

Prirodne srčane greške i genetski sindromi u kojima se javljaju

Kaluđer, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:548377>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Ana Kaluđer

PRIROĐENE SRČANE GREŠKE I
GENETSKI SINDROMI U KOJIMA SE
JAVLJAJU

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Ana Kaluđer

PRIROĐENE SRČANE GREŠKE I
GENETSKI SINDROMI U KOJIMA SE
JAVLJAJU

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u: KBC-u Osijek, Klinika za pedijatriju, Odjel za dječju kardiologiju, nefrologiju, hematologiju i onkologiju, Zavod za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma te Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad ima 39 listova, 7 tablica i 8 slika.

ZAHVALA
*Zahvaljujem mentorici, doc. prim. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med.,
na predloženoj temi, savjetima i potpori
tijekom izrade ovoga rada.*

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| I. Popis kratica..... | II |
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Anatomija srca i krvotok..... | 1 |
| 1.2. Prirodene srčane greške | 1 |
| 1.2.1. Patoanatomska, hemodinamska i klinička podjela prirodnih srčanih grešaka | 2 |
| 1.2.2. Česte prirodene srčane greške | 4 |
| 1.2.3. Etiologija prirodnih srčanih grešaka..... | 6 |
| 1.3. Općenito o genetskim sindromima | 7 |
| 1.3.1. Genetski sindromi u kojima se javljaju PSG..... | 7 |
| 2. CILJEVI..... | 9 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 10 |
| 3.1. Ustroj studije | 10 |
| 3.2. Ispitanici | 10 |
| 3.3. Metode..... | 10 |
| 3.4. Statističke metode..... | 12 |
| 4. REZULTATI..... | 13 |
| 4.1. Opći podatci o ispitanicima..... | 13 |
| 4.2. Raspodjela prirodnih srčanih grešaka | 15 |
| 4.3. Raspodjela genetskih sindroma | 19 |
| 4.4. Analiza pozitivnih obiteljskih anamneza | 21 |
| 4.5. Analiza rizičnih čimbenika u trudnoći..... | 22 |
| 4.6. Trajanje gestacije, rodna masa i Apgar..... | 25 |
| 4.7. Male prirodene srčane greške..... | 28 |
| 5. RASPRAVA | 29 |
| 6. ZAKLJUČAK | 33 |
| 7. SAŽETAK..... | 34 |
| 8. SUMMARY..... | 35 |
| 9. LITERATURA..... | 36 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 39 |

I. Popis kratica

ASD –atrijski septalni defekt

AS – aortna stenoza

AVSD –atrioventrikularni septalni defekt

CoAo – koartkacija aorte

HLHS – sindrom hipoplastičnog lijevog srca

PA – pulmonalna atrezija

PDA – perzistentni *ductus arteriosus*

PS – pulmonalna stenoza

PSG – prirođena srčana greška

PV – pulmonalna valvula

SLE – sistemni eritemski lupus

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SŽS – središnji živčani sustav

TA – trikuspidna atrezija

TAC – perzistentni *truncus arteriosus*

TAPVC – potpuni anomalni utok plućnih vena

TGA –transpozicija velikih krvnih žila

ToF – tetralogija Fallot

VSD – ventrikularni septalni defekt

1. UVOD

1.1. Anatomija srca i krvotok

Srce je mišićni organ građen od četiri komore, dvaju atrija i dvaju ventrikula između kojih se nalaze srčani septumi. Atrijski septum građen je od debljeg i tanjeg dijela. Tanji dio atrijskog septuma odgovara ovalnom otvoru, *fossi ovalis*. Ventrikularni septum također je građen od dvaju dijelova. *Pars membranacea* nalazi se u bazi ventrikularnog septuma, a *pars muscularis* iznad njega. Između atrija i ventrikula nalaze se srčane valvule. Na desnoj strani srca nalazi se trikuspidna valvula, a na lijevoj mitralna, odnosno bikuspidna valvula. Između desnog atrija i plućne arterije nalazi se pulmonalna valvula dok se između desnog ventrikula i aorte nalazi aortna valvula (1, 2).

Krvotok se odvija preko gornje i donje šuplje vene koje dovode deoksigeniranu krv iz perifernih dijelova tijela u desni atrij. Iz desnog atrija krv odlazi u desni ventrikul i dalje preko plućne arterije do pluća. U plućima se krv oksigenira i vraća se plućnim venama u lijevi atrij. Iz lijevog atrija krv odlazi u lijevi ventrikul, a onda odlazi u aortu i dalje u sistemnu cirkulaciju. Postoji nekoliko razlika između fetalnog i adultnog krvotoka. Fetus oksigeniranu krv dobiva od majke preko posteljice, koja putem umbilikalnih vena dolazi do srca. Na fetalnom atrijskom septumu nalazi se *foramen ovale*, kroz koji krv iz desnog atrija odlazi u lijevi atrij. Plućnu arteriju i aortu povezuje *ductus Botalli* kroz koji krv ide iz plućne arterije u aortu. Iz aorte krv odlazi do posteljice putem dvaju umbilikalnih arterija (3). Prvim udisajem djeteta i prekidom placentalnih žila krvotok se u potpunosti mijenja (4). S početkom funkcioniranja plućne cirkulacije dolazi do zatvaranja *foramena ovale*. *Ductus Botalli* ostaje otvoren još neko vrijeme nakon rođenja, ali ima obrnuti protok od onoga za vrijeme intrauterinog života. Zatvara se daljnjim povećanjem oksigenacije i lučenjem prostaglandina. Svako rano postnatalno patološko povećanje otpora u plućnoj cirkulaciji može, ako preraste otpor u sistemnom optoku, vratiti odnose kakvi su bili u fetalnoj dobi (4).

1.2. Prirodne srčane greške

Prirodne srčane greške (PSG) ubrajaju se među najčešće prirodne anomalije. Podatci o prevalenciji značajno variraju, npr. 8 na 1000 uključujući živorođenu, mrtvorodenu djecu i medicinski indicirane pobačaje (5) ili od 2 do 11,7 na 1000 živorođene djece (6, 7, 8).

Također se ubrajaju među najteže anomalije jednog organskog sustava i smatraju se najčešćim uzrokom smrti u perinatalnom i ranom neonatalnom razdoblju te najčešćim anomalijama koje se kao kronične bolesti iz dječje prenose u odraslu dob (6, 7, 9). Osim kao izolirane malformacije, PSG-i se mogu javiti združeni s ekstrakardijalnim malformacijama (6, 9, 10, 11, 12).

1.2.1. Patoanatomska, hemodinamska i klinička podjela prirodnih srčanih grešaka

PSG se dijele prema patoanatomskim, hemodinamskim i kliničkim kriterijima. U patoanatomskom pogledu mogu biti defekti srčanih septuma, spojevi između velikih arterija, abnormalna izlazišta velikih arterija, anomalni utoci vena te stenoze ili atrezije valvula srca ili valvula krvnih žila (4). Prema hemodinamici dijele se na dvije velike skupine: 1. mane bez šanta i 2. mane sa šantom (4). Mane sa šantom dijele se na: a) mane s arterijsko-venskim (lijevo-desnim) šantom, b) mane s vensko-arterijskim (desno-lijevim) šantom ili s dvosmjernim šantom (4). Srčane greške dijele se još i na: 1. acijanotične i 2. cijanotične. U acijanotične PSG-e ubrajaju se greške s lijevo-desnim šantom i greške bez šanta, dok se u cijanotične ubrajaju greške s desno-lijevim šantom.

Klinička klasifikacija prirodnih srčanih grešaka provodi se prema MKB-10 klasifikaciji. PSG-i pripadaju području „prirodene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti (od Q00 do Q99), točnije šifre Q20 – Q29 odnose se na cirkulacijski sustav (13). Pod šifrom Q20, prirodene malformacije srčanih komora i srčanih spojeva, nalaze se: zajednički arterijski trunkus, dvostruki izlaz iz desnog ventrikula, dvostruki izlaz iz lijevog ventrikula nesklad ventrikuloarterijalnog spoja, komora s dvostrukim ulazom, nesklad atrioventrikularnoga spoja, izomerizam atrijalnih privjesaka, ostale prirodene malformacije srčanih komora i spojeva te prirodena malformacija srčanih komora i spojeva, nespecificirana. Pod šifrom Q21, prirodene malformacije srčanih septuma, nalaze se: ventrikularni septalni defekt, atrijski septalni defekt, atrioventrikularni septalni defekt, tetralogija Fallot, aortopulmonalni septalni defekt, ostale prirodene malformacije srčanih septuma te prirodena malformacija srčanog septuma, nespecificirana. Pod šifrom Q22, prirodene malformacije pulmonalnih i trikuspidalnih valvula, nalaze se: atrezija pulmonalne valvule, prirodena stenoza pulmonalne valvule, prirodena insuficijencija pulmonalne valvule, ostale prirodene malformacije pulmonalne valvule, prirodena trikuspidalna stenoza, Ebsteinova anomalija, sindrom hipoplastičnoga desnog srca, ostale prirodene malformacije trikuspidalne valvule,

prirođena malformacija trikuspidalne valvule, nespecificirana. U prirođenim malformacijama aortalnih i mitralnih valvula, Q23, nalaze se: prirođena stenoza aortalne valvule, prirođena insuficijencija aortalne valvule, prirođena mitralna stenoza, prirođena mitralna insuficijencija, sindrom hipoplastičnoga lijevog srca, ostale prirođene malformacije aortalnih i mitralnih valvula te prirođena malformacija aortalnih i mitralnih valvula, nespecificirana. Pod šifrom Q24, ostale prirođene malformacije srca, nalaze se: dekstrokardija, levokardija, triatrijsko srce, infundibularna stenoza pulmonalne arterije, prirođena subaortalna stenoza, malformacija koronarnih žila, prirođeni srčani blok, ostale označene prirođene malformacije srca i prirođena malformacija srca, nespecificirana. U prirođenim malformacijama velikih arterija, Q25, nalaze se: otvoren arterijski duktus, koarktacija aorte, atrezija i stenoza aorte, ostale prirođene malformacije aorte, atrezija, stenoza i ostale prirođene malformacije pulmonalne arterije, ostale prirođene malformacije velikih arterija, prirođena malformacija velikih arterija, nespecificirana. I posljednja je šifra Q26, prirođene malformacije velikih vena. Ona sadržava: prirođena stenoza šupljih vena, postojeća lijeva gornja šuplja vena, potpuna anomalija povezivanja plućnih vena, djelomična anomalija povezivanja plućnih vena, anomalija povezivanja plućnih vena, neoznačena, anomalija povezivanja portalne vene, fistula portalne vene – hepatične arterije, ostale prirođene malformacije velikih vena te prirođena malformacija velike vene, nespecificirana.

1.2.2. Česte prirodene srčane greške

Ventrikularni septalni defekt (VSD) najčešća je prirodena srčana greška, čini 25 do 30 % svih grešaka u ranoj dječjoj dobi (6, 7). Defekt je češće smješten u membranskom dijelu septuma (4). Atrijski septalni defekt (ASD) drugi je po učestalosti s 8 do 10 % svih PSG-a (6, 7). Prema smještaju dijeli se na *ASD ostium primum*, *ASD ostium secundum* i *ASD sinus venosus*. *ASD ostium secundum* smješten je u sredini septuma i obuhvaća defekt *foramena ovale*. *ASD sinus venosus* defekt je u stražnjem dijelu septuma, blizu ušća gornje i donje šuplje vene, a *ASD ostium primum* defekt je u anteroinferiornom dijelu septuma. Najčešći je *ASD ostium secundum* i dva puta je češći kod osoba ženskog spola (3). Perzistentni *ductus arteriosus* ili otvoren *ductus Botalli* (PDA) dijeli drugo mjesto s ASD-om, s istim postotkom od 8 do 10% svih PSG-a (6). Također se češće nalazi kod djevojčica (4). U velikom postotku javlja se kod nedonoščadi zbog nezrelosti krvožilnog i respiratornog sustava (6). Najčešći je PSG koji nastaje u sklopu infekcije virusom rubeole (4, 6). Otvoren duktus uglavnom se spontano zatvara. Atrioventrikularni septalni defekt (AVSD) nastaje zbog poremećaja razvoja endokardijalnih jastučića (3, 4) te je kombinacija ASD-a i VSD-a. Češće se javlja kod djevojčica (7) i često se javlja kao dio kliničke slike Downova sindroma (3, 6, 9).

