taussig shunt) – operacije prema Norwoodu, Glennu, Fontanu/Norwood, Glenn, Fontan operation – druge palijativne operacije/other palliative procedures
7) Djeca s genetskim bolestima s hemodinamski važnom kongenitalnom srčanom grješkom/Children with genetic disorders having hemodynamically significant CHDs	– Downov, Noonanin, Turnerov, Williamsov, Alagilleov sindrom /Down, Noonan, Turner, Williams, Alagille syndromes
8) Pacijenti s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom /Patients with functional or anatomic asplenia	– desni atrijski izomerizam – anatomska asplenija /right atrial isomerism – anatomic asplenia – lijevi atrijski izomerizam – polisplenija (funkcionalna asplenija) /left atrial isomerism – polysplenia (functional asplenia)
9) Pacijenti nakon transplantacije srca /Patients after heart transplantation	

supresija funkcije T-limfocita smanji promjenom dugodjelujućeg kortikosteroida u kratkodjelujući, nažalost, nije bio uspješan.

Istodobno, tijekom uporabe kardiopulmonalnog premoštenja nužna je primjena krvnih derivata (koncentrata eritrocita, trombocita i svježe smrznute plazme) koji u sebi sadržavaju obilje imunoglobulina, čime se remete stanični i humoralni odgovor na primjenu cjepiva.

Također, valja napomenuti da djeca s univentrikularnim srcem i srčanim grješcima ovisnim o prohodnosti aortopulmonalnih anastomoza (npr., Norwoodova operacija ili implantacija Blalock-Taussigine anastomoze kod pulmonalne atrezije) tijekom primovakcinacije svim cjepivima imaju povišen rizik od hipotenzije i/ili kardiocirkulatornog kolapsa pa bi nakon primjene cjepiva trebala biti monitorirana 24 sata uz redovito praćenje vitalnih funkcija (krvni tlak, frekvencija pulsa,  $SO_2$ ). Pri pojavi febriliteta ili hipotenzije indicirana je adekvatna hidracija s ostalim standardnim mjerama liječenja.<sup>7,8</sup>

Iako ne postoje gotove smjernice za preoperativni i postoperativni period određenoga kirurškog zahvata, koristimo se brojnim iskustvima, aktivnim promišljanjima i stajalištima kako bismo uspostavili ravnotežu između apsolutne potrebe za cijepljenjem i nepotrebnog troška procjepljivanja.

Na tablici 1. pojednostavnjeno je predstavljen popis težih srčanih grješaka koje, samo uz prethodnu konzul-

taciju s pedijatrijskim kardiologom, nalažu dodatno procjepljivanje.

### Stanja nakon transfuzije krvnih pripravaka

Prema CDC-u (*Centers for Disease Control and Prevention*), nakon transfuzije koncentrata eritrocita razmak prije davanja živih cjepiva (*MMR-a* i *varicelnoga*) mora biti 3 – 5 mjeseci, dok nakon primjene opranih eritrocita razmak nije potreban. Primjena svježe smrznute plazme, pune krvi i trombocita nalaže razmak od šest do sedam mjeseci prije nastavka procjepljivanja, a nakon primjene imunoglobulina, ovisno o dozi, 8 do 11 mjeseci.<sup>2,58</sup> Preporučuje se primjena *HiB*-cjepiva 2 mjeseca nakon *hypassa*,<sup>53</sup> a temeljem istraživanja na cjepivu protiv *MMR-a*,<sup>56</sup> čini se da humoralni i stanični odgovor i dalje zadovoljavaju dva mjeseca nakon kardiokirurške operacije, čime se omogućavaju pozitivna imunogenost i zaštitnost. Stoga je, prema sadašnjim spoznajama, preporučljivo da se u navedenom razdoblju (vjerojatno) mogu primijeniti i cjepiva protiv *pneumokoka* i *gripe*.<sup>1,2,56</sup> Valja izdvojiti da svim populacijama (i zdravoj i bolesnoj djeci) nije preporučljivo istodobno davanje *MMR-a* i *varicelnog* cjepiva tijekom primovakcinacije (oko 12. mjeseca života) zbog povišenog rizika od nastanka febrilnih konvulzija.<sup>1,2</sup> Stoga su trenutna stajališta da se primovakcinacija daje odvojeno, a kasnija cjepiva mogu se primijeniti zajedno. Na



