

INDIKACIJSKE SMJERNICE ZA FETALNU EHOKARDIOGRAFIJU I NJIHOV UTJECAJ NA PRENATALNU DIJAGNOZU SRČANE BOLESTI

INDICATION GUIDELINES FOR FETAL ECHOCARDIOGRAPHY AND THEIR INFLUENCE ON PRENATAL DIAGNOSIS OF A HEART DISEASE

REA LEVICKI, SLAVICA SOVIĆ, IVAN MALČIĆ*

Deskriptori: Prirodne srčane greške – dijagnostički prikaz; Fetusne bolesti – dijagnostički prikaz; Ehokardiografija; Prenatalna ultrasonografija; Rizični čimbenici; Odabir pacijenata

Sažetak. *Deskriptivno istraživanje:* Indikacijske smjernice za fetalnu ehokardiografiju i njihov utjecaj na prenatalnu dijagnozu srčane bolesti. *Cilj:* Istražiti povezanost glavnih indikacija za fetalnu ehokardiografiju (FE) zbog kojih su trudnice upućene na pregled s konačnim nalazom. *Hipoteza:* Prirodne srčane grješke (PSG) najčešće su prirodene anomalije koje se kod trudnica s određenim indikacijama, rizičnima za njihov nastanak, uspješno otkrivaju fetalnim ehokardiografskim pregledom. To omogućava njihovo rano zbrinjavanje, a time se smanjuju morbiditet i mortalitet novorođenčadi sa srčanim bolestima te se pozitivno utječe na krivulju perinatalnog mortaliteta. Pridržavanjem propisanih indikacija povećala bi se ukupna učinkovitost FE-a i smanjio broj negativnih nalaza. *Rezultati:* Istraživanje je rađeno na uzorku od 1374 trudnice, odnosno 1380 trudnoća, koje su pregledane u Fetalnoj kardiološkoj ambulanti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 3 godine (1. 1. 2012. do 1. 1. 2015.). Većinu indikacija određivali su opstetričari, dio su uputili reumatolozi, genetičari ili drugi supspecijalisti, dok je dio trudnica tražio pregled prema vlastitoj želji. Prenatalno je srčana bolest otkrivena u 14,2% pregledanih fetusa (196/1380) od čega: ventrikularni septalni defekt (VSD) u 25%, kompleksne PSG u 15,3%, aritmije u 14,79%, kardiomiopatije (KMP) u 10,71%, koarktacija aorte (CoA) u 7,65%, aortalna valvularna stenozna (AVS) u 6,12%, bikuspidalna aortalna valvula (BAV) u 3,06%, ostalo u 16,83%. Patološki je nalaz puno češći kod žena koje su poslone na pregled s propisanom određenom indikacijom nego u onih koje su došle na pregled rutinski ili prema vlastitoj želji. *Zaključak:* Fetalna ehokardiografija dijagnostički je najučinkovitija ako se pridržavamo propisanih indikacija koje pobuđuju sumnju na primarnu srčanu bolest (PSG u obitelji, aritmije, KMP), neke sindromne bolesti fetusa, dijabetes melitus ili gestacijski dijabetes te sistemske bolesti vezivnog tkiva majke (pozitivna specifična protutijela).

Descriptors: Heart defects, congenital – diagnostic imaging; Fetal diseases – diagnostic imaging; Echocardiography; Ultrasonography, prenatal; Risk factors; Patient selection

Summary. *Descriptive study:* Fetal echocardiography indications and their role in the development of congenital heart defects in newborns. *Hypothesis:* Congenital heart defects (CHDs) are the most common birth defects diagnosed with the aid of fetal echocardiography (FE) in pregnant women with certain risk factors for CHD, enabling early treatment. *Aim:* of this study was to determine the connection between the indications which prompted physicians to refer pregnant women for FE and the CHDs caused by these indications. *Results:* The study involved 1374 pregnant women with 1380 pregnancies, referred by their primary gynecologist and examined in the Fetal cardiology clinic of the University Hospital Centre Zagreb, Croatia, between the 1st January 2012 and the 1st January 2015. Most indications for FE were determined by obstetricians, while some pregnant women were referred for FE by their rheumatologist, genetic medicine specialist or physicians of other subspecialties. A few pregnant women were examined at their own request. The incidence of CHD was 14.2% (196 fetuses were diagnosed out of 1380 examined), the most common being ventricular septal defect (25%), complex CHD (15.3%), arrhythmia (14.79%), cardiomyopathy (10.71%), coarctation of the aorta (7.65%), aortic valve stenosis (6.12%) and bicuspid aortic valve (3.06%). Pathology was more likely to be detected in pregnant women referred for FE with a specific indication, in comparison to those sent for a routine examination. *Conclusion:* Fetal echocardiography is diagnostically most efficient if we adhere to the prescribed indications which may indicate a primary heart disease (CHD in family, arrhythmias, CMP), fetal syndrome disease, diabetes mellitus or gestational diabetes, and systemic diseases of the mother's linking tissue (positive specific antibodies).

Liječ Vjesn 2017;139:150–157

Prirodne srčane grješke (PSG) najčešće su prirodene anomalije s incidencijom od 6 do 8 promila prema europskim studijama te 7,6 promila prema hrvatskim epidemiološkim studijama.^{1,2} Brojna istraživanja pokazuju povezanost između prenatalnog otkrivanja PSG-a i smanjenje morbiditeta oboljele novorođenčadi.^{3,4} Utjecaj na smanjenje mortaliteta u većini studija nije potvrđen, ali zabilježen je smanjen mortalitet konkretno za sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (HHLS) kada je grješka otkrivena prenatalno.⁵ Najbolji način za postavljanje dijagnoze PSG-a prenatalno jest fetalna ehokardiografija (FE). Pregled se može obaviti i magnetskom rezonancijom, ali sa zanemarivim postotkom točne dijagnoze PSG-a, što stavlja FE na prvo mjesto u nji-

hovu dijagnosticiranja, s osjetljivošću od 20 do 80%, ovisno o tehnološkim mogućnostima i iskustvu liječnika koji obavlja pregled.^{6,2} U većini studija stoji zaključak da bi se FE trebao redovito raditi ženama koje imaju određene indi-

* Opća županijska bolnica Požega (Rea Levicki, dr. med.), Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (dr. sc. Slavica Sović, dr. med.), Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12, e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 6. prosinca 2016., prihvaćeno 2. lipnja 2017.

kacije za pregled, kao što su: vlastite autoimunostne bolesti, gestacijski dijabetes, suspektni genski testovi djeteta (*double* i *triple* testovi, amniocenteza i kariogram), kod sumnje ginekologa na PSG ili anomalije drugih organskih sustava koje mogu opteretiti srce djeteta, pri postojanju PSG-a u obitelji i drugo. Svaki pregled mora sadržavati najmanje tri prikaza: 1. prikaz četiriju srčanih šupljina (4cw), 2. prikaz obaju izlaznih traktova klijetki (desne i lijeve), 3. prikaz triju velikih krvnih žila (aorta, plućna arterija, gornja šuplja vena).^{1,7-9} Rano otkrivanje grješaka s pomoću FE-a dopušta planirati porođaj blizu kompetentnoga kardiološkog centra i rano kardiokirurško zbrinjavanje ako je potrebno.⁵ Danas se smatra da se svaka srčana grješka može liječiti. Suvremene metode liječenja PSG-a znatno smanjuju visoki mortalitet novorođenčadi sa srčanim bolestima sa svrhom da ukupni mortalitet do završetka dojenačke dobi i u našim uvjetima ne iznosi više od 5%.¹⁰

Cilj istraživanja

Razmotriti indikacije zbog kojih su trudnice poslane na FE te utvrditi koliko one utječu na nalaz srčane bolesti u fetusu u usporedbi s trudnicama upućenim na pregled samo rutinski. Istražujemo također povezanost određenih indikacija i nalaza PSG-a karakterističnih za njih.