Tetralogija Fallot (ToF) kombinacija je pulmonalne stenozе, VSD-a, dekstrapozicija („jašuća“) aorte i hipertrofija desnog ventrikula (4). Najčešći je cijanotični PSG (3). Uglavnom je povezan s Downovim sindromom i delecijom dugog kraka kromosoma 22 (3, 14). Pulmonalna atrezija (PA) uglavnom se javlja uz VSD. Izlaz je iz desne klijetke srca slijepo zatvoren: atrelično je područje pulmonalne valvule i proksimalnog trunkusa (4). Opskrba pluća krvlju odvija se preko *duktusa Botalli*, kolateralnih arterija ili preko mreže bronhalnih ili pleuralnih arterija (4). Bez njihova postojanja život ne bi bio moguć. Transpozicija velikih krvnih žila (TGA) može biti potpuna i djelomična. Potpuna transpozicija (t-TGA) druga je najčešća cijanotična PSG i primjer je greške s dvosmjernim šantom. Za t-TGA karakteristična su dva paralelna krvotoka i bez postojanja ASD-a, VSD-a i PDA-a život nakon rođenja ne bi bio moguć (4). U djelomičnoj transpoziciji (p-TGA), uz transpoziciju krvnih žila, postoji i inverzija ventrikula. t-TGA češća je kod dječaka (3, 4, 7) i većina novorođenčadi ima rodnu masu do 4 kg (3). Perzistentni arterijski trunkus (TAC) rijetka je PSG i ubraja se u skupinu PSG-a s dvosmjernim šantom (4). Arterijski trunkus zajednička je velika krvna žila koja ima jedan zalistak i napušta oba ventrikula. Iz trunkusa se odvajaju dvije grane pulmonalne arterije, a on se dalje nastavlja kao aorta (3, 4). U TAC-u

uvijek postoji i VSD (3) Sindrom hipoplastičnog desnog srca i trikuspidna atrezija (HRHS i TA) obilježeni su neprolaznom, atretičnom trikuspidnom valvulom i hipoplastičnim desnim ventrikulom (4). U pravilu postoje ASD, VSD, hipoplastično pulmonalno ušće i otvoren *duktus Botalli* (4). Prema hemodinamskim kriterijima ubraja se u greške s dvosmjernim šantom. Ebsteinova anomalija trikuspidne valvule cijanotični je PSG u kojemu je trikuspidna valvula pomaknuta prema šupljini desnoga ventrikula. To dovodi do tzv. atrijalizacije dijela desnog ventrikula i smanjene sistoličke funkcije ventrikula. Često se u anomaliji pojavljuje i ASD te se javljaju supraventrikularne aritmije (3). Sindrom hipoplastičnog lijevog srca (HLHS) obuhvaća atretičan lijevi ventrikul, stenozu ili atreziju pulmonalnog i aortalnog ušća (3). Atrezija aortalnog ušća dovodi do posljedične hipoplazije uzlazne aorte i luka aorte (4). Preživljenje ovisi o otvorenosti *duktusa Botalli* (3). Potpuni anomalni utok plućnih vena (TAPVC) teška je anomalija u kojoj se sve plućne vene ulijevaju, umjesto u lijevi atrij, u neku od sistemnih vena ili u desni atrij (4). Češće se javlja supradijafragmalni oblik TAPVC-a u kojem se vene ulijevaju u brahiocefaličnu venu, gornju šuplju venu, desni atrij ili koronarni sinus. Rijedi je infradijafragmalni oblik u kojemu se ulijevaju u venu porte, donju šuplju venu ili hepatalnu venu (4). U svakom slučaju postoji defekt atrijskog septuma, a bez njega život ne bi bio moguć (4).

Koartkacija je aorte (CoAo) PSG koji obilježava suženje lumena aorte. Najčešće se nalazi u području istmusa aorte (3). Tri je puta češća kod muškog spola (3, 7). Osobe ženskog spola koje imaju CoAo uglavnom imaju Turnerov sindrom (45, XO) (3). Uz CoAo se, u 80 do 85 % slučajeva, javlja bikuspidna aortna valvula (3). Postoje dva tipa CoAo: preduktalna ili juvenilna, koja se pojavljuje uz PDA te postduktalna ili adultna, u kojoj nema PDA (4). Stenoza aorte (AS) relativno je rijetka PSG (3, 4) i također je češća kod muškog spola (3, 4, 7). Može biti supralvalvularna i subvalvularna te stenoza same aortne valvule koja je zasebna PSG. Supralvalvularna stenoza može biti nasljedna, npr. u sklopu Williams-Beurneovog sindroma (3). Pulmonalna stenoza (PS) također je relativno česta PSG (6, 7). Može biti infundibularna, supralvalvularna ili periferna stenoza te valvularna stenoza koja je također zasebna PSG (4). Najčešća je infundibularna PS (4). Shone kompleks ili Shoneov sindrom rijedak je PSG koji obuhvaća supralvalvularnu mitralnu membranu, tj. prsten, mitralnu valvulu u obliku padobrana, subvalvularnu AS i CoAo (15). Stenoze pulmonalne valvule, trikuspidalne valvule, mitralne valvule i aortne valvule acijanotični su PSG-i bez šanta, a obilježava ih suženje valvule. Ometaju ili punjenje ventrikula ili sistoličku funkciju ventrikula (15). Insuficijencije su valvula PSG-i u kojima su valvule disfunkcionalne i dolazi do vraćanja krvi iz ventrikula u atrijske, tj. iz velikih krvnih žila u ventrikule.

1.2.3. Etiologija prirodnih srčanih grešaka

Etiologija PSG-a u većini slučajeva nepoznata je (6, 16). Naime, neke su greške genetski određene, dok druge nastaju tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja uslijed toksičnog djelovanja neke supstance ili infekcije (6).

Genetički čimbenici najzastupljeniji su od svih uzroka PSG-a (5). Kromosomske abnormalnosti javljaju se u 5 do 10 %, a genske promjene u 3 do 5 % slučajeva PSG-a (5). O genetskim uzorcima PSG-a pisat će se u sljedećem poglavlju.

Od 2 do 4 % PSG-a povezano je s intrauterinom izloženosti teratogenima, infekcijama i kroničnim bolestima majke (6, 9, 17, 18). Najčešći uzroci nastanka PSG-a jesu: lijekovi, alkohol, droge, infektivne, metaboličke, toksične te fizikalne nokse. Kao najteratogenije supstance navode se: talidomid, litij, antikonvulzivi (fenitoin i valproat), antidepresivi (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)), benzodiazepini i barbiturati, vitamin A, retinoična kiselina itd. (5, 6, 16, 17). Dokazano je da deficit folata ili upotreba njihovih antagonista tijekom trudnoće imaju teratogeni učinak (5, 17). Majčina konzumacija alkohola i droga tijekom trudnoće povezana je s pojavom VSD-a i ASD-a kod djeteta (17). TORCH infekcija u prvom tromjesečju trudnoće, gripa, HIV infekcija i druge akutne febrilne infekcije majke mogu dovesti do nastanka PDA-a, anomalija pulmonalne valvule, periferne stenozе pulmonalne arterije, VSD-a, koartkacije aorte i drugih anomalija kod djeteta (6, 17). Brojna istraživanja pokazala su da šećerna bolest majke uzrokuje nastanak PSG-a ako se javi prije sedmog tjedna gestacije. Hiperglikemija ima utjecaj na kontrolu organogeneze i pojavu fetalnih malformacija (19). Najčešće PSG povezane sa šećernom bolesti majke jesu: ASD, VSD, AVSD, TGA i HLHS (17, 19). Fenilketonurija kod majke povezana je s pojavom tetralogije Fallot, VSD-om, PDA-om i *single ventricle* anomalije kod djeteta (17). Od ostalih kroničnih bolesti majke spominju se sistemni eritemski lupus (SLE), bolesti veziva pa čak i pretilost (5, 6, 16, 17, 19). Izloženost majke rendgenskom zračenju ubraja se u skupinu fizikalnih trauma povezanih s pojavom PSG-a (6). Iz svega navedenog iščitava se isprepletenost embriologije, genetike i okolišnih čimbenika u etiologiji prirodnih srčanih grešaka (6). Smatra se da 85 % PSG-a ima multifaktorijalnu etiologiju (20), pogotovo ako je PSG jedina malformacija kod djeteta (6). Uz takav mehanizam nastanka srčanih grešaka, ako je obiteljska anamneza pozitivna na prirodene srčane greške, rizik od pojave srčane greške raste u usporedbi s općom populacijom.

1.3. Općenito o genetskim sindromima

Općenito se sindrom definira kao skup simptoma i znakova koji se pojavljuju zajedno. Riječ dolazi od grčke riječi *syndrome* = stjecaj, gomilanje (20). Medicinska genetika sindrom definira kao skup anomalija zajedničke etiologije i patogeneze, dok je asocijacija kombinacija nasljednih nepravilnosti koje se pojavljuju slučajno iako ne dovoljno da bi se okarakteriziralo kao sindrom, ali češće nego kad govorimo o statističkoj vjerojatnosti (14).

Gotovo sve aneuploidije autosoma, kao npr. Downov, Edwardsov i Patauov sindrom te delecije autosoma, npr. Wolfov sindrom, imaju srčanu grešku. Također, srčane greške javljaju se u sklopu aberacija gonosoma, npr. Klinefelterov i Turnerov sindrom, mikrodelecija kromosoma 22 i kromosoma 7, kao i kod čitavog niza monogenских bolesti, npr. Opitzvog sindroma, Holt-Oramovog sindroma itd. (6, 21).

1.3.1. Genetski sindromi u kojima se javljaju PSG

Downov sindrom (T21) najčešći je uzrok mentalne retardacije kod ljudi, a nastaje kao posljedica trisomije 21. kromosoma. Prevalencija Downovog sindroma iznosi 1 na 700 živorođene djece (22). Fenotipske karakteristike sindroma dobro su poznate. PSG se javljaju kod 40 do 50 % osoba s Downovim sindromom (5, 16, 22). Najčešće su: ASD, VSD, AVSD, ToF, i PDA (5, 6, 9, 11, 16, 22, 23, 24). Patauov sindrom (T13) trisomija je 13. kromosoma i prevalencija sindroma iznosi oko 1 na 12000 živorođene djece. Oko 60 % osoba sa sindromom osobe su ženskog spola (3). Uz karakterističan fenotip javljaju se teške multiorganske malformacije (14). Javljaju se i ASD, VSD, PDA i HLHS (16). Edwardsov sindrom (T18) trisomija je kromosoma 18 i prevalencija iznosi oko 1 na 4000 živorođene djece. Tri do četiri puta češće javlja se kod djevojčica (3, 4). Osim karakterističnih fenotipskih oznaka, malformacija genitouretralnog i gastrointestinalnog sustava (4), kod 80 do 100 % pacijenata javljaju se PSG-i (14, 16, 22). Najčešći PSG-i su VSD, PDA, bikuspidna aortna valvula i CoAo (4, 16, 22). Sindrom je izrazito loše prognoze i djeca uglavnom umiru u prvoj godini života (4). Wolfov sindrom ili Wolf-Hirschhornov sindrom nastaje zbog delecije kratkog kraka kromosoma 4, a očituje se mikrocefalijom, PSG-om i anomalijama bubrega (3, 21). Klinefelterov sindrom (47, XXY) trisomija je gonosoma. Osobe s Klinefelterovim sindromom visoki su muškarci s hipogonadizmom, ginekomastijom i ženskim tipom rapoređenosti masnog tkiva (14). Oni se uglavnom otkriju tek u odrasloj dobi pri obradi nepolodnosti. Turnerov sindrom (45, X0) monosomija je X kromosoma. Prevalencija iznosi 1

na 20000 živorodne ženske djece (22). Osobe su ženskog spola, niskog rasta, karakterističnog fenotipa s disgenezom gonada. Od PSG-a javljaju se CoAo, bikuspidna aortna valvula, AS i HLHS (22, 23). Mikrodelecijski sindrom kromosoma 22 (22q11.2) u kojima se javljaju PSG-i su Di Georgeov sindrom i Opitz G / BBB sindrom. Prevalencija mikrodelecija kromosoma 22 iznosi oko 1 na 4000 živorodne djece (22). Di Georgeov sindrom očituje se dismorfijom lica, aplazijom timusa i paratireoideja te PSG-om (14). Najčešće su anomalije luka aorte, TAC i ToF (16, 22, 23). Opitz G / BBB sindrom može biti uzrokovan mikrodelecijom 22q11.2 ili mutacijom gena *MIDI* koji kodira citoskeletne proteine (21). Očituje se teškom dismorfijom lica, multiplim anomalijama više organskih sustava među kojima su i PSG-i. Najčešće se javljaju ASD, VSD, AVSD i anomalni utok plućnih vena (25). Williamsov sindrom ili Williams-Beurenov sindrom uzrokuje mikrodelecija 7q11.23. Prevalencija iznosi 1 na 10000 do 20000 živorodne djece (22). Očituje se specifičnim fenotipom, idiopatskom hiperkalcemijom, kognitivnim oštećenjima, metalnom retardacijom i PSG-om (22). Najčešći PSG koji se javlja je supralvalvularna aortalna stenoza (3, 22). Noonanov je sindrom autosomno-dominantni sindrom koji zahvaća više gena u RAS-MAPK signalnom putu. Prevalencija iznosi oko 1 na 1000 do 2500 (21, 22). Očituje se varijabilnim fenotipom, niskim rastom, poremećajima provodnog sustava srca i srčanog ritma te karakterističnim crtama lica (3, 22). Većina osoba s Noonanovim sindromom imaju teški PSG (22). Holt-Oramov sindrom autosomno-dominantna je monogenska bolest koja se očituje mutacijom *TBX5* gena koji je važan u razvoju gornjih ekstremiteta i srca. Sindrom se očituje pojavom skeletnih anomalijagornjih udova i PSG-om kao što su ASD, VSD i AVSD (16). Prevalencija sindroma iznosi 1 na 100000 živorodne djece (21).

