

FETALNI KARDIOLOŠKI PROBIR U ZAŠTITI PERINATALNOG MORTALITETA I MORBIDITETA - NOVA, VRLO VAŽNA ULOGA FETALNE EHOKARDIOGRAFIJE U PORODNIŠTVU I PEDIJATRIJSKOJ KARDIOLOGIJI

IVAN MALČIĆ¹, LIDIJA SRKOČ MAJČICA², BERIVOJ MIŠKOVIĆ³

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Zagreb; ²Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Zabok; Odjel za pedijatriju; ³Klinička bolnica Sveti Duh, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Osnovni je cilj ovog pregleda istaknuti vrijednost fetalnog kardiološkog probira (FKP) u zaštiti perinatalnog morbiditeta i mortaliteta uzевši u obzir suvremene dijagnostičke i terapijske mogućnosti i nova znanstvena otkrića. Istaknute su indikacije za FKP prema stupnju rizika, kako tablično tako i u opsežnoj raspravi koja uvažava timski rad i interpretira nalaz uzimanjem u obzir klasičnih smjernica stručnih društava (engl. *Classical of recommendations* - COR) i rasprave o bolesniku zasnovane na dokazima (engl. *Level of evidence* - LOE). **Metode i rezultati** izvedeni su proučavanjem smjernica stručnih društava za fetalnu pedijatrijsku kardiologiju: *American Heart Association – AHA, Association of European Pediatric Cardiology – AEPC, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology – ISOUg*) te druge opsežne novije literature. Ističu se interesi fetalne kardiološke medicine uključujući dijagnozu prirođenih srčanih bolesti i aritmija, procjenu funkcije fetalnog kardiovaskularnog sustava (KVS) i raspoložive metode intrauterinog liječenja, kao i moguću potrebu neposredne ili vrlo rane intervencije nakon porođaja. Opsežnom raspravom uz brojne literaturne citate i tabličnim prikazom istaknute su referalne indikacije za FKP, čimbenici koji povećavaju rizik od prirođenih srčanih grješaka (PSG) i drugih srčanih bolesti (aritmije i kardiomiopatije) te populacijski pregled ekstrakardijalnih anomalija (EKA) koje imaju visok posljedični rizik za pridruženu srčanu bolest. Tekstu je uz tablice priloženo nekoliko važnih crteža ili ehokardiografskih prikaza koji na svoj način prožimaju zajedničke nalaze opstetričara i pedijatrijskog kardiologa-fetologa. Na kraju su istaknuta istraživanja koja dokazuju kako primjena i uvažavanje fetalnog kardiološkog probira pozitivno utječe na smanjenje perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, posebno na primjeru složenih PSG. **Zaključak:** U posljednjih 20 godina fetalna kardiološka medicina je tako uznapredovala u dijagnostičkom i terapijskom smislu da značajno utječe na ukupni perinatalni morbiditet i mortalitet, osobito stoga što su PSG najčešće kongenitalne anomalije. Precizna kardiološka fetalna dijagnostika, sve brojniji terapijski pristupi u fetalno srce, kako medikamentni tako i intervencijski te dinamičan razvoj novih tehnologija doveli su fetalnu kardiološku medicinu do razine bez koje se više ne može zamisliti suvremena medicina u jednoj zemlji.

Ključne riječi: kardiologija, pedijatrija, fetus, fetalna ehokardiografija, prirodene srčane bolesti, perinatalni morbiditet i mortalitet

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.
Klinika za pedijatriju KBC Zagreb
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 098 212 841
E-pošta: ivan.malcic1@gmail.com

UVOD

Istraživanje fetalnog srca i cijelog kardiovaskularnog sustava doživljava svoj procvat u posljednja dva desetljeća ponajprije zbog napretka tehnologije slikovnih metoda. Prije se dijagnoza postavljala s određenom vjerojatnošću, ali bez prepoznatljivih detalja, a nisu postojale ni intrauterine mogućnosti liječenja. Zbog toga su opstetičari smatrali trudnoću u kojoj se naslućivala srčana bolest intrauterino rizičnom, a eventualni postporođajni problemi ovisili su o snalažljivosti neonatologa kojem se obraćalo za djecu sa sumnjom na srčanu bolest. S najnovijim spoznajama o morfologiji, etiologiji, etiopatogenezi i genetik srčanih bolesti u djece, razvoju intervencijske kardiologije i rane kardijalne kirurgije, odličnog postnatalnog zbrinjavanja te otvaranja mogućnosti prenatalne terapije na više razina, današnje stanje u fetalnoj kardiologiji je od primarnog značenja za poboljšanje perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Uz spomenute teorijske i praktične čimbenike ovdje je od presudnog značenja razvoj sofisticiranih tehnoloških mogućnosti u prenatalnoj dijagnostici patologije fetalnoga srca. Dodamo li tome veliki napredak u ritmologiji i liječenju fetalne srčane disfunkcije i mogućnosti prenatalne medikamentne i intervencijske terapije, fetalna je kardiologija postala dio svakodnevice bez koje se suvremena pedijatrija ne može više zamisliti. Ovaj tekst pišemo s namjerom da

se osvijesti ovaj važan problem koji se naziva fetalna medicina u kardiologiji, a uključuje dijagnozu srčanih bolesti, ocjenu srčane i cjelokupne kardiovaskularne funkcije te raspoložive terapijske mogućnosti. Detaljan opis fetalnog ehokardiograma uključuje opis srčane anatomije te procjenu funkcije i ritma. S daljnjim tehnološkim napretkom kao što su fetalna magnetska rezonancija (fMRI), fetalna elektrokardiografija i fetalna magnetokardiografija (fMCG) moguće je i detaljno dijagnosticiranje srčanih aritmija M-prikazom i doplerskom analizom. Nameću se i drugi dijagnostički i terapijski problemi kao što su fetofetalna transfuzija, problem jednojajčanih dvojaka i višeploidne trudnoće, plućnih masa, vaskularnih tumora, hijatalne hernije. Sve spomenuto utječe na pripremu za porođaj, daljnje neonatološko zbrinjavanje, transport i druge čimbenike koji značajno utječu na perinatalni mortalitet i morbiditet. U literaturnom smo se pregledu služili smjernicama stručnih društava, u prvom redu AHA, FWG/AEPC, ISUOG, ali i drugih. U prikazu na prvom mjestu ističemo potrebu uvažavanja dogovorenih smjernica na visokoj razini i nasušnu potrebu rasprave o pacijentu uz uvažavanje vidljivih argumenata. Kako se ova načela provlače čitavim prikazom, započinjemo s tabličnim prikazom klasifikacije i preporuka na osnovi principa COR i LOE (tablica 1).

Tablica 1.
Klasifikacijske smjernice i preporuka na osnovi stupnja dokazivosti.

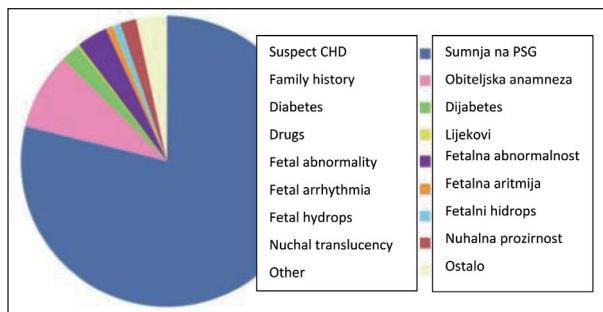
<i>Razina preporuke na osnovi suglasnosti o dokazivosti bolesti</i>	
Razina preporuke	Definicija
I	Dokaz i/ili opća suglasnost da je primijenjena terapija ili dijagnostički postupak blagotvoran, koristan i djelotvoran
II	Sporni dokaz i/ili različitost u mišljenju o blagotvornosti/ djelotvornosti date terapije ili postupka
II a	Sporan dokaz/mišljenje idu u korist blagotvornosti/djelotvornosti
II b	Blagotvornost/djelotvornost su slabije etablirani od dokazivosti/mišljenja
III	Dokaz i opća suglasnost da primijenjena terapija ili postupak nisu korisni/djelotvorni, a u nekim slučajevima mogu biti i štetni
<i>Stupanj dokazivosti bolesti prema raspoloživim metodama dokazivanja</i>	
Stupanj dokazivosti	Raspoloživa metoda dokazivanja
A	Podatci izvedeni iz multicentričnih, randomiziranih kliničkih studija ili metaanaliza
B	Podatci izvedeni iz pojedinačnih randomiziranih kliničkih studija ili velikih nerandomiziranih studija
C	Suglasje u mišljenju od eksperata i/ili malih studija, retrospektivnih studija, registara i kliničkog iskustva

Referalne indikacije za fetalni kardiološki pregled

Incidencija PSG procjenjuje se na 6-12 promila prema različitim studijama (1-4) uključujući i hrvatske epidemiološke studije prema kojima je incidencija 7,8 i 8 promila (5,6). S obzirom na 30-godišnja izvješća iz recentne literature (od 1985. do 2015.) podatci su vrlo vjerodostojni. No, jedna belgijska studija (7) po-

kazuje značajno veću incidenciju PSG kod živorođene ili mrtvorođene djece gestacijske dobi do 26 tjedana, bez kromosomnih anomalija. Ocjena incidencije u ranoj gestacijskoj dobi remećena je ipak spontananim i elektivnim (svjesnim) prekidima trudnoće, pa je egzaktnost vrijednosti teško utvrditi. Mnogobrojni čimbenici povećavaju rizik od pojave PSG-a, neovisno jesu li obiteljske, majčinske ili fetalne etiopatogeneze. Nema

sumnje da je vodeća indikacija za fetalni kardiološki pregled upravo sumnja opstetričara na strukturnu srčanu grješku i ona iznosi > 50 % indikacija, što je osobito dobro prikazano u velikoj epidemiološkoj Evelin studiji G. Saarland (8) (sl. 1), a nešto manje od 40 % indikacija bilježimo u vlastitom istraživanju kod hrvatskih opstetričara (9).



Sl. 1. Razlozi za pregled fetalnom ehokardiografijom na zahtjev opstetričara za 4 000 dijagnosticiranih PSG u Evelin studiji između 1980-2010. godine (8)

Druga indikacija po redu su majčine metaboličke bolesti jer nose rizik od pojave PSG od 5 do 10 %. Opće je pravilo u svijetu da se indikacija za FKP stječe ako je prisutan čimbenik s rizikom većim od 2 %. Ako je rizik od pojave srčane bolesti manji od 1 %, fetalna ehokardiografija (FE) nije potrebna, što je i logično, jer ulazimo u razinu kontinuirano očekivane incidencije. Neophodno je naglasiti da se FE očekuje od educiranog fetalnog kardiologa prema smjernicama krovnih stručnih društava (npr., FWG/AEPC, 2006). Ovdje navodimo stanja s ocjenom rizika pojavnosti fetalne srčane bolesti koje prihvaća većina priznatih stručnih društava pa se nazivaju klasičnim preporukama (engl. *Classical of recommendations* - COR). To se primjerice odnosi na preporuke AHA i FWG/AEPC (10,11). Sve su preporuke navedene na osnovi argumentiranih preporuka stručnih društava (COR) i rasprave o pacijentu (LOE). Način ocjenjivanja sustava LOE prikazan je u tablici 1, a isti se model danas u suvremenom timskom radu koristi i u većini drugih stručnih društava. Stoga ovdje i navodimo referalne indikacije sa stupnjem rizika većim od 2 %, tako da je uz spomenuto stanje u zagradi naveden stupanj rizika izražen u postotcima, a u drugoj se zagradi nalaze navodi iz literature. U daljnjem su tekstu opisana ta stanja s opširnijim osvrtom na pojedine indikacije (tablica 2).

