

**EPIDEMIOLOGIJA PRIROĐENIH BOLESTI SRCA
U HRVATSKOJ – MULTICENTRIČNA NACIONALNA STUDIJA,
1995–2000.**

**EPIDEMIOLOGY OF CONGENITAL HEART DISEASE
IN CROATIA – MULTICENTRIC NATIONAL STUDY, 1995–2000**

NATAŠA ROJNIĆ PUTAREK, IVAN MALČIĆ*

Deskriptori: Prirodene srčane greške – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Prirodene srčane greške (PSG) raznolika su skupina bolesti koje se pojavljuju u 0,55 do 1% živorođene djece. Tendencija razvrstavanja PSG-a prema Clarkovoj patogenetskoj klasifikaciji zasniva se na pretpostavci da relativno malo razvojnih mehanizama uzrokuje širok spektar fenotipskih oblika grešaka. Ciljevi ovog rada su razvrstati PSG prema patogenetskoj klasifikaciji bolesti te procijeniti stope prevalencije PSG-a u populaciji Republike Hrvatske (RH). U retrospektivnu epidemiološku studiju uključena su djeca s PSG-om rođena od 1995. do 2000. godine i kontrolirana u centrima pedijatrijske kardiologije. U studiju je uključeno 276.565 živorođene djece, od kojih je 2.204 imalo srčanu grešku, 1.126 dječaka i 1.078 djevojčica. Ukupna prevalencija iznosila je 8,0‰. Zabilježene su statistički značajne razlike u prevalenciji PSG-a među pojedinim županijama. Prevalencija glavnih patogenetskih skupina PSG-a nije se mijenjala tijekom vremena, osim anomalija apoptoze, što se očitovalo dvostrukim povećanjem prevalencije muskularnoga ventrikularnog septalnog defekta (VSD; 0,6‰ do 1,3‰). Od pojedinačnih dijagnoza PSG-a najzastupljeniji je bio perimembranozni VSD (19,0%), a zatim atrijalni septalni defekt tipa *ostium secundum* (ASD II; 14,4%), muskularni VSD (11,1%) te pulmonalna stenozna (PS; 8,5%). Ove su četiri dijagnoze činile više od 50% svih dijagnoza PSG-a. Prevalencija PSG-a i dijagnostičke mogućnosti ne razlikuju se od onih objavljenih u literaturi. Ipak, razlike u prevalenciji ovih bolesti među županijama upućuju na potrebu daljnjeg istraživanja razvoja i etiologije ovih bolesti.

Descriptors: Heart defects, congenital – epidemiology; Croatia – epidemiology

Summary. Congenital heart diseases (CHD) comprise a group of different conditions seen in 0.55–1% of live births. Tendency to classify CHD according to Clark's pathogenic classification is based on the assumption that relatively few pathogenic mechanisms cause a wide spectrum of phenotypic forms of CHD. The aim of this study was to classify CHD according to Clark's classification and to calculate the prevalence rates of CHD in the Croatian population. We formed the Registry including all children with CHD born between 1995 and 2000 treated in paediatric cardiology departments in Croatia. In the study were enrolled 276,565 live births, 2,204 of them with CHD, 1,126 males and 1,078 females. Total birth prevalence was 8.0‰. A statistically significant difference was found between CHD prevalence rates in several counties. The prevalence of all main pathogenic groups of CHD was constant in time, except for cell death defects where a twofold increase in the prevalence of muscular ventricular septal defect (VSD) was noted (0.6‰–1.3‰). The most common diagnosis was perimembranous VSD (19.0%), followed by atrial septal defect (ASD) type II (14.4%), muscular VSD (11.1%) and pulmonary stenosis (8.5%). This four diagnoses were composing more than 50% of all CHD diagnoses. Prevalence and diagnostic possibilities weren't different from those presented in the literature. However, differences in prevalence between the counties warrant further investigation into the development and aetiology of CHD.

Liječ Vjesn 2003;125:232–241

Prirodene anomalije sve su veći javnozdravstveni problem¹ jer su danas glavni uzrok mortaliteta dojenčadi i male djece te čine najveću skupinu dječjih bolesti koje prelaze i u odraslu dob. Najveći udio među njima, pak, čine prirodene srčane greške koje su i glavni uzrok smrtnosti od prirođenih mana uopće.^{2–4} Prirodene srčane greške (PSG) etiološki su i fenotipski raznolika skupina bolesti koje se pojavljuju u oko 0,55 do 1% živorođene djece.^{5–11} Prevalencija je veća u mrtvorodenčadi (2%), kod pobačaja (10–25%) i u prematuritetu (2%).^{11,12} Učestalost češćih PSG-a u većini je važnih istraživanja približno jednaka. Veće su razlike uočene među rijetkim i složenim anomalijama. U živorođene djece najzastupljeniji je ventrikularni septalni defekt (VSD) koji čini 25–30% svih grešaka u ranijoj dječjoj dobi, a atrijalni septalni defekt (ASD) i otvoreni arterijski duktus (PDA) čine 8 do 10% oboljelih. Rjeđe su koarktacija aorte (CA), stenozna pulmonalne valvule (PS), stenozna aortne valvule (AS), atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), tetralogija Fallot (TF) i transpozicija velikih krvnih žila (TGA).^{1–6,13} Preva-

lencija nekih PSG-a razlikuje se po spolu i rasi. Tako je AVSD češći u djevojčica, TGA, AS i CA u bijelih dječaka, a zajednički ventrikul u bijelaca, bez obzira na spol.¹⁴ PSG nastaju međudjelovanjem vanjskih i/ili unutarnjih (genskih) čimbenika,^{15–18} od koji su neki napretkom molekularne biologije jasno prepoznati.^{19–24}

Srčane *malformacije* su primarne srčane greške nastale u ranom razdoblju kardiovaskularne morfogeneze, *deformacije* se razvijaju intrauterino nakon završene morfogeneze zbog hemodinamskih uvjeta (poremećaji protoka), a *disrupcije* su genski uvjetovane morfološke promjene koje postupno očituju svoju fenotipiju s rastom jedinke (npr. Marfanov sindrom).^{25–29} *Malformacijski sindrom* jest naziv za stanje s razvojnim ano-

* Klinika za pedijatriju Rebrow, KBC Zagreb (mr. sc. Nataša Rojnić Putarek, dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju Rebrow, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 24. rujna 2002., prihvaćeno 29. svibnja 2003.

Tablica 1. Osnovni podaci o djeci s prirodnim srčanim greškama rođenoj u Hrvatskoj od 1995. do 2000. godine
Table 1. The basic characteristics of children with congenital heart disease (CHD) born in Croatia from 1995 to 2000

Godina rođenja Year of birth	1995.	1996.	1997.	1998.	1999.	2000.	Ukupno Total
PSG (N) CHD (N)	343	370	371	368	404	348	2.204
Spol / Gender							
M	174	185	178	191	214	184	1.126
Ž / F	169	185	193	177	190	164	1.078
Živorodeni Live birth	45.800	47.792	47.834	46.563	44.818	43.758	276.565
Prevalencija Birth prevalence	7,5/1.000	7,7/1.000	7,8/1.000	7,9/1.000	9,0/1.000	8,0/1.000	8,0/1.000

malijama više različitih organskih sustava, što upućuje na to da pojedini defekti unutar sindroma ne nastaju neovisno jedan o drugome, već su etiološki i patogenetski uvjetovani.³⁰

Tradicionalna klasifikacija PSG-a prema anatomskim i hemodinamskim karakteristikama može sakriti važne patogenetske odnose, pa više ne zadovoljava.^{25,30,31} Stoga od 1986. godine datira klasifikacija po Clarku, a modificirana je 1993. (*Baltimore-Washington Infant Study – BWIS*).^{1,25} Zasnovana je na pretpostavci da relativno malo razvojnih mehanizama uzrokuje široki spektar fenotipskih oblika srčanih grešaka,³² što uključuje poznavanje poremećaja poznatih razvojnih mehanizama. Njezina je teoretska osnova da ni jedna PSG, iako složena, nije poseban entitet, već je uvjetovana »međudjelovanjem« poznatih embrioloških, genskih i okolinskih čimbenika. Clarkova klasifikacija sadržava šest skupina grešaka koje se razvijaju prema poznatim patogenetskim razvojnim mehanizmima, a dio grešaka za sada nije razvrstan.^{1,25,33}

Javnozdravstveno značenje neke bolesti ovisi o njezinoj učestalosti i o težini ekonomskog opterećenja. Učestalost bolesti mjeri se stopama koje su definirane trima parametrima: 1. broj zahvaćenih pojedinaca (*Numerator*), 2. populacija iz koje oni dolaze (*Denominator*), i 3. razdoblje praćenja. Najčešće se rabe stope incidencije i prevalencije.¹³ Epidemiološka istraživanja ponajprije teže izračunavanju *stopa incidencije* (novi slučajevi u određenom razdoblju u rizičnih osoba), ali kompleksnost etiologije prirodnih anomalija onemogućuje određivanje prave incidencije. *Prevalencija* označava broj oboljelih u nekoj populaciji u specifičnom trenutku ili razdoblju. Kod istraživanja kongenitalnih srčanih poremećaja prevalencija pri rođenju jest broj djece s PSG-om u odnosu na ukupan broj živorođene djece i ujedno je najbolji pokazatelj učestalosti koja se odnosi na intrauterino preživjele kardiološke i nekardiološke anomalije. U daljnjoj evaluaciji prevalencije kardiovaskularnih poremećaja korisno je otvoriti vremenski prozor od najmanje jedne godine tijekom kojeg će se postaviti dijagnoza. Jednogodišnji ili višegodišnji dijagnostički prozor omogućuje dijagnosticiranje blažih oštećenja koja se prepoznaju tijekom rutinskih pregleda dojenčadi i male djece ili čija se evolucija u tom vremenu prati. Neusklađenost definicija nekih grešaka (PDA i ASD) i vremenskih prozora dijelom je razlog razlikama u objavljenim prevalencijama PSG.¹³

Ciljevi istraživanja

Napretkom genetike i embriologije, etiologija PSG-a postaje sve jasnija, što je razlog sve većeg prihvaćanja Clarkove podiobe. Iz takve su spoznaje proizašli i ciljevi ovoga rada: 1. razvrstati PSG u našoj populaciji slijedeći načela patogenetske klasifikacije, 2. na osnovi dobivenih rezultata procijeniti stope prevalencije pojedinih skupina srčanih grešaka u ukupnoj populaciji Republike Hrvatske, 3. usporediti dobivene rezultate s drugim europskim i svjetskim populacijama.

