

# بررسی کودکان مراجعه کننده به مرکز طبى کودکان با تشخیص بیماری های مادرزادی قلب ۱۳۷۹-۸۰

دکتر علی اکبر زینالو\* (استادیار)، دکتر عبدا.. تدبیر\* (استادیار)، محسن توکل\*\* (مربی)  
\*عضو هیات علمی مرکز طبى کودکان، \*\*دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

**مقدمه:** یکی از شایع ترین بیماریهای مادرزادی کودکان، ناهنجاریهای مادرزادی قلب می باشد. در بین آنومالی های مادرزادی، ضایعات سیستم قلبی عروقی بیشترین موارد مرگ و میر را به دنبال دارد. عواملی مانند محیط و ژنتیک، سن بالای مادر در دوران بارداری، بیماریهای مادر، مصرف دارو در دوره بارداری، نارس بودن نوزاد و فصول خاصی از سال را در بروز این بیماریها مؤثر می دانند.

**مواد و روشها:** این تحقیق یک مطالعه مقطعی است که در مدت یک سال از تاریخ ۷۹/۱/۱ لغا بت ۷۹/۱۲/۲۹ در بیمارستان مرکز طبى کودکان انجام گردید. واحد مورد پژوهش آن را کودکان مبتلا به ناهنجاری مادر زادی قلب ۱۲-۰ سال که به مرکز طبى مراجعه کرده اند، تشکیل می دهند. در مدت تحقیق، ۶۶۵ کودک مبتلا به ناهنجاری مادر زادی قلب مورد معاینه و مطالعه قرار گرفتند. روش جمع آوری داده ها در این بررسی پرسشنامه بوده به منظور تعیین روائی صوری و محتوای پرسشنامه، سه نفر از متخصصین قلب و عروق کودکان آن را مورد بررسی قرار دادند و پس از اعمال نظر آنان، پرسشنامه نهائی تدوین گردید. کلیه بیماران در درمانگاه قلب کودکان مرکز طبى مورد معاینه و اکو کاردیوگرافی قرار گرفتند. در این بررسی از ۱۵ متغیر کمی و کیفی استفاده گردید. با استفاده از نرم افزار SPSS داده ها مورد توصیف و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته ها:** در این مطالعه، ۵۶٪ درصد از واحد مورد پژوهش را پسران و ۴۳٪ درصد آن را دختران تشکیل می دهند. میانگین سن مراجعه کودکان ۱/۴۴±۰/۵ ماه می باشد. ۵۳٪ درصد از بیماران با کمتر از دو بار ویزیت تشخیص داده شده بودند. نقص دیوارهای بین بطنی و دهلیزی، شایعترین ناهنجاری مادرزادی قلبی است (۳۶٪ درصد موارد). ۸۳٪ درصد مادران کودکان مبتلا به ناهنجاری های مادرزادی قلب بین ۲۰-۳۵ سال سن دارند. اقلیت واحد مورد پژوهش (۲۴٪ درصد)، وزنشان در بدو تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم بوده است. ۳۲٪ درصد از کودکان تا سن دو هفتگی، ۶۷٪ درصد یک ماهگی و ۸۳٪ درصد تا سن یک سالگی بیماری آنان تشخیص داده شده بود. ۳۲٪ درصد از مادران در فصل زمستان باردار شده بودند. ۱۰٪ درصد از کودکان غیر از قلب، در سایر قسمت های بدن نیز آنومالی داشته اند. آزمون آماری کای اسکویر نشان داد که بین متغیرهای انتخاب شده و نوع بیماری مادرزادی قلب رابطه معنی داری وجود ندارد.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** با توجه به این که عوامل و فاکتور های خطر در بروز بیماری های مادرزادی قلب متعدد می باشد و در این مطالعه نیز رابطه معنی داری بین عوامل خطر و این بیماریها بدست نیامد و با توجه به تاخیر مراجعه و تشخیص دیر رس بیماری در این مطالعه، توصیه میشود ضمن دادن آگاهی های لازم به جامعه در مورد اینگونه بیماریها و تقویت سیستم ارجاع، طراحی نظام ثبت موارد بیماریهای مادرزادی قلب (population- Based CHD Registration) نیز در کشور راه اندازی گردد.