2. CILJEVI

Ciljevi su ovog istraživanja:

- ispitati pojavnost prirodnih srčanih grešaka te odrediti udio malih, jednostavnih, složenih i prirodnih srčanih grešaka u sklopu genetskih sindroma;
- ispitati ima li razlika u pojavnosti prirodnih srčanih grešaka s obzirom na spol, godinu rođenja ispitanika i vrijeme postavljanja dijagnoze;
- ispitati postoji li povezanost trajanja gestacije, rodne mase i Apgara s pojavom prirodnih srčanih grešaka;
- ispitati postoji li povezanost između pozitivne obiteljske anamneze (na srčane greške, genetske sindrome i izolirane malformacije) i pojave prirodnih srčanih grešaka te
- ispitati utjecaj izloženosti majke rizičnim čimbenicima tijekom trudnoće na pojavu prirodnih srčanih grešaka.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao dvogodišnje retrospektivno istraživanje (26).

3.2. Ispitanici

U ispitivanje su uključeni svi pacijenti s prirođenim srčanim greškama koji su ambulantno kontrolirani ili su hospitalizirani na Odjelu za dječju kardiologiju, nefrologiju, hematologiju i onkologiju, Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma te Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek s datumom rođenja između 1. 1. 2014. i 31. 12. 2015. godine.

U istraživanje je uključeno 162 ispitanika obaju spolova. Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su da su svi ispitanici pacijenti s prirođenim srčanim greškama (po MKB-10 klasifikaciji). Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: prvu skupinu čine ispitanici s velikim prirođenim srčanim greškama, a drugu skupinu čine ispitanici s malim prirođenim srčanim greškama. Ispitanici s malim prirođenim srčanim greškama prikazani su zasebno, bročano i s raspodjelom s obzirom na spol i godinu rođenja. Isključni kriterij je nepotpuna medicinska dokumentacija ispitanika.

3.3. Metode

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija. Prikupljeni su podatci sadržavali: ime i prezime pacijenta, spol, godinu rođenja, vrstu prirodene srčane greške, združenost s genetskim sindromom ili izoliranom ekstrakardijalnom malformacijom, vrijeme postavljanja dijagnoze PSG-a, podatke o akutnoj infekciji majke tijekom trudnoće (TORCH infekcija i druge akutne infekcije), podatke o kroničnoj bolesti majke (dijabetes, fenilketonurija, SLE), podatke o konzumaciji lijekova s utjecajem na središnji živčani sustav (SŽS) (antikonvulzivi, benzodijazepini, barbiturati, antidepresivi), droga, alkohola, podatke o pušenju cigareta, o obiteljskoj anamnezi s obzirom na okolnosti PSG-a, na okolnosti

genetskih sindroma i izoliranih malformacija, podatke o trajanju gestacije, rodnoj masi i Apgaru u 1. i 5. minuti.

U kategoriju malog PSG-a, prema EUROCAT smjernicama (27, 28), svrstani su perzistentni *ductus Botalli* kod nedonoščadi, periferna stenoza pulmonalne arterije i otvoren *foramen ovale* (27, 28). Za potrebe istraživanja u jednostavne srčane greške svrstani su: ASD, VSD, PDA kod terminske i prenesene novorođenčadi, ostale prirodene malformacije aorte (hipoplazija aorte), stenoze, insuficijencije i ostale prirodene malformacije (displazije, bikuspidna aortna valvula) srčanih valvula. U složene PSG-e svrstane su sve greške koje se sastoje od barem dviju grešaka srca ili su u dosadašnjoj literaturi definirane kao složene. Složeni PSG-i jesu: AVSD, HLHS, TAC, t-TGA, TAPVC, ToF, Ebsteinova anomalija, juvenilni tip CoAo i Shoneov sindrom (6).

Genetski sindromi u kojima se javljaju PSG-i, a koji su uključeni u istraživanje, jesu Downov sindrom, Edwardsov sindrom, sindrom mikrodelecije 22.q.11.2 (Di Georgeov sindrom i Opitz / BBB sindrom) te nespecifični ili nesvrstani sindromi (4, 6, 21).

Dob pri postavljanju dijagnoze za potrebe istraživanja podijeljena je u pet kategorija: prenatalno (prije rođenja), neposredno nakon rođenja (tijekom boravka na odjelu rodilišta ili neonatologije), novorođenačko doba (do navršenih 28 dana života), dojenačko doba (do navršenih 365 dana) te dječje doba (stariji od jedne godine života) (4).

Zdravo doneseno novorođenče definirano je rodnom masom između 2500 i 4000 grama (prosjeak 3400 grama). Rodna masa manja od 2500 grama definirana je kao mala rodna masa, manja od 1500 kao vrlo mala rodna masa, a rodna masa veća od 4000 grama kao velika rodna masa (4).

Za brzu procjenu vitalnosti novorođenčeta korišten je Apgar. Pregled djeteta obavljen je točno jednu minutu nakon rođenja i ponovljen je točno pet minuta nakon rođenja. Gledani su i ocjenjivani s 2, 1 ili 0 bodova: boja kože, disanje, frekvencija i kakvoća pulsa odnosno frekvencija srca, tonus miškulature i refleksna podražljivost na podražaj nosa pri aspiraciji. Dobiveni bodovi zbrajajani su tako da je ukupni broj bodova mogao biti između deset i nula. Djeca koja su u prvoj ili petoj minuti imala osam do deset bodova nisu trebala nikakvih posebnih mjera oživljavanja, optimalnih i urednih su vitalnih funkcija. Djeca s četiri do sedam bodova označavana su kao umjereno, a djeca s tri boda ili manje kao djeca s teško deprimiranim vitalnim funkcijama (3, 4).

Gestacijska je dob novorođenčeta računata prema opće prihvaćenom dogovoru. Normalnim trajanjem gestacije definirano je trajanje od 40 tjedana ili 280 dana (10 lunarnih mjeseci s varijacijskom širinom od ukupno pet tjedana). Svako novorođenče koje je nošeno

punih 37 tjedana (259 dana) do puna 42 tjedna (294 dana) obilježeno je kao terminsko ili doneseno novorođenče. Dijete rođeno prije punih 37 tjedana gestacije definirano je kao nedonošče, a dijete rođeno nakon puna 42 tjedna gestacije kao preneseno (4).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu razdiobu. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov – Smirnovljevim testom, usporedba između dviju skupina Studentovim t-testom te između više skupina jednosmjernom analizom varijance ANOVA. Razlike ili povezanosti kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom ili po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Sve p vrijednosti dvostrane su, a razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 15.11.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

4. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 162 ispitanika s dijagnozom prirođene srčane greške (po MKB-10 klasifikaciji) rođenih između 1. 1. 2014. i 31. 12. 2015. godine. Zbog nepotpunih podataka iz istraživanja izostavljeno je 24 ispitanika, a ispitanici s malim prirođenim srčanim greškama prikazani su zasebno, brojučano i s raspodjelom s obzirom na spol i godinu rođenja.

4.1. Opći podatci o ispitanicima

U promatranome razdoblju nađeno je ukupno 62 ispitanika s velikom prirođenom srčanom greškom. Raspodjelom prema spolu bilo je podjednako ispitanika obaju spolova, ženskih 32 (51,6 %) te muških 30 (48,4 %). Također, jednak broj ispitanika rođeno je 2014. godine, odnosno 2015. godine. Dijagnoza je najčešće postavljena neposredno nakon rođenja, kod 44 ispitanika (71,0 %). Značajno je više ispitanika imalo uredno trajanje gestacije, njih 46 (74,2 %) i uredan Apgar i u prvoj i u petoj minuti nakon poroda, njih 54 (87,1 %) (Tablica 1.).

Prosječna rodna masa ispitanika iznosila je 2947,5 grama (standardna devijacija 733,9), u rasponu od minimalnih 1110,0 grama do maksimalnih 5670,0 grama.

Tablica 1. Opći podatci o ispitanicima

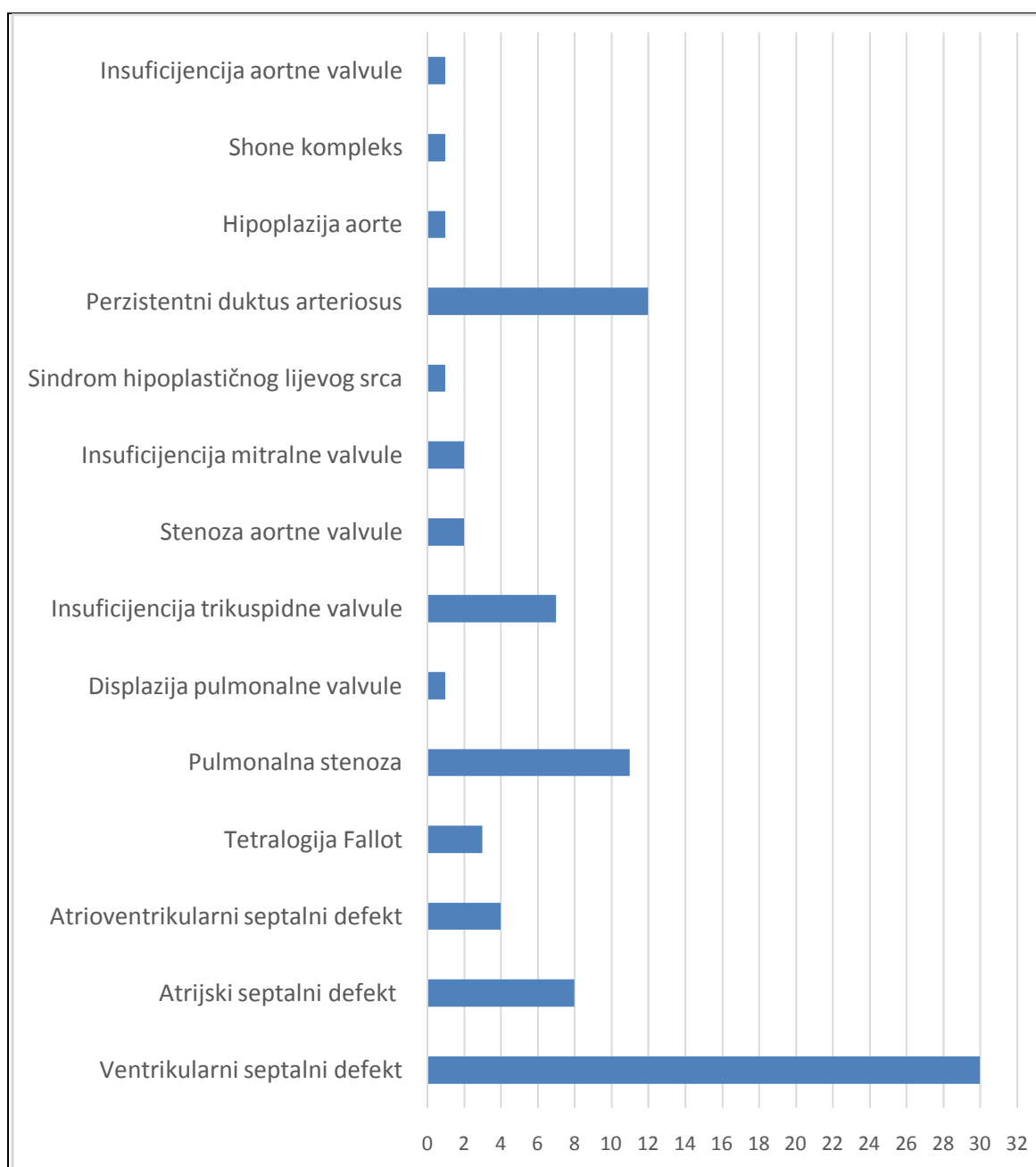
| Vrsta podjele | Kategorije | Broj (%) | p* |
|--------------------------------|--------------------------|------------|----------|
| Spol | | | |
| | Muški | 30 (48,4) | 0,857* |
| | Ženski | 32 (51,6) | |
| Godina rođenja | | | |
| | 2014. godina | 31 (50,0) | < 0,950* |
| | 2015. godina | 31 (50,0) | |
| Vrijeme postavljanja dijagnoze | | | |
| | Prenatalno | 3 (4,8) | < 0,001* |
| | Neposredno nakon rođenja | 44 (71,0) | |
| | U novorođenačko doba | 7 (11,3) | |
| | U dojenačko doba | 7 (11,3) | |
| | U dječje doba | 1 (1,6) | |
| Trajanje gestacije | | | |
| | Manje od 37 tjedana | 16 (25,8) | 0,005* |
| | Između 37 i 42 tjedna | 46 (74,2) | |
| Apgar u 1. minuti | | | |
| | Uredan | 54 (87,1) | < 0,001* |
| | Umjereno deprimiran | 5 (8,1) | |
| | Jako deprimiran | 3 (4,8) | |
| Apgar u 5. minuti | | | |
| | Uredan | 54 (87,1) | < 0,001* |
| | Umjereno deprimiran | 7 (11,3) | |
| | Jako deprimiran | 1 (1,6) | |
| Ukupno | | 62 (100,0) | |

