

UTJECAJ GESTACIJSKE DOBI I BROJA PREGLEDA FETALNOM EHOKARDIOGRAFIJOM NA POBOLJŠANU DIJAGNOSTIKU PRIROĐENIH SRČANIH BOLESTI KOD FETUSA

THE ROLE OF GESTATIONAL AGE AND NUMBER OF FE EXAMINATIONS
IN IMPROVING DIAGNOSING OF FETAL CONGENITAL HEART DISEASE

REA LEVICKI, SLAVICA SOVIĆ, IVAN MALČIĆ*

Deskriptori: Prirodene srčane greške – dijagnostički prikaz; Fetusne bolesti – dijagnostički prikaz; Gestacijska dob; Ehokardiografija; Prenatalna dijagnoza; Prenatalni ultrazvuk

Sažetak. *Deskriptivno istraživanje:* Utjecaj gestacijske dobi i broja pregleda fetalnom ehokardiografijom na poboljšano otkrivanje prirodnih srčanih bolesti kod fetusa. Prema literaturi, fetalna ehokardiografija (FE) ima najveću dijagnostičku osjetljivost za srčane bolesti fetusa između 22. i 24. tjedna gestacije. Osjetljivost pretrage ovisi o vremenu pretrage, iskustvu dijagnostičara, vrsti srčane bolesti i broju pregleda pojedine trudnice. *Cilj* našeg istraživanja jest odrediti najpogodnije vrijeme za FE respektirajući indikacijske smjernice te moguću potrebu za većim brojem pregleda radi povećanja senzitivnosti pretrage u prenatalnom otkrivanju srčanih bolesti. Želimo dati vlastiti doprinos povećanju senzitivnosti FE-a. *Rezultati:* Istraživanje je učinjeno na uzorku od 1380 trudnica koje su pregledane u Fetalnoj kardiološkoj ambulanti Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Zagreb u razdoblju od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015. Učinjen je 2001 pregled (neke su trudnice pregledane 2 i više puta), što čini godišnji prosjek od 600 do 670 pregleda. Većinu indikacija određivali su opstetričari, manji dio uputili su reumatolozi, genetičari ili drugi supspecijalisti, dok je dio trudnica tražio pregled prema vlastitoj želji. Pozitivan nalaz PSG-a ili druge srčane bolesti imalo je 14,2% trudnica, odnosno 196 fetusa. Najveći broj grješaka u našem istraživanju otkriven je u indikacijskom razdoblju od 22. do 28. i od 32. do 36. gestacijskog tjedna ($64 + 57 = 121$ ili 61,7%). Kod većine je patološki nalaz utvrđen na prvom pregledu, a kod 27 trudnica (10,3%) na 2. ili 3. pregledu. *Zaključak:* U rizičnoj skupini trudnica FE bi trebalo prvi put raditi između 22. i 28. gestacijskog tjedna, a drugi put nakon navršenoga 32. tjedna gestacije. Da bismo postigli optimalnu senzitivnost pretrage, svaku trudnicu valjalo bi pregledati najmanje dva puta. Trudnice sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva valja predložiti za FE prije navršenoga 15. tjedna trudnoće.

* Opća županijska bolnica Požeга (Rea Levicki, dr. med.), Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (doc. 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, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 6. prosinca 2016., prihvaćeno 14. studenoga 2017.

Descriptors: Heart defects, congenital – diagnostic imaging; Fetal diseases – diagnostic imaging; Gestational age; Echocardiography; Prenatal diagnosis; Ultrasonograph, prenatal

Summary. Descriptive study: The role of gestational age and number of FE examinations in improving detection of congenital heart defects in newborns. According to the literature data, fetal echocardiography (FE) is highly sensitive in detecting congenital heart defects (CHDs) between 20 and 24 weeks of gestation. Its sensitivity depends on timing of the examination, diagnostician's experience, type of CHD, and the number of examinations performed in a single pregnant woman. *The aim* of our study was to determine the best time for FE examination, as well as possible need for an increased number of examinations in order to improve sensitivity of prenatal diagnosing of CHD. We wish to give our own contribution to the increase of the FE sensitivity. *Results:* The study involved 1380 pregnant women examined in Fetal cardiology clinic in the University Hospital Centre Zagreb between 1st January 2012 and 1st January 2015. Since some pregnant women were examined two or more times, a total of 2001 examinations were performed, making an average of 600 to 670 examinations performed annually. Most of the 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. CHD was diagnosed on FE examination in 14.2% of pregnant women, or rather 196 fetuses. The time window that CHD was most commonly diagnosed in ranged between 22 and 28, or 32 and 36 weeks of gestation ($64 + 57 = 121$ or 61.7%). Most of the CHDs were detected on the first FE examination, with 27 pregnant women (10.3%) diagnosed on the 2nd or the 3rd examination. *Conclusion:* The first FE examination should be performed in pregnant women with risk factors for CHD between 22 and 28 weeks of gestation, with a follow-up FE after 32 weeks of gestation. In order to improve the sensitivity of prenatal diagnosing of CHD each pregnant woman should be examined at least twice. Pregnant women with systemic connective tissue disease need to be proposed for FE before 15 weeks of gestation.

Liječ Vjesn 2017;139:379–387

Fetalna ehokardiografija (FE) najučinkovitija je metoda za dijagnozu prirodnih srčanih grješaka (PSG) i drugih srčanih bolesti fetusa.¹ Primjenom osnovnih pristupa (1. prikaz svih četiriju srčanih šupljina, 2. prikaz izlaznog trakta obju klijetka, 3. prikaz triju velikih krvnih žila na bazi) omogućeno je rano otkrivanje većine PSG-a.² Brojne studije navode 11. tjedan gestacije kao najranije razdoblje kada se PSG može uočiti na FE-u, dok 22. – 24. tj. smatraju najprikladnijim vremenom za pregled jer se tada očekuje najveća osjetljivost pretrage. Kod nas se trudnice upućuju na prvi pregled najčešće između 20. i 28. tjedna gestacije te im se, ovisno o nalazu, drugi pregled savjetuje nakon navršenoga 34. tjedna gestacije. Sva se djeca obvezatno pregledavaju i nakon porođaja da se provjeri zatvaranje fetalnih veza (Botallova duktusa (DB) i foramena ovale (FO))⁵ te da se isključi mogući propust u dijagnozi. Na rani pregled, od 11. do 15. tjedna gestacije, upućuju se trudnice s povišenim rizikom od rađanja djeteta s PSG-om, kao što su pozitivni testovi probira (*double, triple* testovi), pozitivan nalaz fetalne nuhalne translucencije (FNT-test) ili sistemska bolest vezivnog tkiva u majke s pozitivnim anti-SSA i/ili anti-SSB protutijelima.^{2,3,4,6,7} Mogućnost otkrivanja određenog PSG-a ovisi i o njegovoj morfologiji pa se neke grješke lakše uoče na FE-u, primjerice: sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (HLHS), teška koarktacija aorte (CoA), kritična aortalna valvularna stenoza (AVS), trikuspidalna atrezija (TA), pulmonalna atrezija (PA), atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), transpozicija velikih arterija (TGA) i Fallotova tetralogija (TF). Neke je grješke teško dijagnosticirati i iskusnijim liječnicima, npr., potpuni anomalni utok plućnih vena (TAPVR) ili perimembranozni ventrikularni septalni defekt (VSD) pa bi kod sumnje na njih valjalo ponoviti pregled.⁶ Rano otkrivanje PSG-a omogućava raniju pripremu za zbrinjavanje grješke, koordinaciju s opstetričarima, genetičarima i kardijalnim kirurzima, etičko savjetovanje, planiranje porođaja, planiranje ranijeg pregleda nakon porođaja, eventualni transport i način transporta.^{8,9} Na ovaj način fetalna kardiološka služba daje velik doprinos smanjenju perinatalnog mortaliteta i morbiditeta te težnji pedijatrijskih kardiologa i kardijalnih kirurga da se ukupni mortalitet prirodnih srčanih grješaka, neovisno o njihovoj kompleksnosti, zadrži ispod 5%.¹⁰