## مقدمه

بررسی و مطالعه بیماران مبتلا به ناهنجاری های مادرزادی قلب به منظور پیشگیری و کنترل از اهمیت زیادی برخوردار است لذا با توجه به دخیل بودن عوامل متعدد بهداشتی، فرهنگی و اجتماعی در تشخیص زودرس بیماری های قلبی و روشن نبودن این عوامل، این تحقیق به منظور بررسی بیماران مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان با تشخیص ناهنجاری های مادرزادی قلبی طی یک سال انجام گردید.

## مواد و روشها

این تحقیق یک مطالعه مقطعی Cross Sectional می باشد که در مدت یک سال از تاریخ ۷۹/۱/۱ لغایت ۷۹/۱۲/۲۹ در بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام گردید. واحد مورد پژوهش آن را کودکان مبتلا به ناهنجاری مادرزادی قلب ۱۲-۰ سال که به مرکز طبی مراجعه کرده اند تشکیل می دهند.

روش نمونه گیری غیر احتمالی (Non probability) و از نوع در دسترس Convenient Sampling می باشد. حجم نمونه با استفاده از فرمول حجم نمونه ۳۸۴ مورد تعیین گردید که در آن  $P = 0/05$  و  $d = 0/05$  و حدود اطمینان ۹۵ درصد تعیین گردید. از آنجائی که روش نمونه گیری در این بررسی از نوع غیر تصادفی است، لذا محققین بمنظور تعمیم پذیری بیشتر نمونه ها، تعداد نمونه ها را تقریباً به دو برابر یعنی ۶۶۵ نفر افزایش دادند.

روش جمع آوری داده ها در این بررسی پرسشنامه بود. به منظور تعیین روایی صوری و محتوا (Face and content validity) پرسشنامه، سه نفر از متخصصین قلب و عروق کودکان آن را مورد بررسی قرار دادند و پس از اعمال نظر آنان، پرسشنامه نهائی تدوین گردید. تمامی واحد مورد پژوهش در درمانگاه قلب مورد بررسی و معاینه بالینی از جمله نوار قلب و اکوکاردیوگرافی رنگی قرار گرفتند. در این بررسی از ۱۵ متغیر کمی و کیفی استفاده گردید. این متغیرها عبارتند از نوع ضایعه، جنس، محل زندگی، سواد پدر، سواد مادر، وزن موقع تولد، آنومالی همراه، چگونگی تشخیص، سن زایمان، زمان شروع حاملگی، دفعات ویزیت تا رسیدن به تشخیص، سلامت مادر، ضایعه قلبی در سایر فرزندان. در این بررسی بیماری های اکتسابی قلب و سوفل های بیگناه (Innocent) منظور نگردیدند. با استفاده از نرم افزار SPSS داده ها مورد توصیف و تحلیل قرار گرفتند.