Ovo je prva epidemiološka studija PSG-a u nas do sada, uz to temeljena na Clarkovoj klasifikaciji. Procjenom stopa prevalencija želimo sagledati srčane greške kao javnozdravstveni problem i potaknuti razvoj učinkovitijih programa za nadzor i tercijarnu prevenciju. Rezultati ove studije omogućuju daljnji rad na razjašnjenju etiologije, prevenciji nekih anomalija i stvaranju registra PSG-a za cijelu Hrvatsku.

Bolesnici i metode te statistička analiza podataka

U retrospektivnu epidemiološku studiju uključena su sva djeca s PSG-om liječena u supspecijalističkim centrima pedijatrijske kardiologije u Hrvatskoj, rođena od početka 1995. do konca 2000. Iz povijesti bolesti uzeti su podaci: ime i prezime, spol, datum i mjesto rođenja, datum dijagnoze, centar pedijatrijske kardiologije, kardiološka dijagnoza, nekardiološke dijagnoze, liječenje, sadašnji status. Bolesnici su u studiju uvedeni prema jedinstvenome matičnom broju građanina, da bi se spriječilo eventualno višekratno uključivanje istog bolesnika u različitim centrima pedijatrijske kardiologije. Klinička dijagnoza u svih je bolesnika postavljena neinvazivnom dijagnostikom, uključujući i ehokardiografiju, a u nekih i kateterizacijom srca i/ili operacijom. U studiju nisu uključena prematurna djeca s duktusom Botalli (odgođeno fiziološko zatvaranje do trećeg mjeseca života), kao ni mali L-D shunt na razini foramen ovala do navršene prve godine života. Bolesnici su razvr-

Tablica 2. Broj djece s PSG-om prema centru pedijatrijske kardiologije u kojem je bolest dijagnosticirana u razdoblju od 1995. do 2000. godine
Table 2. Children with CHD according to paediatric cardiology centre where the disease was diagnosed, from 1995 to 2000

Centar pedijatrijske kardiologije Paediatric cardiology centre	Broj pregledane djece s PSG-om No of children with CHD	% u odnosu na ukupan broj djece s PSG-om % of all children with CHD
KBC Rebro	1.342	60,9
KB »Sestre milosrdnice«	117	5,3
Osijek	88	4,0
Čakovec	15	0,7
Bjelovar	92	4,2
Varaždin	80	3,6
Karlovac	35	1,6
Rijeka	77	3,5
Pula	71	3,2
Split	265	12,0
Zadar	145	6,6
Dubrovnik	52	2,4
Šibenik	18	0,8
Slavonski Brod	54	2,5
Požega	39	1,8
Virovitica	41	1,9
Ukupno / Total	2.531	115

Tablica 3. Prevalencija PSG-a u Hrvatskoj i županijama u razdoblju od 1995. do 2000. godine
Table 3. Prevalence of CHD in Croatia and its counties during the period from 1995 to 2000

Prevalencija/Prevalence (Br./1.000 živorođene djece) (No/1.000 live births)	1995. (%)	1996. (%)	1997. (%)	1998. (%)	1999. (%)	2000. (%)	Srednja vrijednost Mean value
II. Krapinsko-zagorska	4,8	12,0	14,6	19,9	14,3	10,8	13,0
III. Sisačko-moslavačka	2,2	9,9	12,9	14,0	13,8	10,0	10,5
IV. Karlovačka	13,6	3,9	7,0	5,1	5,8	10,0	7,4
V. Varaždinska	6,4	5,9	6,7	7,7	6,2	5,6	6,4
VI. Koprivničko-križevačka	5,9	7,0	5,2	4,7	8,4	0,9	5,4
VII. Bjelovarsko-bilogorska	18,5	14,0	8,8	14,0	8,7	12,6	13,0
VIII. Primorsko-goranska	3,6	4,6	2,8	5,2	6,9	2,1	4,2
IX. Ličko-senjska	4,3	3,5	9,0	0,0	3,2	9,8	5,0
X. Virovitičko-podravska	3,1	2,4	7,1	3,7	13,0	9,8	6,3
XI. Požeško-slavonska	5,5	5,3	5,0	5,7	2,9	6,9	5,2
XII. Brodsko-posavska	6,6	6,5	8,4	6,3	8,5	6,3	7,1
XIII. Zadarska	15,3	13,2	8,9	11,5	19,6	17,1	14,1
XIV. Osječko-baranjska	8,1	5,4	7,4	9,1	6,4	2,8	6,5
XV. Šibensko-kninska	4,3	1,1	2,0	5,6	3,8	4,3	3,5
XVI. Vukovarsko-srijemska	12,8	3,8	4,5	3,3	4,6	0,5	4,6
XVII. Splitsko-dalmatinska	6,1	8,2	8,7	7,2	10,9	11,2	8,7
XVIII. Istarska	15,8	9,6	10,3	13,1	14,7	15,7	13,2
XIX. Dubrovačko-neretvanska	11,8	13,8	9,9	5,6	10,9	3,1	9,2
XX. Međimurska	7,8	5,0	6,3	7,0	7,6	4,7	6,4
XXI. Zagrebačka i grad Zagreb	6,6	9,3	8,6	8,4	8,8	9,0	8,6
Sve županije/All counties	7,5	7,7	7,8	7,9	9,0	8,0	8,0

stani u podskupine na osnovi patogenetskoga razvojnog poremećaja prema Clarkovoj klasifikaciji modificiranoj prema studiji BWIS iz godine 1993.^{1,25,33} Broj živorođene djece dobiven je iz službenog glasila Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.³⁴

Obrađeni su podaci iz 16 centara pedijatrijske kardiologije u Hrvatskoj (tablica 2). Bolesnici i živorođena djeca podijeljeni su po mjestu rođenja u 21-oj hrvatskoj županiji. Županije su označene rimskim brojevima i prema službenim nazivima (tablica 3). Podaci o dojenačkoj smrtnosti, broju pobačaja te rezultatima kemijske i mikrobiološke analize pitke vode za područje čitave Hrvatske, po županijama, dobiveni su također iz službenoga glasila Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.³⁴

Baza podataka rađena je u programu File MakerPro 5.0, u kojem je obavljena i deskriptivna analiza dobivenih podataka. U statističkoj analizi podataka korišteni su programski sustavi SAS 8.2 i S-Plus 2000 Professional. Spolne razlike u prevalenciji pojedinih skupina srčanih grešaka utvrđene su χ^2 -testom. Logistička regresija korištena je za modeliranje povezanosti između prevalencije PSG-a i županija, broja pobačaja, dojenačke smrtnosti, analize pitke vode, zemljopisnog smještaja županije te vremenskog trenda u prevalenciji PSG-a.

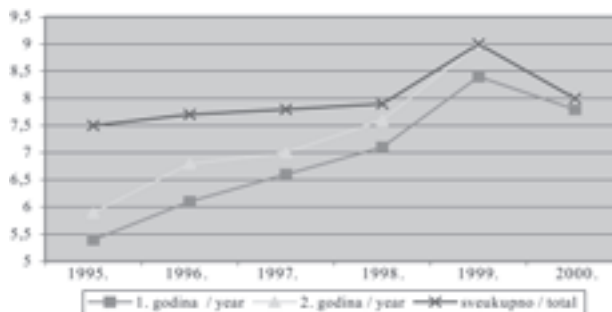
Rezultati

Od početka 1995. do konca 2000. godine u Hrvatskoj je rođeno 276.565 živorođene djece, od kojih je 2.204 imalo srčanu grešku, 1.126 dječaka i 1.078 djevojčica. Osnovne karakteristike bolesnika i živorođene djece prikazane su na tablici 1. Iako se natalitet znatno smanjio (1996. godine broj živorođene djece iznosio je gotovo 48 000, a 2000. godine manji je za 4.000 odnosno 8%), broj djece s PSG-om nije se smanjio, već je u blagom porastu (343 godine 1995. do 404 godine 1999).

Najveći broj bolesnika (61%) pregledan je u kardiološkoj ambulanti Klinike za pedijatrijsku kardiologiju KBC-a Rebro, a zatim KB »Firule« Split (12%) te OB »Zadar« (6,6%) (tablica 2). Zbroj pregleda u svim centrima iznosi 115%, jer je dio bolesnika pregledan u više centara.