Tablica 2 – Table 2. Imunizacija djece sa srčanim grješcima nakon specifičnih postupaka/Immunisation of children with CHDs after specific procedures

Cjepivo /Vaccine	Posljednja doza prije transplantacije /Last dose before transplantation	Prva doza poslije transplantacije /First dose after transplantation	Nakon transfuzije opranih eritrocita /koncentrata eritrocita /After transfusion of washed erythrocytes /erythrocyte concentrate	Nakon primjene svježe smrznute plazme/trombocita /After administration of fresh frozen plasma/platelets	Nakon primjene imunoglobulina (ovisno o dozi) /After immunoglobulin administration (dose dependant)
MMR <sup>1</sup>	≥ 4 tjedna /weeks	24 mjeseca (imunokompetentni) /24 months (immunocompetent)	Bez razmaka /3 – 5 mjeseci /Without interval /3–5 months	6 – 7 mjeseci /months	8 – 11 mjeseci /months
Varicela <sup>2</sup> /Varicella	≥ 4 tjedna/weeks		Kao gore/As above	6 – 7 mjeseci/months	8 – 11 mjeseci/months
Influenza <sup>3</sup> (inaktivirana) /Influenza (inactivated)	≥ (2) 4 tjedna/weeks	6 mjeseci/months	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
Influenza (živo atenuirano) /Influenza (live attenuated)	≥ 4 tjedna /weeks	Kontraindicirano /Contraindicated			
<i>S. pneumoniae</i>	≥ 4 tjedna? /weeks	6 mjeseci/months	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
<i>Haemophilus influenzae</i> tipa B (+DiTePer-IPV)?	≥ 4 tjedna? /weeks	6 – 12 mjeseci	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
<i>N. meningitidis</i>	≥ 4 tjedna?/weeks	6 mjeseci/months			
Hepatitis B	≥ 4 tjedna /weeks	6 mjeseci/months	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
OPV	Ukinuto u RH /Repealed in the Republic of Croatia	Kontraindicirano /Contraindicated	Nije primjenjivo /Not applicable		
BCG	Daje se u rodilištu /Given at maternity ward	Kontraindicirano /Contraindicated	Nije primjenjivo /Not applicable		

MMR – morbili, mumps, rubela/measles, mumps, rubella; DiTePer-IPV – difterija, tetanus, pertusis – inaktivirana poliomijelitisa vakcina/diphtheria, tetanus, pertussis – inactivated poliomyelitis vaccine; OPV – oralna poliomijelitisa vakcina/oral poliomyelitis vaccine; BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*; KPB – kardipulmonalni *bypass* (premoštenje)/cardiopulmonary bypass

<sup>1</sup> MMR – primovakcinacija je moguća najranije sa šest mjeseci života, druga doza između 12. i 15. mjeseca (ako dijete u međuvremenu nije transplantirano). /primovaccination is possible earliest at 6 months of life, second dose between 12 and 15 months (if the child did not undergo a transplantation in the meantime.

<sup>2</sup> Varicela – za pacijente od 1. do 12. godine razmak između dviju doza 3 mjeseca, za pacijente starije od 13 godina razmak od mjesec dana. U iznimnim slučajevima, ovisno o terminu zahvata, najranije se primovakcinacija daje s 9 mjeseci, a druga doza nakon 4 tjedna./for patients between 1 and 12 years the interval between two doses is 3 months, for those older than 13 years the interval of a month; in exceptional cases, depending on the time of the procedure, primovaccination is applied earliest at 9 months, and the second dose after 4 weeks.

<sup>3</sup> Influenca – iznimno, inaktivirano cjepivo može se u slučaju epidemije dati mjesec dana nakon transplantacije. /exceptionally, in case of epidemic inactivated vaccine can be given a month after transplantation

tablici 2. sistematizirano su navedene sheme cijepljenja djece nakon određenih kirurških postupaka i nadoknade krvnih pripravaka.