یکی از شایع ترین بیماری های مادرزادی کودکان، ناهنجاری های مادرزادی قلب می باشد. در بین آنو مالی های مادرزادی در شیر خواران، ضایعات سیستم قلبی عروقی بیشترین موارد مرگ و میر را به دنبال دارد. اگرچه در روند ۲۹ ساله آمریکا، میزان مرگ و میر شیر خواران از ۱۷/۷ در هزار به ۹/۸ در هزار تقلیل یافته است، ولی با این وجود میزان موارد مرگ و میر در شیر خواران در ارتباط با ضایعات مادرزادی قلبی کماکان رو به افزایش می باشد، به طوریکه از ۷/۲ درصد به ۷/۷ درصد افزایش یافته است (۱،۲). تقریباً از هر ۱۰۰ مورد تولد زنده، یک نفر به بیماری مادرزادی قلب مبتلا می باشد (۳). شایان ذکر است که ۴۵ نوع بیماری مادرزادی قلب تا کنون شناخته شده است (۴) که نقص دیواره بین بطنی (VSD) شایع ترین آن را به خود اختصاص داده است (۲۵-۲۰ درصد)، پس از این بیماری، نقص دیواره بین دهلیزی (ASD)، باز ماندن مجرای شریانی (PDA)، کوآرکتاسیون آئورت به ترتیب ۱۳-۸ درصد، ۱۱-۶ درصد و ۷-۵ درصد از شیوع بیشتری برخوردار می باشند (۶،۷). انسیدانس بیماری ۰/۸-۰/۵ درصد است و میزان بروز آن در نوزادانی که مرده بدنیا آمده اند ۴-۳ درصد و در سقطها ۲۵-۱۰ درصد و در شیر خواران نارس ۲ درصد می باشد (۸). شیوع بیماری های مادرزادی قلب از کشوری به کشور دیگر متفاوت است. مثلاً شیوع بیماری در آمریکا ۶/۶۱ به ازای ۱۰۰۰ تولد زنده می باشد (۹)، در انگلستان ۳/۱۷ (۱۰)، در فنلاند ۱/۹۵ (۱۱)، در دانمارک ۶/۱۸ (۱۲)، و در سوئد ۳/۵۷ (۱۲)، در استرالیا ۴/۳۱ (۱۴) و در کانادا ۱۲/۵ به ازای ۱۰۰۰ تولد می باشد (۱۵). متأسفانه به علت نبود سیستم ثبت موارد بیمارهای مادرزادی قلب، ارقام صحیحی در خصوص شیوع و بروز این بیماری در ایران وجود ندارد. برخی عوامل مانند سن بالای مادر در دوران بارداری (۷،۱۳،۱۴،۱۷،۱۸)، بیماری های مادر و مصرف دارو در دوران بارداری (۱۸)، نارس بودن نوزاد و فصول خاصی از سال در ایجاد بیماری مادرزادی قلب موثر می باشند (۱۰،۱۸،۱۹،۲۱،۲۲). زمان تشخیص بیماری های مادرزادی قلب از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در حال حاضر در اکثر کشورها، ۹۰ درصد موارد بیماری قبل از تولد توسط آزمایشات ژنتیکی و اکوکاردیوگرافی (اکوی جنین) قابل تشخیص است (۲،۱۹،۲۰). از آنجائیکه

مورد تحلیل پژوهش ( ۷۵/۹ درصد ) بیش از ۲۵۰۰ گرم در موقع تولد وزن داشته‌اند. ۸۶/۲ درصد مادران، ۲۰-۳۵ سال بوده‌اند. ۸۹/۸ درصد از کودکان به آنومالی‌های همراه با بیماری مادرزادی قلب مبتلا نبودند. ۷۸/۸ درصد از بیماران به صورت غیر اتفاقی تشخیص داده شده‌اند. ۹۱/۶ درصد از کودکان سر موعد متولد شده‌اند. ۳۲/۶ درصد از کودکان مبتلا به ناهنجاری مادرزادی قلب، شروع حاملگی مادرشان فصل زمستان بوده است. ۵۳/۷ درصد حداکثر با دو بار معاینه، تشخیص بیماری در آنان مسجل گردید. ۹۴/۶ درصد از مادران در بدو تولد کودک از سلامتی بر خوردار بودند. ۸۰/۶ درصد از واحد مورد تحلیل، خواهر و برادر آنان به بیماری‌های مادرزادی قلب مبتلا نبودند. تاریخچه مثبت بیماری در ۱/۵ درصد از خواهر و برادران کودک نیز محرز گردید (جدول شماره ۲).

به منظور بررسی رابطه بین وزن موقع تولد، سن مادر در موقع تولد، آنومالی‌های همراه، سن زایمان، تولد نوزاد در فصول مختلف سال، سلامت مادر و ضایعه قلبی در سایر فرزندان و نوع ضایعه قلبی در کودکان، از آزمون کای اسکوئر استفاده گردید، آزمون فوق نشان داد که هیچ رابطه معنی‌داری بین متغیرهای فوق و نوع ضایعه قلبی در کودکان وجود ندارد ( $P > 0/05$ ).

## بحث

یافته‌های این تحقیق همانند سایر تحقیقات دیگر گویای این است که پسران از دختران در معرض بیشتری از این بیماری قرار دارند (۲۳،۲۸). یافته‌های این تحقیق گویای این است که اگر چه ۳/۴ درصد کودکان مبتلا به ناهنجاری مادرزادی قلب تا پایان دوره نوزادی تشخیص داده می‌شوند، ولی با این وجود در مقایسه با آمارهای جهانی که ۹۰ درصد از بیماری‌های قلبی قبل از تولد تشخیص داده می‌شود، هنوز اختلاف معنی‌داری وجود دارد، لذا به منظور تشخیص زودرس این بیماری‌ها، انجام مطالعات غربالگری با استفاده از اکو کاردیوگرافی در تشخیص و کنترل این بیماری‌ها از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد.