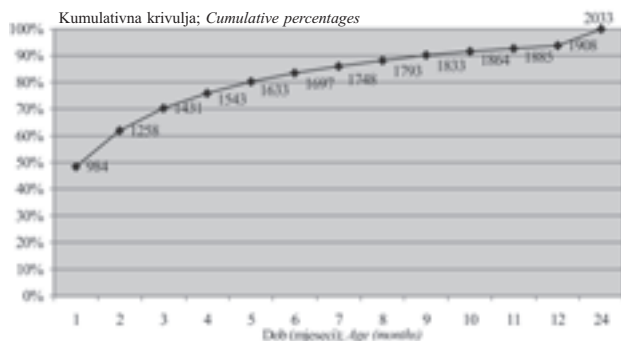
Izračunana prevalencija prirodnih srčanih grešaka za Republiku Hrvatsku tijekom šestogodišnjeg istraživanja iznosi

8,0 na 1.000 živorođene djece (2.204/276.565). Broj djece s PSG-om podijelili smo prema dobi kod postavljanja dijagnoze na one u kojih je dijagnoza postavljena do kraja prve godine života, zatim do kraja druge godine života te ukupno dijagnosticirane tijekom svih 6 godina istraživanja. Prema dobivenim rezultatima, jasno je uočljiv porast prevalencije u svim skupinama. Porast je linearan između prve dvije skupine, osim za djecu rođenu u 2000. godini, jer samo ona nisu praćena kroz dvo-godišnji prozor (slika 1). Te se razlike dijelom mogu pripisati



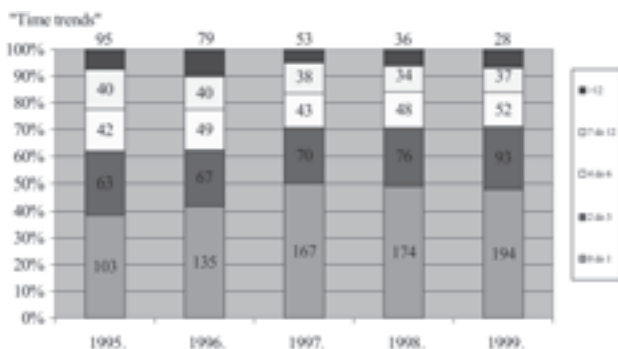
Slika 1. Kretanje prevalencije PSG-a od 1995. do 2000. godine. Kriz označuje kretanje prevalencije (broj djece s PSG-om u odnosu na broj živorođene djece u istom razdoblju) za sve dijagnosticirane greške neovisno o dobi kod koje je dijagnoza postavljena te iznosi 8%. Trokut – prevalencija PSG-a kod dijagnoza postavljenih do kraja druge godine života (prosječna prevalencija za svih 6 godina iznosila je 7,4%). Kvadrat – prevalencija PSG-a za dijagnoze postavljene do kraja prve godine života (proporcionalno je manja u odnosu na zelenu liniju). Vidi se izrazito povećanje prevalencije tijekom razdoblja praćenja, osobito u posljednje dvije skupine

Figure 1. Prevalence of CHD from 1995 to 2000. The cross shows the prevalence for all diagnosed CHDs regardless of the age of the child when the disease was diagnosed. The mean prevalence in this group was 8%. Square – prevalence of CHD in children diagnosed by the age of two years (mean prevalence was 7.4%). Triangle – prevalence of CHD diagnosed in children by the end of the first year of life was proportionally lower than in the previous group. There is an increase in prevalence during the investigation period, especially in the last two groups



Slika 2. Kumulativna krivulja ukupnog broja bolesnika s PSG-om s obzirom na dob u kojoj je postavljena dijagnoza PSG-a kod nas prikazuje da je 48% dijagnoza postavljeno do kraja prvog mjeseca života, a 94% do kraja prve godine

Figure 2. Cumulative distribution of cases by age at diagnosis of CHD reveals that 48% of cases were diagnosed by the end of the first month of age, and 94% by 12 months of age



Slika 3. Distribucija dobi djeteta u času postavljanja dijagnoze prikazana je za svaku od pet godina istraživanja (1995–1999). Napredak se uočava u porastu broja dijagnoza u prvom mjesecu života

Figure 3. Distribution of infant age at diagnosis of CHD is shown for each of the 5 years of the study period (1995–1999). An increase occurred in diagnoses between 1 and 4 weeks of life

boljoj dijagnostici i sveobuhvatnijoj primjeni ehokardiografije u kliničkoj praksi.

Kumulativna krivulja ukupnog broja bolesnika s PSG-om u odnosu na dob u kojoj je postavljena dijagnoza, pokazuje da se 48% dijagnoza postavi do konca prvog mjeseca života, 94% do konca prve godine života, a dvogodišnji prozor obuhvaća gotovo sve postojeće bolesnike s PSG u nas (slika 2).

Distribucija dijagnoza po dobi, za svaku od 5 godina tijekom razdoblja istraživanja, za djecu kojoj je dijagnoza postavljena u dvogodišnjem vremenskom prozoru, prikazana je na slici 3. Godina 2000. nije obuhvaćena ovom analizom jer su ta djeca praćena samo do navršene prve godine, čime vremenske krivulje zadnje godine istraživanja ne bi prikazale pravo stanje. Ovakve krivulje rade se s ciljem praćenja napredovanja dijagnostike unutar medicinske struke. Od godine 1995. do 1999. postotak dijagnoza postavljenih u prvih mjesec dana djetetova života raste s 38% godine 1995. na 48% godine 1999, dok je u svim ostalim dobnim skupinama taj postotak stalan. Drugim riječima, najveći pomak u dijagnostici ovih bolesti napravljen je upravo u najvulnerabilnijoj dobnj skupini, onoj novorođenačkoj. Tomu u prilog govori i poboljšanje neonatalne skrbi koje se očituje i u boljem preživljenju novorođenačadi kao i smanjenju dojenačke smrtnosti u navedenom razdoblju.³⁵

Broj djece s PSG-om te prevalencija svih PSG-a prema godinama rođenja djeteta, s raspodjelom po županijama, prikazana je na tablici 3. Ukupan broj srčanih grešaka tijekom spo-

menutog razdoblja bio je 2.204. Najveći broj pripada Zagrebačkoj županiji s gradom Zagrebom, a slijede Splitsko-dalmatinska, Zadarska, Osječko-baranjska te Brodsko-posavska i Istarska. Zabilježene su značajne razlike u prevalenciji među pojedinim županijama. Statistički značajno veću prevalenciju nalazimo u Zadarskoj (14,1/1.000), Istarskoj (13,2/1.000), Krapinsko-zagorskoj (13,0/1.000) i Sisačko-moslavačkoj (10,5/1.000), dok je niža prevalencija zabilježena u Primorsko-goranskoj (4,2/1.000), Osječko-baranjskoj (6,5/1.000), Šibensko-kninskoj (3,5/1.000), Vukovarsko-srijemskoj (4,6/1.000), Koprivničko-križevačkoj (5,4/1.000) i Međimurskoj županiji (6,4/1.000).

Logistička regresija korištena je za procjenu relativnog rizika, odnosno doprinosa pojedinih varijabla pojavi PSG-a. Interpretirana su četiri modela: 1. sadržava sljedeće varijable – godinu rođenja odnosno pojave bolesti, županiju u kojoj je dijete rođeno i mortalitet dojenčadi, 2. županije su bile podijeljene na kontinentalne i primorske, pri čemu smo u primorske županije ubrojili VIII, IX, XIII, XV, XVII, XVIII. i XIX, dok sve ostale pripadaju kontinentalnoj Hrvatskoj, 3. uz varijable iz prvog modela analizirana je povezanost spontanij i drugih pobačaja te kemijske i mikrobiološke analize pitke vode s pojavom PSG-a, od 1997. do 2000. godine jer podaci za 1995. i 1996. godinu nisu bili dostupni. Procjene vrijednosti parametara, standardne pogreške, vrijednosti χ^2 i statistička značajnost za varijable prvog modela prikazani su na tablici 4. Razlika u $-2\log$ vjerodostojnosti između prikazanog modela i modela stalne prevalencije iznosila je $\chi^2=141,169$, s 21 stupnjem slobode, što je bilo visoko statistički značajno ($p=0,0001$). Omjer šansa za porast prevalencije PSG-a svake sljedeće godine bio je 7%, s intervalom pouzdanosti 2,9–11,4, što bi značilo da svake godine možemo očekivati 7% veću prevalenciju u odnosu na prethodnu godinu. Taj izrazito visoki porast dijelom možemo pripisati boljoj i ranijoj dijagnostici ovih bolesti te široj uporabi ehokardiografije.

Mortalitet dojenčadi kao negativni prediktor nije se pokazao statistički značajnim ($p=0,2$). Isto tako, u drugom modelu ispitivan je utjecaj smještaja županija kao primorske ili kontinentalne na prevalenciju PSG-a, što se također nije pokazalo statistički značajnim ($p=0,54$; $p=0,12$). Treći model testirao je povezanost spontanij i ostalih pobačaja izraženih na 1.000 živorođene djece, kao negativnih prediktora, te mogućih onečišćenja pitke vode s prevalencijom PSG-a. Ni jedan od ovih prediktora nije se pokazao statistički značajnim.

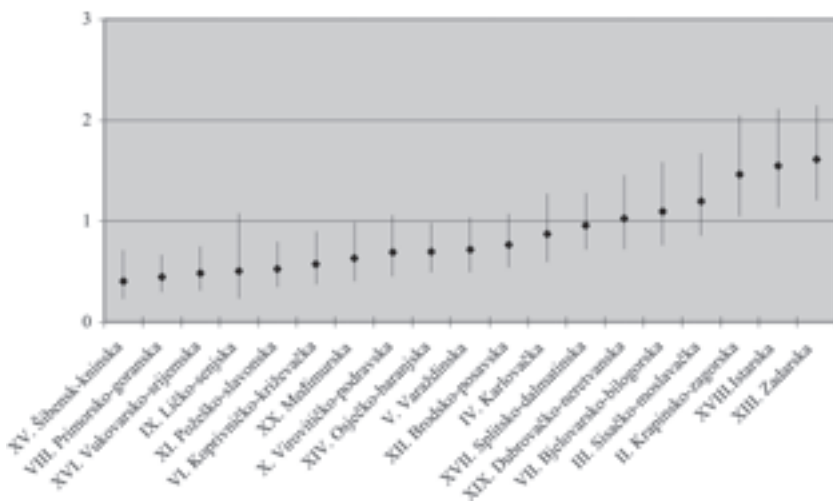
Kao referentna županija u statističkoj analizi uzeta je Zagrebačka županija s gradom Zagrebom. U odnosu na tu županiju postoje vrlo visoko statistički značajne razlike u prevalenciji PSG-a u pojedinim županijama. Slika 4. prikazuje omjer šansa i intervale pouzdanosti za pojedine županije kao prediktorne varijable za pojavu PSG-a.

