

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI VE / VEYA MAJÖR
ANOMALİSİ OLAN ÇOCUKLARDA MATERNAL SERUM
ESER ELEMENT-VİTAMİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yurday DURMAZ ÖNCÜL
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülendiram KOÇAK**

MALATYA-2008

İÇİNDEKİLER:

	SAYFA NO
TABLolar DİZİNİ	II
KISALTMALAR DİZİNİ	III
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
Embriyoloji	4
Fetal dolaşım	6
Neonatal dolaşım	7
Doğumsal kalp hastalıkları	8
Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması	8
Doğumsal kalp hastalıklarının görülme sıklığı	10
Doğumsal kalp hastalıklarının etiyo lojisi	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	56
7. ÖZET	58
8.SUMMARY	60
9. KAYNAKLAR	62

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no:
Tablo 1. Majör doğumsal kalp hastalıklarının görülme sıklığı	10
Tablo 2. Doğumsal kalp defektine yol açmayan ilaçlar	15
Tablo 3. Doğumsal kalp hastalıklarının bilinen genetik nedenleri	27
Tablo 4. Hasta, anne ve baba ile ilgili sorgulanan özellikler	30
Tablo 5. Kardiyak defektlerin dağılımı	33
Tablo 6. Kardiyak defektlerin lezyona göre dağılımı	33
Tablo 7. Kardiyovasküler sistem dışı anomalilerin dağılımı	34
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda verilerin istatistiksel değerlendirilmesi-I	39
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda verilerin istatistiksel değerlendirilmesi-II	40
Tablo 10. DKH ile kontrol grubunun biyokimyasal veriler yönünden değerlendirilmesi	41
Tablo 11. Tüm anomalili hasta grubu ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 12. Tüm anomalili hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal verilerin istatistiksel değerlendirilmesi	44

KISALTMALAR DİZİNİ

DKH: Doğumsal kalp hastalığı

NTD: Nöral tüp defekti

MSS: Merkezi sinir sistemi

GİS: Gastrointestinal sistem

AV: Atrioventriküler

PDA: Patent duktus arteriosus

FT: Fallot tetralojisi

PA: Pulmoner atrezi

ASD: Atrial septal defekt

VSD: Ventriküler septal defekt

BAT: Büyük arter transpozisyonu

AK: Aort koarktasyonu

AVSD: Atrioventriküler septal defekt

VKİ: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp embriyoda gelişen ilk organdır ve gebeliğin 3. haftasında kan pompalamaya başlar (1). Kalp ve kan damarlarının gelişmesi gebeliğin 8. haftasında tamamlanır, bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde karşılaşılan teratojen etkenler kalbin gelişmesini etkileyebilir.

Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) doğumsal majör anomaliler arasında en sık görülen hastalıklardır. Tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen bebek ölümlerinin %10' unu ve malformasyonlara bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını DKH'na bağlı ölümler oluşturmaktadır (2). Bu nedenle DKH ve diğer majör anomalilerin etiolojisinin bilinmesi hastalığın önlenmesinde çok önemli bir adım olacaktır.

Doğumsal kalp hastalıklarının etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel etkenler ve genetik nedenlerle ortaya çıktığı için multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (3). Diğer doğuştan anomalilerde olduğu gibi daha çok gebeliğin ilk üç ayında karşılaşılan teratojenler DKH'na neden olmaktadır. Gebelikte geçirilen enfeksiyonlara örnek olarak kızamıkçık virüsünün kalbe teratojen olduğu kanıtlanmıştır (4). Gebelikte teratojen ilaç kullanımı da DKH'na

neden olmaktadır (5). Bir çocuğun DKH ile doğma riski yaklaşık olarak % 0,8'dir. Kalp hastalıklı çocuğa sahip annenin bir sonraki gebeliğinde ise bu risk %0,8' den %3-5' e çıkmaktadır (6). Genetik olarak bazı sendromlarla (Marfan sendromu, Noonan sendromu, Hold-Oram sendromu gibi) ve kromozom anomalileri (Trizomi 21, 18, 13 ve Turner sendromu) ile birlikteliği görülmektedir.

Doğumsal kalp hastalıklarının etiyolojisini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Vitaminler ve eser elementlerin embriyogenez sırasında normal gelişim için esansiyel oldukları gösterilmiştir. Bu kapsamda son yıllarda annenin eser element ve vitamin düzeylerinin DKH etiyolojisindeki rolünü gösteren çalışmalara literatürde sıkça rastlanmaktadır. A vitamini'nin yüksek dozlarının yapılan hayvan çalışmalarında çeşitli anomalilere neden olduğu, hiperhomosisteineminin DKH oluşumunda risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Folik asit eksikliğinde nöral tüp defektleri (NTD) oluşum riskinde artma olduğu ve folik asit desteği ile tekrarlama riskinin azaldığı bilinmektedir. Çinkonun DNA sentezi için önemli bir element olduğu ve yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinin anomalilere neden olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmada Temmuz 2006-Ekim 2007 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi Pediatrik Kardiyoloji Kliniğinde DKH ve/veya diğer majör anomalilere sahip 0-3 ay yaş grubundaki hasta annelerinin vitamin ve mineral düzeylerine bakılarak anomali etiyolojisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Doğumsal anomaliler henüz kesin olarak nedeni bilinmeyen, dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı oranlarda görülen bir hastalık grubudur. Malformasyon; organ veya dokuların embriyolojik gelişimi sırasında ortaya çıkan hatalar sonucu gelişen, yapının oluşmaması, kısmi veya anormal oluşumu ile sonuçlanan bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (7). Malformasyonlar bir veya birden çok olabildikleri gibi klinik olarak da küçük veya büyük öneme sahip olabilirler. İki grupta incelenmektedir;

1-Minör Doğumsal Malformasyonlar

Cerrahi veya kozmetik sorun oluşturmayan malformasyonlardır. Epikantus, gözlerde mongoloid çekiklik, kolobom, kulak önü deri çıkıntıları, bifid uvula, simian çizgisi, 5. parmakta klinodaktili, yumuşak doku sindaktilisi, umblikal herni, minör hipospadias, tek umblikal arter örnek olarak verilebilir.

2- Majör Doğumsal Malformasyonlar

Tıbbi, cerrahi veya kozmetik sorun oluşturan malformasyonlardır. Doğumsal kalp hastalıkları, merkezi sinir sistemi (MSS) malformasyonları, genitoüriner

sistem (GÜS) malformasyonları ve gastrointestinal sistem (GİS) malformasyonları bu grupta yer almaktadır.

EMBRİYOLOJİ

Kardiyovasküler sistem embriyoda gelişen ilk organdır ve fonksiyon gören ilk majör sistemdir (1,8). Kalp birkaç embriyolojik orijinden, karmaşık bir süreçle, bir seri morfogenetik etkileşmeler sonucu oluşur (9). Embriyonun hızlı büyüebilmesi, besin ve oksijen gereksinimini sağlayabilmesi için kalbin erken gelişmesi gereklidir. Primordial kalp ve vasküler sistem ilk olarak embriyonik gelişmenin 3. haftasının ortasında ortaya çıkar (10). İnsanlarda 17. günde tübüler kalbin kontraksiyonları başlar (11). Kardiyovasküler sistem başlangıçta birbirine paralel iki boru şeklindedir. Dördüncü haftanın başında tek bir boru halinde orta hatta birleşir ve kalp tüpünde boğumlaşmalar oluşur. Atriyum, ventrikül ve trunkus bölgeleri ortaya çıkar (12–15). Bir hafta içinde atriyumların altında, ventrikül bölgesinde, sağa doğru bükülme ile trunkus bölgesinde yukarı doğru kıvrılma olur. Buna “kalp lupu”, bükülme sağa doğru olduğu için “sağ lup” (D loop; Dextro loop) denir. Birinci ayın sonunda atriyumlar iki loblu görünüm kazanır. İkinci ayın başında primum atriyal septum, yukarıdan aşağıya doğru gelişmeye başlar. Bu gelişme atriyoventriküler (AV) kapaklar hizasına gelmeden bir açıklıkla sonlanır. Bunu izleyen günlerde, septum primumun sağında, ikinci bir septum (septum sekundum) gelişmeye başlar. Bu ikinci septum, foramen ovale hariç, septum primumu tamamen örter.

Embriyolojik gelişmede soldaki venler birleşerek, sinus venozus ve koroner sinusu yaparlar. Sol superior vena kava genellikle tamamen kapanır. Sağdaki venöz gelişimler fetal hayatın ilk 35–40 gününde olur. Sağ superior

vena kava normal venöz dönüşü sağlar. Bu gelişim süreci devam ederken fetal hayatın 30. gününden itibaren ventrikül septumunun gelişimi de başlar (12–16).

Fetal hayatın 40. gününden itibaren endokart yastıkları, ventrikül dış duvarlarından başlayıp merkeze doğru gelişirler. Bu dönemde trunkus arteriyozus; aort ve pulmoner arter olarak ikiye bölünmeye başlar. Trunkus bölünmesi membranöz ventriküler septumun oluşması ile sonlanır. Fetal hayatın 7. haftalarında aort ve mitral kapakların gelişimi tamamlanır. Kalbin embriyolojik gelişimi sırasında aortada da önemli gelişmeler olur. Başlangıçta 6 aortik arkus vardır:

1. Aortik arkustan eksternal karotis arterler gelişir.
2. Aortik arkus geriler, yalnızca boyundaki dokulara giden küçük arterler kalır.
3. Arkustan karotis komminus ve internal karotis arterin proksimali gelişir.
4. Arkusun solundan arkus aortanın karotis ve subklavian kısmı, sağından ise sağ subklavianın proksimali ve innominate arter gelişir.
5. Arkus geriler.
6. Arkustan sağda sağ pulmoner arter, sol proksimalde sol pulmoner arter, distalde patent duktus arteriozus (PDA) oluşur.

Santral pulmoner arterleri oluşturacak olan 6. ark birinci ayın sonunda belirir. Altıncı arkın akciğer içindeki damarlara bağlanmasından önce, akciğer tomurcukları arteriyel dolaşımlarını dorsal aortadan çıkan segmental arter çiftlerinden alırlar. Ellinci günde bu arterler geriler. Ancak Fallot tetralojisi (FT), pulmoner atrezi (PA) gibi durumlarda gerilemeyerek, akciğer dokusunu besleyen geniş damarsal yapılar olarak açık kalırlar (12–16).

Endokardiyal yastıkların gelişim dönemlerinde oluşan bir anormallik, atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) ve büyük damarları

ilgilendiren defektlerin (büyük arter transpozisyonu-BAT), FT) ortaya çıkışında önemli rol oynar. Konotrunkal yastıkların hücreleri, nöral krest kökenlidir ve nöral krest hücreleri baş ve boyun gelişimine önemli ölçüde katıldığı için, kardiyak anomaliler genellikle kraniofasial defektlerle birlikte görülür (10).

Kardiyak Anatominin Segmental Analizi

Segmental analiz, kalp odacıkları ve vasküler yapıların ve bunların birbirleriyle olan ilişki ve bağlantılarının morfolojik ve fizyolojik temellere dayanan bir mantık düzeni içerisinde incelenmesi olarak tanımlanabilir (17).

Bir doğumsal kardiyak anomalide, temel anatomik yapıya ek olarak;

- a) Şantlar (AV veya vasküler düzeyde),
- b) Atrioventriküler ve ventriküloarteriel kapak anomalileri, subvalvüler veya supralvalvüler patolojiler,
- c) Vasküler anomaliler bulunabilir. Bu ek anomalilerin birkaçı bir arada görülebilir. Bunların herbirinin morfolojik özellikleri ve hemodinamik sonuçlarının detaylı bir şekilde incelenmesi ile herhangi bir doğumsal kardiyak anomalinin analizi tamamlanmış olur (18).

FETAL DOLAŞIM

Fetüste oksijen satürasyonu yüksek kanın metabolik aktif dokulara (kalp ve beyin gibi) taşınması ve oksijen satürasyonu düşük kanın gaz değişimi için plasentaya taşınması gereklidir. Bunun gerçekleşmesi için santral şantlar ve öncelikli akım yolları vardır. Bu şantlar; venöz sistemde (duktus venozus), kalpte (foramen ovale) ve arteriyal sistemde (duktus arteriozus) yer almaktadır. Doğum sonrası ilk 1–5 gün içerisinde bu şantlar fonksiyonel olarak kapanırlar (19).

Oksijeni ve besin içeriği yüksek kan plasentadan umblikal ven ile gelir. Kanın yarısı karaciğere uğramadan inferior vena kavaya, diğer yarısı ise karaciğer sinuzoitlerine akar, duktus venozus yolu ile inferior vena kavaya girer. Inferior vena kavadaki kan sağ atriuma boşalır. Inferior vena kava satürasyonu pelvis ve abdomene ait venöz kanı içerdiği için umblikal ven satürasyonu kadar yüksek değildir. Inferior vena kavadaki kanın çoğu sol atriuma foramen ovale yolu ile geçer. Burada akciğerlerden gelen az miktardaki oksijenden fakir kan ile karışır. Kan sol atriumdan sol ventriküle geçer ve asendan aortaya atılır (8). Sol ventrikülün yüksek oksijen içeriğine sahip kanı fetal vücudun üst bölümüne (koronerler, serebral arterler ve üst ekstremiteler) dağılır (20).

Fetal superior vena kava kanı oldukça düşük miktarda oksijen içerir. Bu kanın büyük kısmı sağ atriumdan triküspit kapak yoluyla sağ ventriküle geçer. Az bir kısmı foramen ovaleden sol atriuma geçer. Sağ ventriküldeki kan pulmoner artere atılır. Pulmoner arteriyal yataktaki vazokonstriksiyon nedeniyle kanın sadece % 10'u akciğerlere gider. Sağ ventrikül kanının büyük kısmı duktus arteriozus aracılığı ile inen aortaya, buradan fetüsün küçük bir kısmına dağılır ve iki umblikal arter yolu ile plasentaya geri döner (20). Duktus arteriozus akciğerleri aşırı yüklenmekten korur (21). Fetal yaşamda yüksek pulmoner vasküler direnç nedeni ile pulmoner kan akımı yavaştır. Kanın çok küçük bir kısmı çıkan aortadan inen aortaya gider. İnen aortadaki kanın yaklaşık %65'i plasentaya geri döner. Kalan % 35'i fetal organlara ve diğer dokulara dağılır (20).

NEONATAL DOLAŞIM

Perinatal dönemde kardiyovasküler sistemdeki bazı değişiklikler doğumdan hemen sonra olurken, bazı değişiklikler ise saatler veya günler sonra

oluşmaktadır. Pulmoner vasküler direnç bebeğin ilk soluk alması ile azalır. Doğumla birlikte foramen ovale, duktus arteriosus ve umbilikal arterler kapanır. Duktus arteriosusun kapanması ve pulmoner vasküler direncin azalması sonucu pulmoner arter ve sağ ventrikül basıncında bir azalma meydana gelir. Geçiş evresinde foramen ovale aracılığı ile sağ-sol şant olabilir. Fetal damarların ve foramen ovalenin kapanması başlangıçta fonksiyoneldir, zamanla endotel proliferasyonu ve fibröz doku gelişmesi ile anatomik kapanma gerçekleşir (22).

DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Doğumsal kalp hastalıkları canlı doğumlar arasında en fazla görülen defektler arasında yer almaktadır. Palyatif ve düzeltme cerrahisindeki ilerlemeler sayesinde yaşam süresinde belirgin artış görülmesine rağmen DKH malformasyonlara bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (20,23,24).

Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Doğumsal kalp hastalıkları iki grupta incelenmektedir.

—Siyanotik olmayan DKH

—Siyanotik DKH

1. Siyanotik olmayan DKH

İki grupta incelenmektedir:

—Volüm yükünün arttığı lezyonlar

—Basınç yükünün arttığı lezyonlar

Volüm yükünün artışına bağlı lezyonlar: Bu gruptaki lezyonların çoğu soldan sağa şantlı lezyonlardır:

—ASD

—VSD

—PDA

Basınç yükünün artışına bağlı lezyonlar: Bu gruptaki lezyonların ortak özelliği normal kan akımında bir darlık olmasıdır.

—Ventrikül çıkım yolu darlıkları

—Valvuler pulmoner darlık

— Valvuler aort darlığı

—Aort koarktasyonu (AK)

—Ventrikül girişi darlıkları

—Trikuspit darlığı

—Mitral darlık

2. Siyanotik DKH

Pulmoner kan akımının azaldığı durumlar

—FT

—Pulmoner atrezi

—Triküspit atrezisi

—Darlıkla seyreden total anormal pulmoner venöz dönüş anomali

Pulmoner kan akımının arttığı durumlar

—BAT

—Tek ventrikül

—Trunkus arteriozus

—Darlıkla seyretmeyen total anormal pulmoner venöz dönüş anomali

Doğumsal kalp hastalıklarının görülme sıklığı

Doğumsal kalp hastalıkları tüm canlı doğumlar arasında yaklaşık % 0,8 oranında görülmektedir (2,25-29). Görülme sıklığı ölü doğumlarda % 3–4, spontan düşüklerde %10–25, prematüre bebeklerde % 2'dir (PDA hariç). Doğumsal kalp hastalıklarının % 40-50'sine hayatın ilk haftasında, % 50–60'ına ilk ayında tanı konulmaktadır (20). Doğumsal kalp hastalıklarının tiplerine göre görülme sıklığı tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Majör doğumsal kalp hastalıklarının görülme sıklığı* (20)

Lezyon	Görülme sıklığı (%)
Ventriküler septal defekt	35–40
Atrial septal defekt	6–8
Patent duktus arteriozus	6–8
Aort koarktasyonu	5–7
Fallot tetralojisi	5–7
Pulmoner kapak darlığı	5–7
Aort kapak darlığı	4–7
Büyük arter transpozisyonu	3–5
Hipoplastik sol ventrikül	1–3
Hipoplastik sağ ventrikül	1–3
Trunkus arteriozus	1–2
Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi	1–2
Triküspit atrezisi	1–2
Diğerleri	5–10

*Prematüre yenidoğanlarda PDA, biküspit aortik kapak, fizyolojik periferik pulmoner darlık ve mitral kapak prolapsusu hariç.

Doğumsal kalp hastalıklarının etiolojisi

Doğumsal kalp hastalıklarının nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte genel olarak 3 başlık altında toplanmaktadır (30–32):

1. Çevresel nedenler
2. Genetik nedenler
 - a. Kromozom hastalıkları
 - b. Tek gen defektleri
3. Multifaktöriyel nedenler

Çevresel nedenler

Anneye ait pek çok durumun DKH'na neden olduğu öne sürülmektedir. Gebelik öncesi ve sonrası hastalıkları, maruz kaldığı zararlı maddeler (teratojenler), beslenme yetersizliğine bağlı vitamin ve eser element eksikliği veya fazlalığı gibi nedenlerin DKH etyolojisindeki yeri incelenmiş ve incelenmeye devam edilmektedir. Annenin gebelik sırasında geçirdiği enfeksiyonlar, aktif ve pasif sigara içiciliği, alkol tüketimi, kimyasal maddelere maruz kalma ve radyasyon gibi pek çok neden çevresel faktörler içerisinde yer almaktadır (33).

Anneye ait nedenler;

1. Annenin mevcut hastalıkları ve gebelik sırasındaki hastalıkları
2. Annenin teratojen ilaçlara maruz kalması
3. Annenin ilaçlar dışında maruz kaldığı maddeler
4. Anneye ait sosyodemografik özellikler
5. Annenin vitamin ve eser element düzeyinin eksikliği veya fazlalığı

1. Annenin mevcut hastalıkları ve gebelik sırasındaki hastalıkları

Fenilketonüri:

Fenilketonüri fenilalanini tirozine çeviren fenilalanin hidroksilaz enziminin eksik ya da hiç sentezlenememesi nedeni ile oluşan genetik bir hastalıktır. Fenilalanin hidroksilaz genindeki defekt nedeni ile fenilalanin ve metabolitleri (fenil pirüvik asit, fenil laktik asit, fenilasetik asit) hastanın kan, idrar ve diğer vücut sıvılarında birikerek mental-motor geriliğe neden olmaktadır. Tedavi edilmediğinde ağır zeka geriliği, davranış bozuklukları, epilepsi, egzema gibi problemlere yol açan bir hastalıktır. Diyet ile fenilalanin kısıtlanması ile normal gelişme sağlanabilmektedir.

Maternal fenilketonüri sendromu embriyoda ölümle sonuçlanabilen bir durumdur. Diyetine uymayan fenilketonürlü annedeki yüksek fenilalanin düzeyi fetüse doğrudan toksik etki etmektedir. Tedavi edilmemiş fenilketonürlü annenin kalp defektli çocuk doğurma riskinin normalin altı katından fazla olduğu gösterilmiştir (34). En sık görülen defektler; FT, VSD, PDA ve tek ventriküldür. Bununla birlikte gebelik öncesi ve gebelik sırasında sıkı bir diyet kontrolü ile bu risk azalabilmektedir (35–39).

Diabetes Mellitus:

Doğumsal kardiyovasküler defektler gebelik öncesi ve daha az olarak da gebelikte ortaya çıkan diyabet ile ilişkilidir (40–53). Diyabetik annelerin yaşayan çocuklarında % 8,5 oranında DKH görülmektedir (41). Kromozomal olmayan ASD (41), kardiyomiyopati (41), hipoplastik sol kalp sendromu (41), BAT (52), PDA (52), çıkış yolu defektleri (52,54), VSD (54) ve konotrunkal defektler (55) maternal diyabet ile ilişkili olan defektlerdir. Diyabetik durum gebeliğin 7. haftasından önce varsa malformasyonlara yol açma riski daha yüksektir (56).

Organogenezis ve fetal malformasyonlar ile şeker kontrolü arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (57,58). Gebelik öncesi ve gebelik sırasında düzenli şeker kontrolü ile DKH riskinde azalma tespit edilmiştir (59). Diyabetin teratojenik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

Enfeksiyonlar:

Apoptoz programlanmış hücre ölümüdür ve kardiyak morfogenezde (örneğin kardiyak çıkış yolu gelişiminde) gerekli olduğu bilinmektedir. Ateşli hastalık ve influenza gibi virüslerin apoptozu etkileyerek doğum defektlerine neden olabildiği öne sürülmektedir (60). Gebelik sırasındaki kızamıkçık enfeksiyonunun DKH'na neden olduğu çok iyi bilinmekle birlikte, yapılan çalışmalarda gebeliğin ilk üç ayında geçirilen diğer ateşli hastalıkların da kalp defektlerine yol açabildiği gösterilmiştir (62–64). Bu defektlerden en fazla PDA, pulmoner kapak anomalileri, periferik pulmoner darlık ve VSD görülmektedir (65–67). Kızamıkçık embriyopatisi riski doğurgan yaştaki kadınların aşılması ile önlenilmektedir (68).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE):

Maternal SLE veya anne serumunda anti-Ro/SSA-anti-La/SSB antikorlarının mevcut olması fetüsta doğumsal kalp bloğuna yol açabilir. Bu antikorlar fetal kalpte miyokardite neden olarak veya iletim dokusu düzeyinde sinyalizasyonu bozarak etki ederler. Doğumsal kalp bloğunun büyük kısmı SLE'li kadınlardan doğan çocuklarda görülmektedir (69–71). Maternal bağ dokusu hastalıkları ve yapısal doğumsal kardiyovasküler malformasyonlar arasında ilişki gösterilememiştir (33).

Epilepsi:

Epilepsili kadınların çocuklarında anomaliler için artmış bir risk vardır (72,73). Bu risk antikonvülzan ilaçların direkt teratojenik etkisi ile veya folat metabolizmasına indirekt etkisi ile açıklanabilir. Gebelik sırasında *lamotrijin* kullanımı sonucu çeşitli malformasyonlara ek olarak kardiyak defektlerden VSD, *fenilhidantoin* kullanımı sonucu VSD, *valproik asit* kullanımı sonucu hipoplastik sağ kalp ve ASD geliştiği tespit edilmiştir (74).

2. Annenin teratojen ilaçlara maruziyeti

Teratojen etkisi bilinen ilaçlar aşağıda sıralanmıştır:

- Talidomid
- A vitamini
- Antibiyotikler
- Antiviral/Antiretroviral ajanlar
- Antifungal ajanlar
- Antikonvülzanlar
- Lityum
- Benzodiyazepinler
- Sempatomimetikler
- Folat antagonistleri
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Hormonlar
- Narkotikler

—Kemoterapötikler

—Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

—Antikoagülanlar

Bazı ilaçların DKH riski oluşturmadığı gösterilmiştir (33). Tablo II’de doğumsal kalp defektine yol açmadığı bilinen ilaçlar listelenmiştir.

Tablo 2. Doğumsal kalp defektine yol açmayan ilaçlar

İlaçlar	Referanslar
Ampisilin	75–78
Penisilin	79–83
Vajinal metranidazol	84–86
Diazepam	87,88
Kortikosteroidler	2,89
Oral kontraseptifler	90

3. Annenin ilaç dışı maruz kaldığı maddeler:

Kafein:

Gebelik sırasında kafein kullanımı ile DKH arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (33).

Alkol:

Gebelik sırasında alkol kullanımı fetal ve embriyonik gelişime zarar verebilmektedir. Bu etkinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda alkol kullanımı sonucu konotrunkal kalp defektleri riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (91,92).

Sigara:

Gebelikte sigara kullanımı plasentada yapısal değişikliklere yol açar (93). Gebelikte sigara içimi ile ilişkili perinatal morbiditenin sigara dumanındaki bazı bileşiklerin plasental fonksiyona ve direkt olarak da fetüse iskemik ve/veya toksik etkilerine bağlı olduğu; vazodilatatör aminleri azaltarak dokularda hipoksiye ve beslenme azlığına sekonder değişiklikler yaptığı ve organ disfonksiyonlarına yol açtığı bilinmektedir (93). Bazı çalışmalarda annenin sigara kullanımının kalp defekti riskini arttırdığı (94), bazı çalışmalarda ise riskin olmadığı gösterilmiştir (95). Bir çalışmada AV septal defekt (AVSD), ASD ve FT için risk faktörü olarak maternal sigara içimi gösterilmiştir (94).

Pasif sigara içiciliği:

Anne ve babanın özellikle her ikisinin sigara içmesi durumunda konotrunkal kalp defektleri riskinde artış olduğu gösterilmiştir (96).

4. Anneye ait sosyodemografik özellikler:**Yaş:**

Anne yaşının ileri (>30) olmasının BAT ve Ebstein's anomalisi, daha ileri yaşlarda ise (>34 yaş) biküspit aortik kapak ve ASD oluşum riskini arttırdığı tespit edilmiştir (41). Anne yaşının küçük olması (<20) ile triküspit atrezisi riskinde artış olduğu gösterilmiştir (41).

İrk:

İrk ve etnik kökenleri ayrı olan toplumlarda yapılan çalışmalarda bazı spesifik kalp defektlerinin farklı oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Siyah bebekler ile beyaz bebekler karşılaştırıldığında; Ebstein's anomalisi, aort darlığı, AVSD, ASD (97), FT (55,97), AK (55, 97, 98), trunkus arteriozus, BAT, PDA,

pulmoner darlık (97, 99) ve hipoplastik sol kalp sendromunun (99,100) siyah ırkta daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.

Maternal stres:

İş kaybı, boşanma, ayrılık, yakın akraba veya arkadaş ölümü gibi durumlar ile konotrunkal kalp defektleri oluşumunda risk olduğu tespit edilmiştir (55).

Babaya ait faktörler:

Bazı çalışmalarda doğumsal kalp defektleri için risk faktörü olarak baba yaşı üzerinde durulmuştur (102,103). Bir çalışmada doğumsal kardiyak defektli 4110 vakada doğumsal kalp defektleri üzerinde baba yaşının etkisi belirlenmiş ve baba yaşının artması ile ASD, VSD ve PDA arasında ilişki bulunmuştur (103). Başka bir çalışmada ise baba yaşı ile DKH arasında ilişki bulunamamıştır (102).

Babanın alkol kullanımı, sigara kullanımı ve baba yaşının yüksek olması risk faktörü olarak belirlenmiş olsa da, bu faktörler ile doğumsal kalp defektleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki gösterilememiştir (33).

5. Annenin vitamin ve eser element düzeylerinin eksikliği veya fazlalığı

A Vitamini (Retinol):

A vitamini yağda eriyen vitaminler grubundadır. Metabolik aktif formları retinal ve retinoik asittir. A vitamini görme, büyüme, kemik gelişimi, epitel doku gelişimi, immün sistem ve normal üremede rol almaktadır.

A Vitamini eksikliği daha çok bebeklerde ve okul öncesi çocuklarda görülmektedir. Gece körlüğü, kseroftalmi, enfeksiyonlar ve deri değişikliklerine neden olur. Solunum yolu hastalıkları ve diyareye yol açarak enfeksiyon

hastalıklarının şiddetli ve ölümcül seyretmesine yol açabilir. A vitamini eksikliğinin hayvanlarda doğumsal malformasyonlara yol açtığı ve teratojen olduğu gösterilmiştir(109), insanlarda ise bu ilişki doğrulanmamıştır.

A vitamini fazlalığında (serum A vitamini düzeyi 250–6600 IU/10 ml) kemik ağrıları, hidrosefali, kusma, deri kuruluğu, alopesi, gingivitis, ağız çevresi dudak bileşkesinde çatlak, anoreksi, iritabilite, hepatomegali, asit ve portal hipertansiyon görülmektedir (101). Akut A vitamini toksisitesinde mide bulantısı, kusma, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı ve anoreksi görülür.