### Djeca s transplantiranim srcem

Mnoge bolesti i stanja mogu dovesti do ireverzibilnog oštećenja globalne sistoličke i/ili diastoličke funkcije srca pa, nakon prethodnog iscrpljenja konzervativne terapije mogu nalagati i transplantaciju srca. Kandidati za presadbu najčešće su djeca s primarnim kardiomiopatijama, restriktivskom kardiomiopatijom bilo kojeg uzroka te dilatacijskom kardiomiopatijom (npr., nakon akutne nokse kakvu nalazimo kod akutnog miokarditisa, međutim, bez oporavka globalne srčane funkcije i s razvojem kroničnog miokarditisa).<sup>1,46–48</sup> Među indikacije za transplantaciju srca u djece ubrajamo i nekontrolirane aritmije, višestruki miokardni VSD (tzv. swiss cheese) te stanja nakon iscrpljenja postojećih metoda kardiokirurškog liječenja kakva nalazimo u kroničnih bolesnika s totalnim kavopulmonalnim konekcijama (Fontan). Zbog dugotrajne preoperativne pripreme i procesa biranja potencijalnih donora, složenosti samoga kirurškog zahvata i brojnih mogućih postoperativnih komplikacija uz konkomitantnu imunosupresivnu terapiju, nužno je razmišljati i o aktivnoj imunizaciji. Naime, imunosupresivna terapija kortikosteroidima utječe na stvaranje citokina blokirajući time proliferaciju T-limfocita induciranih antigenom. Takroli-

mus i/ili ciklosporin izravno inhibiraju proliferaciju T-stanica, funkciju B-limfocita i produkciju protutijela. Azatioprin i mikofenolat mofetil blokiraju proliferaciju i T i B-limfocita.<sup>4–6</sup> Zbog navedenoga preporučuje se procjepljivanje cjepivima protiv gripe, hepatitisa B, *Haemophilus influenzae* tipa B, difterije, tetanusa i pneumokoka sve djece prije i nakon presadbe organa.<sup>1–6,10,21–24,32–34,58</sup> Apsolutno je kontraindicirano oralno cjepivo protiv poliomijelitisa i besežiranje (BCG-cjepivo), dok je cijepljenje protiv varicela i rubeole i dalje predmet rasprave.<sup>1–7</sup> Nužno je ponoviti kako je prije primjene svih cjepiva potrebno konzultirati pedijatrijskog infektologa i pedijatrijskog kardiologa.

### Preoperativni period

Ako je moguće, *donor organa* ne bi trebao primiti životinjska cjepiva četiri tjedna prije presadbe (što je za donore srca praktički nemoguće staviti pod kontrolu).<sup>3,58</sup>

Idealno bi bilo da *djeca – primatelji organa* budu kompletno procijepljena prema vrijedećem kalendaru cijepljenja.<sup>1,2,7,58</sup> U sklopu preoperativne pripreme nužna je i provjera titra antigena na hepatitis B (anti-HBV-IgG), vodene kozice (IgG) i MMR radi utvrđivanja procijepljenosti odnosno preboljenja bolesti.<sup>2,3,7,10,58</sup> Ako dijete nije potpuno procijepljeno, konzultacija s pedijatrijskim infektologom svakako je poželjna.<sup>5,58</sup>

Potreban je poseban oprez s primjenom životinjskih cjepiva prije transplantacije. Prema smjericama, živosta-

nična cjepiva (*influenza*, *MMR*) smiju se primijeniti  $\geq 4$  tjedna prije presadbe organa (i započinjanja imunosupresije), a inaktivirana  $\geq 2$  tjedna prije samog zahvata.<sup>1-8,10,20-24,58</sup> Ako se transplantacija organa planira prije prve godine (i primovakcinacije *MMR*-cjepivom (ospice-parotitis-rubeola)), dijete se može cijepiti već sa šest mjeseci. Dodatna doza *MMR*-a daje se ako presadba organa nije nastupila u vrijeme između 12. i 15. mjeseca života, ali ne u dva tjedna prije zahvata.<sup>1-5</sup>