Prema rezultatima logističke regresije, Istarska, Krapinsko-zagorska i Zadarska županija pokazuju visoki omjer šansa (46–61%) uz statistički značajnu razliku ($p<0,01$), za povećanje prevalencije PSG-a u odnosu na bazičnu kategoriju (Zagrebačka županija i Grad Zagreb). Smanjene prevalencije uz visoki omjer šansa (40–53%) izračunane su za Šibensko-kninsku, Primorsko-goransku, Vukovarsko-srijemsku i Požeško-slavonsku županiju. To znači da su među analiziranim varijablama najbolji prediktori za nastanak PSG-a upravo mjesto i godina rođenja djeteta.

Prirodne greške srca u hrvatskoj populaciji za razdoblje 1995–2000. razvrstane su prema Clarkovoj patogenetskoj klasifikaciji u šest osnovnih podskupina, modificiranoj prema BWIS-u. Najučestalija skupina bili su defekti intrakardijalnog protoka (defekti protoka u desnom srcu, defekti protoka u lijevom srcu, septalni defekti, PDA). Osim toga, zabilježen je porast prevalencije poremećaja iz skupine koja kao patogenet-

Tablica 4. Rezultati prvog modela logističke regresije kojom je testirana statistička značajnost godine rođenja, županije i mortaliteta dojenčadi kao prediktora pojave PSG-a. Referentni su Zagrebačka županija i grad Zagreb
 Table 4. The results of the first model of logistic regression analysis which we used for testing of statistical significance of year of birth, county and infants mortality rates as predictors for the development of CHD. As the referral county we used the City of Zagreb with its county

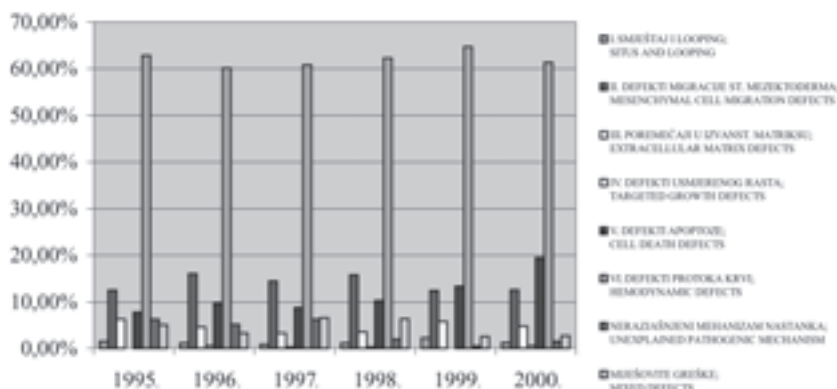
Varijabla Variable	Procjena vrijednosti parametara Parameter estimate	Standardna pogreška Standard error	χ^2	p
Godina/Year	0,0682	0,0201	11,5178	0,0007
Mortalitet dojenčadi Infants mortality rate	0,0220	0,0174	1,6071	0,2049
Županije/Counties				
II. Krapinsko-zagorska	0,3813	0,1716	4,9355	0,0263
III. Sisačko-moslavačka	0,1782	0,1712	1,0835	0,2979
IV. Karlovačka	-0,1372	0,1933	0,5036	0,4779
V. Varaždinska	-0,3321	0,1870	3,1525	0,0758
VI. Koprivničko-križevačka	-0,5502	0,2260	5,9274	0,0149
VII. Bjelovarsko-bilogorska	0,0921	0,1881	0,2399	0,6243
VIII. Primorsko-goranska	-0,8079	0,2030	15,8348	0,0001
IX. Ličko-senjska	-0,6852	0,3895	3,0942	0,0786
X. Virovitičko-podravska	-0,3703	0,2185	2,8722	0,0901
XI. Požeško-slavonska	-0,6381	0,2100	9,2376	0,0024
XII. Brodsko-posavska	-0,2698	0,1749	2,3781	0,1230
XIII. Zadarska	0,4773	0,1471	10,5278	0,0012
XIV. Osječko-baranjska	-0,3575	0,1747	4,1873	0,0407
XV. Šibensko-kninska	-0,9063	0,2902	9,7567	0,0018
XVI. Vukovarsko-srijemska	-0,7223	0,2224	10,5515	0,0012
XVII. Splitsko-dalmatinska	-0,0456	0,1475	0,0954	0,7574
XVIII. Istarska	0,4368	0,1582	7,6189	0,0058
XIX. Dubrovačko-neretvanska	0,0268	0,1790	0,0224	0,8809
XX. Međimurska	-0,4578	0,2279	4,0337	0,0446

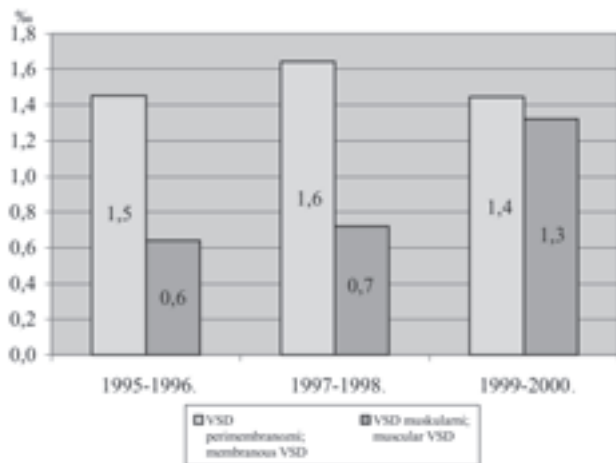


Slika 4. Omjer šansa i 95%-tni interval pouzdanosti za županije kao pokazatelje pojave PSG-a
 Figure 4. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals for counties as indicators of the prevalence of CHD

Slika 5. Raspodjela PSG-a prema Clarkovoj patogenetskoj klasifikaciji. Razlikuje se šest etiopatogenetskih skupina. Manji dio grešaka pripada dosad nerazvrstanim greškama. Vrlo je malen broj djece s greškama koje su se razvile na osnovi više etiopatogenetskih mehanizama

Figure 5. Distribution of CHD according to Clark's pathogenic classification. There are six aetiopathogenic groups. Pathogenesis of some defects is still unexplained. There are only few children with defects that were developed on the basis of different aetiopathogenic mechanisms





Slika 6. Odnos učestalosti perimembranoznog i muskularnog VSD-a u dvogodišnjim razdobljima. Vidimo dvostruko povećanje prevalencije muskularnog VSD-a u razdoblju od 1995. do 2000. godine, dok je prevalencija perimembranoznog VSD-a praktički stalna

Figure 6. Relation of the prevalence of membranous and muscular ventricular septal defects over the two-years periods. A twofold increase in the prevalence of muscular VSD is seen in the period between 1995 and 2000, while the prevalence of membranous ventricular septal defect remained constant in the same period

ski mehanizam nastanka ima poremećaj apoptoze (muskularni VSD, Ebsteinova anomalija). Udio ostalih patogenetskih skupina (defekti smještaja i stvaranja srčane petlje, poremećaji migracije stanica mezoektoderma, poremećaj izvanstaničnog matriksa i defekti usmjerenog rasta) tijekom čitavog razdoblja istraživanja bio je ujednačen (slika 5).

Clarkova klasifikacija dijeli ventrikularni septalni defekt na četiri podskupine: 1. subarterijalni (poremećaji migracije stanica mezoektoderma), 2. perimembranozni (defekti intrakardijalnog protoka), 3. muskularni (poremećaji apoptoze), 4. VSD *inlet*-tipa (poremećaji u izvanstaničnom matriksu). Porast prevalencije grešaka iz skupine poremećaja apoptoze posljedica je dvostrukog povećanja prevalencije muskularnog VSD-a (slika 6) u razdoblju od 1995. do 2000. godine (od 0,6/1.000 godine 1995. na 1,3/1.000 živorođene djece godine 2000). Taj se porast objašnjava boljim mogućnostima dijagnosticiranja malog muskularnog VSD-a (ultrazvuk). Prevalencija ostalih PSG-a tijekom perioda obuhvaćenog istraživanjem nije pokazivala slične obrasce kao u slučaju VSDm.

Tijekom razdoblja istraživanja, od pojedinačnih dijagnoza PSG-a, najzastupljeniji je bio perimembranozni VSD (19,0%), a zatim ASD tipa *ostium secundum* (14,4%), muskularni VSD (11,1%) te PS s intaktnim interventrikularnim septumom (8,5%). Značajno je da ove četiri dijagnoze čine više od 50% svih dijagnoza PSG-a u našoj populaciji. Zatim su slijedili PDA (kao izolirana greška, 6,3%), subarterijalni VSD (5,3%), AS (4,4%), TF (3,9%), AVSD (3,1%) i CA (2,9%). Nešto su rjeđe dijagnosticirani HLHS, d-TGA, PS s VSD-om, anomalije mitralne valvule, TAC, PA i DORV (0,7–2,3%), (tablica 5). Svi defekti interventrikularnog septuma, bez obzira na lokalizaciju odnosno mehanizam nastanka, zajedno čine 35,8% (788/2.204) svih srčanih grešaka, odnosno javljaju se s prevalencijom od 2,85/1.000 živorođene djece. Isto je tako učestalost PS bez obzira na povezanost s VSD-om veća i čini 10,2% svih srčanih grešaka (224/2.204; 0,8/1.000 živorođene djece).