Hipoteza

Učestalost prirodnih srčanih bolesti dijagnosticiranih FE pregledom značajno je veća ako se trudnice upućuju na pregled prema propisanim indikacijama nego ako se upućuju na rutinski pregled ili dolaze prema vlastitoj želji. Dijagnosticiranje PSG-a i drugih srčanih bolesti još u fetalnoj dobi omogućava njihovo rano zbrinjavanje, a time se smanjuju morbiditet i mortalitet novorođenčadi sa srčanim bolestima i pozitivno se utječe na krivulju perinatalnog mortaliteta.

Očekivani doprinos

Dobiti bolji probir trudnica za FE koji bi trebao uključivati samo trudnice koje su zbog određenih indikacija rizične za rađanje djeteta sa srčanom bolesti. Ovakav bi pristup također omogućio smanjenje broja pregleda fetalnom ehokardiografijom kod zdravih fetusa te bi na taj način u cijelosti racionalizirao rad fetalne kardiološke službe.

Materijal i metode

U istraživanje su uključene 1374 trudnice s ukupno 1380 trudnoća (6 je trudnica praćeno u dvije trudnoće) koje su upućene u Fetalnu kardiološku ambulantu u Klinički bolnički centar (KBC) Zagreb u razdoblju od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015. godine (3 godine). Sve su upućene na dijagnostičku obradu FE-om zbog sumnje na PSG ili drugu srčanu bolest fetusa. Većinu trudnica uputio je na pregled opstetričar, reumatolog ili genetičar, dok je manji dio trudnica pregledan u sklopu rutinskog pregleda prema vlastitoj želji. Studija je retrospektivna, a upotrijebljene su povijesti bolesti iz polikliničkog rada.

Rezultati istraživanja

Od 1380 trudnoća praćenih fetalnom ehokardiografijom u ovom je istraživanju u 196 (14,2%) fetusa nađen pozitivan nalaz na srčanu bolest.

Iz tablice 1. vide se najčešće indikacije zbog kojih su trudnice upućivane na FE, a to su: rutinski pregledi (336/

Tablica 1. Glavne indikacije zbog kojih su trudnice poslane na pregled (1380 trudnoća) u Klinički bolnički centar Zagreb u razdoblju od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015. godine

Table 1. Major indications that prompted physicians to refer pregnant women (1380 pregnancies) for FE examination in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015

Glavne indikacije kod svih pregledanih žena /Major indications for total number of expectant mothers	Broj glavnih indikacija /N of major indications	Postotak glavnih indikacija /% of major indications
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca djeteta/Fetal HLHS	3	0,21%
Grješke na razini <i>crux cordis</i> djeteta /Fetus with AVSD	3	0,21%
Ekstrasistolija djeteta /Extrasystolia in child	6	0,43%
Majka s trombofilijom /Mother with thrombophilia	6	0,43%
Majke koje uzimaju antiepileptike /Anti-EPI drugs in mother	9	0,65%
Fetalni zastoj u rastu/Intrauterine growth retardation (IUGR)	9	0,65%
Infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev /Infections, intrathoracic effusions	15	1,08%
Anomalije mokraćnog sustava djeteta /Urinary tract anomalies	16	1,15%
Polihidramniji/oligohidramniji /Poly-oligohydramnios	17	1,23%
Diabetes mellitus tipa 1 /Diabetes mellitus type 1 and 2	18	1,30%
Ultrazvučno otkrivene tvorbe u ventrikulima /Echogenic intracardiac focus	19	1,37%
Majčine kolagenske bolesti (sistemska skleroza i sistemski eritematozni lupus) /Mother's collagen diseases	23	1,66%
Jedna arterija u pupčanoj vrci /Single umbilical artery (SUA)	30	2,17%
Pozitivna nugalna fetalna translucencija /Fetal nuchal translucency (FNT)	33	2,39%
Patološka amniocenteza i kariogram /Pathology in karyogram	41	2,97%
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy	43	3,11%
Pozitivni <i>double</i> i <i>triple</i> testovi /Double-triple screening	49	3,55%
Bolesti središnjega živčanog sustava djeteta/Fetal CNS disease	52	3,76%
Prirodne srčane grješke majke /Mother's CHD	65	4,71%
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias	79	5,72%
Gestacijski dijabetes /Gestational diabetes	120	8,69%
Sumnja na PSG otkrivene na ginekološkom ultrazvuku /Obstetric suspicion of CHD	144	10,43%
Prirodne srčane grješke u obitelji /CHD in family history	244	17,68%
Rutinski pregled/Routine investigation	336	24,34%

Legenda/Legend: HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome; AVSD – atrioventrikulski septumski defekt/atrioventricular septal defect; IUGR – intrauterini zastoj u rastu/intrauterine growth retardation; SJS – Sjögrenov sindrom/Sjögren's syndrome; SLE – sistemski eritemski lupus/systemic lupus erythematosus; SUA – jedna pupčana/single umbilical artery; FNT – fetalni nugalni nabor/fetal nuchal translucency; PSG/CHD – prirodna srčana grješka/congenital heart disease; N – broj/number; % – postotak/percentage

1380), prirodene srčane grješke u obitelji (244/1380), PSG otkrivene na ginekološkom ultrazvuku (144/1380), gestacijski dijabetes (120/1380), aritmije djeteta (79/1380), PSG majke (65/1380), bolesti središnjega živčanog sustava djeteta (52/1380), zatim pozitivni testovi probira, *double* i *triple* testovi (49/1380) te patološki nalazi amniocenteze i kariograma (41/1380).

Najveći postotak udjela u pozitivnim nalazima FE-a otkriven je kod sumnje na PSG (33,67%) i aritmije (12,24%) djeteta na ginekološkom ultrazvuku, zatim kod gestacijskog dijabetesa trudnice (9,18%) te kod pozitivne obiteljske anamneze na PSG (8,16%) (tablica 2.). Indikacije koje nismo našli u skupini trudnica s nalazom pozitivnim na PSG jesu anomalije mokraćnog sustava djeteta, majčina uporaba antiepileptika za vrijeme trudnoće, majke s trombofilijom, IUGR, hiperehogene tvorbe u ventrikulima i infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev (tablica 2.). Udio PSG-a i drugih srčanih bolesti kod fetusa čije su majke došle na pregled prema vlastitoj želji (bez propisanih indikacija) samo je 11,22% (22/196) u odnosu prema nalazu kod propisanih indikacija (88,78%), tako da se taj omjer može izraziti približno kao 9 : 1. Tu vidimo da će trudnice koje su došle na pregled zbog navedenih indikacija imati 88,78% veći rizik od pozitivnog nalaza fetalne ehokardiografije u odnosu prema trudnicama koje su došle na rutinski pregled prema u ukupnom broju indikacija zauzimaju čak 24,34% (tablice 1. i 2.).

