

# Konjenital Kalp Hastalıklarında Risk Faktörleri ve Kardeşlerde Sık Görülen Konjenital Kalp Hastalıkları

RECURRENCE RISKS OF CONGENITAL HEART DISEASE

Uzm.Dr.Semra ATALAY\*, Prof.Dr.Şencan ÖZME\*, Prof.Dr.Süheyla ÖZKUTLU\*,  
Doç.Dr.Sema ÖZER\*, Prof.Dr.Sevim BALCI"

"Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pedatrik Kardiyoloji Ünitesi, \*\*Genetik ABD, ANKARA

## ÖZET

Konjenital kalp hastalıkları ile viruslar, ilaçlar gibi çevresel faktörler ve genetik faktörler arasında önemli bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Bu bulgular konjenital kalp hastalıklarının poligenik veya multifaktöriyel olabileceğini düşündürmektedir. Vakaların büyük çoğunluğu bu hipotezle açıklanabilir, kalp defektlerinin küçük bir kısmı ise kromozom anomalisi neticesi oluşur. Aile çalışmalarında rekürrens, birinci derece akrabalarda %5-10 bulunduğu bildirilmiştir. Rekürrens aynı tipte sık olmasına rağmen, rekurrent lezyon diğerlerine göre daha ciddi olabilir. Fetal ekokardiyografi konjenital kalp hastalığı riski olan çocukların annelerinin incelenmesi için yapılmalıdır.

Bu çalışmamızda amacımız ailevi rekürrensi ve konjenital kalp hastalıklarındaki risk faktörlerini değerlendirmek ve kardeşler arasındaki çeşitli kalp defektlerinin sıklığını tartışmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital kalp hastalığı,  
Rekürrens riskleri, Kardeşlerdeki  
kardiyak defektlerin tipleri

TKlin Pediatri 1993, 2:188-191

Konjenital kalp hastalıklarının normal popülasyondaki insidansı yaklaşık 1000 doğumda 5.5-8,6'dır (1,2). Bu vakaların büyük çoğunluğu sporadik olmasına karşın, bazı ailelerde birden fazla kişide görüldüğü ve familial olduğu belirtilmektedir (1,3). Literatürde otozomal dominant geçiş gösteren atriyal septal defektli aileler bildirilmektedir (4). Konjenital kalp hastalıklarının oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (1,5). Bu hastalıkların genel

**Geliş Tarihi:** 29.04.1993

**Kabul Tarihi:** 19.07.1993

**Yazışma Adresi:** Uzm.Dr.Semra ATALAY  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Ünitesi, ANKARA

## SUMMARY

It has been accepted that there was the important relation between congenital heart disease and some environmental factors such as viruses, drugs and genetic factors. These findings suggest that congenital heart disease may be polygenic or multifactoriel. The majority of the cases are probably explained by this hypotesis and small portion of heart defects produced by the chromosomal anomaly. In the family studies it has been reported that the recurrence risk for first-degree relatives was found to be 5-10%. Although the recurrence is higher in the same type, the recurrent lesion may be more severe than the others. Fetal echocardiography should be used to exam the mothers who have children with increased risk of congenital heart disease.

In this study, our purposes were to evaluate family recurrence and the risk factors of congenital heart disease and to discuss the frequency of various cardiac defects among the siblings.

**Key Words:** Congenital heart disease, Recurrence risk,  
The type of cardiac defects among the siblings

Anatolian J Pediatr 1993, 2:188-191

popülasyonda tekrarlama riski %1-2 iken, birinci derece akrabalarda bu oran %5-10 olarak bildirilmekte ve poligenik kalıtım üzerinde durulmaktadır (5,6,7). Buna karşın kromozom anomalileri sonucu gelişen konjenital kalp hastalıklarında bu risk %25-50 arasında değişmektedir (1,5,7).

Yapılan çalışmaların çoğunda kardeşlerin %50'sinde aynı tip kardiyak defektin görüldüğü bildirilmektedir (7,8,9). Teorik olarak popülasyonda sık görülen defektlerde (ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, pulmoner stenoz ve büyük damarların transpozisyonu) rekürrens daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (8, 9, 10).