Cilj istraživanja

Otkriti vremenske intervale u kojima se najbolje uočavaju prirodne srčane grješke na fetalnome kardiološkom pregledu u našoj ustanovi te ustanoviti utjecaj povećanog broja pregleda na bolju dijagnostiku srčanih bolesti fetusa.

Hipoteza

Optimalno vrijeme gestacije u kojem se obavlja pregled i povećan broj pregleda fetalnom ehokardiografijom pospješuju senzitivnost prenatalnog dijagnosticiranja srčanih bolesti.

Očekivani doprinos

Pronaći najbolje razdoblje trudnoće i odrediti optimalni broj pregleda za fetalnu ehokardiografiju, uzimajući u obzir propisane indikacijske smjernice.

Materijal i metode

Prikupljeni su podaci iz fetalnoga kardiološkog pregleda 1374 trudnice koje su upućene u Fetalnu kardiološku ambulantu u razdoblju od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015. godine (3 godine) na dijagnostičku obradu fetalnom ehokardiografijom, u prvom redu zbog sumnje na PSG fetusa. Uz 6 trudnica praćenih u dvije trudnoće, ovo istraživanje obuhvaća ukupno 1380 trudnoća. Dio trudnica pregledan je samo jedanput, dok je dio pregledan više puta, najviše 6 puta. Sveukupno je obavljen 2001 pregled s rasponom od 600 do 670 pregleda na godinu. Većinu trudnica uputio je na pregled opstetričar, dio reumatolog i genetičar, a neke su trudnice pregledane na vlastiti zahtjev.

Rezultati istraživanja

Od 1380 trudnoća pozitivan nalaz FE-a na PSG ili drugu srčanu bolest otkriven je kod 196 fetusa (14,2%), dok su negativan nalaz FE-a, odnosno zdravo srce, imala preostala 1184 fetusa (85,7%). Od trudnica koje su došle na pregled prema vlastitoj želji, samo je 21 imala dijete s PSG-om (10,3%), što znači da glavne indikacije, rabljene u ovom istraživanju, nose rizik od 89,7% za nastanak PSG-a. Na

Tablica 1. Raspodjela razdoblja trudnoće u gestacijskim tjednima u kojima su otkrivene prirodene srčane grješke u odnosu prema vrsti PSG-a koja je otkrivena u KBC-u Zagreb od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015.

Table 1. Distribution of pregnancy periods in which CHD was diagnosed, based on the type of CHD detected in University Hospital Centre Zagreb between 1st January 2012 and 1st January 2015

PSG-i otkriveni fetalnom ehokardiografijom /CHD diagnosed by FE	Tjedan u kojem je postavljena dijagnoza/Gestational week of diagnosed CHD																													Ukupno Total
	13	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39				
Aortalna stenoz/a/Aortic valve stenosis														2	1	1	1				4	2				1	12			
Aortalna stenoz/a, BAV /Aortic valve stenosis with bicuspid aortic valve																				1							1			
Atrijski septalni defekt/Atrial septal defect						1																					1			
BAV/Bicuspid aortic valve						1		1		1				2									1				6			
Fallotova tetralogija/Tetralogy of Fallot				1					1		1											1					4			
Kardiomiopatija/Cardiomyopathies								2					1					2	1	4	6	4	1				21			
Koarktacija aorte/Coarctation of the aorta								1	1						1		1	2		2	2	1	1	2	1		15			
Ebsteinova anomalija/Ebstein's anomaly						1	1														1			2			5			
Poremećaji srčanog ritma/Heart rhythm anomaly							2	1	2			2	2	1	1	1	1	1	2	1	4	1	2	2	2	2	29			
Pulmonalna stenoz/a/Pulmonary valve stenosis																	1								1	2				
Sindrom hipoplastičnoga desnog srca /Hypoplastic right heart syndrome															1												1			
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Hypoplastic left heart syndrome					1			1	1	2	1				1	2		1						1	1		12			
Kompleksna prirodna srčana grješka /Complex CHD		1	1	1		1	2			1		2	2	2	4		3	1	2	3	1	2				1	30			
Transpozicija velikih krvnih žila /Transposition of great arteries												1											1				3			
Ventrikularni septalni defekt /Ventricular septal defect	2		2		1	2	4	4	1	3	4	5	3	2		3	2		3	1	3	2	1	1		49				
Zajednički atrioventrikularni kanal /Atrioventricular septal defect										1								1		1			2			5				
Ukupno/Total	2	1	3	1	3	3	8	6	9	10	8	9	8	12	8	6	7	6	12	6	20	19	10	8	6	5	196			

Tablica 2. Raspodjela razdoblja trudnoće u gestacijskim tjednima u kojima su otkrivene prirodene srčane grješke u odnosu prema glavnim indikacijama zbog kojih su trudnice pregledane

Table 2. Distribution of pregnancy periods in which CHD was diagnosed, based on major indications that prompted physicians to refer pregnant women