Iz tablice 3. vidljivo je da je učestalost nalaza kompleksnih srčanih grješaka (15,3%) i sindroma hipoplastičnoga lijevog srca (6,12%) u nerazmjeru s njihovom učestalošću u populacijskim epidemiološkim istraživanjima. To objašnjavamo time da se te grješke zasigurno lakše uočavaju već na ginekološkom pregledu, odnosno već iz 4cw prikaza kojim se svi ginekolozi primarno koriste. Zbog istog razloga češće se nalaze kardiomiopatije (10,71%) i poremećaj ritma (14,79%). PSG za koje je nuždan prikaz velikih krvnih žila bliže su stvarnim brojevima iz epidemioloških studija (TGA, TF, koarktacija aorte). Visok postotak nalaza VSD-a na FE-u u skladu je s njegovom stvarnom pojavnosti (25%) (tablica 3.).

Gotovo svi pacijenti s kompleksnim srčanim grješkama (24%) i HHLS-om (16%) otkrivenima postpartalno liječe se neposredno nakon rođenja. Neznatne razlike proizlaze iz diferencijalne dijagnoze između hipoplastičnoga lijevog srca, sindroma hipoplastičnoga lijevog srca i graničnog (*borderline*) hipoplastičnoga lijevog srca koja se kod nekih pacijenata u cijelosti može izdiferencirati tek nakon rođenja. Neki su bolesnici „nestali“ iz evidencije možda zbog hitnosti zahvata (TGA, CoA) neposredno nakon rođenja (upućivanje u inozemne centre, zbrinjavanje u neonatološkoj jedinici, porođaj u inozemstvu – transport *in utero*), kod dijela je bolesnika postotak liječenja očekivan (TF, poremećaji ritma). Ostale se dijagnoze ispočetka prate poliklinički, a poslije se prema potrebi hospitaliziraju. Zbog otežanog praćenja svih pregledanih bolesnika u postpartalnom razdoblju (zbrinjavanje u drugim ustanovama, promjena prezimena) nalazi na tablici 4. nisu potpuni pa to naglašavamo kao nedostatak studije. Ipak, on ne remeti osnovni cilj ovog rada (tablica 4.).

Na ginekološkom ultrazvuku postavljena je sumnja kod trećine oboljelih fetusa (66/196), ne računajući aritmije, što znači da primjedbe opstetričara valja veoma respektirati. Potom po vrijednosti slijede indikacije vezane uz dijabetes melitus (22/196 – gestacijski + tip 1), srčane grješke u obitelji (21/196, ukupna obitelj + PSG u majke) te patološki

Tablica 2. Glavne indikacije kod 196 žena kojima je nalaz FE-a bio pozitivan na srčanu bolest, pregledanih u Kliničkome bolničkom centru Zagreb između 1. 1. 2012. i 1. 1. 2015.

Table 2. Major indications in 196 women with fetal cardiac disease found on FE examination in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015

Glavne indikacije za FE kod nalaza pozitivnih na PSG /The relationship of major indications and findings of CHD	Broj otkrivenih PSG-a /N of diagnosed CHD	Postotak otkrivenih PSG-a /% of diagnosed CHD
Anomalije mokraćnog sustava djeteta /Urinary tract anomalies	0	0
Majke koje uzimaju antiepileptike /Anti-EPI drugs in mother	0	0
Majka s trombofilijom /Mother with thrombophilia	0	0
Fetalni zastoj u rastu/Intrauterine growth retardation (IUGR)	0	0
Ultrazvučno otkrivene tvorbe u ventrikulima /Echogenic intracardiac focus	0	0
Infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev /Infections, intrathoracic effusions	0	0
Grješke na razini <i>crux cordis</i> djeteta /Fetus with AVSD	1	0,51%
Majčine kolagenske bolesti (SS, SLE, MCTD) /Mother's collagen diseases	1	0,51%
Pozitivni <i>double</i> i <i>triple</i> testovi /Double-triple screening	1	0,51%
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Fetal HLHS	2	1,02%
Polihidramnij/oligohidramnij /Poly-oligohydramnios	2	1,02%
Jedna arterija u pupčanoj vrci /Single umbilical artery (SUA)	2	1,02%
Pozitivan test FNT-a /Fetal nuchal translucency (FNT)	2	1,02%
Diabetes mellitus tipa 1 /Diabetes mellitus type 1 and 2	4	2,04%
Prirodene srčane grješke majke /Mother's CHD	5	2,55%
Ekstrasistolija djeteta /Extrasystolia in child	5	2,55%
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy	7	3,57%
Bolesti središnjega živčanog sustava djeteta/Fetal CNS disease	8	4,08%
Patološka amniocenteza i kariogram /Pathology in karyogram	10	5,10%
Prirodene srčane grješke u obitelji /CHD in family history	16	8,16%
Gestacijski dijabetes /Gestational diabetes	18	9,18%
Rutinski pregled/Routine investigation	22	11,22%
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias	24	12,24%
Sumnja na PSG otkrivene na ginekološkom ultrazvuku /Obstetric suspicion of CHD	66	33,67%

Legenda/Legend: HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome; AVSD – atrioventrikulski septumski defekt/atrioventricular septal defect; IUGR – intrauterini zastoj u rastu/intrauterine growth retardation; SJS – Sjögrenov sindrom/Sjögren's syndrome; SLE – sistemni eritemski lupus/systemic lupus erythematosus; SUA – jedna pupčana/single umbilical artery; FNT – fetalni nuchalni nabor/fetal nuchal translucency; PSG/CHD – prirodna srčana grješka/congenital heart disease; N – broj/number; % – postotak/percentage

Tablica 3. *Raspodjela PSG-a nađenih na FE-u od ukupno 196 pozitivnih nalaza otkrivenih u Kliničkome bolničkom centru Zagreb između 1. 1. 2012. i 1. 1. 2015.*

Table 3. *Distribution of CHDs found on FE examination in 196 pregnant women examined in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015*

PSG otkrivene na fetalnoj ehokardiografiji /CHD diagnosed on fetal echocardiography	Ukupan broj PSG-a /Total number of CHD	Postotak PSG-a /% of CHD
Atrijalni septalni defekt /Atrial septal defect	1	0,51%
Aortalna valvularna stenozas bikuspidalnom aortalnom valvulom /Aortic valve stenosis with bicuspid aortic valve	1	0,51%
Sindrom hipoplastičnoga desnog srca /Hypoplastic right heart syndrome	1	0,51%
Pulmonalna valvularna stenozas /Pulmonary valve stenosis	2	1,02%
Transpozicija velikih krvnih žila /Transposition of great arteries	3	1,53%
Fallotova tetralogija /Tetralogy of Fallot	4	2,04%
Zajednički atrioventrikularni kanal /Atrioventricular septal defect	5	2,55%
Ebsteinova bolest/Ebstein's anomaly	5	2,55%
Bikuspidalna aortalna valvula /Bicuspid aortic valve	6	3,06%
Aortalna valvularna stenozas /Aortic valve stenosis	12	6,12%
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Hypoplastic left heart syndrome	12	6,12%
Koarktacija aorte /Coarctation of the aorta	15	7,65%
Kardiomiopatija/Cardiomyopathies	21	10,71%
Poremećaji srčanog ritma /Heart rhythm abnormality	29	14,79%
Kompleksna prirođena srčana grješka /Complex CHD	30	15,3%
Ventrikularni septalni defekt /Ventricular septal defect	49	25,0%