Çalışmamızda Temmuz 1988-Aralık 1989 tarihleri arasında Hacettepe Çocuk Kardiyoloji Ünitesine başvuru-

Tablo 1. Kardeşlerde görülen konjenital kalp hastalıklarının n tipleri

Birden fazla çocuğunda KKH olan aile sayısı	Konjenital kalp hastalığının tipleri		Anne-baba arasında akrabalık
	1.çocuk	2.çocuk	
4	TOF	TOF	3 vakada (+)
2	TO F	VSD+PS	1 vakada (+)
1	TOF	TOF+P.atrezi	—
1	TOFP	Kompleks kardiyak anomali	—
3	EYD	TOF	—
3	VSD	ASD	2 vakada (+)
1	VSD	TOF	1 vakada (+)
3	VSD	VSD	1 vakada (+)
1	VSD+AS	VSD	1 vakada (+)
1	VSD+primum ASD tek A-V kapak	VSD+primum ASD	1 vakada (+)
1	VSD	RA-LV komünikasyon	—
1	PDA	VSD	1 vakada (+)
3	ASD	ASD	2 vakada (+)
1	EYD	EYD	—
1	Primum ASD	Primum ASD+ kardiyomyopati	1 vakada (+)
1	Subvalvüler AS	Subvalvüler AS	—
1	Subvalvüler membranöz AS	Valvüler AS	—
1	AS+PDA	AS+PDA	—

30

KKH : Konjenital kalp hastalığı  
 TOF : Fallot tetralojisi  
 EYD : Endokardiyal yastık defekti  
 VSD : Ventriküler septal defekt

AS : Aortstenozu  
 PDA : Panentduktus arteriosus  
 RA-LV : Sağatriyal-solventrikülkomplikasyonu

ran ve birden fazla çocuğunda konjenital kalp hastalığı bulunan 30 aile değerlendirilmeye alınmıştır. Amacımız kardeşlerdeki konjenital defektin tipini belirlemek ve buna ek olarak konjenital kalp hastalıklarına neden olan risk faktörlerini tartışmaktır.

### MATERYEL VE METOD

1988 Temmuz-1989 Aralık ayları arasında Hacettepe Çocuk Kardiyoloji Ünitesine başvuran ve birden fazla çocuğunda konjenital kalp hastalığı bulunan aileler incelenmiştir. Hastaların anne ve babalarında kalp hastalığı bulunup bulunmadığı, akrabalık durumları, annenin gebelikte geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar, düşükler ve ölü doğum olup olmadığı araştırılmıştır.

Vakaların tümünde fizik incelemeden sonra, elektrokardiyogram, telekardiyogram alınmış, 2- Boyutlu ve Doppler ekokardiyografi, bazı vakalarda ise kalp kateterizasyonu ve anjiyokardiyografi çalışması yapılmıştır. Kesin tanı 45 hastada ekokardiyografi ile, 15 hastada ise kalp kateterizasyonu ve anjiyokardiyografi ile kanıtlanmıştır.

### BULGULAR

Son 1.5 yıl içinde Pediatrik Kardiyoloji ünitesine başvuran 30 ailenin birden fazla çocuğuna konjenital kalp hastalığı tanısı konulmuştur. Ebeveynlerin 12'sinde

birinci derece, 2'sinde ise ikinci derece akrabalık olduğu saptanmıştır. Bu çocukların tümünün anne ve babalarında konjenital kalp hastalığı öyküsü bulunmamıştır.

Annelerden ikisi gebeliklerinin ilk üç ayı içinde röntgen çektiğini, iki anne düşük yapmak için ilaç kullandığını, üç anne ise gebelikleri süresince sigara içtiğini belirtmiştir. Annelerden ikisi de gebeliklerinin ilk aylarında tanısını bilmedikleri döküntülü ve ateşli bir hastalık geçirdiğini vurgulamıştır.