U slučaju negativnog titra za *hepatitis B*, dijete se cijepi prema standardnim smjernicama (razmak između dviju doza trebao bi iznositi mjesec dana, shema 0 – 1 (– 2) – 6 mjeseci, s obvezatnim razmakom od minimalno 4 tjedna od posljednje doze cjepiva do samoga kirurškog zahvata.<sup>1-8</sup>

Ako dijete prije transplantacije nije preboljelo *vodene kozice*, motivira se davanje varicelnog cjepiva. Cjepivo se daje u dvije doze – za pacijente između prve i 12. godine u razmaku od 3 mjeseca, a za pacijente starije od 13 godina u razmaku od mjesec dana. Nuždan je razmak od najmanje 4 tjedna prije zahvata.<sup>1-8</sup> U iznimnim slučajevima, ovisno o terminu zahvata, najranija se primovakcinacija daje s 9 mjeseci, a druga doza nakon 4 tjedna.<sup>3,4</sup>

*Pneumokok*. Potpuno je opravdano i medicinski indicirano procijepiti dijete prije presadbe organa, po mogućnosti svim preporučenim dozama. Sheme za oba cjepiva (*PCV13* i *PPSV23*) navedene su prije u tekstu. Također se preporučuje potpuna procijepljenost *HiB*-cjepivom prema redovitom kalendaru cijepjenja. U slučaju nepotpune procijepljenosti daje se dodatna *booster* doza nakon pete godine.<sup>1-8,10,20-24,58</sup>

### Postoperativni period

U postoperativnom (i imunosupresivnom razdoblju) izbjegava se primjena bilo kojeg cjepiva minimalno 6 mjeseci (tj. 2 – 3 mj. – ovisno o autorima) zbog slabijeg odgovora na antigene u cjepivu izazvanog visokim dozama kortikosteroida.<sup>1,3,6,10,58</sup> Više autora navodi da su životinjska cjepiva (*BCG*, *OPV*, varicela, *MMR*) potpuno kontraindicirana nakon presadbe organa i imunosupresije.<sup>1-6,10</sup> Međutim, neki imaju stajalište da se *MMR*-cjepivo može dati 24 mjeseca nakon transplantacije solidnih organa<sup>57</sup> i matičnih stanica, tako da zbog ograničenih istraživanja ostaje otvoreno pitanje je li poželjno dati cjepivo djetetu i nakon transplantacije solidnih organa, ali tijekom minimalne imunosupresije.<sup>3</sup> Prema preporukama, djeca nakon presadbe srca trebaju primiti *inaktivirano* cjepivo protiv *gripe* jedanput na godinu,<sup>1,2,3,10</sup> a samo se cijepjenje odgađa za dva mjeseca,<sup>3</sup> odnosno šest mjeseci<sup>1,2,4,5</sup> nakon zahvata zbog visokih doza imunosupresivne terapije. Iznimno, inaktivirano se cjepivo u slučaju epidemije može dati mjesec dana nakon transplantacije.<sup>3</sup> Nije li dijete primilo *pneumokokno cjepivo* prije zahvata, u 6 mjeseci od zahvata daje se *PPSV23* (23-valentno cjepivo) ako je dijete starije od 2 godine.<sup>1-8,10</sup> Djeca mlađa od 2 godine cijepi se u istom periodu prije zahvata, ali 13-valentnim cjepivom. U istom razdoblju indicirana je (po mogućnosti istodobna) primjena cjepiva protiv *HiB-a*.<sup>1-8,10,56,57</sup>

U postoperativnom periodu nužno je i davanje profilakse ganciklovirom (prevencija infekcije *CMV*-om), nistatinom lokalno u usnu šupljinu (prevencija gljivnih infekcija) i kotrimoksazolom (za infekciju *Pneumocystis carinii*) tijekom najmanje 6 mjeseci, nakon čega većina centara prekida navedenu terapiju.<sup>2-8,47</sup> U transplantirane djece