اگرچه از یافته‌های این تحقیق چنین نتیجه‌گیری می‌گردد که بین تولد نوزاد در فصول خاصی از سال و ناهنجاری‌های مادرزادی قلب رابطه معنی‌داری وجود ندارد، ولی با این وجود، مطالعه ما و مطالعات دیگران گویای این است که کودکانی که در

## یافته‌ها

از کل تعداد کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب که در طی یک سال به درمانگاه قلب مرکز طبی کودکان مراجعه نمودند، ۶۶۵ مورد بیماری ناهنجاری مادرزادی قلب مورد بررسی قرار گرفتند، ۳۷۴ نفر ( ۵۶/۲ درصد ) را پسران و ۲۹۱ ( ۴۳/۸ درصد ) را دختران تشکیل دادند. ۸۲ درصد از واحد مورد پژوهش را شهری‌ها و ۱۸ درصد آن را روستائیان تشکیل می‌دهند. سطح سواد مادران و پدران کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی به ترتیب شهری و روستائی نشان داده شده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. توزیع فراوانی نسبی و مطلق ویژگی‌های دموگرافیک کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب، مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان طی یک سال.

متغیر	تعداد	درصد
<b>جنس</b>		
دختر	۲۹۱	۴۳/۸
پسر	۳۷۴	۵۶/۲
<b>محل زندگی</b>		
شهری	۵۴۵	۸۲
روستائی	۱۲۰	۱۸
<b>سواد مادر</b>		
ابتدائی	۱۷۲	۲۵/۸
سیکل	۲۹۴	۴۴/۲
دیپلم	۱۵۰	۲۲/۶
دانشگاهی	۴۹	۷/۴
<b>سواد پدر</b>		
ابتدائی	۱۳۸	۲۰/۸
سیکل	۲۸۲	۴۲/۴
دیپلم	۱۶۸	۲۵/۳
دانشگاهی	۷۷	۱۱/۶

اطلاعات بدست آمده نشان می‌دهد که ۳۶/۱ درصد از واحد مورد تحلیل به ضایعات دیواره ای مبتلا هستند. میانگین سن تشخیص کودکان  $1/44 \pm 0/10$  بر حسب ماه می‌باشد. اکثریت واحد

## جدول شماره ۲. توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحد مورد پژوهش بر

## حسب متغیر های زمینه‌ای

متغیر	تعداد	درصد
<b>نوع ضایعه</b>		
دریچه ای	۱۳۰	۱۹/۵
دیواره ای	۲۴۰	۳۷/۱
عروقی	۵۶	۸/۴
ترکیبی	۲۳۹	۳۵/۹
<b>وزن موقع تولد</b>		
کم تر از ۲۵۰۰ گرم	۱۶۰	۲۴/۱
بیشتر از ۲۵۰۰ گرم	۵۰۵	۷۵/۹
<b>سن مادر در موقع حاملگی</b>		
کم تر از ۲۰	۶۳	۹/۵
۲۰-۳۵	۵۷۳	۸۶/۲
۳۵+	۲۹	۴/۴
<b>آنومالی همراه</b>		
اسکلتی	۱۸	۲/۷
ژنیتال	۱۲	۱/۸
عصبی - پوستی	۱۳	۲
گوارشی	۱۴	۲/۱
غددی	۱۱	۱/۷
بدون آنومالی	۵۹۷	۸۹/۸
<b>چگونگی تشخیص</b>		
اتفاقی	۱۴۱	۲۱/۲
غیر اتفاقی	۵۲۴	۷۸/۸
<b>سن زایمان</b>		
نرم	۶۰۹	۹۱/۶
بره نرم	۵۶	۸/۴
<b>زمان شروع حاملگی</b>		
بهار	۱۸۹	۲۸/۴
تابستان	۸۲	۱۲/۳
پائیز	۱۷۷	۲۶/۶
زمستان	۲۱۷	۳۲/۶
<b>ویزیت قبل از تشخیص</b>		
دو بار و کمتر	۳۵۷	۵۳/۷
بیشتر از دو بار	۳۰۸	۴۶/۳
<b>سلامت مادر</b>		
بلی	۶۲۹	۹۴/۶
خیر	۳۶	۵/۴
<b>ضایعه قلبی در سایر فرزندان</b>		
بلی	۱۰	۱/۵
خیر	۵۳۶	۸۰/۶
نک فرزندان	۱۱۹	۱۷/۹