Legenda/Legend: PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease; % – postotak/percentage

nalaz amniocenteze, odnosno kariograma (10/196). Manju vrijednost nalaza srčane bolesti u djece imaju polihidramniji/oligohidramniji, pozitivan nalaz FNT-a u ranom probiru i SUA. No, nijedno se propisano indikacijsko područje ne smije zanemariti jer se neke indikacije propisuju zbog moguće terapijske prevencije, kao što je, npr., opasnost od neonatalnoga lupusnog sindroma. Poremećaji srčanog ritma češće su izolirani nego u okviru drugih dijagnoza (17 : 29), ginekolozi uočavaju većinu kompleksnih srčanih grješaka (21 : 30), kao i patološki nalaz na razini *crux cordis* (VSD 12/49 i CCAVC 4/5), a kardiomiopatije su u fetalnoj dobi najčešće vezane uz indikacijsko područje gestacijskog dijabetesa (14 : 21). Uočavamo također da od ukupnog broja otkrivenih patoloških nalaza na FE-u s anamnezom na okolnost obiteljskih srčanih bolesti (ukupna obitelj + majka = 21/196) samo manji dio otpada na prirođenu srčanu bolest majke (5/21). Ventrikularni septalni defekt nalazi se u 9 bolesnika na rutinskom FE pregledu u odnosu prema drugim propisanim indikacijama (9/49). Uočavamo također da opstrukcijske lezije izlaznog trakta lijeve klijetke (BAV sa ste-

Tablica 4. *Raspodjela PSG-a kod djece kojoj je PSG dijagnosticiran na FE-u, a praćena su nakon rođenja u Kliničkome bolničkom centru Zagreb između 1. 1. 2012. i 1. 1. 2015.*

Table 4. *Distribution of CHDs in newborns diagnosed with the aid of FE and monitored after birth in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015*

PSG potvrđene ehokardiografski postpartalno /CHDs confirmed with FE after birth	Broj otkrivenih PSG-a /N of diagnosed CHD	Postotak otkrivenih PSG-a /% of diagnosed CHD
Transpozicija velikih krvnih žila /Transposition of great arteries	0	0%
Koarktacija aorte /Coarctation of the aorta	0	0%
Pulmonalna valvularna stenozas /Pulmonary valve stenosis	1	2%
Aortalna valvularna stenozas /Aortic valve stenosis	1	2%
Bikuspidalna aortalna valvula /Bicuspid aortic valve	1	2%
Atrijalni septalni defekt /Atrial septal defect	2	4%
Fallotova tetralogija /Tetralogy of Fallot	2	4%
Ebsteinova bolest/Ebstein's anomaly	2	4%
Zajednički atrioventrikularni kanal /Atrioventricular septal defect	3	6%
Kardiomiopatija/Cardiomyopathies	3	6%
Poremećaji srčanog ritma /Heart rhythm abnormality	6	12%
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Hypoplastic left heart syndrome	8	16%
Ventrikularni septalni defekt /Ventricular septal defect	9	18%
Kompleksna srčana grješka /Complex CHD	12	24%

Legenda/Legend: PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease; % – postotak/percentage

nozom i bez nje, AVS, CoA, HLHS) čine više od četvrtine ukupnih grješaka (46/196) (tablica 5.).

Rasprava

Od 1380 trudnoća praćenih fetalnom ehokardiografijom u ovom istraživanju u 196 (14,2%) fetusa nađen je pozitivan nalaz na srčanu bolest, najčešće PSG. Većina studija prikazuje pozitivan nalaz u oko 10% slučajeva, što znači da imamo bolji probir rizičnih trudnica od očekivanoga.¹¹ U istraživanju su odabrane glavne indikacije zbog kojih su trudnice na pregled upućivali većinom ginekolozi: gestacijski dijabetes (GD), dijabetes melitus tipa 1 (DM), PSG u obitelji, PSG majke, sumnja na PSG na prethodnome ginekološkom ultrazvuku, blizanačka trudnoća, bolesti središnjega živčanog sustava (SŽS/CNS) djeteta, aritmije u djeteta uključujući i ekstrasistoliju, sumnja na sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (HHLS), grješke na razini *crux cordis* (atrioventrikularni septalni defekt), patološka amniocenteza i kariogram, majčine kolagenske bolesti (sistemska skleroza – SS i sistemski eritematozni lupus – SLE, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD), anomalije mokraćnog sustava djeteta, majka koja uzima antiepileptike, polihidramniji/oligohidramniji, jedna pupčana arterija (*single umbilical artery* – SUA), pozitivni *double* i *triple* testovi, majka s trombofilijom, pozitivan probir prema testu fetalne nuhalne translu-

Tablica 5. Veza između određenih vrsta PSG-a i glavnih indikacija zbog kojih su trudnice poslane na pregled u Klinički bolnički centar Zagreb od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015.

Table 5. Relationship between CHDs and major indications that prompted physicians to refer pregnant women for examination in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015

Broj srčanih grješaka otkrivenih kod ovih indikacija/Number of CHDs found in these indications	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	XIII.	XIV.	XV.	XVI.	XVII.
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias						1	2		17				1		2		24
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy	1								3				1		2		7
Bolesti središnjega živčanog sustava djeteta /Fetal CNS disease	1					1	1						1		4		8
Diabetes mellitus tipa 1/Diabetes mellitus type 1						1			2						1		4
Ekstrasistolija djeteta/Extrasystolia in child									4	1							5
Gestacijski dijabetes/Gestational diabetes		1		1		14									2		18
Grješke na razini <i>crux cordis</i> djeteta /Fetus with AVSD															1		1
Majčine kolagenske bolesti /Mother's collagen diseases									1								1
Rutinski pregledi/Routine investigation	1			4			3	1	1			1		1	9		21
Patološki nalazi amniocenteze i kariograma /Pathology in amniocentesis and karyogram			1			1	1						1		6		10
Polihidramnij/oligohidramnij /Poly-oligohydramnios						1				1							2
Pozitivan test nuchalne translucencije /Fetal nuchal translucency (FNT)															2		2
Pozitivni <i>double/triple</i> testovi /Double-triple screening															1		1
Srčane grješke majke/Mother's CHDs	2			1			1								1		5
Srčane grješke otkrivene na ginekološkom ultrazvuku/Obstetric suspicion of CHD	3				2	2	7	4			1	8	21	2	12	4	66
Srčane grješke u obitelji /CHD in family history	3				2				1			1	2		6	1	16
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca djeteta /Fetal HLHS												2					2
Jedna arterija u pupčanoj vrpci /Single umbilical artery (SUA)													2				2
Nepoznata indikacija/Unknown indication													1				1
Ukupno/Total	12	1	1	6	4	21	15	5	29	2	1	12	30	3	49	5	196