Indikacije/Indications	Tjedan u kojem je postavljena dijagnoza/Gestational week of diagnosed CHD																													Ukupno Total
	13	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39				
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias						2				2			2	1	1	1	1	2	1	2	2	3		3	1		24			
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy								1	1			1			1	1			1		1						7			
Bolesti SŽS-a djeteta/Fetal CNS disease						1	1			1	1		1							1	2						8			
Diabetes mellitus tipa 1/Diabetes mellitus type 1									1												2		1				4			
Ekstrasistolija djeteta/Extrasystolia in child										1														2	1	1	5			
Gestacijski dijabetes/Gestational diabetes									1	1					1	1			1		4	5	3	1			18			
Grješke u razini crux cordis djeteta /Fetus with AVSD																				1							1			
Majčine kolagenske bolesti (SjS i SLE) /Mother's collagen disease																					1						1			
Rutinski pregled/Routine investigation	1					2		1	2	1	1	1	1	2	1	1	1		1		2	1	1	1			21			
Patološki nalazi amniocenteze i kariograma /Pathology in karyogram			1		1		2		1				1		1	1	1		1			1					10			
Polihidramnij / oligohidramnij /Poly – oligohydramnions																				1	1						2			
Pozitivan FNT/Fetal nuchal translucency													2														2			
Pozitivni double/triple testovi /Double – triple screening								1																			1			
PSG majke/Mother's CHD							1				1				1	1							1				5			
Sumnja na PSG otkrivene na ginekološkom UZ-u /Obstetric suspicion of CHD		1		1		1	2	3	3	2	3	2	5	2	3	1	3		3	5	3	4	8	2	4	2	3	66		
PSG u obitelji/CHD in family history		1		2		2				2	1	2			2							2	1				16			
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca djeteta /Fetal HLHS										1					1												2			
SVA / SUV/Single umbilical artery												1					1										2			
Nepoznata indikacija/Unknown indication																											1			
Ukupno/Total	2	1	3	1	3	3	8	6	9	10	8	9	8	12	8	6	7	6	12	6	20	19	10	8	6	5	196			

Tablica 3. Raspodjela razdoblja trudnoće prema vremenu kad je PSG u djeteta otkriven s obzirom na gestacijsku dob i redni broj pregleda
 Table 3. Distribution of pregnancy periods in which CHD was diagnosed, based on gestational age and the number of examinations

Broj PSG-a u odnosu prema vrsti grješke /Number od CHD based on type od CHD	Redni broj pregleda na kojem je postavljena dijagnoza/Number of examination of diagnosed CHD					
	1	2	3	Ukupno /Total	Minimalno /Minimum	Tjedan prvog pregleda bez dijagnoze /Week of first examination without diagnosis
Aortalna stenoz/a/Aortic valve stenosis	8	3	1	12	27	18 22 26 27 28
Aortalna stenoz/a, BAV /Aortic valve stenosis with bicuspid aortic valve		1		1	34	
Atrijski septalni defekt/Atrial septal defect	1			1	20	
BAV/Bicuspid aortic valve	6			6	20	
Fallotova tetralogija/Tetralogy of Fallot	4			4	18	
Kardiomiopatija/Cardiomyopathies	12	9		21	22	18 22 24 25 26 27 28 30
Koarktacija aorte/Coarctation of the aorta	13	1	1	15	22	17 24
Ebsteinova anomalija/Ebstein's anomaly	5			5	21	
Poremećaji srčanog ritma /Heart rhythm abnormality	27	2		29	22	22 31
Pulmonalna stenoz/a/Pulmonary valve stenosis	2			2	31	
Sindrom hipoplastičnoga desnog srca /Hypoplastic right heart syndrome	1			1	27	
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Hypoplastic left heart syndrome	12			12	18	
Kompleksna prirođena srčana grješka /Complex CHD	26	4		30	15	13 21 28
Transpozicija velikih krvnih žila /Transposition of great arteries	3			3	24	
Ventrikularni septalni defekt /Ventricular septal defect	44	5		49	13	21 22 27 31
Zajednički atrioventrikularni kanal /Atrioventricular septal defect	5			5	23	
Ukupno/Total	169	25	2	196		

Tablica 4. Gestacijska dob i redni broj pregleda na kojem je otkrivena srčana bolest djeteta
 Table 4. The relation of gestational age and the number of examinations needed to detect CHD

Indikacije/Indications	Redni broj pregleda na kojem je postavljena dijagnoza/Number of examination of diagnosed CHD					
	1	2	3	Ukupno /Total	Minimalno /Minimum	Tjedan prvog pregleda bez dijagnoze /Week of first examination without diagnosis
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias	23	1		24	20	24
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy	4	3		7	22	21 22 31
Bolesti SŽS-a djeteta/Fetal CNS disease	6	1	1	8	20	17 21 28
Diabetes mellitus tipa 1/Diabetes mellitus type 1	3	1		4	22	18
Ekstrasistolija djeteta/Extrasystolia in child	5			5	23	
Gestacijski dijabetes/Gestational diabetes	10	8		18	22	22 24 25 26 27 28 30
Grješke u razini <i>crux cordis</i> djeteta /Fetus with AVSD	1			1	33	
Majčine kolagenske bolesti (SjS i SLE) /Mother's collagen disease	1			1	34	
Rutinski pregledi/Routine investigation	20	1		21	13	27
Patološki nalazi amniocenteze i kariograma /Pathology in karyogram	9	1		10	16	31
Polihidramnij / oligohidramnij /Poly – oligohydramnions	2			2	31	
Pozitivan FNT/Fetal nuchal translucency	2			2	25	
Pozitivni <i>double/triple</i> testovi /Double – triple screening	1			1	21	
PSG majke/Mother's CHD	4	1		5	20	22
Sumnja na PSG otkrivene na ginekološkom UZ-u /Obstetric suspicion of CHD	62	4		66	15	21 22 28
PSG u obitelji/CHD in family history	12	3	1	16	13	13 18 22 26 27
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca djeteta /Fetal HLHS	2			2	23	
SVA / SUV/Single umbilical artery	2			2	25	
Nepoznata indikacija/Unknown indication			1	1	28	
Ukupno/Total	169	25	2	196		

ukupno 2001 pregledu svaka je trudnica pregledana jedanput do najviše 6 puta. Dijagnoza je mogla biti postavljena na bilo kojem od tih pregleda. Promatrali smo vrijeme kada su grješke najčešće otkrivene u odnosu prema indikaciji zbog koje je trudnica poslana na FE te prema vrsti PSG-a koji je otkriven (tablice 1. i 2.). Rasporedili smo grješke u skupine prema broju pregleda na kojima su otkrivene s obzirom na svaku pojedinu indikaciju koja ih je uzrokovala i s obzirom na vrstu PSG-a (tablice 3. i 4.). Grješke otkrivene na 2. ili 3. pregledu povezane su s indikacijama zbog kojih su te trudnice dolazile na preglede (tablica 5.).

Fetalne srčane bolesti pretežno se uočavaju u dva gestacijska razdoblja: između 22. i 28. tjedna (64 ili 32,7%) te između 32. i 36. tjedna (57 ili 29%). U prvome spomenutom razdoblju najbolje se uočavaju poremećaji srčanog ritma (11/29), sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (8/12), kompleksne srčane grješke (13/30), Fallotova tetralogija (2/4) i ventrikularni septalni defekt (29/49). U drugome spomenutom razdoblju najbolje se uočavaju aortalna valvularna stenoza (6/12), kardiomiopatije (13/21) i koarktacija aorte (6/15). U ukupnom zbroju u ova dva razdoblja raspoznaje se 61,7%. Također se uočava da se u drugom razdoblju u većem postotku nego u prethodnom razdoblju očekivano prepoznaju tri patološka nalaza: aortalna valvularna stenoza (6 : 3), koarktacija aorte (6 : 3) i dijabetička kardiomiopatija (13 : 3). Intenzivnije obojena polja jesu razdoblja s prosječnom najviše pregleda zbog sumnje na PSG ili drugu srčanu bolest fetusa.