A vitamini ve deriveleri embriyonik gelişim ve morfogenezde gerekli bir vitamindir (104). Kanda retinoit düzeyinin yüksek olması ile doğum defektleri arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (105). Teratojenik etkileri embriyonik gelişimin birinci trimestirinde olmaktadır. Birçok defekt kranial-nöral krest hücrelerinin anormal migrasyonu veya erken aksiyal paterndeki aksama sonucudur. Bu malformasyonlara yol açan retinoit düzeyi ise bilinmemektedir (106). Kistik akne tedavisi için öngörülen dozda 13-cis-RA (isotretinoin veya Accutane) alınması spontan düşük ve şiddetli malformasyonlara neden olmaktadır. Bu anomaliler küçük çene, yarık damak, konotrunkal kalp defektleri, aortik ark anomalileri, timik defektler, retinal veya optik sinir anomalileri ve MSS malformasyonlarıdır. Gebelik sırasında 13 cis RA kullanımı kontrendikedir (107,108).

A vitamini en fazla karaciğer, havuç, ıspanak, kayısı, süt, yumurta, sarı-turuncu sebze ve meyvelerde bulunur (101). Birçok hamile kadın ek vitamin desteğine gerek kalmadan gerekli A vitamini miktarını günlük diyetlerinden elde edebilirler.

A vitamini ve beta karoten fotometrik, florometrik, dark adaptasyon, RIA ve HPLC metotları ile ölçülmektedir. HPLC vitaminlerin ölçümünde tercih edilen yöntemlerin başında gelmektedir. Bu yöntemle ölçüm hızlı ve duyarlıdır, A vitamini ve E vitamininin eş zamanlı ölçümünü sağlayabilir (109–111).

E Vitamini (Tokoferol):

E vitamini yağda eriyen vitaminler grubundadır. Sıcağa ve asitlere oldukça dayanıklıdır; alkalilere, ultraviyole ışığa ve oksijene hassastır. Biyolojik olarak en aktif şekli α -tokoferoldür (112). En önemli kimyasal özelliği antioksidan olması, peroksitleri ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir (113–116). E vitamini ince bağırsaktan ve safra varlığında absorbe olur (117,118), özellikle yağ dokusunda depolanır. Besinlerde yaygın olarak bulunur, bu nedenle günlük besinin önemli miktarını oluşturan hububat türleri (buğday ve ondan hazırlanan besin maddeleri gibi) bu vitamini içerdiklerinden, erişkinlerde dengesiz bir diyet bile günlük gereksinimi karşılayabilir. E vitamini yer fıstığı, badem yağı, pamuk yağı ve keten tohumunda bol miktarda, zeytinyağında ise eser miktarda bulunur (113).

E vitamini eksikliği nadiren ortaya çıkar. Abetalipoproteinemi gibi lipit transport bozuklukları veya malabsorbsiyon gibi durumlarda görülür. Yenidoğan bebeklerde plasentadan geçişin az olması nedeni ile miktarı düşüktür. Anne sütündeki E vitamini miktarı bebeğin gereksinimi için yeterlidir (101). Yenidoğanlarda ve bebeklerde beslenme veya emilim bozukluğu nedeniyle yeterli E vitamininin alınamaması, eritrosit ömrünün kısılması, hemolitik anemi, makrositoz ve yaygın ödem ile karakterize bir sendromun gelişmesine yol açar. Bu sendrom ağız yolundan E vitamini verilerek düzeltilebilir (114,115,119). E vitamini düzeyi preekleptik gebelerde sağlıklı gebelerden daha düşük

düzydedir (120). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda E vitamini eksikliğinin gonadal atrofi, plasenta dejenerasyonu, embriyo rezorpsiyonu ve eritrositlerde hemoliz artışına neden olduğu gösterilmiştir (121). Japonya’da yapılan çalışmalarda, insan gebeliklerinde E vitamini eksikliğinin düşük tehditi, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği ve neonatal hemolitik anemiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (122). Kullanılmakta olan prenatal vitamin preparatları sırasıyla, normalin 1/3 ve 1/10’undan daha az miktarda C vitamini ve E vitamini içerirler; bu seviyeler antioksidan etki için yeterlidir (121). Hamilelik sırasında vitamin C ve E’nin artmış tüketimi veya desteklenmesinin, fetal membranların aşırı peroksidasyonu ile oluşan prematür rüptür riskini azaltabileceği hipotez edilmiştir. Bununla birlikte, E vitamini’nin gıdasal kaynakları yaygın olduğu için hamile kadınlarda E vitamini desteği gereksizdir. E vitamininin yüksek düzeyde alınması ile toksik etkisinin olmadığı gösterilmiştir (123).

B 12 Vitamini (Kobalamin):

B 12 vitamini suda eriyen kırmızı şeffaf bir maddedir. En aktif formları siyanokobalamin ve hidroskobalaminidir. Siyanokobalamin en stabil olan ve bakteriyel fermentasyon ile elde edilen ticari formudur. B12 vitamini midede intrinsik faktör ile birleştikten sonra distal ileumdan emilir. Emilimden sonra transkobalamin I ve II serum proteinleri ile (en önemlisi transkobalamin II) taşınır. En fazla karaciğer, daha az böbrek, küçük bir kısmı da kemik ve diğer dokularda depolanır (101). Bu nedenle kobalamin eksikliğinde vücudun ihtiyaı olan B12 vitamini 3–6 yıl depolardan karşılanabilir (124).

B12 vitamini başta gastrointestinal sistem, kemik iliği ve sinir sistemi olmak üzere tüm hücrelerin metabolizmasında normal fonksiyon için gereklidir

(101). Folik asit, metiyonin ve kolin metil gruplarının transferini sağlayarak nükleik asitlerin, pürin ve pirimidin ürünlerinin sentezinde rol alır. B12 vitamininin miyelin formasyonunda da rolü vardır (101).

B12 vitamini eksikliği sıklıkla makrositik anemi ve bir grup nöropsikiyatrik hastalığa yol açar. Hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında B12 vitamini eksikliğinin rolü ancak günümüzde anlaşılabilmiştir (125). Hayvan deneylerinde B12 vitamini eksikliğinin intrauterin gelişme geriliği ve hidrosefaliye neden olduğu gösterilmiştir (126). İnsanlarda NTD'lerinde kobalamin seviyesinde düşüklük gösterilmiştir. Folik asit desteği tekrarlayan NTD riskini düşürürken, folik asit ve kobalamin eksikliği birbirinden bağımsız olarak NTD için risk faktörü oluşturabilir. Nöral tüp defektlerinin mekanizmasının folik asite veya bozulmuş homosistein remetilasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmektedir (121).

B12 vitamini hayvansal kaynaklı proteinlerden; böbrek, karaciğer ve kalpte bol miktarda bulunur. Deniz ürünleri, yumurta, peynir ve süt daha az miktarda B12 vitamini içerir; sebzelerde ise çok az miktarda B12 vitamini bulunur (127). B 12 vitamini'nin toksik etkisinin olmadığı bilinmektedir (101) ve yüksek dozlarının anne veya fetüse toksik etki yaptığına dair bir bilgi yoktur (128).

Folik Asit:

Folik asit (folat) vücutta aminoasit metabolizmasında ve nükleik asit sentezinde, tek karbon parçalarının taşınmasında koenzim olarak fonksiyon görmektedir (101). Eritrositlerde hemoglobin oluşumu için B12 vitamini ile birlikte çalışır. Emilimden sonra folik asit kanda monoglutamat şeklinde taşınır. Hücre içinde çeşitli bileşiklere dönüşür, en önemlisi bir redüktaz enzimi

tarafından tetrahidrofolata (THF) indirgenmesidir. THF'nin temel işlevi DNA sentezinde çeşitli basamaklarda tek karbon ünitelerinde taşıyıcı olmasıdır. Folik asit hücre büyüme ve gelişiminde, doku formasyonunda önemli rol oynar. Kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisi vardır. Nöral tüpün kapanma aşamasında bir amino asit olan metiyonin kullanılmakta ve nöral tüpün kapanmamasında metiyonin eksikliği sorumlu tutulmaktadır. Vücutta normalde homosistein metiyonin sentetaz enzimi ile metiyonine dönüşmektedir ve bu enzimatik reaksiyonda ayrıca metiltetrahidrofolat ve kofaktör olarak da metilkobalamin gerekmektedir. Bu aşamada folik asit kullanılmasıyla homosisteinin, metiyonine dönüşümünde metil vericisi olarak görev yapan 5-metiltetrahidrofolat sağlanarak anomalinin oluşması engellenmektedir (129). Bu kapsamda yapılan araştırmalardan prekonsepsiyonel dönemde yeterli folik asit kullanılmasının NTD'nin oluşumunda azalma sağlayabildiğine dair veriler elde edilmiştir (130).

Folik asit eksikliği hızlı büyüme, gebelik ya da kronik hastalıklar gibi gereksinmeyi arttıran durumlar olmadıkça aylardan önce ortaya çıkmaz (131). Folik asit eksikliğinde DNA sentezi yavaşlar ve megaloblastik anemi gelişir. Bu nedenle maternal eritropoez ve fetüsün büyümesi nedeniyle normal gebelikte folik asidin yeterli alınması çok önemlidir. Gebelik süresince folik asit miktarı diyetle 400–800 mikrogram/gün'e yükseltilmelidir (132).

Normal bir insanda folik asitin günlük 15 mg kadar yüksek dozda alınması ile toksik etkisinin olduğu rapor edilmiştir (133). Fetüste toksik etkisi bilinmemektedir (103).

Çinko:

Çinko organizma için esansiyel bir mineraldir. Sağlıklı yaşam için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik eser elementtir (134). Tüm

organlarda, dokularda ve vücut sıvılarında bulunur. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. Hücre içi bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Karbonhidrat, protein, lipit, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır (134).

Çinko eksikliğinde büyüme-gelişme geriliği, seksüel maturasyon gecikmesi, hipogonadizm ve hipospermi, hepatosplenomegali, alopesi, deri lezyonları, yara iyileşmesinde gecikme, doğumsal anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (135). Diyete bağlı çinko eksikliğinin DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu bilinmektedir. Çinkonun özellikle bebeklik döneminde, pubertede ve hücre çoğalmasının belirgin olarak arttığı gebelik döneminde önemli olduğu tespit edilmiştir. Çinko eksikliğinin gebelikte istenmeyen etkileri hayvanlarda deneysel olarak gösterilmiştir (136–140). Çinko DNA polimeraz ve timidin kinaz gibi DNA sentezinde önemli yeri olan enzimlerin çalışmasında rol alır. Çinko eksikliği olan sıçan embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Timidin kinaz DNA sentez yolunda bir DNA öncüsü olarak görev yapar ve çinko eksikliği gösterilen sıçanlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür (134). Ek olarak anneye ait çinko eksikliği insanlarda intrauterin büyüme geriliği, fetomaternal komplikasyonlar ve doğumsal malformasyonlar ile birlikte olabilmektedir (137,141-145). Maternal çinko eksikliğinde de doğumsal malformasyonların DNA sentezinin bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (134).

Bakır:

Bakır, kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gerekli olan ve hematopoezde demirle birlikte rol oynayan esansiyel bir eser elementtir. Demirin mobilizasyonunda, kemik ve bağ dokusu metabolizmasında, büyüme ve çoğalmada, miyelinizasyonda, deri, saç ve uveanın pigmentasyonunda önemli rolü vardır (146,147).

Bakır eksikliğinde demir emilimi de bozulduğu için mikrositik hipokromik anemi görülür. Bunu nötropeni, lökopeni ve kemik demineralizasyonu takip eder. Gebelik sırasında anne serumunda seruloplazmin konsantrasyonu normalin iki katı artar (135).

Homosistein:

Homosistein sülfür içeren bir aminoasittir. Hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Metiyonin diyetle alınır veya endojen proteinlerin yıkılması ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonyum bileşiği olan S-adenozil metiyonin'e de dönüşebilir (148-150). Homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Homosistein metabolizmasında 3 enzim ve 3 vitamin rol oynar. Remetilasyon için gerekli metil kaynağı folik asittir. B 6 vitamini varlığında sistatyonin B sentaz enzimi ile transsülfürasyon reaksiyonu sonucunda sisteine, B 12 vitamini ve folik asit varlığında remetilasyon ile metiyonin sentaz enzimi yolu ile metiyonine dönüştürülür (150). Metiyonin sentaz enzimidaki fonksiyonel anormallikler hem hiperhomosisteinemi hem de myelin sentezindeki anormalliklerle NTD'lerine neden olmaktadır. Bir çalışmada maternal hiperhomosisteineminin DKH'na

neden olduğu gösterilmiş ve bunun homosisteinin kan konsantrasyonuna (homosistein konsantrasyonu arttıkça riskin arttığı gözlenmiş) bağlı olduğu ve kısmen de hiperhomosisteinemi ile birlikte serum B 12 vitamini ve folik asit düzeyinin düşük olması nedeni ile olduğu öne sürölmüştür (151).

Plazma homosistein konsantrasyonu yaş ve cinsiyetle yakın ilişkilidir. Yaşa bağlı olarak plazma homosistein seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğu için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 µmol/L daha yüksek olabilir (149). Hiperhomosisteinemi tromboembolik olaylarda önemli bir risk faktörü olarak görölmektedir (152). Homosistein artışının arteriyal ve venöz tromboz, inme, miyokard infarktüsü ve kronik renal yetersizliğe yol açtığı gösterilmiştir (153-155).

Magnezyum:

Magnezyum hücre içi sıvıda potasyumdan sonra ikinci sırada yer alan bir katyondur. En önemli fonksiyonu ATP bağımlı enzim reaksiyonlarında ATP'nin yapısını stabilize edebilmesidir. Magnezyum yağ asidi ve protein sentezinde, glikoz fosforilasyonunda glikolitik yoldaki bileşenlerde ve transketolaz reaksiyonlarında gereklidir. cAMP yapılanmasında ve kasların gevşemesinde etkilidir (135).

Magnezyum eksikliğinde klinik olarak titreme, kas spazmı, kişilik değişiklikleri, anoreksi, mide bulantısı ve kusma göröür. Bazı çalışmalarda akut miyokart infarktüsünde magnezyum kullanıldığında mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (156). Magnezyum eksikliğinin veya fazlalığının teratojenik etkisi gösterilememiştir.

GENETİK NEDENLER

Doğumsal kalp lezyonlarının büyük bir bölümü spesifik kromozom anomalileri ile birlikte görülür. Bazı anomaliler ise spesifik gen defektlerine bağlıdır. Doğumsal kalp hastalığının en çok görülen genetik nedeni 22q11.2 kromozom delesyonu olarak bilinen DiGeorge Sendromu'dur. Bu sendromda görülen özgül kardiyak anomaliler; konotrunkal defektler (FT, trunkus arteriozus, çift çıkışlı sağ ventrikül, subarterial VSD) ve brankial ark defektleridir (AK, sağ aortik ark vb). Bazen bu sendrom ile trakeomalazi ve bronkomalazi gibi doğumsal havayolu anomalileri birlikte bulunabilmektedir.