Legenda/Legend: I = aortalna stenoz/aortic stenosis, II = aortalna stenoz/aortic stenosis with bicuspid aortic valve, III = atrijalni septalni defekt/atrial septal defect, IV = bikuspidalna aortalna valvula/bicuspid aortic valve, V = Fallotova tetralogija/tetralogy of Fallot, VI = kardiomiopatija/cardiomyopathy, VII = koarktacija aorte/coarctation of the aorta, VIII = Ebsteinova bolest/Ebstein's anomaly, IX = poremećaji srčanog ritma/arrhythmias, X = pulmonalna stenoz/pulmonary stenosis, XI = sindrom hipoplastičnoga desnog srca/hypoplastic right heart syndrome, XII = sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome, XIII = kompleksna srčana grješka/complex heart disease, XIV = transpozicija velikih krvnih žila/transposition of the great arteries, XV = ventrikularni septalni defekt/ventricular septal defect, XVI = zajednički atrioventrikularni kanal/complete common atrioventricular canal, XVII = ukupno/total

cencije (FNT), intrauterini zastoj u rastu (IUGR), ultrazvučno otkrivene hiperehogene tvorbe u ventrikulima te infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev (tablica 1.). One se u brojnim istraživanjima dovode u vezu s nastankom PSG-a.^{5-7,12-14}

Najčešće indikacije zbog kojih su trudnice upućene u našu ambulantu jesu: PSG u obitelji (17,68%), sumnja na PSG na osnovi ultrazvučnog pregleda kod opstetričara (10,43%), gestacijski dijabetes (8,69%), aritmije djeteta (5,72%) i PSG majke (4,71%). Sumnja na PSG na prethodnome ginekološkom ultrazvučnom pregledu indikacija je najčešće vezana za pozitivan nalaz FE-a te u skupini fetusa s PSG-om može činiti i više od 40% svih indikacija.¹⁴ U našem se istraživanju također nalazi na prvome mjestu s 33,67%-tnim udjelom, što govori o nešto nižoj osjetljivosti ginekološkog ultrazvučnog pregleda na PSG, ali zato nalazimo visok postotak otkrivenih aritmija koje su potvrđene na FE-u (12,24%) (tablica 2.). Najčešće su u fetalnoj dobi bradikardije, no znaju se još naći i tahikardije te smetnje provođenja.¹⁴⁻¹⁵ Od tahikardija najčešća je klinički važna supraventrikularna koja može voditi u srčano zatajenje i ne-

imunosni hidrops te je rana dijagnoza FE pregledom bitna za rani početak terapije.¹⁶ Gestacijski dijabetes dvostruko povećava rizik od fetalnih malformacija, najčešće od malformacija središnjega živčanog i kardiovaskularnog sustava.¹⁷ Čak u 30% fetusa čije majke imaju gestacijski DM razvija se kardiomiopatija, a rijetko se očekuje i povezanost s grješkama poput VSD-a, atrijalnoga septalnog defekta (ASD), transpozicije velikih arterija (TGA) i CoA.^{11,18-19} Od ukupno 18 patoloških nalaza FE pregledom kod trudnica s GD-om u 14 je nađena kardiomiopatija, jedno je dijete imalo AS s BAV-om, dvoje VSD i jedno izolirani BAV (tablica 2.). Oдавno je uočena i genetska komponenta u nastanku PSG-a gdje u anamnezu treba uključiti barem tri generacije.¹² Zanimljiva je veća povezanost PSG-a nekoga drugog člana obitelji, najčešće brata, sestre i oca s nastankom PSG-a djeteta (8,16%), dok je puno manja učestalost nastanka PSG-a otkrivena kod djece majki koje imaju PSG (2,55%) (tablica 2.). Kod rođaka u prvom koljenu rizik od pojave PSG-a u fetusu iznosi približno 9%.¹² U prilog poligenomskom nasljeđivanju srčanih grješaka govori etiopatoge-

netska osnova HHLS-a koji ima zajedničku genetsku osnovu s grješama izlaznog trakta lijevog ventrikula: BAV-om, AVS-om, s CoA i dilatacijom ascendentne aorte.²⁰ Abnormalnosti središnjega živčanog sustava često se ne nalaze izolirane, nego zajedno s PSG-om poput TGA i kompleksnih PSG-a.²¹ U našem istraživanju na pridružene anomalije SŽS-a otpada 4,08% PSG-a nađenih na FE-u. Djeca s PSG-om mogu imati kromosomske abnormalnosti u 9,5% slučajeva,¹² dok mi bilježimo 5,61% takve djece. Srčane su grješke češće pridružene raznim sindromima poput Downova sindroma (DS), Turnerova sindroma, Noonanina sindroma (prema Jacquelinu Noonan) i Holt-Oramova sindroma.^{2,22} Zato se suspekti nalazi amniocenteze, kariograma, *double* i *triple* testova moraju dodatno istražiti na FE-u u potrazi za mogućim PSG-om. Za svaki sindrom karakteristične su određene grješke, tako da kompletan atrioventrikularni septalni defekt (CCAVC) nalazimo u čak 45% djece s Downovim sindromom pa se nalaz te grješke smatra važnim za diferencijalnu dijagnozu prema DS-u.^{13,23-25} Sve su blizanačke trudnoće visokorizične jer se vežu uz: visoki morbiditet uzrokovan fetalnim anomalijama, nedonošenost, malenu rodu masu te visok mortalitet jednog ili obaju blizanaca.²⁶ Posebno je opasno stanje fetofetalni transfuzijski sindrom u kojem se u oba blizanca može razviti fetalni hidrops: u davatelja zbog srčanog zatajenja, a u primatelja zbog hipervolemije.²⁷ Iz ovoga je jasna potreba za FE-om u svih trudnica koje nose blizance, a u našem su istraživanju PSG otkrivene kod 3,57% takvih trudnoća (tablica 2.). Poznat je i utjecaj autoimunosti na razvoj PSG-a, posebno u trudnica koje boluju od Sjogrenova sindroma ili sistemske skleroderme (SS), sistemskog eritemskog lupusa (SLE) ili miješane bolesti vezivnog tkiva (MCTD). Kod njih se može razviti kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok (CCAVB), što je u našem materijalu nađeno u 0,51% svih PSG-a (tablica 2.). Vjerojatnost nastanka CCAVB-a može se provjeriti i mjerenjem titra protutijela anti-SSA-Ro i anti-SSB-La koja mogu biti prisutna i kod asimptomatskih žena u 38% slučajeva.^{28,29,30} Kod fetusa s PSG-om često se mogu naći ekstrakardijalne malformacije poput rascjepa nepca, muskuloskeletnih anomalija, gastrointestinalnih malformacija, malformacija genitourinarnog sustava, kraniofacijalnih malformacija i slično.^{31,32} Kao valjan marker za otkrivanje fetalnih malformacija može se iskoristiti debljina nugalnog nabora (FNT – fetalna nugalna translucencija) gdje se s povećanjem debljine povećava i rizik od PSG-a: 3 – 3,4 mm = 3%-tni rizik; > 3,5 mm = 6%-tni rizik; > 6 mm = 24%-tni rizik; > 8,5mm = 60%-tni rizik,¹⁴ dok je prosječna vrijednost rizika od PSG-a u našem centru bila 1,01%, a jednak rizik nosi i SUA nađena na ginekološkom ultrazvuku (tablica 2.). SUA se smatra valjanim markerom za aneuploidije, nedonošenost, nisku porođajnu težinu te višestruke ekstrakardijalne malformacije od kojih PSG zauzimaju 20,3%.³³⁻³⁵ Uz teške anomalije mokraćnog sustava često se zna naći biventrikularna hipertrofija, štoviše, kod 10% svih kardiomiopatija uzrok je renalna malformacija.³⁶ Različite toksične nokse poput virusnih infekcija, uporabe alkohola, pušenja, uporabe nekih lijekova smatraju se uzrokom pojedinih grješaka pa je tako otkrivena veća incidencija ASD-a kod fetusa trudnica koje su pile valproičnu kiselinu ili antiepileptični lijek za vrijeme prvog trimestra trudnoće.^{37,38} Zanimljivo je da ove iste indikacije u našem istraživanju nisu povezane s nastankom nijedne srčane grješke, a to su: anomalije mokraćnog sustava djeteta otkrivene na prethodnom ultrazvuku, uzimanje lijekova skupine antiepileptika za vrijeme trudnoće, majke koje boluju od trombofilije, intraute-