Çalışmamızda kardeşlerde en sık rastladığımız kardiyak lezyonlar, ventriküler septal defekt ve Fallot tetralojisidir. Bunu izleyen lezyonlar ise atriyal septal defekt ve aort stenozudur (Tablo 1). Kardeşlerin %40'ında aynı tip kardiyak defekt bulunduğunu tespit ettik.

Vakalarımızın 25'ine cerrahi tedavi uygulanmıştır. Yakın zamanda cerrahi girişim kararı alınan 25 hastadan 3'ü preoperatif devrede kaybedilmiştir. Cerrahi tedavi endikasyonu bulunmayan 9 vaka klinik izleme alınmış, kompleks kardiyak malformasyonları bulunan bir hastada ise kalp naklinin uygun olacağı kararına varılmıştır.

### TARTIŞMA

Konjenital kardiyak malformasyonların büyük çoğunluğunda (%90) genetik ve çevresel faktörlerin birlikte fütüsü etkilediği ileri sürülmekte ve multifaktöriyel

Tablo 2. Konjenital kalp hastalıklarında etyolojik faktörler

1. Primer genetik hastalıklar	
Kromozom defektleri	%5-10
Tek gen hastalıkları	%3
2. Genetik-çevresel faktörler (Multifaktöhyel kalıtım)	%90

kalıtım üzerinde durulmaktadır (1,5,6,7) (Tablo 2). Genetik predispozisyonu olan bir kişide, virus, ilaç ve çevresel faktörler tetiği çekmekte ve kardiyak malformasyona neden olmaktadır (5). Primer genetik faktörlerin oluşturduğu kalp hastalıkları ise %5-10 oranında değişmektedir (1,5,6). Kromozom anomalileri arasında konjenital kalp malformasyonuna en sık neden olanlar Trisomi 18, Trisomi 13, Trisomi 21, Turner ve Cri-du-Chat Sendromudur (1,6). Tekrarlama riski olan bu vakaların annelerine ilerideki gebeliklerinde amniyosentez yapılması gerekmektedir (5,7). Tek mutant gen nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler anomaliler gen resessif ise %25, dominant ise %50 rekürrens riski taşımaktadır (1,5,6,7). Bu grupta yer alan Holt Oram Sendromu (ASD ile birlikte ellerde minör kemik deformiteleri mevcuttur) otozomal dominant geçişlidir (4,11). Goldenhar Sendromu (Oculoaurikulovertebral Displazi)'nda konjenital kalp hastalığına rastlanılmaktadır ve bu sendromda ailevi vakalar bildirilmiştir (12,13). Ayrıca literatürde kromozom anomalisi bulunmayan, uzamış atriyoventriküler iletim gösteren, %50 rekürrens riski taşıyan familial atriyal septal defektli vakalar da yayınlamıştır (3).

Çevresel etkenlerin tek başına konjenital kalp hastalığına neden olup olmadıkları tartışmalıdır. Teratojenlerin kardiyak malformasyona yol açması için genetik predispozisyon da gerekmektedir (5). Teratojenler içinde en çok suçlananlar alkol, amfetamin, antikonvülsifler, thalidomide, rubella ve annenin diyabetidir (5,6) (Tablo 3). Kardiyak teratojenlerle temasta en tehlikeli dönem gebeliğin oluşmasını izleyen ilk 20 gündür. Teratojenlerle uzun süreli temas fetal ölüm ile sonuçlanmaktadır. Birinci derece akrabalarında konjenital kalp hastalığı bulunan kadınlar, gebelik şüphesinde ilaç almaktan kaçınılmalıdır. Adams ve arkadaşları, 1989 yılında konotrunkal kardiyak defektli vakalarda yaptıkları araştırmada, anne diyabeti, gebelik süresindeki ciddi stresleri (işten ayrılma, boşanma ve yakınlarının kaybı gibi) ve kalp defektli bir başka çocuğun bulunmasını yüksek risk faktörü olarak vurgulamışlardır (14). Aynı çalışmada annenin kontraseptif ilaç kullanmasının, kahve, çay, alkol, sigara gibi alışkanlıklarının bulunmasının riski artırmadığı belirtilmiştir (14). Bazı araştırmalarda da annenin diyabeti ile büyük damarların transpozisyonu arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir (6,15). Vakalarımızın anneleri arasında sigara ve kontraseptif ilaç kullananlar bulunmakla birlikte, bunların tek başına kardiyak malformasyona neden olabileceğini düşünmemekteyiz.