Na prvom pregledu (22. – 28. gestacijski tjedan) pozitivan nalaz na srčanu bolest može se očekivati češće nego u drugim razdobljima s ovim indikacijama: blizanačkom trudnoćom (4/7), pozitivnim FNT-testom (2/2), sumnjom na srčanu grješku prema ginekološkom nalazu (20/66) i zbog prethodnog PSG-a u obitelji (7/16). Sličan je odnos pozitivnih nalaza i kod trudnica koje su rutinski upućene, bez napomene o propisanoj indikaciji (10/21). U drugome gestacijskom razdoblju (32. – 36. tj.) pozitivan nalaz na srčanu bolest u fetusa možemo očekivati učestalije s ovim indikacijama: sumnja na aritmije (11/24), kardiomiopatije kod gestacijskog dijabetesa (14/18) i sumnje na srčanu grješku prema nalazu ginekologa (29/66).

Na tablici 3. nalazimo da je 169 (86%) patoloških nalaza otkriveno na prvom pregledu, a još 25 (12,8%) na drugom pregledu, što čini 98,8% otkrivenih bolesti u fetusa. Očekivano se na drugom pregledu dodatno nalaze grješke na aortalnoj valvuli, koarktacija i kardiomiopatije. Grješke koje se lako uočavaju zbog svoje kompleksnosti ili jednostavnijeg prepoznavanja gotovo su sve otkrivene na prvom pregledu (Ebsteinova anomalija 5/5, sindrom hipoplastičnoga lijevog srca 12/12, zajednički atrioventrikularni kanal 5/5 i koarktacija aorte 13/15). Na trećem su pregledu otkrivene samo dvije grješke (1,2%) koje očekivano pripadaju grješkama lijeve strane srca (aortalna valvularna stenoza i koarktacija aorte). Najranije smo dijagnosticirali kompleksne srčane grješke (minimalno 15 tjedana) te HLHS i TF (18 tjedana).

Indikacijski spektar kod kojeg smo bolest fetusa otkrili na prvom pregledu čine aritmije djeteta, blizanačka trudnoća, bolesti SZS-a djeteta, diabetes mellitus tipa 1, gestacijski dijabetes, patološka amniocenteza i kariogram, PSG majke, PSG u obitelji te PSG otkriven na ginekološkom UZ-u. Da bismo iscrpili sve mogućnosti pozitivnog nalaza, na treći pregled valja poslati djecu sa sumnjom na bolesti središnjega živčanog sustava i pozitivnom obiteljskom anamnezom na prirodene srčane grješke. Za svaku indika-

Tablica 5. Prikaz raspodjele PSG-a koji su otkriveni kod fetusa na 2. ili 3. pregledu, dok na 1. pregledu još nije nađen patološki nalaz FE-a, u odnosu prema indikacijama zbog kojih su trudnice poslone (27-oro djece)

Table 5. Distribution of CHDs detected on the 2nd or the 3rd examination, following normal FE reading on the 1st examination, in relation to indications that prompted physicians to refer pregnant women (27 children)

Indikacije ispitanika bez dijagnoze na prvom pregledu/Indications of patients without diagnoses on first examination	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias				1				1
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy					2		1	3
Bolesti SZS-a djeteta/Fetal CNS disease	1		1					2
Diabetes mellitus tipa 1 /Diabetes mellitus type 1			1					1
Gestacijski dijabetes/Gestational diabetes			1	7				8
Rutinski pregledi/Routine investigation							1	1
Patološki nalazi amniocenteze i kariograma /Pathology in karyogram							1	1
PSG majke/Mother's CHD	1							1
Srčane grješke otkrivene na ginekološkom UZ-u /Obstetric suspicion of CHD			1			2	1	4
PSG u obitelji/CHD in family history	2					1	1	4
Nepoznata indikacija/Unknown indication						1		1
Ukupno/Total	4	1	9	2	2	4	5	27

Legenda/Legend: Aortalna stenoza/Aortic valve stenosis = I; Aortalna stenoza s bikuspidalnom aortalnom valvulom/Aortic valve stenosis with bicuspid aortic valve = II; Kardiomiopatija/Cardiomyopathies = III; Koarktacija aorte/Coarctation of the aorta = IV; Poremećaji srčanog ritma/Heart rhythm abnormality = V; Kompleksna srčana grješka/Complex CHD = VI; Ventrikularni septalni defekt/Ventricular septal defect = VII; Ukupno/Total = VIII

ciju koja je vezana za nastanak srčane grješke minimum je gestacijski tjedan u kojem je najranije postavljena dijagnoza. Dijagnoza je najranije postavljena kod trudnica koje su došle na pregled zbog: srčanih bolesti u obitelji, srčanih bolesti otkrivenih na ginekološkom ultrazvuku te zbog patoloških nalaza amniocenteze i kariograma. Najveći broj pregleda za otkrivanje srčane grješke bio je potreban trudnicama koje su na pregled došle zbog gestacijskog dijabetesa i srčanih grješaka u obitelji.

Na tablici 5. prikazani su fetusi kod kojih dijagnoza nije postavljena na prvom pregledu (27/196 ili 13,8%), već na drugom ili trećem, u odnosu prema indikacijama zbog kojih su trudnice upućene na drugi i treći pregled. Iz tog odnosa proizlazi da na drugi i treći pregled valja uputiti trudnice s blizanačkom trudnoćom (3/27), trudnice s gestacijskim dijabetesom (8/27) i pozitivnom anamnezom na srčane bolesti u obitelji (4/27). Očekivano smo na tim pregledima najčešće našli grješke u izlaznom traktu lijeve klijetke (7/27 – aortalna valvularna stenoza i koarktacija), kardiomiopatije (9/27) te kompleksne srčane grješke i VSD (9/27).