Tablica 2.

Čimbenici koji povećavaju rizik od PSG (navedeni su samo oni s rizikom većim od 2 %)

Stanje	Apsolutni rizik (%)	COR/LOE	Vrijeme/učestalost pregleda	Komentar
MATERIJALNI ČIMBENICI				
- pregestacijski dijabetes ; prekonceptijski ili utvrđen u prvom tromjesečju ⁶¹⁻⁶⁴	3-5	I/A	18-22 gestacijski tjedan (gt.) ponoviti u 3. trimestru (tr.)	DM - visok stupanj rizika za heterotaksiju (6,22), TAC (4,72), TGA (2,85), SV (18,24). Nekontrolirani DM-hipertrofija, stijenki LV (3.tr.)
- fenilketonurija ^{12,13,65}	12-14	I/A	18-22 gt.	Samo ako je prekonceptijska razina fenilalanina > 10 mg/dL
- SLE i SS s poz. anti - SSA/SSB protutijelima. (> rizik kod hipotireoze ili manjka vit .D, a kod prethodne trudnoće CHB ili NLE ^{14-20, 66-69}	1-5 11-19	Ia/B I/B	<15 tj., jednom tjedno do 28. gt. <15.gt, do 28. gt. Svaki tjedan	antiSSA>50/U/mL predstavlja veći rizik. Pregled u 3. trimestru zbog mogućnosti fibroelastoze lijeve klijetke (restriksijska kardiomiopatija)
IZLOŽENOST LIJEKOVIMA				
- ACEi ²²	2,9	Ia/B	18-22 gt.	
- Retinoična kiselina ^{21,76,77}	8-20	I/B	18-22 gt.	
- NSAIDs ^{23-25,59,86} - manjak folne kiseline ^{78-80,86} - paroksiten ⁷³	1-2 za PSG 5-50 % za duktalnu konstrikciju 3,3	Ib/B prvi tr. I/A Treći tr. /	18-22 gt. Od trenutka davanja NSAIDa Dnevni pregled /	Preporuka za ukidanje NSAIDa /
MATERNALNE INFEKCIJE ^{87,88,89}	1-2	I/A rubeola III/C drugi virusi	17-22 gt.	Samo rubeola je rizična za PSG. Virus: parvo, <i>coxsackie</i> , adeno i <i>cytomegalo</i> - fetalni miokarditis
REPRODUKTIVNE TEHNOLOGIJE ^{56-58, 89}	1,1-3,3	Ia/A	18-22 gt.	Isti rizik za IVF i ICSI
OBITELJSKA ANAMNEZA				

- Majčine strukturne srčane bolesti ^{29-31, 59, 90-92}	3-7 (za sve) 10-14AVSD 13-18 (AS) <3TOF, TGA	I/B	18-22gt.	
- Očeve strukturne srčane bolesti ^{26-31, 93, 94}	Oko 2-3	I/B	18-22	Prema nekima 7,5 % (uključeni mali ASD i VSD)
- Blizanci s PSG ^{55, 110-112}	za sve 3-8 za HLHS 55	I/B	18-22 gt.	Prema nekim autorima veća učestalost
- Srčana bolest ili sindrom s mendelskim tipom nasljeđivanja ^{59, 93}	>50 %	I/C	18-22 gt.	Ima malo prenatalnih podataka jer se odnosi na interrupcije (Marphan, asimetr. HKM, Ehlers-Danlos sy.
FETALNI ČIMBENICI				
- Opstetrička sumnja na srčanu bolest ^{97-100, 105, 106}	>40 %	I/B	Kod sumnje	Ponavljani pregled
POREMEĆAJI RITMA ^{101, 103} - tahikardija - bradikardija - iregularni ritam	1 kod PSG 50-55 2 (izolirano)	I/C I/C IIa/C >1-2tj.	Kod pojave Kod pojave Od pojave 2 tj.	Uz FKP ocijeniti vrstu aritmije i isključiti PSG ili KMP te pratiti redovito (kod iregularnog ritma najmanje 2 tjedna.
NEKARDIJALNE ANOMALIJE	20-45	I/B	Od otkrića	Ovisno o anomaliji (tbl.4)
KROMOSOMNE ANOMALIJE	>90 %	I/C	18-22 gt.	Vidjeti rizik od EKA (tbl. 4)
POVEĆANA FNP ^{44-47, 104-109} - 3-3,4 - >3,5 - >6 - >8,5	3 6 24 >60	IIa/A I/A I/B I/B	18-22 12-14 i 18-22	
ANOMALIJA PUPKOVINE PLACENTE I ABD. VENA ^{49, 105}	3,9	IIb/C	18-22 gt.	Značajna sklonost
MONOKORIONIJSKI BLIZANCII ¹¹⁰⁻¹¹²	2-10	I/A	12-14 i 18-22, dalje ovisno o nalazu	
HIDROPS FETALIS ^{54, 113}	15-25	I/B	od dijagnoze nadalje	

Legenda: CO – classical of recommendation, LOE – level of evidence, DM – diabetes mellitus, SLE sistemni eritemski lupus, TAC zajednički arterijski trunkus, d-TGA – jednostavna transpozicija velikih krvnih žila, SV-single ventricle, NLE – neonatalni lupusni sindrom, ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, IVF – in vitro fertilizacija, ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija, HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca, ASD – atrijski septumski defekt, VSD – ventrikulski septumski defekt, HKM – hipertrofična kardiomiopatija, FKP – fetalni kardiološki probir, EKA – ekstrakardijalna anomalija.

Od metaboličkih se bolesti navodi dijabetes melitus (3-5 %) (7-11) i fenilketonurija (12-15 %), ako je perikonceptijska razina fenilalanina > 10 mg/dl (12,13). Od sistemnih bolesti vezivnog tkiva navodi se SLE (sistemni eritemski lupus) i SjS (Sjögrenov sindrom) (1-5 %), a osobito ako je prethodno dijete imalo CCAVB (kompletni kongenitalni AV blok) (11-19 %). Kada je razina anti SSA/SSB protutijela > 50 U/mL moguć je razvoj i restriksijske kardiomiopatije (KMP) lijeve klijetke u trećem tromjesečju (14-20). Od teratogenih čimbenika navodi se primjena retinoične kiseline (8-20 %) (21), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi) (2,9 %) (22) i NSAID (nesteroidni antiflogistički lijekovi) u trećem trimestru (5-50 %) zbog prematurnog zatvaranja arterijskog duktusa (23-25). Rizik veći od 2 % su i majčine strukturne srčane bolesti (3-7 %), a posebno je izračunat rizik za AVSD (atrioventrikulski septumski defekt) (10-14 %), AS (aortalna stenoza) (13-18 %), TOF (tetralogija Fallot) i d-TGA (d-transpozicija velikih krvnih žila) (<3 %) (26-29). Poznato je da je manji rizik kod očevih strukturnih srčanih grješaka (ukupno 2-3 %) (30-32). Ako su u obitelji poznate sindromne bolesti s mendelskim na-

slijeđivanjem uz pridružene strukturne srčane bolesti (hipertrofična KMP, Ehlers-Danlosov sindrom, Marfanov sindrom) rizik iznosi >50 %, iako je većinom riječ o interrupcijama (32). Izrazito visok rizik nalazimo ako opstetričar sumnja na srčanu anomaliju (40-50 %) (8, 9,33) ili ako je riječ o bradikardiji s PSG (50-55 %) (34). Pojava tahikardija i iregularan ritam imaju nizak rizik od PSG (2 %) (35). Znatno veći rizik od PSG ima nalaz nekardijalnih anomalija (20-45 %) (36-41), a osobito kromosomne abnormalnosti (>90 %) (42,43). Rizik od PSG ovisno o veličini fetalne nuhalne prozirnosti (FNP) (engl. fetal nuchal translucency - FNT) povećava se kako slijedi i: 3-3,4 mm (3 %), >3,5 mm (6 %), >6 mm (24 %), >8,5 mm (66 %) (44-48). Također nalazimo visoki rizik kod abnormalnosti pupkove, placente i intraabdominalne venske anomalije (39 %) (42,49,50), monokorionskih dvojaka (2-10 %) (51,52) i fetalnog hidropsa (15-25 %) (53,54). Postoje različita izvješća u literaturi o riziku nakon potpomognute oplodnje (1,1-3,5 %) koji je još uvijek predmet istraživanja, ali se čini da nije visok (55-58). Sve ostale, često spominjane indikacije, imaju stupanj rizika manji od 2 % (gestacijski dijabetes melitus - GDM), neki teratoge-

ni kao što je vitamin K, NSAID, maternalne infekcije, tahikardija) pa prema ovim kriterijima nisu indikacija za FKP. Iz ovih se podataka izvode glavne indikacije za FKP prema stupnju rizika, kako je navedeno u tablici 3. Većina kriterija izvedena je do travnja 2014. i objavljena u ogleđnim časopisima (10,11). Samo godinu dana kasnije objavljeni su argumentirani podaci o drugim važnim negenetičkim čimbenicima s rizikom za srčane bolesti >2 %. Navodi se multigraviditet (2,5 %), prekomjerna tjelesna težina (2 %), stres (2,7 %), hiperkolesterolemija (2,9 %), epilepsija (2,7 %), infekcije gornjeg respiracijskog trakta (5,9 %), genitourinarne infekcije (2,1 %), korištenje bronhodilatatora (2,2 %), kombinacije dehidrofolat reduktaza inhibitora sa sulfonamidima (2,3-3,0 %), beta blokatora (2,6 %), naproksena 3,0 % i kokaina (3,7-9,4 %). Svi su ovi podaci izvedeni iz velikih studija *European surveillance of congenital anomalies* (EUROCAT), *Baltimore-Washington Infant Study* (BWIS), *Atlanta Birth Defects Risk Factors*, *Shandong Peninsula, China* i drugih (59). Slijedi opširniji opis nekih važnijih čimbenika.

Tablica 3.
Referalne indikacije za fetalnu ehokardiografiju

Indikacije s visokim profilom rizika (prema procjeni >2 % - apsolutni rizik)
Maternalni pregestacijski dijabetes melitus
Dijabetes melitus dijagnosticiran u prvom tromjesečju
Maternalna fenilketonurija (nekontrolirana)
Maternalna protutijela (anti-SSA/SSB+)
Maternalni medikamenti (ACE inhibitori, retinoična kiselina, NSAID u trećem tromjesečju)
Maternalne infekcija rubeolom u prvom tromjesečju
Maternalne infekcije sa sumnjom na kardiotropne viruse (miokarditis)
Asistirana reproduktivna tehnologija
PSG u prvom koljenu obitelji (majka, otac ili bliznac s PSG)
Prvo i drugo koljeno prema fetusu s poremećajem mendelskog nasljeđivanja udruženog s PSG
Fetalna srčana abnormalnost sumnjiva na osnovi opstetričkog ultrazvučnog nalaza.
Fetalna ekstrakardijalna abnormalnost sumnjiva na osnovi opstetričkog ultrazvuka
Fetalna kariotipska abnormalnost
Fetalna tahikardija ili bradikardija ili perzistirajući fetalni iregularni srčani ritam
Fetalno povećana nihalna prozirnost FNP(T) >95 % (≥3 mm)
Monokorinski dvojci
Fetalni hidrops ili izljevi
Indikacije s niskim profilom rizika (procijenjeno >1 % i <2 % apsolutnog rizika)
Maternalne indikacije (antikonvulzivi, litij, vitamin A, SSRI (samo paroksiten), NSAIDs u prvom/drugom tromjesečju)
PSG u drugom i trećem koljenu prema fetusu
Fetalne abnormalnosti pupkovine ili placente
Fetalne intraabdominalne venske anomalije
Nema indikacija (<1 %)
Maternalni gestacijski dijabetes s HbA _{1c} <6 %
Maternalna medikacija (SSRI osim paroksitena, antagonisti vitamina K – Coumadin)
Maternalna infekcija drugim virusima osim rubeolom i kardiotropnim virusima
Izolirana PSG u prvom i drugom koljenu u odnosu na fetus

ACEi, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; PSG, prirođena srčana grješka; HbA_{1c}, hemoglobin HbA_{1c}; NSAID, nesteroidni anti-flogistički lijekovi; SSRI, selektivni inhibitori reapsorpcije serotonina.