rini zastoj u rastu, ultrazvučno otkrivene tvorbe u ventrikulima, infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev. Zato smatramo da ovi nalazi nisu stroga indikacija za FE (tablica 2.).

Dio žena dolazi na ultrazvuk u sklopu rutinskog pregleda, zapravo bez indikacije koja bi bila rizična za nastanak PSG-a. Te se žene javljaju na pregled zbog svoje želje za njim, bez posebne preporuke ginekologa. Među skupinom žena koje su došle na rutinski pregled samo su 22 trudnice (11,22%) s pozitivnim nalazom FE-a na PSG, a druge indikacije obuhvaćaju 88,78% pozitivnih nalaza. Iz ovoga zaključujemo da se očekivano pozitivni nalaz kod propisanih indikacija prema očekivano pozitivnom nalazu kod rutinskog pregleda nalazi približno u omjeru 9 : 1. Drugim riječima, najracionalniji rezultati postižu se uz poštovanje indikacijskih smjernica (usporedba tablica 1. i 2.).

Nakon rođenja praćeno je 45-ero djece koja su imala PSG otkriven na FE-u i potvrđen na pedijatrijskom ultrazvuku. Zbog ograničenja u kojima su postnatalno mogla biti pregledana samo djeca koja su došla u Klinički bolnički centar Zagreb osjetljivost FE-a kao pretrage nije se mogla izračunati u ovom istraživanju. Dojam je da su osjetljivost i specifičnost naše pretrage visoke i nastojat ćemo ga cjelokupno opisati u posebnom istraživanju. Za egzaktno ispitivanje vrijednosti pretrage valjalo bi u zasebnom istraživanju učiniti analizu ROC (*Receiver operating characteristic analysis*) jer ona uključuje senzitivnost, specifičnost, lažno pozitivne i lažno negativne nalaze (s 5 mogućih kriterija: sigurno pozitivan, vjerojatno pozitivan, suspektan, vjerojatno negativan i sigurno negativan), koristeći se i analizom vjerojatnosti (Bayesov princip vjerojatnosti). Dodatni je problem u retrospektivnom istraživanju vrlo česta promjena prezimena majke tijekom vremena. Prema literaturnim podacima, raspon osjetljivosti za FE iznosi od 38 do približno 100%, najčešće oko 90%, dok većina studija nalazi specifičnost pretrage od 99%.^{2,19,34,39} Ta osjetljivost zapravo ovisi o znanju i iskustvu liječnika koji obavlja pregled, o gestacijskoj dobi u kojoj je trudnica došla na pregled, o broju pregleda koji su obavljani jednoj trudnici te o konstituciji trudnice,^{2,34} ali i o vrsti statističkih modela kojima se ispituje vrijednost metode.

U ovom su istraživanju promatrane ove grješke: ventrikularni i atrijalni septalni defekt (VSD i ASD), pulmonalna valvularna stenoza (PVS), Fallotova tetralogija (TF), TGA, AVS, CoA, CCAVC, HHLS, KMP, poremećaji srčanog ritma, Ebsteinova bolest (MbE), BAV i kompleksni PSG. Na temelju dobivenih rezultata najveću zastupljenost na FE-u imali su redom: VSD, složeni PSG, poremećaji srčanog ritma, KMP, CoA, AVS te HHLS (tablica 3.). Slični su rezultati i očekivani osim niskog udjela ASD-a. Takav rezultat tumačimo činjenicom da je ASD ovdje češće otkriven u sklopu složenoga PSG-a kao jedan od poremećaja nego što se pojavljivao kao izolirani defekt. VSD je najčešći PSG koji čini više od 25% svih PSG-a,^{40,41} a s jednakom učestalošću bio je zastupljen i u našoj skupini djece. Postoji velik broj teških grješaka koje nisu pojedinačno imenovane u ovom istraživanju – čak 15,3%, visoko su zastupljene i aritmije djeteta (14,79%) te KMP (10,71%), zatim nalazimo CoA u 7,65%, HHLS u 6,12% i AVS također u 6,12% (tablica 3.). Druga istraživanja bilježe učestalost CoA između 5 i 10% te HHLS-a od 7 do 9% ukupnih PSG-a.^{22,42}

Uspoređujući raspodjelu PSG-a otkrivenih na FE-u i PSG-a otkrivenih kod djece nakon rođenja, dolazimo do određenih odstupanja. Naime, na FE-u najučestalije grješke nabrojene prema zastupljenosti jesu: kompleksni PSG, VSD, HHLS, poremećaji srčanog ritma, CMP, CCAVC,

MbE te TE (tablica 4.). Djeca s HHLS-om moraju biti operirana već u prvim tjednima života, a relativno rana operacija nužna je i kod djece rođene s Fallotovom tetralogijom.^{22,43,44} Vidimo da grješke koje su visoko zastupljene na tablici 4. spadaju u one kompleksnije za koje je nužno ranije zbrinjavanje. Iz ovoga možemo zaključiti da su se u centar pretežno dovodila djeca teže patologije za koju je vjerojatno kardiokirurški zahvat bio potreban ubrzo nakon rođenja, stoga imamo velik udio tih grješaka kod djece na pedijatrijskom ultrazvuku. Možemo pretpostaviti da su djeca lakše patologije bila nadzirana u manjim bolnicama jer kardiokirurški zahvat nije bio potreban ubrzo nakon rođenja pa su se kontrolirala u najbližim bolnicama, odnosno nisu trebala dolaziti u kliniku odmah nakon rođenja.

