

Epidemiologija prirođenih srčanih grješaka na području Knina u petogodišnjem razdoblju 2008.-2013.

Nada Kljajić¹, Luka Brajković², Eugenio Stoini¹, Joško Mišulić¹, Tatijana Šipalo¹

Prirodne srčane grješke (PSG) najčešći su uzrok smrti u perinatalnom i ranom neonatalnom razdoblju. Cilj je analizirati učestalost i tip PSG-a kod djece koja žive na području Knina, procijeniti utjecaj okolišnih čimbenika i pozitivne obiteljske anamneze na pojavnost PSG-a i ishod liječenja u razdoblju od 1. 4. 2008. do 1. 4. 2013. U studiju smo uključili 1068-ero djece rođene u Kninu u petogodišnjem razdoblju s mjestom stanovanja u Kninu i okolici u udaljenosti do 30 km od Knina. Popunjavali smo upitnik s pitanjima o populacijskom kretanju PSG-a. Učestalost PSG-a kod djece s područja Knina i okolice u navedenom razdoblju značajno je viša u odnosu na prevalenciju PSG-a u Hrvatskoj u dvije velike epidemiološke studije i iznosi 28,0 promila ($p < 0,001$). Tešku srčanu grješku imalo je 16,1% djece. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na okolnost PSG-a imalo je 16,1% djece, a pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku drugu nasljednu bolest u obitelji njih 16,1%. Nisu evidentirani štetni čimbenici ili supstancije vezani za okolinu, odnosno za radno mjesto. Prevalencija PSG-a na području Knina u navedenom razdoblju viša je u odnosu na prevalenciju iz hrvatskih epidemioloških studija. Postojanje nasljedne mase koja pripada srčanim grješkama vodeći je razlog veće prevalencije PSG-a na ovom području, a na visinu prevalencije utjecala je dostupnost medicinskih pretraga.

Ključne riječi: srčane grješke; Hrvatska

UVOD

Prirodne srčane grješke (PSG) pripadaju najčešćim i najtežim anomalijama jednog organskog sustava. One su najčešći uzrok smrti u perinatalnom i ranom neonatalnom razdoblju i među najčešćim anomalijama koje se kao kronične bolesti iz dječje prenose u odraslu dob (1). Zbog svoje učestalosti posljedica za bolesnika, njegovu obitelj i društvo, kao i zbog često nerazjašnjene etiopatogeneze, prirodne grješke su posljednjih desetljeća postale jedan od značajnih medicinskih problema. Pouzdana procjena njihove incidencije i prevalencije čini osnovu za planiranje zdravstvene zaštite i istraživanje njihove etiologije (2, 3). Zahvaljujući sve boljim metodama liječenja, postotak djece koja preživljavaju kao i javnozdravstveno značenje sve su veći (4). Izvješća o prevalenciji značajno se razlikuju i kreću se u rasponu od 3 do 17 na 1000 živorođene djece, ovisno o kriterijima uključivanja u studiju, odnosno o metodama istraživanja (5, 6, 7, 8, 9). Ne može se zanemariti i populacijska varijabilnost prema zemljopisnoj širini. Općenito incidencija PSG-a kod novoro-

đene djece iznosi 1%, što znači da na 100 porođaja očekujemo jedno dijete s PSG-om (10).

Neke su prirodne srčane grješke genetički određene, dok druge nastaju tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja zbog infekcije ili toksičnog djelovanja. Suvremene spoznaje o uzrocima nastanka PSG-a pokazuju da su genetička načela znatno važnija od okolišnih čimbenika (11). Oko 80% PSG-a uzrokovano je multifaktorski, odnosno kombinacijom nasljednih i okolišnih čimbenika (12, 13, 14). Oko 20% pripada kromosomskim aberacijama, mendelskim sindromima,

¹ Opća i veteranska bolnica "Hrvatski ponos" Knin, Odjel za dječje bolesti, 22300 Knin

² KBC Split, Klinika za ženske bolesti i porode, Spinčićeva 1, 21000 Split

Adresa za dopisivanje:

Nada Kljajić dr. med. specijalistica pedijatrije, subspecijalistica pedijatrijske pulmologije; Opća i veteranska bolnica "Hrvatski ponos" Knin, Odjel za dječje bolesti; Svetoslava Suronje 12, 22 300 Knin; e-mail: nada.kljajic1@gmail.com

Primljeno/Received: 2. 6. 2015., Prihvaćeno/Accepted: 28. 9. 2015.

nesindromskim monogenim poremećajima ili teratogenima (15). Downov sindrom i velokardiofacijalni sindrom najčešći su sindromi kod kojih su opisani PSG-i. Broj PSG-a uzrokovanih monogenim poremećajima je malen. Dosad je kod nesindromskih PSG-a prepoznato 30 gena, no nije u potpunosti razjašnjena njihova uloga u njihovom nastanku (16). Okolišni čimbenici kao što su lijekovi, infektivni i metabolički čimbenici, toksini, boje i izloženost rengenkom zračenju imaju značajno manju ulogu, ali se ne smiju zanemariti (17, 18).

U Hrvatskoj je ozbiljnije istraživanje prirođenih srčanih grješaka započelo potkraj devedesetih godina. Prva ozbiljna hrvatska epidemiološka studija obuhvatila je šestogodišnje razdoblje od početka 1995. do kraja 2000. godine, kojom je prilikom utvrđena prevalencija od 8 ‰. To je bila retrospektivna multicentrična epidemiološka studija u koju je uključeno 276 565-ero djece rođene u tom razdoblju, od kojih je njih 2204-ero imalo prirođenu srčanu grješku (5, 6).

Najveća hrvatska epidemiološka studija uključila je djecu rođenu u petogodišnjem razdoblju 2002.-2007. Tijekom tog istraživačkog razdoblja u Hrvatskoj je rođeno 205 051-no dijete, od čega je 1480-ero djece imalo srčanu grješku, s prevalencijom od 7,2 ‰. To je i prva klinička epidemiološka studija, studija ishoda bolesti, jedna od rijetkih u hrvatskoj literaturi koja je provedena radi prepoznavanja problema u struci i stvaranja smjernica za rješavanje ovog medicinskog problema (19, 20).

Ove studije (1995.-2000. i 2002.-2007.) okosnica su istraživanja prirođenih srčanih grješaka u Hrvatskoj, kako u populacijskom tako i u kliničkom epidemiološkom smislu.

CILJEVI

1. procijeniti prevalenciju prirođenih srčanih grješaka u Kninu i okolici u 5-godišnjem razdoblju (1. 4. 2008.-1. 4. 2013.),
2. procijeniti utjecaj okolišnih čimbenika i pozitivne obiteljske anamneze na pojavnost prirođenih srčanih grješaka,
3. ishod liječenja djece koja su rođena u spomenutom razdoblju.

Kriteriji za isključenje iz studije su mali defekti interatrijskog septuma, koji je prohodan foramen ovale što se spontano zatvori do kraja prve godine života, nalaz bikuspidne aortne valvule, nalaz brzine preko aortne valvule manje od 2 m/s, koji nije pokazivao progresije, jednako kao i nalaz brzine preko pulmonalne valvule ispod 2 m/s koji nije pokazivao progresije, prolaps mitralne valvule, izolirana insuficijencija jednog od zalistaka.

Skupina bolesnika s nalazom na srcu koji se tijekom praćenja nije izdiferencirao kao srčana grješka koju treba uvrstiti u

izvješće o prevalenciji, označena je kao „upitno postojanje srčane grješke“.

METODE

U studiju smo uključili 1068-ero djece rođene u Kninu u petogodišnjem razdoblju s mjestom stanovanja u Kninu i okolici na udaljenosti do 30 km od Knina.