*hi-kvadrat test

4.2. Raspodjela prirodnih srčanih grešaka

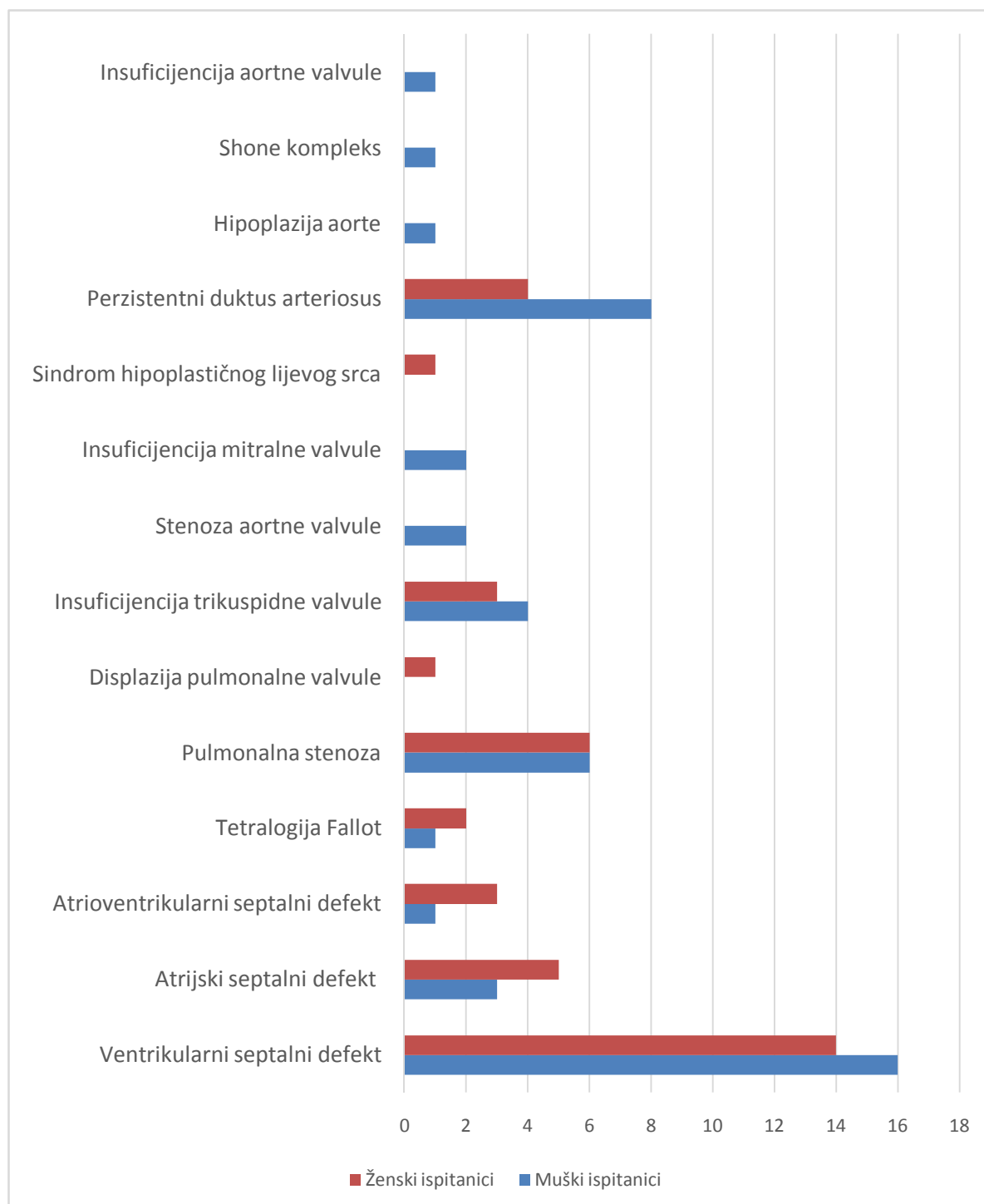
Pojavnost složenih srčanih grešaka statistički je bila značajno manja, njih 17 (27,4 %) u usporedbi s pojavnošću jednostavnih srčanih pogrešaka, njih 45 (72,6 %; $p = 0,010$; hi-kvadrat test).

Prirodna srčana greška s daleko najvećom pojavnošću bila je VSD, dok je druga najčešća bila PDA (Slika 1.).



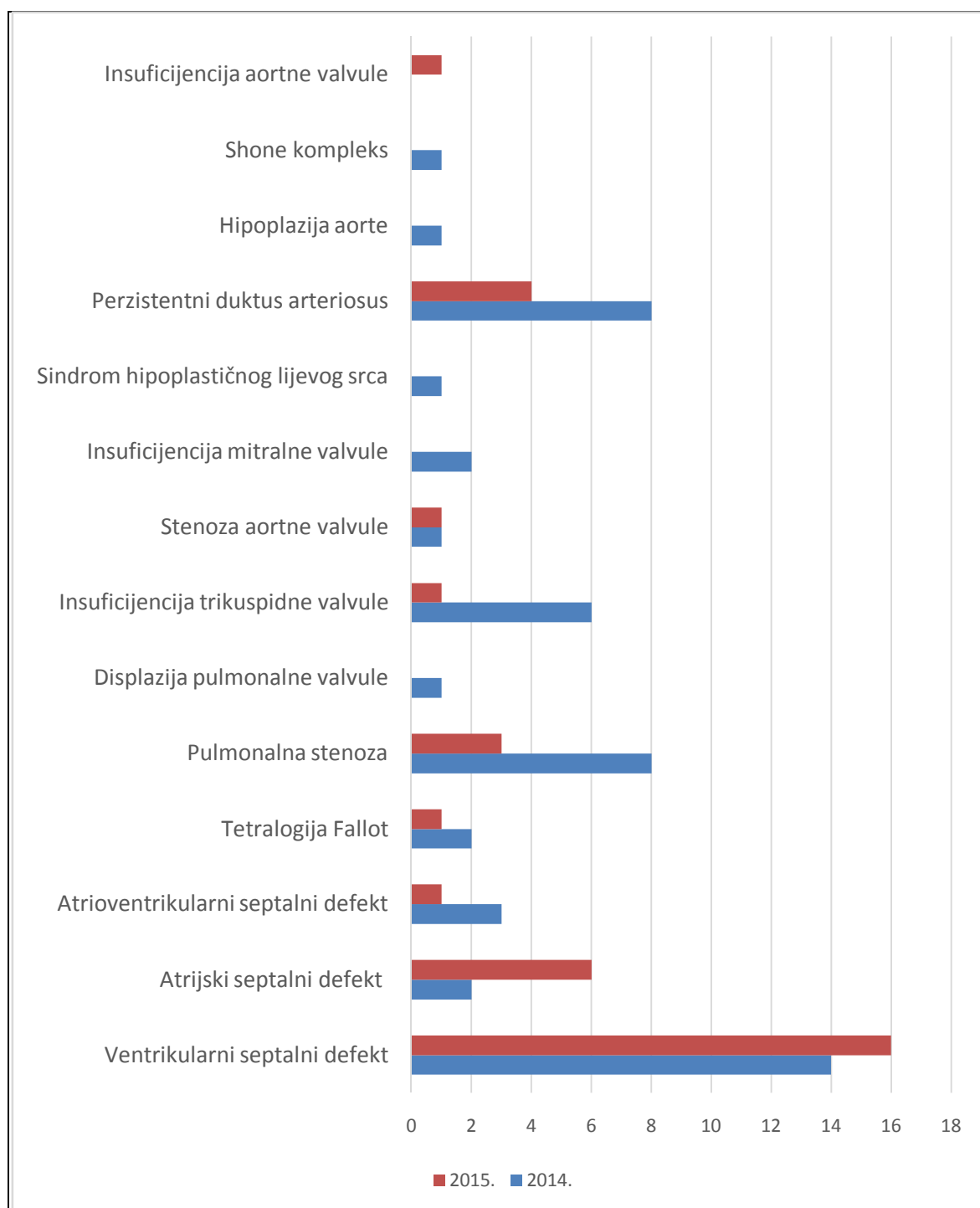
Slika 1. Pojavnost svih prirodnih srčanih grešaka

Prirođena srčana greška s daleko najvećom pojavnošću i kod muških i kod ženskih ispitanika bila je VSD, dok se druga najčešća prirođena srčana pogreška, PDA, više isticala kod muških ispitanika (Slika 2.). Nije bilo značajne razlike u raspodjeli vrsta srčanih grešaka s obzirom na spol ispitanika ($p = 0,654$; Fisherov egzaktni test).