Konjenital kalp hastalıkları ile bazı çevresel faktörler arasındaki bilinen ilişki ve bu hastalıkların ailevi rekürrens göstermeleri, oluşumlarında pollgenik kalıtımı desteklemektedir (5,6,7). Konjenital kalp defektli bir çocuğu olan birinci derece akrabaların sonraki gebeliklerinde risk yaklaşık %5-10 olarak bildirilmektedir (5,7). Nora ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, konjenital kalp hastalıklarından tekrarlama şansının defektli popülasyonda görülme yüzdesinin kare kökü olduğunu belirtmiştir (9). Eğer ailenin üç çocuğunda da kalp hastalığı varsa, risk üç katı artmakta, hastalık üçten fazla çocuğu kapsıyorsa bu oran %50'ye kadar yükselebilmektedir (5).

Anderson ve arkadaşları annelerinde kalp defekti bulunan çocuklarda konjenital kalp hastalığı riskini %0.8 olarak bildirirken ((16), VVhittemore ve arkadaşları ise bu oranı %17.8 gibi yüksek değerlerde bulmuştur (17). Aradaki bu belirgin fark, VVhittemore ve arkadaşlarının anne ve çocuklarını doğumdan itibaren 3 yaşma kadar yakından izlemeleri ile açıklanabilir. Nora ve arkadaşları (18), 1986 yılında yaptıkları bir araştırmalarında ise konjenital kalp defekti bulunan kadınların çocuklarındaki riskin babalarında aynı kalp malformasyonu bulunanlara göre daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. Bazı ailelerde birden fazla konjenital kalp hastalığının bulunması ve birçok çalışmada hastalığın anneden çocuğa geçme riskinin yüksek oluşunun gösterilmesi ile sitoplazmik kalıtım üzerinde durulmaktadır (18).

Fraser ve arkadaşları kardeşlerde sıklıkla ventriküler septal defekt (VSD), Fallot tetralojisi (TOF), pulmoner stenoz (PS) ve büyük damarların transpozisyonu (TGA), gibi konjenital kalp hastalıklarının görüldüğünü belirtmişlerdir (8). Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı bulunan kardeşlerde en sık rastladığımız lezyonlar VSD, atriyal septal defekt (ASD) ve TOF'dur.

Tablo 3. Konjenital kalp hastalıklarına neden olan teratojenler

	KKH	Yüzde (%)
1. enfeksiyon		
—Rubella	Per, PS, PDA, VSD, ASD	35
—Sitomegalovirus	TOP, PS, ASD	?
İlaçlar		
—Alkol	VSD, PDA, ASD	25-30
—Amfetamin	VSD, PDA, ASD, TGA	5(?)
—Antikonvülsan		
Hidantoin	PS, AS, CA, PDA	2-3
Trimetadion	TGA, TF	15-30
—Lityum	Ebstein, TA, ASD	10
—Talidomine	TF, VSD, AST, TA	5-10
—Retinoid asid	VSD	10
—Seks hormonları	VSD, TGA, TF	5-10
Annenin Hastalıkları		
—Diyabet	TGA, VSD, CA	3-5
	HKM	30-40
—SLE	Konj. A-V tam blok	40
—Fenilketonüri	TF.VSD, ASD	10

