

A külső fül fejlődési rendellenességeinek kóroki tényezői

Doktori tézisek

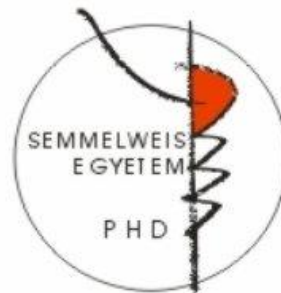
Dr. Paput László

Honvéd Kórház - Állami Egészségügyi Központ, Budapest

Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bánhidly Ferenc egyetemi docens, med. habil., Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Becske Miklós oszt. vez. főorvos, az orvostudomány kandidátusa

Dr. Győrffy Balázs tudományos főmunkatárs SE.I. Gyermekklinika,
Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Fürst Zsuzsanna egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Kocsis Judit osztályvezető egyetemi adjunktus, Ph.D.

Dr. Pólus Károly c. egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa

Budapest, 2011

Bevezetés

Klinikus fül-orr-gégész szakorvosként sok örömet találok betegeim kezelésében. Legkedvesebb szakmai területem a rekonstrukciós fej-nyaksebészet, amelyen belül az egyik legnehezebb feladatnak tekinthető a fül rendellenességben szenvedők sebészi ellátása. Ugyanakkor mindig éreztem, hogy érdemes lenne megérteni a rendellenességek létrejöttének eredetét és elősegíteni megelőzésüket. Tudjuk, hogy a fül fejlődési rendellenességek orvosi-sebészi ellátása gyakran nem a legtökéletesebb esztétikai végeredményt biztosítja. Itt különösen igaz az elvárás: a megelőzés jobb, mint orvosi-sebészi kezelésük. Éppen ezért választottam PhD témául a fül rendellenességek kórerediti vizsgálatát.

PhD értekezésem *Bevezetésében* igazolni kívánom a teratológia és genetika szakterületén megszerzett tudásomat. A *Célkitűzések* a külső fül CA-k kórereditének lehetséges oki tényezőit célozzák meg az epidemiológiai jellemzők, a karakterisztikai minták, a teratogén és genetikai okok, az anyai megbetegedések, és az anya gyógyszeres kezelése és a fokozott kockázat közti összefüggés vizsgálatával. A *Vizsgálati anyag és módszer* alapján érhetőek meg kutatásai eredményeink. Az *Eredmények és megbeszélésük* fejezetben csak kutatásaim legfontosabb eredményeit foglalom össze röviden, mivel ezek minden részlete a mellékelt közleményekben megtalálható. Éppen ezért az irodalom jegyzékben is csak a PhD értekezésem alapjául szolgáló publikációimat közlöm, mivel a más szerzők vizsgálataira történő hivatkozások a közleményekben megtalálhatók. Végül a *Következtetés* fejezetben kutatásaink leglényegesebb elméleti felismeréseit és gyakorlati hasznú tanulságait foglalom össze.

A PhD értekezésemhez kapcsoló közleményeimet, témavezetőmmel, Dr. Bánhidy Ferencsel egyetértésben elsőként nemzetközi szaklapokban kívántuk megjelentetni. A fül fejlődési rendellenességei nem tartoznak a divatos kutatási témák közé, nehéz volt ezért olyan szakembereket találni, akik munkáimat kritikusan értékelhették volna. A kiválasztott nemzetközi folyóiratok lektorai azonban képesek voltak hasznos kritikájukkal segíteni a végleges kézirat ezek figyelembe vételével történő megjelenését. Ezen túl értékelték is a magyar népességre alapozott és a korszerű epidemiológiai elvek

alapján végzett kutatásaimat. E munkáim fontosabb gyakorlati hasznú eredményeit hazai és nemzetközi kongresszusokon előadtam, illetve szándékozom előadni, továbbá magyar közleményekben is közzé teszem.

Reményeim szerint kutatási eredményeim nemcsak az én szakmai munkám színvonalának javulását segítik elő, de hozzájárulhatnak a fül rendellenességek kóreredetének jobb megértéséhez és ezek révén megelőzésükhöz itthon és világszerte.