MAJČINSKI (MATERNALNI) ČIMBENICI

Diabetes mellitus (DM) je najvažniji majčinski čimbenik s rizikom od 3 do 10 % za pojavu srčane bolesti u fetusu. Smatra se da čak 20 % trudnica u kojih se dijagnosticira GDM ima i pregestacijski DM (PDM) (ili 1 % od svih trudnih žena). To je gotovo peterostruka vrijednost (3-5 %) u usporedbi s očekivanom incidencijom PSG, pa se smatra da je PDM rizik za pojavu heterotaksije (6,22 %), zajedničkog arterijskog debla (TAC) (4,27 %), d-TGA (2,85 %) i SV (engl. *single ventricle*) (18,24 %) (7,9). Neke studije prekonceptijske glikemije pokazuju evidentno povećanje glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}) kod 8,5 % trudnoća u prvom tromjesečju, što je udruženo s većim postotkom svih malformacija ako se ne nastavi kontrola glikemije, a ako je ona dobro kontrolirana, rizik se smanjuje kao kod nedijabetičke populacije (7,60, 61,63). Studije u tri različite dijabetičke populacije kod kojih je vrijednost HbA_{1c} bila lagano iznad normalnih vrijednosti pokazale su značajan rizik od pojave srčanih malformacija u 2,5 % do 6,1 % potomaka (60, 61). Shodno tome još je veći rizik ako je HbA_{1c} >8,5 % kod svih majki s PDM. Na osnovi tih podataka FKP bi trebalo učiniti u svih žena s PDM. Čini se da inzulin rezistentni DM ne povećava rizik od PSG u fetusa, pa stoga FE nije indicirana kod tih trudnica. U slučaju loše kontrole PDM i GDM fetus može u kasnijoj gestacijskoj dobi razviti hipertrofiju ventrikula, a stupanj hipertrofije je u korelaciji s visinom glikemije. Fetalni kardiolog je u tom slučaju dužan mjeriti indeks ventrikularne učinkovitosti (Tei indeks) (62). Kod žena s razinom HbA_{1c} <6 % učinak promjena na srcu je minimalan i tada nije indicirana FE. Ipak, ako je razina HbA_{1c} >6 % u trećem trimestru, valja učiniti FE zbog moguće hipertrofije septuma i stražnje stijenke (63). Iako mehanizam nastanka PSG kod žena s GD nije jasan, čini se da su hiperglikemijske krize tijekom embrionalnog razdoblja uzrok srčanih malformacija. Ovo mišljenje potkrijepljeno je spoznajom da je prevelik odklon od naravne ravnoteže svih čimbenika koji sudjeluju u embrionalnom razvoju djeteta logičan razlog poremećaja u morfološkom razvoju organa, pa tako i srca. Ovaj primjer pokazuje da većina egzogenih čimbenika ostavlja posljedice u embrionalnom razvoju srca dok se posljedice nekontroliranog dijabetesa u obliku sekundarnog zadebljanja srčanih stijenki očituju tek u trećem tromjesečju trudnoće pa se mogu smatrati fetopacijom (62-64).

Fenilketonurija: Ako se ne liječi, maternalna fenilketonurija uzrokuje fetalni zastoj u rastu (FZR) (engl. *intrauterine growth retardation/restriction-IUGR*), mikrocefaliju, postnatalni zaostatak u rastu i razvoju, mentalnu retardaciju i PSG kod potomaka (12,62,65). Povišena razina fenilalanina (>15 mg/dl) ima 10-15 puta veću opasnost od razvoja PSG (12,13). Rizik kod

kontroliranih pacijentica je 12 % u odnosu na kontrolnu skupinu, pa je kod tih trudnoća indiciran rani FKP. Kod dobre perikonceptijske dijetalne kontrole rizik se može smanjiti. U prospektivnoj studiji 576 trudnoća kod žena s fenilketonurijom i 101 žena kontrolne skupine s kriterijem da je fenilalanin < 6 mg/dl prije koncepcije i za vrijeme organogeneze (12), utvrđeno je da FE nije potrebna u žena s dobro kontroliranom fenilketonurijom u prvom tromjesečju pri čemu se očekuje razina fenilalanina u serumu <10 mg/dl.

Autoimune bolesti i pozitivna autoprotutijela: Poznato je da SLE, Sjs i neke druge sistemske bolesti vezivnog tkiva (MCTD) mogu biti razlogom FZR (66). Fetus može biti zahvaćen kod majki s evidentnom bolešću ili samo s pozitivnim nalazom protutijela (anti-Ro/SSA i anti La/SSB). U prospektivnim studijama majki s pozitivnim protutijelima kod kojih prvo dijete nije razvilo KAVB, rizik pojave KAVB u drugog djeteta je 1-5 %, ali se povećava na 11 %-19 % ako ga je razvilo prethodno dijete. K tome, majke koje imaju oba protutijela pozitivna i još hipotireozu izlažu se deventerostrukrom riziku u odnosu na one koje imaju samo prisutna anti-SSA ili samo anti SSB protutijela (18). Nadalje, uz poremećaj u provodnom sustavu, 10-15 % trudnoća s pozitivnim anti-SSA protutijelima razvije upalu miokarda u kasnijoj trudnoći s posljedičnom restrikcijom KMP (fibroeleastoza miokarda) ili/i s disfunkcijom atrioventrikularnog valvularnog (u prvom redu mitralnog) aparata (67). Zbog spoznaje o ranom razvoju posljedica na srce kod žena s pozitivnim protutijelima SSA/SSB, FE pregled indiciran je prije navršenog 15. tjedna trudnoće (najkasnije 16.-18. tj.) (14-19). Kod svih spomenutih stanja potrebno je nakon navršenog 15-tog tjedna gestacije uključiti deksametazon i bez obzira na moguće neželjene pojave za dijete (povećana tjelesna težina), očekuje se povoljan utjecaj te terapije. Prema većini autora vrijeme davanja deksametazona (4 mg/dan) traje od navršenog 15-tog do konca 20-tog tjedna gestacije (20). Prikaz neonatalnog lupusnog sindroma (NLE) i razvoj KAVB-a kao posljedicu istraživali smo i u domaćoj literaturi (68).

Maternalni stres: U referentnim indikacijama AHA i AEPC-a (10,11) ne spominje se maternalni stres kao visokorizični čimbenik, ali se u nekim studijama (Shandong Peninsula, China) on navodi s rizikom od 2,7 % (69). U maternalnim stresu povećava se izlučivanje kortikosteroida, a tome je pridružena i hiperinzulinemija s rezistencijom na inzulin, što u cijelosti dovodi do poremećaja ravnoteže glikemije u obliku hiperglikemijske krize kao kod PDM-a (60-63). Kortikosteroidi izazivaju smanjeni protok krvi kroz posteljicu s posljedičnom hipoksijom. Razvojem metode za mjerenje intrauterinog stresa (70) moguće je da će se značenje ovog rizičnog čimbenika povećati.

IZLAGANJE MEDIKAMENTIMA

Unatoč uvriježenom mišljenju o mogućem teratogenom utjecaju brojnih medikamenata na razvoj PSG, danas se rizičnima smatraju neki antikonvulzivi, litij, ACEi, retinoična kiselina, selektivni inhibitori serotonske resorpcije (SSRIs) i nesteroidni antiinflamacijski lijekovi (NSAIDs).

Antikonvulzivi koji se koriste u trudnoći su karbamazepini, difenilhidantoin i valproati. U meta-analizi studije koja je obuhvaćala 1208 trudnica koje su uzimale karbamazepin povećan je rizik za PSG u 1,8 % u odnosu na kontrolnu skupinu neliječenih trudnica s epilepsijom. Ta je proporcija bila ista neovisno o kombinaciji s drugim antiepilepticima (71). Unatoč tome, neke velike studije (*Canadian Institute for Health Information*) iz 2013. navode čimbenik rizika od 2,7 % (72). Neovisno o nesuglasju oko rizičnosti antiepileptika i mišljenju referentnih indikacija AHA/AEPC (10,11) kako viši rizik od 3 % ima samo liječenje depresije Paroxetinom (73), postoji mišljenje da i neki psihotici i neuroleptici povisuju rizik od PSG >3 %, u prvom redu zbog interferencije s metabolizmom folne kiseline (74).

Litij se u nekim studijama povezuje s pojavom PSG kod 8 % trudnica koje su ga uzimale (75). Međutim, kasnije studije i analize pokazale su da je rizik manji nego se u početku mislilo. Prema izloženom, FE se može učiniti, ali on nije obavezan (22).

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi): Izlaganje fetusa ACEi u prvom tromjesečju nosi rizik od 3,72 % za PSG u odnosu na očekivani rizik u općoj populaciji od 0,78 % (22). Najčešće se navodi FZR i perzistirajući DA.

Retinoična i folna kiselina: Retinoična kiselina (analog vitamina A) je dokazano teratogena na životinjskim modelima (76,77) i kontraindicirana je u trudnoći. U 8 % fetusa čije majke koriste retinoičnu kiselinu opisuju se PSG tipa konotrunkusnih anomalija s predominacijom anomalija aortalnog luka, a s vremenom se povećao broj slučajeva ukazujući na rizik od 20 % (12 do 54 %) pa je kod uzimanja retinoične kiseline potrebno učiniti rani FKP (21). Retinoična kiselina je oksidirani oblik vitamina A, a naziv retinoidi obuhvaća sve njegove derivate. Retinoidi su signalne molekule koje sudjeluju u diferencijaciji stanica i njihovoj proliferaciji, pa prema tome i u morfogenezi. Posebni geni reagiraju na signale retinoida depresijom ili indukcijom transkripcijskih čimbenika odgovornih za sintezu tkiva. Zato u suvišku retinoična kiselina djeluje kao opasan teratogen. U medicinu je uvedena 1982. godine u SAD pod nazivom Accutan za liječenje akni i bila je vrlo prošireni lijek. Postupno se spoznalo