Anne veya babada 22q11.2 delesyonu yokluğunda tekrarlama riski çok düşük iken, birinde bu delesyonun varlığında risk %50'ye çıkmaktadır (20). Spesifik kromozom anomalileri ile birlikte olan diğer kalp lezyonları Tablo III' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Doğumsal kalp hastalıklarının bilinen genetik nedenleri

Doğumsal kalp hastalığı	Kromozom lokalizasyonu	Gen
CATCH 22	22q11.2	Tbx1
Kalp bloklu ailevi ASD	5q35	NKX2.5
Kalp bloklu ailevi ASD	8p22–23	GATA4
Alagille sendromu	20p12	Jagged 1
Holt-Oram sendromu	12q2	Tbx5
Trizomi 21 (AVSD)	21q22	Bilinmiyor
İzole ailevi AVSD	1p31-p21	Bilinmiyor
Ailevi total anormal pulmoner venöz dönüş	4p12-q12	Bilinmiyor
Noonan sendromu	12q24	PTPN11
Char sendromu	6p12–21.1	TFAP2B
Williams sendromu	7q11	Elastin
Marfan sendromu	15q21	Fibrillin

ASD: Atrial septal defekt, **AVSD:** Atrioventriküler septal defekt,

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda Temmuz 2006-Ekim 2007 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya yaşları 0–3 ay arasında değişen DKH ve/veya diğer majör anomalileri olan bebekler ile aynı yaş grubundaki sağlıklı bebekler alındı. Hasta ve sağlıklı bebekler ile annelerine ait veriler karşılaştırıldı. Hasta grubuna DKH olmayıp, GÜS, MSS, bağırsak, göz veya ekstremitte anomalilerinden en az birine sahip olanlar da dahil edildi. Çalışmaya sendromik hastalar alınmadı.

Çalışmada bebeklerin yaşı gün olarak, doğum ağırlığı gram olarak alındı. Prematüre bebeklerden DKH ve ek anomalisi birlikte olanlar dâhil edildi. Prematüre olup sadece PDA'sı olanlar çalışmaya alınmadı. Cinsiyeti, doğum haftası, kalp hastalığı varlığı, sendromik olup olmadığı, kalp dışı anomalinin varlığı incelendi. Anne yaşı, baba yaşı sorgulandı. Anne baba akrabalığı; akrabalık olmayan ve akrabalık olan olarak iki grupta değerlendirildi. Ailede DKH ve diğer doğumsal anomali öyküsü sorgulandı. Annenin gebelik öncesi boyu ve kilosu öğrenilerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Bazı anneler

doğum öncesi ağırlıklarını bilmedikleri için bunların VKİ hesaplanamadı. Annenin eğitim düzeyi; okur-yazar değil, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite olarak beş grupta ele alındı ve okuryazar olan ve okuryazar olmayan olarak da ayrıca iki grupta incelendi. Gebelik sayısı rakam olarak yazıldı. Annenin mesleği, önemli bir hastalık öyküsü, ilaç kullanımı, doğum kontrol ilacı alma ve ölü doğum öyküsü sorgulandı. Ölü doğum öyküsüne düşükler de dahil edildi.

Gebelikte annenin; yaşadığı yer, ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Multivitamin ve demir kullanımı; kullanmayan, bir kutudan az kullanan (yetersiz) ve düzenli kullanan (yeterli) şeklinde üç grupta değerlendirildi. Anne ve babanın sigara ve alkol kullanımı, baba yaşı, diyabet, preeklampsi ve ateşli hastalık öyküsü sorgulandı. Annenin gebelikteki vücut ağırlığı artışı “kg” şeklinde belirtildi. Makyaj ve saç boyama öyküsü sorgulandı. Gebelik takibi; gebelik boyunca hiç doktora gitmeyen, bir kez giden (yetersiz) ve gebelik boyunca en az 2 kez giden (yeterli) şeklinde üç grupta incelendi. Gebelikte hiperemezis, USG çekimi ve ikiz gebelik öyküsü sorgulandı. Aynı bilgiler kontrol grubundan da edinildi. Çalışmada objektif olmayan veriler mevcut olup (diabet, preeklampsi, hiperemezis, annenin gebelik öncesi vücut ağırlığı) bu parametrelerde olabilecek hata önceden kabul edildi. Tablo 4’de hasta ve anne-babasıyla ilgili sorgulanan bilgiler gösterilmiştir.

Tablo4. Hasta, anne ve baba ile ilgili sorgulanan özellikler

Hasta	Anne		Baba
	Gebelik öncesi	Gebelikte	
Yaş	Yaş	Ağırlık artışı	Yaş
Cinsiyet	Akraba evliliği	Multivitamin, demir	Sigara kullanımı
Doğum ağırlığı	Vücut kitle indeksi	İlaç, teratojen, sigara	
Kalp hastalığı	Eğitim durumu	Diyabet, preeklampsi	
Ek anomali	Gebelik sayısı	Alkol	
	Ölü doğum öyküsü	İzlem sıklığı	
		Hiperemezis	

Anne kanında çalışılan parametreler:

Hasta ve kontrol grubu annelerinden magnezyum, çinko, bakır, B 12 vitamini, folik asit, A vitamini, E vitamini ve homosistein kan düzeyi çalışılmak üzere venöz kan alındı. Kan alındıktan hemen sonra santrifüj edilerek -20 C° de saklandı. Magnezyum, çinko, bakır, B 12 vitamini, folik asit serumda çalışılırken; A vitamini, E vitamini, homosistein EDTA'lı tüpe alınarak plazmada çalışıldı. Kanlar hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalıştırıldı.

Folik Asit ve B12 vitamini; İmmulite 2000 model hormon analizöründe (DPC Bierman GmbH, Nauheim, Germany), yine aynı marka orijinal kitler kullanılarak analiz edildi.

A vitamini, E vitamini ve homosistein, Shmadzu marka LC-10 AD model HPLC cihazı (Shi. Sci.,Duisburg, Germany), recipe marka kitler (Recipe Che. Ins. GmbH, Munich, Germany) kullanılarak analiz edildi.

Çinko ve Bakır düzeyleri ise Perkin Elmer marka Aanalyst 800 model cihaz ile çalışıldı (Perkin Emler GmbH, Uberlingen, Germany).

Hasta grubuna ait veriler üç grup altında toplandı; tüm grup, DKH ve/veya ek anomalisi olanlar ve sadece DKH olup ek anomalileri olmayan hasta grubu. Tüm grupların verileri ayrı ayrı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı.

Hasta grubunda ek anomaliye sahip hastalar sistemlere göre gruplandırıldı. Merkezi sinir sistemi, GİS, GÜS, ekstremit ve göz anomalileri tüm doğumsal anomaliler içerisinde ayrı ayrı değerlendirildi. Sistemler içerisinde (örneğin sinir sistemine ait meningesel görülme sıklığı) değerlendirme vaka sayısı az olduğu için yapılmadı. Damak ve dudak yarıkları aynı grupta incelendi.

İstatistiksel analizler:

Çalışma ve kontrol gruplarına ait klinik ve laboratuvar verileri incelendi ve sonuçlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel hesaplamalar Scientific Package for Social Scienses (SPSS) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Gruplar arasındaki farkı hesaplamak için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (khi-kare) ve Fisher'in kesin khi-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 0–3 ay yaş grubunda olup DKH ve/veya ek anomalisi bulunan 78 bebek, aynı yaş grubundaki sağlıklı 69 bebek ve anneleri alındı. Hasta grubundaki 78 bebeğin 56'sında (%71,8) DKH ve / veya ek anomali tespit edildi. Bu bebeklerin de 37'sinde (%66,1) ek anomali olmaksızın sadece DKH vardı. Doğumsal kalp hastalıklı 56 bebeğin 19'unda (%33,9) bir veya daha fazla kardiyovasküler sistem dışı ek anomali vardı. Bu 19 hastanın 7'sinde (% 36,8) MSS malformasyonu, 9 (% 47,4) hastada GİS anomalisi, 3 (% 15,8) hastada GÜS anomalisi, 2 (% 10,5) hastada damak-dudak anomalisi, bir (% 5,3) hastada ekstremitte anomalisi, bir (% 5,3) hastada mikroftalmi tespit edildi.

DKH olan 56 bebeğin 30'unda (%53,5) soldan sağa şantlı DKH, 18'inde (%32,1) siyanotik DKH, 8'inde (%14,3) darlıkla seyreden DKH vardı. Bu 56 vakanın 6'sında (%10,7) izole VSD, 11'inde (%19,6) izole ASD, 7'sinde (%12,5) BAT, 2'sinde (% 3,6) FT, 5'inde (% 8,9) izole PDA, 2'sinde (% 3,6) AK tespit edildi. 23 hastada birden fazla kardiyak defekt birarada bulunuyordu. Tablo 5 ve 6'da kardiyak defektlerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5. Kardiyak defektlerin dağılımı

Kardiyak defekt	n	%
Soldan sağa şanlı DKH	30	53,5
Siyanotik DKH	18	32,1
Darlıkla seyreden DKH	8	14,3
Toplam	56	100

DKH: Doğumsal kalp hastalığı, n: vaka sayısı

Tablo 6. Kardiyak defektlerin lezyona göre dağılımı

Defekt	n	%
İzole ventriküler septal defekt	6	10,7
İzole atrial septal defekt	11	19,6
Büyük arter transpozisyonu	7	12,5
Fallot Tetralojisi	2	3,6
Patent duktus arteriozus	5	8,9
Aort koarktasyonu	2	3,6
Birden fazla defekt	23	41,1
Toplam	56	100

Tüm anomalili hasta grubunun (n=78) sistemlere göre anomali görülme oranları incelendi. Hastaların 41'inde (%52,6) bir veya daha fazla kardiyovasküler sistem dışı ek anomali vardı. Bu 41 hastanın 17'sinde (% 41,5) MSS malformasyonu, 18'inde (% 44) GİS anomalisi tespit edildi. Daha az oranda; 4 (% 9,8) hastada damak-dudak anomalisi (2'sinde yarık damak ve dudak, 2'sinde sadece yarık damak), 4 hastada (% 9,8) ekstremitte anomalisi, 3

hastada (% 7,3) GÜS anomalisi, 2 hastada da (% 4,9) mikroftalmi tespit edildi.

Tablo 7’de malformasyonların dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 7. Kardiyovasküler sistem dışı anomalilerin dağılımı

Malformasyon *	Hasta sayısı (n=41)	
	n	%
Merkezi sinir sistemi (meningosel, meningomyelosel, hidrosefali, ensefalosel, Dandy-Walker varyantı, holoprosensefali, kolposefali, mikrosefali)	17	41,5
Gastrointestinal sistem (Anal atrezi, özofagus atrezisi, diafragma hernisi, intestinal atrezi, inguinal herni)	18	44
Yarık damak +Yarık dudak	4	9,8
Genitoüriner sistem (renal pelvikalsiel dilatasyon, atrofik hidronefroz, hipospadias, perianal aksesuar scrotum)	3	7,3
İskelet sistemi	4	9,8
Mikroftalmi	2	4,9

*: Bazı hastalarda birden fazla defekt mevcut.

Hasta verileri:

Bebeğin yaşı: Hasta grubu ile kontrol grubu bebeğin yaşı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun yaş ortalaması $28\pm 3,9$ gün iken kontrol grubunun yaş ortalaması $21\pm 2,7$ gün tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de en küçük bir günlük en büyük 90 günlük hasta vardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,298$) (Tablo 8).

Cinsiyet: Hasta grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında 16 (%28,6) hastanın kız, 40 (%71,4) hastanın erkek olduğu görüldü. Kontrol grubunda 25 (%36,2) hastanın kız, 44 (63,8) hastanın erkek olduğu görüldü. DKH olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Gebelik öncesi anne verileri:

Anne yaşı: DKH saptanan 56 vakanın anne yaşı ortalaması $28,5\pm 0,9$ yıl olup, en genç anne 18, en yaşlı anne 42 yaşındaydı. Sağlıklı çocuk doğuran 69 anneden oluşan kontrol grubunda anne yaşı ortalaması $28,2\pm 0,7$ yıl olup, en genç anne 19, en yaşlı anne 43 yaşında idi. Kontrol grubunda 2 annenin yaşını bilmediği tespit edildi. Anne yaşı ile DKH'nın görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Anne baba akrabalığı: DKH olan hastalar ile kontrol grubu anne-baba akrabalığı yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunun 40'ında (%71,4) akrabalık olmadığı, 16'sında (% 28.6) akrabalık olduğu tespit edildi (14 hastada 1. derece akrabalık, 2 hastada 3. derece akrabalık). Kontrol grubunda ise 55'inde (%80,9) akrabalık olmadığı, 13 hastada (% 19.1) akrabalık olduğu tespit edildi (12'sinde 1. derece akrabalık, 1'inde 2. derece akrabalık). DKH olan hastalar ile kontrol grubunun anne-baba akrabalığı yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (Tablo 9).

Gebelik öncesi VKİ: DKH saptanan 56 vakanın 47'sinde gebelik öncesi annenin vücut ağırlığı öğrenildi (hasta grubunda 9 annenin gebelik öncesi kilosu öğrenilemedi). Bu 47 annenin VKİ ortalaması $24,4\pm 0,6$ olup, en düşük VKİ 14,7, en yüksek VKİ 35 tespit edildi. Sağlıklı çocuk doğuran 69 annenin 67'sinde (kontrol grubunda 2 annenin gebelik öncesi kilosu öğrenilemedi) gebelik öncesi

ölçülen anne VKİ ortalaması $24\pm 0,4$ olup, en düşük VKİ 19, en yüksek VKİ 34,9 bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubu annenin VKİ açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Annenin eğitim durumu: Hasta grubunda % 21,4 okuryazarlığı olmayan, % 53,6 ilkokul, %12,5 ortaokul, % 7,1 lise, % 5,4 üniversite mezunu anne olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda %10,2 okuryazarlığı olmayan, % 58 ilkokul, %14,5 ortaokul, %13 lise, % 4,3 üniversite mezunu anne olduğu tespit edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,422$). Okuryazar olup olmama açısından iki grup karşılaştırıldığında p değerinin 0.047 olduğu görüldü (Tablo 9).

Gebelik sayısı: Hasta grubunda ortalama gebelik sayısı $3,\pm 0,3$ olup, en az gebelik 1, en fazla gebelik sayısı 9 tespit edildi. Kontrol grubunda ortalama gebelik sayısı $2,8\pm 0,3$ olup, en az gebelik 1, en fazla gebelik sayısı 14 tespit edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu gebelik sayısı yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Ölü doğum: Hasta grubunda % 46.4, kontrol grubunda ise % 30.4 oranında ölü doğum öyküsü tespit edildi. Doğumsal kalp hastalığı ile kontrol grubu ölü doğum öyküsü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,066$) (Tablo 9).