Popunjavali smo upitnik s pitanjima o populacijskom kretanju PSG-a prema preporukama EUROCAT projekta koji sadrži sljedeće podatke: ime i prezime bolesnika, spol, datum i godina rođenja, paritet majke, podatci o višepodnoj trudnoći, podatak o prenatalnoj kardiološkoj dijagnozi, podatci o akutnoj bolesti majke tijekom trudnoće, majčinoj kroničnoj bolesti, dob oca i majke, izloženost utjecajima okoliša (alkohol, droga, antiepileptici, pušenje, izloženost olovu, štetnim bojama i supstancijama vezanim za okolinu, radno mjesto), opstetrička anamneza (podatci o prethodnim trudnoćama, o pobačajima), obiteljska anamneza na okolnost srčane grješke, obiteljska anamneza na okolnost drugih nasljednih bolesti, datum dijagnoze, podatci o neinvazivnoj i invazivnoj kardiološkoj obradi, kardiološka dijagnoza, združenost s ekstrakardijalnim malformacijama, potreba za samo medikamentoznim liječenjem, potreba za operativnim liječenjem, bez potrebe za liječenjem, nalaz obdukcije u slučaju smrtnog ishoda. Podatke smo prikupljali iz medicinske dokumentacije i telefonskom anketom.

REZULTATI

Od ukupno 1068-ero djece kardiološki je nadzirano ukupno 71-no (6,7%) dijete. Kod svakog djeteta obavljen je 2D ultrazvuk, kolor dopler, EKG. Od toga je 41-no dijete nadzirano kao upitno postojanje srčane grješke. Kod 33-je djece evidentiran je otvoreni foramen ovale koji se zatvorio do dobi od godinu dana i 8-ero djece s prohodnim ductusom Botalli, koji je tijekom praćenja zatvoren.

U navedenom razdoblju evidentirano je 30-ero djece sa srčanom grješkom, što iznosi 28,0 promila na 1000 živorođene djece i značajno je više u odnosu na izračunatu prevalenciju u dvije hrvatske epidemiološke studije (χ^2 P < 0,001).

Prema spolu bilo je 17 muške djece 56,6% i 13 ženske (43,3%), s omjerom 1/0,7. Sva su djeca rođena u terminu s prosječnom tjelesnom masom od 3270 g (\pm 670g) i tjelesnom dužinom od 50,3 cm (\pm 3,7 cm). Niti jedno dijete nije rođeno iz višepodne trudnoće.

Petero djece (16,1%) rođeno je s teškom srčanom grješkom. Četvero djece je pravodobno operirano u inozemnim centrima i sad su dobrog općeg stanja. Jedno od njih prima medikamentoznu terapiju. To su bila djeca s trikuspidnom

TABLICA 1. Podjela PSG-a prema tipu i spolu

Tip srčane grješke	broj djece	Postotak	M/Ž
Atrijski septumski defekt	14	46,6	1/0,4
Ventikulski septumski defekt	10	33,3%	1/1
Koarktacija aorte	2	6,6%	1/1
D-Transpozicija velikih krvnih žila	1	3,3%	1/0
Sindrom hipoplastičnog lijevog srca	1	3,3%	1/0
Trikuspidna atrezija tip II. C, dekstrokardija	1	3,3%	0/1
Pulmonalna stenozna	1	3,3%	0/1

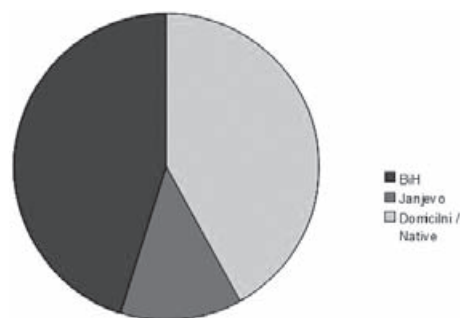
TABLICA 2. Učestalost kromosopatija i ekstrakardijalnih malformacija koje nisu dio prepoznatih sindroma

A. Kromosopatije	
Downov sindrom	1
Mikrodelecije	1
B. Ekstrakardijalne malformacije	
Urogenitalne malformacije	1
Malformacije glave i vrata	1