Célkitűzések

A külső fül közepes gyakoriságú fejlődési rendellenességeinek (nemzetközi megnevezésük: congenitalis abnormitas, ennek CA rövidítését használom a továbbiakban) kóreredete kevésbé ismert, ezért az optimális orvosi megoldásnak tekinthető megelőzésükre nincs mód. Így csak a lehetséges hallásrehabilitációra és a sebészi-, vagy egyéb esztétikai korrekciójukra vállalkozhatunk, több-kevesebb sikerrel. PhD témám célja ezért a fül CA-k kóreredetének vizsgálata volt, hogy a kórokok felismerése révén elősegíthessük megelőzésüket.

1.-A CA születéskori gyakoriságának megállapítása Magyarországon.

Célul tűztük ki azon magyar esetek epidemiológiai jellemzőinek leírását, akik izolált vagy multiplex-szindrómás külső fül abnormalitással születtek. A külső fül CA születéskori gyakoriságának vizsgálata Magyarországon előkészít egy populáción alapuló eset-kontroll tanulmányt, amely feltárja a lehetséges oki tényezőket a microtia/anotia eredetében.

2.-A külső fül CA-k kiértékelése.

A CA összetevőként microtia/anotia-t is magába foglaló, nem besorolt multiplex veleszületett rendellenességek kiértékelése, abból a célból, hogy megállapítsuk más, egymással kapcsolódó CA összetevők karakterisztikai mintáit és, hogy megkíséreljük egy úgynevezett regiszter diagnózis felállítását a kapcsolt CA-k mintái alapján, illetve, hogy

ösztönözzük egy nemzetközi regiszter létrehozását a microtia/anotia-t magába foglaló, nem besorolt, multiplex CA esetekre.

3.- Az külső fül CA-k lehetséges teratogén és genetikai okainak feltárása.

4.- Az anyák terhesség alatti megbetegedéseinek és a gyermekek külső fül CA fokozott kockázata közötti összefüggés vizsgálata.

5.- Az anya gyógyszeres kezelése és a gyermekben kialakuló külső fül CA fokozott kockázata közti összefüggés vizsgálata.

Vizsgálati anyag és módszer

A magyarországi Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF) világviszonylatban is egyedül álló nagyságú és minőségű anyagát vizsgáltam, amely kutatás céljából minden szakember rendelkezésére áll. PhD értekezésemben az 1980 és 1996 közötti 17 év adatait értékeltem, mivel ezt követően megváltoztatták az adatgyűjtés módszerét.

A CA-val sújtott *eseteket* a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásából (VRONY) választják ki, és a legkorszerűbb nemzetközi ajánlásoknak megfelelően csoportosítják az egyes CA-egységeket.

A VRONY-t lényegében 1962-ben hozták létre, mivel az Egészségügyi Minisztérium rendeletben kötelezte az orvosokat a születéskor, illetve a csecsemők egy éves koráig a felismert CA-k bejelentésére és ez 1970-től az Országos Közegészségügyi Intézetben, Dr. Czeizel Endre vezetésével működött.

A CA-s esetek bejelentése *több forrásból* történt, ezek közül három volt a legfontosabb: (I) A *szülész* szakorvosok, mivel Magyarországon lényegében minden szülés kórházban, az ő felügyeletük mellett történik. (II) A *gyermekgyógyászok*, akik egyrészt a nagyobb szülészeti intézmények neonatológusaként minden újszülöttet megvizsgálják, másrészt a CA-s esetek ellátása később gyermekgyógyászati intézményekben (beleértve a sebészeteket, kardiológiákat, ortopédiákat, stb.) történik. (III) Ha

CA-s újszülött-csecsemő elhunyt, kötelezően boncolásra került, így a *kórbonctani* intézményektől a szükséges információk megkaphatók voltak. E három legfontosabb bejelentési forrás mellett elvileg (IV) minden orvos kötelessége a CA-s esetek bejelentése, ha észlelnek ilyeneket, és ennek a körzeti orvosok sokszor eleget is tettek. (V) 1984-től még egy fontos bejelentési forrás segítette a VRONY-t, addigra kialakultak Magyarországon a magzati diagnosztikai központok és az ott felismert magzati rendellenességeket is be kellett jelenteni. Így az esetek lehetnek élve- vagy halva szülöttek, illetve a magzati diagnosztika után a terhesség, második, esetleg harmadik trimeszterében megszakításra kerülő magzatok.