Rasprava

Osjetljivost FE-a kao pretrage opisuje se u velikom rasponu, od 38 do približno 100%, ovisno o brojnim čimbenicima poput vremena gestacije, debljine majčina trbušnog zida, položaja djeteta, količini amnijske tekućine, tortuozi tetu žila, opremi i rezoluciji te o iskustvu liječnika koji obavlja pretragu.^{2,4,11-13} Gestacijsko razdoblje za koje većina stručnjaka smatra da je najpogodnije za FE jest između 20. i 24. tjedna gestacije.^{2,11,13-15} Gledajući gestacijsku dob kada su se trudnice u našem istraživanju javljale na pregled, utvr-

đu je širok raspon od 13. do 39. tj. gestacije. Neke trudnice dođu na pregled samo jedanput iako se svima savjetuje još jedan pregled nakon navršenoga 34. tj. trudnoće, dok druge imaju indikacije za više pregleda. Raspon razdoblja u kojima su trudnice kod kojih je nalaz FE-a bio pozitivan na PSG najčešće pregledane u odnosu prema indikaciji zbog koje su poslone jest od 22. do 28. te između 32. i 36. tjedna gestacije, a u odnosu prema vrsti PSG-a koji je otkriven od 22. do 28. te od 32. do 35. tjedna gestacije (tablice 1. i 2.). Na osnovi toga možemo dati preporuku za prvi pregled između 22. i 28. te drugi pregled od 32. do 36. tjedna gestacije. Ovi rezultati djelomično se razlikuju od preporuka iz literature, ali ukupan rezultat ishoda pretrage zadovoljava pa ga možemo prihvatiti. Naime, u svojem istraživanju imali smo ukupno 14,2% pozitivnih nalaza, a u većini literaturnih izvješća taj je broj manji.⁴

U prvome gestacijskom razdoblju (22. do 28. tjedan) najčešće otkrivene grješke jesu: TF, HLHS, HRHS, druga kompleksna srčana grješka, TGA i VSD. U drugome važnom gestacijskom razdoblju (32. do 36. gestacijski tjedan) najčešći su: AVS, BAV u kombinaciji s AVS-om, CoA, CMP, Ebsteinova anomalija, aritmije, PVS i CCAVC (tablica 1.). Vidimo da je dijagnoza kompleksnijih prirodnih srčanih grješaka vjerojatnija na prvom pregledu i to tumačimo time da se one lakše uoče jer uzrokuju veliko odstupanje od normalnog nalaza već pogledom u sve četiri šupljine (4cw), a i najčešće nastaju već u ranom razdoblju trudnoće zajedno s ostalim pridruženim malformacijama ili u sklopu raznih malformacijskih sindroma. Tako neka istraživanja navode da se HLHS češće pojavljuje kod Turnerova, Noonanina i Holt-Oramova sindroma, dok je TF vezan za DiGeorgeov sindrom i deleciju na kratkom kraku kromosoma 22.¹⁶⁻¹⁸ TGA se u 10% slučajeva pojavljuje s drugim malformacijama,¹⁹ VSD kao najčešći PSG (25 – 30% ukupnih PSG-a) češće je otkriven na prvom pregledu. Mali muskularni VSD-i često se znaju spontano zatvoriti još prenatalno ili neposredno nakon rođenja pa je to mogući razlog za veće otkrivanje grješke na prvom pregledu, dok se na drugom pregledu neki od njih nisu više vidjeli.^{20,21,23} Bolesti aorte (AVS, BAV, CoA) bolje se uočavaju kasnije zato što se u tom razdoblju trudnoće i razvijaju. Primjerice, aortalna stenoza koja se često javlja kod fetusa s bikuspidalnom aortalnom valvulom, otkriva se na doplerskom prikazu kao turbulencija na aortalnoj valvuli s većim ili manjim povećanjem brzine protoka krvi u ascendentnoj aorti, a izražajnost tih nalaza povećana je s trajanjem trudnoće.^{1,24} Koarktacija aorte javlja se nerijetko zajedno s drugim opstruktivnim lezijama izlaznog trakta lijeve klijetke, kao što su bikuspidalna aortalna valvula, dilatacija tubularne aorte ili hipoplazija luka aorte pa ih uvijek valja promatrati kao sindrom LVOTO lezija (*left ventricular outflow tract obstructions*).²⁵ Slično je i s pulmonalnom stenozom. Najčešća vrsta pulmonalne stenozе jest valvularna, koja čini 90% ukupnog broja stenozе. Očituje se prekomjernim povećanjem brzine protoka krvi kroz plućnu valvulu na doplerskom prikazu.^{1,26} Logično je da su gradijenti i nad aortalnim i nad pulmonalnim ušćem niži intrauterino zbog izjednačenosti tlakova u paralelnoj cirkulaciji i da se oni u punom obliku prikazuju s uspostavom serijske cirkulacije postpartalno. Stoga je morfološka procjena stenozе isto toliko vrijedna koliko i interpretacija doplerskog obrasca. Svi gornji primjeri pokazuju kako se fetalni kardiološki nalaz može puno točnije interpretirati ako se integriraju morfološki nalazi s teoretskim spoznajama samog pretraživača.

Na prvom pregledu (22. – 28. gestacijski tjedan) PSG se može očekivati kod trudnica koje su došle zbog ovih indika-

cija: blizanačka trudnoća, bolesti SZS-a djeteta, patološki nalaz amniocenteze i kariograma, pozitivan FNT-test, pozitivni *double* i *triple* testovi, PSG majke, PSG u obitelji, sumnja ginekologa na HLHS te zbog postojanja SUA. Na drugom pregledu (32. – 36. gestacijski tjedan) PSG možemo očekivati kod trudnica pregledanih zbog: aritmija, ekstrasistolije djeteta, gestacijskog dijabetesa, diabetesa mellitusa tipa 1, sumnje ginekologa na grješke u razini *crux cordis*, majčinih kolagenskih bolesti: Sjögrenova sindroma (SjS) i sistemskog eritemskog lupusa (SLE), oligohidramnija/polihidramnija te PSG-a otkrivenih na ginekološkom ultrazvuku. Potrebno je istaknuti da su grješke kod trudnica koje su došle na pregled prema vlastitoj želji većinom bile utvrđene u 27. tjednu trudnoće (tablica 2.).

SUA je koristan marker za rano otkrivanje (prije 20. gestacijskog tjedna) fetalnih malformacija koje uključuju i PSG.^{27,28} Amniocenteza se izvodi već nakon 16. tj. trudnoće pa se fetusi sa suspektim nalazom mogu uputiti na FE u kratkom vremenu. Testovi probira, FNT-test i amniocenteza zajedno s FE-om, mogu otkriti velik broj patoloških nalaza pa se tako primjerice može otkriti 84 – 90% svih fetusa s Downovim sindromom.^{15,29} Za njih će specifičan nalaz na FE-u biti atrioventrikularni septalni defekt koji ima oko 50% ove djece.³⁰ U razdoblju od 18. do 22. gestacijskog tjedna zabilježena je najveća detekcija PSG-a u djece kojoj pojedini član obitelji, uključujući majku, oca, pa sve do 3. koljena ima PSG.³¹ Kod trudnica s gestacijskim dijabetesom u 30% slučajeva razvija se dijabetička kardiomiopatija,^{32,33} ali se ona očekuje u posljednjem tromjesečju trudnoće.⁴ Količina plodne vode povećava se tijekom trudnoće s vrhuncem u trećem tromjesečju pa se upravo tada uočava manjak (oligohidramniji) ili višak (polihidramniji) plodne vode. Polihidramniji se veže uz fetalne malformacije od kojih su 22% srčane, dok oligohidramniji pobuđuje sumnju na poremećaj u razvoju plućnog tkiva fetusa.³⁴

Iako je većina PSG-a otkrivena na prvom pregledu (169/196, odnosno 86,22%), za neke grješke bio je potreban i drugi (25/196, odnosno 12,75%), pa i treći pregled (2/196, odnosno 1,02%). PSG-i zbog kojih su trudnice poslone na drugi ili treći pregled bili su: AVS, BAV, CMP, CoA, poremećaji srčanog ritma, kompleksni PSG te VSD (tablica 3.).