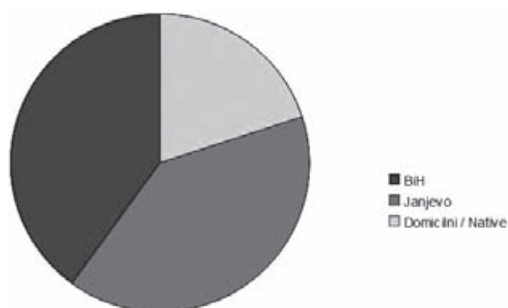
atrezijom tip II.C, dekstrokardijom, sindromom hipoplastičnog lijevog srca, D- transpozicijom velikih krvnih žila, koarktacijom aorte. Prosječno vrijeme postavljanja sumnje na ove srčane grješke bilo je 1,5 dana. Jedno dijete s koarktacijom aorte umrlo je u dobi od 8 dana. Sumnja na srčanu grješku postavljena je trećeg dana života, ali je transport uslijedio kasno, dobrim dijelom zbog nesuradnje roditelja.

Najčešća srčana grješka je atrijski septumski defekt kod 14-ero djece (46,6%). Poznato je da se otvoreni foramen ovale bez hemodinamskog značenja relativno često može naći kroz djetinjstvo. U Hrvatskoj učestalost atrijskog septumskog defekta je 15,9%. Naše istraživanje je pokazalo veću učestalost ove srčane grješke. Rezultat smo dobili pošto smo iz studije isključili djecu kojoj se foramen ovale zatvorio do godine dana života.

Ventrikulski septumski defekt dijagnosticiran je kod 10-ero djece (33,3%). Kod jednog djeteta dijagnosticiran je perimembranozni (3,3%) i kod njih 9-ero muskularni VSD (30,0%). Jedno je dijete imalo (3,3%) pulmonalnu stenozu. Pridružena druga srčana grješka nađena je kod petero djece (16,6%) (Tablica 1). Od ukupnog broja djece rođene sa srčanom grješkom jedno je dijete (3,3%) rođeno iz trudnoće tijekom koje je majka imala akutnu febrilnu bolest. Troje djece je rođeno od majki koje su imale kroničnu bolest (10,0%), od toga dvoje od majki koje su imale ekstrakardijalne malformacije i jedno od majke s hipotireozom. Kod dvoje djece otac je imao kroničnu bolest (6,6%), srčanu grješku i epilepsiju. Kod dvije majke (6,6%) iz anamneze je dobiven podatak o izloženosti okolišnim čimbenicima (pušenje).



SLIKA 1. Grafički prikaz podjele PSG-a prema zemljopisnom podrijetlu roditelja



SLIKA 2. Grafički prikaz podjele teških PSG-a prema zemljopisnom podrijetlu roditelja

Analizirajući raspoređenost djece s PSG-om na zemljovidu nije nađeno grupiranje. Nisu evidentirani drugi štetni čimbenici ili supstancije vezane za okolinu odnosno radno mjesto.

Prekid prethodnih trudnoća imale su tri majke djece s PSG-om, odnosno 10,0%. Nije evidentiran niti jedan prekid trudnoće zbog prenatalno postavljene dijagnoze srčane grješke. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na okolnost PSG-a imalo je petero (16,6%) djece sa srčanom grješkom, a pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku drugu nasljednu bolest u obitelji također petero djece. Genetička obrada obavljena je kod dvoje djece i trisomija 21, duplikacija na p kraku 8. kromosoma. Kod dvoje djece postoje ekstrakardijalne malformacije koje nisu svrstane kao dio poznatih sindroma (Tablica 2).

Prevalencija PSG-a u navedenom razdoblju triput je veća u odnosu na prevalenciju PSA-a u Hrvatskoj u dvije epidemiološke studije. U traženju odgovora na moguće uzroke povećane prevalencije PSG-a, a imajući u vidu važnost genetičkih čimbenika u nastanku PSG-a, istražili smo zemljopisno podrijetlo roditelja djece s PSG-om. Područje Knina i okolice tijekom i nakon Domovinskog rata naselilo je hrvatsko pučanstvo enklava iz BiH i Kosova iz relativno malih i kulturološko zatvorenih sredina.