Postoje određene razlike u pojavljivanju pojedinih srčanih grešaka među županijama. U pojedinim županijama ASD II se pojavljuje u velikom postotku u odnosu na druge greške, 24–34% (X, XIII, XVIII), dok se u drugim županijama pojavljuje puno rjeđe od prosjeka – 0–8% (V, VI, XI, XIV, XV, XX). Isto

Tablica 5. Učestalost i prevalencija pojedinačnih dijagnoza PSG-a tijekom čitavog razdoblja istraživanja. Najučestalije greške bili su defekti interventrikularnog septuma, među kojima je najzastupljeniji bio perimembranozni VSD, a slijedili su defekti interatrijalnog septuma te pulmonalna stenoza s intaktnim interventrikularnim septumom i perzistirajući duktus Botalli. Te su greške činile 65% svih PSG-a u navedenom razdoblju, u našoj populaciji

Table 5. The prevalence of individual diagnoses of CHD during the investigation period. The most common were ventricular septal defects (VSD), mostly membranous VSD, followed by atrial septal defects (ASD II), pulmonary stenosis (PS), without VSD and persistent Botalli's duct. These defects were responsible for 65% of all CHD in our population in the presented period

PSG CHD	No	Prevalencija Prevalence (%)	% od ukupnog broja PSG-a % of total number of CHD
VSDp	419	1,52	19,01
ASD II	318	1,15	14,43
VSDm	245	0,89	11,12
PS (int IVS)	187	0,68	8,48
PDA	138	0,50	6,26
VSD tip II	116	0,42	5,26
TF	86	0,31	3,90
AVSD	68	0,25	3,09
AS	97	0,35	4,40
CA	64	0,23	2,90
HLHS	50	0,18	2,27
d-TGAi	40	0,14	1,81
PS (VSD)	37	0,13	1,68
MVA	29	0,10	1,32
TAC	17	0,06	0,77
d-TGA (VSD; PS)	16	0,06	0,73
PA	23	0,08	1,04
DORV	12	0,04	0,54
HTS	14	0,05	0,64
ASD I	18	0,07	0,82
AI	9	0,03	0,41
TA	9	0,03	0,41
l-TGA	5	0,02	0,23
Ostalo/Other	187	0,68	8,48
Ukupno/Total	2.204	7,97	100,00

Legenda/Legend:

VSDp – perimembranozni interventrikularni septalni defekt/perimembranous interventricular septal defect; ASD II – interatrijalni septalni defekt tipa ostium secundum/interatrial septal defect type Ostium secundum; VSDm – muskularni interventrikularni septalni defekt/muscular interventricular septal defect; PS (int IVS) – pulmonalna stenoza s intaktnim interventrikularnim septumom/pulmonary stenosis with intact interventricular septum; PDA – perzistirajući duktus arteriosus Botalli/persistent ductus arteriosus; VSD II – subarterijalni interventrikularni septalni defekt/subarterial interventricular septal defect; TF – tetralogija Fallot/tetralogy of Fallot; AVSD – kompletni atrioventrikularni kanal/complete atrioventricular canal; AS – aortna stenoza/aortic stenosis; CA – koarktacija aorte/coarctation of the aorta; HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome; d-TGAi – transpozicija velikih krvnih žila s intaktnim interventrikularnim septumom ili pulmonalnom stenozom/transposition of the great arteries with intact interventricular septum or pulmonary stenosis; PA – atrezija plućne arterije/pulmonary atresia; DORV – dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desnog ventrikula/double outlet right ventricle; HTS – sindrom heterotaksije/heterotaxy syndrome; ASD I – atrijalni septalni defekt tipa ostium primum/atrial septal defect type Ostium primum; AI – aortna insuficijencija/aortic insufficiency; TA – trikuspidalna atrezija/tricuspid atresia; l-TGA – kongenitalno korigirana transpozicija velikih krvnih žila/congenitally corrected transposition of the great arteries

se tako perimembranozni VSD, u II. V. VII. i VIII. županiji pojavljuje s učestalošću većom od 30%, dok je u VI. i VII. županiji učestalost manja od 10% slučajeva. Muskularni VSD je zabilježen u 26% slučajeva u II. županiji te u 19% slučajeva u III, no u VIII. i X. županiji samo u 1% slučajeva. Tetralogija Fallot je u IV. županiji zabilježena u 9% slučajeva, a aortna stenoza u V. i XI. županiji u 13% odnosno 10% slučajeva. Isto

se tako d-TGA u XII. županiji pojavljuje tri puta češće nego u prosjeku, PS s pridruženim VSD-om u VIII. se županiji pojavljuje gotovo 5 puta češće, a anomalije mitralne valvule vrlo su česte u VII. i XII. županiji. Insuficijencija aortne valvule zabilježena je samo u VII. županiji, 7 od ukupno 9 slučajeva, a u preostala 2 slučaja pojavila se u XVII. županiji. Međimurska (XX) županija u pojavi gotovo svih češćih srčanih grešaka odstupa od prosjeka.

Rasprava

Procjena postnatalne prevalencije prirodnih srčanih grešaka važna je iz nekoliko razloga; indikator je potrebe za razvojem dijagnostičkih i terapijskih postupaka u jednoj sredini, prikazuje ekonomsko i socijalno opterećenje koje ove bolesti nose, a ako postoje razlike u vremenu i mjestu njihove pojave, može ponuditi važne smjernice za razumijevanje uzroka nastanka. Za točnu procjenu prevalencije PSG-a mora postojati efikasan medicinski sustav gdje se poštuje princip segmentalne analize srca i etiopatogenetska podioba. Stoga je uz ostale neinvazivne metode važna precizna ehokardiografska dijagnostika i slobodan pristup cjelokupnom pučanstvu. Činjenica da se epidemiološkoj studiji prilazi s ovim pretpostavkama govori u prilog dobroj razvijenosti pedijatrijske kardiologije u Hrvatskoj i obećava da su rezultati studije egzaktniji nego kad one ne bi bile ispunjene. No, čak i uz adekvatnu organizaciju medicinske službe, prevalencija PSG-a jako varira.^{1,5} Razlog je tomu što se prema načinu prezentacije neke PSG lakše prepoznaju i dijagnosticiraju od drugih. Djeca koja imaju greške s izraženim simptomima (npr. TF ili veliki VSD) u svim studijama imaju jednaku ili sličnu učestalost. S druge strane, djeca s minimalnom pulmonalnom stenozom, bikuspidalnom aortnom valvulom ili malim defektom interatrijalnog septuma većinom su asimptomatska ili s neznatnim kliničkim simptomima pa se ne prepoznaju u optimalnom vremenskom prozoru (do navršene druge godine života). Bez obzira na nedostatak kliničkih simptoma, neuključivanje u epidemiološka istraživanja podcjenjuje utjecaj mogućih teratogenih ili genskih čimbenika koji sudjeluju u njihovu nastanku.⁵ Daljnji je razlog u neusklađenim kriterijima glede duktusa Botalli (uvrstiti ga ili ne kod prematurusa) ili kako razvrstati mali L-D shunt na razini PFO do prve godine života. Mi u svom radu nismo ubrajali duktus kod prematurusa ako nije nastavio perzistirati i poslije trećeg mjeseca života, kao ni mali L-D shunt na razini PFO ako je nestao do navršene prve godine života.

Najbolje studije učinjene u ovom području obuhvaćaju velik broj djece registrirane multicentričnom suradnjom perinatalnih timova,^{5,7} studijom registara PSG³⁶ ili uključivanjem regionalnih institucija u koje se upućuju sva djeca sa suspektim PSG-om.^{1,5-10,35,37-41} Prolaps mitralne valvule i kongenitalna bikuspidna aortna valvula većinom nisu uključeni u studije, dijelom stoga što prije ehokardiografija nije bila u općoj uporabi, a dijelom zato što najveći dio dječje dobi te anomalije mogu biti asimptomatske. Ova stanja nisu uključena ni u našu studiju. Naravno da to smanjuje učestalost PSG-a s obzirom na to da se bikuspidalna aortna valvula pojavljuje u bar 2% populacije,⁴¹ a može dovesti do infektivnog endokarditisa i teškog oštećenja valvule u djece te inkompetencije ili kalcificirajuće aortne stenozu u odraslih. Gotovo četiri petine djece (77%) rođene s PSG-om preživi djetinjstvo.⁴² Većinom su u dobroj formi i ne trebaju lijekove, a neka trebaju stalno specijalističko praćenje, liječenje i njegu. Prevalencija srčanih grešaka u odrasloj dobi sada doseže 5 na 1.000 odraslih, s tendencijom daljnjeg povećanja zbog poboljšanja liječenja.

U jednoj od najranijih publikacija o epidemiologiji PSG-a, prevalencija je iznosila je 8,14 na 1.000 živorođene djece (‰), u populaciji od 56.109 živorođene djece.⁷ Hoffman i suradni-

ci,⁵ 1987. godine, objavili su pregledni članak o devet studija u kojima je prevalencija varirala od 5,51‰ do 8,56‰. Pregled novijih istraživanja o epidemiologiji PSG-a objavili su 2000. Šamanek i suradnici. U njima je prevalencija PSG-a iznosila između 4,23‰ i 12,23‰.⁴² U Europi se prevalencija PSG-a prati od 1979. godine preko EUROCAT studije (*European Registry of Congenital Anomalies and Twins*), koja se temelji na 21 regionalnom registru u 11 europskih država, prateći ukupno 240.000 rođenja na godinu.⁴³ Izračunana prevalencija tijekom 1986. i 1987. godine iznosila je 6,1 na 1.000 živorođene djece. Studija je dizajnirana u suglasju s istraživačima *Baltimore-Washington Infant Study* (BWIS)¹ čime je omogućena usporedba rezultata.