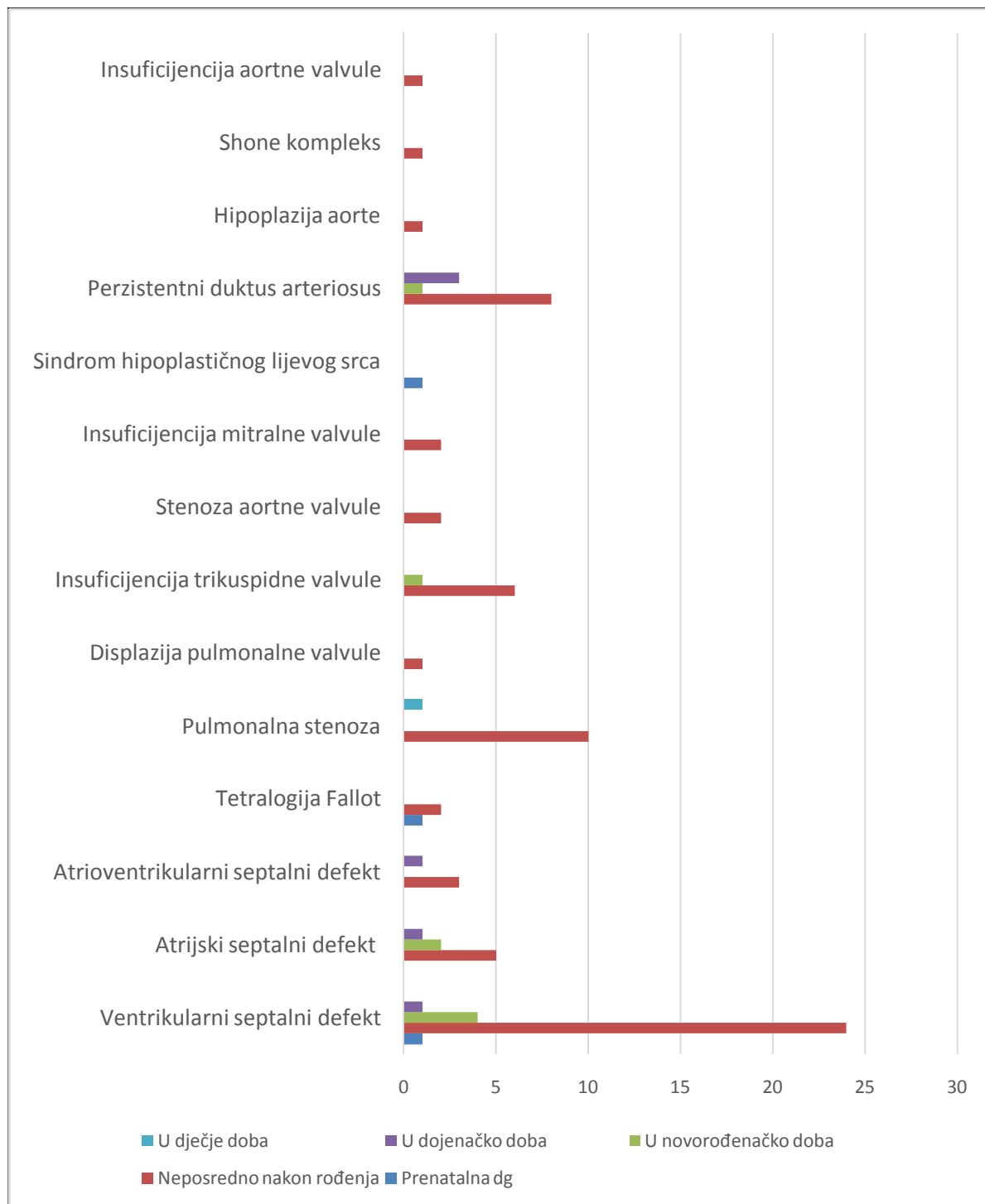
Slika 2. Raspodjela prirođenih srčanih grešaka prema spolu

Prirodna srčana greška s daleko najvećom pojavnošću, VSD, podjednako je bila zastupljena kod ispitanika rođenih i 2014. i 2015. godine. Kod ispitanika rođenih 2014. godine više su se isticala PDA, ITV i PS (Slika 3.). Ukupno gledano nije bilo značajne razlike u raspodjeli srčanih grešaka s obzirom na godinu rođenja ispitanika ($p = 0,141$; Fisherov egzaktni test).



Slika 3. Raspodjela srčanih grešaka prema godini rođenja

Većina prirodnih srčanih grešaka najčešće je dijagnosticirana neposredno nakon rođenja (71,0 %), međutim nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji srčanih grešaka s obzirom na vrijeme postavljanja dijagnoze ($p = 0,460$; Fisherov egzaktni test) (Slika 4.).



Slika 4. Raspodjela srčanih grešaka prema vremenu postavljanja dijagnoze

4.3. Raspodjela genetskih sindroma

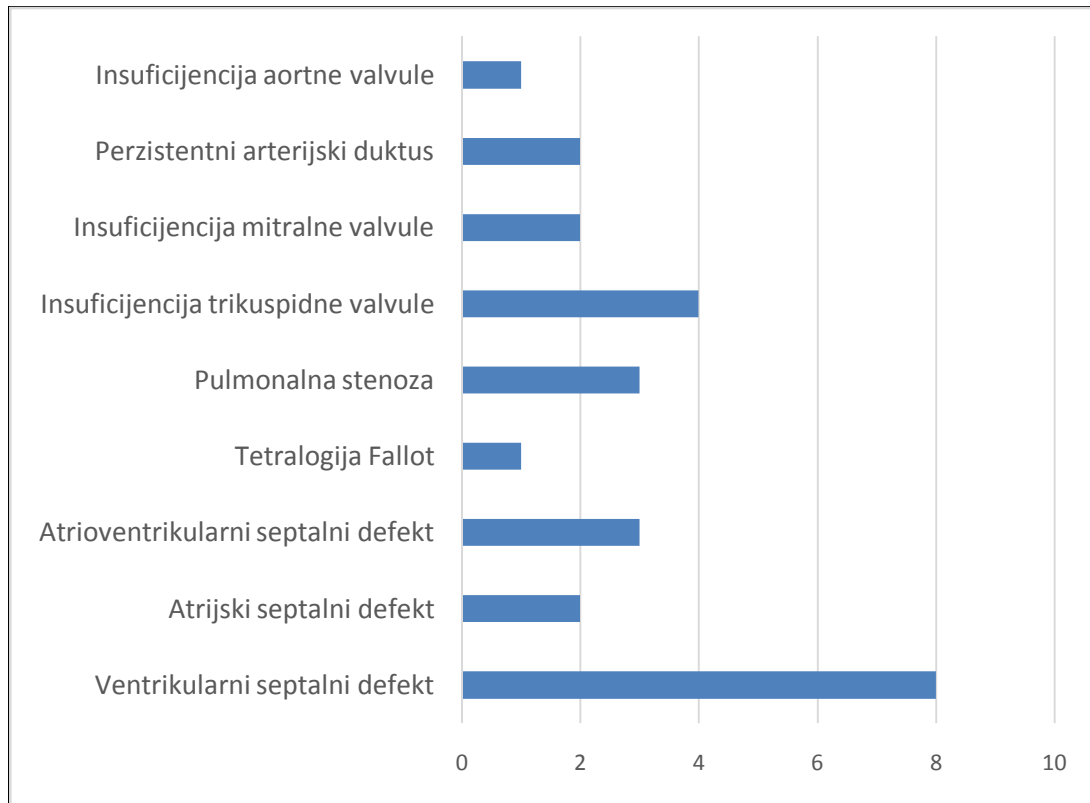
Od 62 ispitanika svega 4 (6,5 %) ispitanika imalo je pojedinačnu izoliranu malformaciju i to su bile: makrosomija, mikrocefalija, laringomalacija i potkovasti bubreg, a njih 16 (25,8 %) imalo je PSG u sklopu genetskog sindroma. Od ukupnog broja genetskih sindroma njih 11 (17,7 %) imali su Downov sindrom.

Postojala je značajna povezanost pojavnosti genetskih sindroma te pojavnosti prirođenih srčanih grešaka ($p = 0,007$; Fisherov egzaktni test). Ispitanici sa složenim PSG-om značajno su češće imali Downov sindrom (Tablica 2.).

Tablica 2. Raspodjela genetskih sindroma

| Genetski sindrom | Jednostavna PSG Broj (%) | Složena PSG Broj (%) | Ukupno Broj (%) |
|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Nema sindrom | 38 (84,4) | 8 (47,1) | 46 (74,2) |
| Down | 5 (11,1) | 6 (35,3) | 11 (17,7) |
| Di George | 0 | 1 (5,9) | 1 (1,6) |
| Opitz G / BBB | 1 (2,2) | 0 | 1 (1,6) |
| Nespecifični i nesvrstani | 1 (2,2) | 2 (11,8) | 3 (4,8) |
| Ukupno | 45 (100,0) | 17 (100,0) | 62 (100,0) |

Iz raspodjele svih prirođenih srčanih grešaka uz prisutnost Downovog sindroma vidljivo su se isticali VSD, ITV, AVSD i PS, ali ne i statistički značajno ($p = 0,774$; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.).



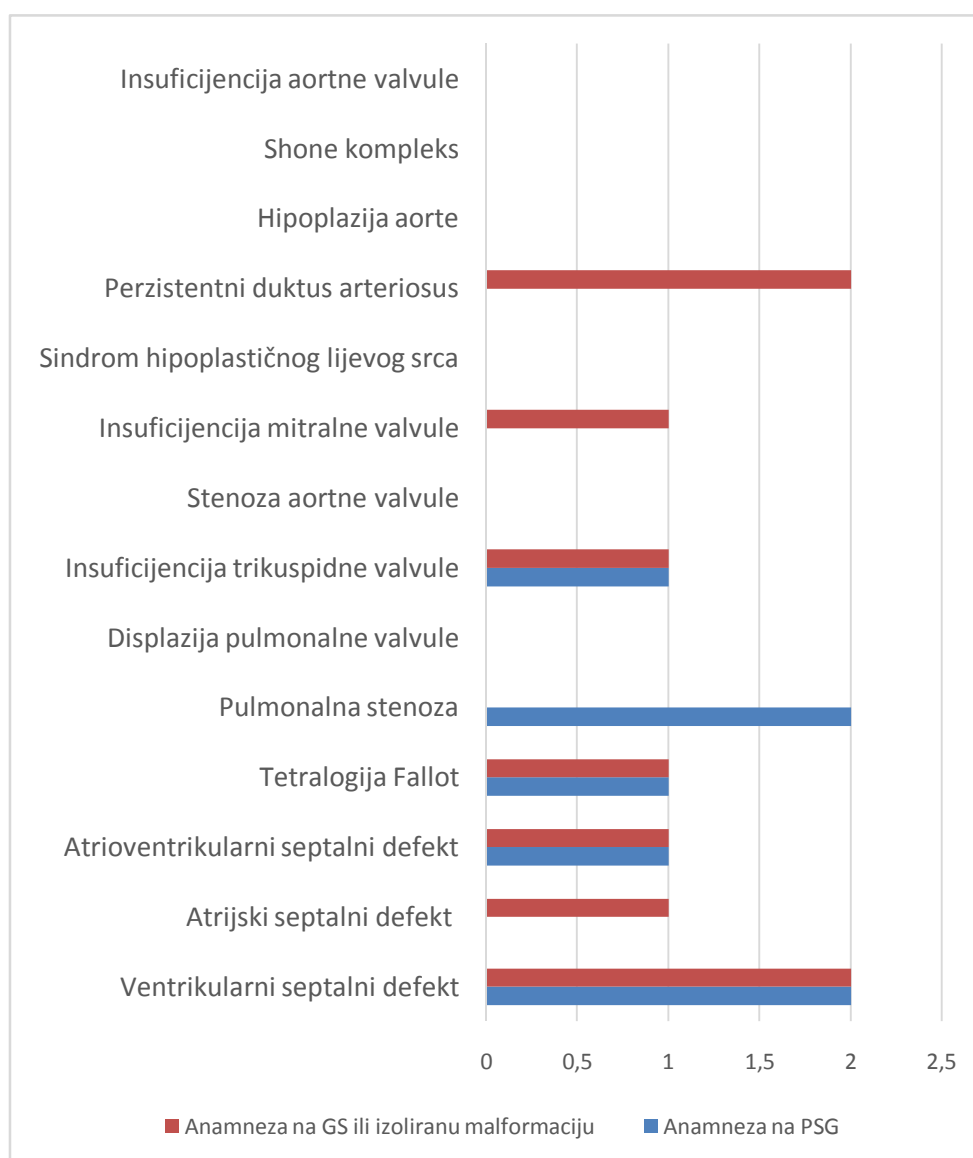
Slika 5. Pojavnosti prirođenih srčanih grešaka kod Downovog sindroma

4.4. Analiza pozitivnih obiteljskih anamneza

Od ukupno 62 ispitanika njih 4 (6,5 %) imalo je pozitivnu obiteljsku anamnezu na PSG, dok je njih 6 (9,7 %) imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu na genetske sindrome i izolirane ekstrakardijalne malformacije.

Slika 7. prikazuje pojavnosti prirođenih srčanih grešaka raspodjeljenih s obzirom na obiteljsku anamnezu.

Rezultati analize pojavnosti prirođenih srčanih grešaka s obzirom na obiteljsku anamnezu nisu isticali niti jednu grešku, niti su se međusobno značajno razlikovale distribucije svih srčanih grešaka ($p = 0,793$; Fisherov egzaktni test).



Slika 7. Raspodjela srčanih grešaka s obzirom na obiteljsku anamnezu

4.5. Analiza rizičnih čimbenika u trudnoći

Ukupno je 30 (48,4 %) ispitanika bilo izloženo nekom rizičnom čimbeniku tijekom intrauterinog života. Podatci o izloženosti majki ispitanika rizičnim čimbenicima za vrijeme trudnoće prikazani su u Tablici 4.