Bu lezyonlar diğerlerine oranla toplumumuzda daha sık karşılaştığımız malformasyonlardır. Yapılan çalışmaların çoğunda kardeşlerin %50'sinde aynı tip kardiyak defektin olduğu bildirilmiştir (7,8,9). Çalışmamızda ise bu oran %40 olarak bulunmuştur. Konjenital kalp hastalığı spesifik bir etyoloji ile oluşmuş ise genellikle kardeşlerde aynı tip defektin görülebileceği belirtilmiştir (8). Buna paralel olarak, vakalarımızda özellikle akraba çocuklarında aynı tip lezyonların varlığını saptadık (%71.44). Kardeşlerde aynı tip defekt sık görülmeyle birlikte, ikinci ve üçüncü kardeşte aynı lezyonun daha ciddi olduğu bildirilmektedir (2). Anne ve babanın birinde konjenital kalp hastalığı varsa, çocukların 1/3 veya 2/3'ünde aynı tip kardiyak defektin görüldüğü vurgulanmıştır (2,7).

Allan ve arkadaşları (19) ailesinde konjenital kalp hastalığı bulunan 1021 anneyi gebeliğin erken döneminde fetal ekokardiyografi çalışması ile incelemiş ve 20 vakada rekürrens saptamıştır. Bu çalışmada önceki literatür bilgilerinin tersine, aort atrezisi, aort koarktasyonu, truncus arteriosus gibi ciddi kardiyak lezyonlarda yüksek oranda rekürrens bildirilmiştir. Bu farklılık ciddi kardiyak defektlerde fetal kaybın oluşması sonucu, bu tür lezyonların saptanamaması ile açıklanabilir. Böylece kardiyak malformasyonların prenatal tanısında non-invaziv bir yöntem olan fetal ekokardiyografinin önemi ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda bölümümüzde de uygulanan bu yöntem ile, yüksek riskli gebeliklerin mutlaka incelenmesi ve kompleks kardiyak anomalisi bulunan bir fütüsün saptanmasında, gebeliğin 20. haftadan önce sonlandırılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Hoffman JIE. Incidence, mortality and natural history, in Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M. Pediatric Cardiology, Vol 1, Churchill Livingstone 1987; pp.3-14.
- Dennis NR, Warren J. Risks to the offspring of patients with some common congenital heart defects. J Med Genet 1981; 18:8-16.
- Bizarro RO, Callahan JA, Feldt RH, et al. Familial atrial septal defects with prolonged atrioventricular conduction. Circulation 1970; 41:677.
- Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. Br Heart J 1960; 22:236.
- Nora JJ. Etiologic aspects of heart disease in Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA. Mossi Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Fourth Ed. Baltimore 1989;pp15-23.
- Nora JJ, Nora AH. The evolution of specific genetic and enviromental counseling in congenital heart disease. Circulation 1987; 57:205-13.
- Nora JJ. Etiologic factors in congenital heart disease. Pediatric clinics of North America 1971; 18:1059-73.
- Fraser FC, Hunter ADW. Etiologic relations among categories of congenital heart malformations. Pediatric Cardiology 1975; 36:793-6.
- Nora JJ, McGill CW, Mc Namara DG. Empiric recurrence risk in common and uncommon congenital heart lesions. Teratology 1970; 3:325-30.
- Nora JJ, Dodd PF, McNamara DG, et al. Risk to offspring of parents with congenital heart defects. JAMA 1969; 209:2052-59.
- H.Tunçbilek E, Özme Ş, Besim A, Balcı S. Holt-Oram Syndrome (Analysis of 6 cases). Turk J Pediatr 1980; 22:50.
- Summitt RL. Familial Goldenhar Syndrome. Birth Defects 1969; 2:106.
- Friedman S, Saraçlar M. The high frequency of congenital heart disease in oculo-auriculo vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome) J Pediatr 1979; 85:873-4.
- Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. J Am Coll Cardiol 1989; 14:432-42.
- Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease. Obstet Gynecol 1985; 65:155-65.
- Anderson RC. Fetal and infant death, twinning and cardiac malformations in families of 2000 children with and 500 without cardiac defects. Am J Cardiol 1976; 38:218-24.
- Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. Am J Cardiol 1982; 50:641-51.
- Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart disease. New recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogenes. Am J Cardiol 1987; 58:334-7.
- Allan LD, Crawford DC, Chita SK, et al. Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. Am J Cardiol 1986; 58:334-7.