A CA-k kiválasztásukkor három szempont érvényesül: (1) Csak azok az esetek kerülnek be a VRONY-ból a FREKF-be, akiknek a születése, illetve a terhesség megszakítása és a bejelentés között három hónapnál rövidebb idő telt el. Ez a rövid időintervallum a diagnózis és az adatkérés között növeli az adatgyűjtés pontosságát, és csökkenti az anya visszaemlékezése miatti torzítást. Így a VRONY-ból a bejelentett CA-s esetek 77%-a került be a FREKF-be, a kimaradottak döntő többségének enyhe CA-ja volt. (2) Nem vették át a VRONY-ból 3 olyan enyhe CA-egységet, amely gyakori, és amelynek a kóreredete elég jól ismert, ráadásul nincs különösebb klinikai jelentősége. Ezek az Ortolani-pozitivitásra alapozott csípőficam-hajlamosok, a congenitális inguinális sérvések és a nagy haemangiomasok. (3) A génmutációk és a kromoszóma-aberrációk (kivéve a Down kórt) okozta kórképeket is kihagyták a FREKF adatbázisából, mivel ezek kóroka ismert, ráadásul eredetük a fogamzás előtti időszakra vezethető vissza.

A *kontrollok* kiválasztása a Központi Statisztikai Hivatal Népszámlálási Intézetének segítségével történt. A kontroll újszülötteknek nem volt CA-ja, és minden esethez általában 2 kontrollt „illesztettek” a nem, a születési hét és a szülők földrajzi régiója alapján.

A szükséges anyai és expozíciós (gyógyszerszedés, anyai betegségek, stb.) adatokat 3 forrásból szerezték be: (I) *Orvosilag dokumentált prospektív* adatok a terhesgondozási könyv és a terhességgel, a szüléssel, valamint az újszülött egészségi állapotával kapcsolatos orvosi dokumentáción (elsősorban zárójelentésen) alapultak. (II) A *retrospektív anyától származó információk* az általuk kitöltött kérdőívből származtak. (III) A

nem válaszolókat védőnők látogatatták meg otthon és begyűjtötték a szükséges információkat

A külső fül CA-k osztályozásakor a humán teratológia korábban összefoglalt alapelveit vettem figyelembe. Első lépésként az izolált és multiplex fül CA-kat választottam szét. Második lépésként az izolált külső fül CA-k 4 típusát különítettem el: (1) microtia II típusa, (2) microtia III típusa, (3) anotia, és (4) komplex fül CA, amikor microtia/anotia a középfül CA-ival társul. (A microtia I típusa, mint minor anomália kimarad ez értékelésből a többi minor fül anomáliával együtt.) Harmadik lépésben a nem-azonosított multiplex fül CA-kat értékeltem a komponens CA-k száma alapján, megkísérelve ennek alapján az ismert CA-szindrómák azonosítását.

Az expozíciós (gyógyszer, anyai betegségek, stb.) hatásokat lehetőleg orvosilag dokumentált prospektív adatok alapján, mindig a külső fül CA-k kritikus időszakában, tehát a terhesség második és harmadik hónapjában értékeltem.

Eredmények

I. A külső fül CA-s esetek gyakorisága és kategória/típus eloszlása

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása adatainak feldolgozásával Magyarországon az izolált külső fül CA-s esetek gyakorisága születésekre számítva 0.30 ezrelék, míg a fül CA-kat is tartalmazó multiplex CA-s (CA-szindrómás és nem-azonosított multiplex CA-s) esetek előfordulása 0.18 ezrelék. Így a fül CA-k a maguk 0.48 ezrelékes születés kori gyakoriságával a közepes gyakoriságú CA-k csoportjába sorolhatók.

A fül CA-s esetek bejelentése sok kívánni valót hagy maga után mind teljességét, mind minőségét (a diagnózisok pontosságát) tekintve. Különösen a multiplex fül CA-k esetében kellene fokozottan törekedni a már ismert CA-szindrómák azonosítására.