Naše istraživanje pokazalo je veću prevalenciju PSG-a kod doseljenog stanovništva. To je osobito vidljivo kod ispitivanja prevalencije teških PSG-a (Slike 1 i 2).

Na visinu prevalencije PSG-a utjecala je i velika dostupnost medicinskih pretraga. Činjenica da smo u navedenom razdoblju imali svog kardiologa, koji je bio u mogućnosti da pregleda i nadzire svu djecu s registriranim srčanim šumom, drugi je značajan razlog visine prevalencije PSG-a u navedenom razdoblju.

RASPRAVA

Zbog svoje učestalosti, često nerazjašnjene etiopatogeneze, posljedica za bolesnika, njegovu obitelj i društvo prirodne mane su posljednjih desetljeća postale jedan od značajnih medicinskih problema (21). PSG-i kao najznačajniji razlog perinatalnih smrti zauzimaju posebno mjesto. Napredak medicine, zahvaljujući boljim dijagnostičkim metodama, složenim operacijskim zahvatima, poboljšanju preoperacijske i poslijeoperacijske intenzivne skrbi, doveo je do ranije i bolje dijagnostike PSG-a, omogućio bolje liječenje i duži i kvalitetniji život djece s PSG-om. Zahvaljujući sve boljoj organizaciji pedijatrijske kardijalne službe, osobito primjene kolor doplera i postojanju dobro opremljenih centara pedijatrijske kardiologije, u kojima se kateterizacijom srca može prikazati svaki detalj srčane grješke, registrira se sve veći broj grješaka koje dosad nisu bile registrirane.

Dobra organizacija pedijatrijske kardijalne službe i dostupnost dobro opremljenih centara pedijatrijske kardiologije uvjet su i za točnu procjenu prevalencije PSG-a. Podatci o prevalenciji PSG-a važni su iz više razloga. Oni nam govore o razvijenosti dijagnostičkih metoda, govore o uspješnosti liječenja, služe predočavanju i razumijevanju cjelokupnog problema zbrinjavanja ove skupine bolesnika. Važni su i za procjenu javnozdravstvenog značenja, ekonomskog i socijalnog opterećenja koji prate zbrinjavanje ovih bolesnika (22, 23).

U razumijevanju prirode nastanka PSG-a postoji nekoliko pristupa. Etiopatogenetska teorija prema Clarku iznosi tezu da je veliki broj fenotipskih ekspresija uzrokovan relativno malim brojem etiopatogenetskih čimbenika (24).

Napredak u genetici svoje područje primjene našao je u razjašnjavanju etiologije PSG-a. Brojne spoznaje upućuju na to da su genetička načela za nastanak PSG-a važnija od okolišnih čimbenika (25). Epidemiološka istraživanja potvrdila su važnost nasljednih čimbenika u nastanku PSG-a. U 62 velike epidemiološke studije, uključujući i one dvije velike hrvatske, pokazalo se da je genetički utjecaj stalno prisutan u populaciji, a da okolišni čimbenici imaju zanemarivo mali utjecaj na razvoj PSG-a (10).

Broj okolišnih čimbenika za koje se pouzdano može dokazati da su uzrokom PSG-a je ograničen. Zasad se s pouzdanošću može dokazati da uredna nadoknada folne kiseline u perikonceptijskom razdoblju i dobra regulacija glikemije tijekom trudnoće smanjuje opasnost od nastanka PSG-a (16, 26).

Naše istraživanje potvrđuje utjecaj nasljednih čimbenika na nastajanje PSG-a. Područje Knina i okolice tijekom i nakon Domovinskog rata naselilo je hrvatsko pučanstvo enklava iz BiH (Žepče, Busovača, Vitez, Travnik, Kiseljak, Kraljeva Sutjeska, Vareš) i Kosova (Janjevo). To su ljudi iz relativno malih i kulturološko zatvorenih sredina u kojima su stoljećima živjeli bez značajnijeg miješanja sa stanovnicima drugih zemljopisnih područja zbog svojih etničkih, vjerskih i kulturnih te drugih određenja. Na taj se način kod hrvatskog pučanstva koje je živjelo u navedenim enklavama mogla formirati genetička predispozicija za postojanje PSG-a. Tijekom rata stanovništvo navedenih enklava se pokrenulo sa svojih ognjišta i krenulo u progonstvo u skupinama od nekoliko stotina do nekoliko tisuća ljudi, pa su se naselili i u području Knina. Mislimo da je genetička predispozicija za postojanje PSG-a kod endogamnog stanovništva koje se doselilo u Knin možda razlog veće prevalencije PSG-a.