Aortalne grješke, kao i CMP, pretežno se razvijaju pri kraju trudnoće. Kako se povećavaju brzina protoka kroz aortu te debljina miokarda i interventrikularnog septuma tijekom cijele trudnoće, tako je logično da se te grješke uoče tek na drugom pregledu koji se obavlja oko 34. gestacijskog tjedna, dok se pri prvom pregledu, s pretežno 22 do 28 tjedana, te grješke još nisu razvile do razine prepoznatljivosti s točnošću dijagnoze koja ima visok stupanj vjerojatnosti.^{1,32} Srčani ritam fetusa češće se prati pri kraju trudnoće da bi se pronašli poremećaji, otkrila smanjena oksigenacija djeteta, smanjeni protok kroz posteljicu i slično, što onda omogućuje hitnu intervenciju carskim rezom ili induciranje porođaja pa je logično očekivati da će se velik broj aritmija djeteta pri kraju trudnoće i očitovati. One se lako uočavaju na doplerskom prikazu koji omogućava razlikovanje raznih poremećaja ritma: bradikardiju, tahikardiju i smetnje provođenja.^{35,36}

Iako se na osnovi pregleda svih četiriju srčanih šupljina (4cw) može s velikom vjerojatnošću posumnjati na neke prirodne srčane grješke, tek kompletan pregled koji uključuje i analizu velikih krvnih žila i dodatnih anomalija može zadovoljiti visoku razinu prenatalnog dijagnosticiranja. Stoga dijagnozu opstetričara treba izrazito uzimati u obzir, ali i osobito cijeniti njihovu želju za dodatnom konzultaci-

jom kod pedijatrijskog kardiologa – fetologa. Primjerice, na sindrom hipoplastičnoga lijevog srca može se posumnjati na osnovi pregleda 4cw ako se nalaze mala lijeva klijetka i atrezija ili teška stenoza mitralne valvule, ali daljnjim pregledom ocjenjuju se razina hipoplazije aortalne valvule, tubularne aorte i moguće koarktacije te postavlja diferencijalna dijagnoza prema *borderline* HLHS-u. Tomu valja dodati i spoznaju da uz uobičajenu predodžbu o HLHS-u kao entitetu postoji više od 100 patomorfoloških kombinacija koje se liječe kao HLHS,¹⁶ a ne treba zanemariti ni diferencijalnu dijagnozu prema restriktivskoj kardiomiopatiji, odnosno fibroelastozu endomiokarda.^{16,37} Koarktacija aorte očituje se u 4cw indirektnim znakovima (dominacija desne klijetke, koncentrična hipertrofija smanjene lijeve klijetke), ali su direktan pregled istmusa aorte i odnos prema duktalnom luku nužni za ocjenu težine koarktacije i/ili čak moguće interrupcije aortalnog luka. Primjerice, tip IB interrupcije aortalnog luka (odvajanje lijeve potključne arterije nakon prekida luka aorte) i tip C (tip B + arteria lusoria) imaju visoku senzitivnost za sumnju na konotrunkalnu anomaliju u okviru DiGeorgeova sindroma, odnosno delecije na kratkom kraku kromosoma 22.²⁵ Kritična aortalna valvularna stenoza iz 4cw očituje se koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke, ali i mogućom dilatacijom kod dekompenzacije, što je svakako ozbiljno upozorenje na potrebu neposredne postpartalne intervencije. No preciznija dijagnostika, koja uključuje mjerenje aortalnog prstena, dijagnosticiranje težine stenoze i moguću bikuspidalnu aortalnu valvulu, patomorfološke promjene na tubularnoj aorti te moguću pridruženost koarktacije aorte, svakako povećava vrijednost fetalnoga kardiološkog pregleda i daje više smjernica za neposredno postpartalno postupanje.³⁸ Trikuspidalna valvularna atrezija jasno se prikazuje iz 4cw osi, ali upravo nalaz na bazi srca i odnos velikih krvnih žila prema ventrikulima dopuštaju diferencijalnodijagnostičko razlučivanje čak šest različitih vrsta TA, ne računajući moguće dodatne anomalije.³⁹ Hipoplazija desne klijetke može se jasno vidjeti iz 4cw pogleda, ali diferencijalnodijagnostički nalazi se u spektru PSG-a koji se mogu razlučiti samo kompletnim pregledom, uključujući i odnos velikih krvnih žila prema ventrikulima: pulmonalna atrezija, sindrom hipoplastičnoga desnog srca, Ebsteinova anomalija, DORV tetralogijskog tipa i druge morfološke lezije u spektru PSG-a, a koje imaju i PA. Dakako, iznimno je važno odrediti odnos PA prema nalazu ili odsutnosti VSD-a, tako da je sam nalaz PA nedostatan za točnu dijagnozu, a osobito nedostatan za ispravan postpartalni postupak.⁴⁰ Atrioventrikularni septalni defekt također se načelno može dijagnosticirati iz 4cw osi, ali je to spektar PSG-a koji iziskuje široku diferencijalnu dijagnozu u samoj razini *crux cordis*, pa i s obzirom na odnos velikih krvnih žila prema ventrikulima, položajne anomalije, uključujući i sindrom heterotaksije te, ovisno o svemu tome, ispravan odnos prema nalazu u ranoj novorođenačkoj dobi.³⁰ Opstetričari koji nisu posebno educirani iz pedijatrijske kardiologije (ne mislimo tu samo na fetalnu ehokardiografiju) ne mogu s visokim stupnjem vjerojatnosti dijagnosticirati spektar PSG-a u čijoj je osnovi nalaz transpozicija velikih krvnih žila (l-TGA, d-TGA): odnos TGA prema ventrikulima i pulmonalnoj stenozu, Taussig-Bingova anomalija, pridružena subpulmonalna ili valvularna pulmonalna stenoza i druge morfološke osobitosti.⁴ Isto se može reći i za dijagnozu TF-a (različita izraženost, pridružene anomalije, odnos prema mogućoj etiopatogenetskoj osnovi i slično),⁴ kao i za dijagnozu zajedničkog arterijskog stabla (*truncus arteriosus communis* – TAC) gdje razlikujemo najmanje 4 tipa i

