

Doğumsal Kalp Hastalıkları ve Anne-Baba Akrabalığı Arasındaki İlişki

The Relationship Between Congenital Heart Diseases and Consanguinity

Hacer İlbilge ERTOY KARAGÖL¹, Cüneyt KARAGÖL², Tamer BAYSAL³

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye



ÖZET

Amaç: Çocuk kardiyoloji kliniğinde doğumsal kalp hastalığı (DKH) tanısı alan hastaların anne-baba akrabalığı açısından değerlendirilmesi.

Geçer ve Yöntemler: Ocak 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında hastanemiz çocuk kardiyoloji polikliniğine ilk kez müracaat eden 3295 çocuk olgunun dosyası geriye dönük olarak incelendi. Ekokardiyografi ile DKH tanısı alan 651 olgu çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu olarak aynı tarihler arasında başvuran ve DKH saptanmayan ve akrabalık bilgisine ulaşılabilen 2430 olgu alındı.

Bulgular: Çalışma grubundaki 651 olgunun 127'sinde (%19.5) anne-baba akrabalığı vardı. En sık olarak 3.dereceden akrabalık 87 hasta da (%68.5), ikinci sıklıkta 5. dereceden akrabalık 33 hastada (%25.9), 4. dereceden akrabalık ise 7 hastada (%5.5) tespit edildi. Kontrol grubunda akrabalık oranları çalışma grubuna benzer şekilde %20.8 olarak bulundu ve çoğunluğu 3. derece akrabalıktı. Her 2 grup arasında ve DKH alt tipleri değerlendirildiğinde anne baba akrabalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.072).

Sonuç: Çoğunun sebebi hala aydınlatılmamış olan ve çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülen DKH'da, nedene yönelik olarak akrabalık konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akrabalık, Çocuk, Doğumsal kalp hastalıkları

ABSTRACT

Objective: Evaluation of patients who presented at the pediatric cardiology clinic and received a diagnosis of congenital heart disease (CHD) in terms of consanguinity.

Material and Methods: The files of 3295 patients who presented at the pediatric cardiology clinic of our hospital for the first time between January 2008 and January 2009 were retrospectively examined and 651 cases who were diagnosed with CHD via echocardiography were included in the study. The control group included 2430 cases who were not diagnosed with CHD and whose consanguinity information was available.

Results: Consanguinity was present in 127 of the 651 cases (19.5%) in the study group. The consanguinity was third degree in 87 patients (68.5%), fifth degree in 33 patients (25.9%) and fourth degree in 7 patients (%5.5). The consanguinity rate of the control group was 20.8% and similar to the study group, with most subjects reporting third degree consanguinity. Evaluation of the two groups and the congenital heart disease subtypes showed no statistically significant difference regarding consanguinity (p=0.072).

Conclusion: CHD is thought to be a result of the interaction between environmental and genetic factors but most of the reasons are still unknown. We believe that more studies on consanguinity as a reason of CHD are needed.

Key Words: Consanguinity, Child, Congenital heart disease

GİRİŞ

Kardiyovasküler sistem anomalileri en sık görülen konjenital anomaliler olup, canlı doğan bebeklerde 5-10/1000 arasında bildirilmektedir (1,2). Çoğunluğu izole iken, yaklaşık üçte birine ekstrakardiyak anomaliler eşlik eder (3). Doğumsal kalp hastalıklarının (DKH) nedenleri henüz iyi bilinmemektedir. Ancak klasik olarak olguların çoğundan genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöryel kalıtım sorumlu tutulur. Daha azından ise kromozom anomalileri, tek gen defektleri ve çevresel faktörler sorumludur. Akraba evliliği ise toplumda var olan %2-5'lik anomalili bebek doğurma riskini yaklaşık olarak iki kat artırır (4). Dolayısıyla genetik geçişin oldukça önemli olduğu DKH da akraba evliliği epidemiyolojiyi etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada DKH tanısı konulan çocuk olgularda anne-baba akrabalığının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine ilk kez müracaat eden olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Ekokardiyografik (EKO) değerlendirmesi olmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Olguların demografik özellikleri, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, varsa akrabalığın derecesi, eşlik eden sendrom varlığı, EKO bulguları ve tanıları dosyalarından kaydedildi. İzole DKH tanısı konulanlar ile DKH tespit edilmeyenler ebeveyn akrabalığı açısından karşılaştırıldı. Kliniğimizde EKO değerlendirmesi Hawlett Packard Sonos 5500 cihazı ile S 2-4 ve 12 sektör problemleri kullanılarak çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Tanımlamalar