ZAKLJUČAK

Prevalencija PSG-a kod djece s područja Knina i okolice u navedenom razdoblju značajno je viša u odnosu na prevalenciju PSG-a u Hrvatskoj u dvije velike epidemiološke studije i iznosi 28 ‰ (χ^2 P<0,001). Tešku srčanu grješku imalo je 16,1% djece. Najčešća grješka je atrijski septumski defekt (46,6%), slijedi vetrukulski septumski defekt (33,3%) i koarktacija (6,6%). Pozitivnu obiteljsku anamnezu na okolnost prirodne srčane grješke imalo je petero (16,6%) od ukupnog broja djece sa srčanom grješkom, a pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku drugu nasljednu bolest u obitelji imalo je također njih petero (16,6%). Nisu evidentirani štetni čimbenici ili supstancije vezani za okolinu odnosno radno mjesto.

Imajući u vidu da je ovo područje tijekom i nakon Domovinskog rata naselilo hrvatsko pučanstvo enklava iz Bosne i Hercegovine i Kosova, koje je dotad živjelo u malim i kulturološko zatvorenim sredinama, smatramo da je genetičko breme vodeći razlog veće prevalencije PSG-a na ovom području. Bit će svakako zanimljivo daljnje istraživanje potencijalnih štetnih vanjskih čimbenika koji bi mogli utjecati na povećanje prevalencije PSG-a.

Kratice:

PSG - prirodne srčane grješke (Congenital Heart Diseases, CHD)
 ASD - atrijski septumski defekt
 VSD - ventrikulski septumski defekt
 VKŽ - transpozicija velikih krvnih žila

