

# Akraba evliliklerinin doğumsal kalp defektlerinin sıklığına etkisi

Sennur DEMİREL\*, Sevim KARAASLAN\*\*

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı,

\*\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, KONYA

## ÖZET

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalına Eylül 1999-Eylül 2001 tarihleri arasında başvuran ve doğumsal kalp defekti (DKD) tanısı alan 370 olgu incelendi. Literatüre uygun olarak en sık rastlanan DKD'nin ventriküler septal defekt olduğu ve bunu atriyal septal defektin izlediği görüldü. DKD'li olguların ebeveynlerinde akraba evliliğine % 30.0 oranında rastlandı. Bu oran sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ebeveynleri akraba olan DKD'li olguların ebeveynleri arasındaki akrabalık derecesi araştırıldığında, 3.derece akraba (birinci kuzen) evliliklerine, uzak akraba evliliklerinden anlamlı olarak daha fazla rastlandığı tespit edildi. Sonuçlarımız, özellikle 3. derece akraba evliliklerinin DKD'li çocuğa sahip olma riskini artırdığını telkin etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akraba evliliği, doğumsal kalp defekti

## SUMMARY

### **The influence of consanguineous marriage upon the frequency of congenital heart defects**

Three hundred seventy patients with congenital heart defects (CHD) who were admitted to Pediatric Cardiology Unit of Selçuk University, Meram Medical School Hospital, between September 1999 and September 2001, were evaluated. Ventricular septal defect was the most common type of CHD and it was followed by atrial septal defect as in literature. Consanguinity marriage was detected as 30.0 % among the parents of the patients with CHD. This ratio was significantly higher than the ratio detected from the healthy control group. As we investigated the degree of relativity among the parents of the patients with CHD, we found that the first cousin marriage was higher than the far consanguinity marriage. These findings indicated that first cousin marriage could increase the occurrence of CHD among the offsprings.

**Key Words:** Consanguineous marriage, congenital heart defect.

Bin canlı doğumdan 8'inde görülen doğumsal kalp defektleri (DKD), çoğunlukla klinik öneme sahip ve ağır seyreden anomalilerdir (1, 2). DKD'lerin büyük çoğunluğu izole lezyonlar olmalarına karşın diğer organ anomalileri ile birliktelikleri oldukça sıktır (3). DKD'li olguların % 5'inin sayısal kromozom düzensizliklerine (trizomi 21, trizomi 13 ve Turner sendromu gibi), % 3'ünün tek gen hastalıklarına (Holt-Oram, Noonan ve Marfan sendromları gibi) ve % 2'sinin teratojenik faktörlere (annenin alkol kullanımı ve Rubella virüs enfeksiyonu gibi) bağlı olabileceği bildirilmektedir (1, 4). Buna karşın vakaların % 90'ını oluşturan etyolojisi bilinmeyenlerde ise genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olduğu mültifaktöriyel kalıtım sorumlu tutulmaktadır (5, 6). Kalp hücrelerinin farklılaştığı, büyüdüğü, kalp boşluk-

larının ve bölmelerinin oluştuğu kalbin kritik embriyolojik gelişim dönemlerinde, çok sayıdaki genin ya da kromozom loküsünün görevli olması gerekmektedir (7-9). Yapılan çeşitli çalışmalar, tek gen hastalıklarını ve doğumsal anomalileri artırdığı bilinen akraba evliliklerinin DKD'de de artışa neden olduğunu göstermektedir (10-11). Badaruddoza ve arkadaşları (12) akraba evliliğinin sık olduğu bir bölgede gerçekleştirdikleri bir çalışmada, kalp anomalilerinin çoğunun poligenik eşik modeline uygun kalıtıldığını ve özellikle birinci kuzen evliliği yapan ebeveynlerin çocuklarında DKD oranında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışma; DKD tanısı almış 370 olgudaki kalp defektlerinin çeşitlerini, oranlarını ve akraba evliliklerinin DKD sıklığına olan etkisini araştırmak