moguću etiopatogenetsku osnovu prema delecijским sindromima.⁴¹ Neke prirodene srčane grješke, koje u praksi imaju nisku učestalost, teške su za dijagnozu i iskusnijim pedijatrijskim kardiolozima. Primjerice, potpuni anomalni utok pulmonalnih vena (*total anomalous pulmonary venous return* – TAPVR) također sadržava spektar od najmanje 4 tipa, a može biti izoliran ili pridružen drugim PSG-ima, s opstrukcijom ili bez nje.⁴² Teže je dijagnosticirati i koarktaciju aorte koja nema tijekom trudnoće izrazitih indirektnih znakova ili se očituje tek u postpartalnom zatvaranju Botallova duktusa. Također se s relativno niskom senzitivnošću dijagnosticira perimembranozni VSD zbog svojeg osobitog položaja (između prednje stijenke aorte i septalnog kuspisa trikuspidalne valvule) pa se dopušta ostaviti sumnju bez sigurne dijagnoze. Dakako, valja imati na umu da je nalaz perimembranoznoga VSD-a u odnosu prema *inlet* VSD-u i subaortalnom VSD-u dobroćudan (nema rane plućne hipertenzije) pa se definitivna dijagnoza za njegovo postojanje ili protiv njega može postaviti i postpartalno, a da se pritom nimalo ne smanjuje dijagnostička senzitivnost fetalnog kardiologa.²⁰⁻²³ Ovi primjeri, uz još mnoge druge, pokazuju da je međusobna suradnja opstetričara-ginekologa i pedijatrijskih kardiologa važna radi dobiti ispravnog zbrinjavanja fetusa i novorođenčeta sa srčanom bolesti, u prvom redu PSG-om.⁵

Samo je 27 grješaka (13,77%) otkriveno tek na ponovljenom pregledu. Skupina trudnica kojima je PSG djeteta dijagnosticiran na drugom pregledu pretežno se javila na FE zbog: aritmija djeteta, blizanačke trudnoće, bolesti SZS-a djeteta, diabetesa mellitusa tipa 1, gestacijskog diabetesa, patološke amniocenteze i kariograma, PSG-a majke, PSG-a u obitelji te PSG-a otkrivenih na ginekološkom UZ-u. Trudnice kojima je PSG djeteta otkriven tek na trećem pregledu došle su zbog: bolesti SZS-a djeteta i PSG-a u obitelji (tablica 4.). Uspoređujući te indikacije i vrste PSG-a koje su uzrokovale, najveća je povezanost otkrivena između gestacijskog diabetesa i diabetesa mellitusa tipa 1 te CMP-a djeteta. Ta je veza već prije istraživana i zbog toga je gestacijski diabetes zauzeo visok postotak u svim indikacijama za FE, tako da u nekim centrima seže i do 30%.⁴³ Iz prikazanih rezultata jasno je da je pregled na okolnost moguće dijabetičke kardiomiopatije (DKMP) potrebno usmjeriti na treći trimenon, dakle onda kada se i očekuje pojava DKMP-a. Slično je i s izlaznim traktom lijeve klijetke, uključujući LVOTO lezije (bikuspidalna aortalna valvula, stenoza BAV-a, dilatacija uzlazne aorte, koarktacija aorte), a prikazani rezultati u skladu su s takvim stajalištem.³⁰ Ginekolozi najčešće otkrivaju teške PSG koji se lako uoče već na samom prikazu četiriju srčanih šupljina^{44,5} pa su tako i kod nas oni otkrili kompleksne grješke i VSD koji se kao najučestaliji PSG očekivano pronalazi u različitim indikacijama.^{20,21} U blizanačkim trudnoćama očekuje se viša učestalost fetalnih malformacija, uključujući i srčane grješke⁴⁵ pa su tako i blizanci u našem istraživanju imali aritmije. To, međutim, nisu morfološke nego funkcionalne grješke, nastale kao posljedica fetalnog hipodropsa zbog blizanačkoga transfuzijskog sindroma⁴⁶ (tablica 5.). Na osnovi ovakvih aspekata srčanih bolesti u djece pogrešno je govoriti o fetalnoj ehokardiografiji samo kao o metodi u službi otkrivanja PSG-a, već se s pomoću nje mogu otkriti i morfološki, hemodinamski i funkcionalni poremećaji fetalnog srca. Zbog grješaka ili bolesti koje su otkrivene na drugom ili trećem pregledu potrebno je da se svaka trudnica ponovo pregleda nakon navršenoga 34. tjedna trudnoće, što je i u skladu sa smjernicama AEPC-a.

Zaključak

Sudeći prema rezultatima našeg istraživanja, vremenski intervali u kojima su PSG najuočljiviji na FE-u jesu 22. do 28. gestacijski tjedan i 32. do 36. gestacijski tjedan. Stoga ta razdoblja predlažemo kao najbolja za upućivanje trudnica na FE. Fetusi majki koje pate od gestacijskog dijabetesa ili onih s graničnim nalazima prema toj komplikaciji mogli bi se bez rizika pregledavati samo u trećem trimenonu trudnoće. Trudnice koje boluju od sistemskih bolesti vezivnog tkiva s pozitivnim specifičnim protutijelima na provodnu srčanu muskulaturu moraju se javiti na pregled prije navršeno 15. tjedna trudnoće radi moguće prevencije razvoja CCAVB-a. Povećani broj pregleda povećava mogućnost otkrivanja srčanih bolesti fetusa pa stoga na osnovi indikacijskih smjernica savjetujemo da se svaka trudnica s povišenim rizikom od srčane bolesti fetusa pošalje barem na dva pregleda.

KRATICE

FE – fetalna ehokardiografija, PSG – prirodene srčane grješke (engl. *congenital heart disease* – CHD), DB – Botallov duktus, FO – foramen ovale, FNT – fetalna nugalna translucencija, HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca, CoA – koarktacija aorte, AVS – aortalna valvularna stenoza, TA – trikuspidalna atrezija, PVA – pulmonalna valvularna atrezija, AVSD – atrioventrikularni septalni defekt, TGA – transpozicija velikih krvnih žila, TF – Fallotova tetralogija, TAPVR – potpuni anomalni utok pulmonalnih vena (engl. *total anomalous pulmonary venous return*), VSD – ventrikularni septalni defekt, ASD – atrijski septalni defekt, BAV – bikuspidalna aortalna valvula, HRHS – sindrom hipoplastičnoga desnog srca, CMP/KMP – kardiomiopatija, MbE – Ebsteinova anomalija (lat. *Morbus Ebstein*), PVS – pulmonalna valvularna stenoza, CCAVC – kompletni zajednički atrioventrikularni kanal, 4cw prikaz četiriju srčanih šupljina (engl. *four chamber view*), LVOTO – opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (engl. *left ventricular outflow tract obstruction*), SŽS – središnji živčani sustav, SUA – jedna arterija u pupčanoj vrpici (engl. *single umbilical artery*), UZ – ultrazvuk, SjS – Sjogrenov sindrom, SLE – sistemski eritemski lupus, DORV – dvostruki izlaz krvnih žila iz desne klijetke (engl. *double outlet right ventricle*), TAC – zajedničko arterijsko stablo (lat. *truncus arteriosus communis*), DKMP – dijabetička kardiomiopatija, AEPC – Europsko društvo za pedijatrijsku kardiologiju (engl. *Association for European Paediatric Cardiology*)