فصل تابستان و اوایل پائیز متولد می‌شوند، در معرض خطر بیشتری نسبت به بیماری های مادرزادی قلب می‌باشند. (۲۱،۲۲)، (۱۸، ۲۰).

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که نسبت ناهنجاری‌های غیر قلبی در مقایسه با سایر تحقیقات (۱۰/۲ درصد در مقابل ۲۵-۲۰ درصد) به مراتب کمتر است. برای به دست آوردن دلیل این تفاوت نتایج تحقیقات بیشتری توصیه می‌شود.

برخی از مطالعات اپیدمیولوژی گویای این است که تجمع فامیلی بیماری‌های ناهنجاری‌های قلب گویای دخالت مسایل ژنتیک می‌باشد اما در مطالعه ما این تجمع برابر جمعیت نرمال بوده است لذا امکان مسایل ژنتیک را ابهام‌دار می‌نماید. توصیه می‌شود که مطالعه‌ای غیر از تجمع فامیلی در رابطه با ژنهای مسئول مطالعه شود.

بر خلاف مطالعات رومانو در مورد تأثیر عوامل محیطی خطر ساز در بروز بیماری‌های مادرزادی قلب (۲۴) در این مطالعه علیرغم پرداختن به این عوامل محیطی اطلاعات دقیق و قابل استناد به دست نیامد. لذا اظهار نظر در این مورد امکان‌پذیر نمی‌باشد. از آنجائی که برخی عوامل دیگر مانند ژنتیک و محیط نیز به نوعی ممکن است این بیماری‌ها را تحت تأثیر قرار دهند لذا به منظور بررسی عمیق‌تر رابطه علی نیاز به استفاده از مطالعات مشاهده ای به خصوص مطالعات کوهورت می‌باشد. با توجه به اینکه ۲۱ درصد از بیماران به طور اتفاقی کشف شده‌اند، و از طرف دیگر آمارهای جهانی میزان آن را بین ۵-۳ درصد بیان میکنند (۶) و همچنین ارقام بدست آمده در کشف بیماری در سن دو هفتگی (۳۲/۲ درصد) و یک ماهگی (۴۶/۳ درصد) و سن یکسالگی (۸۳/۵ درصد) در این مطالعه، به منظور اعتلای سطح آگاهی والدین در خصوص نحوه مراجعه آنان به در مانگاه‌های قلب، تشخیص زودرس این بیماری‌ها و توجه پزشکان به انجام دقیق معاینه، لازم است که برای معاینه در بدو تولد، هفته دوم، یک ماهگی و ۶ ماهگی برنامه‌ریزی نمود تا میزان تشخیص زودرس این بیماری‌ها به فرم جهانی نزدیک گردد.

از آنجائی که آمار دقیقی از وضعیت بیماران مبتلا به نقص مادرزادی قلب در کشور وجود ندارد، پیشنهاد می‌گردد به عنوان یک کار اساسی، نظام ثبت موارد نقص‌های مادرزادی قلب

### قدردانی و تشکر

از کلیه همکارانی که به نحوی در این تحقیق ما را یاری نمودند به خصوص پرسنل بخش و درمانگاه قلب، سرکار خانم ثابته و سرکار خانم حمیدی به خاطر همکاری صمیمانه‌شان قدردانی می‌نمائیم.

( Population Based CHD Registration ) در کشور راه‌اندازی گردد تا از روی آن بتوان روند این بیماری‌ها را در کشور اندازه‌گیری نمود. این امر کمک زیادی به برنامه‌های کنترل بیماری‌های مادرزادی قلب در کشور می‌نماید.