U našoj populaciji prevalencija PSG-a računana je kroz razdoblje od 6 godina: od 1995. do 2000. godine. U dijagramu dijagnostičkog toka rabili smo u svih bolesnika rutinsku neinvazivnu dijagnostiku (anamneza, kardiološki status, EKG, rendgenski nalaz) i ehokardiografiju, dijelom su dijagnoze reevaluirane i kateterizacijom srca s angiokardiografijom, odnosno operacijom srca. Izračunana prevalencija za našu populaciju iznosi 8,0 na 1.000 živorođene djece, što je u skladu s većinom velikih studija (Malta 1990–1994. 8,8‰, Norveška 1982–1988. 9,02‰, Belgija 1986–1987. 7,48‰, Austrija 1979–1983. 8,14‰, švedske studije 1951–1960. i 1981. 7,7–9,0‰).⁵ Niža prevalencija zabilježena je u EUROCAT studiji (6,05‰), češkoj studiji (6,16‰), talijanskoj studiji (4,6‰) i BWIS (4,8‰).^{40,43,44} U razdoblju od 1995. do 1999. u našoj je populaciji zabilježen porast prevalencije PSG-a. Zbog egzaktnijeg vremenskog praćenja, odnosno mogućnosti usporedbe prevalencije PSG-a tijekom istraživanja, kao referentna vrijednost u statističku je analizu uvršten dvogodišnji prozor, tj. bolesnici u kojih je dijagnoza postavljena do navršene druge godine života. Razumljivo, to su svi bolesnici rođeni od 1995. do 1999. godine, a ne i bolesnici rođeni 2000. godine s obzirom na to da su do završetka sudije navršili tek godinu dana. Porast prevalencije PSG-a koji je zabilježen uključivanjem svih bolesnika postaje još izrazitiji. U ovako razvrstanih bolesnika, godine 1995. prevalencija PSG-a iznosila je 5,9‰, da bi do 1999. godine porasla na 9,0‰, s prosječnom ukupnom prevalencijom tijekom svih godina od 7,4‰. S obzirom na to da je ova studija rađena na najsvježijim podacima te da obuhvaća dugo razdoblje (6 godina), kao i da su prevalencije zabilježene 1995. i 1996. godine u skladu s izvješćima studija koje navode i manje prevalencije,^{1,40,43,44} može se pretpostaviti da su te razlike odraz poboljšane dijagnostike i perinatalne skrbi tijekom posljednjih godina. U prilog toj tezi govori smanjenje dojenačke smrtnosti te spontanih i arteficialnih pobačaja u posljednjem desetljeću.³⁴

Primjenom logističke regresije u procjeni prediktivnih vrijednosti pojedinih varijabla na prevalenciju PSG-a, godina rođenja djeteta je jedan od najjačih pokazatelja. Nađeno je statistički značajno povećanje incidencije PSG-a s visokim omjerom šansa od 7% za svaku sljedeću godinu, s uskim intervalom pouzdanosti,^{1,3,8-10} što znači da svake godine prevalencija PSG-a raste za oko 7%. Na isti smo način analizirali utjecaj mortaliteta dojenčadi te spontanih i drugih pobačaja na porast prevalencije PSG-a. Iako je došlo do smanjenja dojenačkog mortaliteta s 8,9‰ 1995. godine na 7,4‰ godine 2000, ono nije utjecalo na porast prevalencije PSG u navedenom razdoblju. Slično je i s brojem, odnosno udjelom spontanih i ostalih pobačaja na 1.000 živorođene djece. Od 1997. godine (od kada imamo podatke za sve županije RH) do kraja istraživanja, smanjen je ukupan broj pobačaja (s 33,7% od ukupnog broja živorođene djece koliko je to bilo 1997. godine, na 31,3% 2000. godine). Također je smanjen i broj spontanih pobačaja sa 6,9% na 5,9% od ukupnog broja živorođene djece, od 1997. do 2000. godine, što znači da je poboljšana perinatalna medicinska skrbr. Ni to smanjenje nije statistički značajno utjecalo na povećanje

prevalencije PSG-a. U našoj je populaciji tijekom razdoblja istraživanja zabilježen i značajan pad nataliteta (8%), a poboljšanje perinatalne i neonatalne skrbi dodatno upozorava na važnost pada nataliteta, koji bi bez poboljšanja i napretka suradnih medicinskih struka na tom području vjerojatno bio veći. Zato godišnji porast prevalencije od 7% valja pripisati većim dijelom poboljšanju dijagnostike ovih bolesti. Ostaje nerazjašnjeno je li došlo i do stvarnog porasta prevalencije, kao i koji su čimbenici na to utjecali.

Porast prevalencije PSG-a zamijećen je i u BWIS studiji,¹ a objašnjava se porastom broja izoliranih grešaka, ponajprije VSD-a. U češkoj studiji Šamaneka i suradnika,⁴⁰ naprotiv, prevalencija je praktički stalna od 1980. do 1986. godine, a potom slijedi pad 1989. godine, vjerojatno zbog napretka fetalne dijagnostike i mogućnosti prekida trudnoće. Naime, od 561 malformacije i deformacije koje su dijagnosticirane tijekom intrauterinog života, 61,5% roditelja izabralo je opciju prekida trudnoće, dok je u 216 trudnoća koje su nastavljene 15,3% fetusa spontano umrlo tijekom gestacije, a visoka je smrtnost (45,9%) zabilježena i u rođene djece.⁴² I druge su studije zabilježile porast prevalencije srčanih grešaka tijekom godina, najčešće u svezi s VSD-om i PDA,⁵ zbog bolje dijagnostike, ali i boljeg preživljenja nedonošene djece s otvorenim Botallijevim dukтусom.

Sve multicentrične studije suočene su s problemom regionalnih razlika u prevalenciji PSG-a. Razlika između najniže i najviše prevalencije među zemljopisno bliskim regijama iznosi od 1,3 do 1,6 puta.⁴³ U EUROCAT studiji, koja je proširena na čitavu Europu, taj je omjer iznosio 2,30. Među devet centara koji su sudjelovali u istraživanju, tri su imala nižu prevalenciju, četiri višu, a dva jednaku. Najmanja je zabilježena u Dublinu (3,8%), a najveća u Puli (9,8%). Osnovna komponenta tih varijacija jest razlika u prevalenciji VSD-a.⁴³ Slično su u svojoj studiji u Češkoj Republici Šamanek i suradnici izračunali prevalenciju od 6,16 na 1.000 živorođene djece, uz značajne regionalne razlike. Najveća je nađena u Pragu (9,58%), a najniža u zapadnoj, istočnoj i južnoj Češkoj (5,1% do 5,66%), što je razjašnjeno mogućom etiološkom heterogenošću različitih tipova malformacija i deformacija.⁴² Grech i suradnici uočili su regionalne razlike na Malti.⁴⁴ Cjelokupna je prevalencija iznosila 8,8%, u industrijaliziranoj jugoistočnoj regiji 10,1%, a u više ruralnoj sjeverozapadnoj regiji 7,4%. Tu statistički značajnu razliku pripisali su okolišnim čimbenicima. Osnovna komponenta tih varijacija bila je opet u prevalenciji VSD-a. U talijanskoj epidemiološkoj studiji, koja je prospektivno rađena tijekom 1992. i 1993. godine, prosječna prevalencija PSG-a iznosila je 4,6%, s najmanjom prevalencijom od 3,2% u južnoj Italiji, a najvećom od 6% u sjevernoj Italiji.³⁹ Podjelom po centrima zabilježena je još veća razlika, 1,8% u jednom centru južne Italije, do 8% u tri centra sjeverne Italije, s koeficijentom između najniže i najviše prevalencije od 4,5.³⁹ Te su razlike objašnjene različitim udaljenošću centara pedijatrijske kardiologije od rođilišta i različitim brojem privatnih institucija bez dovoljne kontrole referiranja. Statistički značajna razlika u prevalenciji PSG-a između pojedinih županija zamijećena je i u Hrvatskoj, s omjerom 3,1 između najniže i najviše izračunane prevalencije. Najniža prevalencija je 4,2% u Primorsko-goranskoj, a najviša 14,1% u Zadarskoj županiji. U 10 županija zabilježena je niža prevalencija (4,2%–7,1%), u 6 županija viša prevalencija (9,2%–13,2%), dok su tri županije imale prevalenciju sličnu ukupnoj (7,4%–8,7%). Valja spomenuti da nije uočena statistički značajna razlika u prevalenciji PSG-a među kontinentalnim i primorskim županijama. Iako je rađena logistička regresijska analiza, u koju su uvršteni podaci o broju spontanosti i ostalih pobačaja prema županijama, zatim dojenački mortalitet te mikrobiološka i kemijska analiza pitke vode, svi oni nisu imali nikakvu prediktivnu vri-

jednost na razlike u prevalenciji PSG-a koje su nađene u županijama RH. Nije dakle moguće zaključiti jesu li te razlike posljedica različitih dijagnostičkih mogućnosti ili nekih stvarnih uzroka.