česte su infekcije *HSV*-om, osobito varicela-zosterskim virusom i *CMV*-om, a nastaju kao posljedica reaktivacije kronične latentne infekcije, iako mogu nastati i zbog primoinfekcije.<sup>1-4,47</sup> U slučaju razvoja vodenih kozica indicirano je agresivno liječenje aciklovirom.<sup>47</sup>

### Procijepljivanje ukućana

Istodobno, ukućani stariji od 6 mjeseci, koji žive s transplantiranim djetetom, jedanput na godinu trebaju primiti *inaktivirano cjepivo protiv gripe*, dok se životinjski atenuirano cjepivo izbjegava minimalno dva mjeseca od zahvata. Ako se ipak primijeni atenuirano cjepivo protiv gripe, nije dopušten kontakt s pacijentom barem tjedan dana. Motivira se potpuna procijepljenost svih ukućana cjepivima iz redovitog kalendara cijepjenja (*DiTePer-IPV*, *HiB*, *HepB*, *MMR*).<sup>1,3,4</sup> Oralno cjepivo protiv poliomijelitisa ukućanima ne bi trebalo davati.<sup>1,2</sup> Ohrabruje se cijepjenje *dojenčadi (koja žive s pacijentom) protiv rotavirusne infekcije* (uz izbjegavanje kontakta barem tjedan dana nakon primjene cjepiva), kao i cijepjenje protiv *vodenih kozica* članova obitelji koji dokazano nisu preboljeli infekciju (prema vrijednostima titra *IgG*).<sup>1-6,10</sup>

### Zaključak

Unatoč već postojećim dokazima o dobrobiti i učinkovitosti cjepiva iz redovitog kalendara i dodatne imunizacije posebno ugrožene populacije, čini se da su takvi bolesnici ipak nedovoljno procijepljeni. Zbog prirode same bolesti, brojnih komorbiditeta i kirurških zahvata sa svim imunološkim zbivanjima i postoperativnim komplikacijama, imunosni odgovor nakon primjene cjepiva znatno je oslabljen. Stoga je nužna redovita i pravodobna procijepljenost jer se samo ustrajnom kontinuiranom primjenom adekvatnog cjepiva i docijepljivanjem može uspostaviti zadovoljavajući titar protutijela i zaštititi dijete od potencijalnih infekcija. Nažalost, nedostaju konkretnije smjernice za navedene entitete, stoga su potrebna dodatna istraživanja i zajednički naponi da se osmisle standardizirani protokoli. Nadamo se da će ovaj pregledni rad biti motivacija radnoj skupini pedijatrijskih infektologa, kardiologa i imunologa za sastavljanje hrvatskih smjernica.

### LITERATURA

1. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, ur: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
2. Centers for Disease Control and Prevention. U: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, ur. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13. izd. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/A/immuno-table.pdf>, pristupljeno: rujana 2017.; <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/appdx-full-a.pdf>, pristupljeno: kolovoz 2016.; [www.cdc.gov/vaccines/who/teens/downloads/hcp-factsheet.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/who/teens/downloads/hcp-factsheet.pdf), [www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf), <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf>, pristupljeno: svibanj 2016.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P i sur. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:e44–e100.
4. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. Clin Infect Dis 2000;30(6): 857–69.
5. Danziger-Isakova L, Kumarb D; the AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in Solid Organ Transplantation. Am J Transpl 2013;13:311–317. DOI: 10.1111/ajt.12122.