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Lechat FM, Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environ Health Perspect.* 1993;101:153-7. <http://dx.doi.org/10.2307/3431389>.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121:31-6. <http://dx.doi.org/10.1002/edra.20648>.
- Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA. Epidemiology of congenital heart disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. 1995. Futura Publishing Company, oat 2004;210-9.
- A EUROCAT Working Group. 15 years of surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1994. EUROCAT Report 7. Belgium: Scientific Institute Of Public Health Louis Pasteur. 1997;10-149. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20776>.
- Rojnić Putarek N, Malčić I. Epidemiologija prirodnih bolesti srca u Hrvatskoj – Multicentrična nacionalna studija, 1995-2000. *Liječ Vjesn.* 2003;125:232-41.
- Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr.* 2010;169:543-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-009-1064-3>.
- Bound JP, Logan WFWE. Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1947-1971. *Br Heart J.* 1977;39:445-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857\(06\)60750-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857(06)60750-0).
- Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-900. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7).
- Hoffman JIE, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004;147:425-39. <http://dx.doi.org/10.3410/f.1059765.511690>. PMID:14999190.
- Malčić I, Dilber D, Rojnić Putarek N. Važnost epidemioloških istraživanja za genetičke spoznaje na primjeru iz pedijatrijske kardiologije. *Paediatr Croat.* 2013;57:376-82. <http://dx.doi.org/10.13112/PC.2013.9>.
- Fuhrman W. Humangenetische Aspekte der angeborenen Fehlbildungen des herzens und der greossen Gefaesse. In: Doerr WG, Seifert (eds.) *Pathologische Anatomie des Herzens und seiner Huellen.* Heidelberg-Berlin: Springer Verlag; 1993;519-48.
- Murken J. Grundlagen der Humangenetik. In: Schumacher G, Sauer U. *Herzfehler und Genetik (Genetics of cardiomyopathies), Herzfehler un Genetik, Stuttgart: Wiss.Verl.-Ges; 1999;15-27.*
- Strauss AW, Johnson MC. The genetic basis of paediatric cardiovascular disease. *Semin Perinatol.* 1996;20:564-76.
- Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA (eds). *Epidemiology of Congenital Heart Disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989.* Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company; 1993;36-41.
- Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol.* 1996;20:465-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(96\)80062-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(96)80062-0).
- Malčić I, Kniewald H, Dasović-Buljević A, Delija-Presečki Ž, Rojnić-Putarek N, Jelušić M. The importance of folic acid on the onset of congenital heart disease. *Curr Stud Biotechn.* 231;231-40.
- Correa-Villaseñor A, Ferencz C, Loffredo C, Magee C. Paternal exposures and cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 1993;1:173-85.
- Ando M, Takao A, Mori K. Genetic and environmental factors in congenital heart disease. U: Inouye E, Nishimura H: *Gene-environmental interaction in common diseases.* University Park Press, 1977. Baltimore 71-88. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-91449\(90\)90825-L](http://dx.doi.org/10.1016/0002-91449(90)90825-L).
- Malčić I, Dilber D. Distribucija prirodnih srčanih grješaka u Hrvatskoj i analiza ishoda liječenja hrvatska epidemiološka studija (2002.-2007.). *Liječ Vjesn.* 2011;133:81-8.
- Dilber D. Distribucija prirodnih srčanih grješaka u Hrvatskoj, analiza rizičnih čimbenika i ishoda liječenja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2010.
- Barišić I, Tokić V, Petković G, Modrušan-Mozetić Z, Beer Z, Žužek A, Vondraček N, Milevoj Ražem M, Mršić Toth M, Ligutić I. EUROCAT – važnost epidemiološkog praćenja prirodnih mana. *Paediatr Croat.* 2003;47:181-8.
- Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, Part I: A study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:95-221.
- Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, Part II: A study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:222-35.
- Clark EB, Nakazawa M, Takao A, (eds.) *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: Twenty years of progress in genetics and developmental biology.* 2nd ed. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.; 2000.
- Malčić I, Dasović-Buljević A, Grgat J. Genetika u razumijevanju sindroma hipoplastičnog lijevog srca. *Paediatr Croat.* 2013;349-55. <http://dx.doi.org/10.13112/PC.2013.5>.
- Jiongbloed JD, Pósfalvi A, Kerstjens-Frederikse WS, Sinke RJ, van Tintelen JP. New clinical molecular diagnostic methods of congenital and inherited heart disease. *Exp Opin Med Diagn.* 2011;5:9-24. <http://dx.doi.org/10.1517/17530059.2011.540566>.

SUMMARY

Epidemiology of congenital heart defects in the Knin area during a five-year period (2008-2013)

N. Kljajić, L. Brajković, E. Stoini, J. Mišulić, T. Šipalo

Congenital Heart Diseases (CHD) are the most common cause of death in perinatal and early neonatal period. The aim of this study is to analyze the frequency and type of CHD among children living in the Knin area in the period between April 1, 2008 to April 1, 2013, to evaluate the effect of environment and positive family history on the CHD incidence and treatment outcome. The study was conducted over a five-year period and it involved 1068 children born in this period in Knin and surrounding area. We filled in a questionnaire on CHD trend in the above mentioned population. Frequency of CHD among children in the Knin area in the specified period is 28 ‰ and is significantly ($p < 0,001$) higher than the prevalence of CHD in the rest of Croatia as established by two extensive epidemiological studies. Among children with CHD, 16.1% had a severe heart defect, 16.1% had positive family history, and 16.1% had a positive history of some other inherited disease in a family. None harmful factors or substances were registered in the living or working environment of parents. The higher prevalence of CHD in the Knin area compared to other Croatian regions could be explained by the genetic load of the refugees coming in the Knin region from the secluded enclaves of Bosnia and Herzegovina and Kosovo and by above average diagnostic facilities.

Keywords: heart diseases; Croatia