Gebelikte anne verileri:

Annenin gebelikte aldığı kilo: Hasta grubunda gebelik sırasında alınan kilo (min 0-max 20, ort $9,96\pm 0,55$) ile kontrol grubunun aldığı kilo (min 0-max 27 kg, ort $10,6\pm 0,74$) arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8). Gebelikte alınan kilo verileri anne bilgisine bağlı olup objektif bir veri değildir.

Multivitamin kullanımı: Hasta grubunda gebelik öncesi üç ayda multivitamin kullanmaya başlayan anne yoktu. Anneler gebe olduktan sonraki ilk doktor ziyaretinde multivitamin kullanmaya başlamıştı. Hasta grubunda gebeliğinde yeterli multivitamin kullananların % 35,7, kontrol grubunda % 37,7 oranında olduğu görüldü. Hasta ile kontrol grubunun gebelikte multivitamin kullanımı yönünden karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Demir kullanımı: Hasta grubunda gebelikte yeterli demir kullananların % 37,5, kontrol grubunda % 37,7 oranında olduğu görüldü. DKH ile kontrol grubu gebelikte demir kullanımı yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 9).

Diyabet: Hasta grubunda 4 hastada (% 7,1), kontrol grubunda 2 hastada (% 2,9) diyabet olduğu tespit edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu annede diyabet varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Preeklampsi: Hasta grubunda 3 annede (% 5,4) preeklampsi olduğu, kontrol grubunda ise preeklampsi olmadığı tespit edildi. DKH ile kontrol grubu anneleri preeklampsi varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Gebelik izlemi: Hasta grubu ile kontrol grubu gebelik izlemi açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda % 21,4 oranında, kontrol grubunda % 7,2 oranında gebeliğinde bir kez doktora gidildiği tespit edildi. Gebeliğinde en az iki kez doktora gitme oranının (yeterli izlem) hasta grubunda % 62,5, kontrol grubunda ise % 79,7 olduğu tespit edildi. Gebeliğinde hiç doktora gitmeyenlerin hasta grubunda %16,1, kontrol grubunda ise %13 olduğu tespit edildi. DKH ile

kontrol grubu gebelik izlemi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 9).

Hiperemezis: Hasta grubunda gebeliğin ilk üç ayında hiperemezis varlığının %23,2, kontrol grubunda ise %34,8 oranında olduğu görüldü DKH ile kontrol grubu hiperemezis varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Baba verileri:

Yaş: Hasta grubunda baba yaşı ortalaması $32,1\pm 0,9$ yıl olup, en genç baba 19, en yaşlı baba 46 yaşındaydı. Kontrol grubunda baba yaşı ortalaması $32,2\pm 0,8$ olup, en genç baba 20, en yaşlı baba 55 yaşında idi. Hasta grubunda bir, kontrol grubunda iki hastanın baba yaşını bilmediği öğrenildi. Hasta grubu ile kontrol grubu baba yaşı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Sigara kullanımı: Babanın sigara kullanma öyküsünün hasta grubunda %64,3 oranında, kontrol grubunda ise %40,6 oranında olduğu tespit edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu sigara içimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.008$) (Tablo 9).

Diğer parametreler: Hasta ve kontrol grubunda annelerinin hiçbirinde gebelik öncesi kronik bir hastalık öyküsü yoktu. Her iki grupta doğum kontrol ilacı alma, gebelikte sürekli makyaj yapma, saç boyama, teratojen ilaç kullanımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı öyküsü yoktu.

Tablo 8. DKH ve kontrol grubunda verilerin istatistiksel değerlendirilmesi-I

	DKH		Kontrol		p
	n	x±SH	n	x±SH	
Bebek yaşı (gün)	56	28±3,9	69	21±2,7	0,135
Anne yaşı	56	28,6±0,9	67	28,2±0,7	0,751
VKİ	47	24,4±0,6	67	25±0,4	0,382
Gebelik sayısı	56	3,05±0,3	69	2,8±0,3	0,529
Gebelikte VA artışı (kg)	47	10±0,6	67	10,6±0,7	0,493
Baba yaşı	55	32,1±0,9	67	32,3±0,8	0,877

DKH: Doğumsal kalp hastalığı, **X:** Aritmetik ortalama, **SH:** Standart hata,

VKİ: Vücut kitle indeksi, **VA:** Vücut ağırlığı

Tablo 9. DKH ve kontrol grubunda verilerin istatistiksel değerlendirilmesi-II

	DKH		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet (erkek)	40	71,4	44	63,8	0,364
Akrabalık (+)	16	28,6	13	19,1	0,215
Eğitim durumu (okuryazar olan)	39	77,7	62	89,9	0,047
Ölü doğum öyküsü (+)	26	46,4	21	30,4	0,066
Yeterli multivitamin kullanımı	20	35,7	26	37,7	0,537
Yeterli demir kullanımı	21	37,5	26	37,7	0,847
Diyabet	4	7,1	2	2,9	0,407
Preeklampsi	3	5,4	0	0	0,087
Yeterli gebelik izlemi	35	62,5	55	79,7	0,049
Hiperemezis	13	23,2	24	34,8	0,159
Sigara içimi (baba)	36	64,3	28	40,6	0,008

DKH: Doğumsal kalp hastalığı

Biyokimyasal Veriler

Hasta ve kontrol grubu annelerinden alınan venöz kandan magnezyum, folik asit, B12 vitamini, çinko, bakır, A vitamini, E vitamini ve homosistein çalışıldı.

Kalp hastalıklı çocuğa sahip hasta grubu (n=56) ile sağlıklı çocuk doğuran kontrol grubundaki anneler karşılaştırıldığında; magnezyum, folik asit, B 12 vitamini, bakır ve E vitamini yönünden anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 10). Çinko düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük

olduğu tespit edildi. Hasta grubunda 35 vakada, kontrol grubunda 14 vakada çinko düzeyi düşük saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu çinko düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 10).

Hasta grubunda A vitamini düzeyi ortalamasının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi (p<0,05) (Tablo 10). Hasta grubunda homosistein düzeyi ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. DKH ile kontrol grubunun biyokimyasal veriler yönünden değerlendirilmesi

	DKH	Kontrol grubu	P
	X±SH	X±SH	
Magnezyum (mg/dl)	2,01±0,05	1,93±0,02	0,184
Folik asit (ngr/ml)	7,73±0,67	8,69±0,59	0,284
B12 vitamini (pgr/ml)	264,40±14,97	269,52±20,04	0,840
Çinko (μgr/dl)	79,66±4,55	96,05±4,06	0,008
Bakır (μgr/dl)	163,53±7,39	162,72±6,69	0,935
A vitamini (μgr/L)	741,04±33,73	931,62±43,53	0,001
E vitamini (mgr/L)	14,29±6,14	16,52±0,48	0,250
Homosistein (μmol/L)	13,23±0,86	10,76±0,44	0,008

DKH: Doğumsal kalp hastalığı, X: Aritmetik ortalama, SH: Standart hata

Tüm doğumsal anomalili hasta grubu (DKH ve ek anomali dahil) ile kontrol grubu karşılaştırılması:

Tüm doğumsal anomalili hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; cinsiyet, akrabalık, annenin eğitim durumu, gebelikte multivitamin kullanımı, annenin diyabet öyküsü, annenin preeklampsi öyküsü, gebelikte izlem öyküsü, hiperemezis öyküsü, bebeğin doğum ağırlığı, anne yaşı), baba yaşı, annenin gebelik öncesi VKİ, gebelik sayısı, gebelikte aldığı kilo miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 11). Anne kanında magnezyum, folik asit, B12 vitamini, bakır düzeyi yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Hasta grubunda vakaların 39'unda (% 50), kontrol grubunun 21'inde (% 30,4) ölü doğum öyküsü vardı. Tüm doğumsal anomalili hasta grubu ile kontrol grubu ölü doğum öyküsü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 12). Hasta grubunda vakaların 47'sinde (% 61,8), kontrol grubunun 28'inde (% 40,6) babanın sigara kullandığı tespit edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu babanın sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo12).

Hasta grubunda çinko, A vitamini ve E vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 12). Hasta grubunda homosistein düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo12).

Tablo 11. Tüm anomalili hasta grubu ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması-I

	Hasta		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet (erkek)	52	67,5	44	63,8	0,632
Akrabalık (+)	24	28,6	13	19,1	0,123
Ölü doğum öyküsü (+)	39	50	21	30,4	0,01
Yeterli multivitamin kullanımı	30	38,4	26	37,6	0,358
Diyabet	5	6,6	2	2,9	0,445
Preeklampsi	4	5,3	0	0	0,12
Yeterli gebelik izlemi	38	48,7	55	79,7	0,263
Hiperemesis	18	24	24	34,8	0,15
Sigara içimi (baba)	47	61,8	28	40,6	0,01

Tablo 12. Tüm anomalili hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

	DKH	Kontrol grubu	p
	X±S.H.	X±S.H.	
Magnezyum (mg/dl)	2,03±0,05	1,94±0,02	0,125
Folik asit (ngr/ml)	7,87±0,56	8,59±0,59	0,377
B12 vitamini (pgr/ml)	244,7±11,84	239,39±16,37	0,790
Çinko (µgr/dl)	80,92±3,75	96,11±4,00	0,006
Bakır (µgr/dl)	165,80±7,02	163,26±6,62	0,794
A vitamini (µgr/L)	750,31±26,65	927,80±43,06	0,0001
E vitamini (mgr/L)	14,61±0,67	16,51±0,47	0,02
Homosistein (µmol/L)	12,89±0,64	10,75±0,43	0,008

DKH: Doğumsal kalp hastalığı, X: Aritmetik ortalama, SH: Standart hata

5. TARTIŞMA

Doğumsal kalp hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenlere maruz kalma sonucu çok faktörlü bir kalıtım olduğu düşünülmektedir. Çoğu zaman DKH kalp dışı anomaliler ile birlikte görülmektedir. Meberg ve ark.¹⁵⁷'nin çalışmasında 1982–2005 yılları arasında 57 027 yenidoğan taranmış ve 662 vakada DKH tespit edilmiştir. Bu 662 DKH vakasının 146'sında (% 22) birlikte diğer doğumsal anomalilerin eşlik ettiği tespit edilmiştir. Bu grubun büyük kısmını (% 54) genetik sendromlar ve kromozom mikrodelyasyonlarının oluşturduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise DKH ile kalp dışı malformasyonların görülme oranının % 6 olduğu görülmüştür (158).

Çalışmamızda DKH ile kalp dışı malformasyonların birlikte görülme oranının % 33,9 olduğu tespit edilmiştir. Bu oran literatür ile uygunluk göstermemektedir. Çalışmamızdaki kalp dışı anomalilerin fazla oranda görülmesi hastanemizin referans hastane olması, tüm vakaların ilk üç ayı içermesi ve daha kompleks olması, yatan hasta olması ve yattığı süre içerisinde diğer anomalilerin araştırılması için ileri tetkik (batın USG, bilgisayarlı beyin tomografisi, iskelet

anomalisi taraması için X-ray çekilmesi, ayrıntılı göz muayenesi) yapılmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak bir çocukta majör bir anomali tespit edildi ise diğer sistemlerin de ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Bu şekilde erken tanı ve tedavi yapılabilir ve morbidite ve mortalite en aza indirgenebilir.

Samaneek¹⁵⁹'in çalışmasında DKH'na sahip çocuklarda erkek/kız oranının 1.09:1 olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerde BAT, aort darlığı, PA, triküspit atrezisi, AK, düzeltilmiş BAT daha sık görülürken; kızlarda özellikle PDA, triküspit kapağın Ebstein anomalisi, trunkus arteriosus, AVSD ve FT'nin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Aydoğdu ve ark¹⁶⁰'ünün çalışmasında DKH saptanan 56 vakanın % 54'ünün kız, % 46'sının erkek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun % 28,6'sının kız, % 71,4'ünün erkek; ilginç olarak kontrol grubunun da % 36,2'sinin kız, % 63,8'inin erkek olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel fark olmadığı fakat oranlarımızın literatür bilgileri ile uygunluk göstermediği görülmektedir. İstatistiksel olarak kızlarda sağ kalp, erkeklerde sol kalp defektlerinin daha sık görüldüğü ve sol kalp lezyonlarının daha erken dönemde bulgu verdiği bilinmektedir. Hasta grubumuz ilk üç ay gibi erken bir yaşta içerdiği için çalışmamızda erkek oranı yüksek çıkmış olabilir. Burada hasta grubunda erkek oranı fazla gibi görülse de kontrol grubu ile cinsiyet dağılımı yönünden fark olmadığı dikkate alınmalıdır. Doğumsal kalp hastalığı dışında diğer anomalilere bakıldığında MSS, GÜS anomalilerinin cinsiyetler arasında farklı olduğuna dair kesin bir delil bulunamamıştır. Gastrointestinal sistemde ise rektum ve anüs anomalilerinde defektin yerleşim yerine göre kız erkek oranı açısından farklılık vardır. Çalışmamızdaki oranların literatür bilgileri ile farklı olmasının bir nedeni de hasta popülasyonumuzun diğer

çalışmalardaki hasta grubundan oldukça farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Doğumsal kalp hastalığı ve diğer anomalilerin etyolojisinde genetik faktörlerin rolü gösterilmiştir. Atrioventriküler septal defektli çocuğa sahip bir annenin sonraki gebeliğinde AVSD tekrarlama riski % 3–4 iken, aynı çocuğa sahip anne eğer otozomal geçişli bir gene sahipse (ör: GATA 4 geni) tekrarlama riski % 50 ye çıkmaktadır. Fallot tetralojili çocuğa sahip bir annenin bir sonraki çocuğunda tekrarlama riski % 2,5–3 iken, otozomal dominant gene (ör: NKX25 geni) sahip ise sonraki gebeliğinde FT tekrarlama riski % 50 ye çıkmaktadır (161).

Romano ve ark¹⁶².'nin çalışmasında anne veya babasında DKH olan ve olmayan çocuklar değerlendirilmiş ve birinci grupta % 3,1 oranında, ikinci grupta da %1,3 oranında DKH görüldüğü tespit edilmiştir. Yunis ve ark.¹⁶³'nin çalışmasında akraba evliliğinden doğan çocuklarda akraba olmayanlara göre DKH'nın 1,8 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Ülkemizdeki akraba evliliği sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte (Güneydoğu Anadolu ve Karadeniz bölgesinde yüksek, Trakya bölgesinde düşük) genel olarak % 20–25 arasında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda % 28,6 oranında, kontrol grubunda % 19,1 oranında akrabalık olduğu tespit edilmiştir, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grup ülkemizdeki akraba evliliği oranları ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise hasta grubunda genel ortalamanın üzerinde olduğu, kontrol grubunda ise Türkiye ortalamasına uyduğu görülmektedir. Ülkemizde özellikle bulunduğumuz yörede akraba evliliğinin fazla görülmesi nedeni ile anomalili ocuk doğurma riski artmaktadır. Bunu en aza indirmek için

doğumsal anomalili bir çocuğa sahip olan, ailesinde anomalili bebek doğurma öyküsü olan ve akraba evliliği yapmış çiftlere genetik danışma hizmetinin sağlık hizmetleri kapsamında, özellikle de birinci basamak sağlık hizmetleri içerisinde verilmesi gerekmektedir.