amacıyla yapılmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül 1999 - Eylül 2001 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalına başvuran ve DKD tanısı alan 370 olguya, Tıbbi Genetik Bilim Dalında bir anket uygulanmasıyla gerçekleştirildi. Araştırmaya alınan olguların her biri için uygulanan anket formunda, hastanın yaşı, cinsiyeti, kardiyolojik tanısı, kalp dışındaki anomalileri, anne-baba yaşı, varsa anne-baba arasındaki akrabalık derecesi, kardeşlerde ve yakın akrabalarda bulunan DKD çeşitleri araştırıldı. Gerekli görüldüğünde aile ağaçları çıkartıldı ve kromozom analizi endikasyonu olanlarda sitogenetik incelemeler yapıldı. Konya'da akraba evliliği oranını araştırdığımız daha önceki bir çalışmamızdaki (13) ebeveynler kontrol grubu olarak kullanıldı ve istatistiksel çalışmalar Khi-kare testi ile yapıldı.

### BULGULAR

Araştırma grubumuzdaki 370 olgunun 192'sini erkekler, 178'ini kızlar oluşturmaktadır. Grubumuzda erkek/kız oranı yaklaşık 1/1 olup atriyal septum defekt

(ASD)'li olgularda 3/4'dür. Yaşları bir gün ile 16 yaş arasında değişen olgularımızdaki DKD'nin çeşitleri, oranları ve akraba evliliklerinin sıklığı Tablo 1'de verilmiştir. Görüldüğü gibi çalışma grubumuzda en sık görülen DKD'nin ventrikül septum defektleri (VSD) (% 25.4) olduğu ve bunu ASD'nin (% 15.1) izlediği görülmektedir. Buna karşın, siyanotik kalp defektleri arasında en sık rastlanan defektin ise Fallot tetralojisi (% 6.8) olduğu izlenmektedir. Akraba evliliği oranı % 30.0 olarak saptanan inceleme grubumuzda, akraba evliliğine en sık mitral kapak anomalili çocukların ebeveynlerinde rastlandı (% 80.0). Bunu ikinci sıklıkta % 57.0 oranı ile tek ventrikül ve situs inversus, üçüncü sıklıkta ise pulmoner atrezili Fallot tetralojisi (% 50.0) izlemekteydi. Buna karşın, çift çıkışlı sağ ventriküle sahip olguların ebeveynleri arasında akraba evliliğine rastlanmadı.

Tablo 2'de DKD tanısı konulan 370 olgunun 111'inde ebeveynlerin akraba evliliği yaptığı izlenmektedir (% 30.0). Kontrol grubumuzu oluşturan 1081 ebeveynin 241'inde akraba evliliği bulunmaktadır (% 22.3). Akraba evliliği, DKD'li çocuk

**Tablo 1.** Doğumsal kalp defektlerinin çeşitleri ve ebeveynleri akraba olanlardaki sıklıkları.

Kardiak defekt	Toplam sayı	Yüzde	3. derece akraba	Uzak akraba	Akraba toplamı	Akraba toplamı yüzdesi
Ventrikül septum defektleri (VSD)	94	25.4	18	7	25	26.6
Atriyal septum defektleri (ASD)	56	15.1	12	8	20	34.5
Patent duktus arteriyozus (PDA)	18	4.9	6	0	6	33.0
Pulmoner stenoz (PS)	30	8.1	5	0	5	16.7
VSD + ASD + PDA + PS kombinasyonları	43	11.6	8	0	8	18.6
Endokardiyal yastık defektleri	14	3.8	1	1	2	14.0
Pulmoner venöz dönüş anomalisi	6	1.6	2	0	2	33.0
Mitral kapak anomalileri	10	2.7	5	3	8	80.0
Aort stenozu	15	4.0	5	1	6	40.0
Aort koarktasyonu	18	4.9	6	1	7	38.9
Fallot tetralojisi (TOF)	25	6.8	5	4	9	36.0
Pulmoner atrezili TOF	4	1.1	2	0	2	50.0
Büyük arterlerin transpozisyonu	12	3.2	2	0	2	16.7
Çift çıkışlı sağ ventrikül	6	1.6	0	0	0	0.0
Tek ventrikül	7	1.9	3	1	4	57.0
Situs inversus	7	1.9	4	0	4	57.0
Diğerleri	5	1.4	1	0	1	20.0
TOPLAM	370	100.0	85	26	111	