da ima teške teratogene posljedice. Već 1985. Lammer sa suradnicima dokazuje teratogenost retinoične kiseline na animalnim modelima jer Accutan generira retinoid izotretionin (76). Njegov je utjecaj ispitan u 154 trudnice koje su njime liječile cistične akne. Utvrđen je visok rizik za pojavu malformacija, a među njima se ističu kraniofacijalne, srčane i timusne anomalije te anomalije središnjeg živčanog sustava, odnosno rascjep neuralnog grebena (78). Ovaj trijas simptoma pripada i konotrunkusnim anomalijama (KTA) koje su prema Clarkovoj etiopatogenetskoj osnovi uzrokom nastanka PSG-a zbog poremećaja migracije stanica neuralnog grebena u mezenhimnu osnovu za srce (78). I nehotice se kod poznavalaca etiopatogeneze ovdje nameće sukladnost simptoma koji se u velikom broju radova opisuju kao KTA. Iako jedan dio tih anomalija ima genetičku osnovu u genomopatiji (22q11.2 delecijski sindrom - diGeorgeov sindrom - DGS1, 10p13 delecija - DGS2), iste se anomalije mogu razviti i u djeteta s normalnim genotipom kao posljedica nedostatka folne kiseline i poremećaja u sintezi DNA. Premda je nedostatak folne kiseline posebno poglavljje, smatra se da upravo derivati retinoida, alkohol i antiepileptici izazivaju disfunkciju folne kiseline, a retinoična kiselina smatra se uzrokom 30 % negenetički uzrokovanih KTA. Retinoidi oštećuju vrlo osjetljive stanice neuralnog grebena zbog nedostatka enzima superoksid dismutaze i katalaze koji su odgovorni za otklanjanje slobodnih radikala. KTA anomalije spadaju u najteže srčane grješke, a redovito su udružene s anomalijama timusa (deficit specifične celularne imunosti), lica (sindrom srce-lice), i rascjepa neuralnog grebena. U KTA spadaju: 1. defekti septacije konotrunkusa (subaortalni VSD, DORV, TE, PAsVSD-om, AO-PA prozor, TAC), 2. abnormalna pozicija konotrunkusnih jastučića (d-TGA), 3. defekti faringealnih (škržnih) lukova (osobito prekid aortalnog luka, desni aortalni luk, dvostruki aortalni luk) (79). Ovom smo problemu dali toliko prostora zbog činjenice da se unatoč svim dokazima o štetnosti analoga vitamina A reklamira velik broj lijekova u obliku krema i to ne samo za liječenje akni, već i za njegu, pomlađivanje i slično (Tretinoin, Retinol, Renova, Eucerin retinol, Vitacid, Airol).

Selektivni inhibitor serotoninske reapsorpcije (SSRIs): U nekoliko je studija ispitan utjecaj SSRIs-a na trudnoću odnosno fetus (73). Već je navedeno da je rizik od pojave PSG povećan kada se uzima antidepresiv paroksetin (Seroxat) iako i kod drugih antidepresiva postoji češći zahtjev za FKP-om. Studija koja je istraživala 10 000 djece čije su majke uzimale druge antidepresive pokazuje nizak i teško dokaziv rizik od 1,2 %, a kod uzimanja paroksetina je nađeno da se može razvijati opstruktivna lezija izlaznoga trakta desne klijetke s rizikom od 3,3 %, pa je razumno trudnicu uputiti na FE (80).

MAJČINSKI NEGENETIČKI I NETERAPIJSKI ČIMBENICI

Iako ih referalne indikacije i najutjecajnijih međunarodnih kardioloških društava ne uvrštavaju u visokorizične čimbenike, postoje podatci da se valja osvrnuti na alkohol, pušenje i kokain.

Alkohol postaje visokorizični čimbenik za pojavu strukturnih srčanih grješaka ako trudnica u embriionalnom razdoblju uzima više od 5 pića/dan i tada to odgovara riziku od 1,5 do 7,5 % (81). U našim uvjetima smo istraživali alkoholne fetopatije u vremenu kada se fetalnoj kardiologiji nije obraćalo ovakvu pozornost (82). Bilo bi interesantno učiniti distinkciju između utjecaja alkohola i drugih negenetičkih vanjskih čimbenika na embrij i fetus posebno, jer nije nemoguće da su etablirana obilježja alkoholne fetopatije posljedica embriopatije. **Pušenje** je sigurno uzrok FZR-a, ali nema relevantnih podataka da uzrokuje PSG. No, izvjesno je da pušenje izaziva fetalnu hipoksiju te time i poremećaj ravnoteže esencijalnih nutrijenata s direktnim teratogenim djelovanjem s pretpostavkom o poremećaju sinteze DNA (83). Stoga je razuman savjet o zabrani pušenja prije i tijekom trudnoće. Možda i na ovom mjestu nema jasne distinkcije između embriopatija i fetopatija, kao i kod alkohola.

Kokain se spominje u istraživanju s rizikom za pojavu PSG od 3,7 %, ako se uživa tijekom embrionalnog života. Smatra se da ima direktan toksični učinak na fetalne miocite. Toksični kokainski metaboliti razaraju stanice miocita u razvoju s posljedičnim razvojem strukturnih anomalija (84).

Antagonisti vitamina K: Warfarin i drugi kumadinski preparati koji se koriste u prvom tromjesečju trudnoće smatraju se teratogenim agensima. Iako postoji povećan rizik za druge prirodene defekte, novije prospektivne studije na više od 600 izloženih trudnica i 1 000 kontrolnih pokazuju podjednaku učestalost PSG, pa prema tome nema ni indikacije za FE (78,85).

Nesteroidni antiinflamacijski lijekovi (NSAID): NSAID se ponekad koriste za tokolizu i liječenje polihidramnija. Evidentna konstrikcija duktusa doplerskom analizom nastaje u 25-50 % trudnica koje koriste indometacin u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, ali se proces konstrikcije može prekinuti ako se spomenuti lijek ukine. Rizik od konstrikcije duktusa se povećava, ako se Indometacin daje nakon 32. tjedna i duže od 48 sati. Poznato je da duktalnu konstrikciju mogu učiniti i drugi NSAID jer djeluju kao antagonisti prostaglandina, pa ih ne treba davati u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Čini se da je rizik od istih lijekova zanemariv u ranoj gestaciji. Prema tome, FE je indicirana u pacijentica koje uzimaju NSAID na-

kon prvog tromjesečja (23-25). Čini se da rizik veći od 2 %, prema nekim istraživanjima, imaju i ibuprofen i naproksen (59,86).

Infekcije: Učinak nespecifičnih maternalnih infekcija (osim s virusom rubeole) teško je analizirati, jer se uz bolest daju i različiti lijekovi uključujući i anti-piretike. U jednoj populacijskoj studiji koja je istraživala febrilna stanja u trudnoći rizik za PSG bio je 1,8 % (87). Zbog toga je u prvom tromjesečju potrebno učiniti FE kod trudnica inficiranih virusom rubeole, dok kod drugih virusnih infekcija ne očekujemo veću vjerojatnost pojave PSG (88). No, to je potrebno učiniti onda kada se kod fetusa nalazi hidrops ili drugi izljevi. Serološki nalazi nisu indikacije za FE, ako nije riječ o kardiotropnim virusima koji mogu biti razlogom razvoja mioperikarditisa. Ako tijekom trudnoće nalazimo morfološke elemente dilatacijske kardiomiopatije s mogućim razvojem hidropsa ili/i srčane slabosti, valja posumnjati na fetalni miokarditis. U toj situaciji treba učiniti testove na kardiotropne viruse (parvo-B19, *coxackie* A i B, ECHO viruse, influenzu, polio, mumps, adenoviruse, EBV, citomegalovirus, HIV1 virus). Takav slijed događaja može se češće naći kod majki koje rade u stacionarnim ustanovama (vrtić, škola). Stupanj rizika nije studiran u literaturi. U našem smo radu izvijestili o PSG koja je bila posljedica rubeolarne embriopatije (Greggov sindrom) u djeteta čija majka nije cijepljena MoPaRu cjepivom (89). Ovaj primjer ilustrira koliko infekcija može utjecati na razvoj ploda, a ujedno ističe važnost anamneze tijekom suradnje opstetričara i pedijatrijskog kardiologa.

OBITELJSKA ANAMNEZA

Majčine srčane bolesti: Rizik ponavljanja nesindromnih, nekromosomnih PSG je dvostruko veći ako je pogođena majka, a ne otac (90,91). Rizik varira sa specifičnim maternalnim dijagnozama, a najveći je ako majka ima AVSD (oko 10 %) ili aortalnu stenozu (oko 13-18 %) (29-31,92). Za većinu maternalnih srčanih bolesti rizik je 3-7 %. Ponavljanje tetralogije Fallot (TOF) i d-TGA je manje od 3 %. Na osnovi iznesenog FE je potreban kod trudnica koje imaju u anamnezi PSG, hiperpirektični sindrom u embrionalnoj fazi, hiperhomocistinemiju ili hiperkolesterolemiju (59).

Očeve srčane bolesti su manji rizik od majčinih, a za nesindromne PSG rizik je 2-3 % (26-31). Veći je rizik za AS, poglavito u populaciji bikuspidne aortalne valvule (BAV) (30,93,94). FE je, dakle, indicirana i kod očevih srčanih bolesti, premda je očekivani rizik manji nego kod majčinskih. BAV se u literaturi adultne kardiologije spominje kao sindrom BAV, a u dječjoj dobi još nije dobio taj naziv. Međutim, s obzirom na činjenicu da je aortalni zalistak u središtu zbivanja više

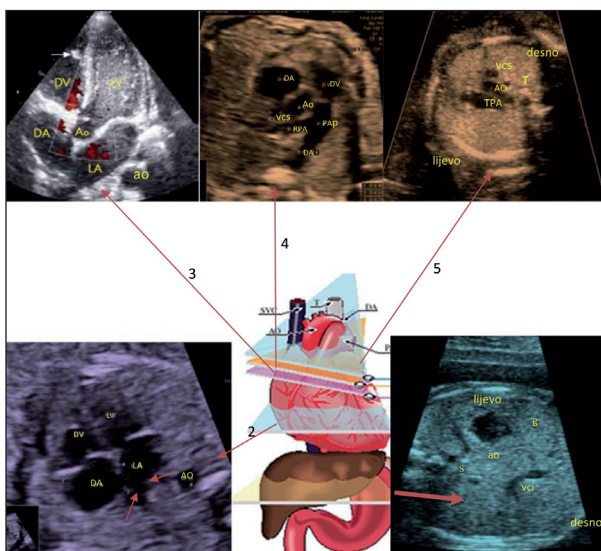
patoloških morfoloških promjena koje se događaju u različitim razdobljima života (stenozna i/ili insuficijencija same valvule, dilatacija tubularne i/ili luka aorte, koarktacija, subaortalna stenozna, stenozna mitralne valvule, Shone sindrom) treba ga smatrati rizičnim čimbenikom neovisno o tome što se može razvrstati i u skupinu bolesti koje nazivamo interrupcijama, jer se klinički očituju u kasnijem životu, iako su genetički uvjetovane (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom ili hipertrofična KMP). Za razliku od njih malformacije su posljedica poremećene morfogeneze u embrionalnom razvoju srca, a deformacije se smatraju poremećenjem protoka (94).

Bolesti, poremećaji i sindromi s mendelskim tipom nasljeđivanja: U obitelji gdje postoji bolest s autosomno recesivnim ili dominantnim nasljeđivanjem i u kojoj jedan od roditelja ima autosomno-dominantnu genetičku bolest ili u trudnoćama s delecijским sindromom (npr. 22q11.2 delecija, Alagille sindrom, 7q11.23 delecijски sindrom - Williams-Beurenov sindrom WBs), rizik za PSG je vrlo visok. U njih je svakako indicirana FE uz pretpostavku da se pozna je moguća ekspresivnost samog poremećaja (93). Uz dosada spomenute delecijске sindrome (7q11.23 delecijски sindrom - Williams-Beurenov sindrom, 22q11.2 delecijски sindrom., DiGeorgeov sindrom) i interrupcije (Ehlers-Danlosov, Marfanov sindrom, HKMP), u pedijatrijskoj se praksi sve temeljitije promatraju takozvane RASopatije u koje se ubrajaju Noonanov sindrom, sindrom nalik Noonanovu sindromu, Noonanov sindrom s multiplom lentiginozom (NSML), kardiofaciokutani sindrom (CFC), Costellov sindrom, Legiusov sindrom, neurofibromatoza tipa 1 te sindrom nalik Noonaninom (*Noonan syndrome with Loose Anagen Hair* - NSLH) koji se opisuju u publikacijama o molekularnoj genetici (59,95). Sudjelovali smo u istraživanju molekularno-genetičkih uzroka Holt Oramova sindroma gdje smo dokazali u našem pacijenta novu heterozigotnu mutaciju *TBX5* koji kodira transkripcijski čimbenik regulacije razvojnih procesa (96). U poremećaje s mendelskim nasljeđivanjem spada i CHARGE sindrom te heterotaksije, a u okviru heterotaksičnih sindroma opisuju se takozvane cilio-patije koje se teorijski mogu smatrati uzrokom kako heterotaksije i izomerizma tako i Kartagenerova sindroma (59). U našem kliničkom radu istraživali smo genetiku Noonanova sindroma kod monokorionskih dvojaka (97).