Részletesen a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet anyagát értékeltem. A 354 izolált külső fül CA közül 74-nek (20.9%) volt microtia II (enyhe) és 236-nak (66.7%) microtia III (súlyos) típusa, míg anotia csak 24 (6.8%) esetben fordult elő, a komplex fül CA-k csoportjába pedig 20 (5.6%) eset került. A 156 nem-azonosított

multiplex CA közül a bejelentett komponens CA-k alapján 48 esetben (30.8%) lehetőség nyílt az ismert CA-szindrómákba történő besorolásukra.

II. A külső fül CA-s újszülöttek jellegzetességei.

A microtiás esetek enyhe fiú túlsúlyt (53.2%) mutatnak, ezzel szemben az anotiás esetek nemi aránya megfelel a vártnak (50.0%). A komplex fül CA-s esetek fiú többlete (70.0%) már olyan jelentős, hogy ez kóreredetükkel is kapcsolatos lehet. A multiplex CA-s esetekben is sokkal több a fiú (65.4%).

Míg az izolált külső fül CA-s újszülöttek gesztációs ideje nem tér el számottevően a várttól (39.3 hét), születési súlyuk (3 120 gramm) szignifikánsan alacsonyabb volt. Ez a magzatok méhen belüli növekedésének visszamaradását bizonyítja. A multiplex CA-s eseteket ilyen szempontból nem érdemes értékelni, mivel magzati fejlődésüket sokkal inkább a súlyosabb komponens CA-k határozzák meg.

Az izolált microtiák döntő többsége (97.2%) unilaterális megnyilvánulású némi jobb oldali túlsúllyal. Az anotiás esetek egy oldali megjelenése ugyancsak jellemző (91.7%). Ezzel szemben a komplex fül CA-k csaknem kétharmada (63.2%) mindkét oldalt érinti.

A multiplex CA-s esetekben a fül CA-k az esetek egyharmadában (62.2%) egyoldali megnyilvánulásúak voltak, megint csak jobb oldali többlettel.

III. Az izolált külső fül CA-k kóreredeti kutatásának új eredményei

Az izolált külső fül CA-k gyakrabban fordulnak elő magasabb szülési sorrendű és rosszabb szociális helyzetű anyák gyermekeiben, ami kapcsolatban lehet e fejlődési rendellenességek kóreredetével.

Az izolált külső fül CA-k kórereditében az anyák által használt gyógyszerek teratogén hatása nem igazolható.

Az anyai betegségek közül a magas lázzal járó anyai betegségeknek, elsősorban a járványos időszakban előforduló influenzának és másodlagos szövődménnyel járó náthának, valamint az otitis mediának kóreredeti szerepét az izolált külső fül CA-k kór-

eredetében sikerült bizonyítanom. Ezeknek az anyai betegségeknek maternális teratogén hatása azonban megfelelő gyógyszerkezeléssel csökkenthető volt.

Az izolált fül CA-k létrejöttében elsőként igazoltam az ún. multifaktoriális kóreredetet, vagyis a poligénes hajlam és azt a provokáló ártalmas külső hatások interakciójának a szerepét. A Galton-szabályok alapján az első-fokú rokonokban várt családi halmozódás és a talált szülői/testvéri érintettség ugyanis szignifikánsan nem tért el egymástól.

IV. A multiplex fül CA kóreredeti kutatásának új eredményei

Az anyák szegénysége, vagyis alacsonyabb szociális helyzete a multiplex fül CA kategóriában is igazolható volt.

A fül CA-k kritikus időszakában alkalmazott orális hydroxyethylrutosidea kezelés 9-szeresére növelte egy specifikus komponens CA-kból álló multiplex CA, vagyis CA-szindróma kockázatát.

Az anyai betegségek közül kettőnek kóroki szerepére derült fény kutatásaink során. Az egyik csoportba megint a magas lázzal járó anyai betegségek sorolhatóak be. Az influenza és másodlagos szövődmények miatt magas lázzal járó náthák esetében, ha ez a terhesség második és/vagy harmadik hónapjában fordult elő, a multiplex fül CA-k gyakorisága is jelentősen megnőtt. A magas láz tehát azon kivételes human teratogén hatások közé sorolható, amely mind izolált, mind multiplex CA-kat képes előidézni. A másik betegség magzati varicella betegség, ami jellegzetes CA-szindrómát okozhat, aminek összetevője lehet a bőrhegesedés másodlagos következményként kialakuló microtia is.