Gebeliklerde ölü doğum ve düşükler anneye, fetuse ve çevreye ait etkenlerden bir veya daha fazlasının bir arada olduğu, çok faktörlü nedenlerden kaynaklanmaktadır. Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar (TORCH), beslenme bozuklukları (iyot ya da folik asit yetersizliği gibi), akraba evliliği ve anne yaşının ileri olması bu risk faktörleri arasında en önemlileridir. Fetal risk faktörleri arasında da anomali varlığı, kromozomal anomali, çoğul gebelikler bildirilmektedir. Roodpeyma ve ark¹⁶⁴.'nın çalışmasında DKH riskleri araştırılmış ve maternal hastalık, gebeliğin ilk üç ayında ilaç kullanımı, ölü doğum ve düşük öyküsü açısından anlamlı bir risk tespit edilmemiştir. Ancak kromozom anomalilerinin, dismorfik sendromların ve ailesinde DKH olma öyküsünün kontrol grubundan daha fazla olduğu tespit edilmiş ve kardiyak defektlerin oluşumunda çevresel faktörler veya reproduktif faktörlerden çok genetik faktörlerin önemli olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda DKH olan hasta grubunda % 46,4; kontrol grubunda ise % 30,4 oranında ölü doğum öyküsü tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak fark olmasa bile hasta grubunda ölü doğum öyküsünün oldukça yüksek olduğu ve vaka sayısına bağlı olarak fark gösterilemediği düşünülmektedir. Tüm anomalili hasta grubunda ise ölü doğum öyküsünün kontrol grubundan daha fazla olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p=0,01). Oranlardaki bu yükseklik ülkemizde akraba evliliğinin sık olması, gebelik öncesi ve sonrasında annelerin

beslenme ve takip konusunda eğitimsiz olması gibi pek çok nedenden kaynaklanabilir.

Wasserman ve ark.⁹⁶'nın çalışmasında konotrunkal kalp defekti, NTD, ekstremité anomalisi olan çocuklara anne ve babanın sigara kullanımı açısından bakılmış ve konotrunkal kalp defektleri riskinde artış olduğu tespit edilmiştir. Grewal ve ark.¹⁶⁵ tarafından orofasial kleft, NTD, konotrunkal kalp defekti olan hasta annelerinden yapılan çalışmada annenin sigara içmesi ile NTD ve konotrunkal kalp defektleri oluşumu için düşük risk olduğu tespit edilmiştir. Honein ve ark.¹⁶⁶'nın çalışmasında yarık dudak ve/veya yarık damaklı hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve maternal sigara kullanımı ile doğum defektleri arasında anlamlı, çevresel sigara içiciliği ile anlamsız bulgular tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda babası sigara içenlerin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Sigara dumanındaki kimyasal bileşenlerden hangisinin gelişmekte olan bebeğe zararlı olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte, özellikle nikotinin ve karbonmonoksidin gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Sigara majör bir halk sağlığı problemidir. Sigara dumanındaki zararlı maddelerin kanserojen olmasının yanında teratojenite açısından da ayrıntılı bir şekilde daha geniş çaplı çalışmalarda incelenmesi gerekmektedir.

İleri anne yaşının DKH ile ilişkili olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. Reefhuis ve ark.¹⁶⁷'nin çalışmasında anne yaşı ile kromozomal olmayan doğum defektleri arasındaki ilişki incelenmiş ve ileri yaş annelerde (35–40 yaş) triküspit atrezisi, kraniosinostoz ve hipospadias; genç annelerde de (14–19 yaş) hidrosefali, kadın genital organ defektleri, hidronefroz, polidaktili, omfalosel ve gastroşizisin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Genç ve ileri anne yaşının

doğum defekti tipine göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu birlikteliğin nedeni aydınlatılamamıştır. Anne yaşı ile DKH görülme riski arasında bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Pradat ve ark.¹⁶⁸'nin çalışmasında kromozomal olmayan kalp defektleri ile anne yaşı arasında birlikteliğin olmadığı tespit edilmiştir. Aydoğdu ve ark.¹⁶⁰ tarafından yapılan geriye dönük bir çalışmada DKH saptanan 56 vakanın anne yaşı ortalaması 28 ± 6 (18–43) yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubu anne yaşı ortalaması 28,5 yıl kontrol grubunda 28,2 yıl tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Maternal obezitenin doğumsal anomali riskini arttırdığına dair pek çok çalışma yapılmıştır. Watkins ve ark.¹⁶⁹'nin çalışmasında kilolu ve obez kadınlarda (VKİ: 26–29) kalp defektli çocuğa sahip olma riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık kilosu düşük (VKİ: 16,5) olan kadınların kalp defektli çocuğa sahip olma olasılığının normal kiloya sahip kadınlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Waller ve ark.¹⁷⁰'nin çalışmasında spina bifida, kalp defekti, anorektal atrezi, hipospadias, ekstremitte anomalisi, diafragma hernisi ve omfalosel defektli çocuğa sahip annelerin daha kilolu olduğu tespit edilmiştir. Maternal obezitenin anomali riskini arttırmasının nedeni insülin direncine neden olması ve diyabet gelişimine zemin hazırlamasından kaynaklanabilir. Ancak bu konuda kesin bir delil bulunamamıştır. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında anne VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu vaka sayısının az olmasından veya vakaların tümünün doğum öncesi kilolarını tam olarak hatırlayamamış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bir gebeliğin sağlıklı devam etmesi için dengeli beslenme gereklidir. Bu şekilde fetüsün sağlıklı büyüme ve gelişmesi tamamlanabilir. Bunun için vitaminlerin ve eser elementlerin günlük ihtiyacının karşılanması gerekmektedir. Multivitamin kullanımının doğumsal anomalilerin etyolojisinde etkili veya etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Botto ve ark.¹⁷¹'nin çalışmasında konotrunkal kalp defektli hasta anneleri incelenmiş, gebelik öncesi 3 ay ve gebeliğin üçüncü ayına kadar düzenli multivitamin kullanan annelerde konotrunkal kalp defektli çocuğa sahip olma riskinin % 43 azaldığı tespit edilmiştir. Koçak ve ark.¹⁷²'nin çalışmasında NTD'li hastalarda prekonsepsiyonel folik asit kullanımının kontrol grubuna göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Hall ve ark.¹⁷³'nin çalışmasında multivitaminlerin perikonsepsiyonel kullanımı ile doğumsal anomaliler arasında bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir. Folik asit vücutta hücre çoğalmasını kontrol eden, DNA ve RNA yapımı için gerekli bir vitamindir. Hücre çoğalması, gebelik gibi durumlarda eksikliği görülmektedir. Gebelerde kullanılan multivitamin preparatları 0,8 mg folik asit içermektedir ve hamilelerde günlük alınması gereken dozdur. Folik asitin NTD başta olmak üzere doğumsal anomalileri önlediğine dair pek çok çalışma yapılmıştır. Bu nedenle riskli kadınlara gebelik öncesi ve erken gebelik döneminde folik asit desteği önerilmektedir. Bir çalışmada folik asit kullanımı ile DKH riskinde azalma olduğu tespit edilmiştir (174). Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu folik asit düzeyi ve multivitamin kullanımı yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Bulgularımız bazı literatür bilgileri ile uygunluk göstermemektedir. Normalde eritrosit folat düzeyleri folik asit eksikliğinde daha güvenilir bir göstergedir. Çalışmamızda serum folik asit düzeylerine bakıldığı

için ve serum düzeyi de fizyolojik olaylardan fazla etkilendiği için gerçek sonucu yansıtmamış olabilir ve kanın gebelik sonrası alınmasından kaynaklanabilir. Multivitaminlerin olası koruyucu etkilerini gösterebilmeleri için prekonsepsiyonel dönemde vitamin düzeylerinin normal olması yani vitamin desteğinin gebelikten 3 ay önce başlanması gerekmektedir. Bölgemizde ise hamile annenin ilk doktora başvurusu çoğu zaman ilk trimesterden sonra olmaktadır, sonuç olarak düzenli hekim kontrolüne giden ve A vitamini alan annelerin çoğu uygun şekilde vitamin desteği almamaktadır. Bu nedenle hasta ve kontrol grubundaki annelerin hiçbiri önerilen şekilde multivitamin desteği almadığından bu konuda yorum yapmamız çok doğru olmayabilir.

B12 vitamini başta GİS, kemik iliği ve sinir sistemi olmak üzere tüm hücre metabolizmasında normal fonksiyon için gereklidir (101). Hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında B12 vitamini eksikliğinin rolü bulunmaktadır (125). Hayvan deneylerinde B12 E vitamini eksikliğinin intrauterin gelişme geriliği ve hidrosefaliye neden olduğu gösterilmiştir (125). Stoll ve ark. ¹⁷⁵ 'nın çalışmasında doğumsal anomalili fetusa sahip gebelerde ilk üç aydaki kan eser element ve vitamin düzeyleri bakılmış ve çinko, bakır, magnezyum, manganez, B12 vitamini ve A vitamini düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunda annelerin B 12 vitamini düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çinko vücut için gerekli esansiyel bir elementtir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır. Çinkonun özellikle bebeklik döneminde, pubertede ve hücre üretiminin belirgin olarak arttığı gebelik döneminde önemli olduğu bilinmektedir. Normalde gebelik ilerledikçe serum çinko düzeyi düşme eğilimindedir. Anneye

ait çinko eksikliğinde intrauterin büyüme geriliği, fetomaternal komplikasyonlar ve doğumsal malformasyonlar görülebilmektedir (137,141–145). Çavdar ve ark.¹⁴¹'nin çalışmasında anensefalik çocuğa sahip annelerin kan çinko düzeyinin sağlıklı çocuğa sahip annelerinkinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Cengiz ve ark.¹⁷⁶'nin çalışmasında 2. trimesterde NTD saptanan ve düşük yapan kadınlarda serum çinko ve selenyum düzeylerinin düşük ($p<0.05$), bakır ve kurşun düzeylerinin ($p<0.05$) yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda anne serum çinko düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bulgularımız literatür bilgileri ile uygunluk göstermektedir.

Bakır oksidasyon-reduksiyon reaksiyonlarında görev almaktadır. Bakır düzeyi gebelik ilerledikçe artmaktadır. Serum çinko ve bakır düzeylerinin yorumlanması diyet, barsaklardan emilim, gastrointestinal ve böbreklerden atılım gibi metabolik faktörlere bağlıdır. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu annenin bakır düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

A vitamini embriyonik gelişim ve morfogenezde gerekli bir vitamindir (104). A vitamini fazlalığının ve eksikliğinin doğumsal malformasyonlara neden olduğu pek çok hayvan deneyinde gösterilmiştir (109). Çalışmamızda hasta grubunda A vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bulgularımız literatür bilgileri ile uygunluk göstermektedir.

Vitamini E antioksidan bir vitamindir. Fetal membranları oksidasyondan korumaktadır. Konjenital anomalilerle ilişkisi gösterilememiştir. Siman ve ark.⁶¹'nin çalışmasında diyabetik ratlara E vitamini verilmesinden sonra

malformasyonların şiddetinin belirgin bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda DKH olan hasta grubu ile kontrol grubu E vitamini düzeyi yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak tüm hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). E vitamini nin insanlardaki düşük veya yüksek düzeyinin anomalilere neden olduğuna dair bir bilgiye rastlanmamıştır. Hayvan deneylerinde E vitamininin anomaliden koruyucu etkisinin gösterilmiş olması bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Homosistein metabolizması folik asit, B 12 vitamini ve vitamin B 6 ile birlikte düzenlenmektedir. Homosisteinin plazma seviyesinin önemli derecede yükseldiği durumlarda, arteriyel ve venöz tromboz, inme, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizlik için önemli bir risk oluşturduğu çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir (153,154,155). Son yıllarda maternal yüksek homosistein düzeyinin malformasyonlara neden olduğuna dair çalışmalar üzerinde durulmaktadır. Verkleij ve ark.¹⁵¹'nin çalışmasında DKH çocuğa sahip annelerde homosistein düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun homosistein düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur.

Magnezyum çeşitli enzim reaksiyonlarında görev alan hücre içi katyondur. (135). Maternal magnezyum eksikliği veya fazlalığının doğumsal anomalilere neden olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Ancak Moral ve ark.¹⁷⁷'nin çalışmasında antenatal MgSO₄ fazla kullanılan kadınlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PDA'nın daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bu etkinin matür infantlarda doza bağımlı olduğu

tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu magnezyum düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmamızda preeklampatik anne sayısının çok az olması ve annelere gebelik döneminde magnezyum verilme öyküsünün sorulmamasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda hasta grubunda A vitamini, E vitamini ve çinko düzeyinin kontrol grubundan daha düşük, homosistein düzeyinin de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hasta grubunda ölü doğum öyküsünün ve akrabalık oranının ülkemiz oranlarından fazla olduğu görülmüştür. Bu kapsamda annelere gebelik öncesi ve gebelik döneminde dengeli beslenmenin önemi konusunda birinci basamak sağlık hizmetlerinde eğitimlere ağırlık verilmesi gerekmektedir. Bu şekilde doğumsal anomali gibi önemli hastalıkların mortalite ve morbiditesinin daha kolay bir şekilde önlenmesi sağlanabilir. Çalışmamızdaki hasta grubunda ölü doğum öyküsünün ve akrabalık oranının ülkemiz oranlarından fazla olması DKH etyolojisinde genetik faktörlerin rolü olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızdaki tüm bulguların sonucunda DKH ve diğer anomalilerin etyolojisinde etkenlerin tek tek değil, çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkileri sonucu olduğu söylenebilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmada elde ettiğimiz bulgular şöyle özetlenebilir:

1- Çalışma verilerimiz 78 hasta bebek ve annesi (hasta grubu), 69 sağlıklı bebek annesinden (kontrol grubu) elde edilmiştir.

2- Anomalili hastaların 56'sında DKH tespit edildi. Bu vakaların % 66,1'inde ek anomali olmaksızın izole DKH vardı.

3- Hastaların % 53,5'inde soldan sağa şantlı DKH, % 32,1'inde siyanotik DKH, %14,3'ünde darlıkla seyreden DKH vardı.