Ovim istraživanjem već je utvrđena povezanost između određenih indikacija i PSG-a koje one uzrokuju s vjerojatnošću od 88,78% (tablica 1.). Na temelju rezultata možemo zaključiti koje se indikacije vežu za pojedine PSG, odnosno koje se indikacije mogu smatrati uzrokom određenih PSG-a. Tako se kod trudnica upućenih zbog sumnje na aritmiju djeteta na ginekološkom ultrazvuku one potvrđuju i na FE-u. U blizanačkim trudnoćama često se nađu aritmije djeteta i VSD. Kod djece kojoj je ginekolog ustanovio jedan od poremećaja razvoja SZS-a također se najčešće nađe VSD. Gestacijski dijabetes i dijabetes melitus tipa 1 bili su uzrokom uvjerljivo najvećeg broja kardiomiopatija, a između ostaloga bili su uzrokom i određenih poremećaja srčanog ritma te VSD-a (tablica 5.). Neregulirana koncentracija glukoze u krvi trudnice uzrokuje zadebljanje pretežno interventrikularnog septuma i stijenke lijeve klijetke fetusa koja može zadebljati dovoljno da nastane kardiomiopatija fetalnog srca.^{2,19} Poremećaji debljine miokarda mogu posljedično utjecati na provodni sustav srca pa dovesti do razvoja aritmija kod te djece.⁴⁵ U 3,5% fetusa trudnica koje imaju SLE razvit će se neonatalni lupusni sindrom koji se očituje kompletnim atrioventrikularnim blokom, lupusnim osipom, a katkad i zahvaćanjem jetre ili krvotvornog sustava.^{30,46} Visoko suspektne nalazi amniocenteze, kariograma te *double* i *triple* testova otkrili su znatan broj VSD-a, a zatim: ASD, KMP, složeni PSG i CoA iz čega vidimo da testovi probira otkrivaju širok spektar PSG-a.⁵ Ventrikularni septalni defekt kao najzastupljeniji PSG⁴⁰ očekivano se našao u velikom postotku kod različitih indikacija. Genska komponenta nastanka srčanih bolesti ovdje je dovedena u vezu s patološkim razvojem aorte. Kod djece majki koje imaju PSG uočena je veća učestalost: atrioventrikularnoga septalnog defekta (AVSD), AVS-a koji se često pojavljuje s BAV-om, zatim TF-a i TGA.¹⁴ Djeca te skupine trudnica u našem su istraživanju pretežno imala patologiju aorte: AVS, BAV i CoA. Kod djece kojoj su PSG bile prisutne u obitelji često se javlja AVS, ali tu je uočena i visoka učestalost kompleksnih grješaka poput TF-a i složenog PSG-a te najzastupljenija grješka VSD. Trudnicama kojima je otkrivena SUA rijetko su nađeni patološki nalazi na FE-u, ali su tu bile prisutne samo teške PSG. Na ginekološkom ultrazvuku može se otkriti velik postotak PSG-a ako se rabe sva 4 načina prikaza, a najveći postotak od svih grješaka koje oni detektiraju čine složene PSG s 54%.⁴⁷ To je najveća skupina PSG-a među kojima su najčešći: složeni PSG, VSD, HLHS, CoA, MbE i CCAVC. Tu vidimo da ginekolozi bolje detektiraju složenije srčane grješke s višestrukom patologijom, što se lakše i uoči kao poremećaj u odnosu prema normalnom nalazu srca za razliku od izoliranih defekata koje rjeđe uočavaju.

Iz ovih podataka možemo izdvojiti glavne indikacije prema kojima smatramo da bi trudnice ubuduće apsolutno

trebalo upućivati na FE, a to su: PSG, aritmije i ekstrasistolije otkrivene na ginekološkom ultrazvuku, gestacijski dijabetes, PSG u obitelji i kod majke, bolesti SZS-a fetusa, blizanačka trudnoća, dijabetes melitus tipa 1, HLHS otkriven na ginekološkom UZ-u, polihidramnij/oligohidramnij, SUA, pozitivan test FNT-a, grješke na razini *crux cordis* otkrivene na ginekološkom UZ-u, majčine kolagenske bolesti (SS, SLE, MCTD), pozitivni *double* i *triple* testovi, kao i patološki nalazi amniocenteze i kariograma (tablica 2.).

Zaključak

Na fetalni ehokardiografski pregled valjalo bi uputiti samo trudnice s propisanim indikacijama, ponajviše zbog prethodne pojave PSG-a u obitelji ili opstetričarove (ginekologove) sumnje na PSG, zbog aritmogenih epizoda otkrivenih na prethodnom ginekološkom ultrazvuku, gestacijskog dijabetesa, dijabetesa melitusa tipa 1, bolesti SZS-a djeteta, blizanačke trudnoće i sistemskih bolesti vezivnog tkiva u majke. Najčešće otkrivene srčane bolesti u djece na osnovi propisanih indikacija jesu: ventrikularni septalni defekt, složena prirodna srčana grješka, poremećaji srčanog ritma, kardiomiopatije, koarktacija aorte, sindrom hipoplastičnoga lijevog srca i aortalna valvularna stenoza. Pridržavanje preporučenih indikacijskih smjernica znatno bi smanjilo broj pregleda fetusa s normalnim srcem.

Kratice:

PSG – prirodne srčane grješke, FE – fetalna ehokardiografija, VSD – ventrikularni septalni defekt, KMP – kardiomiopatija, CoA – koarktacija aorte, AVS – aortalna valvularna stenoza, BAV – bikuspidalna aortalna valvula, UZ – ultrazvuk, HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca, 4cw – pogled u sve četiri srčane šupljine (engl. *four chamber view*), AO – aorta, PA – plućna arterija, VCS – gornja šuplja vena (lat. *vena cava superior*), IUGR – intrauterini zastoj u rastu, GD – gestacijski dijabetes, DM – dijabetes melitus, SZS (CNS) – središnji živčani sustav, SS – Sjogrenov sindrom (sistemska sklerodermija), SLE – sistemski eritemski lupus, MCTD – miješana bolest vezivnog tkiva (engl. *mixt connective tissue disease*), SUA – jedna arterija u pupčanoj vrpici (engl. *single umbilical arteria*), FNT – fetalna nihalna translucencija, ASD – atrijalni septalni defekt, TGA – transpozicija velikih arterija (engl. *transposition of great arteries*), DS – Downov sindrom, CCAVC – kompletni zajednički atrioventrikularni kanal (engl. *complete common atrioventricular canal*), PVS – pulmonalna valvularna stenoza, TF – Fallotova tetralogija, MbE – Ebsteinova bolest (lat. *morbus Ebstein*), AVSD – atrioventrikularni septalni defekt

LITERATURA

- Li Y, Hua Y, Fang J i sur. Performance of Different Scan Protocols of Fetal Echocardiography in the Diagnosis of Fetal Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(6):e65484. doi:10.1371/journal.pone.0065484.
- Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr* 2010;169(5):543–50.
- Landis BJ, Levey A, Levasseur SM i sur. Diagnosis of Congenital Heart Disease and Birth Outcomes. *Pediatr Cardiol* 2013;34(3):597–605.
- Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS i sur. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. *Pediatr Cardiol* 2010;31(5):587–97.
- Simpson JM. Impact of fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol* 2009;2(1):41–50.
- Marino T. (2015) Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders. *Medscape*. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1200683-overview>. Datum pristupa: 15. siječnja 2015.