U svim većim studijama od pojedinačnih dijagnoza PSG-a najučestaliji je bio VSD (17,6 do čak 66,7%), bez obzira na podjelu prema mehanizmu nastanka. Neke su studije zatim zabilježile PDA, kao drugu najčešću grešku (6,5 do 27,2%), dok je u drugih na tom mjestu ASD II (6–31,9%). Pulmonalna stenoza je isto tako vrlo česta srčana greška prema većini većih studija (6,8–13%).^{2,6–11,119–124} U BWIS studiji,² kao i u ostalima, najučestalija dijagnoza bio je VSD (32,1% svih PSG-a), odnosno s prevalencijom od 15,5/10.000 živorođene djece (‰), a slijedili su pulmonalna stenoza (9,0%, odnosno 4,3‰), ASD II (7,7%, odnosno 3,7‰) i AVSD (7,4%, odnosno 3,6‰). Te četiri dijagnoze činile su više od polovine svih dijagnoza PSG.¹⁰ U našoj populaciji, samo VSD je odgovoran za 41% (prevalencija od 28‰) svih dijagnoza, a slijede ASD II; (14,4%, odnosno 11,5‰) te PS (10,2%, tj. 8,1‰). Tetralogija Fallot i AVSD kod nas čine 3,9% odnosno 3,1% svih dijagnoza, što znači da se pojavljuju s prevalencijom od 2,5–3/10.000 živorođene djece, a to je u skladu s podacima iz drugih velikih studija.^{1,42,43} Osnovna je komponenta varijacija među studijama upravo razlika u prevalenciji VSD-a. Šamanek i suradnici su u svojoj studiji ehokardiografski dokumentirali spontano zatvaranje 576 od 2.092 VSD-a, što je iznosilo 27,5% odnosno ¼ svih slučajeva.⁴⁰

Povećanu prevalenciju ventrikularnoga septalnog defekta u svojim istraživanjima najprije je objavio Carlgren.^{35,37} On je to objasnio vlastitom pogreškom o neuključivanju malih defekata koji su se spontano zatvorili u prvom desetljeću istraživanja. No, *Birth Defect Monitoring Program* CDC-a (*Center for Disease Control*) poslije je objavio povećanje prevalencije VSD-a u cijelom svijetu.^{45–47} Autori su i taj porast objasnili boljom dijagnostikom. Iscrpno istraživanje podataka iz Atlante^{45,48} potvrdilo je povećanje prevalencije tih defekata, ali je tek u studiji Layde i suradnika⁴⁸ primijećeno da je postotak spontanosti zatvaranja defekata tijekom razdoblja od godinu dana ostao isti kao i od 1970. do 1972, tako i od 1975. do 1976, na temelju čega je zaključeno da postoji stvarno povećanje prevalencije tih defekata. Ipak, čak šest novijih istraživanja dokazalo je da je povećanje prevalencije VSD-a samo odgovor na bolju dijagnostiku i ranije dijagnosticiranje malih muskularnih VSD-a koji se do prve godine života često spontano zatvore.^{49–54} U EUROCAT-u su, istražujući razlike, odnosno povećanje prevalencije VSD-a, efekte podijelili prema veličini. Udio velikih defekata u cjelokupnom broju VSD-a bio je 1–16%, srednje velikih 25–45%, a malih defekata 30–77%. Time su dokazali da centri s višom prevalencijom PSG-a imaju i višu prevalenciju VSD-a s vrlo visokim udjelom malih VSD-a (70–80% Strasbour, Berlin i Emilia Romagna).⁴³ Podaci koje smo prikupili u ovoj studiji također pokazuju tendenciju porasta prevalencije muskularnih ventrikularnih septalnih defekata, uz blagi porast prevalencije membranoznoga septalnog defekta, što se također može objasniti boljom dijagnostikom i uporabom doplerske ehokardiografije u boji pri dijagnosticiranju malih muskularnih VSD-a. Iako je u drugim velikim studijama (BWIS) zabilježen porast prevalencije i drugih srčanih grešaka, u našoj studiji osim porasta prevalencije muskularnog VSD-a zamijećena je razmjerno ujednačena pojava ostalih srčanih grešaka.

Povećana prevalencija ASD tipa II u našoj retrospektivnoj studiji može dijelom biti posljedica neusklađenih kriterija, usprkos tomu što smo ih za ovu dijagnozu posebno istaknuli. Zbog sličnih problema i u drugim studijama, nametnula se potreba za sustavom unificiranog kodiranja srčanih bolesti u djece, koji bi prospektivno mogao dati još egzaktnije pokaziva-

telje. Na taj način i etiopatogenetska podioba po Clarku biva više prihvaćena jer je tako moguće pratiti sve poznate čimbenike koji utječu na mortalitet i morbiditet pojedinih skupina bolesnika s istom srčanom greškom.³³ Između 1996. i 2000. godine Udruga europskih pedijatrijskih kardiologa (*Association for European Paediatric Cardiology – AEPCC*) iznjedrila je jedinstven sustav kodiranja u pedijatrijskoj kardiologiji (*European paediatric cardiac code*) – EPC code – koji je u osnovi hijerarhijski sustav kodiranja i klasifikacije dijagnoza i liječenja srčanih bolesti u djece. Cjelovita lista kodova sastoji se od 3.876 pojedinačnih pojmova koji se međusobno isključuju i ograničavaju, te 564 kvalificirajuća pojma (»kvalifikatora«) koji daju dodatnu informaciju o pojmu opisujući anatomske detalje, težinu oštećenja, veličinu vodiča ili materijal koji je uporabljen pri operaciji PSG-a.⁵⁵ Ovaj način kodiranja već je u uporabi u nekim europskim zemljama, a nastoji se etablirati i u našim uvjetima kako bi se u budućim prospektivnim studijama mogle izbjeći pogreške iz ove studije. Problem u nomenklaturi odnosno razlikovanju ASD tipa *ostium secundum* od otvorenog foramena ovale navode i drugi istraživači.^{56,57} Naime, većina se tih defekata sama zatvori tijekom dojenačke dobi, dok s druge strane neki i dalje perzistiraju. Opisani su i hemodinamski značajni defekti koji su se napokon spontano zatvorili.⁵⁶

Od Clarkovih patogenetskih skupina najučestaliji su defekti nastali poremećajem intrakardijalnog protoka krvi, dakle srčane malformacije; perimembranozni VSD, ASD tipa *ostium secundum*, perzistentni Botallijev duktus te opstruktivske lezije izlaznog trakta lijeve i desne klijetke (pulmonalna i aortna stenoza, koarktacija aorte i sindrom hipoplastičnoga lijevog srca). Konotrunkalne anomalije, dakle malformacije, zauzimaju drugo mjesto i čine 14% od ukupnih anomalija u našoj populaciji, s jednakom distribucijom među spolovima, kao što su npr. tetralogija Fallot, zajednički arterijski trunkus, dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desnog ventrikula i transpozicija velikih krvnih žila. Gotovo uvijek zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć te nerijetko invazivni postupak ili kardiokiruršku intervenciju. Nastanak im je objašnjen poremećajem migracije stanica neuralnoga grebena utjecajem genskih ili teratogenih noksa. Mogu se razviti zbog smanjenja unosa folne kiseline, koja se ujedno smatra i odgovornom za nastanak i razvoj 60% rascjepa neuralne cijevi. U CBDSS (*California Birth Defects Surveillance System*), djeca majki koje su uzimale 0,4 mg folne kiseline u perikonceptijskom periodu imala su 40% manju prevalenciju konotrunkalnih srčanih grešaka.²⁵ Na osnovi tih saznanja, preventivnom provedbom javnozdravstvenih mjera u cjelokupnoj populaciji, a poglavito rizičnoj, u perikonceptijskom periodu, moglo bi se očekivati smanjenje učestalosti ovih teških srčanih grešaka. Poremećaj apozitve odgovoran je za nastanak 11% grešaka u našoj populaciji. U 98% tih grešaka riječ je o muskularnom septalnom defektu, a čija prevalencija pri rođenju, kako je ranije navedeno, pokazuje porast tijekom razdoblja istraživanja.

Četvrta su skupina srčanih grešaka po učestalosti u našoj populaciji poremećaji izvanstaničnog matriksa, ponajprije endokardijalnih jastučića. Te se greške susreću u 4,6% svih srčanih grešaka i njihova je pojava uglavnom vezana uz kromosomske aberacije. Najveći broj (oko 75%) bolesnika iz ove skupine upravo su bolesnici s Downovim sindromom. Kako je prevalencija Downova sindroma praktički stalna u svim populacijama, tako je i prevalencija ovih grešaka stalna u većini literaturnih podataka (Hoffman, Bosi 5,3%, EUROCAT 5%, Šamanek 4,0%, Malta 4,0%)^{6,123,126–128} dok u BWIS studiji čine 7,9% svih srčanih grešaka s udjelom bolesnika s Downovim sindromom od 65%. Značajno je da tijekom trajanja studije dolazi do smanjenja udjela bolesnika s Downovim sindromom u ukupnom broju ovih grešaka sa 74% u prve dvije godine

trajanja studije na 57% u posljednje dvije godine.¹ U našoj populaciji nije zabilježeno smanjenje udjela bolesnika s Downovim sindromom u ukupnom broju bolesnika s PSG-om. Vrlo su rijetko zabilježene greške iz skupine poremećaja stvaranja i smještaja srčane petlje (1,3%), kao i defekti usmjerenog rasta (0,3%) u koje ponajprije spadaju anomalije utoka plućnih vena u lijevi atrij. U BWIS studiji greške iz ovih skupina zabilježene su nešto češće; 5,7% grešaka pripadalo je skupini poremećaja smještaja i stvaranja srčane petlje, dok su se anomalije utoka plućnih vena pojavile u 1,4% svih grešaka. Učestalost pojave grešaka iz ostalih skupina po Clarku ne razlikuje se značajno od onih koje su zabilježene u ovoj studiji.¹

Ni prevalencija prirodnih srčanih grešaka ni dijagnostičke mogućnosti u našoj se populaciji ne razlikuju znatno od one prikazane u svjetskoj literaturi. No, i dalje nam ostaje nerazjašnjena povećana prevalencija prirodnih srčanih grešaka u pojedinim županijama, što pokazuje potrebu za daljnjim istraživanjem razvojnog mehanizma i etiologije te raznolike skupine bolesti. Kako ova studija nije dizajnirana kao *case-control* studija, njezina je snaga u raspoznavanju rizičnih čimbenika ograničena, tako da zaključci i povezanosti koje su navedene mogu samo pridonijeti oblikovanju hipoteze za daljnje istraživanje. Epidemiološke su studije prirodnih srčanih grešaka nužne zbog velikog emocionalnog i ekonomskog opterećenja koje te bolesti uzrokuju društvu i pojedincu. Kao i na drugim poljima potrebno ih je pažljivo isplanirati i standardizirati da bi se omogućila njihova integracija unutar postojećih podataka.