4- Hastalarda siyanotik olmayan defektlerden en sık % 19,6 oranında izole ASD, siyanotik defektlerden de % 12,5 oranında BAT tespit edildi.

5- Doğumsal kalp hastalığı olan bebeklerin % 33,9'unda diğer sistem anomalileri eşlik etmekteydi. En sık kalp dışı anomali MSS ve GİS'de saptandı.

6- Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark bulunmadı.

7- Doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda (n=56) ölü doğum öyküsünün % 46,4, kontrol grubunda ise % 30,4 oranında olduğu tespit edildi (p>0,05). Tüm anomalili (n=78) hastalarda ise ölü doğum öyküsü % 50 oranında tespit edildi (p<0,05).

8-Çalışmamızda hasta grubunda % 28,6 oranında, kontrol grubunda %19,1 oranında akrabalık olduğu tespit edildi ($p>0,05$). Çalışmamızda hasta grubunda ölü doğum ve akrabalık sıklığının ülkemiz oranlarından fazla olduğu görüldü.

9- Babanın sigara kullanımının hasta grubunda % 61,8 kontrol grubunda % 40,6 oranında olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

10- Doğumsal kalp hastalığı ile kontrol grubu annelerinde annenin gebelikte aldığı kilo, gebelik sayısı, annenin gebelik öncesi VKİ, baba yaşı, anne yaşı, hiperemesis varlığı, annede preeklampsi öyküsü, annede diyabet öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

11-Hasta grubunda anne kanında çalışılan çinko ve A vitamini düzeyinin kontrol grubundan daha düşük, homosistein düzeyinin de daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

13- Tüm majör anomalili hasta grubunda ($n=78$) E vitamini düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

14- Hasta grubunda anne kanındaki magnezyum, folik asit, B 12 vitamini, bakır düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

7. ÖZET

Amaç: Doğumsal kalp hastalıkları majör anomaliler arasında en fazla görülen defektler arasındadır. Gastrointestinal, genitoüriner, MSS anomalileri ile birlikte sıkça görülmektedir. Doğumsal kalp hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma DKH etyolojisinde maternal ve çevresel faktörlerin etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Gereç ve yöntem: Hastanemizde DKH ve/veya majör anomali tanısı alan 78 hasta ve annesi ile aynı yaş grubundaki 69 sağlıklı çocuk ve annesi çalışmaya alındı. Sendromik hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmada; bebeğin doğum ağırlığı, cinsiyeti, yaşı, kalp hastalığı ve diğer sistem majör anomalilerinin varlığı sorgulandı. Gebelik öncesi anne yaşı, baba yaşı, akrabalık durumu, annenin vücut kitle indeksi, annenin eğitim durumu, kaçınıcı gebelik olduğu, ölü doğum hikayesi sorgulandı. Annenin gebelikte aldığı kilo, demir kullanımı, multivitamin kullanımı, babanın sigara kullanım öyküsü, diyabet, preeklampsi, hiperemezis olup olmadığı sorgulandı. Tüm annelerin kanında magnezyum, çinko, bakır, B12 vitamini, folik asit, A vitamini, E vitamini ve homosistein düzeyi bakıldı.

Bulgular: Hasta grubunda (n=78) 56 hastada DKH ve/veya diğer anomali tespit edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında; pasif sigara içiciliği (% 61,8 hasta, % 40,6 kontrol) açısından anlamlı fark olduğu görüldü. Hasta grubunda anneye ait çınko (p=0,006), A vitamini (p=0,0001) ve E vitamini (p= 0,025) düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük, homosistein (p= 0,008) düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi .

Sonuç: Bu çalışma DKH ve diğer anomalilerinin etyolojisinde maternal önlenbilir faktörlerin olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Doğumsal kalp hastalığı, etyoloji, maternal, eser element, vitamin.

SUMMARY

Aim: Congenital heart disease (CHD) is one of the most frequent congenital major anomalies. It is encountered frequently besides gastrointestinal, genitourinary and central nervous system anomalies. The etiology of the CHD is not exactly identified. The aim of this study is to investigate the maternal and environmental factors leading to CHD.

Material and method: Seventy eight children having diagnosed as CHD and/or major congenital anomaly in our hospital, their mothers, and age matched 69 healthy children, their mothers are included in the study. Syndromic patients are not included within the study. During the study the birth weight, sex, age, heart disease and other systemic major anomalies are investigated. Mother's age , father's age, consanguinity, mother's body mass index, maternal status of education, number of parity, stillbirth history were investigated. Mother's gain of weight during the pregnancy, iron supplementation, multivitamin usage, father's history of smoking, diabetes, preeclampsia, presence of hyperemesis were recorded. Mother's magnesium, zinc, copper, B 12 vitamini, folic acid, A vitamini, E vitamini and homocystein levels of blood were studied.

Results: Within the patient group (n=78) 56 patients are diagnosed as having CHD and/or other anomalies. Within the patient group, passive cigarette smoking were statistically significant(%61.8 in patient vs. % 40.6 in controls). Maternal zinc (p=0.006), A vitamini (p=0.0001) and E vitamini (p=0.025) levels of the patient group were found lower and homocystein levels (p=0.008) were higher in comparison with the control group.

Conclusions: This study showed that there are maternal preventable factors predisposing CHD and other anomalies.

Keywords: Congenital heart disease, etiology, maternal, trace elements, vitamin.

9.KAYNAKLAR

- 1-Ransom J, Srivastava D. The genetics of cardiac birth defects. *Semin Cell Dev Biol.* 2007 Feb;18(1):132–9.
- 2-Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth: the Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol.* 1985; 121: 31–36.
- 3-Noonan JA. Association of congenital heart disease with syndromes or other defects. *Pediatr Clin North Am* 1978; 25: 797–816.
- 4-Jackson BT. The pathogenesis of congenital cardiovascular anomalies. *New Engl J Med* 1968; 279: 25±29, 80±89.
- 5-Iturbe-Alessio I, Carmen F, Mutchinik O, Angel Santos M, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *New Engl J Med* 1986; 315: 1390±1393.
- 6- Sanchez-Cascos A. The recurrence risk in congenital heart disease. *Eur J Cardiol* 1978; 7(2–3):197–210.
- 7- Yakıncı C, Selimoğlu MA. Çocuk hastalıklarında klinik tanı terimleri sözlüğü: Çocuk hastalıklarında klinik tanı 2008; 29: 387.
- 8-Moore K.L, Persaud T.V.N. The developing human. 6 th ed. Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1998,14; P. 349–403.
- 9- Olson EN, Srivastava D. Molecular pathwayscontrolling heart development. *Science* 1996;272:671–676.
- 10- Sadler T. W. Kardiyovasküler sistem. Başaklar AC ed. Langman’s medikal embriyology. Williams&Wilkins/Palme, 1995, Bölüm12: 175–221.
- 11- Allen HD, Gutgessel HP, Clark EB, Driscoll DJ. Prenatal and postnatal development of the cardiovascular system, In: Baldwin HS, Heart Disease in infants, children, and adolescents, 6st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.3–23.
- 12-Anderson RH. Simplifyinf the understanding of congenital malformation of the heart. *Int J of Cardiol*; 1991; 32.131–42.
- 13-Anderson PAW. The moleculer genetics of cardiovascular disease. *Current Opinion in Cardiology. Int J Cardiol*; 1995; 13.264–78.

- 14-**Bartelings MM. The outflow tract of the heart. Embryologic and morphologic correlations. *Int J Cardiol*; 1989; 22:289–300.
- 15-**Benson DW. New understanding in the genetics of congenital heart disease. *Current Opinion in Pediatrics*; 1996; 8:505–11.
- 16-**Colvin EV. Cardiac Embryology. In: Garson A Jr. Et al,eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd Ed. Baltimore: Williams Wilkins,1998:91–126.
- 17-** Tynan MJ, Becker AE, Macartney FJ, QueroJimenez M, Shinebourne EA, Anderson RH: Nonmenclature and classification of congenital heart disease. *Br Heart J* 1979,41:544.
- 18-** Sarioğlu T. Kardiyak Anatominin Sistemik Segmental Analizi. *GKD Cer. Derg.* 1991; 1: 42–48.
- 19-** Allen HD, Gutgessel HP, Clark EB, Driscoll DJ. Fetal and postnatal circulations: Systemic. Teitel DF. Cassidy SC. In: *Heart Disease in infants, children and adolescents*, 6st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.53–63.
- 20-**Bernstein D: The cardiovascular system. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.p: 1475–1598.
- 21-** Carlson BM: *Human Embryology and Developmental Biology*. St Louis, Mosby, 1994.
- 22-** Sansoucie DA, Cavaliere T: Transition from fetal to extrauterine circulation. *Neonat Network* 1997,16:5.
- 23-** Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. 2001;107:E32.
- 24-**Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2007 update. *Circulation*. 2007;115:e69–e171.
- 25-** Bradley SM, Geoffrey LB, Wernovsky G. Cardiovascular disease in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2001: 91–133.
- 26-** Snider AR, Srwer GA, Ritter SB (eds). *Echocardiography in Pediatric Heart Disease* St Louis, Baltimore: Mosby (2nd ed). 1997. 235–246.
- 27-** Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology &*

Management of the Newborn (5th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 1999: 577–596.

28- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890–900.

29- Merle C. Nursing considerations of the neonate with congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 2001; 28: 223–233.

30- Burn J. The aetiology of congenital heart disease. In: Anderson, RH. Macartney, F.J., Shinebourne. E.A, Tynon M. (Eds). *Pediatric Cardiology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987.p: 15–39.

31-Friedman. WF. *Congecardiovaskular Medicine*. Philedelphia. W.B. Saunders Company 2. ed. pp:941–1023, 1984.

32-Nora JJ., Nora A.H., Wexler P.:Hereditary and environmental aspects as they affect the fetus and newborn. *Clin Obstet Gynocol* 24 (3)1981: 851–861.

33-Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007 Jun 12;115(23):2995–3014. Epub 2007 May 22.

34-Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med*. 1980;303:1202–1208.

35- Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Allred EN, de la Cruz F, Koch R. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res*. 2001;49:636–642.

36- Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*. 2003;112(pt 2):1534 –1536.

37-Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr*. 2004;144:235–239.

38- Drogari E, Smith I, Beasley M, Lloyd JK. Timing of strict diet in relation to fetal damage in maternal phenylketonuria: an international collaborative study by the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *Lancet*. 1987;2:927–930.

39- Murphy D, Saul I, Kirby M. Maternal phenylketonuria and phenylalanine restricted diet: studies of 7 pregnancies and of offsprings produced. *Ir J Med Sci*. 1985;154:66 –70.

- 40-** Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, eds. Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimore-Washington Infant Study: 1981–1989. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1997.
- 41-** Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, et al. Diabetes mellitus during pregnancy and risks for specific birth defects: a population based case-control study. *Pediatrics* 1990;85:1–9.
- 42-**Ramos-Arroyo MA, Rodriguez-Pinilla E, Cordero JF. Maternal diabetes: the risk for specific birth defects. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8: 503–508.
- 43-**Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984–91. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996; 10: 52–63.
- 44-**Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 140–145.
- 45-** Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology.* 2000; 11: 689–694.
- 46-**Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 313–320.
- 47-**Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001; 61: 85–95.
- 48-**Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol.* 2002; 100 (pt 1): 925–930.
- 49-**Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart.* 2003; 89: 1217–1220.
- 50-**Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22: 693–696.
- 51-**Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986–2000: a population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 605–611.
- 52-**Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics.* 1990; 85: 1–9.

- 53-**Bower C, Stanley F, Connell AF, Gent CR, Massey MS. Birth defects in the infants of aboriginal and non-aboriginal mothers with diabetes in Western Australia. *Med J Aust.* 1992; 156: 520–524.
- 54-**Correa A, Botto L, Liu Y, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics.* 2003; 111 (pt 2): 1146–1151.
- 55-**Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 432–442.
- 56-**Kousseff BG. Diabetic embryopathy. *Curr Opin Pediatr.* 1999; 11: 348–352.
- 57-**Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesaniemi-Kuokkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *BMJ (Clin Res Ed).* 1984; 289: 345–346.
- 58-**Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM.* 2001; 94: 435–444.
- 59-**Cousins L. Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. *Clin Obstet Gynecol.* 1991; 34: 481–493.
- 60-**Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology.* 2001; 12: 485–490.
- 61-** [Siman CM](#), [Gittenberger-De Groot AC](#), [Wisse B](#), [Eriksson UJ](#). Malformations in offspring of diabetic rats: morphometric analysis of neural crest-derived organs and effects of maternal E vitamini treatment. [Teratology.](#) 2000 May;61(5):355–67.
- 62-**Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *The Fetus and the Neonatal Infant.* Stoll BJ, Kliegman RM. *Nelson Textbook of pediatrics.* 17 th ed. Philadelphia, Saunders, 2004:536–547.
- 63-**Zhang J, Cai WW. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. *Pediatrics.* 1993; 92: 559–563.
- 64-**Tikkanen J, Heinonen OP. Maternal hyperthermia during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Eur J Epidemiol.* 1991; 7: 628–635.
- 65-**Campbell M. Place of maternal rubella in the aetiology of congenital heart disease. *BMJ.* 1961; 1: 691–696.
- 66-**Gibson S, Lewis KC. Congenital heart disease following maternal rubella during pregnancy. *AMA Am J Dis Child.* 1952; 83: 317–319.

- 67-** Stuckey D. Congenital heart defects following maternal rubella during pregnancy. *Br Heart J.* 1956; 18: 519–522.
- 68-** Cochi SL, Edmonds LE, Dyer K, Greaves WL, Marks JS, Rovira EZ, Preblud SR, Orenstein WA. Congenital rubella syndrome in the United States, 1970–1985: on the verge of elimination. *Am J Epidemiol.* 1989; 129: 349–361.
- 69-** McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB, Ruddy S. Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation.* 1977; 56: 82–90.
- 70-** Chameides L, Truex RC, Vetter V, Rashkind WJ, Galioto FM Jr, Noonan JA. Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *N Engl J Med.* 1977; 297: 1204–1207.
- 71-** Stephensen O, Cleland WP, Hallidie-Smith K. Congenital complete heart block and persistent ductus arteriosus associated with maternal systemic lupus erythematosus. *Br Heart J.* 1981; 46: 104–106.
- 72-** Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res.* 2003; 52: 147–187.
- 73-** Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999; 46: 739–746.
- 74-** Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC; NEAD Study Group. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology.* 2006 Aug 8;67(3):407–12.
- 75-** Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol.* 1979; 109: 433–439.
- 76-** Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med.* 1985; 313: 347–352.
- 77-** Bracken MB. Drug use in pregnancy and congenital heart disease in offspring. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1120.
- 78-** Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185: 140–147.
- 79-** Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Littleton, Mass: Publishing Sciences Group; 1977.