**Tablo 2.** DKD'li çocuk ebeveynlerinde ve kontrol grubunda akraba evliliği sıklığının değerlendirilmesi.

Akrabalık durumu	DKD		Kontrol		$\chi^2$	p	Odds oranı	Güven aralığı
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde				
Akraba olmayan	259	70.0	840	77.7	8.91	0.003	1.49	1.15-1.95
Akraba olan	111	30.0	241	22.3				
3.derece akraba	85	23.0	151	14.0	6.67	0.010	1.95	1.17-3.25
Uzak akraba	26	7.0	90	8.3				

ebeveynlerinin oluşturduğu grupta kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $P=0.003$ ) ve akraha evliliği olanlarda DKD'li çocuk riski kontrol grubundan 1.5 kat fazla bulundu (odds oranı =1.49). Araştırma grubumuzda akraha evliliği yapmış olan 111 ebeveyninden 85'inin 3. derece ve 26'sının daha uzak akraha evlilikleri olduğu tespit edildi. Ebeveynleri akraha olan DKD'li çocukların ebeveynleri arasında 3. derecede akraha evliliklerine, uzak akraha evliliklerinden daha sık rastlanmaktaydı ( $P=0.010$ ). Üçüncü derecede akraha evliliği olanlarda uzak akraha evliliğine göre DKD'li çocuk riskinin 2 kat fazla olduğu belirlendi (odds oranı = 1.95).

### TARTIŞMA

Çalışma grubumuzda genel olarak erkek/kız oranı yaklaşık 1/1 iken, ASD'li olgularda kızlar lehine (3/4) bir artış olduğu belirlenmiştir. Yenidoğan döneminde yapılan bir çalışmada erkek/kız oranının 0.54 olduğu belirtilmekle birlikte (14), çalışmamızda saptadığımız erkek/kız oranı daha büyük gruplarla yapılan prospektif çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (1).

DKD'li olgularımızın % 25.4'ünde izole VSD bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmaların yaklaşık tamamında VSD'nin en sık rastlanan kalp defekti olduğu bildirilmektedir (15,16). Subramanyan ve arkadaşları (17), 1-12 aylık bebekler arasında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, % 24.9 oranı ile en sık VSD'lere ve % 14.4 oranı ile ikinci sıklıkta ASD'lere rastladıklarını ve buldukları bu oranların Avrupa ve Amerika gibi gelişmiş ülkelerin sonuçlarına benzerliğini vurgulamışlardır. Tablo 1'de görüldüğü gibi çalışmamızdan elde ettiğimiz oranlar literatürle tam uyum göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda Fallot tetralojisi (TOF), siyanotik kalp defektleri arasında en sık rastlanan kalp defekti olmuştur. Ancak literatürde, transpozisyonla doğan bebek sayısının TOF ile doğanlardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1). Transpozisyonlu olgularda

mortalite oranlarının cerrahi girişim yapılmadığında, TOF'dan yüksek olması belli bir yaşa kadar yaşayabilen siyanotik olgularda TOF'un transpozisyonla oranla daha sık rastlanmasına sebep olmaktadır.

DKD'lerin büyük çoğunluğunun, çok sayıda genin ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluştuğu bilinmektedir (11,18) Mültifaktöriyel kalıtımın eşik modeline göre, genetik yakınlığı olan bireylerin akraha evliliği yapması veya çevresel faktörlerin etkisiyle eşik değerini aşılması sonucunda doğumsal anomalilerin daha sık ortaya çıkması beklenen bir sonuçtur (14, 16). Becker ve arkadaşları (19) bir çalışmalarında, doğumsal kalp defektlerinin akrahalıkla olan ilişkisini araştırmışlar ve bazı kalp defektlerinin gelişmesinde genetik risk faktörlerinin önemini açıkça ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmaların çoğu, doğumsal anomalilerin ortaya çıkmasında etkili olduğu bilinen akraha evliliklerinin, DKD gelişiminde de etkili olabileceğini göstermiştir (19, 20). Çalışmamızda, DKD tanısı konulan 370 olgunun, % 30.0'ünün (111 olgu) ebeveynleri arasında akrahalık mevcuttur. Sağlıklı çocuklara sahip olan kontrol grubundaki 1081 aileden 241'i akraha evliliği yapmıştır ve böylece bu gruptaki akraha evliliği oranı % 22.3 bulunmuştur. Söz konusu iki grup arasında akraha evliliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Ayrıca DKD'li çalışma grubumuzdaki ebeveynlerin akrahalık dereceleri değerlendirildiğinde, DKD'li çocukların ebeveynleri arasında 3.derecede akraha evliliklerinin, uzak akraha evliliklerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız; akraha evlilikleri ve özellikle 3. derece akraha evliliklerinin, DKD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür.