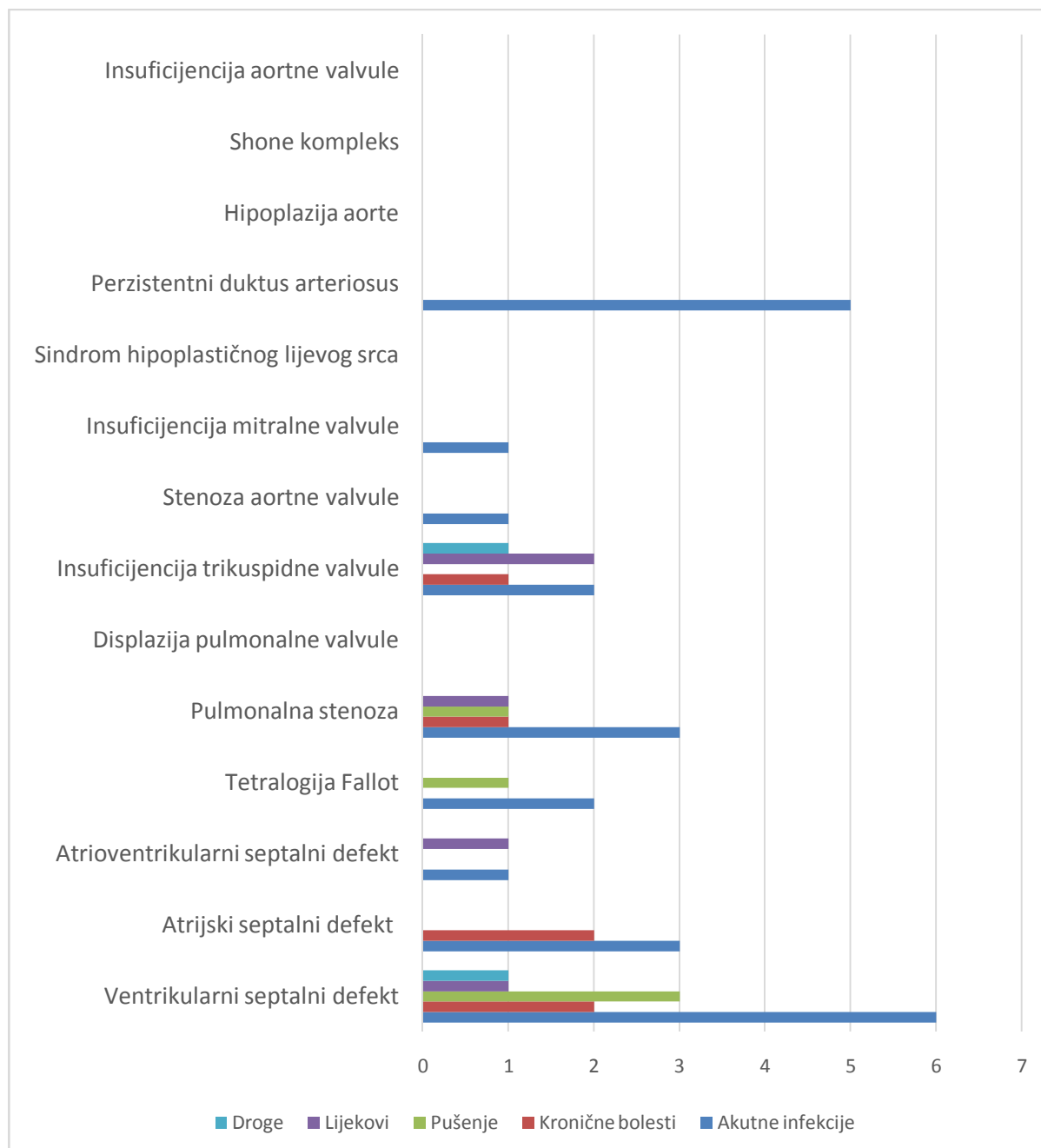
Od svih akutnih infekcija u trudnoći, tri majke imale su TORCH infekciju, a sve zabilježene kronične bolesti odnose se na dijabetes. Svi promatrani rizični čimbenici u trudnoći bili su rijetko prisutni (Tablica 3.).

Tablica 3. Proporcija majki koje su bile izložene pojedinim rizičnim čimbenicima

| Vrsta rizičnog čimbenika | Kategorije | Broj (%) | p* |
|--------------------------|------------|------------|----------|
| Akutne infekcije | | | |
| | Nema | 44 (71,0) | < 0,001* |
| | Općenito | 15 (24,2) | |
| | TORCH | 3 (4,8) | |
| Kronične bolesti | | | |
| | Nema | 58 (93,5) | < 0,001* |
| | Dijabetes | 4 (6,5) | |
| Alkohol | | | |
| | Ne | 62 (100,0) | < 0,001* |
| | Da | 0 | |
| Pušenje | | | |
| | Ne | 58 (93,5) | < 0,001* |
| | Da | 4 (6,5) | |
| Lijekovi | | | |
| | Ne | 59 (95,2) | < 0,001* |
| | Da | 3 (4,8) | |
| Droge | | | |
| | Ne | 61 (94,4) | < 0,001* |
| | Da | 1 (1,6) | |
| Ukupno | | 62 (100,0) | |

*hi-kvadrat test

Pojavnost prirodnih srčanih grešaka s obzirom na rizični čimbenik u trudnoći prikazana je na Slici 6.



Slika 6. Raspodjela srčanih grešaka prema rizičnim čimbenicima u trudnoći

Prirodna srčana greška s ukupno najvećom pojavnošću, VSD, slabije je bila zastupljena kod ispitanika kod kojih su bili prisutni pojedinačno svi promatrani čimbenici. Također, druga najčešća srčana greška, PDA, isticala se više u prisutnosti akutnih infekcija.

Nije nađena značajna razlika u proporciji VSD-a niti za jedan rizični čimbenik u trudnoći (Tablica 4.).

Tablica 4. Razdioba VSD-a prema rizičnim čimbenicima u trudnoći

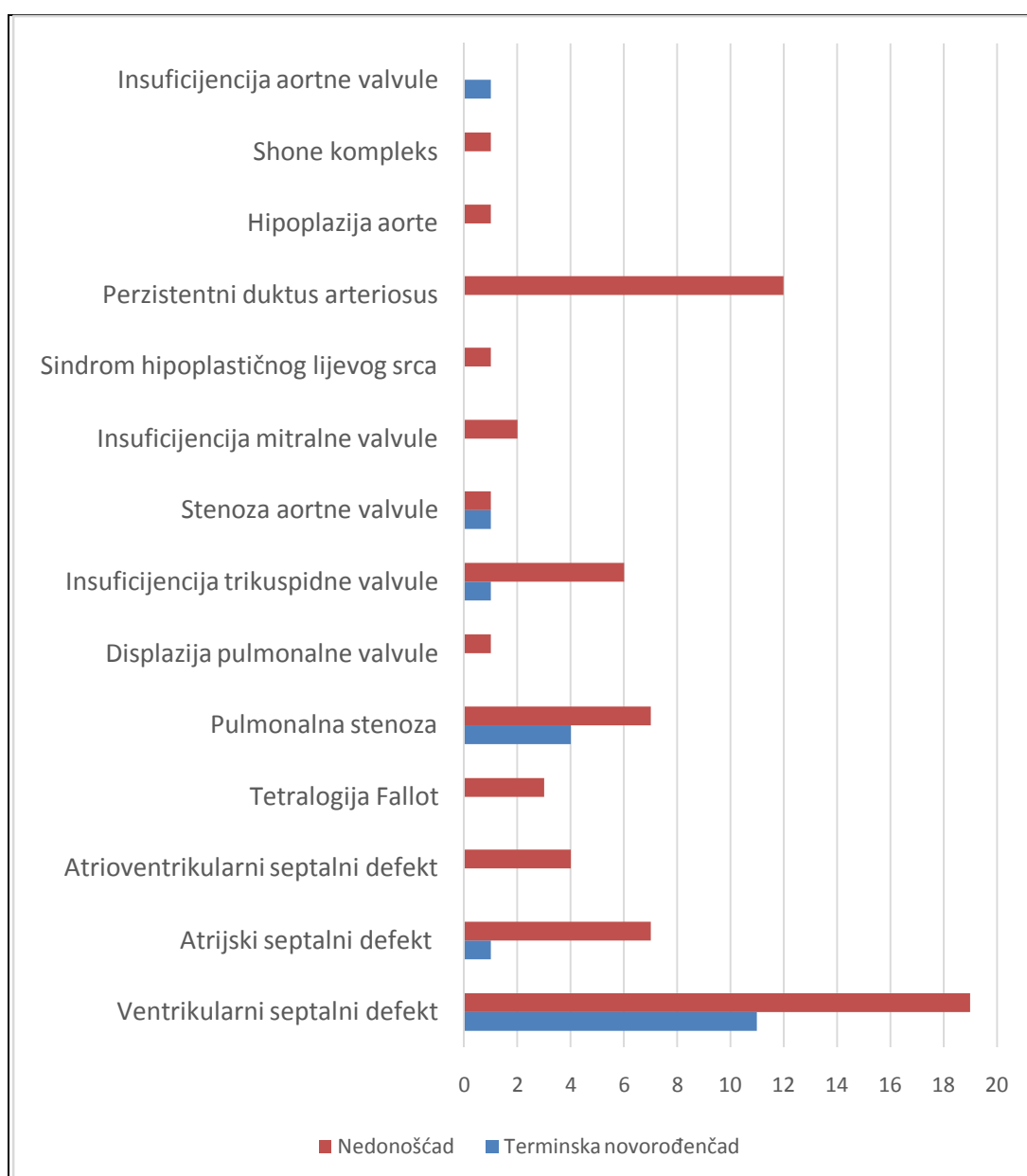
| | Prisutna srčana greška Broj (%) | Nije prisutna Broj (%) | p* |
|------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------|
| Akutne infekcije u trudnoći | | | |
| Da | 6 (20,0) | 12 (37,5) | 0,166* |
| Ne | 24 (80,0) | 20 (62,5) | |
| Kronične bolesti u trudnoći | | | |
| Da | 2(6,7) | 2 (6,3) | > 0,950* |
| Ne | 28 (93,3) | 30 (93,8) | |
| Alkohol u trudnoći | | | |
| Da | 0 | 0 | > 0,950* |
| Ne | 30 (100,0) | 32 (100,0) | |
| Pušenje u trudnoći | | | |
| Da | 3 (10,0) | 1 (3,1) | 0,346* |
| Ne | 27 (90,0) | 31 (96,9) | |
| Lijekovi u trudnoći | | | |
| Da | 1 (3,3) | 2 (6,3) | > 0,950* |
| Ne | 29 (96,7) | 30 (93,8) | |
| Droge u trudnoći | | | |
| Da | 1 (3,3) | 0 | 0,484* |
| Ne | 29 (96,7) | 32 (100,0) | |
| Ukupno | 30 (100,0) | 32 (100,0) | |

*Fisherov egzakti test

4.6. Trajanje gestacije, rodna masa i Apgar

Značajno je više ispitanika bilo s terminskim trajanjem gestacije, njih 46 (74,2 %; $p = 0,005$; hi-kvadrat), dok je nedonoščadi bilo 16 (25,8 %), a prenesene novorođenčadi u ispitivanju nije bilo.

Niti jednom djetetu s gestacijom između 37 i 42 tjedna nije bio dijagnosticiran PDA, no usporedba raspodjele svih srčanih grešaka između dviju skupina nije pokazala značajnu razliku ($p = 0,140$; Fisherov egzaktni test). Na Slici 8. prikazana je pojavnost vrsta prirođenih srčanih grešaka s obzirom na trajanje gestacije.



Slika 8. Pojavnosti vrsta srčanih grešaka s obzirom na trajanje gestacije

Rodna je masa djeteta u prosjeku bila značajno veća kod pojavnosti PDA-a u usporedbi s VSD-om ($p = 0,049$; Studentov t-test). Nije bilo značajne razlike između prosječne rodne težine sve djece te posebno onih s pojedinim srčanim grešaka. U Tablici 5. prikazane su prosječne vrijednosti rodne mase djece za pojedine, najčešće vrste srčanih grešaka.

Tablica 5. Usporedba prosječne rodne mase djeteta za pojedine srčane greške

| Vrsta srčane greške / Broj | Prosječna rodna težina djeteta u gramima / aritmetička sredina (SD) | p* |
|--|--|--------|
| Ventrikularni septalni defekt / 30 | 2861,00 (832,95) | 0,111* |
| Perzistentni arterijski duktus / 12 | 3390,00 (538,91) | |
| Ukupna težina svih ispitanika / 62 | 2947,50 (733,86) | |

*Jednosmjerna ANOVA

Većina ispitanika imala je uredan Apgar i u prvoj i u petoj minuti nakon rođenja. Rezultati analize pojavnosti prirođenih srčanih grešaka s obzirom na vrijednost Apgara u prvoj minuti nisu isticali niti jednu vrstu greške, kao ni oni u petoj minuti (Tablica 6.).