FETALNI ČIMBENICI

Sumnja na srčane anomalije na osnovi opstetričkog ultrazvuka: Od svih indikacija za FE brojne studije su pokazale da ih se više od 40 % postavlja nakon standardnog opstetričkog ultrazvuka s presjekom kroz če-

tiri srčane šupljine (4 chv) (9,97,98). Ako je opstetričar savladao i određivanje odnosa velikih krvnih žila prema srcu (3VV), povećava se opravdana indikacija na čak 52 % (97). Studije koje uključuju 3VV s trahejom (3VVT) pokazuju da se u opstetričkom probiru dodatno povećava indikacija za FKP (105,106,114). Navedena istraživanja ukazuju da je nakon suspektog nalaza opstetričkog ultrazvuka neophodan pregled pedijatrijskog kardiologa (sl. 1) (8). Vlastita istraživanja također ukazuju u prilog ovakvom načinu razmišljanja (9). I dinamika tehnološkog razvoja podsticala je povećanu potrebu za FKP. Sredinom osamdesetih godina 20. stoljeća postoji tek rutinski opstetrički pregled u gestacijskoj dobi od 18. do 22. tjedna, tako da je još u razdoblju od 1993. do 1995. u UK senzitivnost pretrage bila samo 25 % (4chv). Uvođenjem obveze prikaza izlaznog trakta velikih krvnih žila (3VV) senzitivnost se povećava na 45 %, a uvođenjem pet osnovnih osi i 3VVT (prikaz tri krvne žile i traheje) senzitivnost se povećava na >95 % u dobro educiranih pedijatrijskih kardiologa-fetologa (sl. 2) (99). No, i dalje postoje ograničenja uzrokovana smještajem fetusa i srca, multiplih trudnoća, prematurnog zatvaranja ovalnog otvora i arterijskog duktusa, dijagnoze TAPVR, koarktacije aorte, progresivne stenozе aortalnog ušća te heterotaksije s izomerizmom ili bez njega (100).



Sl. 2. Pet osnovnih ECHO(presjeka) neophodnih za postizanje visokog stupnja senzitivnosti (>95 %). 1.najniži presjek; fetalni želudac (g), abdominalna aorta (ao), kralješnica (s) i jetra (l), 2. pogled u četiri šupljine, FO+..+, pulmonalne vene (strjelice), aorta, 3. „pogled u pet šupljina“ - aortalni korijen, obje klijetke i pretklijetke i ortogradni presjek kroz descendentnu aortu, 4. pulmonalne arterije s bifurkacijom i obadvije grane, arterijski duktus (DA) te presjek kroz ascendentnu i descendentnu aortu, 5. Presjek kroz tri krvne žile i traheju; trunkus plućne arterije, proksimalna aorta, DA, distalna aorta, gornja šuplja vena i traheja (T).

Sumnja na abnormalnosti srčane frekvencije i srčanog ritma: Fetalna tahikardija je rijedak nalaz kod PSG. Nasuprot tome, fetalna bradikardija koja je rezultat abnormalnog AV-provođenja navodi se u 50-55 % slučajeva s kompleksnim PSG (34) ili ona pripada imunološkim promjenama kod sistemskih bolesti majke s pozitivnim anti-SSA/SSB protutijelima (SLE, SS, MCTD). Fetalna bradikardija može biti i posljedica produženog QT-intervalu (LQTS) i očituje se blagom bradikardijom s A-V blokom 2:1 (101.02). FE treba učiniti u svih trudnica sa sumnjivim tahiaritmijama ili bradiaritmijama da bi se isključila moguća pridružena patologija. Iregularan fetalni ritam uzrokovan atrijskom ekstrasistolijom, bez bradikardije ili tahikardije ima vrlo nizak stupanj rizika, ali ako perzistira, može postati izvor malignijih aritmija, pa je potrebna kontrola. U fetusa s prematurnim atrijskim kontrakcijama i učestalim ektopičnim ritmom (bigeminija, trigeminija) treba isključiti moguće morfološke promjene srca, kardiomiopatske obrasce te upale ili tumore (35). Prema opsežnim epidemiološkim istraživanjima srčane su aritmije rijetki problemi fetalnog kardiologa (vidjeti sliku 1 – studija Saarland- Evelin) (8). Ipak valja naglasiti da su paroksizmalne tahikardije s undulacijom (fibrilacijom) atrijske ili bez nje stanja koja se mogu dobro liječiti intrauterino, osobito ako se otkriju prije pojave hidropsa koji je siguran znak stečene srčane insuficijencije (103).

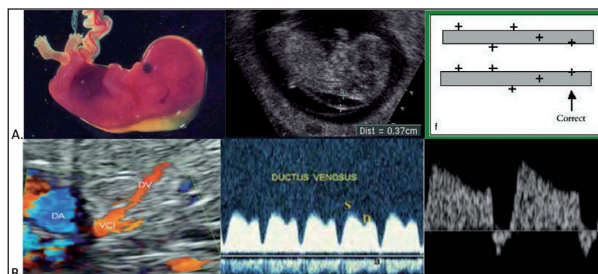
Nekardijalne abnormalnosti: Ekstrakardijalne anomalije mogu imati pridružene PSG unatoč normalnom kariotipu. Incidencija PSG s pridruženom ekstrakardijalnom anomalijom iznosi 20-45 %, ovisno o populacijskoj studiji, vrsti malformacije, gestacijskoj dobi i o kvaliteti ultrazvučnog probira (36-41). Srčana malformacija nalazi se u 30 % djece s omfalokelom, 20 % s duodenalnom atrezijom, 30 % s dijafragmalnom hernijom, 15 % s anomalijama središnjeg živčanog sustava i više od 31 % s urogenitalnim anomalijama (tablica 4). Velike razlike u ishodu studija uvjetovane su jamačno vremenom istraživanja, tehnološkim napretkom i nozološkim spoznajama samih liječnika. Postoje i izolirane anomalije kod kojih se ne zna točno pridruženost PSG-a, ali i kod njih (ventrikulomegalija, unilateralni rascjep usnice) valja učiniti FE unatoč urednom 4chv i 3VVT.

Tablica 4.
 Populacijski pregled ekstrakardijalnih anomalija i
 posljedični rizik za srčanu bolest

Ekstrakardijalne anomalije, % Sustav	Greenwood i sur. ³⁸	Gallo i sur. ³⁹	Walgreen i sur. ⁴⁰	Miller i sur. ⁴¹
CNS	6,9	3,2	6,0	23,2
Respiracijski	3,8	8,0	5,2	10,5
Gastrointestinalni	4,2	15,5	25,2
Genitourinarni	5,3	13,1	23,1
Muskularni	8,8	4,5	16,1	35,0
Ukupno	25,2	32,9	43,9	28,6
Ukupan broj uključene djece	1566	1354	1 000	7984

Povećana nuhalna prozirnost u prvom tromjesečju:

Tranzitorno nakupljanje tekućine u nuhalnoj regiji humanog fetusa vidi se od 10. do 14. tjedna gestacije i naziva se fetalna nuhalna prozirnost (FNP) (engl. *Fetal nuchal translucency* - FNT), a pobuđuje sumnju na aneuploidiju i druge anomalije (104). Uzroci ove pojave su spekulativni, a studije srčane funkcije u toj gestacijskoj dobi ukazuju da one vjerojatno nisu posljedica srčane insuficijencije (105,106). K tome, centilne vrijednosti cijele populacije ovise o antropometrijskim svojstvima populacije, pa se normalnom smatra širina FNP do 3 mm, ako se računa prema 95. centili (2SD), a 3,5 mm ako se računa prema 97. centili (3SD). Koja se centilna vrijednost uzima u obzir ovisi o odluci opstetričara koji na osnovi zadanih kriterija mjeri odnos tjeme-trtica fetusa između 11. i 13. tjedna gestacije (45,48). Iako većina centara u rutinskom radu smatra normalnom širinu FNP do 3,5 mm, ponavljamo prethodno navedene izračunate rizike za pojavu PSG (rizici navedeni u zagradi); FNP >3-3,4 mm (3 %), > 5 mm (6 %), >6 mm (24 %), >8,6 mm (66 %) (44-48). Pridruženost PSG povećanim vrijednostima FNP priznata je od 1996. godine, ali je i dalje predmetom brojnih studija (46). Također je vrlo važno naglasiti ispravno mjerenje FNP (106). Uz brojna istraživanja povezanosti ove pojave s pojavom PSG, može se reći da rizik od aneuploidijskih grješaka raste također eksponencijalno s porastom FNP (46,47). No, danas se uz ispravno mjerenje FNP savjetuje snimiti i doplerski obrazac venoznog duktusa. Smatra se da je patološka FNP uzrokovana srčanom insuficijencijom, ako je prisutan i patološki doplerski obrazac venoznog duktusa (44-47). U nekim meta-analizama porast FNP i abnormalni doplerski obrazac DV navješćuju srčanu malformaciju s rizikom 15 – 20 %. Mogli bismo ipak reći da u praksi svaki porast FNP >3 mm treba popratiti i snimkom doplerskog obrasca DV-a. Fetalni ehokardiogram nije indiciran ako je FNP <3 mm, ali je indiciran u slučaju abnormalnog doplerskog obrasca DV-a koji svjedoči o postojanju srčane insuficijencije više nego širina FNP-a. Zato se uvijek uz FNP treba gledati i obrazac DV (107). I dalje se o ovom fenomenu vode opsežne rasprave (45, 48)(sl. 3).



Sl. 3. Prikaz FNP i DV-a u gestacijskoj dobi 11-15 tjedana. Patološki nalaz FNP smatra se posljedicom srčane insuficijencije samo ako postoji i patološki nalaz doplerskog obrasca venoznog duktusa A. Fetalna nuhalna prozirnost graničnih vrijednosti; nativni nalaz, 2D ehokardiografski nalaz i prikaz točnog mjerenja FNP (106). B. Prikaz venoznog duktusa (dvodimenzijski), pulsni dopler - normalni nalazi PWD patološkog nalaza (reverzni a val) (113)

Abnormalnosti pupkovine i abdominalnog venskog sustava:

Postojanje samo jedne umbilikalne arterije - SUA-e (engl. *single umbilical artery*) rizik za PSG iznosi do 3,9 %, a prema nekim autorima dvostruko je veći u odnosu na fetuse s obje arterije (42). Fetalne anomalije venskog sustava su sporadične, a mogu se očitovati i kao ageneza DV(108). Kod nepostojanja DV javlja se neovisni povratni protok krvi u posteljicu, jer se pupčana vena drenira alternativnim putem. To može uzrokovati volumno opterećenje desnog srca i posljedičnu srčanu insuficijenciju (109). Ukratko, u tijeku su rasprave o odnosu anomalija krvnih žila i pojave PSG, a zaključci se donose u prvom redu na osnovi opstetričkih analiza.