Doğumsal kalp hastalığı

Kalbin ve intratorasik büyük damarların doğuştan var olan yapısal anomalileri olarak tanımlandı (5). Tespit edilen DKH'ı Avrupa Çocuk Kardiyoloji Derneğinin tanı kodları esas alınarak sınıflandırıldı (6). Otuz altı haftadan küçük doğan ve/veya yaşı üç aydan küçük olan bebeklerde saptanan Patent duktus arteriozus (PDA) dikkate alınmadı. İnceleme sırasında subkostal bakıda foramen ovale flap'i izlenmeyen, interatriyal septumun devamlılığının kesintiye uğradığı (T bulgusu) ve soldan sağa şanti olan hastalar atriyal septal defekt (ASD) olarak değerlendirildi. İzole patent foramen ovale tespit edilen olgular normal olarak değerlendirildi. Mitral yetersizliği olan mitral valv prolapsusu (MPV) olguları da DKH olarak değerlendirildi. Eğer Ventriküler septal defekt (VSD), tek başına ise izole VSD olarak değerlendirildi. Eşlik eden ASD, PDA, pulmoner darlık (PD), aort darlığı (AD) ya da koarktasyonu (AK) ya da MVP varsa, VSD ve basit DKH birlikteliği (VSD+BDKHB) olarak değerlendirildi. Bu basit DKH'ları da tek başına ise izole olarak değerlendirildi. Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi ya da büyük arter transpozisyonu gibi kompleks DKH' daki VSD' ler ayrıca değerlendirilmedi.

Akrabalık derecesi

Anne-baba arasındaki akrabalık düzeyi Thompson'a göre derecelendirildi. Anne, baba, kardeşler ile çocuklar birinci dereceden, büyük anne, büyük baba, torunlar, teyze, hala, amca, dayı ve yeğenler ikinci dereceden, birinci kuzenler, torun çocukları, büyük büyük anne ve baba, büyük hala, büyük teyze, büyük amca, büyük dayı ve kardeş torunları üçüncü dereceden, anne ya da babanın kardeşlerinin torunları dördüncü dereceden ve ikinci yeğen yani yabancı kimselerle evlilik yapmış birinci yeğen çocukları arasındaki akrabalık ise beşinci dereceden akraba evliliği olarak tanımlandı (7).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS for Windows, Version 18.0, SPSS Inc, U.S.A) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin sınıflandırılması için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Sayısal olmayan veriler yüzde ile ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca ile belirtildi. Her 2 gruptaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince kliniğimize ilk kez başvuran 3295 olguya EKO yapılmış ve bunlardan 689 olgu (%20.9) DKH tanısı almıştı. Bu olguların yaş ortancası 44.8 ± 58.2 ay olup %50.6'sı ($n=349$) erkek, %49.4'ü kızdı ($n=340$). Tespit edilen 689 DKH'lı hasta grubundan tanımlanmış genetik sendromları olanlar çalışma dışı bıraktıktan sonra kalan 651 olgunun 127'sinde (%19.5) anne-baba akrabalığı vardı. En sık olarak 3.dereceden akrabalık 87 hasta da (%68.5) tespit edildi, ikinci sıklıkta 5. dereceden akrabalık 33 hastada (%25.9) mevcuttu, 4. dereceden akrabalık ise 7 hastada (%5.5) tespit edildi. Bu DKH tipleri ve mevcut anne-baba akrabalığı oranları Tablo 1'de verildi. Kontrol grubu olarak çocuk kardiyoloji polikliniğine aynı tarihler arasında başvuran ve DKH saptanmayan ve akrabalık bilgisine ulaşılabilen 2430 olgu alındı. Kontrol grubunda akrabalık oranları çalışma grubuna benzer şekilde %20.8 olarak bulundu ve çoğunluğu 3. derece akrabalıktı. Her 2 grup arasında ve DKH alt tipleri değerlendirildiğinde anne baba akrabalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.072$)

TARTIŞMA

Akraba evliliği dünya toplumunun %20'si tarafından tercih edilmektedir, ülkemizde akraba evliliği sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte genel olarak %20-25 arasında olduğu bildirilmektedir. En sık Doğu ve Güney Doğu Anadolu'da görülürken daha az oranda Batı illerinde saptanmıştır (8). Konya ilinde akraba evliliği sıklığı yapılan çalışmalarda %23.2 olarak bildirilmiştir (9). Kontrol grubumuzda akrabalık oranı literatüre

Tablo I: DKH'larında akrabalık oranları.