- 80-**Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA*. 1981; 246: 343–346.
- 81-**Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol*. 1985; 65: 451–455.
- 82-**Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy: results of a population-based Hungarian case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2000; 263: 178–181.
- 83-**Dencker BB, Larsen H, Jensen ES, Schonheyder HC, Nielsen GL, Sorensen HT. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8: 196–201.
- 84-**Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172 (pt 1): 525–529.
- 85-**Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A, Rodriguez Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 44: 179–182.
- 86-**Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol*. 1993; 82: 348–352.
- 87-**Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol*. 1981; 58: 336–344.
- 88-**Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health*. 1991; 105: 99–112.
- 89-**Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999; 86: 242–244.
- 90-**Heinonen OP, Slone D, Monson RR, Hook EB, Shahpiro S. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med*. 1977;296:67–70.
- 91-**Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, et al. 1992. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur J Epidemiol* 8:757–760.
- 92-**Tikkanen J, Heinonen OP. 1992. Risk factors for conal malformations of the heart. *Eur J Epidemiol* 8:48 –57.
- 93-**Anderson KV, Hernann N: Placenta flow reduction in pregnant smokers. *Acta Obstet gynecol Scan* 63:707-9, 1984.
- 94-**Torfs CP, Christianson RE. Maternal risk factors and major associated defects in infants with Down syndrome. *Epidemiology*. 1999; 10: 264–270.

- 95-** Kuehl KS, Loffredo CA. Population-based study of l-transposition of the great arteries: possible associations with environmental factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003; 67: 162–167.
- 96-** Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ. 1996. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 53:261±267.
- 97-**Correa-Villasenor A, McCarter R, Downing J, Ferencz C. White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors: the Baltimore-Washington Infant Study Group. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: 393–402.
- 98-**Hernandez FA, Miller RH, Schiebler GL. Rarity of coarctation of the aorta in the American Negro. *J Pediatr.* 1969; 74: 623–625.
- 99-**Chavez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981–1986. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1988; 37: 17–24.
- 100-**Maron BJ, Applefeld JM, Krovetz LJ. Racial frequencies in congenital heart disease. *Circulation.* 1973; 47: 359–361.
- 101-**Mahan K, Stump SE. Vitamins. Krause's food, nutrition, &therapy. 9 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders. 1996:77–122.
- 102-**Zhan SY, Lian ZH, Zheng DZ, Gao L. Effect of fathers' age and birth order on occurrence of congenital heart disease. *J Epidemiol Community Health.* 1991; 45: 299–301.
- 103-** Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology.* 1994; 50: 80–84.
- 104-**Hofmann C, and Eichele G. Biology, chemistry, and medicine. In: *The Retinoids*, edited by M. B. Sporn, A. B. Roberts, and D. S. Goodman. New York: Raven, 1994, p. 387–441.
- 105-**Peck GL, and Digiovanna JJ. Synthetic retinoids in dermatology. In: *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine*, edited by M. B. Sporn, A. B. Roberts, and D. S. Goodman. New York: Raven, 1994, p. 631–658.
- 106-**Nau H, Chahoud I, Dencker L, Lammer EJ, and Scott WJ. Teratogenicity of A vitamini and retinoids. In: *A vitamini in Health and Disease*, edited by R. Blomhoff. New York: Dekker, 1998, p. 615–663.
- 107-**Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW JR, AND Lott IT. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313: 837–841, 1985.

- 108-**Hathcock J et al: Evaluation of A vitamini toxicity. Am J Clin Nutr 52:183, 1990.
- 109-**Bieri, J.G. Farrell, P.M.:E vitamini. In: Vitamins and Hormones, Vol. 34.P.L.Munson,J.Glover,E.Diczfalusy, et al.,Eds. New York, Academic Pres, Inc. 1976, pp. 31–75.
- 110-**MacCrehan, W.A., Schönberger,E.: Determination of retinol, α -tocopherol, and β -carotene in serum by liquid chromatography with absorbance and electrochemical detection. Clin. Chem. 1987.33:1585–1592.
- 111-**Nierenberg, D.W. Nann, S.L. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. Am. J. Clin. Nutr. 56:417–429, 1992.
- 112-**Meydani, M.E vitamini. Lancet, 345:170–175, 1995.
- 113-**Prof. Dr. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji, 2.cilt, 9.Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 2000, s 1559–1562.
- 114-**Peter AM: Yağda Çözünen Vitaminlerin Yapı ve Fonksiyonu. In: Murray RK, Darly KG, Peter AM, Victor WR,ed., Harper'ın Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul, 1993, s 704-714.
- 115-**Donald B, Harry LG: Vitamins. In: Carl AB, Edward RA, ed., Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Saunders Company, London, 1999, pp 1005-7.
- 116-** Wang X, Quinn PJ: E A vitaminind its function in membranes. Prog Lipid Res 38:309-36, 1999.
- 117-**Machlin,L.J.Ed.Handbook of vitamins. 2nd ed. New york, Marcel Dekker, Inc. 1991.
- 118-**Shils, M.E., Olson, J.A., Shiike, M., Eds.:Modern Nutrition in Health and Disease. 8th ed. Philadelphia, Lea&Febiger,1994. 21-30.
- 119-**Broom J: Vitamins, Minerals and Nutrition. In: John B, Marek HD,ed., Medical Biochemistry, Mosby, New York,1999, pp 110-115.
- 120-**Akyol D, Mungan T, Gorkemli H, Nuhoglu G: Maternal levels of E vitamin in normal and preeclamptic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 263:151-5, 2000.
- 121-** Erata YE, Güçlü S. Gebelikte Vitamin Desteği. Perinatoloji Dergisi 2003. 11:13–19.
- 122-** Temesvari P, I Szilagyi, E Eck, D Boda: Effects of an antenatal load of pyridoxine (vitamin B6) on the blood oxygen affinity and prolactin levels in newborn infants and their mothers. Acta Pediatr Scand 72 (1983) 525
- 123-** Benedich A and Machlin L: Safety of oral intake of E vitamini. Am J Clin Nutr 48:612,1988.

124-Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias, In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. Section 2. Disorders of hematopoiesis, 15th ed. New York. McGraw-Hill Companies 2003; 674–680.

125- B12 vitamini deficiency. Am Fam Physician. 2003; 67(5): 993–994.

126- Newberne PM, WR Young: Marginal B12 vitamini intake during gestation in the rat has long term effects on the offspring. Nature 1973; 242-263.

127- Dündar S. Megaloblastik anemiler, İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S Editörler. İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik hastalıklar, 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi 2003; 1795–1799.

128- Erata YE, Güçlü S. Gebelikte Vitamin Desteği. Perinatoloji Dergisi 2003. 11:13–19.

129-Tunçbilek E, Boduroğlu K. Nöral tüp defektlerinin önlenmesi. Sürekli Tıp eğitimi dergisi 1998, 7:225-227.

130-Iqbal MM. Prevention of neural-tube defects by periconceptional use of folic acid. Pediatrics in Review 2000,21:58-66.

131- Megahed MA, Taher IM. Folate and homocysteine levels in pregnancy. Br J Biomed Sci. 2004;61(2):84–7.

132- Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR 1992; 41 (No.RR–14): 1-7.

133- Butterworth CEand Tamura T: Folic acid safety and toxicity: A brief review. Am J Clin Nutr 50:353, 1989.

134- Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları 2002; 2. Baskı,1–23.

135-Mahan K, Stump SE. Minerals. Czajka-Narins DM. Krause's food, nutrition, &therapy. 9 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders. 1996:123-167.

136-Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. Am J Clin nutr 1987;46:763–771.

137-Leek JC, Vogler JB, Gershwin ME, Golup MS, Hurley LS, Hendricks AG. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. V. Fetal and infant skeletal effects. Am J Clin Nutri 1984;40: 1203–1212.

138-Valder-Ramos R. Zinc: A perinatal point of view. Prog Food Nutr Sci 1992: 16:279–306.

- 139-**Haynes DC, Gershwin E, Golup MS, Cheung ATW, Hurley LS, Hendricks AG. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys: III Influence on the immunohematology in infants in the first year. *Am J Clin Nutr* 1985;42:252–262.
- 140-**Hurley LS, Swnereton H. Congenital malformation resulting from zinc deficiency in rats. *Proc soc Exp Biol Med* 1996;123:692–696.
- 141-**Çavdar AO, Bayçu TT, Himmetoğlu O. Zinc deficiency and anencephaly. *Teratology* 1980,22:141.
- 142-**Breton DP, Jakson MJ, Young A. Two pregnancies in a patient with acrodermatitis enteropathica treated with zinc sulphate. *Lancet* 1981;2:5002.
- 143-**Çavdar AO, Mahçeci M, Akar N, Erten, Yavuz G. Effect of zinc supplementation in Turkish women with two anencephalic infants. *Gynecol Obstet Invest* 1991;32:65–67.
- 144-**Jameson S. Effects of zinc deficiency in human reproduction. *Acta Med Scand* 1976;593 (suppl) 1–89.
- 145-**Jameson S. Zinc and copper in pregnancy, correlations to fetal and maternal complications. *Acta Med Scand Suppl.* 1976;593:5–20.
- 146-** Eisenger MJ. Hepatic copper metabolism. In Zakim D, Boyer TD (eds) : *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia, WB Saunders, pp.554–563, 1996.
- 147-** Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian protoncoupled metal-ion transporter. *Nature*, 338: 482–488, 1997.
- 148 -**Dekou V, Whincup P, Papacost O, et al. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British region heart study. *Atherosclerosis* 2001;154:659–66.
- 149-** Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:181–90.
- 150-** Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:142–50.
- 151-** Verkleij-Hagoort A, Verlinde M, Ursem N, Lindemans J, Helbing W, Ottenkamp J, Siebel F, Groot A, de Jonge R, Bartelings M, Steegers E, Steegers-Theunissen R. Maternal hyperhomocysteinemia is a risk factor for congenital heart disease. *BJOG* 2006;113:1412 -1418.
- 152-** Kostulas K, Crisby M, Huang WX, et al. A Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis, *Euro J Clin Invest* 1998;28:285–9.

- 153-** Daly SF, Molloy AM, Mills JL, et al. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1214–8.
- 154-** Reis RP, Azinheira J, Reis HP, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: Importance of age and homocysteine levels. *Coronary Artery Disease* 1995;6:851–6.
- 155-** Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factor for systemic atherosclerosis. *Jama* 2001;285:2481–5.
- 156-** Orlov MV, Brodsky MA, and Douban S: review of magnesium, acute myocardial infarction and arrhythmia. *Am Coll Nutr* 1994.13:127.
- 157-** [Meberg A](#), [Hals J](#), [Thaulow E](#). Congenital heart defects--chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. [Acta Paediatr](#). 2007 Aug;96(8):1142–5.
- 158-** Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 151–6
- 159-** [Samánek M](#). Boy: girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. [Pediatr Cardiol](#). 1994 Mar-Apr;15(2):53–7.
- 160-** Aydogdu SA, Türkmen M, Özkan P. Adnan menderes üniversitesi yeni doğan yoğun bakım ünitesi'nde İzlenen bebeklerde doğumsal kalp hastalığı sıklığı. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 9(1) : 5 – 8.
- 161-** [Calcagni G](#), [Digilio MC](#), [Sarkozy A](#), [Dallapiccola B](#), [Marino B](#). Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature. [Eur J Pediatr](#). 2007 Feb;166(2):111–6.
- 162-** [Romano-Zelekha O](#), [Hirsh R](#), [Blieden L](#), [Green M](#), [Shohat T](#) The risk for congenital heart defects in offspring of individuals with congenital heart defects. [Clin Genet](#). 2001 May;59(5):325–9.
- 163-** [Yunis K](#), [Mumtaz G](#), [Bitar F](#), [Chamseddine F](#), [Kassar M](#), [Rashkidi J](#), [Makhoul G](#), [Tamim H](#). Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period. [Am J Med Genet A](#). 2006 Jul 15;140(14):1524–30.
- 164-** [Roodpeyma S](#), [Kamali Z](#), [Afshar F](#), [Naraghi S](#) Risk factors in congenital heart disease. [Clin Pediatr \(Phila\)](#). 2002 Nov-Dec;41(9):653–8.
- 165-** [Grewal J](#), [Carmichael SL](#), [Ma C](#), [Lammer EJ](#), [Shaw GM](#). Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select

- congenital anomalies. [Birth Defects Res A Clin Mol Teratol](#). 2008 Jul;82(7):519–26.
- 166-** [Honein MA](#), [Rasmussen SA](#), [Reefhuis J](#), [Romitti PA](#), [Lammer EJ](#), [Sun L](#), [Correa A](#) Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. [Epidemiology](#). 2007 Mar;18(2):226–33.
- 167-** [Reefhuis J](#), [Honein MA](#) Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta-1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk? [Birth Defects Res A Clin Mol Teratol](#). 2004 Sep;70(9):572–9.
- 168-** Pradat P. 1992. Epidemiology of Major Congenital Heart Defects in Sweden, 1981–1986. *Journal of Epidemiology & Community Health* 46(3):211–215.
- 169-** [Watkins And ML](#), [Botto LD](#) Maternal Prepregnancy Weight and Congenital Heart Defects in the Offspring. [Epidemiology](#). 2001 Jul;11(4):439–446.
- 170-** [Waller DK](#), [Shaw GM](#), [Rasmussen SA](#), [Hobbs CA](#), [Canfield MA](#), [Siega-Riz AM](#), [Gallaway MS](#), [Correa A](#); [National Birth Defects Prevention Study](#). Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. [Arch Pediatr Adolesc Med](#). 2007 Aug;161(8):745–50.
- 171-** [Botto LD](#), [Khoury MJ](#), [Mulinare J](#), [Erickson JD](#) Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. [Pediatrics](#). 1996 Nov;98(5):911–7.
- 172-** [Koçak G](#), [Onal C](#), [Koçak A](#), [Karakurt C](#), [Ates O](#), [Cayli SR](#), [Yologlu S](#). Prevalence and outcome of congenital heart disease in patients with neural tube defect. [J Child Neurol](#). 2008 May;23(5):526–30.
- 173-** Hall J. Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies *Eur J Pediatr* 1998. 157: 445±450.
- 174-** Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(Suppl):S1213-S1217.
- 175-** [Stoll C](#), [Dott B](#), [Alembik Y](#), [Koehl C](#). Maternal trace elements, B12 vitamini, A vitamini, folic acid, and fetal malformations. *Reprod Toxicol*. 1999 Jan-Feb;13(1):53–7.
- 176-** [Cengiz B](#), [Söylemez F](#), [Oztürk E](#), [Cavdar AO](#) Serum zinc, selenium, copper, and lead levels in women with second-trimester induced abortion resulting from neural tube defects: a preliminary study. [Biol Trace Elem Res](#). 2004 Mar;97(3):225–35.
- 177-** [del moral T](#), [Gonzalez-Quintero VH](#), [Claire N](#), [Vanbuskirk S](#), [Bancalari E](#) Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. [J Perinatol](#). 2007 Mar;27(3):154–7.