Primjena potpomognute oplodnje. Broj trudnoća iz ovih postupaka još 2005. u SAD je iznosio 1% neovisno je li se radilo o klasičnoj *in vitro* fertilizaciji (IVF) ili postupku intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) (89). Čini se da je povećan rizik za PSG kod blizanačkih trudnoća. dok za jednopodne trudnoće nema takvih dokaza. Veća učestalost PSG može biti zbog starije životne dobi žena i zbog većeg rizika za monozigotne blizance (56-58). Preporuča se sve trudnice koje su začele potpomognutom oplodnjom uputiti na FE. Najveći problem u probiru svakako su monokorionski dvojci (blizanci) .

Monokorionski dvojci. Kad se oplodena zigota podijeli unutar prvih triju dana nastaju monozigotni bikorionski dvojci, a ako se podijeli između 4. i 8. dana nastaju monokorionski dvojci. Učestalost blizanaca je približno 3-4 na 1000 živorođenih; jedna trećina svih blizanaca su monozigotni, a dvije trećine monozigotnih dvojaka su monokorionski. Kod svih monokorionskih dvojaka indicirana je FE s obzirom da je rizik za PSG povišen od 2 do 9 % (55,110,111). Prema najnovijim stavovima postoje dva etiološka čimbenika odgovorna za promjene na srcu fetusa: 1. primarne strukturne anomalije i 2. stečene abnormalnosti zbog

TTTS sindroma (engl. *tween to tween transfusion syndrome*). Primarne su uvjetovane okolišnim i genetičkim čimbenicima. Sekundarne osobine srčanih promjena posljedica su TTTS-a koje se u prvom redu očituju kod primaoca sa sljedećim promjenama: biventrikularna hipertrofija, opstrukcija izlaznog trakta desne klijetke, pulmonalna stenoza/atrezija, atrioventrikularna regurgitacija (TV i MV), povratni protok u DV, pulsacije u umbilikalnoj veni i fetalni hidrops. Srce donora je obično normalno (ako nema primarnu strukturnu grješku) (112).

Neimuni fetalni hidrops s izljevima: Fetalnim hidropsom smatra se nakupljanje tekućine u dva ili više fetalna odvojena prostora (pleura, perikard, abdominalna šupljina, peritonej ili placenta). Mehanizam nastanka hidropsa u fetusa je kombinacija povišenog hidrostatskog tlaka, smanjenog onkotskog tlaka i rijetkog poremećaja limfne drenaže. Približno 15-25 % fetusa s neimunim hidropsom ima srčanu insuficijenciju ili aritmije. Abnormalnosti se očituju povišenim venskim tlakom zbog volumnog opterećenja zbog valvularne regurgitacije, povišenim biventrikularnim tlakom i smanjenim diastoličkim punjenjem za vrijeme tahikardije (54,113). Uz to 10 % fetusa s hidropsom ima visok srčani izbačaj uzrokovan fetalnom anemijom, sakrokocigealnim teratomom ili fetalnim placentalnim anomalijama. Stoga je FE indicirana u svih fetusa s neimunim hidropsom.

OPSTETRIČKI PROBIR

Poznato je da se najviše PSG otkriva patološkim nalazom na razini četiriju srčanih šupljina, a ako se ispita i izlazni trakt prema velikim krvnim žilama, senzitivnost se povećava na 90 % u populaciji s niskim rizikom za pojavu PSG (114). S obzirom na ipak niski postotak dijagnosticiranih PSG od ginekologa (10-26 %) sumnjive nalaze treba uputiti fetalnom kardiologu. Od 90 do 95 % sumnji na PSG u opstetričkim nalazima stvarna se grješka u srednjoj gestacijskoj dobi potvrđuje u 54 % slučajeva, a ako se uključi i analiza 3VVT senzitivnost se povećava na 90 % u istom razdoblju pretraživanja (115). S obzirom da preostaje još 10 %-tni rizik preporučuje se u rizičnim skupinama ispitati obiteljsku, osobito majčinsku anamnezu te uzeti u obzir sve rizične fetalne čimbenike kako bi senzitivnost bila što veća. Najnovije studije u SAD pokazuju da se opstetričkim ultrazvukom dijagnosticira oko 30 % PSG (116,117). Ti rezultati ovise o edukaciji i uopće informiranosti opstetričara o važnosti fetalne kardiologije, pa je u tom smislu neophodno unaprjeđivanje njihova znanja u ovom području (118).

Dokazi o vrijednosti fetalne kardiologije u zaštiti perinatalnog morbiditeta i mortaliteta i stratifikacijski (uvjetovani) rizik

Mnoga djeca s kompleksnim PSG u bliskoj prošlosti umirala su prije dolaska u tercijarni kardiološki centar (119). Stanje se počelo popravljati s centralizacijom pedijatrijske kardiološke službe i spoznajom ukupnog stratifikacijskog rizika zbog ekstremne heterogenosti srčanih anomalija. Ovi rizici uključuju vrijeme i mjesto porođaja koji utječu na brzinu dolaska u kompetentni tercijarni centar te neposredno neonatalno zbrinjavanje (120). Samo tako prenatalna dijagnoza dopušta potpuni angažman multidisciplinskog tima koji uključuje opstetričare, pedijatrijske kardiologe, neonatologe, genetičare, a potom i kardijske kirurge, osobito educirane anesteziologe, medicinske tehničare i druge (121). Od posebnog je pak značenja dobra organizacija transporta djece, ako se moraju liječiti u zemljopisno udaljenim centrima. Sve su to čimbenici, kao i mnogi drugi, koji bez daljnega poboljšavaju perinatalni morbiditet i mortalitet. Prepoznavanje ekstrakardijalnih anomalija i genetičkih abnormalnosti ima krucijalno značenje za krajnji ishod bolesti (121). Najbolji dokaz o smanjenju perinatalnog morbiditeta i mortaliteta nalazimo u studiji Bonnetta i sur. na primjeru d-TGA (122), potom na tečaju iz fetalne kardiologije 2003. godine u Amsterdamu (*Outcome an effect of prenatal diagnosis of structural lesions, AEPC, Amsterdam, May 2003*), a kasnije je studija proširena sudjelovanjem drugih centara i autora (123). Prikazana je velika razlika u tijeku bolesti kod d-TGA, ovisno o prenatalnoj u odnosu na postnatalnu dijagnozu (68/250 pts.) u nekoliko ključnih točaka: 1. vrijeme transporta od rađaonice do tercijarnog centra: 68 pts. ($2 \pm 2,8$ sati) vs. 250 pts. (73 ± 210 sati) ($p=0,01$), 2. kritično stanje kod prijma: 5/60 pts. vs. 37/250 pts. ($p<0,01$), 3. preoperacijski mortalitet: 0/68 pts. vs. 15/250 (8 prehospitalnih, 7 nakon prijma) ($p<0,01$), 4. postoperacijski mortalitet: 0/68 pts. vs. 20/235 pts. ($p<0,01$). Nije bilo razlike u rizičnim čimbenicima (pridružene grješke, koronarni obrazac, trajanje EKC-a). Vidljivo je da je nesrazmjerna razlika u svim mjerenim kriterijima, a od osobitog je značenja podatak da nema smrtnosti u prenatalno dijagnosticiranih bolesnika s d-TGA. Statistički značajna razlika zabilježena je u vremenu prijma (2,2 : 73 sata), trajanju mehaničke ventilacije (12 : 95 sati), metaboličkoj acidozi (8 : 56 pts.), preoperacijskom mortalitetu (0:15 pts), postoperacijskom mortalitetu (0 : 20 pts) i trajanju hospitalizacije (24:30 dana). Osnovna je poruka iz tog istraživanja da prenatalna dijagnoza d-TGA smanjuje učestalost perioperacijske metaboličke acidoze sa svim posljedicama uključujući i učestalost akutnog neurološkog oštećenja. Prikazan je i napredak u dijagnosticiranju i liječenju d-TGA i HLHS-a u razdoblju od 1983. do 2000. godine (126-128). U razdoblju od

1983. godine (kada je fetalna kardiologija počela tek dobivati na značenju, a senzitivnost je bila izrazito niska) do 2000. godine (kada je senzitivnost prenatalne dijagnoze porasla na 95 %), sabrana su istraživanja nekoliko centara na okolnost ishoda liječenja d-TGA i HLHS-a, a impresivni rezultati prikazani su u tablici 5.

Tablica 5.

Prenatalna dijagnoza, završetak trudnoće, perinatalni i rani neonatalni mortalitet za izoliranu skupinu kompleksnih PSG.

	1983.-1988. (%)	1989.-1994. (%)	1995.-2000. (%)	p
TGA				
Prenatalna dijagnoza	12,5	48,1	72,5	0,001
Prekid trudnoće	0	7,4	0	0,62
Smrtnost u 1. tjednu	18,8	8,3	2,6	0,04
Perinatalni mortalitet	23,5	12,0	5,0	0,02
HLHS				
Prenatalna dijagnoza	31,8	82,8	88,9	<0,001
Prekid trudnoće	13,6	72,4	63,0	<0,001
Smrtnost u 1. tjednu	83,3	75,0	50,0	0,12
Perinatalni mortalitet	84,2	75,0	50,0	0,10

Uz detaljno prikazan pozitivan učinak prenatalne dijagnoze na ishod bolesti jasno se prikazuje pozitivan učinak kod već spomenutih hitnih stanja koja se očituju kao o duktusu ovisne grješke (TAPVR s opstruktivnim lezijama i HHLs), d-TGA s restiktivnim interatrijskim septumom i CCAVC niske frekvencije. Rana infuzija PGE₁ i što je moguća ranija atrioseptostomija (ili septektomija) onemogućuju razvoj progredirajuće acidoze i smanjuju mogućnost trajnog neurološkog oštećenja. Samo u rijetkim slučajevima (4 %) rana intervencija ne popravlja stanje (ako se radi o perzistirajućoj neonatalnoj pulmonalnoj hipertenziji). Ako se ispravno postupi, npr. kod HLHS-a, moguć je i transport u specijalni centar koji može hitno učiniti operaciju Norwood I ili K-D-S (Kaye-Damus-Stansel). To smo pokazali i na vlasitom istraživanju ishoda HLHS-a pri čemu su bolesnici dijagnosticirani prenatalno upućeni u inozemne centre na prvu palijaciju, a smrtnost i krajnji ishod se ne razlikuju od ishoda u tercijarnim centrima koji nemaju potrebe za udaljenim transportom (124). Isto tako publiciran je podatak da je smrtnost nula od 50 djece zbrinute u našem tercijarnom centru (i rođeno nakon fetalne dijagnoze u pridruženom tercijarnom opstetričkom centru) te je nakon urednog inicijalnog zbrinjavanja transportirano u inozemstvo na anatomske operacije (ukrižanje velikih krvnih žila, *switch*) (6). Nedostatak iskustva u procjeni hitne potrebe za atrioseptostomijom razlog je neuspjeha kod d-TGA i HLHS-a s teškim posljedicama na neurološki status djeteta ako preživi, a kod HLHS-a i razlogom za kasnu komplikaciju koja se očituje razvojem sekundarnih pulmonalnih limfangiektazija (*nutmeg lung* – muškarni oraščić) kao uzrok platičnog bronhitisa (125). Nije uvijek samo hitnost razlog