Következtetések

Az izolált külső fül CA-k eseteknek csak egy kis részében észleltünk családi halmozódást (kongenitális fülrendellenesség korábbi vagy újbóli előfordulása elsőfokú rokonoknál). Korábban ugyan közöltek autószóm domináns és autószóm recesszív öröklődésmentet mutató családokat, de egyértelműnek látszik, hogy az izolált külső fül

CA-k esetek csak elenyésző hányadának vannak genetikai okai. A családi halmozódás mintázata alapján multifaktoriális eredet merül fel, poligénes predispozíció és környezeti tényezők kölcsönhatásával. Az észlelt esetek száma nem különbözött szignifikánsan a multifaktoriális etiológiai modell alapján várt számtól. Tehát az izolált külső fül CA-kat multifaktoriális eredetűnek tartjuk.

Az multiplex fül CA esetek körében nem észleltünk családi halmozódást, ellenkezőleg a kongenitális rendellenességekből álló szindrómákat általában kromoszóma rendellenességek és mutáns major gének, valamint teratogén tényezők okozzák. A kromoszóma rendellenességeket azonban kizártuk a vizsgálatból, mivel a kizárási kritériumai közé tartozott. Az ún. 'regiszter diagnózisaink' alapján felmerült, hogy egyes többszörös kongenitális rendellenességből álló szindrómákat mutáns major gének okozták, amelyeknek legtöbbször autószóm domináns öröklődésmenete volt. Az észlelt esetek új mutációk következményei lehettek, mivel a szülők nem voltak érintettek és a testvéreknél sem fordultak elő. A legtöbb teratogén tényező, pl. a magzati varicella betegség nem ismétlődik testvéreknél az immunizáció kialakulása miatt.

Összefoglalva az izolált külső fül CA-k eredete alapvetően a multifaktoriális modellel magyarázható (gén-környezet kölcsönhatás). Ezt a kongenitális rendellenességet genetikai (poligénes) hajlam talaján kiválthatja az anyai betegségekkel együtt járó magas láz, amely lázcsillapítókkal megelőzhető. A komplex fül CA-k eredete heterogén, de nagyrészt mutáns major gének, kromoszóma rendellenességek és teratogén tényezők okozhatják.

A külső fül CA-k megelőzésének lehetőségei

Mind az izolált, mind a multiplex fül CA-k esetében szembetűnő az anyák rosszabb szociális helyzete, aminek javítása e CA-csoport csökkenéséhez is hozzá járulna. Ez azonban nem orvosi, hanem társadalmi kérdés.

Az izolált fül CA-k kórereditében a magas lázzal járó anyai betegségek tekinthetők a legfőbb ismert kóroknak, azonban mint ezt a vizsgálatom is igazolta, ennek teratogén

hatása megfelelő lázcsillapító gyógyszerekkel megelőzhető. Az otitis media komplex fül CA-kat okozó hatása is megfelelő antibiotikum kezeléssel kivédhető. Mindezek felhívják arra a figyelmet, hogy a gyógyszerek teratogenitásának jelenlegi eltúlzása, és az emiatti kezelések elmaradása a szükséges esetekben feltehetően több kárt idéz elő, mint a ritka humán teratogén gyógyszerek.

Az antiepileptikumok összefüggése a fejlődési rendellenességek kialakulásának magasabb kockázatával közismert. Adatainkból látható, hogy az antiepileptikum-asszociált fejlődési rendellenességek spektrumába beletartozik a több szervrendszert is érintő anotia/microtia esetek is. A multiplex fül CA-s esetek vizsgálatakor igazoltam, hogy a hydroxyethylrutosidea (Venoruton) orális adása a terhesség II. és/vagy III. hónapjában jelentősen növeli egy jellemző megnyilvánulású CA-szindróma kockázatát, aminek legfontosabb komponense az anotia vagy microtia. E szerint ezt a gyógyszert is be kell sorolni a human teratogének mintegy 45 gyógyszert magába foglaló listájába, és kerülni kell alkalmazását a terhesség II. és III. hónapjában.