Tablica 6. Pojavnost pojedinih srčanih grešaka s obzirom na vrijednosti pojedinog Apgara

| Vrsta srčane greške | Apgar u prvoj minuti | | | Apgar u petoj minuti | | |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|--------|----------------------|---------------------|--------|
| | Jako deprimiran | Umjereno deprimiran | Uredan | Jako deprimiran | Umjereno deprimiran | Uredan |
| Ventrikularni septalni defekt | 2 | 3 | 25 | 1 | 6 | 23 |
| Atrijski septalni defekt | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 8 |
| Atrioventrikularni septalni defekt | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 4 |
| Tetralogija Fallot | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| Pulmonalna stenoza | 1 | 2 | 8 | 0 | 3 | 8 |
| Displazija pulmonalne valvule | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Insuficijencija trikuspidne valvule | 0 | 2 | 5 | 0 | 0 | 7 |
| Stenoza aortne valvule | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Insuficijencija mitralne valvule | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Sindrom hipoplasičnog lijevog srca | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Perzistentni arterijski dukts | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 | 12 |
| Hipoplazije aorte | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Shone kompleks | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Insuficijencija aortne valvule | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |

4.7. Male prirodene srčane greške

U promatranome razdoblju pronađeno je ukupno 76 ispitanika s malim srčanim greškama. Prema spolu podjednako je bilo i ženske i muške djece s malim srčanim greškama. Također, nije bilo značajne razlike prema broju djece rođene 2014., odnosno 2015. godine. Bez simptoma *foramen ovale* bilo je tek dvoje djece, odnosno 2,6 % ($p < 0,001$; hi-kvadrat test). Sedmero djece imalo je PDA *minor* (9,2 %; $p < 0,001$; hi-kvadrat test). Također, samo je četvero djece imalo oba mala PSG-a (5,3 %; $p < 0,001$; hi-kvadrat test). U Tablici 7. prikazana je raspodjela prema spolu i godini rođenja.

Tablica 7. Raspodjela prema spolu i godini rođenja

| Vrsta podjele | Kategorije | Broj (%) | p* |
|----------------|--------------|------------|--------|
| Spol | | | |
| | Muški | 42 (55,3) | 0,516* |
| | Ženski | 34 (44,7) | |
| Godina rođenja | | | |
| | 2014. godina | 46 (60,5) | 0,192* |
| | 2015. godina | 30 (39,5) | |
| Ukupno | | 76 (100,0) | |

*hi-kvadrat test

5. RASPRAVA

U pedijatriji su epidemiološka istraživanja etički najprihvatljivija kao opservacijske metode. Većina medicinsko-etičkih foruma koji se bave razvojem etičkog pristupa istraživanju kod djece preferiraju epidemiološko istraživanje kao prvo u dječjoj dobi (12).

U našoj je zemlji prvo ozbiljnije epidemiološko istraživanje PSG-a trajalo od početka 1995. do kraja 2000. godine. Radilo se o retrospektivnom multicentričnom istraživanju koje je uključivalo sve kardiološke pedijatrijske centre u Hrvatskoj. U istraživanju je sudjelovalo 276565 djece rođene u tom razdoblju, od kojih je 2204 imalo prirođenu srčanu grešku. Izračunata je ukupna prevalencija od 8 promila, a prevalencija u Osiječko-baranjskoj županiji iznosila je 6,3 promila. Drugo veliko istraživanje bilo je od početka 2002. do kraja 2007. godine. Distribucija prirođenih srčanih grešaka u Hrvatskoj, analiza rizičnih čibenika i ishoda liječenja prospektivno je istraživanje koje je uključivalo 14 pedijatrijskih kardioloških centara u Hrvatskoj. U istraživanje je uključeno 205051 djece rođene u tom razdoblju, a 1480 djece imalo je PSG. Ukupna prevalencija iznosila je 7,2 promila (6). Ovo istraživanje obuhvatilo je sve pacijente s PSG-om koji su bili ambulantno kontrolirani ili su bili hospitalizirani u KBC-u Osijek, a rođeni su između 1. 1. 2014. i 31. 12. 2015. godine. Ukupno je bilo 138 ispitanika, od toga ih je 44,9 % imalo veliku, a 55,1 % malu srčanu grešku. Prevalenciju nije bilo moguće izračunati zbog toga što su, osim ispitanika rođenih u KBC-u Osijek, u istraživanje bili uključeni i ispitanici rođeni u drugim bolnicama koje gravitiraju prema KBC-u Osijek.

Raspodjela ispitanika s PSG-ima, u ovom istraživanju, s obzirom na godinu rođenja bila je apsolutno jednaka. Iz ovog podatka može se zaključiti da nema povećanja broja novorođenčadi koja se rađaju s PSG-om, ali je trajanje studije prekratko za donošenje takvog zaključka. Raspodjelom po spolu vidljivo je da je istraživanje uključilo podjednako ispitanika obaju spolova, što se podudara s većinom prijašnjih istraživanja (6, 9, 10, 11, 18). Većina ispitanika rođeno je u terminu (74,2 %), manje ih je rođeno kao nedonoščad, dok niti jedan ispitanik nije bio preneseno novorođenče. Prosječna rodna masa ispitanika iznosi 2947,5 grama (standardna devijacija 733,9), a Apgari su najčešće bili uredni i u prvoj i u petoj minuti nakon poroda. Iz navedenoga se može zaključiti da se djeca sa srčanim greškama rađaju kao zdrava novorođenčad koja se ni po čemu ne razlikuju od druge novorođenčadi.

Raspodjelom na jednostavne i složene PSG-e, 72,6 % ispitanika imalo je jednostavne, a 27,4 % ispitanika složeni PSG. Brojna istraživanja pokazuju da su PSG-i često dio genetskih sindroma i združeni su s drugim ekstrakardijalnim malformacijama (6, 9, 10, 11,

12). Ovisno o istraživanju, udio PSG-a združenih s genetskim sindromima i izoliranim ekstrakardijalnim malformacijama iznosi od 4 do 45 % (6, 8, 10, 11, 18). PSG u sklopu genetskog sindroma u ovom istraživanju imalo je 25,8 % ispitanika, a 6,5 % imalo je izoliranu pridruženu ekstrakardijalnu malformaciju.

Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su da je najučestalija srčana greška VSD s postotkom od 17,6 do čak 66,7 %. U nekim istraživanjima na drugom je mjestu PDA sa 6,5 do 27,2 %, a u drugima je na tom mjestu ASD *ostium secundum* sa 6 do 31,9 %. Pulmonalna stenoza također je vrlo česta srčana greška prema većini većih istraživanja sa 6,8 do 13 % (6, 7). U BWIS istraživanju VSD, PS, ASD *ostium secundum* i AVSD činile su više od polovine svih dijagnoza PSG-a (6, 7, 18, 25). Šámanek i suradnici u svom su istraživanju ehokardiografski dokumentirali spontano zatvaranje 576 od 2092 VSD-a, što je iznosilo 27,5 %, odnosno jednu četvrtinu svih slučajeva (6, 7). U ovom istraživanju najčešći PSG bio je VSD s 45,2 %, a drugi najčešći PDA s 19,4 %. Slijede ASD (12,9 %), ITV (11,3 %), SPV (9,6 %), PS (8,1 %), AVSD (6,5 %) itd. Raspodjela PSG-a u ovom istraživanju slična je raspodjeli PSG-a u prijašnjim istraživanjima. Razlike su vidljive u pojavnosti insuficijencija i stenoza srčanih valvula i valvula velikih krvnih žila te u ASD-u. Takve razlike mogle bi se objasniti razlikama u organiziranju istraživanja i kriterijima uključivanja u njih. Prijašnjim studijama utvrđeno je da kod određenih PSG-a postoji spolna predispozicija. Kod muškog spola u odnosu na ženski češći su: HLHS (1,4 – 2,3 prema 1), t-TGA (2,1 – 2,2 prema 1), CoAo (3 prema 1), stenoza aorte (2 prema 1) te atrezija tikuspidne (1,6 prema 1) i pulmonalne valvule (2,6 prema 1) (3, 4, 6, 14, 27). Kod ženskog spola češće su ASD, PDA i AVSD (3, 6). U ovom istraživanju kod muškog spola češći je PDA, dok se kod ženskog spola ne ističe niti jedna PSG. Razlike u spolnoj raspodjeli mogle bi se objasniti malim uzorkom ispitanika u našem istraživanju, ali to ne možemo sa sigurnošću utvrditi.

Sve je veći udio žena kod kojih se dijagnoza srčane greške kod djeteta postavi još intrauterino, fetalnom ehokardiografijom (14). U studiji koja je provedena u Hrvatskoj od 2002. do 2007. godine prenatalna dijagnoza postavljena je kod 3% ispitanika (6). U pojedinim zemljama prenatalno postavljena dijagnoza srčane greške vodi odluci o umjetnom prekidanju trudnoće, što utječe na smanjivanje broja grešaka kod živorođene djece. S druge strane, prenatalno postavljena dijagnoza doprinosi ranom prepoznavanju srčanih grešaka i povećanju referirane prevalencije srčanih grešaka (14). Rano postavljanje dijagnoze PSG-a važno je za najosjetljiviju novorođenačku dob i to govori o kvaliteti neonatalne skrbi (7). Prenatalna dijagnoza PSG-a u ovom istraživanju postavljena je kod 4,8 % ispitanika. Postotak prenatalno dijagnosticiranih PSG-a sličan je prijašnjoj studiji, bez obriza na desetogodišnji razmak među

studijama. Poražavajuća je činjenica da je postotak prenatalnog postavljanja dijagnoze tako nizak zbog toga što je fetalna ehokardiografija razvijena i dostupna dijagnostička metoda, a omogućava pravovremeno postavljanje dijagnoze, *in utero* transport trudnica u kliničke centre koji mogu zbrinuti takvu djecu i omogućiti im odgovarajuću skrb. Kod najvećeg broja ispitanika dijagnoza je postavljena neposredno nakon rođenja, za vrijeme boravka na odjelu rodilišta ili neonatologije, u čak 71,0 % slučajeva. Takav podatak ohrabruje jer se može zaključiti da liječnici na odjelima detaljno i stručno rade svoj posao i uspijevaju otkriti srčane greške kod novorođenčadi koja se rađa bez ikakvih specifičnih znakova.

Brojni se sindromi očituju pojavom PSG-a, npr. Downov, Edwardsov, Patauov, Wolfov, Klinefelterov, Turnerov, Di Georgeov sindrom kao i čitav niz monogenskih bolesti, npr. Opitzov sindrom, Holt-Oramov sindrom itd. (6, 21). Jedna od najčešćih kromosopatija u kojoj se javlja PSG jest Downov sindrom (5, 16, 22). U Downovom sindromu najčešće se javlja AVSD (41,2 %). Ostale greške koje se javljaju uključuju ASD, VSD i ToF (5, 6, 7, 9, 11, 22, 23, 24). U sklopu Downovog sindroma, u ovom istraživanju, najčešći su VSD, ITV, AVSD i PS što se približno slaže s rezultatima navedenih istraživanja. Ostali zabilježeni sindromi u kojima se javljaju PSG-i jesu Di Georgeov sindrom, Opitz G / BBB sindrom i drugi nespecifični i nesvrstani sindromi. Zabilježene izolirane ekstrakardijalne malformacije su: makrosomija, mikrocefalija, laringomalacija i potkovasti bubreg.

Važnost obiteljske anamneze, u smislu nasljeđa, izrazito je važna u etiologiji PSG-a. Pozitivna obiteljska anamneza na PSG znači veći rizik za tu osobu. Rizik raste s 0,8 % kod opće populacije na 2 do 6 % kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom (6, 9, 11, 18). U ovom istraživanju pozitivnu obiteljsku anamnezu na PSG imalo je 6,5 % ispitanika. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na genetske sindrome i izolirane ekstrakardijalne malformacije imalo je 9,7 % ispitanika.