za ispravnu prenatalnu dijagnozu PSG, već i poznavanje njezine hemodinamike, morfologije i genetičke pozadine. Npr. kod CCAVC-a važno je prepoznati heterogenu fenotipsku ekspresiju, moguću pridruženu aneuploidiju (50-60 %), odrediti adekvatnu prenatalnu genetičku ekspertizu, a potom dati roditeljima kompletnu prenatalnu informaciju i pripremiti se za operaciju (palijativna – ovisno o fenotipskoj ekspresiji) ili moguće kompletna korekcija u odsustvu plućne arterijske hipertenzije (PAH) s previsokim plućnim vaskularnim otporom (PVR). Bez prenatalne dijagnoze i svih prednosti takvog pristupa, postpartalni razvoj događaja može biti mukotrpan i manje uspješan od prenatalne dijagnoze, a iznad svega granično etičan. Slično stanje se može opisati i kod kompleksnih PSG koje se mogu prikazati sa zajedničkom dijagnozom (TF-PA+VSD+MAPCAs intra- ili ekstraparikardijski). Ovdje je postpartalni tretman različit, a ovisi o fenotipskoj ekspresiji i vrsti „TF“, vremenu i vrsti palijacije ili moguće kompletne korekcije, prethodne medikamentne terapije (beta-blokatori), moguće interventne ili samo dijagnostičke kateterizacije srca, a potom i moguće genetičke podloge razvoju CHD-a (delecija 22q11.2), što uključuje potencijalnu imunodeficienciju, moguću hipokalcemiju i mentalni komorbiditet. Jasno je da fetalni kardiolog u prvom redu mora biti temeljno obrazovan pedijatrijski kardiolog da bi zajedno s opstetričarem mogao suvislo odgovoriti na niz pitanja koja se postavljaju za vrijeme trudnoće od roditelja i drugih sudionika u liječenju ove i sličnih anomalija. Stratifikacijski rizik ogleđa se na poseban način kod koarktacije aorte iz nekoliko razloga; nerijetko nije moguće postaviti dijagnozu s dovoljno visokim stupnjem senzitivnosti, pa ju je neophodno rano postpartalno potvrditi. Pri tome valja uzeti u obzir i činjenicu da se definicija mijenja od gradijenta 30 mm Hg, na gradijent 20 mm Hg, ali i spoznaju da koarktacija može postpartalno progredirati. Prenatalno se dijagnoza postavlja na osnovi 3VV longitudinalnog presjeka kroz cirkulaciju, a ako to nije moguće, postoje indirektni znaci koji se očituju dominacijom desne klijetke i hipertrofijom stijenke lijeve klijetke sa smanjenim dimenzijama već u prvom trimestru. Takav obrazac, međutim, može imati i TAPVR, perzistirajuća LVCS te prematurno zatvaranje arterijskog duktusa, pa se u toj diferencijalnoj dijagnozi treba očitovati i senzitivnost pretraživača. Poznato je također da se dijagnoza koarktacije postavlja s višim stupnjem vjerojatnosti kod kompleksnih PSG nego izoliranih koarktacija. Svaka pogreška ili presmiona odluka kod sumnje na koarktaciju ima za posljedicu moguću iznenadnu smrt ili povećanje komorbiditeta kod preživljavanja komplikacija (acidoza), što se trajno očituje u poremećenom neurorazvoju. Zbog toga u slučaju sumnje na CoAo dijete treba ispratiti iz rodilišta uz primjenu prostaglandina i uz ultrazvučnu kontrolu. K tome valja dodati da dijete kojem je postavljena sum-

nja na koarktaciju u fetalnom životu treba redovito kontrolirati tijekom cijele prve godine života kako bi se isključila njezina evolucija. Primjer kako prenatalna dijagnoza pozitivno utječe na ishod bolesti opsežno je prikazan i u vlastitoj publikaciji koja se odnosi na manjkavu pulmonalnu valvulu i anomaliju Botallova duktusa (129).

Suvremeni pristup fetalnoj kardiologiji i nezaobilaznom kardio-opstetričkom prožimanju započeo je u Hrvatskoj unazad jednog desetljeća (130).

L I T E R A T U R A

1. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ i sur. Congenital heart disease: prevalence at livebirth: the Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-6.
2. Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 25-43.
3. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart* 2000; 83: 414-19.
4. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eiknes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses: detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 252-65.
5. Rojnić-Putarek N, Putarek K, Dasović-Buljević A, Rudan I, Malčić I. Epidemiology of congenital heart disease in Croatia – 1995-2000. *Progress Med Res* 2005; 8: 3-9.
6. Malčić I, Dilber D, Kniewald H i sur. Hrvatske populacijske i kliničke epidemiološke studije prirodnih srčanih grješaka (1995.-2011): primjena pokazatelja ABC i kardio-kirurškog modela RACHS-1 za procjenu kvalitete zbrinjavanja prirodnih srčanih grješaka. Croatian population and clinical epidemiological studies of congenital heart disease (1995-2011): the use of ABC score and RACHS-a cardiosurgical model for the assesment of quality of treatment of congenital heart disease *Lije Vjesn* 2015; 137: 348-58.
7. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D i sur. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr* 2009; 98: 472-7.
8. Sharland G. Fetal cardiac screening and variation in prenatal detection rates of congenital heart disease: why bother with screening at all? *Future Cardiol* 2012; 8: 189-202.
9. Levicki R, Sović S, Malčić I: Indikacijske smjernice za fetalnu ehokardiografiju i njihov utjecaj na prenatalnu dijagnozu srčane bolesti. *Lijec Vjesn* 2017; 139: 150-7.
10. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger L K, Copel JA. A Scientific Statement From the American Heart Association Endorsed by the American Society of Echocardiography and Pediatric and Congenital Electrophysiology Society. *Circulation* 2014; 129: 1-60.
11. Allan L, Dangel J, Fesslova V i sur. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. Developed by the Fetal Cardiology Working Group of the Association for European Paediatric Cardiology. *Cardiol Young* 2004; 14: 109-14.
12. Platt LD, Koch R, Hanley WB i sur. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 326-33.
13. Koch R, Friedman E, Azen C i sur The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. *Eur J Pediatr* 2000; 159(suppl): 70-3.
14. Brucato A, Frassi M, Franceschini F i sur. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832-35.
15. Buyon JP, Hiebert R, Copel J i sur. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658-66.
16. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z i sur. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3187-94.
17. Friedman DM, Kim MY, Copel JA i sur. PRIDE Investigators. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008; 117: 485-93.
18. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus: a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2778-84.
19. Spence D, Hornberger L, Hamilton R, Silverman ED. Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro and/or anti-La antibodies. *J Rheumatol* 2006; 33: 167-70.
20. Ambrosi A, Salomonsson S, Eliasson H i sur. Development of heart block in children of SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with maternal age and displays a season-of-birth pattern. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 334-40.
21. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM i sur. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41.
22. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG i sur. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.
23. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 371-5.
24. Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ i sur. Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation* 1987; 75: 406-12.
25. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trime-

ster and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 824-9.

26. Burn J, Brennan P, Little J i sur. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 351: 311-16.

27. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA i sur. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation* 2009; 120: 295-301.

28. Emanuel R, Somerville J, Inns A, Withers R. Evidence of congenital heart disease in the offspring of parents with atrioventricular defects. *Br Heart J* 1983; 49: 144-7.

29. Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol* 1987; 59: 459-63.

30. Rose V, Gold RJ, Lindsay G, Allen M. A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 376-82.

31. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 923-9.

32. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr i sur. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2007; 115: 3015-38.

33. Simpson LL. Indications for fetal echocardiography from a tertiary-care obstetric sonography practice. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 123-8.

34. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1360-6.

35. Copel JA, Liang RI, Demasio K, Ozeren S, Kleinman CS. The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 813-17.

36. Fogel M, Copel JA, Cullen MT, Hobbins JC, Kleinman CS. Congenital heart disease and fetal thoracoabdominal anomalies: associations in utero and the importance of cytogenetic analysis. *Am J Perinatol* 1991; 8: 411-16.

37. Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1121-32.

38. Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiovascular malformations associated with omphalocele. *J Pediatr* 1974; 85: 818-21.

39. Gallo P, Nardi F, Marinozzi V. Congenital extracardiac malformations accompanying congenital heart disease. *Ital Cardiol* 1976; 6: 450-9.

40. Wallgren EI, Landtman B, Rapola J. Extracardiac malformations associated with congenital heart disease. *Eur J Cardiol* 1978; 7: 15-24.

41. Miller A, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Frias JL, Correa A. Congenital heart defects and major structural non-

cardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. *J Pediatr* 2011; 159: 708.e2.

42. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto D; ECEMC Working Group. Does single umbilical artery (SUA) predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 15-25.

43. Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999; 82: 34-9.

44. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 245-50.

45. Malcolm M, Ferguson-Smith MA, Bianchi DW. Prenatal Diagnosis: past, present, and future. *Prenat Diagn* 2010; (30): 601-4.

46. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW i sur. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007; 109(pt 1): 376-83.

47. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 610-14.

48. Vogel M, Sharland GK, McElhinney DB i sur. Prevalence of increased nuchal translucency in fetuses with congenital cardiac disease and a normal karyotype. *Cardiol Young* 2009; 19(5): 441-5.

49. Lilja M. Infants with single umbilical artery studied in a national registry, 2: survival and malformations in infants with single umbilical artery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6: 416-22.

50. Weichert J, Hartge D, Germer U, Axt-Flidner R, Gembruch U. Persistent right umbilical vein: a prenatal condition worth mentioning? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 543-8.

51. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1491-8.

52. Herberg U, Gross W, Bartmann P i sur. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006; 92: 95-100. *Obstet Gynecol* 2011; 37: 543-8.

53. Kleinman CS, Donnerstein RL, DeVore GR i sur. Fetal echocardiography for evaluation of in utero congestive heart failure. *N Engl J Med* 1982; 306: 568-75.

54. Machin GA. Differential diagnosis of hydrops fetalis. *Am J Med Genet* 1981; 9: 341-50.

55. Bahtiyar MO, Campbell K, Dulay AT i sur. Is the rate of congenital heart defects detected by fetal echocardiography among pregnancies conceived by in vitro fertilization really increased? A case-historical control study. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 917-22.

56. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M; German ICSI Follow-Up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604-16.
57. Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 699-705.
58. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH i sur. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 696-701.
59. Muenke M, Kruszka PS, Sable CA, Belmont JW (eds) *Congenital Heart disease. Molecular genetic. Principles of diagnosis and treatment.* Basel: Karger, 2015., 57-69.
60. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA i sur. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus: an international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz* 2010; 35: 19-26.
61. Shields LE, Gan EA, Murphy HF, Sahn DJ, Moore TR. The prognostic value of hemoglobin A1c in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 954-7.
62. Tei C, Ling LH, Hodge DO i sur. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-66.
63. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 311-15.
64. Correa A, Gilboa SM, Besser IM i sur. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 237. e1-e9.
65. Koch R, Friedman E, Azen C i sur. The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. *Eur J Pediatr* 2000; 159(suppl 2): S156-S160.
66. Chameides L, Truex RC, Vetter V i sur. Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1977; 297: 1204-07.
67. Cuneo BF, Fruitman D, Benson DW i sur. Spontaneous rupture of atrioventricular valve tensor apparatus as late manifestation of anti-Ro/SSA antibody mediated cardiac disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 761-6.
68. Malčić I, Kniewald H, Benjak V, Dorner S. Kongenitalni atrioventrikularni blok – neonatalni lupusni sindrom. Congenital Heart AV-Block – Neonatal lupus syndrome. *Pediatr Croat* 2004; 48: 121-5.(EMBASE, Scopus)
69. Lie S, Liu J, Tang J, Ji J, Chen J, Liu C. Environmental risk factors for congenital heart disease in the Shangdong Peninsula, China: a hospital-based case control study. *J Epidemiol* 2009; 19: 122-30.
70. Kramarić K, Šapina M, Garcin M i sur. Heart rate asymmetry as a new marker for neonatal stress. *Biomed Signal Process Control* 2019; 47:219-23.
71. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9-17.
72. Liu S, Joseph KS, Lisonkova J i sur. Canadian Perinatal surveillance System (Public Health Agency of Canada): Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population based cohort study. *Circulation* 2013; 128: 583-9.
73. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A i sur. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29: 918-26.
74. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14.
75. Jacobson SJ, Ceolin L, Kaur P i sur. Prospective multi-centre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530-3.
76. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM i sur. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313(14): 837-41.
77. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR i sur. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369-73.
78. Clark EB, Nakazawa M, Takao A Etiology and morphogenesis of congenital Heart Disease. Twenty years of Progress in genetics and Developmental Biology. New York: Futura Publishing Company, 2000.
79. Malčić I, Presečki-Delija Ž, Kniewald H, Dasović-Bujević A, Jelušić M: The importance of folic acid in the onset of congenital heart disease. *Curr Studies Biotechnol* 2003; 3: 231-40.
80. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. First trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675-83.
81. Mateja Nelson DB, Kroelinger CD, Ruizek S, Segal J. The association between maternal alcohol use and smoking in early pregnancy and congenital cardiac defects. *J Women Health (Larchmt)* 2012; 21: 26-34.
82. Hodžić S, Malčić I, Hodžić D. Utjecaj alkohola na pojavu fetopatija. The influence of alcohol on the onset of fetopathy. *Pediatr Croat* 1997; 41: 1-9.
83. US Department of Health Consequences of Smoking: 50 years of Progress. A report of the Surgeon General Atlanta. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease. Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 2014.
84. Xiao Y, Xiao D, He J, Zhang I. Maternal cocaine administration during pregnancy induces apoptosis in fetal rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 200; 37: 639-48.
85. Schaefer C, Hannemann D, Meister R i sur. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome: a multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 949-57.
86. Van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and

the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One* 2011; 6: e22174.

87. Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology* 2001; 12: 485-90.

88. Stuckey D. Congenital heart defects following maternal rubella during pregnancy. *Br Heart J* 1956; 18: 515-22.

89. Pavlović M, Malčić I. Rubeolarna embriopatija (Greggov sindrom), prikaz bolesnika . 4. Simpozij Hrvatskog društva za dječju kardiologiju i reumatologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Rijeka, Hrvatska, 2007 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, znanstveni). U okviru projekta MZOS – 108-00000125, Fetalna kardiološka služba u zaštiti perinatalnog mortaliteta i morbiditeta (Malčić I), corpus ID 166160579.

90. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta–1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 572-9.

91. Burn J, Brennan P, Little J i sur. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 351: 311-16.

92. Whittemore R, Wells JA, Castellsague X. A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1459-67.

93. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 138-43.

94. Malčić I, Grgat J, Kniewald H i sur. Bikuspidalna aortalna valvula i grješke izlaznog trakta lijeve klijetke u djece - sindrom bikuspidalne aortopatije? Bicuspid aortic valve and left ventricular outflow tract defects in children - syndrome of bicuspid aortopathy? *Lijec Vjesn* 2015; 137: 267-75.

95. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr i sur. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2007; 115: 3015-38.

96. Dreßen M, Lahm H, Lahm A, Malcic I, Ewert P. A novel de novo TBX5 mutation in a patient with Holt-Oram syndrome leading to a dramatically reduced biological function. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4(5): 557-67. doi: 10.1002/mgg3.234.

97. Malčić I, Rendulić Wolf G, Bartoniček D, Huljev Frković S, Batinica M: Sindrom Noonan. *Paediatr Croat* 2012; 56: 297-9.

98. Simpson LL. Indications for fetal echocardiography from a tertiary-care obstetric sonography practice. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 123-8.

99. Yagel S, Sarah M. Cohen Sarah M. Messing B. First and early second trimester fetal heart screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 183-90.

100. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: A proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 367-9.

101. Lin MT, Hsieh FJ, Shyu MK i sur. Postnatal outcome of fetal bradycardia without significant cardiac abnormalities. *Am Heart J* 2004; 147: 540-4.

102. Tomek V, Skovranek J, Gebauer RA. Prenatal diagnosis and management of fetal long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 194-6.

103. Sokol V, Juras J, Malčić I, Blajić J, Ivanišević M. Digoksin and Amiodaron in fetal sustained supraventricular tachycardia and nonimmune hydrops. Digoksin i amiodaron kod trajne supraventrikularne tahikardije i neimunološkog fetalnog hidropsa. *Gynaecol Perinatol* 2010; 20(1): 44-7.

104. Nicolaidis KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308-15.

105. Haak MC, Twisk JW, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JM. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 727-33.

106. Alan LD. The mystery of fetal nuchal translucency. *Cardiology in the Young* 2006; 16: 11-17.

107. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaidis K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 256-60.

108. Fasouliotis SJ, Achiron R, Kivilevitch Z, Yagel S. The human fetal venous system: normal embryologic, anatomic, and physiologic characteristics and developmental abnormalities. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1145-58.

109. Jaeggi ET, Fouron JC, Hornberger LK i sur. Agensis of the ductus venosus that is associated with extrahepatic umbilical vein drainage: prenatal features and clinical outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1031-7.

110. Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ i sur. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002; 88: 271-7.

111. Pruetz JD, Sklansky M, Detterich J i sur. Twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: postnatal prevalence of congenital heart disease in surviving recipients and donors. *Prenat Diagn* 2011; 31: 973-7.

112. Costa-Castro T, Matias A. Cardiac morbidity in monochorionic twins. *Diagn Prenat* 2014; 25(2): 48-52.

113. Kleinman CS, Donnerstein RL, DeVore GR i sur. Fetal echocardiography for evaluation of in utero congestive heart failure. *N Engl J Med* 1982; 306: 568-75.

114. Yagel S, Weissman A, Rotstein Z i sur. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997; 96: 550-5.

115. Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N i sur. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med* 2006; 34: 309-12.

116. Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ i sur. Prenatal detection of congenital heart disease. *J Pediatr* 2009; 155: 26-31, 31.e1.
117. Sklansky MS, Berman DP, Pruetz JD, Chang RK. Prenatal screening for major congenital heart disease: superiority of outflow tracts over the 4-chamber view. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 889-99.
118. Starikov RS, Bsot FA, Knee AB i sur. Utility of fetal echocardiography after normal cardiac imaging findings on detailed fetal anatomic ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 603-8.
119. Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1994; 71: 3-7. (<https://doi.org/10.1136/adc.71.1.3>)
120. Roehr C, Pas TAB, Dold SK i sur. Investigating the European perspective of neonatal point-of-care echocardiography in the neonatal intensive care unit – a pilot study. *Eur J Pediatr* 2013; 17: 907-11. (<https://doi.org/10.1007/s00431-013-1963-1>)
121. Lee W, Allan L, Carvalho S i sur. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 239-42.
122. Bonnet D, Coltri A, Butera G i sur. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916-18.
123. Jouannic JM, Gavard L, Fermont L i sur. Sensitivity and specificity of prenatal features of physiological shunts to predict neonatal clinical status in transposition of the great arteries. *Circulation* 2004; 110: 1743-6.
124. Dasović-Buljević A. Analiza liječenja djece sa sindromom hipoplastičnoga lijevog srca. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2019.
125. Srkoč Majčica L, Bartoniček D, Belina D, Seiwerth S, Malčić I. Plastični bronhitis - Je li riječ o sindromnoj bolesti. *Acta Med Croatica* 2020; 74: 249-56.
126. Maeno YV, Kamenir SA, Sinclair B, Van der Velde ME, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. *Circulation* 1999; 99(9): 1209-14. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1209.
127. Van Velzen CL, Haak MC, Reijnders G i sur. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 320-5. doi: 10.1002/uog.14689. Epub 2015 Jan 27.
128. Escobar-Diaz MC, Freud LR, Buneo A i sur. Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries over a 20-year period: improved but imperfect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 678-82 Published online 30 April 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14751
129. Malčić I, Ježina M, Anić D i sur. Prirođena manjkavost pulmonalne valvule i disfunkcija atipičnog arterijskog duktusa – izvor širokog spektra kardiovaskularnih anomalija – Congenital absence of the pulmonary valve and dysfunction of fetal duct – source of wide spectrum of cardiovascular pathology. *Lijec Vjesn* 2019; 141: 162-74.
130. Malčić I, Škrablin Kučić S i sur. Fetalna i neonatalna kardiologija, *Manualia universitatis studiorum Zagrebensis*, ISBN 978-953-176-450-6, ed. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.

SUMMARY

FETAL CARDIAC SCREENING IN PROTECTION FROM PERINATAL MORTALITY AND MORBIDITY – THE NEW, VERY IMPORTANT ROLE OF FETAL ECHOCARDIOGRAPHY IN OBSTETRICS AND PEDIATRIC CARDIOLOGY

I. MALČIĆ¹, L. SRKOČ MAJČICA², B. MIŠKOVIĆ³

¹Zagreb University Hospital Centre, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Zagreb;

²Zabok General Hospital and Croatian Veterans Hospital, Department of Pediatrics, Zabok; ³Sveti Duh University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Zagreb, Croatia

Objective: The main objective of this review is to highlight the value of fetal cardiac screening in the protection from perinatal morbidity and mortality by respecting modern scientific, diagnostic and therapeutic possibilities. Indications for fetal cardiac screening according to the level of risk are highlighted, both tabularly and in an extensive discussion that takes into account teamwork and interprets findings by taking into account Class of Recommendation (COR) and evidence-based patient discussions, Level of Evidence (LOE). *Methods and results* are derived from studying the guidelines of the American Heart Association (AHA), Association of European Pediatric Cardiology (AEPC), International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISOUg), and other extensive recent literature. *The aim* is to highlight the interests of fetal cardiac medicine, including the diagnosis of congenital heart disease (CHD) and arrhythmias, assessment of fetal cardiovascular function and available methods of intrauterine treatment, as well as of immediate or early postnatal intervention. Extensive discussion with numerous literature citations and tabular presentation highlights the referral indications for fetal cardiac screening (FCS), factors that increase the risk of CHD and other heart diseases (arrhythmias and cardiomyopathies), and a population overview of extracardiac abnormalities associated with heart diseases. Along with the inevitable tables, the text is accompanied by several important drawings or echocardiographic representations that in their own way permeate the joint findings of obstetricians and pediatric cardiologists-fetologists. Research confirming that the application and consideration of fetal cardiac screening has a positive effect on reducing perinatal morbidity and mortality, especially in the case of complex heart defects, is presented at the end. **Conclusion:** In the last 20 years, fetal cardiac medicine has advanced so much in diagnostic and therapeutic terms that it significantly affects overall perinatal morbidity and mortality, especially because CHDs are the most common congenital anomalies. Accurate cardiac fetal diagnosis, increasing therapeutic approaches to the fetal heart, both medical and interventional, and dynamic development of new technologies have brought fetal cardiac medicine to a level without which modern medicine in any country can no longer be imagined.

Key words: cardiology, pediatric, fetus, fetal echocardiography, congenital heart disease, perinatal morbidity and mortality