LITERATURA

- Lee MY, Won HS. Technique of fetal echocardiography. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56(4):217–26.
- 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.
- Cohen L, Mangers K, Platt L, Julien S, Gotteiner N, Dungan J. Quality of 2- and 3-Dimensional Fast Acquisition Fetal Cardiac Imaging at 18 to 22 Weeks: ramifications for screening. *J Ultrasound Med* 2009;28(5):595–601.
- Malčić I, Škrablin-Kučić S i sur. Fetalna i neonatalna kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- Simpson JM. Impact of fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol* 2009;2(1):41–50.
- Springer SC. Prenatal Diagnosis and Fetal Therapy. Medscape. Dostupno na: Error! Hyperlink reference not valid. Pristupljeno: 28. travnja 2014.
- Marino T. (2015) Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1200683-overview>. Pristupljeno: 15. siječnja 2015.
- Kleinman CS. Fetal Cardiac Intervention. *Circulation* 2006;113:1378–81.
- Davey BT, Donofrio MT, Moon-Grady AJ i sur. Development and Validation of a Fetal Cardiovascular Disease Severity Scale. *Pediatr Cardiol* 2014;35(7):1174–80.
- 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.
- 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.
- Tabib A, Shirzad N, Sheikhabaei S i sur. Cardiac Malformation in Fetuses of Gestational and Pre Gestational Diabetic Mothers. *Iran J Pediatr* 2013;23(6):664–8.
- Wu Q, Li M, Ju L 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.
- Khurana R, Wolf RE. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/335055-overview>. Pristupljeno: 29. travnja 2014.
- Al-Biltagi MA. Echocardiography in Children with Down Syndrome. *World J Clin Pediatr* 2013;2(4):36–45.
- Syamasundar Rao P, Turner DR. Pediatric Hypoplastic Left Heart Syndrome. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/890196-overview>. Pristupljeno: 22. ožujka 2013.
- Ramaswamy P. Tetralogy of Fallot with Absent Pulmonary Valve. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/899249-overview>. Pristupljeno: 11. rujna 2013.
- Bhimji S, Mancini MC. Tetralogy of Fallot. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2035949-overview>. Pristupljeno: 29. travnja 2014.
- Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:27.
- Taylor MD, Eidem BW. Muscular Ventricular Septal Defect. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/899873-overview>. <http://emedicine.medscape.com/article/899873-overview-show-all> Pristupljeno: 4. studenoga 2013.
- Singh VN, Nanda NC. Ventricular Septal Defect Imaging. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/351705-overview>. Pristupljeno: 18. listopada 2013.
- Erol O, Sevet O, Keskin S, Fehmi Yazicioglu H, Gul A. Natural history of prenatal isolated muscular ventricular septal defects. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014;15(2):96–99.
- Gessner IH, Bayne EJ. Supracristal Ventricular Septal Defect. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/900108-overview>. Pristupljeno: 31. kolovoza 2015.
- Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920–9.
- Shah SN, Shah AN. Aortic Coarctation. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/150369-overview>. Pristupljeno: 27. ožujka 2014.
- Ren XM, Cannistra LB. Pulmonic Stenosis. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/157737-overview>. Pristupljeno: 23. prosinca 2014.
- Martinez-Payo C, Cabezas E, Nieto Y, Ruiz de Azua M, Garcia-Benach 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.
- Rumi Kataguirí M, Araujo Júnior E, Silva Bussanra LC, Nardoza LM, Fernandes Moron A. Influence of Second-Trimester Ultrasound Markers for Down Syndrome in Pregnant Women of Advanced Maternal Age. *J Pregnancy* 2014;2014:785730.
- Pettersen M. Pediatric Complete Atrioventricular Septal Defects. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/893914-overview>. Pristupljeno: 19. prosinca 2013.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK i sur. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease. *Circulation* 2014;129:2183–242.
- Potter CF, Kicklighter SD. Infant of Diabetic Mother. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/974230-overview>. Pristupljeno: 10. svibnja 2013.
- Moore TR. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/127547-overview>. Pristupljeno: 7. srpnja 2014.
- Carter BS, Boyd RL. Polyhydramnios and Oligohydramnios. Medscape. Dostupno na: <https://reference.medscape.com/article/975821-overview>. Pristupljeno: 7. siječnja 2015.
- Malčić I, Kniewald H, Benjak V, Dorner S. Kongenitalni atrioventrikularni blok – neonatalni lupusni sindrom. *Pediatr Croat* 2004;48:121–25.

36. Malčić I, Jelušić M, Sršen-Krstulović M. Današnje poveznice pedijatrijske kardiologije i reumatologije od fetalne do odrasle dobi – sistemske bolesti vezivnog tkiva i srca u stalnom prožimanju. *Paediatr Croat* 2014;58 (Supp 2):56–63.
37. Fedak PWM, Suboth V, Tirone ED, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation* 2002;106:900–4.
38. Malčić I, Dasović-Buljević A, Grgat J. Genetika u razumijevanju sindroma hipoplastičnog lijevog srca. *Paediatr Croat* 2013;57:349–55.
39. Mancini MC. Tricuspid Atresia. Medscape. Dostupno na: <https://reference.medscape.com/article/158359-overview>. Pristupljeno: 18. prosinca 2014.
40. Rodriguez-Cruz E. Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect. Dostupno na: <https://reference.medscape.com/article/905119-overview>. Pristupljeno: 21. travnja 2015.
41. McElhinney DB. Truncus Arteriosus. Dostupno na: <https://reference.medscape.com/article/892489-overview>. Pristupljeno: 15. siječnja 2015.
42. Wilson AD. Total Anomalous Pulmonary Venous Connection. Dostupno na: <https://reference.medscape.com/article/899491-overview>. Pristupljeno: 3. svibnja 2015.
43. Alves Rocha L, Araujo EJ, Rolo LC 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* 2014; 2014:175635.
44. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolai-KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstetr Gynecol* 2011;37(3): 296–301.
45. Fletcher GE, Zach T. Multiple Births. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/977234-overview>. Pristupljeno: 13. siječnja 2015.
46. Zach T, Barsboom MJ. Twin-to Twin Transfusion Syndrome. Medscape. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/271752-overview>. Pristupljeno: 14. lipnja 2013.