7. Springer SC. Prenatal Diagnosis and Fetal Therapy. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/936318-overview>. Datum pristupa: 28. travnja 2014.
8. Cohen L, Mangers K, Platt L i sur. Quality of 2- and 3-Dimensional Fast Acquisition Fetal Cardiac Imaging at 18 to 22 Weeks. *J Ultrasound Med* 2009;28:595–601.
9. Malčić I, Škrablin-Kučić S i sur. Fetalna i neonatalna kardiologija, 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
10. Malčić I, Dilber D, Kniewald H i sur. Hrvatske populacijske i kliničke epidemiološke studije prirodnih srčanih grješaka (1995. – 2011.): primjena pokazatelja ABC i kardiokirurškog modela RACHS-1 za procjenu kvalitete zbrinjavanja prirodnih srčanih grješaka. *Liječ Vjesn* 2015;137:348–56.
11. Rocha LA, Araujo EJ i sur. Prenatal Detection of Congenital Heart Diseases: One-Year Survey Performing a Screening Protocol in a Single Reference Center in Brazil. *Cardiol Res Pract*. Published online 2014 Jan 12. doi:10.1155/2014/175635.
12. Fung A, Manlhiot C, Naik S i sur. Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Diseases in Current Era. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(3):e000064. doi: 10.1161/JAHA.113.000064.
13. Katakiri MR, Araujo EJ, Silva Bussamra LC, Marcondes Machado Nardozza L, Fernandes Moron A. Influence of Second-Trimester Ultrasound Markers for Down Syndrome in Pregnant Women of Advanced Maternal Age. *J Pregnancy* 2014;2014:725–30.
14. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK i sur. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease. *Circulation* 2014;129:2183–242.
15. Tutschek B, Schmidt KG. Pulsed Wave Tissue Doppler Echocardiography for the Analysis of Fetal Cardiac Arrhythmias. *Ultrasound Obstetr Gynecol* 2011;38(4):406–12.
16. Sokol V, Juras J, Malčić I, Blajić J, Ivanišević M. Digoksin i amiodaron kod trajne supraventrikularne tahikardije i neimunološkog fetalnog hidropsa. *Gynaecolog Perinatol* 2010;20(1):44–47.
17. Moore TR. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview>. Datum pristupa: 7. srpnja 2014.
18. Potter CF, Kicklighter SD. Infant of Diabetic Mother. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/974230-overview>. Datum pristupa: 10. svibnja 2013.
19. Tabib A, Shirzad N, Sheikhabaei S i sur. Malformation in Fetuses of Gestational and Pre Gestational Diabetic Mothers. *Iran J Pediatr* 2013; 23(6):664–668.
20. Malčić I, Dasović-Buljević A, Grgat J. Genetika u razumijevanju sindroma hipoplastičnog lijeve srca. *Paediatr Croat* 2013;57:349–55.
21. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S i sur. Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1928–38.
22. Syamasundar Rao P, Turner DR. Pediatric Hypoplastic Left Heart Syndrome. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/890196-overview>. Datum pristupa: 22. ožujka 2013.
23. Pettersen M. Pediatric Complete Atrioventricular Septal Defects. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/893914-overview>. Datum pristupa: 19. prosinca 2013.
24. Taylor MD, Eidem BW. Muscular Ventricular Septal Defect. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/899873-overview>. Datum pristupa: 4. studenoga 2013.
25. Al-Biltagi MA. Echocardiography in Children with Down Syndrome. *World J Clin Pediatr* 2013;2(4):36–45.
26. Fletcher GE, Zach T. Multiple Births. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/977234-overview>. Datum pristupa: 13. siječnja 2015.
27. Zach T, Barsom MJ. Twin-to Twin Transfusion Syndrome. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/271752-overview>. Datum pristupa: 14. lipnja 2013.
28. Santos-Pardo I, Martinez-Morillo M, Villuendas R, Bayes-Genis A. Anti-Ro Antibodies and Reversible Atrioventricular Block. *N Engl J Med* 2013;368:2335–7.
29. Berg C, Geipel A, Kohl T i sur. Atrioventricular block detected in fetal life: associates anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstetr Gynecol* 2005;26:4–15. doi:10.1002/uog.1918.
30. Malčić I, Kniewald H, Benjak V, Dorner S. Kongenitalni atrioventrikularni blok – neonatalni lupusni sindrom. *Congenital Heart Atrioventricular Block – Neonatal lupus syndrome*. *Pediatr Croat* 2004;48:121–5.
31. Glasser JG. Pediatric Omphalocele and Gastroschisis. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/975583-overview>. Datum pristupa: 28. travnja 2015.
32. Carter BS, Boyd RL. Polyhydramnions and Oligohydramnions. Medscape. Dostupno na: <http://reference.medscape.com/article/975821-overview>. Datum pristupa: 7. siječnja 2015.
33. Martinez-Payo C, Cabezas E, Nieto Y, Ruiz de Azua M, Garcia-Benasaach F, Iglesias E. Detection of Single Umbilical Artery in the First Trimester Ultrasound: Its Value as a Marker of Fetal Malformations. *Biomed Res Int* 2014;2014:548729.
34. Tasha I, Brook R, Frasure H, Lazebnik N. Prenatal Detection of Cardiac Anomalies in Fetuses with Single Umbilical Artery: Diagnostic Accuracy Comparison of Maternal-Fetal-Medicine and Pediatric Cardiologist. *J Pregnancy* 2014;2014:265421. doi: 10.1155/2014/265421.
35. Beall MH, Ross MG. Umbilical Cord Complications. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/262470-overview>. Datum pristupa: 10. rujna 2015.
36. Merz WM, Kübler K, Fimmers R, Willruth A, Stoffel-Wagner B, Gembruch U. Cardiorenal Syndrome is Present in Human Fetuses with Severe, Isolated Urinary Tract Malformations. *PLoS One* 2013;8(5): e63664.
37. Jentink J, Loane MA, Dolk H i sur. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. *N Engl J Med* 2010; 362:2185–93.
38. Marino T, Gompf SG. Viral Infections and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>. Datum pristupa: 3. prosinca 2014.
39. Qingqing W, Man L, Lirong J i sur. Application of the 3-Vessel View in Routine Prenatal Sonographic Screening for Congenital Heart Disease. *J Ultrasound Med* 2009;28(10):1319–24.
40. Singh VN, Nanda NC. Ventricular Septal Defect Imaging. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/351705-overview>. Datum pristupa: 18. listopada 2013.
41. Gessner IH, Bayne EJ. Supracristal Ventricular Septal Defect. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/900108-overview>. Datum pristupa: 31. kolovoza 2015.
42. Shah SN, Shah AN. Aortic Coarctation. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/150369-overview>. Datum pristupa: 27. ožujka 2014.
43. McElhinney DB, Wernovsky G. Truncus Arteriosus. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/892489-overview>. Datum pristupa: 15. siječnja 2015.
44. Bhimji S, Mancini MC. Tetralogy of Fallot. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/2035949-overview>. Datum pristupa: 29. travnja 2014.
45. Gupta M, Murray Hamilton R. Pediatric Congenital Atrioventricular Block. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/894703-overview>. Datum pristupa: 18. rujna 2013.
46. Khurana R, Wolf RE. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/335055-overview>. Datum pristupa: 29. travnja 2014.
47. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaidis KH. Fetal echocardiography at 11–13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstetr Gynecol* 2011;37(3):296–301.