6. *Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ.* Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3):357–364.
7. *Ministry of health: Immunisation Handbook 2014.* 2. izd. 2016 (New Zealand). Dostupno na: <http://immunisation.book.health.govt.nz/4+Immunisation+of+special+groups/4.2+Infants+with+special+immunisation+considerations>.
8. *Ministry of health: Guidelines on vaccination of infants with Severe Congenital Heart Disease (Sri Lanka).* Dostupno na: [http://www.epid.gov.lk/web/images/pdf/Circulars/circular\\_on\\_vaccination\\_of\\_infants\\_with\\_severe\\_congenital\\_heart\\_diseases.pdf](http://www.epid.gov.lk/web/images/pdf/Circulars/circular_on_vaccination_of_infants_with_severe_congenital_heart_diseases.pdf). Pristupljeno: lipanj 2016.
9. [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/CareTreatmentforCongenitalHeartEffects/Childrens-Special-Needs\\_UCM\\_307736\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/CareTreatmentforCongenitalHeartEffects/Childrens-Special-Needs_UCM_307736_Article.jsp). Pristupljeno: lipanj 2016.
10. Community Health Programs Yukon Immunization Program Section 5 – Immunization of Special Populations 2015 November. Dostupno na: [http://www.hss.gov.yk.ca/pdf/im\\_manual\\_section5.pdf](http://www.hss.gov.yk.ca/pdf/im_manual_section5.pdf). Pristupljeno: rujan 2016.
11. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection, Pediatrics, August 2014, VOLUME 134 / ISSUE 2, American Academy of Pediatrics, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE. Pristupljeno: studeni 2014.
12. *Alexander PM, Eastaugh L, Royle i sur.* Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. *J Paediatr Child Health* 2012;48:395–401. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2011.02219.x.
13. *Tulloh R, Marsh M, Blackburn M i sur.* Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003;13(5):420–23.
14. *Robinson JL, Le Saux N; Canadian Paediatric Society.* Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health* 2015; 20(6):321–26.
15. *Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC i sur.* Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant heart disease. *J Paediatr* 2003;143(4):532–40.
16. *Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A.* Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Paediatr* 2014;2014:571609.
17. *Malčić I.* Palivizumab u zaštiti djece kardiopata od RSV infekcije; 4. Simpozij Hrvatskog društva za dječju kardiologiju i reumatologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Rijeka, Hrvatska, 16–17. 11. 2007.
18. *Malčić I.* Prirodne srčane greške – sekundarna profilaksa. Odnos infekcije respiratornim sincicijskim virusom prema prirođenim srčanim greškama; Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije, Slavonski Brod, Hrvatska, 16–18. 3. 2007.
19. *Tešović G, Stemberger L.* Komplikacije influence u djece. *Medicus* 2011;20:39–44.
20. *Grohskopf LA.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2016—Influenza Season: Recommendations and Reports. 2016;65(5):1–54.
21. *Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016–2017.* Policy Statement from the American Academy of Pediatrics; 2016. Dostupno na: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/09/01/peds.2016-2527>. Pristupljeno: rujan 2016.
22. *Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2015–2016.* Policy Statement from the American Academy of Pediatrics; 2015. Dostupno na: <http://pediatrics.aappublications.org/content/136/4/792#T1>. Pristupljeno: kolovoz 2016.
23. *Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K i sur.* Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children: a Cluster Randomized Blinded Trial. *Ann Intern Med* Published online 16 August 2016.
24. *Usonis V, Anca I, Tešović G i sur.* Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10:168. Dostupno na: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-168>. Pristupljeno 6. kolovoza 2016.
25. *Guarino A, Ashkenazi YS, Gendrel ZD i sur.* Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Disease. *JPGN* 2014;59:132–52.
26. *Vesikari T.* Foreword: ESPID/ESPGHAN evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46 Suppl 2:v–vi.
27. *Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP i sur.* Live Vaccine Use and Safety in DiGeorge Syndrome. *Pediatrics* 2014;133(4):.
28. *Perez EE, Boksaczanin A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE.* Safety of Live Viral Vaccines in Patients With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Pediatrics* 2003;112(4).
29. *Jawad AF, Prak EL, Boyer J i sur.* A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (diGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Clin Immunol* 2011;31(6):927–35. DOI: 10.1007/s10875-011-9569-8.
30. *McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B i sur.* 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15071. DOI: 10.1038/nrdp.2015.71.
31. *Batinčić D, Malenica B.* Racionalni pristup laboratorijskoj dijagnostici imunoloških poremećaja. *Paediatr Croat* 2012;56(Supl 1): 53–61.
32. *Prymula R, Chlibek R, Tešović G i sur.* Paediatric pneumococcal disease in Central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* DOI: 10.1007/s10096-011-1241-y.
33. *Tešović G.* Childhood vaccinations in Croatia. *Period Biol* 2012; 57:61 VOL. 114, No 2.
34. *Malčić I, Kniewald H, Jelušić M, Dorner S.* Imunodeficijencije u pedijatrijskoj kardiologiji. *Paediatr Croat* 2005;49(Supl 1):110–120.
35. *Bahceci Erdem S i sur.* Asplenia in children with congenital heart disease as a cause of poor outcome. *Cent Eur J Immunol* 2015;40 (2):266–69.
36. [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F91885&topicKey=ID%2F1412&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F91885&topicKey=ID%2F1412&source=see_link). Pristupljeno: kolovoz 2016.
37. [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F71265&topicKey=ID%2F1412&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F71265&topicKey=ID%2F1412&source=see_link). Pristupljeno: kolovoz 2016.
38. *Folaranni T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR; Centers for Disease Control (CDC).* Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(22):608–12.
39. *Crum-Cianflone N, Sullivan E.* Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther* 2016;5(2):89–112. DOI: 10.1007/s40121-016-0107-0.
40. *Cohn AC i sur.* Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports 2013;62(RR02): 1–22.
41. *Down syndrome and immunisation.* Immunisation Advisory Centre. The University of Auckland. Dostupno na: [www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/ProgrammeDownSynImac20151116V-01Final\\_0.pdf](http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/ProgrammeDownSynImac20151116V-01Final_0.pdf). Pristupljeno: rujan 2016.
42. Vaccination schedule for people with Down's syndrome, 2012. *Rev Med Int Sindr Down* 2011;15(3):45–47.
43. *Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, Boyce TG.* Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine* 2011;29(31):5040–6.
44. *Ram G, Chinen J.* Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164(1):9–16.
45. *Frias JL, Davenport ML; Committee on Genetics, Section on Endocrinology.* Health Supervision for Children With Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003;111(3). Pristupljeno 3. listopada 2016.
46. *Schweiger M i sur.* Pediatric heart transplantation. *J Thorac Dis* 2015;7(3):552–559.
47. *Thrush PT, Hoffman TM.* Pediatric heart transplantation – indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis* 2014;6(8): 1080–96.
48. *Hsu DT, Lamour JM.* Challenges and opportunities in pediatric heart failure: Changing Indications for Pediatric Heart Transplantation. *Complex Congenital Heart Disease* 2015. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.001377>. Pristupljeno: rujan 2016.
49. *Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP i sur.* Protein losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112: 762–80.