Ezen túl, minden olyan terhességre készülő nőnek, aki korábban nem esett át bárányhimlőn, erőteljesen ajánlani kell a varicella-oltást, hogy a terhesség alatti megbetegedések miatti multiplex fül CA-k megelőzhetőek legyenek.

A fül CA-k esetében is helyes lenne tehát a modern orvoslás vezéreszméjét érvényesíteni, miszerint a megelőzés lényegesen eredményesebb, mint a rendellenességek bizonytalan kimenetelű kezelése.

A PhD értekezésem eredményeit tartalmazó publikációk

1. Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE. Prevalence at birth of congenital abnormalities of external ears in Hungary. *Cent Eur J Med* 2011; 8: 341-348.
2. Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE. Distribution of associated component abnormalities in cases with unclassified multiple (“syndromic”) anotia/microtia *Int J Pediat Otolaryng* 2011; 75: 639-647.
3. Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE. Maternal characteristics and birth outcomes of pregnant women who had offspring with congenital ear abnormalities – a population-based case-control study. *J Mat-Fetal Neonat Med* 2011; 24: 1-8.
4. Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE. Association of drug treatment in pregnant women with the risk of external ear congenital abnormalities in their offspring: A population-based case-control study. *Congenit Anom* 2011; 51: 126-137.
5. Paput L, Czeizel AE, Bánhidly F. Maternal diseases and risk of isolated ear abnormalities in their children. *Cent Eur J Publ Health*, 2011; 19: 128-134.
6. Czeizel AE, Dudas I, Paput L, Bánhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate or multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011 in press, 33776, DOI 101159000330776
7. Paput L, Falvai J, Bánhidly F. Az anotiát és microtiát kísérő többszörös fejlődési rendellenességek eloszlása. *Hung Med J*, 2011; 35:1399- 1416.

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm Dr. Czeizel Endre orvos genetikusnak, az orvostudományok doktorának munkámban nyújtott elengedhetetlen segítségét, azt, hogy szuggesztív erővel felkeltette érdeklődésemet a fül fejlődési rendellenességei iránt, és felhívta figyelmemet a kórokok megismerése mögött rejlő hallatlan lehetőségekre a megelőzés tekintetében. Hasznos tanácsaival elindított a gyakorló fül-orr-gégész számára nem szokványos epidemiológiai-, genetikai-, farmakológiai- és statisztikai elemzések világában, rendelkezésemre bocsátotta a VRONY adatait vizsgálatunkhoz. és a kiértékelésében mindenkor számíthattam a tapasztalataira, ha elakadtam, segítette és vezette munkámat.

Nagyon köszönöm témavezetőm Dr. Bánhidly Ferenc egyetemi docens úrnak mindenkor támogatását. Szeretnék köszönetet mondani a közös munkáért és a segítségért, amit az elméleti és gyakorlati munkámban messze témavezetői kötelezettségén felül nyújtott.

Köszönetemet fejezem ki minden jelenlegi munkatársamnak a Honvéd Kórház - Állami Egészségügyi Központ Fül-Orr-Gége és Fej-Nyaksebészeti Osztályán, akik segítettek a PhD. programban való részvételemet és tolerálták az ezzel járó rendszeres távolléteket.

Köszönettel tartozom volt munkahelyeim vezetőinek, hogy tanítványuk lehettem. Az Országos Onkológiai Intézetben Dr. Bánhidly Ferenc professzor úrnak, aki a fejnyaksebészettel fertőzött meg és majdan kísérté későbbi pályámat, és a Flór Ferenc Kórházban Dr. Becske Miklós tanár úrnak, aki elnéző szigorral avatott be a fül-orr-gégészeti alapjaiba, majd a mütői titkok rejtelseibe. A mindennapi igényes szakmai munka és a betegekhez való emberi hozzáállás alapmércéjét mutatták meg nekem és jelentik ma is számomra.

Köszönöm Puho H. Erzsébetnek az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségét.

Hálásan köszönöm családomnak a támogatását és a türelmét.