Teşekkür; bu çalışmanın, anket uygulamalarında ve sitogenetik analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Dr. A.Gül Zamani'ye, Dr. Gül Durakbaşı'na, Dr. Tülin Çora'ya ve istatistik analizlerini yapan Dr. Said Bodur'a teşekkür ederiz.

### KAYNAKLAR

1. Gillette PC, Cardiovasculer system; In: Behrman RE, Kliegman R, editors. Essentials of Pediatrics. 2nd ed. Philadelphia: Saunders company; 1994:p.469-503.
2. Harper PS. Proctical Genetik Counselling. 4th ed. London:Butterworth-Heinemann; 1993: p. 242-53.
3. Clara DM, Raoul CM. Associations between chromosomal anomalies and congenital heart defects. Am J Med Genet 1999; 84: 158-66.
4. Gelb BD.Genetic basis of syndromes associated with congenital heart disease. Curr Opin Cardiol 2001; 16: 188-94.
5. Hwang JJ, Dzau VJ, Liew CC. Genomics and the pathophysiology of heart failure. Curr Cardiol Rep 2001; 3: 198-207.
6. Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. Clin Perinatol 2001; 28:1-10.
7. Patterson DF, Pexieder T, Schnarr WR, Navratil T, Alaili R. A single major-gene defect underlying cardiac conotruncal malformations interferes with myocardial growth during embriyonic development:studies in the CTD line of keeshond dogs. Am J Hum Genet 1993; 52: 388-97.

8. Ferencz C, Neill CA, Boughmann JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989; 114: 79-86.
9. Fokstuen S, Arbenz U, Artan S, Dutly F, Bauersfeld U, Brecevic L, Fasnacht M, Röthlisberger B, Schinzel A. 22q11.2 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects and parental origin. *Clin Genet* 1998; 53: 63-9.
10. Stoll C, Alembik Y, Dott B. Complex congenital heart disease, microcephali, pheochromocytoma and neurofibromatosis typ 1 in a girl born from consanguineous parents. *Genet Counsel* 1995; 6: 217-20.
11. Jain VK, Nalini P, Chandra R, Srinivasan S. Congenital malformations, reproductive wastage and consanguineous mating. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1993; 33: 33-6.
12. Badaruddoza, Afzal M, Akhtaruzzaman. Inbreeding and congenital heart diseases in a north Indian population. *Clin Genet* 1994; 45: 288-91.
13. Demirel S, Kaplanoğlu N, Acar A, Bodur S, Paydak F. The frequency of consanguinity in Konya, Turkey, and it's medical effects. *Genet Counsel* 1997; 8: 295-301.
14. Aguila A, Nazer J, Cifuentes L, Mella P, de la Berra P, Gutierrez D. Prevalence of congenital malformations at birth and associated factors in Easter Island, Chile (1988-1998). *Rev Med Chil* 2000; 128: 162-6.
15. Hofman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-900.
16. Hassan I, Haleem AA, Bhutta ZA. Profile and risk factors for congenital heart disease. *Pak Med Assoc* 1997; 47: 78-81.
17. 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.
18. Feit LR. Genetics of congenital heart disease: strategies. *Adv Pediatr* 1998; 45: 267-292.
19. Becker SM, Al Halees Z, Molina C, Paterson RM. Consanguinity and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Am J Med Genet* 2001; 99: 8-13.
20. Bitar FF, Baltaji N, Dbaibo G, Abed M, Yunis KA, Obeid M. Congenital heart disease at a tertiary care center in Lebanon. *Middle East J Anesthesiol* 1999; 15: 159-64.