50. *Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ i sur.* Immune Abnormalities in Fontan Protein-Losing Enteropathy: a Case-Control Study. *J Pediatr* 2015;167(2):331–7.
51. *Cheung YF, Tsang HY, Kwok JS.* Immunologic profile of patients with protein-losing enteropathy complicating congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2002;23(6):587–93.
52. *Rychik J.* The Relentless Effects of the Fontan Paradox. *Pediatric cardiac surgery annual* 2016. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1053/j.pcsu.2015.11.006>. Pristupljeno: lipanj 2016.
53. *Takanashi M, Ogata S, Honda T i sur.* The suitable timing of Haemophilus influenzae type b vaccination after cardiac surgery: Vaccination after cardiac surgery. *Pediatr Int* 2015.
54. *Yuan S-M, Jing H.* Palliative procedures for congenital heart defects. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(6–7):549–57.
55. *Sano T i sur.* Cardiopulmonary bypass, steroid administration and surgical injury synergistically impair memory T cell function and antigen presentation. *International review – Cardiopulmonary bypass. Interact Cardiovasc Thora Surg* 2003;2:598–602.
56. *Canadian Immunization Guide: Part 1 – Key Immunization Information; Blood products, human immune globulin and timing of immunization.* Updated: December 2013. Dostupno na: <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/1-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php?page=11>. Pristupljeno: svibanj 2016.
57. *Danerseaus AM i sur.* Efficacy and safety of measles, mumps, rubella and varicella live viral vaccines in transplant recipients receiving immunosuppressive drugs. *World J Pediatr* 2008;4(4):254–58.
58. *Gagro A.* Vaccinating an Immunocompromised Child. *Period Biol* 2012;114(2):167–74.