LITERATURA

1. Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA, ur. Epidemiology of congenital heart disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981–1989. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 1995.
2. Strauss AW, Johnson MC. The genetic basis of paediatric cardiovascular disease. *Semin Perinatol* 1996;20:564–76.
3. Guyer B, Strobino DM, Ventura SJ. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 1996;98:1007–19.
4. Moller JH, Allen HD, Clark EB. Report of the task force on children and youth. *Circulation* 1992;88:2479–86.
5. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19 502 births with long-term follow up. *Am J Cardiol* 1978;42:641–7.
6. Bound JP, Logan WFW. Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1947–1971. *Br Heart J* 1977;39:445–50.
7. Mitchel SC, Korons SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56 109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971;43:323–32.
8. Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F i sur. Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted County, Minnesota, 1950–1969. *Mayo Clin Proc* 1971;46:794–9.
9. Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL. Congenital heart disease among 160 480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969. Implications for surgical treatment. *Br Heart J* 1981;46:55–62.
10. Laurson HB. Some epidemiological aspects of congenital heart disease in Denmark. *Acta Paediatr Scand* 1980;69:619–24.
11. Bower C, Ramsay JM. Congenital heart disease: a 10 year cohort. *J Paediatr Child Health* 1994;30:414–8.
12. Poland BJ, Lowry RB. The use of spontaneous abortions and stillbirths in genetic counseling. *Am J Obstet Gyn* 1974;118:322–6.
13. Ferencz C, Correa-Villaseñor A. Overview: The epidemiologic approach to the study of congenital cardiovascular malformations. U: Clark EB, Markwald RR, Takao A (ur). *Developmental mechanisms of heart disease*. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 1995, str. 629–39.
14. Storch TG, Mannick EE. Epidemiology of congenital heart disease in Louisiana: an association between race and sex and the prevalence of specific cardiac malformations. *Teratology* 1992;46:271–6.
15. Grossfeld PD, Chien KR. Molecular genetics of congenital heart disease. U: Clark EB, Nakazawa M, Takao A (ur): *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: twenty years of progress in genetics and developmental biology*. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 2000, str. 43–66.
16. Whitmore R, Hobbins J, Allen EJ. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:641–51.
17. Ferencz C, Boughman JA, Neill CA. Congenital cardiovascular malformations: Questions on inheritance. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:756–63.

18. *Correa-Villaseñor A, McCarter R, Downing J.* White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors. *Am J Epidemiol* 1991;134:393-402.
19. *Chien KR.* Molecular advances in cardiovascular biology. *Science* 1993; 260:916-7.
20. *Anderson PAW.* Cardiovascular molecular genetics. *Curr Opin Cardiol* 1994;9:78-90.
21. *Bouvagnet P, Sauer U, Debrus S.* Deciphering the molecular genetics of congenital heart disease. *Herz* 1994;19:119-25.
22. *Payne RM, Johnson MC, Grant JW.* Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995;91:494-504.
23. *Johnson MC, Payne RM, Grant JW.* The genetic basis of pediatric heart diseases. *Ann Med* 1995;27:289-300.
24. *Olson EN, Srivastava D.* Molecular pathways controlling heart development. *Science* 1996;272:671-6.
25. *Clark EB.* Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996;20:465-72.
26. *Correa-Villaseñor A, Ferencz C, Loffredo C i sur.* Paternal exposures and cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3(Suppl1):173-85.
27. *Ando M, Takao A, Mori K.* Genetic and environmental factors in congenital heart disease. U: Inouye E, Nishimura H, ur. *Gene-environmental interaction in common diseases.* Baltimore: University Park Press; 1977, str. 71-88.
28. *Lenke RR, Levy HL.* Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *New Engl J Med* 1980;303:1202-8.
29. *Watkins PJ.* Congenital malformations and blood glucose control in diabetic pregnancy. *Br Med J* 1982;284:1357-8.
30. *Lacro RV.* Dysmorphology. U: Fyler DC, ur. *Nadas' pediatric cardiology.* Philadelphia: Hanhey & Belfus; 1992, str. 37-57.
31. *Schoetzu A, Sauer U, van Santen F.* Klassifizierung angeborener kardiovaskulärer Fehlbildungen nach pathogenetischen Mechanismen. U: Schmacher G, Sauer U, ur. *Pathogenese, Epidemiologie und Genetik.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1999, str. 67-74.
32. *Clark EB.* Mechanisms in the pathogenesis of congenital heart defects. U: Pierpont ME, Moller J, ur. *The genetics of cardiovascular disease.* Martinus-Nijhoff, Boston, 1986, str. 3-11.
33. *Malčić I, ur.* Pedijatrijska kardiologija – odabrana poglavlja. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
34. *Carlgreen LE, Ericson A, Källén B.* Monitoring of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 1987;8:247-56.
35. *Carlgreen LE.* The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg. *Proc Assoc Eur Cardiol* 1969;5:2-8.
36. *Carlgreen LE.* The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg 1941-1950. *Br Heart J* 1959;21:40-50.
37. *Mészáros M, Nagy A, Kraszna G.* Birth prevalence of congenital cardiovascular malformations in Hungary. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1980; 21:221-5.
38. *Czeizel A, Kamarás J, Balogh Ö.* Incidence of congenital heart defects in Budapest. *Acta Paediatr Hung* 1972;13:191-202.
39. *Bosi G, Scorrano M, Tosato G.* The Italian multicentric study on epidemiology of congenital heart disease: first step in the analysis. *Cardiol Young* 1999;9:291-9.
40. *Šámanek M, Slavík Z, Zborilová B.* Prospective study on incidence, treatment and outcome of heart diseases in 91 823 liveborn children. *Pediatr Cardiol* 1989;10:205-11.
41. *Roberts WC.* The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
42. *Šámanek M.* Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. *Cardiol Young* 2000;10:179-85.
43. *Pexieder T, Bloch D.* EUROCAT working party on congenital heart disease. EUROCAT subproject on epidemiology of congenital heart disease: first analysis of the completed study. U: Clark EB, Markwald RR, Takao A, ed. *Developmental mechanisms of heart disease.* New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 1995, str. 655-68.
44. *Grech V, Agius-Muscat H, Savona-Ventura C.* Regional differences in birth prevalence of congenital heart disease in Malta. *Cardiol Young* 1999;9:150-4.
45. *Edmond LD, James LM.* Temporal trends in the incidence of malformations in the United States, selected years, 1970-71, 1982-83. *MMWR* 1985;34(Suppl):1-3.
46. *Pinkley K, Stoefz PA.* Current trends: ventricular septal defect. *MMWR* 1981;30:609-10.
47. *Layde PM, Dooley K, Erickson JD.* Is there an epidemic of ventricular septal defects in the U.S.A.? *Lancet* 1980;1:407-8.
48. *Fixler DE, Pastor P, Chamberlin M.* Trends in congenital heart disease in Dallas county births 1971-1984. *Circulation* 1990;81:137-42.
49. *Colloridi V, Ventriglia F, Bastianon V.* Natural history of ventricular septal defects by serial color-flow Doppler echocardiographic studies. *Cardiol Young* 1993;3(Suppl 1):140.
50. *Cook D, Izukawa T, Rowe RD.* An epidemic of ventricular septal defects? *Lancet* 1980;1:1297.
51. *Hiraishi S, Agata Y, Nowatari M.* Incidence and natural course of trabecular ventricular septal defects: two-dimensional echocardiography and color Doppler flow imaging study. *J Pediatr* 1992;120:409-15.
52. *Martin GR, Perry LW, Ferencz C.* Increased prevalence of ventricular septal defect: epidemic or improved diagnosis. *Pediatrics* 1989;83:200-3.
53. *Spooner EW, Hook EB, Farina MA.* Evaluation of a temporal increase in ventricular septal defects: estimated prevalence and severity in north-eastern New York, 1970-1983. *Teratology* 1988;37:21-8.
54. *Riggs T, Sharp SE, Batton D i sur.* Spontaneous closure of atrial septal defects in premature vs full-term neonates. *Pediatr Cardiol* 2000;21:129-34.
55. *Franklin RCG, Anderson RH, Daniels O i sur.* The European Paediatric Cardiology Code. *Cardiol Young* 1999;9:633-57.
56. *Fukazawa M, Fukushige J, Ueda K.* Atrial septal defects in neonates with reference to spontaneous closure. *Am Heart J* 1988;116:123-7.
57. *Richards MR, Merritt KK, Samuels MH i sur.* Congenital malformations of the cardiovascular system in a series of 6.053 infants. *Pediatrics* 1955; 15:12-29.

Popis sudionika u istraživanju:

Miroslav Aberle, Abuzeid El Rashied, Vladimir Ahel, Ranka Carin, Miljenka Crnčić-Orlić, Brigitte Czeisberger, Neven Čaće, Nada Čosić, Mira Došen-Gomezelj, Zdravka Gjergja, Rudolf Jakl, Željka Kokoš, Mira Krstulović-Sršen, Tanja Lukanović, Branko Marinović, Karmen Markičević, Ivo Matić, Vitomir Metličić, Neven Milić, Ivo Moković, Vojko Rožmanić, Biserka Srbelj-Dehlić, Dragutin Sudar, Dalibor Šarić, Mirjana Turjak, Mladen Viljevac, Sanja Zaputović.