DKH Tipi	Sayı	Akrabalık sayısı	Akrabalık %	p değeri
İzole ASD	266	42	15.7	p=0.096
İzole VSD	100	23	23.0	p=0.074
ASD + VSD	74	12	16.2	p=0.092
ASD + BDKHB*	49	8	16.3	p=0.090
Pulmoner darlık	28	8	28.5	p=0.070
PDA	23	4	17.3	p=0.086
Fallot tetralojisi	22	8	36.3	p=0.066
Aort darlığı	19	6	31.5	p=0.068
Aort koarktasyonu	11	2	18.1	-
AVSD	4	2	50.0	-
VSD+BDKHB	7	3	42.8	-
ASD+VSD+BDKHB	8	3	37.5	-
MVP	8	1	12.5	-
BAT	6	-	-	-
Turunkus arteriozus	5	3	60.0	-
ÇÇSV	3	-	-	-
TAPVDA	4	1	25.0	-
Malpozisyon	4	1	25.0	-
BDKHB	3	-	-	-
Tek ventrikül	2	-	-	-
Hipoplastik sol kalp	1	-	-	-
Pulmoner atrezi	1	-	-	-
Düzeltilmiş BAT	1	-	-	-
Pul. kapak yokluğu s.	1	-	-	-
Paraşüt mitral kapak	1	-	-	-
Toplam	651	127	19.5	p=0.072

ve Konya ili verilerine uygun bulundu. Veriler kıyaslandığında VSD'de %23, pulmoner darlıkta %28, fallot tetralojisinde %36, aort darlığında %31 şeklinde toplum ve kontrol grubu yüzdesinin üzerinde bir akraba evliliği sıklığı olmasına rağmen istatistiksel olarak hiçbir DKH'ı tipinde ve genelinde akrabalık açısından anlamlı fark saptamadık.

Akraba evliliği ve DKH ilişkisi literatürde birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlar içinde İngiltere'de yapılan bir çalışmada İngiltere'de yaşayan Müslüman Asyalı grup ile İngiliz toplumu karşılaştırılmış ve akraba evliliğinin yaygın olduğu, Asyalı grupta kompleks kardiyak anomalilerin sıklığı daha fazla bulunmasına rağmen basit DKH'ları (PDA, VSD, ASD, PD, BAT, AK, Fallot tetralojisi) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (10). Başka bir çalışmada kontrol grubuna göre 1. ve 2. derece kuzen evliliği olan grupta ASD, valvüler AS, MVP ve FT sıklığında anlamlı fark tespit edilmesine rağmen diğer DKH'larında anlamlı fark saptanmamıştır (11). Suudi Arabistan'dan yapılan bir başka çalışmada DKH tespit edilen 949 hastanın akrabalık bilgileri ulusal verilerle kıyaslanmış ve DKH da akrabalığın anlamlı derece yüksek olduğu bulunmuştur, aynı çalışmada VSD,

ASD, AVSD, Pulmoner atrezi ve PD'da akrabalık anlamlıyken, FT, Triküspit atrezisi, AS, AK, PDA'da fark saptanmamıştır (12). Subramanyan ve ark.nın (13) yaptıkları çalışmada ise bizde olduğu gibi DKH ve akrabalık arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Ülkemizde Özyürek ve ark.'nın (14) İzmir ilinde 66 DKH'lı çocuk ile yaptıkları çalışmada hasta grubunda anne-baba akrabalığı %22.7, kontrol grubunda %4.3 bulunmuş ve akraba evliliğinin DKH riskini anlamlı derecede arttırdığı belirtilmiştir (p=0.0075). Aynı çalışmada ailesinde DKH olan bireylerde, DKH riskinin normal popülasyona göre 3.48 kat arttığı vurgulanmıştır (14). Çalışmamızda DKH'ı olan akraba öyküsü sadece 16 (%3.3) olguda bulunmuştur anlamlı değildir. Bütün bunlar göz önüne alındığında DKH ve akraba evliliği arasında çalışmalarla belirlenmiş belirgin bir ilişki gösterilememiştir. Genel olarak akraba evliliğinin DKH sıklığını artırdığı kabul edilse de tek tek ele alındığında, literatürde akrabalıkla ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış bir DKH tipi yoktur. Yapısal kalp anomalilerinin çoğu (%90) idiyopattir, %8 civarında kromozomal hastalıklar (Trizomi 13, 18, 21 ve Turner sendromu vb) veya tek gen bozukluğu olan genetik etiyolojik neden vardır, %2 sinde ise çevresel teratojenler suçlanmaktadır (4,15).