Na pojavnost srčanih grešaka utječu brojni endogeni i egzogeni čimbenici (6, 9, 18). Važno je napomenuti ograničenje presječnih retrospektivnih istraživanja kod kojih se podatci o izloženosti dobivaju retrospektivno i zbog toga temelje na sjećanjima i iskrenosti ispitivane osobe. Kao važne etiološke čimbenike pojave PSG-a istraživanja navode izloženosti lijekovima s učincima na SŽS (litij, fenitoin, valproat, SSRI, SNRI, benzodiazepini i barbiturati) (5, 6, 16, 17). Konzumacija alkohola i droga najčešće su povezani s pojavom VSD-a i ASD-a (17). TORCH infekcija i akutne febrilne infekcije mogu dovesti do nastanka PDA-a, anomalija pulmonalne valvule, periferne stenozе pulmonalne arterije, VSD-a, koarktacije aorte i dr. (6, 17). Od kroničnih bolesti majke kao uzrok nastanka PSG-a spominju se dijabetes, SLE, fenilketonurija i pretilost (6, 17). Najčešći PSG-i povezani sa šećernom

bolesti majke su: ASD, VSD, AVSD, TGA i HLHS. (17, 19). U ovom istraživanju 48,4 % ispitanika bilo je izloženo rizičnom čimbeniku. Ukupno 29,0 % ispitanika rođeno je iz trudnoće u kojoj je majka imala akutnu infekciju. TORCH infekciju imale su 3 majke ispitanika, a ostale su imale druge oblike akutnih febrilnih infekcija. Izloženost dijabetesu majke tijekom intrauterinog života bila je prisutna kod 6,5 % ispitanika. Lijekove koji mogu dovesti do razvoja PSG-a konzumiralo je 4,8 % majki ispitanika. Pušenje u trudnoći potvrdilo je 6,8 % majki, a konzumacija alkohola nije zabilježena. Jedan je ispitanik bio izložen utjecaju droge tijekom intrauterinog razvoja. Nije utvrđena značajna povezanost izloženosti rizičnim čimbenicima i pojavnosti pojedinih PSG-a.

Istraživanja koja uključuju otvoren *foramen ovale* ili otvoreni arterijski duktus kod nedonoščadi imaju veći broj grešaka i drugačiju raspodjelu pojedinih PSG-a po učestalosti (7, 9, 18). Postoje različita izvješća o učestalosti ASD-a zbog činjenice da se velik dio defekata praćen kao *foramen ovale* zatvori tijekom prve godine, što može utjecati na referirani broj istih. Fukazawa i suradnici analizirali su 102 terminska novorođenčeta i našli prevalenciju ASD-a od 24 % u prvom tjednu života, a na kraju prve godine života samo 2 % (6). Slično kao što je to slučaj kod ASD-a i raspodjela PDA-a ovisi o kriterijima uvrštavanja u istraživanje. PDA je jako česta PSG u skupini nedonoščadi i u velikom postotku zatvara se do trećeg mjeseca života (6). U ovom su istraživanju *foramen ovale* i PDA kod nedonoščadi obrađeni zasebno, kao male PSG i zbog toga rezultate nije moguće uspoređivati s ostalim istraživanjima. Od ukupnog broja malih PSG-a *foramen ovale* imalo je 97,4 % ispitanika, a PDA svega 9,2 % ispitanika. Obje anomalije imalo je 5,3 % ispitanika.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- raspodjela ispitanika po spolu i po godini rođenja bila je podjednaka, značajno više ispitanika bili su rođeni kao terminska novorođenčad, urednog Apgara i rodne mase te je značajno najviše PSG-a dijagnosticirano neposredno nakon rođenja;
- neznatno više ispitanika imalo je malu PSG u odnosu na veliku, a značajno više ispitanika imalo je jednostavnu PSG u odnosu na složenu, PSG u sklopu genetskog sindroma imala je četvrtina ispitanika, a izoliranu ekstrakardijalnu malformaciju imalo je svega nekoliko ispitanika;
- najčešći PSG-i bili su VSD i PDA, te se PDA više isticao kod ispitanika muškog spola;
- postojala je značajna povezanost između genetskih sindroma i pojave PSG-a, najčešći genetski sindrom u kojemu su se javljali PSG-i bio je Downov sindrom (17,7 %), a najčešć PSG-i koji su se javili u sklopu sindroma bili su VSD, ITV i AVSD;
- mali broj ispitanika imao je pozitivnu obiteljsku anamnezu na PSG i na genetski sindrom ili izoliranu malformaciju;
- gotovo polovina ispitanika bilo je izloženo rizičnom čimbeniku za vrijeme intrauterinog razvoja, a najznačajniji rizični čimbenici bili su akutne infekcije majke u trudnoći;
- značajnija mala PSG bio je *foramen ovale*.

7. SAŽETAK

Ciljevi: Cilj rada bio je ispitati pojavnost PSG-a i odrediti učestalost pojedinih PSG-a, ispitati utjecaj rizičnih čimbenika i pozitivne obiteljske anamneze te povezanost spola, godine rođenja i karakteristika nakon rođenja s pojavom PSG-a

Nacrt studije: dvogodišnje retrospektivno istraživanje

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 162 djece s dijagnozama prirođenih srčanih grešaka rođenih između 1. 1. 2014. i 31. 12. 2015. godine, a za dobivanje podataka korištena je medicinska dokumentacija.

Rezultati i zaključak: Podjednako je ispitanika obaju spolova i godina rođenja. Dijagnoza PSG-a najčešće se postavlja neposredno nakon rođenja, a trajanje gestacije, rodna masa i Apgari najčešće su uredni. 44,9 % ispitanika ima veliku, a 55,1 % ispitanika ima malu PSG. Značajno su češći jednostavni PSG-i, a najčešći od svih PSG-a je VSD (45,2 %). Drugi najčešći PSG je PDA, koja je nešto češća kod muških ispitanika. Postoji značajna povezanost između genetskih sindroma i pojave PSG-a. Od sindroma najčešći je Downov sindrom (17,7 %), a u njemu se ističu VSD, ITV i AVSD. Rizičnim čimbenicima izloženo je 48,4 % ispitanika, a pozitivne obiteljske anamneze na PSG ima 6,5 %, tj. 9,7% na genetske sindrome. *Foramen ovale* češća je mala PSG (97,4 %) te nema značajnih razlika u spolnoj i dobnoj raspodjeli.

Ključne riječi: genetski sindromi; rizični čimbenici; srčane greške, prirođene;

8. SUMMARY

Congenital heart defects and genetic syndromes that occur

Objectives: The aim of this study was to examine the incidence of congenital heart defects (CHD) and to determine the frequency of CHD. Furthermore, the study aimed to examine the impact of risk factors and positive family history as well as gender, birth year and characteristics at birth with the emergence of CHD.

Study outline: A two-year retrospective study

Participants and Methods: The study included 162 children with a diagnosis of congenital heart defects born between 1st January 2014 and 31st December 2015. The data was obtained from the medical records.

Results and Conclusions: There was equal number of subjects of both sexes and years of birth. CHD diagnosis is most often given immediately after birth, and the length of the gestation, birth weight and Apgar score are usually within the normal range. There were 44.1% patients with major CHD, and 55.1% patients with minor CHD. Significantly more often minor CHD was found and ventricular septal defect is the most common CHD (45.2%). Second most common CHD is persistent ductus arteriosus, which is somewhat more common in male respondents. There is a significant association between genetic syndromes and the appearance of CHD. The most common syndrome is Down syndrome (17.7%), which highlights the ventricular septal defect, tricuspid insufficiency and atrioventricular septal defect. Risk factors set forth the 48.4% of respondents, such as positive family history, the CHD have 6.5%, i.e. 9.7% of the genetic syndromes. *Foramen ovale* is more frequent minor CHD (97.4%) and significant difference in gender and age distribution was not found.

Keywords: genetic syndromes; risk factors; heart defects, congenital;

9. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2., korinirano izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2007.
2. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyerova anatomija čovjeka. 1. hrvatsko izd. Zagreb: Golden marketing- tehnička knjiga; 2009.
3. Hay WW, Deterding RR, Levin MJ, Abzug MJ. Current Diagnosis & Treatment Pediatrics. 22. izd. New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto: Mc Graw Hill Education Medical , 2014.
4. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. 7. dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
5. Babić Božović I. Globalna DNA metilacija i trisomija 21. Doktorska disertacija. Rijeka, 2013. Dostupno na adresi: https://bib.irb.hr/datoteka/649135.BABI_BOOVI_doktorski_rad.pdf. Datum pristupa: 01. 04. 2016.
6. Dilber D. Distribucija prirođenih srčanih grešaka u Hrvatskoj, analiza rizičnih čimbenika i ishoda liječenja. Doktorska disertacija, Zagreb, 2010. Dostupno na adresi : http://medlib.mef.hr/867/1/Dilber_D_disertacija_rep_867.pdf. Datum pristupa: 01. 04. 2016.
7. Rojić Putarek N, Malčić I. Epidemiologija prirođenih bolesti srca u Hrvatskoj- multicentrična nacionalna studija, 1995-2000. Liječ Vjesn. 2003; 125: 232-241.
8. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 1890-1900.
9. Lechat FM, Dolk H. Registries of Congenital Anomalies: EUROCAT. Environ Health Perspect. 1993; 101: 153-7.
10. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular Defects, Part I: A Study Based on Data from Three Large Registries of Congenital Malformations, Pediatric Cardiol. 2003; 24: 95-221.
11. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular Defects, Part II: A Study Based on Data from Three Large Registries of Congenital Malformations, Pediatric Cardiol. 2003; 24: 222-35.
12. Status of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (C.E.S.P). Dostupno na adresi: www.eapaediatrics.eu. Datum pristupa: 15. 04. 2016.

13. MKB 10 klasifikacija, verzija 2016. Dostupno na adresi :
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/XVII>. Datum pristupa: 15. 04. 2016.
14. Turnpenny P, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike. 14.izdanje. Zagreb. Medicinska Naklada; 2011.
15. Chandra S, Bharat Kharwar R, Mundhekar A. Shone Complex. J Cardiovasc Ultrasound. 2015; 23(1): 54-55.
16. Richards AA, Garg V. Genetics of Congenital Heart Disease. Bentham Science Publishers Ltd. 2010; 6: 91-97.
17. Jenkins KJ,Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, i sur. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge, A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Circulation. 2007; 115: 2995-3014.
18. Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA. Epidemiology of congenital heart disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. 1995. Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York.
19. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R i sur. Association Between Maternal Chronic Conditions and Congenital Heart Defects.A Population-Based Cohort Study. Circulation. 2013; 128:583-589.
20. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4., promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb. Naklada Lijevak; 2008.
21. U.S. national library of medicine. Genetics Home Reference. Dostupno na adresi: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition>. Datum pristupa: 20. 04. 2016.
22. Jung Min K. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. Korean Circulation Journal.2015; 45 (5): 357-361.
23. Gelb B.D, Chung W.K. Complex Genetics and the Etiology of Human Congenital Heart Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 4 (7): 1-16.
24. Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA, Tilford JM, Bird TM, Robbins JM. Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007;79:657-63.
25. Digilio M.C,1 Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B, John M. Specific Congenital Heart Defects in RSH/Smith-Lemli-Opitz Syndrome: Postulated Involvement of the Sonic Hedgehog Pathway in Syndromes with Postaxial Polydactyly or Heterotaxia. Birth Defects Research (Part A). 2003; 67: 149–153.

26. Kolačić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
27. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents ; Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. Dostupno na adresi:
<http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>. Datum pristupa: 20. 05. 2016.
28. EUROCAT Special Report. The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature (last updated April 2004; cited october, 2012). Dostupno na adresi :
<http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Env-Risk-I-and-II.pdf>. Datum pristupa: 20. 05. 2016.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

- Datum i mjesto rođenja: 13. 08. 1991., Slavonski Brod, Hrvatska
- Adresa: Kneza Domagoja 96, 32272 Cerna
- Kontakt mobitel: 099 595 5234
- Kontakt e-mail adresa: ana_kaludjer@hotmail.com

Obrazovanje:

- 1998. - 2006. god. - Osnovna škola Matija Antun Reljković Cerna
- 2006. - 2010. god. - Gimnazija Županja, Opća gimnazija
- 2010. - 2016. god. - Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet
Osijek

Aktivnosti:

- 2012. - 2014. god. - Voditeljica projekta Pedijatrija, obitelj za blagdane, u EMSA-i
- 2012.- 2014. god. - Sudjelovanje u EMSA-inom projektu Bolnica za medvjediće
- 2013. god - Sudjelovanje u EMSA-inom projektu Tečaj kliničkih vještina