### منابع

1. National center for health statistics: Vital statistics of the united states. 1973 vol. 12, Mortality, part A, table 2-15. U.S. Department of health, Education and welfare. Pub HRA 77-1101. Washington: U.S. Government printing, 1977.

2. National center for health statistics: Vital statistics of the United States, 1989, Vol. 2. Mortality, part A, table 2-5, U.S. Department of Health and human services Pub PHS 99-1101. Washington U.S. Government printing office, 1993.

3. -Fauci A and et al. Harrison's principles of internal Medicine, 14<sup>th</sup>, ed, McGraw Hill, 1998, 1305-6.

4. Perloff JK. The clinical recognition of congenital heart diseases, 3<sup>rd</sup> Ed, Philadelphia, Saunders, 1991.

5. -American heart association. Congenital cardiovascular disease statistics, 2000.

6. Behrman RE, Kliegman RM. Text book of pediatrics-Nelson. 16<sup>th</sup> edition, USA, Saunders WB, 2000; 1362-1363.

7. Boughman JA et al. Perspective in pediatrics cardiology, Vol. 4, epidemiology congenital heart disease: the Baltimur Washington infant study, 1981-1989, and 123-67.

8. Gillum RF. Epidemiology of congenital heart disease in the united state, Am Heart J, 127:919, 1994.

9. Fixler DE and et al. Trend in congenital heart disease in Dallas county birth. 1971-1984, circulation 1990; 81:137-142.

10. Macmahom M, mckeownt T and Records RG. The incidence and life expectation of children with

congenital heart disease. Br Heart J, 1953; 15:121-129.

11. Landtman B. Epidemiological aspects of congenital heart disease, Acta Pediatr Scand. 1965; 54:467-473.

12. Laursen HB, Some epidemiological aspects of congenital heart disease in Denmark. Acta Pediatr Scand. 198; 69:619-624.

13. Pradat P. Epidemiology congenital heart defect in Sweden. 1981-1986. J Epidemiol Comm Health 1992; 46:211-215.

14. Kid SA, Lan CP and mc crecle Rn. The incidence of congenital heart defects in the first year of life. J Pediatr child Health, 1993; 29:344-349.

15. Roy DI, Mcintyrel, Human DG et al. Trend in the prevalence of congenital heart disease comprehensive observation over a 24 year period in a defined region of Canada. Can J Cardiol, 1994; 10(18): 821-826.

16. Heinone OP. Risk factors for congenital heart disease: a prospective study in birth defect, risks and consequences, New York; Academic Press, 1976:221-264.

17. Polani PE, Campell M. An etiological study of congenital heart disease. Ann Hum Gent, 1994-1995; 19:209-230.

18. Meitiner OS, Reiner MI, NADAS as. Seasonal incidence of coaraction of the Aportha. Br Heart J 1970; 32:103-107.

19. Carlgren LE. The incidence of congenital heart disease in Gothenburg. Proc Asso Eur Pediatr Cardiol. 1969; 5:2-8.

20. Rothman KJ, Fyler DC. Association congenital heart disease with season and population density. Tetralogy 1976; 13:29-34.

21. Rothman Kj, Fyler DC. Seasonal occurrence of complex ventricular septal defects. *Lancet*. July 24, 1974; 193-197.
22. Rose V, Hewitt D, Milner J. Seasonal influences of the Risk of cardiac malformation: nature of problem and some results from a study of 10077 cases: *Int J Epidemiol*, 1972; 235-244.
23. Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol*, 2001, 28(1):1-10.
24. Romano et al. The risk for congenital heart defects in offspring of individual with congenital heart defects. *Clin Genet*, 2001, 59(5): 325-329.
25. Wray J and Senky T. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart*, 2001, 85(6): 687-91.
26. Bassili A et al. Risk factors for congenital heart diseases in Alexandria. Egypt. *Eur J Epidemiol*, 2000, 16(9): 805-14.
27. Gelb D. Genetic basis of syndromes associated with congenital heart disease. *European Cardiol*, 2001, 16(3):188-94.
28. Sampy F, Pinot FF. The sex distribution of congenital cardiopathies. *Acta Med Port*: 1994, July-Aug; 7(7-8): 413-418.