Birçok kuşakta DKH'ı olan aileler vardır bu durumda Mendelyen faktörler ve teratojenite öncelikle irdelenmelidir. DKH'larının %3'ü Mendelyen net kalıtım şekli gösterir, akraba evliliklerinde DKH varlığında önemli olan bu mendelyen kalıtım şeklidir. Kompleks veya izole olarak görülebilen DKH'larında tanımlanmış birkaç Mendelyen kalıtım şekli dışında çoğunun genetik geçişi bilinmemektedir (16). Aynı kalp defektinin olup olmadığına bakılmaksızın hasta iki kardeş varlığında, gelecek 3. kardeşte risk, nadir defektler için %5, VSD gibi sık görülenler için %10 olarak verilebilir (4).

Sadece genetik faktörlerin belirleyici olmadığı bu hasta grubunda akraba evliliği tek başına bir risk faktörü olamayacağı açıktır. Vakaların %2-4'ünden bilinen çevresel faktörler ya da annede diyabet, fenilketonüri veya sistemik lupus eritematozus, konjenital rubella sendromu ve maternal ilaç alımı, radyasyon, alkol, sigara kullanımı gibi durumları kapsayan teratojenik etkiler sorumlu tutulmaktadır (4,17).

Erken tanı ve tedavisi oldukça önemli olan DKH'na neden olan etiyolojik nedenin belirlenmesi hastalığın takip eden kuşaklarda görülme sıklığının tahmin edilmesi ve genetik danışma verilmesi açısından oldukça önemlidir. Çoğunun sebebi hala aydınlatılmamış olan, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülen DKH'nda, nedene yönelik olarak akrabalık konusunda anlamlı bir ilişki saptayamamış olsak da bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Petrini J, Damus K, Russell R, Poschman K, Davidoff MJ, Mattison D. Contribution of birth defects to infant mortality in the United States. *Teratology* 2002;66: 3-6.
- Egbe A, Uppu S, Lee S, Stroustrup A, Ho D, Srivastava S. Temporal variation of birth prevalence of congenital heart disease in the United States. *Congenital Heart Disease* 2015;10:43-50.
- Prasad C, Chudley AE. Genetic and cardiac anomalies. The heart of matter. *Indian J Pediatr* 2002;69:321-2.
- Tekbaş ÖF, Oğur R, Uçar M. Genç erişkin erkekler arasında akraba evliliği sıklığının ve nedenlerinin araştırılması. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2005;4:120-8.
- Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004;147:425-39.
- Franklin RC, Anderson RH, Daniels O, Elliot MJ, Gevillig HH, Ghisla R, et al. Report of the Coding Committee of the Association for European Paediatric Cardiology. *Cardiol Young* 2002;12: 611-8.
- Thompson and Thompson Genetics in Medicine. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds). 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.
- Bökesoy I, Karabulut HG. Akrabalık ve genetik danışmanlık. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:30-5.
- Demirel S, Kaplanoğlu N, Acar A, Bodur S, Paydak F. The frequency of consanguinity in Konya, Turkey and its medical effects. *Genet Couns* 1997;8:295-301.
- Gatrad AR, Read AP, Watson GH. Consanguinity and complex cardiac anomalies with situs ambiguus. *Arch Dis Child* 1984;59:242-5.
- Chehab G, Chedid P, Saliba Z, Bouvagner P. Congenital cardiac disease and inbreeding: Specific defects escape higher risk due to parental consanguinity. *Cardiol Young* 2007;17:414-22.
- Becker S, Halees ZA. First-cousin mating and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Community Genet* 1999;2:69-73.
- Subramanyan R, Joy J, Venugopalan P, Sapru A, al Khusaiby SM. Incidence and spectrum of congenital heart disease in Oman. *Ann Trop Paediatr* 2000;20:337-41.
- Özyürek R, Özkayın N, Özkınay F, Dorak C, Özkınay C, Parlar A. Konjenital kalp hastalıklı olguda aile ağacı analizi. *MN Kardiyoloji* 2004;10:55-9.
- Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: The glass half empty. *Circulation Research* 2013;112:707-20.
- Granados-Riveron JT, Pope M, Bu'lock FA, Thornborough C, Eason J, Setchfield K, et al. Combined mutation screening of NKX25, GATA4, and TBX5 in congenital heart disease: Multiple heterozygosity and novel mutations. *Congenit Heart Dis* 2012;7:151-9.
- Erçal D. Doğumsal kalp hastalıklarında genetik danışma. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008;1:133-8.